

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon
Hastalıkları Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Recep Öztürk

HAYAT KADINLARI İLE
NORMAL SEKSÜEL AKTİF KADINLARDA HERPES
SİMPLİKS VİRUS TİP 2 (HSV-2) PREVALANSININ
KARŞILAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Özlem AYDIN

İstanbul - 2000

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman mesleki engin bilgi ve birikimleriyle bana ışık tutan sayın hocalarım Prof. Dr. Yıldırım Aktuğlu ve Prof. Dr. Ayhan Yücel'e teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim ve tez çalışmam boyunca sürekli olarak yardımlarını ve desteğini gördüğüm, bilgilerinden yararlandığım çalışmamın her aşamasında ısrarlı ve araştırmacı kişiliği ile bana ışık tutan danışman hocam sayın Prof. Dr. Recep Öztürk'e teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmam sırasında sürekli desteğini gördüğüm bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocam sayın Prof. Dr. Kemal Altaş'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimimin büyük bir bölümünde yetişmemde emekleri geçen Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD'nda görev yapan sayın hocalarım Prof. Dr. Yaşar Bağdatlı, Prof. Dr. Müzeyyen Mamal Torun, Prof. Dr. Mustafa Samastı, Doç. Dr. Behzat Çalışır'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimin son bir yılında birlikte çalıştığım ve bu süre içinde klinik bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her zaman desteklerini gördüğüm sayın hocalarım Doç. Dr. Fehmi Tabak, Doç. Dr. Ali Mert ve Uzm. Dr. Ali Dumankar'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmam sırasında yardımlarını gördüğüm Karaköy Genelevi Muayeneevi doktoru sayın Op. Dr. Köksal Hacı ve hemşire Ünzile Pekmezci'ye teşekkür ederim.

Anabilim Dalında çalıştığım süre içinde ilgi ve yardımlarını esirgemeyen asistan ve hemşire arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimimin tüm zor anlarında yanımda olan, her zaman yardım ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Op. Dr. Murat Aydın'a teşekkür ederim.

Dr. Özlem Aydın

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL ve METOT	25
BULGULAR	27
TARTIŞMA	32
SONUÇ.....	39
ÖZET	40
SUMMARY	41
KAYNAKLAR	42

GİRİŞ

Dünya üzerinde genital herpes sıklığı ve önemi giderek artmaktadır.^{3,19,28,36,43,49} Enfeksiyonun toplumda yaygın olarak bulunmasında rol oynayan temel faktör, tanı konulmamış genital herpesli kişilerin enfekte kişiler arasında büyük bir bölümü oluşturmasıdır.⁴⁹

HSV-1 ve HSV-2 olarak tanımlanmış iki tipi bulunan Herpes simplex virusları insanlarda çok çeşitli enfeksiyonlar yapabilme özelliklerinin yanısıra, latent olarak uzun süre kalabilme ve zaman içerisinde reaktive olarak rekürrent hastalık oluşturabilme özelliklerine sahiptirler. Enfeksiyonun bulaşma yolu her iki tip virusta da direkt temas ve enfekte sekresyonlar iledir.²⁷ HSV-1 sıklıkla oral, HSV-2 ise genital lezyonlara neden olmaktadır; ancak, genital bölgeden izole edilen herpes viruslarının üçte birini HSV-1, oral kaviteden elde edilen virusların bir kısmını da HSV-2 oluşturmaktadır.³³

Genital herpes, klasik olarak cinsel ilişki ile yayılım gösterdiğinden, bulaşması genellikle puberteden sonra olur. Hastalığın bulaşması toplumlara ve seksüel davranış özelliklerine göre değişmekle birlikte hastalığı en yüksek oranda taşıyan grup hayat kadınlardır.^{12,27,40,43,48} HSV-2 enfeksiyonlarının sıkça görüldüğü toplumlarda, cinsel temasla geçen diğer hastalıklar ve HIV enfeksiyonlarının kazanılma riskini artırması sebebiyle önemi büyüktür.^{1,19,21,24,30,34,39,40,43}

Herpes simplex virüs tip 2 enfeksiyonları tipik olarak genital bölgeyi tutarak, erişkinlerde veziküllü ülseratif lezyonlar, yeni doğanlarda ve immün sistemi baskılanmış kişilerde ciddi sistemik hastalıklar yapmaktadır.^{25,48,49} Bu genital ülserler çok ağrılıdır, çoğu kez ateş, bitkinlik, dizüri ve kasıkta lenfadenopati ile birlikte dir. Hastaların yaklaşık olarak % 20'sinde ekstragenital lezyonlar, %10-30'unda da aseptik menenjit gibi komplikasyonlar görülmektedir.^{27,31,39,49}

Herpes enfeksiyonlarının teşhisinde klasik (tipe özgül olmayan) serolojik yöntemlerin kullanılması, HSV-1 ve HSV-2 viruslarının genetik olarak yüksek oranda homolog olmaları ve gelişen antikorların birbirleri ile çapraz reaksiyon vermeleri sebebiyle tanıda karışıklığa yol açmaktadır. Bu açıdan tanı konulmamış semptomlu; genital ülserli kişiler hastalığı bulaştırabileceği gibi, semptomsuz ülserli ya da ülersiz taşıyıcı olan kişiler de hastalığı bulaştırabildikleri için toplumun tipe özgül glikoprotein G (gG) antikor düzeyinin Enzim linked immunoabsorbant assay (ELISA) yöntemi ile taranması, hastalığın sıklığını belirlemede ve buna yönelik tedbir almada anlamlıdır.²

Türkiye’de genital herpes enfeksiyonlarının yaygınlığının derecesini tam olarak bilmiyoruz. Bu konuda çeşitli serolojik çalışmalar yapılmış olmakla birlikte, kullanılan kitlerin tipe özgül olmaması sebebiyle kesin bir sonuca varılamamaktadır.

Biz bu çalışmayla, İstanbul’da HSV-2 için yüksek risk taşıyan 92 genelev çalışanında ve düşük risk grubunda yer alan tek eşli 92 kadında ELISA yöntemi ile HSV-2 tipe özgül IgM ve IgG antikor düzeylerini araştırarak, HSV-2 enfeksiyonunun yaygınlığını belirlemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Tarihçe

Herpes simplex enfeksiyonları ile ilgili ilk bilgiler eski Yunan dönemine kadar uzanmaktadır. Yunan bilimciler içinde özellikle Hippocrates ilk olarak cilt lezyonlarının yavaş ilerleyen karakterini belirtmek üzere “herpes” kelimesini kullanmıştır. Herodotes, ağız ülserleri ve dudaktaki veziküllerin ateşle ilişkisini anlatan “herpes febrilis” deyimini ortaya atmıştır. Galen’de, benzer şekilde orijinal gözlemleri ile vücuttaki lezyonların kendi kendine kaybolduğunu bildiren “herpes excretins” terimini kullanmıştır. Bu şekilde 19’ncü ve 20’inci yüzyıla kadar ortaya atılan ve küçük benzerlikler taşıyan açıklamalar yapılmıştır. Hatta Wildy rekürrent labial lezyonların Shakespeare’in yazılarında da olduğunu kaydetmiştir.⁴⁹

18’nci yüzyılda Kral XIV’ncü Louis’nin doktoru olan Astruc herpetik lezyonların genital enfeksiyonlarla ilişkisini göstermiştir. 19’ncü yüzyıl başlarında ise herpetik enfeksiyonların veziküler lezyonlarla karakterize olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte 1893 yılında, kaynağında belirtildiği üzere Vidal, HSV enfeksiyonlarının kişiden kişiye bulaştığını göstermiştir.⁴⁹

20’nci yüzyılın başlarında yapılan histopatolojik çalışmalarda multinükleer dev hücrenin enfeksiyonla ilişkisi açıklanmış ve enfeksiyonun insandan tavşan korneasına bulaştırılabildiğini gösteren çalışma yapılmıştır. 1960 yılında hastalığın biyolojik alevlenmeleri ve insandaki doğal seyri bildirilmiştir. Konakdaki HSV enfeksiyonlarının dağılımına ait bilgiler, tavuk embriyosu, çeşitli laboratuvar hayvanları üzerinde ve hücre kültürleri ile geliştirilmiştir.^{27,49}

Etyoloji

Herpes simplex virüsleri, Herpesviridae ailesinin Alphaherpesvirine grubunda yer alırlar. Herpesviridae ailesindeki virüsler DNA’lı, kapsidleri kübik simetrik ve 162 kapsomerlidirler.^{27,47,49} Tablo 1’de insan herpes virüsleri gösterilmiştir :^{10,37}

İNSAN HERPES VİRUSLARI

Virus	Alt Aile	Bilinen Adı
Human herpes virus 1	Alfa	Herpes simplex virus (HSV 1)
Human herpes virus 2	Alfa	Herpes simplex virus (HSV 2)
Human herpes virus 3	Alfa	Varicella-zoster virus (VZV)
Human herpes virus 4	Gama	Epstein-Barr virus (EBV)
Human herpes virus 5	Beta	Cytomegalo virus (CMV)
Human herpes virus 6	Beta	HHV 6
Human herpes virus7	Beta	HHV 7
Human herpes virus 8	Gama	HHV8

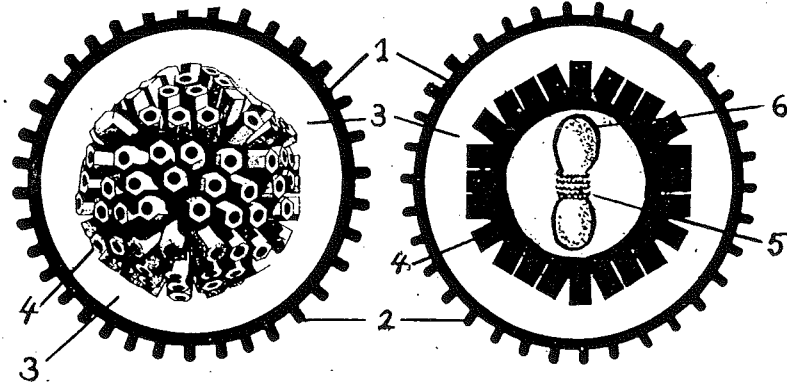
Tablo 1.İnsanda hastalık yapan herpes viruslarının sınıflandırılması^{10,37}

İnsan herpes virüs grubundaki üyelerin çoğu kendi DNA'larını konak hücrelerine entegre ederek lenfoid hücrelerde, ya da santral sinir sistemi gangliyonlarında latent enfeksiyon ve reaktive olarak da rekürrent enfeksiyon oluşturabilme özelliğine sahiptirler. Genellikle primer enfeksiyon rekürrent enfeksiyondan daha şiddetlidir. Bu gruptaki virüsler tarafından oluşturulan primer enfeksiyon genç erişkin ve erişkinlerde çocukluk çağındakine göre daha ağır seyreder.³³

Virusun Yapısı

HSV 200 nm çapında , lipid zarflı büyük bir DNA virüsüdür. HSV virionu dört kısımdan oluşur:^{47,49}

1. Viral çift sarmallı DNA içeren çekirdek
2. Yirmi yüzü olan ikozahedral bir kapsid
3. Tegument adı verilen şekilsiz, protein tabaka
4. Glikoprotein ve lipid içeren bir dış zarf



Şekil 1. Herpes virusun şeması

1: Zarf 2: Peplomer 3: Tegumentum 4: Kapsomer 5: DNA 6:Protein⁴⁷

Zarf; kapsid ve tegumentin çevresinde on bir adet glikozile edilmiş ve pek çok sayıda glikozile edilmemiş viral proteinden oluşur.^{10,49} Tegument tabakası, enfekte hücre içinde viral transkripsiyonu başlatma ve konağa ait proteinlerin yapımını durdurmada rol alır.⁴⁴ Tegumentin kalınlığı enfekte hücrede virusun yerleşimine göre değişiklik gösterir.¹⁰

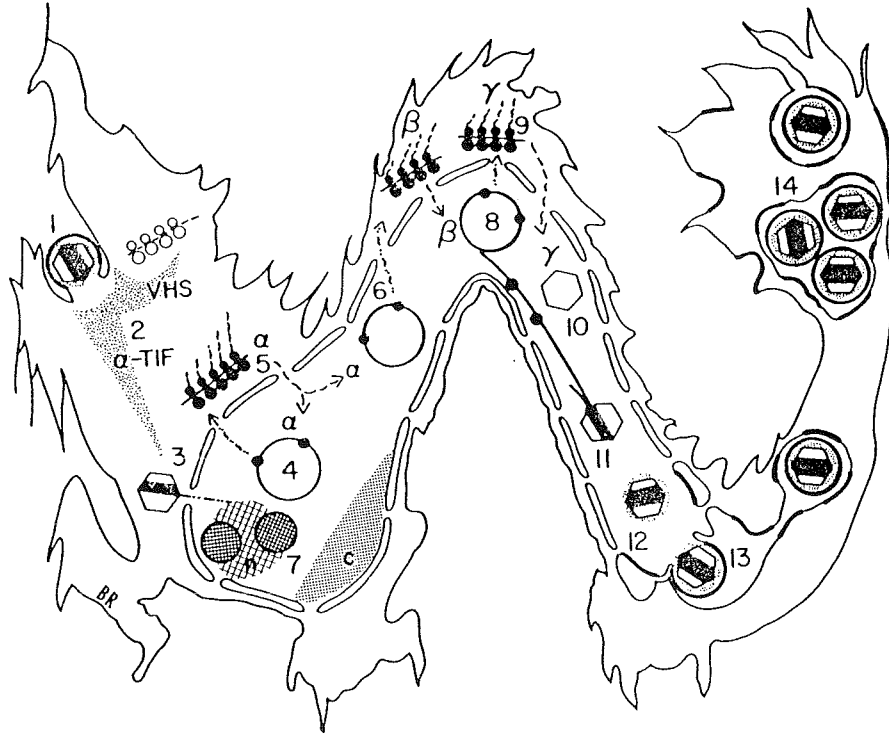
HSV'ları, eter gibi lipid çözücülerde, UV ve ısı ile inaktive olurlar. -70°C ' da ve daha düşük ısılarda aylarca, $+4^{\circ}\text{C}$ 'da 48 saat canlı kalabilirler, ancak kuru ortamda çabuk inaktive olurlar. Nemli ısı ile 52°C ' da 30 dakikada, kuru sıcak ısı ile 90°C 'da 3 dakikada harap olurlar. HSV'nin bir çok ortak antijeni bulunan fakat; bazı biyolojik özellikleri ve glikoproteinleri ile ayrılabilen iki tipi vardır: HSV-1 ve HSV-2.^{2,27,33,49} Bu iki tip arasında % 50-60 genomik homoloji vardır.^{4,10,36,39,49} HSV-1'de Guanin+Sitozin içeriği % 68 iken HSV-2'de % 69'dur.⁴⁹ Pratikte HSV-1 ve HSV-2 enfeksiyonlarının ayırımı serolojik olarak, tipe özgü glikoprotein (gG) antikorlarının tayini ile yapılabilmektedir.^{27,33} Tablo 2'de tavuk embriyosunun koryoallantoik membrandaki cep büyüklüğü, tavuk embriyosu kültüründeki plak formu, hücre kültürlerindeki dev hücreler, farede tropizm, hücre kültürlerinde heparine ya da ısı değişikliklerine duyarlılık gibi parametreler kullanılarak HSV-1 ve HSV-2 enfeksiyonlarının farklılıkları belirtilmiştir.^{10,27}

ÖZELLİKLERİ	HSV-1	HSV-2
Ürogenital enfeksiyonlar	(%10-30)	(%70-90)
Nongenital enfeksiyonlar		
Herpes Labialis	(%80-90)	(%10-20)
Keratitis	+	-
Dolama (el)	+	+
Ensefalit (erişkin)	+	-
Neonatal enfeksiyon	(%30)	(%70)
Bulaşma	Primer nongenital	Primer genital
Fare- genital veya kas içi	Az nörotrop	Fazla nörotrop
Koryoanlantoik zar da "pock" oluşturma	Küçük	Büyük
Civciv embriyosunda plak oluşturma	-	+
Isıya duyarlılık (40 ⁰ C)	-	+
Heparin duyarlılığı	+	-
İnsan embriyonik böbrek hücrekültüründe sınırsız çoğalma	-	+

Tablo 2. HSV-1 ve HSV-2 arasındaki farklılıklar^{10,27,44}

Virus Replikasyonu

Virus replikasyonunun başlaması için öncelikle viral yüzey glikoproteinlerinin konak hücrelerinin içine penetre olması gereklidir. Bu glikoproteinler içinde on tanesi tanımlanmış olup, bunlar; gB, gC , gD, gE, gG, gH, gI, gK, gL, gM dir. Glikoproteinler virüsü konağın immun yanıtına karşı da korurlar. Bunlardan gC ve gB hücre yüzeyine bağlanma; gD, virusun hücre içerisinde replikasyonun başlamasında rol oynar. Glikoprotein E (gE) ve gI ise güçlü bir Fc reseptörüdür^{10,49}. Şekil 2' de Herpes simplex viruslarının replikasyonu şematik olarak gösterilmiştir:



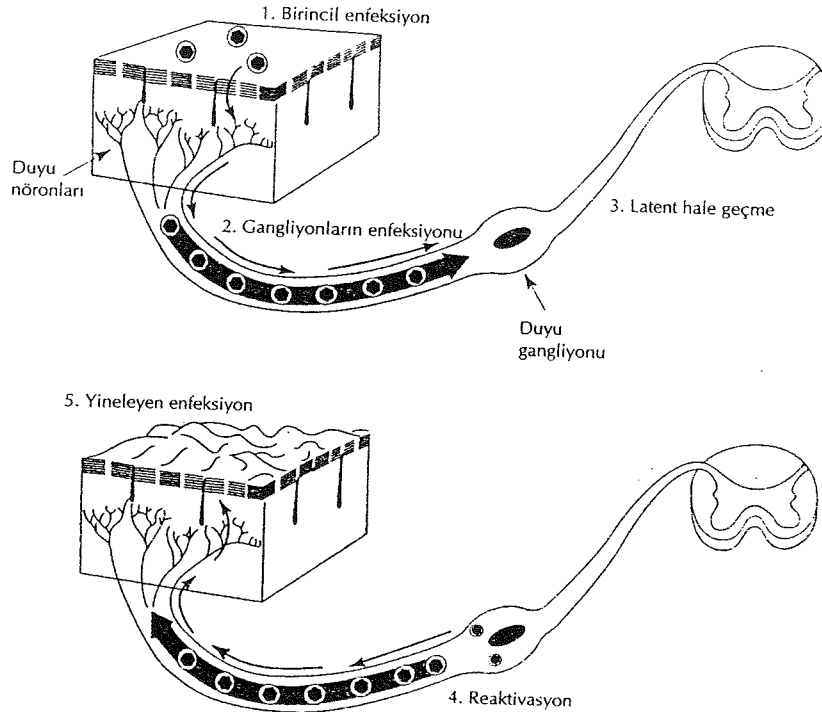
Şekil 2: Replikasyonun şematik gösterimi. 1, Viral zarfın hücre yüzeyine plazma membranı ile bağlanmasını takiben virus enfeksiyonu başlatır. 2, Membranın füzyonu ile viriondan iki protein salınır. Bunlardan VHS, protein sentezini durdurur. (Açık poliribozomlarda RNA kırılır). Alfa TIF (Alfa Trans-inducing Factor) nükleusa taşınır. 3, Kapsidin nükleer pordan transport edildiği durumda viral DNA nükleusta salınır ve hızlıca sirkularize edilir. 4, Alfa TIF; hüresel enzimler tarafından kopyalanan alfa genlerini indükler. 5, Alfa mRNA'lar sitoplazmaya taşınır ve tercüme edilir, proteinler nükleusa taşınır. 6, Beta proteinlerinin sentezinde yeni bir transkripsiyon safhasının rolü vardır. 7, Enfeksiyonun bu safhasında kromatin (c) bozulur ve nükleol dağıldığı halde nükleer membrana doğru kromatin yer değiştirir. 8, Viral DNA baştan sona doğru olan dairesel bir mekanizma ile replike edilir. 9, Transkripsiyon ya da translasyonun yeni bir safhasında ortaya çıkan virusun yapısal proteinlerinden temel (primer) olanını gama proteinler oluşturmaktadır. 10, Kapsid proteinleri boş kapsidi şekillendirirler. 11, Viral DNA'nın her bir bölümü bağlanarak kapside doğru paketlenir. 12, Kapsid yeni proteinlerden oluşan viral DNA'yı içerir. 13, Viral glikoproteinler ve tegument proteinleri birikir ve hücre membranında kaba bir taslak oluşturur. Kapsid, DNA içermektedir. Membranın alt bölgesinde toplanan proteinler bağlanır ve zarfın taslağı oluşur. 14, Zarfdaki proteinler endoplazmik retikulumda toplanır ve ekstraselüler yüzeye taşınırlar.^{10,49}

Nörovirulans ve Latentlik

İnsan herpes virus grubunun tüm üyeleri kendi enfekte ettikleri hücrelerde latent kalabilme özelliğine sahiptirler ve latent periyodun doğal seyri hala tam olarak açıklanamamıştır.^{27,30,31,33,39,42}

Virusun nöronal hücelere girişi için öncelikle post sinaptik alana transportu gereklidir. Girişi takiben hem HSV-1, hem de HSV-2 sinir uçlarını enfekte eder ve transloke olarak retrograd yolla duyu gangliyon hücresinin nükleusuna taşınır (Şekil 3). Sinirlerin enfeksiyonunu takiben viral genom kişide epizomal halde bir yaşam siklusuna girer. Kişisel direnç kırıldığında virus reaktive olur ve anterograd olarak giriş yoluna yakın bir yolla ilerler. Reaktivasyonlar çeşitli lokal ya da sistemik uyarıları takiben gözlenir. Latent virusun reaktivasyonu anterior intakt sinir kökü ve bunu takip eden periferel sinirde ortaya çıkar. Rekürrenslerde hem humoral hem de hücrel immunité varlığı söz konusudur. Rekürrensler spontandır fakat; fiziksel ya da emosyonel stress, ateş, UV ışınlarına maruz kalma, doku hasarı ve immun supresyonla ilişkilidir.^{27,44,49}

Latent virus tek ya da çift taraflı olarak trigeminal, sakral ya da vagal gangliyonlarda tekrar aktif hale geçebilir. Halen virusun latent kalması ve reaktivasyon dönemlerinin mekanizmasına ait fazla bilgi birikimi yoktur.⁴⁹



Şekil 3. HSV enfeksiyonunun şematik olarak gösterimi⁴⁹

Epidemiyoloji

Dünyada HSV enfeksiyonları yaygındır. HSV için hayvan vektör bilinmemekte ve insanlar tek rezervuar olarak bilinmektedir. Direkt temas, enfekte sekresyonlar hastalığın yayılmasında temeli oluşturur. HSV-1 primer olarak oral, HSV-2 de genital sekresyonlarla bulaşır. Bulaşma her iki türle de enfekte kişilerden veya asemptomatik taşıyıcılardan olur. Semptomatik, aktif lezyonlu kişilerde virus titresi daha yüksek olduğundan bulaşma, daha kolay gerçekleşir.^{24,27,33,39,49}

Enfeksiyon insidansını etkileyen herhangi bir mevsimsel farklılık yoktur fakat, enfeksiyon sıklığı HSV-2 için siyah ırkta, bekar olanlarda, düşük sosyoekonomik durum veya seksüel geçişli hastalık anamnezi olanlarda yüksektir. HSV-1 ve HSV-2 enfeksiyonları için yaş dağılımı farklıdır. HSV-1 antikoru çocukluk yaş grubunda yüksekken HSV-2 enfeksiyonu seksüel ilişki yoluyla kazanıldığı için HSV-2 antikoru seksüel aktivite başlamadan önceki yaş grubunda tespit edilemez.^{27,49} Özellikle doğum kontrol hapları ve diğer gebeliği önleyici yöntemlerin geliştirilmesi seksüel aktiviteyi ve buna bağlı olarak da bulaşmayı artırmıştır.³⁹

ABD’nde yılda genital HSV ile enfekte olan yeni vaka sayısı yaklaşık 300-600 bin olarak açıklanmıştır.^{30,41} Tip spesifik antikor kullanılarak yapılan yeni serolojik metodların daha önce geçirilmiş HSV-2 enfeksiyonlarını tespit etmesiyle, 40-60 milyon Amerikalı’nın genital herpes virusü ile enfekte olduğunu düşündürmektedir.^{19,24,44,49}

HSV-2 enfeksiyonu seksüel ilişki ile yayıldığından hastalığı en yüksek oranda taşıyan grup genel kadınlardır.^{27,43,44,49} ABD’nde fahişelerde prevalans %75 iken, Senegal’de %95.7 olarak açıklanmıştır. Buna karşılık ABD’nde tek eşli kadınlarda HSV-2 enfeksiyonuna yakalanma oranı %10’ un altındadır. Çeşitli ülkelerdeki homoseksüel erkeklerdeki HSV-2 prevalansı ise %21.6-%83.1 arasında değişmektedir.⁴⁹

Türkiye’de de HSV-2 yaygınlığını inceleyen bazı çalışmalar bulunmaktadır. Kocabeyoğlu ve ark.³² çalışmalarında hayat kadınlarındaki enfeksiyon oranını %73 olarak bildirmişlerdir. Barlas ve ark.⁵ düşük sosyoekonomik düzeydeki kadınlarda yaptıkları çalışmada bu oranı %12 olarak bulmuşlardır. Cengiz ve ark.’nın¹⁷ yaptıkları çalışmada homoseksüel erkekler ve transseksüeller arasındaki oran %100 olarak bildirilmiştir. Yılmaz ve ark.⁵⁰ hayat kadınlarında akut enfeksiyon düzeyini araştırmışlar ve prevalansı %6 olarak saptamışlardır.

HSV-2 enfeksiyonunun prevalansının yüksek olan toplumlarda HIV enfeksiyonu riskinin de yüksek olduğu bildirilmektedir.^{1,15,16,24,26,30,39,40,43,44,46,49} Genital ülserle seyreden hastalıkların HIV enfeksiyonu riskini iki şekilde arttırdıkları öne sürülmektedir. Bunlardan ilki, HIV olumsuz hastalardaki genital ülserlere bağlı olarak epitel bütünlüğünün bozulması sonucu virus transferinin kolaylaşması, diğeri

ise; ülserleri olan HIV olumlu hastaların, ülserlerindeki yerel bağışık yanıtın mononükleer hücrelerden meydana gelmesi nedeniyle daha fazla sayıda HIV ile enfekte lenfosit transfer etmeleridir.^{1,44}

Genital herpes sıklığı gebelerde fazla değildir fakat, maternal enfeksiyon fetus için önemli bir risk faktörüdür.^{13,49} Enfeksiyon yeni doğanlarda yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır.^{13,14} Yeni doğanın hastalık insidansı 2-10 binde bir olarak bildirilmiştir.^{41,49}

Patogenez

Enfeksiyon, virusun mukozal yüzeylere ya da aşınmış cilt yüzeyine bulaşması ile başlar. Enfeksiyon bölgesinde viral replikasyon ile diğer bir intakt virion ya da daha basitçe kapsid, dorsal kök nöral gangliyon retrograd olarak nöronlar tarafından taşınır. Burada replikasyon olur ve latent dönem başlar. Latent dönemden sonra bir hazırlayıcı stimulus enfeksiyonu reaktivasyona dönüştürür.⁴⁹

Reaktive olan virus ya da genetik bilgi, duyu sinirleri tarafından periferik gönderilir. Virus, öncelikle kütanöz bölgeye hareket eder ve bu bölgede cilt vezikülü ya da mukozal ülser oluşturur. İnsanlarda latent enfeksiyon trigeminal, sakral ve de vaginal gangliyonlarda gösterilmiştir. Hücresel ve humoral immün mekanizmalardaki interferon üretimi, makrofaj aktivasyonu, T lenfosit bağımlı aktivitenin indüklenmesi, natural killer hücreleri ve antikor bağımlı lenfosit sitotoksitesinin gelişmesi hem primer hem de rekürren HSV enfeksiyonuna karşı cevabı belirler. Primer enfeksiyonun ciddiyeti, büyüklüğü, sayısı ve lezyonun yayılımının bilinmesi rekürrens için faydalıdır.^{27,41,49}

Patoloji

Primer veya rekürren HSV'nin histopatolojik karakteristiği, inflamasyona cevap ile ilişkili virusun kontrol ettiği hücre ölümüdür. Viral enfeksiyon, hücrenin nükleusundaki kromatini kısaltarak balonlaşmasını indükler. Bunu takiben genellikle epitelyumun parabazal ve intermediyer hücrelerinin nükleusları dejenere olur. Hücreler intakt haldeki plazma membranlarını kaybeder ve multi nükleuslu dev hücreler oluşur (Cowdry tip A inklüzyon cisimcikleri). Hücre lizisi ile yüksek kantiteli virus içeren berrak bir sıvı epidermis ve dermis arasına toplanır; vezikül. Veziküller, sıvı, hücre kalıntıları, inflamatuvar hücreler ve multinükleuslu dev hücreleri içerir. Dermisin alt tabakalarında sıklıkla cildin korneum tabakasında primer enfeksiyonda rekürrenden daha fazla olarak hassas bir inflamatuvar yanıt oluşur. Veziküller iyileşirken; sıvı, yara kabuğu ve inflamatuvar hücrelerin elemanlarından oluşan püstüle döner. Müköz membranlar tutulur ise veziküller yerini ülser bırakır.^{27,49}

HSV Enfeksiyonuna İnsanda İmmunolojik Cevap

HSV enfeksiyonlarının doğal seyri spesifik ve nonspesifik konak defans mekanizmalarının her ikisinden de etkilenir. İnsanlarda hücrel konak cevabı gecikmiş tipte olup; yaklaşık 7-10 gün sonra gerçekleşmektedir. Burada sitotoksik T lenfositlerin önemi büyüktür.⁴⁹

HSV-1 enfeksiyonuna karşı gelişen önceki genomik immün yanıt, HSV-2 enfeksiyonunun kazanılmasını önleyici bir etkiye sahiptir.^{27,49}

Konağın antikor bağımlı hücrel sitotoksik konak yanıtı, klinik iyileşme ile ilişkilidir ve neonatal HSV enfeksiyonlarında bildirilmiştir.⁴⁹

İnsanlardaki humoral antikor yanıtında önce geçici olan IgM antikorları ortaya çıkar; bunu kalıcı olan IgG ve IgA antikorları izler. Nötralizasyon antikorlar genellikle enfeksiyondan 2-6 hafta sonra belirirler ve ömür boyu kalırlar.^{10,49}

Enfeksiyonun başlamasından sonra gB, gD, ICP-4, gE, gG₁ ya da gG₂ ve gC' ye karşı direkt antikorlar gelişir; hem IgM hem de IgG grubu antikorlar gösterilebilir.⁴⁹

Lenfosit blastogenezinin reaktivasyonu enfeksiyonun başlangıcından 4-6 hafta sonra gelişir ve bazen 2 hafta kadar erken de olabilir. Bu cevaplar primer enfeksiyondan sonra zaman içinde azalır. Nonspesifik blastojenik cevaplar rekürrenslerin seyri ile ilişkili değildir.⁴⁹

Yenidoğanda savunma mekanizmalarının eksikliği sebebiyle enfeksiyon daha ağır seyretmektedir.⁴⁹

Klinik Bulgular

HSV enfeksiyonlarına bağlı klinik formlar, enfeksiyonun yeri, yaş, konağın immün durumu, virusun tipine göre değişkenlik göstermektedir. HSV-1 oral, HSV-2 ise genital enfeksiyona neden olmaktadır. İki subtipe ait enfeksiyon, klinik olarak birbirinden ayrılamaz.⁴

HSV enfeksiyonları; primer enfeksiyon, rekürrens ya da reenfeksiyon şeklinde ortaya çıkar. Primer enfeksiyon; HSV antikorunu bulunmayan kimselerde oluşan ilk enfeksiyondur ve %95'i asemptomatiktir.¹ Semptomların süresi, lezyonlardan virus izolasyon süresi ve komplikasyonların oranı rekürrent epizodlarından daha uzundur. Rekürrenslerin sıklığı, virus tipine ve tutulan anatomik bölgeye göre değişir. Örneğin; genital HSV-2 enfeksiyonları genital HSV-1 enfeksiyonlarından on kat daha sık tekrarlar, orolabial HSV-1 enfeksiyonları, orolabial HSV-2 enfeksiyonlarına göre daha sık tekrarlar.⁴

Orofaringeal Enfeksiyon

Primer HSV-1 enfeksiyonunun klinik semptomları çok çeşitlidir ve asemptomatik enfeksiyon sıklığı semptomatik olanın yaklaşık iki katı kadardır. Klinik bulgular; ateş

ile birlikte görülen boğaz ağrısı, veziküler ve ülserli lezyonlar, gingivostomatit, ödem, lokalize lenfadenopati, iştahsızlık, kırgınlıktır. Primer HSV-1 enfeksiyonunda virusun oral yayılımı en uzun 23 gün, ortalama ise 7-10 gündür. Nötralizan antikolar, hastalığın başlangıcından 4-7 gün sonra ortaya çıkarlar ve yaklaşık olarak 3 haftada en yüksek değere ulaşırlar. Hastalık için seks ayırımı tespit edilmemiştir. Çocuklarda semptomatik hastalık yanak ve gingiva mukozasının tutulumu ile karakterizedir ve ağız içindeki ağrılı lezyonlar sebebiyle tükürüklerini yutamazlar. Primer HSV farengitinin ve gingivostomatitinin ayırıcı tanısında; herpanjina (genellikle coxsackie virusları ile oluşur), ağızdaki candida enfeksiyonları, EBV ile oluşan mononükleozis, radyasyon terapisi veya kemoterapi lezyonları ve Stevens Johnson Sendromu düşünülmelidir. Primer gingivostomatitte submandibuler lenfadenopati sıkça görülürken, rekürrent enfeksiyonda nadirdir.^{27,44,49}

Rekürrent orolabiyal lezyonların prodrom döneminde ağrı, yanma, karıncalanma hissi ve kaşıntı vardır. Bunlar yaklaşık olarak 6 saat kadar sürer, takiben veziküller oluşur. Vezikül sayısı genellikle 3-5 tanedir. Lezyonlar püstüler ya da ülseratif hale gelip, 72-96 saat sonra kabuklanır. Ağrı 96-120 saat kadar devam eder. İyileşme genellikle 8-10 günde tamamlanır. Rekürrenslerin sıklığı kişisel farklılıklar gösterir.^{27,49}

Genital Herpes

Genital herpes enfeksiyonu yaşam boyu kalıcıdır, ağrılı rekürrent genital lezyonlar; sistemik komplikasyonlar ile ciddi fizikososyal morbiditeye, enfekte anneden fetüse geçerek ciddi nörolojik bozukluklara ve ölüme neden olmaktadır.^{3,14} Herpes simplex virus tip 2, hastalığın ana sebebidir, fakat; enfeksiyonun ilk epizodunda HSV-1 de artmış bir oranda rol oynar.¹⁴

Bulaşmadan sonra, inkübasyon periyodu 1-7 gün kadar kısadır.³¹ Primer genital herpesin bulgusu makül, papül, veziküldür; bu lezyonlar püstül ve ülsera dönüşürler. Tedavi edilmemiş pek çok hastada ikinci haftada da yeni oluşmuş lezyonlar görülür. Hastalığın üçüncü haftasında tüm ülsera lezyonlar kabuklanarak iyileşir.^{20,27,31,39,49}

Primer enfeksiyon kadınlarda ve erkeklerde genellikle ateş, dizüri, lokalize lenfadenopati ve kırıklık gibi sistemik semptomlar ile birlikte. Kadınlarda lezyonlar sıklıkla bilateral vulva, serviks, perinededir, kalça ve vageni de tutabilir. Erkeklerde primer HSV lezyonları ise eritematöz zeminde süperpoze olan veziküller ile seyrederek, penis ve glans peniste yer alır. Total lezyon sayısı 6-10 arasındadır. Ekstra genital lezyonlar kalçada ve perinede oluşur. Erkeklerde sistemik komplikasyonlar sık değildir, bununla birlikte oluşabilir.

Primer genital herpetik enfeksiyonun komplikasyonları; HSV farengiti, otoinokülasyon sonucunda gelişen ekstragenital kutanoz lezyonlar, üriner retansiyon,

nöralji ile seyreden sakral radikülomiyelit ve aseptik menenjit ya da meningoensefalit şeklinde ortaya çıkan santral sinir sistemi tutulumudur. Aseptik menenjit kadınların üçte birinde, erkek hastaların %10'unda görülebilir. Kadınlarda üriner retansiyon sendromu görülme sıklığı da %10-15'tir.^{20,27,31,39,49} Primer perianal ve anal HSV-2 enfeksiyonları ise homoseksüel erkeklerde sıkça görülmektedir.^{17,39,49}

Primer olmayan başlangıç genital enfeksiyonu daha hafif dereceli semptomlara sahiptir ve iyileşme süresi daha kısadır. Enfeksiyonun total süresi iki hafta kadardır. Lezyonların sayısı, ağrının şiddeti ve oluşan komplikasyonlar daha azdır.⁴⁹ Daha önce geçirilmiş HSV-1 enfeksiyonuna ait antikörlerin varlığı, HSV-2'ye bağlı enfeksiyonun şiddetini azaltmaktadır.³⁰

Rekürren genital herpesste ciddi ağrı, ateş, inguinal lenfadenopati genellikle yoktur ve vezikül sayısı 3-5 tane ile sınırlıdır. Erkeklerde en sık peniste, kadınlarda vulvada yer alır. Hastalığın süresi rekürren herpes labialise benzer şekilde 7-10 gündür. Nörolojik ve sistemik komplikasyonlar sık değildir, bununla birlikte parestezi ve disestezi olabilir.^{28,29,39,42} Bir sonraki rekürrens sıklığı kişisel farklılıklar gösterir. Primer enfeksiyonun sıklığı, rekürrenslerin sıklığı ve şiddetini doğru orantılı olarak etkiler.^{7,11,27,49} Hastalar cinsel ilişki ile eşlerine semptomatik ve de asemptomatik rekürren enfeksiyonu bulaştırabilirler.⁴⁹

HSV enfeksiyonlarının gebelik sırasında iç organları tutarak disemine bir tablo yaratması, sık karşılaşılmasa birlikte, fetüste %50'den fazla mortaliteye neden olan önemli bir problemdir. Gebelikteki hücrel immünite ile ilgili değişiklikler enfeksiyonun şiddetini etkilemektedir. Gebeliğin ilk 20 haftasında annenin primer enfeksiyonu, %20 oranda spontan abortus ile sonuçlanır. Enfeksiyon gebeliğin daha ileri döneminde gelişir ise; gebelik terme ulaşır, ancak; fetüste ciddi intrauterin gelişme geriliği ve prematüritelik gibi morbiditeye yol açabilir.^{4,18}

Neonatal Herpes

HSV, yenidoğanda lokalize enfeksiyondan disemine enfeksiyona kadar değişik tablolara neden olabilir. Görülme sıklığı 2-10 binde birdir.^{41,49} Enfeksiyon fetüse üç farklı yolla geçmektedir:⁴⁹

1. İntrauterin enfeksiyon: Dünyada sadece 30 bebekte bu şekilde enfeksiyon tanımlanmıştır. Son derece nadirdir ve doğum esnasında HSV lezyonlarının varlığı, kord kanında IgM tipi antikör tespiti tam koymak için gereklidir.
2. Perinatal enfeksiyon: Fetüsün, doğum sırasında enfekte annenin genital sekresyonları ile teması sonucunda enfeksiyonu almasıdır. Bu yol bulaşmaların %75-80'inden sorumludur.

3. Postnatal dönemde enfeksiyonu alma: Bu yolla fetüs, doğumdan sonra orolabial herpes ile enfekte, hastane personeli ve ziyarete gelen akrabalarından virüsü alır.

Neonatal herpes fetüste üç klinik formda hastalık yapar:

1. Hastalığı cilt, göz ve ağızda lokalize olanlar
2. Cilt tutulumu olmayıp ensefalit yapanlar
3. Santral sinir sistemi, akciğerler, karaciğer, böbrek üstü bezleri, cilt, gözler ve ağız gibi çok sayıda organ ve sistemin tutulduğu dissemine enfeksiyon⁴⁹

HSV'e Bağlı Keratokonjonktivit

Herpetik keratokonjonktivit, hem primer hem de rekürren enfeksiyon şeklinde olabilir ve genellikle tek gözü tutar. Etken sıklıkla HSV-1'dir. Primer oküler herpes, foliküler konjonktivit ve kulak önünde lenfadenopati ile karakterizedir. Korneada herpetik keratitin tipik lezyonu olan dendritik ülserler görülür. Bu ülserler, kalıcı hasar ve körlükle sonuçlanabilir. Tutulum yüzeysel veya derin olabilir.⁴ ABD'nde yaklaşık olarak 300 bin kişide gözde travmayı izleyerek gelişen HSV enfeksiyonu tanımlanmış ve körlükle sonuçlanmıştır.⁴⁹

Herpetik Cilt Lezyonları

HSV enfeksiyonlarına bağlı olarak gelişen cilt lezyonları:^{4,27,44,49}

- Atopik dermatit zeminli hastalarda oluşan ekzema herpetikum: Lezyonlar ya Herpes zostere benzer şekilde lokalizedir ya da Kaposi Sarkomu'nda olduğu gibi yaygındır.
- Parmaklarda ve özellikle medikal alanda uğraşan kişilerde görülen herpetik dolama: Ödem ve lokalize ağrı ile başlar. Veziküler, püstüler lezyonların varlığı ile bakteriyel dolamadan ayrılır.
- Atopik kişilerde cildin yıpranmış ve yanıklı bölgelerinde görülen yaygın HSV enfeksiyonu: Güreşçilerde özellikle göğüs, yüz, kulaklar ve ellerde görülen Herpes Gladyatorum
- Darier hastalığı
- Sezary Sendromu
- Eritema multiforme.

İmmun Yetmezlikli Konakda Enfeksiyon

İmmun yetmezlikli hastalarda altta yatan hastalık, malnütrisyon, HSV enfeksiyonu için riski arttırmaktadır. Özellikle böbrek, karaciğer, kemik iliği ve kalp nakli yapılan hastalarda HSV enfeksiyonları çok ağır seyreder. Respiratuar traktüste, özefagusta ve

gastrointestinal sistemde tutulum ile ilerleyici hastalık oluşur. HSV, sitomegalo virus ve *Candida albicans*'ın neden olduğu özefajit immun yetmezlikli hastalarda sıktır. Bu hastalarda latent HSV enfeksiyonunun reaktivasyonu birden fazla bölgededir ve iyileşme süresi ortalama altı haftadır.⁴⁹

HIV enfeksiyonu olan kişilerde gelişen HSV enfeksiyonları çok ağır seyreder; persistan ve yüksek düzeyli viral replikasyon olması sebebiyle antiviral tedaviye dirençlidirler.^{4,27,44,49} Bu hastalarda perianal lezyonlar sıkça görülür fakat; kalça, skrotum, penis ve orolabial bölgelerde de enfeksiyon görülebilir.³⁹

Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Ciddi hemorajik fokal HSV ensefaliti, çoğunlukla sporadik ve fatal seyirlidir; görülme sıklığı yılda 200 binde birdir. ABD'nde yaklaşık olarak 1250 vaka tanımlanmıştır.⁴⁹

Erişkinlerde HSV ensefaliti bulguları, tutulan beyin bölgesine göre değişmektedir. Primer fokal ensefalitte ateş, şuur kaybı, davranış bozukluğu, mental bozukluk ve lokalize nörolojik bulgular vardır. Hiçbirisi HSV için patognomonik değildir. Bununla birlikte ilerleyici şuur bulanıklığı, ateş, anormal beyin omurilik sıvısı formülü, fokal nörolojik bulgular, başka bir patoloji yokluğunda, bu hastalık için anlamlıdır. Tedavi edilmemiş hastalarda mortalite %70'in üzerindedir.⁴⁹

Beyin omurilik sıvısındaki anormal bulgu; hücre sayısı (genellikle mononükleer hücreler) ve protein miktarındaki artmadır. HSV ensefalitli hastalarda BOS'ta eritrosit sıklıkla bulunabilir fakat, bu kural değildir.

Elektroensefalografide temporal lobda genellikle lokalize sivri ve yavaş dalga aktivitesi görülür ve bu özellik HSV ensefaliti için karakteristiktir. Ensefalite ilave olarak HSV, sinir sisteminin diğer bölgelerini tutarak menenjit, myelit ve radikülit yapabilir. Aseptik menenjit, primer genital herpes enfeksiyonuyla birlikte sıkça oluşabilir.⁴⁹

Tanı

Klinik olarak; tipik lezyonları HSV enfeksiyonlarında kolayca tanı koydurur. Eritamatöz zemindeki çok sayıda veziküller lezyonlar, HSV enfeksiyonunu akla getirmelidir. Tablo 3'te genital herpes ve ülserle seyreden diğer hastalıkların klinik özellikleri gösterilmiştir¹⁹:

Etyoloji		Ülser tipi	Adenopati tipi
Genital herpes	HSV-1 veya 2	Küçük, yumuşak, dokunulduğunda ağrılı	Sert, palpasyonla hassas
Sifiliz	<i>Treponema pallidum</i>	Ağrısız, endüre, sert	Sert, palpasyonla hassas
Şankroid	<i>Haemophilus ducreyi</i>	Ağrılı, yumuşak / endüre, pürülan	Fluktuasyon veren çevresi eritemli hassas
Lenfograduloma	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Genellikle ülser yoktur	Fluktuasyon veren hassas
Venereum	(L ₁ , L ₂ , L ₃ alt tipleri)		
Granuloma inguinale	<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>	Ağrısız, kronik ve yayılma eğiliminde	Adenopati yoktur

Tablo 3. Genital ülser ve/veya inguinal lenfadenopati yapan hastalıklar¹⁹

Laboratuvar tanısı; viruslar, enfeksiyon sırasında çeşitli anatomik bölgelerden kısa periyotlarla atılırlar. Bu nedenle doğru ve güvenilir virus tanısında uygun örnek alınması virusun teşhisi için önemlidir. Virus titresi, akut hastalık sırasında en yüksek düzeyde olduğundan muayene maddesinin hastalığın klinik belirtilerinin başlangıcında alınması uygundur.¹⁰ HSV'nin laboratuvar teşhisini etkileyen en önemli faktör örneklerin alınma metodudur. Vezikül varlığında steril enjektörle açılarak sıvı alınmalıdır. Şayet, immunolojik ya da sitolojik teşhis yöntemlerinden birisi kullanılacaksa lezyonların bazal bölgelerinden virus ile enfekte hücreler eküvyonla kazınarak alınmalıdır. Bu işlem için dakron, ipek ya da pamuklu steril eküvyon kullanılmalı, HSV'ları inaktive edeceği için kalsiyum alginatlı eküvyonlar kullanılmamalıdır.¹⁹

Ensefalit tanısı için beyin omurilik sıvısı (BOS) örneği steril olarak 2-5 ml, göz enfeksiyonlarında lezyon bölgesinden kazıntı, solunum yolları enfeksiyonları için nazofaringeal aspirat, boğaz çalkantı sıvısı ya da eküvyonla boğaz salgısı örnekleri, ürogenital bölge enfeksiyonlarında eküvyonla enfekte bölgenin tabanından kazıntı alınmalı, serolojik tanı için ise hastanın venöz kanı alınıp serumu ayrılmalıdır.¹⁰

Örnekler alındıktan sonra eküvyon hemen transport besiyerine konulmalıdır. Transport besiyeri bakterilere karşı antibiyotik, nötral pH'nın temini için tampon, virüsü stabilize etmek için protein içeren dengelenmiş bir tuz solusyonudur. Örnekler kısa bir süre içinde çalışılmalıdır. Şayet hemen çalışılmayacaksa, taşıma besiyeri içerisinde + 4⁰C' da kısa bir süre kalabilirler. Uzun süreli bekletmeler için örneklerin - 80⁰C' da saklanması tavsiye edilmektedir.¹⁹

Tablo 4'te HSV'nin laboratuvar tanısında kullanılan yöntemler gösterilmektedir:¹⁰

HSV tanısında kullanılan yöntemler
Klasik yöntemler:
Sitoloji
Histopatoloji
Elektron mikroskopisi
Hücre kültürü
Seroloji
Yeni yöntemler:
Antijen aranması
Santrifüj kültür yöntemi (Shell vial)
Nükleik asit hibridizasyonu
Nükleik asit amplifikasyonu

Tablo 4. HSV tanısında kullanılan yöntemler¹⁰

Sitolojik Teşhis

Tzanck testi veya Papanicolau boyama yöntemleri gibi sitolojik yöntemler hücre içinde virusun meydana getirdiği morfolojik değişikliklerin ve hücre içi inklüzyon cisimciklerinin (Cowdry A) görülmesini sağlar. Bu yöntemler hızlı olmakla birlikte, çok duyarlı ve spesifik değildir.^{10,19,27,49}

Elektron Mikroskopisi

Veziküler lezyonlardaki HSV partiküllerinin gösterilmesinde hızlı bir yöntem olmakla birlikte duyarlılığının ve özgüllüğünün az olması sebebiyle sınırlı olarak kullanılan bir yöntemdir.¹⁹

ELISA ile Antijen Araştırılması

Muayene maddesinden direkt olarak viral antijenin araştırılması esasına dayanır. Servikal muayene maddeleri ile duyarlılık zayıf ise de monoklonal antikor ile diğer HSV lezyonlarında antijen aranması duyarlı ve özgül bir yöntemdir. ELISA ile HSV'nin hızlı laboratuvar tanısını sağlama üstünlüğü olmakla birlikte, yalancı pozitif sonuç verme olasılığının %2 olduğu bildirilmektedir.¹⁰

Virus İzolasyonu

HSV tanısında kullanılan en duyarlı yöntem virusun canlı ortamda üretilerek saptanmasıdır. Bu amaçla kullanılan canlı ortamlar:¹⁰

-Deney Hayvanları: HSV, tavşan, kobay, fındık faresi ve hamsterlere şırınga edilir ve şırınga yoluna bağlı olarak hastalık oluşturulur. Hayvan deneyleri, deneysel enfeksiyonlar için kullanılmaktadır.

-Embriyonlu Yumurta: HSV, 10-13 günlük embriyonlu yumurtanın koriyoallantoik zarı üzerine ekildiğinde beyaz renkli lezyonlar (pock) oluşturarak ürer. HSV-1 küçük, çok sayıda yaygın lezyonlar; HSV-2 daha büyük lezyonlar oluşturarak ürer.

-Doku Kültürü: HSV'nin doku kültüründen izolasyonu oldukça basit, çabuk ve en duyarlı yöntemdir. Altın standart olarak kabul edilmektedir. HSV, insan ve maymun kaynaklı primer, diploid ve devamlı hücre kültürlerinde ürer. İnsan embriyonal akciğer, embriyonal tonsil, embriyonal böbrek, sünnnet derisi, tavşan böbreği, Afrika yeşil maymun böbreği (VERO) hücre kültürleri de kullanılabilir. Karakteristik sitopatik etki (hücre harabiyeti) genellikle 18-72 saat içinde görülür. Virus ile enfekte hücrelerde sitopatik etki önce enfekte hücrelerin sitoplazmasında granüler değişiklikler, sonra hücrelerin yuvarlaklaşması, bazı hücrelerde balonlaşmalar, hücrelerin füzyonu ile çok nükleuslu dev hücrelerinin oluştuğu görülür. Enfekte hücreler daha sonra yuvarlaklaşıp küçülür, kümeler teşkil eder ve dökülürler. Kesin olmamakla birlikte çoğunlukla HSV-1'in yaygın, HSV-2'nin ise fokal sitopatik etki yaptığı bilinmektedir. Üreyen virusun teyidi ve tiplendirilmesi nötralizasyon, immunofloresan antikor veya ELISA yöntemlerinden biri kullanılarak yapılır.^{10,19}

Shell Vial Kültür: Günümüzde klasik üretim yöntemine alternatif olarak virusun üremesini hızlandıran " shell vial culture" (SVC) yöntemi geliştirilmiştir. SVC yöntemi klasik virus kültür yönteminden daha hızlı , yüksek oranda duyarlı ve spesifik ise de, örnekte virus konsantrasyonu düşük olduğu zaman her iki yöntemin birlikte kullanılması veya klasik virus izolasyonunun tercih edilmesi önerilmektedir.^{6,10}

Moleküler Yöntemler

Muayene maddesinde HSV'nin direkt olarak saptanmasını sağlar.

-DNA hibridizasyonu: Erken tanıda kullanılan bir yöntemdir. Dokulardaki veya hücre içindeki DNA'ı, radyoaktif madde veya bir enzimle işaretli HSV nükleik asit problemleri ile saptayan bu yöntemin doku kültürü kadar duyarlı olduğu bildirilmektedir..^{6,10}

-Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR): Çok küçük miktardaki DNA'ı saptama olanağı sağlar. Çeşitli herpes enfeksiyonlarında, HSV ensefalitlerinde özgül tanıyı koydurması önem taşır. Bu kullanım ve yöntem, BOS'ında kültür, antijen aranması veya serolojik yöntemlerden daha duyarlı ve hızlıdır. Çalışmalar PCR'nun, kültürden

negatif sonuç alınan incelemelerde de faydalı olduğunu göstermekte, özellikle HSV ensefaliti tanısında BOS' nda virus amplifikasyonu büyük katkı sağlamaktadır.^{10,49}

Seroloji

HSV antikorlarının saptanmasında en yaygın kullanılan yöntem ELISA'dır. Ancak, nötralizasyon, kompleman birleşmesi, pasif hemaglutinasyon, floresan antikor yöntemi, radyoimmunoassay de kullanılabilir.^{6,10,19,27,49}

Floresan Antikor Yöntemi

Floresan antikor yöntemi ile monoklonal antikorlar kullanılarak immunofloresan boyama, günümüzde hızlı tanı amacıyla tercih edilen bir yöntemdir. Enfekte hücre kültürlerinde ve muayene maddesinde antijen aranması; hasta serumlarında IgG ya da IgM tipi antikorların saptanması amacı ile kullanılmaktadır. Direkt (DFA) ve indirekt (İFA) yöntem olmak üzere iki uygulaması vardır. Direkt floresan antikor yönteminin virus izolasyonu ile %80 uyum gösterdiği bildirilmektedir.¹⁰

Enzim Linked Immunoabsorbant Assay Yöntemi (ELISA)

ELISA yöntemi ile antikor aranırken, HSV antijeni ile kaplanmış plastik çukurlu bir tablanın çukurları ya da plastik boncukların içine çeşitli birim hacimlerle sulandırılmış serum örnekleri eklenir. Bir süre bekletildikten sonra dökülür ve yıkanır. Serumda antijene uygun antikor varsa antijene bağlanacak ve yıkama ile gitmeyecektir. Enzim ile işaretlenmiş insan globulini anti serumu eklenir. Bir süre bekletildikten sonra yıkanır. İncelenmekte olan serumda antijene uygun antikor varsa antijene yapışmış olacağından, bu son eklenen ve enzim ile işaretlenmiş insan antiglobulinini tutacak ve yıkama ile bırakmayacaktır. Enzime uygun bir kromojen substrat eklenir. Sisteme yapışmış enzim bu substratı parçaladığında ortaya çıkan renk değişimi ya görsel olarak kalitatif, ya da spektrofotometre ile kantitatif olarak belirlenir.^{9,19}

Primer HSV enfeksiyonlarında humoral yanıt geç oluşmaktadır. Akut devrede anlamlı antikor yanıtı görülmez, konvalesan dönemde görülür. Dolayısıyla serolojik testler retrospektif çalışmalarda faydalıdır. Primer enfeksiyonda akut ve konvalesan dönem serumları arasında dört kat titre artışının saptanması tanı koydurucu değerdedir. Tekrarlayan herpeste antikor titresinde artış veya pozitif IgM yanıt görülebilir. Yenidoğanda HSV IgM antikorlarının gösterilmesi primer enfeksiyon tanısında önem taşırsa da, erişkinlerde rekürrensler sırasında da IgM antikorları oluşabileceğinden primer enfeksiyon için gösterge kabul edilmez.^{10,19,27,49}

Yüksek antikor titresine sahip kişilerde, HSV-1 ile HSV-2 antikorlarını, ortak proteinleri içermeleri sebebiyle ayırmak güçtür. Ancak, tip spesifik antijen ve

antikorların kullanılması ile HSV enfeksiyonlarının serolojik olarak ayırımı mümkündür: gG₁ HSV-1 enfeksiyonlarında, gG₂ ise HSV-2 enfeksiyonlarında artış göstermektedir. gG₂ 699, gG₁ ise 238 aminoasitten oluşmaktadır. gG₂'deki epitop bölgesi bilinmemekte ancak; 20-546 rezidüleri arasında gG₁ ile homoloji olmadığı sanılmaktadır. Ayrıca bu bölgede tipe özgül herhangi bir immunodominant epitop bulunmadığı da düşünülmektedir. Bununla birlikte tipe özgül immunodominant epitop, her iki proteinde de korunmuştur. Bu olay, gG₁'de 11 aminoasit ile gG₂'de ise N ve O glikozilasyonu ile sağlanmaktadır. Tip spesifik anti-HSV immunoglobulin G antikoru serolojisini saptamak özellikle asemptomatik enfeksiyon tanısında yararlıdır.² Ayrıca genital HSV-2 antikorlarının saptanması seksüel partnere veya hamilelerde bebeğe enfeksiyonun bulaşma riskini azaltmada ve de epidemiyolojik çalışmalarda anlamlıdır.^{2,10,19,22,27,35,49}

Western immunoblot yöntemi de tip spesifik antikorların tespitinde kullanılır.^{10,45} Bu yöntem HSV proteinine karşı oluşan antikorları gösterir. ELISA yöntemine tamamlayıcı ve doğrulayıcı yöntem olarak uygulanabilir. Maternal veya neonatal HSV enfeksiyonlarının tanısında faydalıdır.¹⁰

Tedavi

Herpetik enfeksiyonların sağaltımında çok çeşitli yöntem ve maddeler denenmiştir. Ancak, halen kullanılmakta olan preparatlardan hiçbirisi HSV eradikasyonunu sağlayamamakta ve dolayısıyla latent enfeksiyonu ortadan kaldıramamaktadır.^{27,31,44,49}

Tedavide Kullanılan İlaçlar

Asiklovir (9-2 hydroxyethoxy methyl guanine): HSV enfeksiyonlarının sağaltımında en çok kullanılan antiviral etkili ilaçtır. Etki edebilmesi için, HSV ile enfekte hücrelerde oluşan viral timidin kinaz tarafından fosforile edilerek asiklovir monofosfata, daha sonra da hücresel enzimler aracılığıyla asiklovir trifosfata dönüştürülmesi gerekmektedir. Bu sonuncu madde HSV DNA polimerazını inhibe eden güçlü bir maddedir ve konak hücreleri için çok az toksiktir. Asiklovirin üç klinik formu (topikal, oral, damar içi) kullanılmaktadır.^{27,31,44,49}

Asiklovir az oranda toksisite yapar. İlaça bağlı nörotoksisite (disoryantasyon, halüsinasyon, tremor, ataksi, nöbet) nadiren görülür. Özellikle hızlı bolus infüzyonu takiben, geri dönebilen renal fonksiyon bozukluğu görülebilir.^{27,44,49}

Valasiklovir ve famsiklovir günümüzde lisans almış benzer etkili asiklovirin ön ilaçlarıdır.^{29,49}

Vidarabin (9-beta D-arabino furonosyladenine, ara-A adenine arabinoside): Bir pürin analogudur. DNA polimeraz gibi virusa özgül enzimleri inhibe etmek suretiyle

viral DNA sentezini bloke etmektedir. HSV ensefaliti ve neonatal HSV enfeksiyonuna etki gösterir. Günde 15 mg/kg dozunda damar içi yolla 10 gün uygulanmak suretiyle HSV ensefalitinde kullanılmaktadır. Vidarabin, damar içi uygulandığında en sık yan etkisi nörolojiktir. Tremor, parestezi, ataksi ve nöbet tedavinin başlamasından birkaç gün sonra görülebilir, fakat, geri dönüşümlüdür. Renal ve hepatik hastalığı olanlarda nörotoksisite daha fazla görülür.^{27,44}

Foscarnet (trisodium fosfonoforimat): Bir pirofosfat analogu olup, tüm insan herpes viruslarına ve HIV'a karşı antiviral aktiviteye sahiptir. Viral DNA polimerazı inhibe etmek suretiyle etkisini gösterir. Aktivite göstermesi için asiklovir gibi timidin kinaz ile fosforilasyona gereksinimi olmadığından, timidin kinaz içermeyen veya mutasyon sonucu timidin kinazı değişime uğramış herpes suşlarına da etkilidir. Foscarnetin vidarabine göre etkisi daha fazla, yan etkileri daha azdır. Ancak sağaltım süresinin sonunda HSV enfeksiyonlarında yineleme oranı yüksektir.⁴⁴

Bağışıklık sistemi normal kişilerde mukokutanoz HSV Enfeksiyonlarının tedavisi

-Genital herpeste tedavi: İlk epizod genital herpesli hastalarda asiklovir, lezyonların, klinik semptomların ve de viral yayılım süresinin azalmasını sağlar.^{8,10,49} Asiklovir topikal, oral ve damar içi olarak kullanılabilir; ancak, topikal asiklovir, damar içi ya da oral uygulanıma göre daha az etkilidir.^{14,31,49} Servikal, üretral ya da farengial lezyonları bulunmayan hastalara 7-10 gün süre ile asiklovirin %5'lik krem veya pomadlarının günde 4-6 kere uygulanmasının bir miktar yararı olduğu bildirilmektedir. İlk epizod genital herpes tedavisinde en etkili yöntem, asiklovirin 5 gün süre ile damar içi yolla 8 saatte bir 5-10 mg/kg dozda verilmesidir. Damar içi yolla uygulanan asiklovir tedavisi, genellikle hospitalizasyon gerektirir ve bu tedavi ciddi lokal hastalık ve sistemik komplikasyonlu hastalar için saklanır. Günde 5 kere 200 mg'lık dozun, 10-14 gün süre ile oral yoldan verilmesi ilk epizod genital herpeste standart tedavidir ve damar içi uygulanımı kadar etkilidir. Ancak ne oral tedavi ne de damar içi uygulanan tedavi rekürren enfeksiyonları ortadan kaldırmada etkili değildir.^{27,31,44,49}

Rekürren formun ilk epizoda göre doğal seyri daha kısadır, lezyonlar tek taraflıdır, lokal ve ekstragenital komplikasyonları sık değildir. İlk epizod sırasında antiviral tedavi yapıldı ise, rekürren enfeksiyonda viral replikasyon süresi kısalmır. Tedavi, rekürrenste epizodun ilk 24 saatinde yapılmadıkça efektif değildir.³¹ Sık rekürrensi olan genital herpesli kişilerde asiklovirin uzun süreli (1-3 yıl) uygulanması supresyon sağlar. Tedavi en az 1 yıl sürmelidir ve 400 mg'lık doz günde 2 kere ya da 200 mg'lık doz günde 2-5 kere uygulanmalıdır.^{44,49}

Tablo 5'te asiklovir tedavisinin endikasyonları erişkinler ve normal renal fonksiyonu olanlar için dozları belirtilmiştir.⁴⁹

Enfeksiyonun tipi	Uygulama şekli ve dozu	Yorum
Genital herpes İlk epizod	Oral 200 mg 5 kere/gün 10 gün 5 mg/kg iv 3 kere/gün 5 gün %5'lik krem 4 kere/gün 7 gün	Normal konakda tercih edilen yol Ciddi vakalar için saklanan tedavi Oral tedaviden daha az etkili
Rekürrent epizod Supresyon	Oral 200 mg 5 kere/gün 5 gün Oral 400 mg 2 kere/gün	Sınırlı klinik yarar Doz titrasyonu için gerekli
Mukokutanöz herpes (immün yetmezlikli konak)	Oral 200-400 mg 5 kere/gün 10 gün 5 mg/kg iv 3 kere/gün 7-10 gün Topikal %5'lik krem 4 kere/gün 7 gün	Sadece az lezyonlu vakalarda
HSV ensefaliti	10 mg/kg iv 3 kere/gün 10-14 gün	Alternatif tedavi; vidarabin, valasiklovir, famsiklovir
Neonatal herpes	10 mg/kg iv 3 kere/gün 10-14 gün (Asiklovir henüz onay almamıştır)	Alternatif tedavi; vidarabin, valasiklovir, famsiklovir (Alternatif ilaçlar test edilmiştir)

Tablo 5. Asiklovir tedavisinin endikasyonları⁴⁹

-Oral labiyal HSV enfeksiyonlarının tedavisi: İlk epizodda oral yolla günde 5 kere 200 mg olarak 5 gün süreyle uygulanan asiklovir lezyonun kabuklanarak iyileşme süresini 1 gün kısaltmakta fakat, ağrıyı azaltmamaktadır. Eğer doz günde 5 kere 400 mg'a çıkartılarak 5 gün süre ile uygulanırsa ve tedavi enfeksiyonun prodromal döneminde veya lezyonlar eritematöz halde iken başlanırsa yarar sağlanır. Oral asiklovir modelinin klinik yararı, sadece çok erken dönemdeki rekürren enfeksiyonlarda görülmektedir. Topikal asiklovir kullanılmasının önemli bir etkisi bulunmamaktadır. Asiklovirin oral formu (günde 200 mg 5 kere) güneşin aktive ettiği labiyal HSV enfeksiyonlarında hastalığın şiddetini azalttığı bildirilmiştir. Aralıklı olarak asiklovir uygulanması rekürren sıklığını azaltmamaktadır.^{27,44,49}

-HSV proktiti: Oral yoldan günde 5 kere 400 mg verilen asiklovir, hastalığın daha kısa sürede iyileşmesine yardımcıdır. Bağışıklık yetmezliği olan hastalarda veya ağır enfeksiyonlarda asiklovir damar içi yoldan günde 3 kere 15 mg/kg dozda önerilmektedir.

-Herpetik göz enfeksiyonları: Akut keratit olgularında topikal olarak trifloratimidin, vidarabin, idoksiüridin, asiklovir ve interferon önerilmektedir. Bunlar arasında asiklovir, toksik etkilerinin az olması sebebiyle tercih edilmektedir.⁴⁴

İmmun yetmezlikli kişilerde mukokutanöz HSV enfeksiyonlarının tedavisi

Akut epizodun tedavisi için oral ya da damar içi yolla günde 5 kere 400 mg asiklovir uygulanması viral yayılımı, ağrı gibi lokal semptomları azaltmakta, iyileşme süresini kısaltmaktadır.²⁷ Organ transplantasyonlu hastalarda damar içi uygulanan asiklovir tedavisini takiben 3-6 ay süre ile oral asiklovir uygulanması, semptomatik HSV enfeksiyonlarını elimine etmektedir. Özellikle kemik iliği transplanti ve AIDS'li (Kazanılmış İmmun Yetmezlik Sendromu) hastalarda, terapötik dozlardaki asiklovir uygulanmasından sonra profilaksi sırasındakinden daha sık olarak asiklovire dirençli HSV enfeksiyonları ortaya çıkmıştır.⁴⁹ Timidin kinazı olmayan HSV mutantlarına karşı da etkili olan foscarnet, asiklovire dirençli HSV enfeksiyonlarında bir seçenektir.^{27,44}

Herpetik santral sinir sistemi enfeksiyonlarında tedavi

-HSV ensefaliti: Asiklovirin günde 3 kere 10 mg/kg dozunda 10-21 gün süre ile kullanılması, mortalite ve morbiditeyi azaltmakta ve vidarabine üstünlük sağlamaktadır.²⁷

-Aseptik menenjit: Ağır olgularda HSV ensefalitlerine uygulanan tedavi önerilmektedir.^{27,44}

Herpetik neonatal enfeksiyonlarda tedavi

Yenidoğanın dissemine herpetik enfeksiyonunda vidarabin ile asiklovir eşit etkilidir fakat, uygulama kolaylığı sebebiyle asiklovir tercih edilmektedir. Damar içi yoldan günde 3 kere 10 mg/kg'lık dozun verilmesi uygun bulunmaktadır.^{41,49}

Visseral veya dissemine herpetik enfeksiyonlarda tedavi

Özefajit ve pnömoni gibi visseral HSV enfeksiyonlarının tedavisinde sistemik asiklovir (15 mg/kg/gün) veya vidarabin (15 mg/kg/gün) önerilmektedir. Dissemine enfeksiyonda ise sağaltımın mortaliteyi azaltacağına ilişkin hiçbir kanıt bulunmamakla birlikte, damar içi yoldan asiklovir veya vidarabin denenebileceği yazılmaktadır.⁴⁴

Profilaksi ve korunma

Profilaksi, direkt enfekte lezyonla temasta bulunacak kişilere uygulanmalıdır.

Hastane personeli eldiven giyerek enfekte lezyona karşı kendini korumalıdır. Egzema herpetikum gibi yaygın herpetik lezyonu olan kişiler izole edilmelidir. Aktif genital lezyonu olan ya da anamnez veren kişiler ile seksüel ilişki sırasında kondom

kullanımı genital yayılımı önlemede tavsiye edilmektedir. Güneşten koruyucu preparatlar ultraviyole ışını ile herpes oluşan kişilere uygulanmalıdır.^{27,44}

Annesinde genital enfeksiyon olan yenidoğanı neonatal enfeksiyondan korumak önemli bir problemdir. Klinik olarak uterus serviksi enfeksiyonu var ise, doğumun membran rüptüründen önce sezeryan ile yaptırılması önerilmektedir. Şayet membran rüptüre olmuşsa; yine de sezeryan, vaginal doğumdan iki kat daha emindir. Eğer klinik muayene herpes için negatifse, vaginal doğum yapılabilir. Bu durumlarda proflaktik asiklovir kullanımının etkisi, henüz araştırma safhasındadır.²⁷

Viral enfeksiyonun önlenmesinde aşılama ideal bir metottur. Bununla birlikte, rekürren enfeksiyonlarda humoral immunitenin varlığı sebebiyle HSV enfeksiyonundan korunma hala bir problemdir. Son yıllarda geliştirilen iki yeni aşı bu konuda ilerisi için ümit vermektedir. Bunlardan birisi, vaccinia virusu ve HSV'nin rekombinasyonu ile elde edilmiş aşı olup, halen hayvan deneyleri aşamasındadır. Diğeri ise, HSV'nin glikoproteinlerinden hazırlanan bir subünit aşısıdır. Ancak, aşılarından ilki vaccinia virusuna bağlı yan etkiler, ikincisi ise sağladığı korumanın kısa süreli ve düşük düzeyde olması nedeniyle henüz kullanıma sunulmuş değildir.^{38,44,49}

MATERYAL VE METOT

Bu çalışma Mart-Eylül 1999 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında yapılmıştır.

Çalışmada, genital herpes sıklığını belirlemek amacıyla, bu hastalık için yüksek riskli grup olarak kabul edilen, çok sayıda seksüel eşi olan, Karaköy genelevinde çalışan 92 kadın, kontrol grubu olarak da hepsi evli, rastgele seçilen, genital herpes açısından herhangi bir yakınması olmayan 92 kadının serum örnekleri toplanmıştır.

Bu örnekler alınırken, her iki gruptaki deneklere HSV-2 enfeksiyonları açısından risk grubunu belirleyici olan sorular sorulmuştur. Bu sorular; çalışmaya katılan kişilerin yaşları, ilk cinsel deneyim yaşları, ilişki sırasında kondom kullanımının olup olmadığından oluşmaktaydı. Sorgulama form örneği tablo 6'da gösterilmiştir:

Yaş:	İlk cinsel deneyim yaşı:
Toplam eş sayısı:	
İlişki sırasında ejakülat teması:	
-Serbest:	
-Kısmi:	
-Hiç yok:	
Korunma yöntemi:	

Tablo 6. Sorgulama form örneği.

Toplanan kan örnekleri 2000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmış ve çalışma gününe kadar -80°C 'ta saklanmıştır. Bu serumlar tipe spesifik HSV-2 ELISA (GULL/SLC, UTAH, USA) kiti ile çalışılmıştır. Kullanılan kitin HSV-1 ile HSV-2 antikorları arasında çapraz reaksiyon vermediğini kanıtlamak amacı ile kontrol grubundaki HSV-2 IgG antikor düzeyi negatif olan 12 serum örneğinde, aynı firmanın tipe spesifik kiti ile ELISA yöntemi uygulanarak HSV-1 IgG antikor düzeyi araştırılmıştır.

ELISA testi: Test kitinin orijinal tarifine uygun olarak sırasıyla aşağıdaki işlemlere tabi tutulmuştur (ELISA kuyucuklarından ilk dördü, pozitif, negatif kontrol ve iki adet de kalibratör değeri için kullanılmıştır):

-IgM antikor düzeyi için serum örnekleri ve kontroller 1:11 oranında IgM sulandırma solusyonu ile; IgG antikor düzeyi içinse, 1:21 oranında sulandırılmıştır.

-Her bir kuyucuğa 100 mikro litre dilüe serum dağıtılmıştır.

- 37°C 'ta 30 dakika inkübe edilmiştir.

-Yıkama solusyonu ile beş kez yıkanmıştır.

-Her bir kuyucuğa 100 mikro litre IgM için IgM konjugatı, IgG içinse IgG konjugat solusyonu eklenmiştir.

- 37°C 'ta 30 dakika inkübe edilmiştir.

-Yıkama solusyonu ile tekrar beş kez yıkanmıştır.

-Her bir kuyucuğa 100 mikrolitre p-nitrophenyl phosphate substrat solusyonu dağıtılmıştır.

- 30°C 'ta 30 dakika inkübe edilmiştir.

-Her bir kuyucuğa 100 mikrolitre sonlandırma solusyonu konulmuştur.

-ELISA spektrofotometrisi ile (EL-312) 405nm dalga boyunda sonuçlar değerlendirilmiştir.

Cutt of değerinin hesaplanması; kullanılan iki kalibratör değerinin aritmetik ortalaması alınarak hesaplanmıştır. Buna göre değerlendirme yapılırken çıkan absorbans değerleri cutt of değerine bölünerek kandaki antikor titresi oranı (ISR: Immune Status Ratio) bulunmuştur:

0.900 değerinin altı negatif

0.900-0.999 arası şüpheli

1.000 ve üzeri pozitif olarak bildirilmiştir. Biz de çalışmamızda cutt of 1.000'in altındaki ISR değerlerini negatif, üstündekileri ise pozitif olarak kabul ettik.

Bu çalışmadaki veriler, istatistiksel olarak Fisher'in Exact testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

HSV-2 enfeksiyonu için 92 yüksek riskli genelev çalışanı, düşük riskli tek eşli 92 kadının serum örneklerinde ELISA yöntemi ile tip spesifik HSV-2 IgM ve IgG antikorları, ayrıca, kullandığımız kitin kontrolü amacıyla HSV-2 IgG antikorunu negatif olarak saptadığımız 12 serum örneğinde, yine aynı firmanın tipe özgül ELISA kiti ile HSV-1 IgG antikor düzeyleri çalışıldı.

Çalışmaya alınan hayat kadınlarının yaş aralığı 20-43, ortalama 32.41'di. HSV-2 IgG antikor pozitifliği %63 (58/92), HSV-2 IgM antikor pozitifliği ise %5.4 (5/92) olarak bulunmuştur. Tablo 7'de hayat kadınlarında HSV-2 IgG ve tablo 8'de HSV-2 IgM absorbands değerleri ISR olarak gösterilmiştir:

1.845 *	2.718	0.821	2.713	0.453	1.903	0.569	2.650	1.604	0.843	0.461	0.512
1.114 **	1.530	1.487	0.314	1.589	1.888	1.814	2.114	0.269	3.501	2.754	0.444
1.265 **	1.933	0.481	1.985	3.132	0.643	1.408	1.589	2.217	1.453	0.597	0.298
0.294 ^x	3.021	0.568	4.354	0.823	2.887	2.426	0.245	3.036	1.378	0.336	0.319
1.952	2.224	3.264	0.277	2.706	3.194	0.821	1.457	0.373	3.601	1.785	2.224
2.307	1.497	1.721	0.871	0.742	3.182	0.612	0.634	3.178	2.465	0.765	0.466
1.961	0.385	0.634	2.453	2.814	0.268	2.448	1.364	0.311	1.408	0.302	0.811
2.493	2.664	1.363	1.559	2.518	2.245	0.542	1.438	0.346	1.458	0.581	0.339

Tablo 7. Hayat kadınlarındaki HSV-2 IgG absorbands değerlerinin ISR olarak gösterilmesi

1.146 *	1.598	0.483	0.501	1.945	0.386	0.347	0.371	0.483	0.286	0.206	0.295
0.464 **	0.304	0.104	0.352	0.304	0.486	0.205	0.246	0.285	0.476	0.301	1.884
0.424 **	0.375	0.305	0.385	0.290	0.375	0.475	0.305	0.365	0.462	0.405	0.250
0.342 ^x	0.504	0.385	0.265	0.403	0.406	0.385	1.495	0.475	0.375	1.473	0.330
0.344	0.485	0.284	0.403	0.502	0.462	0.304	0.352	0.296	0.462	0.375	0.385
0.497	0.502	0.385	0.395	0.402	0.204	0.385	0.385	0.386	0.309	0.222	0.206
0.357	0.264	0.495	0.295	0.297	0.375	0.403	0.380	0.368	0.371	0.309	0.396
0.401	0.284	0.375	0.265	0.396	0.462	0.346	0.392	0.463	0.370	0.351	0.260

Tablo 8. Hayat kadınlarının HSV-2 IgM absorbands değerlerinin ISR olarak gösterilmesi.

Çalışmaya alınan tek eşli kadınlarda ise, HSV-2 IgG %4.3 (4/92) iken HSV-2 IgM antikör düzeyi %0 (0/92) olarak saptanmıştır. Tablo 9'da kontrol grubundaki kadınların HSV-2 IgG ve Tablo 10'da HSV-2 IgM absorban değerleri ISR olarak gösterilmektedir:

2.389*	0.259	0.263	2.205	0.305	0.257	0.355	0.248	2.477	0.344	0.403	0.208
1.116**	0.238	0.303	0.306	0.281	0.662	0.701	0.227	0.456	0.504	0.555	0.371
1.231**	0.268	0.292	0.348	0.432	0.432	0.275	0.235	0.502	0.349	0.401	0.502
0.246 ^x	0.237	0.432	0.612	0.326	0.258	0.274	0.256	0.483	0.331	0.222	0.222
0.211	2.424	0.532	0.258	0.219	0.345	1.586	0.248	0.280	0.206	0.508	0.406
0.821	0.243	0.709	0.566	0.202	0.258	0.264	0.342	0.346	0.333	0.234	0.396
0.259	0.239	0.250	0.294	0.467	0.387	0.227	0.810	0.565	0.275	0.390	0.208
0.241	0.421	0.487	0.134	0.341	0.708	0.342	0.129	0.246	0.444	0.301	0.468

Tablo 9. Kontrol grubundaki kadınlardaki HSV-2 IgG absorban değerlerinin ISR olarak gösterilmesi.

1.138*	0.398	0.372	0.275	0.534	0.486	0.483	0.307	0.396	0.483	0.493	0.493
0.393**	0.496	0.605	0.495	0.486	0.802	0.488	0.507	0.605	0.584	0.493	0.483
0.455**	0.482	0.706	0.375	0.588	0.835	0.463	0.555	0.504	0.448	0.595	0.345
0.292 ^x	0.604	0.697	0.864	0.485	0.386	0.596	0.704	0.497	0.695	0.497	0.338
0.312	0.504	0.806	0.385	0.593	0.597	0.605	0.230	0.805	0.594	0.667	0.583
0.291	0.386	0.504	0.584	0.497	0.694	0.206	0.504	0.637	0.383	0.593	0.493
0.269	0.496	0.683	0.399	0.770	0.793	0.449	0.493	0.451	0.229	0.322	0.382
0.593	0.338	0.285	0.584	0.583	0.694	0.695	0.397	0.396	0.493	0.382	0.345

Tablo 10. Kontrol grubundaki kadınların HSV IgM absorban değerlerinin ISR olarak gösterilmesi.

* : Pozitif kontrol

** : Cutt of değeri

^x: Negatif kontrol

Tablo 11'de hayat kadınları ve normal seksüel aktif kadınlarda HSV-2 prevalansı yüzde olarak gösterilmiştir:

Serum örnekleri	HSV-2 IgG pozitiflik oranı		HSV-2 IgG negatiflik oranı	
	Sayı ile	Yüzde ile	Sayı ile	Yüzde ile
Hayat kadınları	58	%63	34	%37
Kontrol	4	%4.3	88	%95.7

Tablo 11. Hayat kadınları ile kontrol grubundaki kadınların HSV-2 prevalansı.

Kullandığımız kitin kontrolü amacıyla, HSV-2 IgG antikor düzeyi negatif olarak bulunan kontrol grubundaki 12 serum örneğinde HSV-1 IgG çalışıldı. Buna göre serumlardan yedi tanesinde HSV-1 IgG antikor pozitifliği saptandı. Tablo 12’de bu serumlardaki antikor düzeylerinin absorbans değerleri ISR olarak gösterilmiştir:

1.236 *	3.244	0.505	2.851
0.392**	2.689	0.697	3.135
0.442**	0.736	2.267	0.408
0.310 ^x	4.695	0.843	3.945

Tablo12. HSV-2 antikor düzeyi negatif olan kontrol grubundaki HSV-1 IgG pozitif absorbans değerleri

Hayat kadınları ile tek eşli kadınlarda HSV-2 prevalansı arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur, $p=10^{-8}$ ve $p<0.001$.

Çalışmamızda, HSV –2 IgG antikoru pozitif olarak saptanan hayat kadınlarının hepsinin de haftalık seksüel eş sayısı 5’ten fazlaydı. Kontrol grubunda ise şu ana kadar ki yaşamları boyunca tek erkekle cinsel beraberlikleri söz konusu idi. Seksüel aktivite yılı hayat kadınlarının %20.6’sında (12/58) 10 yıldan daha az, %79.3’ünde (46/58) 10 yıldan fazlaydı. Kontrol grubunda ise HSV-2 IgG pozitif 4 kadının hepsinde (%100) seksüel aktivite yılı 10 yıldan daha uzun olarak kaydedilmiştir. 11 hayat kadını (%18.9) ilişki sırasında kondom kullanmazken 44 tanesi (%75.8) bazen, 3 tanesi (%5.1) sürekli kullanmaktaydı. Kontrol grubundaki 4 kadın da

kondom kullanmamaktaydı. Seksüel geçişli hastalık öyküsü hayat kadınlarından sadece 8 (%13.7) tanesinde mevcutken diğerleri ve kontrol grubunda kadınlar böyle bir bilgi vermemişlerdir.

HSV-2 IgG antikorunu negatif olarak bulunan hayat kadınlarının hepsinde haftalık eş sayısı 5'ten fazlaydı. Kontrol grubunda ise kadınların hepsi tek eşliydi. Hayat kadınlarının %55.8'inde (19/34) seksüel aktivite yılı 10 yıldan az, %44.1'inde (15/34) 10 yıldan uzundu. Kontrol grubunun ise %60.22'sinde (53/88) 10 yıldan altındayken, %39.77'sinde (35/88) 10 yılın üzerindedi. Hayat kadınlarının %100'ü (34/34) ilişki sırasında kondom kullanırken, normal seksüel aktif kadınların hiç birisi düzenli ve sürekli kondom kullanmamaktaydı (Kontrol grubundaki kadınlar; doğum kontrol hapları, rahim içi araç gibi çeşitli gebeliği önleyici yöntemler kullanmakla birlikte, genital herpes için yeterli derecede korunmamaktaydılar). Her iki grupta seksüel geçişli hastalık anamnezi vermemekteydi. Tablo 13'de HSV-2 IgG antikorunu pozitif, tablo 14'de ise HSV-2 IgG antikorunu negatif olarak saptanan kadınların demografik özellikleri belirtilmiştir:

ÖZELLİKLER	HSV-2 IgG POZİTİF KADINLAR			
	Hayat kadınları		Kontrol grubu	
	Sayısı	Yüzdesi	Sayısı	Yüzdesi
Haftalık eş sayısı				
<5	-	%0	4	%100
>5	58	%100	-	%0
Seksüel aktivite yılı				
<10	12	%20.6	-	%0
>10	46	%79.4	4	%100
Kondom kullanımı				
Hiç	11	%18.9	4	%100
Bazen	44	%75.9	-	%0
Sürekli	3	%5.2	-	%0
Seksüel geçişli hastalık öyküsü				
Var	8	%13.7	-	%0
Yok	50	%86.3	4	%100

Tablo13. HSV-2 IgG antikorunu pozitif kadınların demografik özellikleri

ÖZELLİKLER	HSV-2 ANTİKORU NEGATİF KADINLAR			
	Hayat kadınları		Kontrol grubu	
	Sayısı	Yüzdesi	Sayısı	Yüzdesi
Haftalık eş sayısı				
<5	-	%0	88	%100
>5	34	%100	-	%0
Seksüel aktivite yılı				
<10	19	%55.8	53	%60.2
>10	15	%44.2	35	%39.8
Kondom kullanımı				
Hiç	-	%0	88	%100
Sürekli	34	%100	0	%0
Seksüel geçişli hastalık öyküsü				
Var	-	%0	0	%0
Yok	34	%100	88	%100

Tablo14.HSV-2 IgG antikorlu negatif kadınların demografik özellikleri.

TARTIŞMA

HSV-2 enfeksiyonları, genellikle cinsel yolla bulaşmaktadır. Enfeksiyon sıklığı cinsel aktivitenin artmasına paralel, artan yaşla, hayat boyu seksüel eş sayısı ile, ırkla, düşük sosyoekonomi ve düşük eğitim düzeyi gibi faktörlerle ilişkilidir. Bu demografik farklılıklar sebebiyle toplumlara göre enfeksiyonun görülme oranı değiştiği gibi aynı toplum içinde yaşayan fakat, farklı cinsel davranış gösteren gruplara içinde de değişmektedir.^{12,21,40,43,48}

Herpes simplex virüsleri, vücutta yaşam boyu kalma özelliğine sahiptirler. Primer enfeksiyondan sonra HSV-1 trigeminal, HSV-2 sakral gangliyonlarda latent olarak kalır ve zaman zaman reaktif olur. Reaktivasyonlar kişiden kişiye değişkenlik göstermektedir. Reaktivasyon dönemlerinde, enfekte olmuş kişiler asemptomatik olabilir; ancak hastalığı bulaştırıcılıkları devam eder. Cinsel temasla bulaşan ve genital ülserle seyreden tüm enfeksiyonlar, genital herpesin yayılımında etkilidir.^{27,44,49} Ayrıca; hastalık çoğunlukla klinik belirti vermeden seyrettiği, semptomsuz taşıyıcıların da enfeksiyonu bulaştırdığı ve genital herpes ile enfekte kişilerin HIV enfeksiyonu riskini artırdıkları için HSV-2 enfeksiyonlarının toplum için yaratacağı tehlike son derece büyüktür.^{1,24}

Virus enfeksiyonlarının bir toplumdaki durumunu ortaya koymak için serolojik yöntemler tercih edilmektedir. Nötralizasyon testi ve kompleman birleşmesi testi eskiden beri yaygın olarak kullanılmaktadır. ELISA testi ise son yıllarda virus serolojisinde geniş bir kullanım alanı bulmuştur.³² Ancak HSV-1 ve HSV-2 virüsleri genetik özellikleri nedeniyle %50-60 oranında homolog gen taşıdıkları için, ELISA yöntemi kullanıldığında çok yüksek oranda çapraz reaksiyon verirler.^{4,10,22,36,39,49} Oysa günümüzde tipe özgü antikor düzeyinin ölçülmesi esasına dayanan geliştirilmiş ELISA testleri; çapraz reaksiyon riskini önlemeleri, önceden geçirilmiş ya da semptomu bulunmayan enfeksiyonları saptayabilmeleri, duyarlılıklarının ve özgüllüklerinin yüksek olmaları sebebiyle, toplum taramalarında kullanılmaktadırlar.^{2,19,24,35,36,49}

Dünyada HSV-2 prevalansı, %7.6-62 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir ve bu konuyla ilgili çalışmaların bir kısmı tablo 15'te gösterilmiştir: ^{12,21,24,34,40,43,48}

Breinig ve ark.¹² semptomlu ya da semptomsuz genital herpes enfeksiyonlarının seksüel davranım özellikleri ile ilişkisini araştırdıkları ve sağlıklı seksüel aktif 4527 kadından topladıkları serum örneklerinde immunodot assay yöntemi kullanarak HSV-1 ve HSV-2 tip spesifik antikor düzeylerini ölçtükleri çalışmalarında, HSV-1 prevalansını %58.2, HSV-2 prevalansını da %21.6 olarak bulmuşlardır.

Santos ve ark.⁴³ bizim çalışmamıza benzer şekilde, toplumlarında genital herpes sıklığını, HSV-2 enfeksiyonları için yüksek ve düşük riskli iki grupta karşılaştırmalı olarak incelemişler ve topladıkları serum örneklerinde tip spesifik glikoprotein G₂ antikoru düzeyini ELISA yöntemiyle ölçmüşlerdir. Çalışmaya katılan kişilere seroepidemiolojik ve seksüel özelliklerini belirlemeye yardımcı sorular sormuşlardır. Düşük riskli grup olarak 155 sağlıklı kan donörü, yüksek riskli grup olarak 85 adet HIV olumlu homoseksüel ve heteroseksüel erkek ile 20 tane de çok aktif hayat kadını seçerek yaptıkları çalışma sonucunda prevalansı sırasıyla %29.1 ve %72 olarak bulmuşlardır. Yapılan çalışmalarda, kadınların erkeklere, homoseksüel erkeklerin de heteroseksüel erkeklere göre hastalığı daha yüksek oranda taşımakta oldukları belirtilmiştir.^{21,49}

ARAŞTIRMACI VE ÜLKESİ	YIL	VAKA SAYISI	PREVALANS	İNCELENEN GRUP
Breinig (ABD)	1990	4527	%21.6*	Sağlıklı grup
Koutsky (ABD)	1992	776 636	%46* %8.8*	Seksüel temasla bulaşan hastalıkların takip edildiği klinik hastaları Sağlıklı üniversite öğrencileri
Cowan (İNGİLTERE)	1994	869 1494	%22.7* %7.6*	Genito-üriner hastalıklar kliniği hastaları Sağlıklı kan donörleri
Fleming (ABD)	1994	40000	%21.9*	12 yaş üzerindeki kişilerde toplum taraması
Santos (BREZİLYA)	1996	155 105	%29.1* %72*	Sağlıklı kan donörleri Genelev kadınları ve HIV pozitif erkekler
Wald (ABD)	1997	961	%23**	Aile hekimliği kliniğinde izlenen hasta grubu
Obasi (TANZANYA)	1999	490	%31*	Seksüel temasla bulaşan hastalıkların takip edildiği klinik hastaları

Tablo 12. Çeşitli toplumlardaki HSV-2 prevalans çalışmaları^{12,21,24,34,40,43,48}

Not: Kullanılan yöntemler

*: ELISA ile tipe özgül antikor tayini

** : Western blot ile tipe özgül antikor tayini

Obasi ve ark.⁴⁰ Tanzanya'da yaptıkları çalışmada 259 tanesi kadın olmak üzere toplam 490 kişinin serum örneklerinde sifiliz ve HSV-2'nin serolojik göstergelerini çalışmışlardır. Sifiliz tanısı koymak için TPHA (*Treponema pallidum*

hemaglutinasyon assay) yöntemini, HSV-2 tanısı içinse ELISA yöntemi ile tip spesifik antikor tayinini uygulamışlardır. Kadınların %90'ında TPHA testini pozitif olarak bulmuşlar, HSV-2 prevalansını da %31 olarak saptamışlardır. Bu çalışmada sifilizin genital herpes enfeksiyonuna yakalanmada risk oluşturduğu ve ayrıca da eğitim düzeyi ile hastalık arasında ters bir ilişki olduğu sonucuna varmışlardır.

Cowan ve ark.²¹ da HSV-2 tip spesifik antikorlarının ELISA yöntemi ile tespit edilerek, bir toplumun seksüel yaşam özelliklerinin belirlenebileceğini savunmuşlardır. Bu nedenle Londra'da genitoüriner hastalıkların izlendiği bir klinikte 869 hastanın ve ayrıca 1494 kan donörünün serum örneklerini incelemişler ve prevalansı sırasıyla %22.7, %7.6 olarak bulmuşlardır. Tüm gruplarda seksüel aktivite, seksüel eş sayısı arttığında ve HIV da dahil tüm seksüel temasla geçen hastalık anamnezi veren kişilerde, kadınlarda ve homoseksüellerde heteroseksüel erkeklere oranla riskin yüksek olduğunu göstermişlerdir. Klinik hastalarından 59, kan donörlerinden sadece 19 tanesi genital herpes açısından anamnez vermişlerdir (toplam 78 kişi: %27). İlk cinsel ilişki yaşının da hastalık ile ilişkili olmadığı sonucuna varmışlardır.

Wald ve ark.⁴⁸ 18-45 yaşları arasındaki 961 kişide Western blot yöntemi kullanarak HSV-1 ve HSV-2 antikor düzeylerini ölçmüşler ve HSV-2 prevalansını %23 olarak tespit etmişlerdir. Çalışmada genital herpes sıklığı beyaz ırktan olan kişilerde seksüel eş sayısı ile ilişkili olduğu bulunmuş; tek eşli hiçbir kadında ve 1-3 eşli hiçbir erkek de antikor saptanmamıştır. Ayrıca genital herpes geçirenlerin %31'inin sadece HSV-2 antikoruna sahip olmasına karşılık, %16'sının hem HSV-1 hem de HSV-2 antikor bulundurması, geçirilmiş HSV-1 enfeksiyonuna karşı gelişmiş antikorların kişileri HSV-2 enfeksiyonlarına karşı koruduğunu kanıtlamıştır.

Koutsky ve ark.³⁴ 636 hastalık için düşük risk taşıyan üniversite öğrencisi ile 776 seksüel geçişli hastalıkların takip edildiği klinik hastasını hem fizik muayene sırasında servikal smear alarak HSV-2 kültür yöntemi ile, hem de toplanan serum örneklerinde tip spesifik antikor düzeyini ELISA yöntemi ile ölçerek yaptıkları çalışmada prevalansı %8.8 ve %46 olarak tespit etmişlerdir. Hücre kültüründe ise 56 tane HSV-2 üretmişlerdir. Seattle'da yapılan bu çalışmada ortalama seksüel eş sayısı üniversite öğrencilerinde 2.1, klinik hastalarında 14 olarak belirlenmiş ve bu iki grup arasındaki anlamlı farkı seksüel eş sayısının farklı olmasına bağlamışlardır.

ABD'de 1988-1994 yılları arasında 12 yaş üzerindeki 40 bin kişiden toplanan serum örneklerinde ELISA ile tip spesifik glikoprotein G₂ antikor düzeyi ölçülerek Fleming ve ark.²⁴ tarafından yapılan çalışmada HSV-2 prevalansı %21.9 olarak bulunmuştur (Kadınlarda %25.6, erkeklerde %17.8). Beyazların %17.6'sı zencilerin %45.9'u enfekte olarak tespit edilmiştir. Toplam 45 milyon Amerikalının bu virus ile enfekte olduğu belirtilerek 1976-1980 yılları arasında Jonhson ve arkadaşlarının

%16 olarak buldukları prevalansın yıllar içinde rölatif olarak %30 kadar arttığı sonucuna varılmıştır. Irklar ve toplumlar arasındaki gelir düzeyi, sağlığı koruma çabası, seksüel davranım farklılığı, hatta kokain kullanımı gibi bağımlılıklar ortaya çıkan prevalanstaki değişiklikleri açıklamaktadır. Kadınlardaki erkeklere göre yatkınlık, enfeksiyonun erkeklerden kadınlara, kadınlardan erkeklere olduğundan daha yüksek oranda bulaşmasıyla ve kadınların kendilerinden yaşça büyük erkeklerle ilişki kurması ve yaş arttıkça prevalansın artmasıyla açıklanmaktadır. Ayrıca çalışmada kondom kullanımının HIV'un bulaşmasını tamamen önlerken, HSV-2 enfeksiyonlarının kondom kullanımı ile kapanmayacak vücut bölgelerinde de enfeksiyona neden olması sebebiyle bulaşmayı tamamen önlemediği sonucuna varılmıştır.

Türkiye'de genital herpes enfeksiyonu prevalansı, yapılmış çalışmalar, yılları ve kullanılan yöntemlere göre farklılıklar tablo 16'da gösterilmiştir:

ARAŞTIRMACI VE İLİ	YILI	YÖNTEM	PREVALANS	İNCELENEN GRUP
Çolak H. (Eskişehir)	1986	ELISA* antikor tayini	%100	Genelev kadınları
Güngör S. (Ankara)	1988	ELISA*-IFAT antikor tayini	%1.11	Hamile kadınlar, genç erkekler ve kız öğrenciler
Kocabeyoğlu Ö. (Ankara)	1988	ELISA* antikor tayini	%71.4 %0	Hayat kadınları Evli kadınlar
Yılmaz G. (İstanbul)	1991	Kültür-ELISA* antijen tayini	%3	Hayat kadınları
Yılmaz G. (İstanbul)	1991	Kültür-ELISA* antijen tayini	%6	Hayat kadınları
Bozkaya E. (İstanbul)	1995	Kültür	%9.5	Genital herpes düşünülen hasta grubu
Barlas N. (İstanbul)	1995	Kültür-ELISA* antijen tayini	%12	Ana çocuk sağlığı kurumuna başvuran kadınlar
Cengiz A. (Ankara)	1996	ELISA*	%100	Homoseksüel erkekler ve transseksüeller

Tablo 16. Türkiye'de yapılmış HSV-2 prevalans çalışmaları^{5,11,17,23,25,32,50,51}

Not: * işareti kullanılan ELISA yönteminin tipe özgül olmadığını belirtmektedir.

Tablo 16'da görüldüğü üzere Türkiye'de HSV-2 prevalansı %0-100 arasında değişmektedir.^{5,11,17,23,25,32,50,51}

Çolak ve ark.²³ 1986 yılında Eskişehir genelevinde 48 hayat kadından serum örnekleri alarak ELISA yöntemi ile HSV-2 antikor düzeyi ölçtükleri çalışmalarında kadınların hepsinde antikor tespit etmişlerdir.

Güngör ve ark.²⁵ 1988 yılında yaptıkları bir çalışmada 18-20 yaş arasındaki 60 kız öğrenci, 19-39 yaşları arasındaki 60 hamile kadın ve 20-22 yaş arasındaki 60 genç erkekten oluşan toplam 180 adet serumda ELISA ve indirekt floresan antikor yöntemini (IFAT) kullanarak HSV-2 prevalansını sırasıyla %1.11 ve %3.89 olarak tespit etmişlerdir. ELISA yöntemiyle genç kızlarda ve hamile kadınlarda antikora rastlamamışlarken, genç erkeklerde 2 kişide antikor saptamışlardır. Yazarların kendi hazırladıkları antijenlerle yaptıkları IFAT deneyi sonucunda 3 tane genç erkekte ve 4 tane de hamile kadında antikor bulunmuştur. IFAT ve ELISA yönteminin sonuçları birbirine yakın çıkmıştır. Floresan antikor yönteminin virus izolasyonu ile %80 uyum gösterdiği bildirilmektedir. Özel mikroskop gerektirir ise de günümüzde laboratuvarlarda yaygın olarak kullanılmaktadır.¹⁰

Kocabeyoğlu ve ark.³² ise 1988 yılında yaptıkları çalışmalarında hayat kadınları ve evli kadınlarda HSV-2 antikorlarını karşılaştırmışlardır. 88 hayat kadından topladıkları serum örneklerinin 63 tanesinde ELISA yöntemi kullanarak HSV-2 IgG antikorunu pozitif olarak bulmuşlarken (%71.6), 19 evli kadının hiçbirisinin serumunda antikora rastlamamışlardır (%0).

1991 yılında Yılmaz ve ark.^{50,51} İstanbul'da çalışmakta olan hayat kadınlarından aldıkları servikal örneklerde, hücre kültürü ve ELISA antijen tayini yöntemleri ile yaptıkları iki ayrı çalışmada genital herpes sıklığını %3 ve %6 olarak bulmuşlardır.

Bozkaya'nın¹¹ 1995 yılında laboratuvarlarına başvuran ve genital herpes olduğu düşünülen 21 vakada Vero, HeLa veya Hep 2 hücre kültürü yöntemleri ile yaptığı çalışmada 21 adet örnekten 2 tanesinde üreme olmuştur (%9.5).

Barlas ve ark.⁵ 1995 yılında yaptıkları çalışmada; düşük sosyoekonomik düzeyi yansıtan bir grup olarak nitelendirilen İstanbul Çobançeşme Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Merkezine başvuran 19-45 yaş arasındaki kadınların endoserviksinden dakron eküvyonla alınan muayene maddelerinde ELISA ile antijen aramışlardır. Bu çalışmanın sonucunda, incelenen 127 kadından 15 tanesinde (%12) HSV-2 antijeni saptamışlardır. Bu değerlendirmede vulva lezyonu saptanmayan kadınların %13'ü, genital akıntı saptanmayan kadınların %7.7'si, genital akıntı saptanan kadınların %19.1'i HSV antijeni yönünden pozitif bulunmuştur.

Toplumda genelev kadınlarının dışında genital herpes infeksiyonlarını yayan riskli grup homoseksüel erkekler ve transseksüellerin serum örneklerinde Cengiz ve ark.¹⁷ ELISA yöntemi kullanarak 1996 yılında yaptıkları çalışmada HSV-2 IgG antikor oranını %100 olarak bulmuşlardır. 15 homoseksüel erkek ve 12 transseksüeli

kapsayan çalışmada olguların hepsinde HSV-1 ve HSV-2 IgG pozitifken, 6 kişide HSV-1 IgM (%22.2) 7 kişide de HSV-2 IgM pozitif olarak saptanmıştır (%26).

İstanbul'da hayat kadınları ile tek eşli kadınlarda (kontrol grubu) ELISA yöntemi ile tipe özgü HSV-2 IgM ve IgG antikor pozitifliğini ölçtüğümüz çalışmamızda; genital herpes prevalansını (IgG pozitifliğini), tek eşlilerde %4.3, hayat kadınlarında ise %63 olarak saptadık. HSV-2 IgM antikor pozitifliğini ise; hayat kadınlarında %5.4, kontrol grubunda %0 olarak bulduk. Bu verilere göre, çok sayıda eşle cinsel temasta bulunan hayat kadınlarında genital herpes sıklığının tek eşli kadınlara göre son derece yüksek olduğu belirlendi ($p=10^{-8}$ ve $p<0.001$).

HSV-2 IgM antikor pozitifliği saptadığımız akut enfeksiyon geçirmekte olan 5 hayat kadınının 3'ünde fizik muayenesinde genital herpetik lezyonlar bulunmakta idi.

Kullandığımız kitin çapraz reaksiyon riski açısından güvenilirliğini kanıtlamak amacıyla, HSV-2 IgG antikorunu negatif olarak saptadığımız kontrol grubundaki 12 adet serumda, HSV-1 IgG antikor düzeyine baktık ve bu serumlardan 7 tanesinde HSV tip 1 IgG antikorunu pozitif olarak saptadık. Çalıştığımız örnek az sayıda olmakla birlikte çapraz reaksiyon olmadığı izlenimi edindik.

Yaptığımız çalışmada, tek eşli kadınlarda enfeksiyon sıklığı ile kondom kullanımı arasında bir ilişki kurulamadı. Buna karşın hayat kadınları arasında bulunan ve enfeksiyon ile karşılaşmamış 34 kadının sürekli ve düzenli olarak kondom kullandığı saptandı. Bu gruptaki kadınların hastalığı taşımamaları kondom kullanımına bağlanabilir.

Çalışmamızda, antikoru pozitif olan 58 hayat kadını içinde genital herpes öyküsü veren sadece sekiz kişi bulunmaktaydı (%13.7). Sorgulamada evli kadınların hiç birisinde böyle bir öyküye rastlanmadı.

Biz evli kadınlarda HSV-2 prevalansını Barlas ve ark.'na⁵ oranla daha düşük değerde saptadık (%4.3' e karşın %12); çünkü çalışmaya katılan kadınların hepsi sağlıklı kadınlardı. Barlas ve ark.'nın çalışmasında ise hem genital semptomları olan hem de eğitim ve sosyoekonomik düzeyleri düşük kadınlar çalışmaya alınmıştı. Ayrıca, serum örneklerini incelediğimiz her iki kadın grubuna da eğitim düzeylerini belirleyici sorular yöneltmediğimiz için antikor pozitifliği ile eğitim arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını ortaya koyamadık.

Santos ve ark.⁴³ HIV pozitif homoseksüellerde genital herpes enfeksiyonu sıklığını, Cengiz ve ark.'na¹⁷ göre düşük bulmuşlardır (%73'e karşı %100). Aynı şekilde Çolak ve ark.²³ Eskişehir Genelevi'nde çalışan kadınlarda yaptıkları çalışmada HSV-2 prevalansını bizim serimize göre yüksek bulmuşlardır (%100'e karşı %63). Her iki durum da; ELISA deneyi sırasında tip spesifik antikor düzeyini

saptayan kit kullanılmaması ve bu sebeple de HSV-1 IgG antikorları ile olası çapraz reaksiyon alınması şeklinde açıklanabilir.

Kocabeyoğlu ve ark.'nın³² elde ettikleri oranlar (88 hayat kadınında; HSV-2 IgG pozitifliği %71.4, 19 evli kadında; HSV-2 IgG pozitifliği %0) ile bizim çalışmamızdaki hayat kadınlarına ait sonuçlar (%63) yakın olmakla beraber evli kadınlardaki antikor miktarını daha yüksek bulmamız (%4.3, n=92) incelediğimiz kişi sayısının daha fazla olmasıyla açıklanabilir.

Yılmaz ve ark.'nın^{50,51} hayat kadınlarından aldıkları servikal örneklerde kültür ve antijen arama yöntemleri ile saptadıkları değerler geçirilmekte olan aktif enfeksiyonu göstermektedir (%3, %6). Bulunan değerler bizim tipe özgü ELISA yöntemi kullanarak saptadığımız HSV-2 IgM değerine yakındır (%5.4). Bununla birlikte genital herpes tanısında altın standart olarak tanımlanan kültür yöntemine karşılık tarama testlerinde asemptomatik ve önceden geçirilmiş enfeksiyonları da tespit eden ELISA ile tip spesifik antikor tayini yönteminin kullanılması son derece değerlidir.

SONUÇ

HSV-2 enfeksiyonlarının yaygınlığı toplumlara göre değişmekle birlikte aynı toplum içinde farklı cinsel davranış gösteren gruplara göre de farklılık göstermektedir. Türkiye’de hayat kadınları ile normal seksüel aktif evli kadınlar arasındaki genital herpes yaygınlığını karşılaştırdığımız çalışmamızda prevalansı (HSV-2 IgG) hayat kadınlarında %63.04, evli kadınlarda (kontrol grubu) %4.3 olarak saptadık. HSV-2 IgM sıklığını ise; hayat kadınlarında %5.4, kontrol grubunda %0 olarak bulduk. Elde ettiğimiz bu sonuca göre, HSV-2 antikör dağılımı yönünden hayat kadınları ile toplumdaki tek eşli, sağlıklı kadınlar arasında anlamlı bir fark tespit ettik.

HSV-2 IgG antikoru pozitif olan kişilerde virus latent olarak bulunabilir ve bu halde de enfeksiyon bulaşabilir. HSV-2 enfeksiyonlarının yaygınlığı kişilerin seksüel davranış özelliklerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Diğer venereyal hastalıklarda olduğu gibi genital herpes enfeksiyonu bulaştırma yönünden hayat kadınları bir risk grubu oluştururlarken halen toplumumuzun örf, adet ve geleneklerine uygun olarak tek eşli ve evli kadınlarda hastalık sınırlıdır.

Bu bilgiler ışığında toplumda özellikle hastalık için riskli kişilerin ELISA yöntemi kullanılarak tip spesifik antikör düzeyi ölçümleri ile taranması ve morbiditenin azaltılmasında etkili bir aşı geliştirilmesi gibi önlemler alınmalıdır.

Sonuç olarak ne klinik öykü, ne de serolojik çalışmaların HSV-2 enfeksiyonunun dışlanmasında rol oynamayacağı ancak, emin seksüel ilişki, özellikle sınırlı sayıda eş ve kondom kullanımının olayı kontrol altına alacağı kanısındayız.

ÖZET

HSV-2 enfeksiyonlarının sıklığı ve önemi giderek artmaktadır. Ülkemizde genital herpes sıklığını belirlemeye yönelik az sayıda çalışma bulunmaktadır. Mevcut olan çalışmalarda ise HSV-2 tipe özgül antikorlar kullanılmadığı için HSV-2'ye karşı gelişen antikorların HSV-1 antikorları ile çapraz reaksiyon vermesi sebebiyle HSV-2 seroprevalansını tam olarak yansıtmamaktadır.

Biz yalancı pozitiflik riskini ortadan kaldırmak amacıyla ELISA yöntemi ile tipe özgül antikor düzeyini belirleyen kit kullanarak İstanbul'da hayat kadınları ile sağlıklı seksüel aktif evli kadınlarda genital herpes sıklığını belirleyen bir prevalans çalışması yaptık. Bu çalışmanın sonucunda, hayat kadınlarında HSV-2 IgG antikor pozitifliğini % 63, evli kadınlarda %4.3, HSV-2 IgM antikor pozitifliğini ise; hayat kadınlarında %5.4, evli kadınlarda %0 olarak bulduk. Bu iki grup arasında genital herpes sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklıydı.

HSV-2 enfeksiyonları genellikle semptom vermeden seyrettiği ve hastalığın bu şekilde de seksüel eşe bulaştırılabilmesi sebebiyle toplumun tipe özgül antikor düzeyinin ELISA yöntemi ile taranıp riskli grupların belirlenmesinin hastalığı kontrol altına almak açısından önemi büyüktür.

SUMMARY

The incidence and importance of HSV-2 infections are increasing day to day. In our country there are only few studies for determining the incidence of the genital herpes infections. Because no spesific antibodies against HSV-2 are used in the present studies, antibodies against HSV-2 infections cross-reaction with HSV-1 antibodies so HSV-2 prevalance can not be presumed.

We have studied the prevalance of genital herpes infections among healty sexually active married women and prostitutes İstanbul by using type spesific ELISA to eliminate the risk of false-positivity. According to the results of this study the prevalance of HSV-2 IgG and HSV-2 IgM among prostitutes is %63 and %5.4 and the prevalance among the sexually active woman is %4.3 and %0 respectively. The frequence of genital herpes infections between these two groups is statistically very different.

HSV-2 infections are usually asymptomatic and the disease is contagious for the sexual partner. So the population should be screened with type spesific ELISA; the carriers should be determined and necessary precautions should be taken.

KAYNAKLAR

- 1-Arwin A M, Prober C G. Herpes Simplex Virus Type 2- A Persistent Problem. N Engl J Med 1997; 5: 1158-9.
- 2-Ashley R L, Wald A. Genital Herpes: Review of the Epidemic and Potential Use of Type-Specific Serology. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 1-8.
- 3-Baker D A, Gonik B, Milch P O, et al. Clinical Evaluation of a New Herpes Simplex Virus ELISA: a Rapid Diagnostic Test for Herpes Simplex Virus. Obstet Gynecol 1989; 73: 322-5.
- 4-Balık İ. Herpes Simplex İnfeksiyonları: Editörler; İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S Süleymanlar G: Temel İç Hastalıkları, 1. Cilt, 1. Baskı. Güneş Kitapevi, Ankara. 1996; 2310-14.
- 5-Barlas N, Şalcıoğlu M, Ağaçfidan A, Velai F, ve ark. 15-45 Yaş Grubundaki Kadınlarda Genital Herpes Simplex Virus İnfeksiyonu Araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 1995; 25: 121-4.
- 6-Baron E J, Peterson L R, Finegold S M. Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology, 9th Edition, Mosby. Sydney 1994: 258-71.
- 7-Benedetti J, Corey L, Ashley R. Recurrence Rates in Genital Herpes after Symptomatic First-Episode Infection. Ann Intern Med 1994; 121: 847-54.
- 8-Bernstein D I, Lowett M A, Bryson Y J. The Effects of Acyclovir on Antibody Response to Herpes Simplex Virus in Primary Genital Herpetic Infections. J Infect Dis 1984; 150: 7-13.
- 9-Bilgehan H. Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi, Fakülteler Kitapevi, İzmir. 1987: 426-7.
- 10-Bozkaya E. Herpes Viruslar: Cinsel Temasla Bulaşan Hastalıklar. Editörler; Ağaçfidan A, Anđ Ö. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No: 35. İstanbul. 1999: 289-97.
- 11-Bozkaya E. İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Temel İmmunoloji ve Viroloji Bilim Dalı'nda Kasım 1993-Kasım 1995 Yılları Arasında Herpes Simplex Virus İzolasyonu. Türk Mikrobiyol Cem Derg 1995; 25: 125-130.
- 12-Breinig M K, Kingsley L A, Armstrong J A, et al. Epidemiology of Genital Herpes in Pittsburg: Serologic, Sexual, and Racial Correlates of Apparent and Inapparent Herpes Simplex Infections. J Infect Dis 1990; 162: 299-305.
- 13-Brown Z A, Selke S, Zeh J, et al. The Acquisition of Herpes Simplex Virus During Pregnancy. N Engl J Med 1997; 337: 509-15.

14-Brugha R, Keersmaekers K, Renton A, et al. Genital Herpes Infection: A Review. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 698-709.

15-Cannon R O, Nahmias A J, Lee F F, et al. Herpes Simplex Virus Infection as a Risk Factor for Human Immunodeficiency Virus Infection in Heterosexuals. *J Infect Dis* 1992; 165: 251-5.

16-Catania J A, Binson D, Stone V. Relationship of Sexual Mixing Across Age and Ethnic Groups to Herpes Simplex Virus-2 Among Unmarried Heterosexual Adults with Multiple Sexual Partners. *Health Psychol* 1996; 15: 362-70.

17-Cengiz A T, Kıyan M, Kendi Ö, ve ark. Homoseksüel ve Transseksüellerde Herpes Simplex Virus (HSV)-1 ve 2 IgG ve IgM'nin ELISA ile araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 1996; 10: 383-5.

18-Cengiz L, Kıyan M, Cengiz A T, ve ark. Gebelikle İlgili Sorunları Bulunan Anne Serumlarında ve Bebek Kordon Serumlarında, ELISA ile Herpes Simplex Virus-1 ve 2 IgG ve IgM'nin Araştırılması. *Mikrobiyol Bült* 1993; 27: 299-307.

19-Corey L. Diagnosis of Genital Herpes Simplex Virus Infections. *J Reprod Med* 1985; 30: 262-8.

20-Corey L, Adams H G, Brown Z A, et al. Genital Herpes Simplex Infection: Clinical Manifestations, Course, and Complications. *Ann Intern Med* 1983; 98: 957-62.

21-Cowan F M, Johnson A M, Ashley R, et al. Antibody to Herpes Simplex Virus Type 2 as Serological Marker of Sexual Lifestyle in Populations. *B M J* 1994; 309: 1325-9.

22-Cowan F M, Johnson A M, Ashley R, et al. Relationship Between Antibodies to Herpes Simplex Virus (HSV) and Symptoms of HSV Infection. *J Infect Dis* 1996; 174: 470-5.

23-Çolak H, Akgün Y. Genelev Kadınlarında Cinsel İlişki ile Bulaşabilen Viral İnfeksiyon Markerlerinin EIA Yöntemi ile Aranması. *Mikrobiyol Bült* 1986; 20: 278-83.

24-Fleming D T, McQuillan G M, Johnson R E, et al. Herpes Simplex Virus Type 2 in United States, 1976 to 1994. *N Engl J Med* 1997; 337: 1105-10.

25-Güngör S, Kocabeyoğlu Ö, Gün Ö, ve ark. Değişik Yaş Gruplarındaki Olgularda Herpes Simplex Tip-2 Antikor Düzeylerinin ELISA ve IFAT Yöntemleri ile Araştırılması. *Mikrobiyol Bült* 1988; 22: 113-9.

26-Halioua B, Malkin J E. Epidemiology of Genital Herpes-Recent Advances. *Eur J Dermatol* 1999; 9: 177-84.

27-Hirsch M S. Herpes Simplex Virus. In: Mandell G I, Bennett J E, Dolin R. (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th Edition, Churchill Livingstone, New York. 1995: 1336-45.

28-Kawana T, Kawagoe K, Takizawa K, et al. Clinical and Virologic Studies on Female Genital Herpes. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 456-61.

29-Kimberlin D F, Weller S, Whitley R J, et al. Pharmacokinetics of Oral Valacyclovir and Acyclovir in Late Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 846-51.

30-Kinghorn G R. Epidemiology of Genital Herpes. *J Int Med Res* 1994; 22: 14-23.

31-Kinghorn G R. Genital Herpes: Natural History and Treatment of Acute Episodes. *J Med Virol* 1993; 1: 33-8.

32-Kocabeyoğlu Ö, Gün H, Yılmaz E, ve ark. Hayat Kadınlarında ve Sağlıklı Kişilerde Herpes Simplex Virus Antikorlarının Araştırılması. *GATA Bülteni* 1988; 30: 129-138.

33-Koneman E W, Allen S D, Jonda M W, et al. Color Atlas of Diagnostic Microbiology. 4th Edition, Lippincott Company, Washington. 1992; 993-4.

34-Koutsky L A, Ashley R L, Holmes K K, et al. The Frequency of Unrecognized Type 2 Herpes Simplex Virus Infection Among Women. *Sex Transm Dis* 1990; 17: 90-4.

35-Koutsky L A, Stevens C E, Holmes K K, et al. Underdiagnosis of Genital Herpes by Clinical and Viral-Isolation Procedures. *N Engl J Med* 1992; 326: 1533-9.

36-Marsden H S, MacAulay K, Murray J, et al. Identification of an Immunodominant Sequential Epitope in Glycoprotein G of Herpes Simplex Virus Type 2 that is Useful for Serotype-Specific Diagnosis. *J Med Virol* 1998; 56: 79-84.

37-Melnick J L. Taxonomy of Viruses. In: Murray P R, Baron E J, Pfaller M A, Tenover F C, Tenover R H (Eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 6th edition, ASM, Washington. 1995; 865.

38-Mertz G J, Ashley R, Burke L, et al. Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Herpes Simplex Virus Type 2 Glycoprotein Vaccine in Persons at High Risk for Genital Herpes Infection. *J Infect Dis* 1990; 161: 653-60.

39-Mertz G J. Genital Herpes Simplex Virus Infections. *Med Clin North Am* 1990; 74: 1433-54.

40-Obasi A, Moshia F, Quigley M, et al. Antibody to Herpes Simplex Virus Type 2 as a Marker of Sexual Risk. *J Infect Dis* 1999; 179: 16-24.

41-Prober C G. Reducing the Risk of Perinatal Transmission of Herpes Simplex Virus Type 2. *Infect Med* 1995; 10: 22-8.

42-Reitano M V. An Approach to Genital Herpes Infections. *Infect Dis Clin Pract* 1997;6: 1-4.

43-Rosa-Santos O L, Da Silva A G, Pereira A C. Herpes Simplex Virus Type 2 in Brazil: Seroepidemiologic Survey. *Int J Dermatol* 1996; 35: 794-6.

44-Serter D. Herpes Simplex Virusu İnfeksiyonları: Editörler; Topçu A W, Söyletir G, Doğanay M: İnfeksiyon Hastalıkları, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul.1996: 737-49.

45-Schmid D S, Brown D R, Nisenbaum R, et al. Limits in Reliability of Glycoprotein G-Based Type-Specific Serologic Assays for Herpes Simplex Virus Types 1 and 2. J Clin Microbiol 1999; 37: 376-9.

46-Schomogyi M, Wald A, Corey L. Herpes Simplex Virus-2 Infection. An Emerging Disease. Infect Dis Clin North Am 1998; 12: 47-61.

47-Unat E K. Tıp Bakteriyolojisi ve Virolojisi, 2. Cilt, 3. Baskı. Dergah Yayınları, İstanbul 1995: 955-63.

48-Wald A, Koutsky L, Ashley R L, et al. Genital Herpes in a Primary Care Clinic. Demographic and Sexual Correlates of Herpes Simplex Type 2 Infections. Sex Transm Dis 1997; 24: 149-55.

49-Whitley R J, Roizman B. Herpes Simplex Virus. In: Richman D D, Whitley R J, Hayden F G. (eds) Clinical Virology. 1st Edition, Churchill Livingstone, New York. 1997; 375-400.

50-Yılmaz G, Ağaçfıdan A, Özarmağan G, ve ark. Prevalance of Herpes Simplex Virus Infection Among Registered Sex Workers in İstanbul, Turkey, Infection Control: New Perspectives Joint Meeting Programme and Abstracts Book.1993:57.

51-Yılmaz G, Bozkaya E, Türkoğlu S, ve ark. Hayat Kadınlarında Genital Herpes Simplex Virus İnfeksiyonu Prevalansının Hücre Kültürü ve Enzim İmmunoassay Yöntemleri ile Saptanması. Klimik Dergisi 1991; 2: 72-9.