



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**ASİKLOVİR VE PENSİKLOVİRİN REKÜRRENT HERPES
LABİALİSİN SEMPTOMATİK TEDAVİSİ ÜZERİNE
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Mustafa Can GÜRBÜZ
UZMANLIK TEZİ

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Betül TAŞ

GAZİANTEP
2019

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

ASİKLOVİR VE PENSİKLOVİRİN REKÜRRENT HERPES LABİALİSİN
SEMPTOMATİK TEDAVİSİ ÜZERİNE ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Mustafa Can GÜRBÜZ

Tarih: 22.02.2019

Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Kamile ERCİYAS
Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının bir “Diş Hekimliğinde Uzmanlık” derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Metin GÜNGÖRMÜŞ
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Diş Hekimliğinde Uzmanlık” tezi olarak kabul edilmiştir.

Dr. Öğr. Üyesi Betül TAŞ
Tez Danışmanı

Tez Jürisi

İmzası

Prof. Dr. Metin GÜNGÖRMÜŞ

Prof. Dr. Hakan Alpay KARASU

Dr. Öğr. Üyesi Betül TAŞ

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: 22.02.2019

Mustafa Can GÜRBÜZ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında destek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım, kıymetli hocam Sayın **Dr. Öğr. Üyesi Betül TAŞ'a**

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan değerli hocalarım Sayın **Prof. Dr. Metin GÜNGÖRMÜŞ**, Sayın **Dr. Öğr. Üyesi Ebru Deniz KARSLI** ve Sayın **Dr. Öğr. Üyesi Mustafa YALÇIN'a**,

Çalışma dizaynında yardımlarını esirgemeyen Sayın **Prof. Dr. Necmettin KIRTAK'a**,

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma şansı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve bölüm personellerimize,

Bu günlere gelmemdeki emeklerinin karşılığını ve haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, tüm hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen değerli aileme, Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Herpesvirüsler	2
2.1.1. Sınıflandırma	2
2.2. HSV	3
2.2.1. HSV'nin Yapısal Özellikleri.....	3
2.2.2. Replikasyon ve Patogenez	6
2.3. HSV Enfeksiyonları	8
2.4. HSV Enfeksiyonu Tanısı.....	14
2.5. HSV Enfeksiyonu Tedavisi	17
2.6. HSV'nin Antivirallere Karşı Dirençliliği	20
2.7. Depresyon, Anksiyete ve Stres Ölçeği (DASS-21).....	21
2.8. Görsel Analog Skala (VAS)	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Klinik Muayene.....	24
3.2. Değerlendirilen Parametreler	27
3.2.1. Klinik Seyrin Takibi.....	27
3.2.2. Görsel Analog Skala (VAS)	27
3.2.3. DASS-21.....	27
3.3. Tedavi Grupları.....	27
3.3.1. Asiklovir Tedavi Grubu.....	28
3.3.2. Pensiklovir Tedavi Grubu.....	28
3.4. İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR	30

4.1.	Klinik Bulgular	30
4.2.	VAS Bulguları	33
4.3.	DASS-21 Bulguları	36
5.	TARTIŞMA VE SONUÇ	39
6.	KAYNAKLAR.....	44
7.	EKLER.....	49
7.1.	Olgu Rapor Formu (Ek 1).....	49
7.2.	Görsel Analog Skala (VAS) (Ek 2).....	50
7.3.	Depresyon, Anksiyete ve Stres Ölçeği (Ek 3)	51
7.4.	Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı	52
7.5.	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Onayı.....	54
8.	ÖZGEÇMİŞ	57

KISALTMALAR VE SİMGELER

HSV	HSV
HSV-1	HSV-1
HSV-2	HSV-2
VZV	Varisella Zoster Virüsü
EBV	Epstein Barr Virüs
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
gB	Glikoprotein B
RNA	Ribo Nükleik Asit
mRNA	Messenger Ribo Nükleik Asit
T3-L2	Torakal 3-Lumbal 2
CMV	Sitomegalovirüs
SSS	Santral Sinir Sistemi
IgG	İmmunoglobulin G
HSV-IgM	HSV İmmunoglobulin M
Ort.	Ortalama
IV	İntravenöz
UV	Ultraviöle
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
gC	Glikoprotein C
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
IgM	İmmunoglobulin M
gG	Glikoprotein G
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RT	Reverse Transcriptase
HIV	Human Immunodeficiency Virüs
LLLT	Düşük Doz Lazer Tedavisi
PgE2	Prostaglandin E2
°C	Santigrat Derece
%	Yüzde
mm	Milimetre

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Rekürrent herpes labialisli hastanın ağız dışı görünümü.....	25
Resim 2. Kan alma işleminde kullanılan jelli serum ayırma tüpü.....	26
Resim 3. Kan alma işlemi	26
Resim 4. Zovirax % 5 krem.....	28
Resim 5. Vectavir %1 krem	28



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. HSV'nin genel morfolojik yapısı	4
Şekil 2. HSV'nin hayat döngüsü	6
Şekil 3. HSV-1 latent enfeksiyonu	12
Şekil 4. Asiklovirin aktif trifosfat formuna dönüşümü	18
Şekil 5. Asiklovir ve pensiklovirin kimyasal yapıları	19
Şekil 6. Görsel analog skala (VAS)	22
Şekil 7. Kaşıntı bulgusunun kontrol seanslarına göre değişimi.....	31
Şekil 8. Yanma bulgusunun kontrol seanslarına göre değişimi.....	31
Şekil 9. Kanama bulgusunun kontrol seanslarına göre değişimi	32
Şekil 10. İlaç grupları ve kabuklanma günleri.....	33
Şekil 11. İlaç grupları ve kabuk kaybetme günleri	33
Şekil 12. Ağrının kontrol seanslarına göre değişimi.....	34
Şekil 13. İlaç gruplarına göre VAS bulguları 1. gün kontrolü	34
Şekil 14. İlaç gruplarına göre VAS bulguları 3. gün kontrolü	35
Şekil 15. DASS-21 ölçeği sonuçları	36
Şekil 16. Depresyon şiddeti ve kaşıntı bulgusu ilişkisi.....	37
Şekil 17. Anksiyete şiddeti ve ağrı bulgusu	38
Şekil 18. Stres şiddeti ve ağrı bulgusu	38

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Herpesvirüslerin sınıflandırılması	2
Tablo 2. Antikor testi sonuçlarının yorumlanması	15
Tablo 3. DASS-21 skorları ve duygu durumu ilişkisi	22
Tablo 4. Cinsiyete göre duygu durumları	36



ÖZET

ASİKLOVİR VE PENSİKLOVİRİN REKÜRRENT HERPES LABİALİSİN SEMPTOMATİK TEDAVİSİ ÜZERİNE ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Mustafa Can GÜRBÜZ

Uzmanlık tezi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Betül TAŞ

Şubat 2019, 73 Sayfa

Rekürrent herpes labialis, herpes simpleks virüs-1 (HSV-1) enfeksiyonlarının en çok görülenidir. Özellikle stresli dönemlerde ve bağışıklık sisteminin zayıfladığı durumlarda ortaya çıkan rekürrent herpes labialis; lezyon yerinde ağrı, kaşıntı, yanma, şişlik gibi rahatsızlıklara yol açar. Rekürrent herpes labialisin semptomatik tedavisinde genellikle topikal antiviral ilaçlar kullanılır. Bu çalışma asiklovir ve pensiklovir isimli iki farklı topikal ilacın rekürrent herpes labialisin semptomatik tedavisi üzerine etkinliklerinin karşılaştırılması amacıyla yapıldı. Çalışmaya 70 hasta dahil edilerek hastalar eşit sayıda 2 gruba ayrıldı. Bir gruptaki hastalara topikal asiklovir tedavisi uygulanırken, diğer gruba topikal pensiklovir tedavisi uygulandı. Lezyonların kabuklanma ve kabuk kaybetme (iyileşme) süreleri kaydedildi. Hastaların 1. 3. 5. 7. ve 10. günlerdeki kontrollerinde ağrı, kaşıntı, yanma, gibi semptomları takip edildi ve elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi. Ayrıca depresyon, anksiyete ve stres ölçeği (DASS-21) kullanılarak hastaların duyu durumları değerlendirildi. Lezyonların kabuklanma ve kabuk kaybetme süreleriyle ilgili iki ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Kullanılan araştırma ilacı göz önüne alındığında kontrol seanslarında kaşıntı, yanma, semptomlarıyla ilgili anlamlı bir fark görülmedi. 1. günde ağrı skorları arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken, 3. gün kontrolünde asiklovir grubu ve pensiklovir grubu arasında anlamlı farklılık görülmüştür. DASS-21 ölçeği sonuçlarına göre hastaların, depresyon yönünden %62,8'i, anksiyete yönünden %34,2'si, stres yönünden %39,9'u orta ve üzeri şiddette bulgu vermiştir.

Anahtar Sözcükler: Rekürrent Herpes Labialis, Herpes Simpleks, HSV, Asiklovir, Pensiklovir

ABSTRACT

COMPARISON OF THE EFFECTS OF ACYCLOVIR AND PENCICLOVIR ON THE SYMPTOMATIC THERAPY OF RECURRENT HERPES LABIALIS

Mustafa Can GÜRBÜZ

Specialty thesis, Department of Oral and Maxillofacial Surgery

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Betül TAŞ

Feb 2019, 73 Pages

Recurrent herpes labialis is the most common herpes simplex virus-1 (HSV-1) infection. Recurrent herpes labialis, especially during stressful periods and weakened immune system; lesion at the site of pain, itching, burning, swelling causes such disorders. Topical antiviral drugs are usually used in the symptomatic treatment of recurrent herpes labialis. This study was carried out to compare the efficacy of two different topical drugs, acyclovir and penciclovir, on symptomatic treatment of recurrent herpes labialis. 70 patients were included in the study and the patients were divided into two groups in equal numbers. Topical acyclovir treatment was applied to the patients in one group and topical penciclovir treatment was applied to the other group. Crusting and crust loss of the lesions were recorded. Symptoms such as pain, itching and burning were monitored on the 1st, 3rd, 5th, 7th and 10th days of the patients and the data were evaluated statistically. In addition, depression, anxiety and stress scale (DASS-21) were used to evaluate the patient's mood. There was no statistically significant difference between the two drugs related to the crusting and crusting time of the lesions. Considering the research drug used, there was no significant difference in itching, burning symptoms in the control sessions. On day 1, there was no significant difference between pain scores and on day 3, there was significantly less pain in the acyclovir group. According to the results of the DASS-21 scale, 62.8% of the patients had depression, 34.2% in terms of anxiety, and 39.9% in terms of stress showed moderate to severe symptoms.

Key Words: Recurrent Herpes Labialis, Herpes Simplex, HSV, Acyclovir, Penciclovir

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Başlıca enfekte doku ve salgılarıyla bulaşan herpes simpleks virüs (HSV) enfeksiyonları, tüm dünyada oldukça yaygın olarak görülmektedir.

Çocuklarda anneden geçen antikorların koruyuculuğunun ortadan kalkmasıyla birlikte HSV'ye bağlı primer enfeksiyonlar görülmektedir. Enfeksiyonun ortadan kalkmasından sonra vücutta antikorlar oluşmakta ancak virüs vücutta sinir hücrelerinde latent olarak kalmaktadır. Latent durumda olan virüs bağışıklığın düştüğü durumlarda yeniden aktive olarak rekürrent enfeksiyonlara neden olmaktadır.

Toplumun yaklaşık %85'ini etkileyen herpes simpleks virüs-1 (HSV-1) genital bölge haricindeki mukoza ve deride enfeksiyona yol açmaktadır. Herpes simpleks virüs-2 (HSV-2) ise genital ve anal bölgede enfeksiyona neden olmaktadır.

Rekürrent herpes labialis, HSV-1 enfeksiyonlarının en sık görülenidir. Stres, soğuk, güneş ışınları, ateşli hastalık, menstrüasyon gibi bağışıklık sisteminin zayıflamasına sebep olan durumlarda lezyonlar oluşmaktadır. Lezyon yerinde ağrı, kaşıntı, yanma şişlik semptomları ortaya çıkmakta ve bu durum hastalar için sancılı bir döneme sebebiyet vermektedir.

Rekürrent herpes labialis lezyonlarının tedavisinde amaç, hastanın rahatsızlıklarının hızlı bir şekilde ortadan kaldırılması ve lezyonların tekrarlama sıklığının azaltılmasıdır. Tedavide sıklıkla topikal antiviral ajanlar kullanılmaktadır. Antivirallerin lezyonların iyileşme süreleri üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Asiklovir ve pensiklovir bu amaçla kullanılan ilaçlardandır. Çalışmamızda asiklovir ve pensiklovir olmak üzere iki farklı topikal ilacın rekürrent herpes labialisin semptomatik tedavisi üzerine etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Herpesvirüsler

'Herpein' kelimesinden köken alan herpes, Yunanca yineleyen anlamına gelir. Herpes tanımı, geçmişte çeşitli nedenlere bağlı olarak deride sinsi gelişen ve yayılım gösteren yaraları tarif etmek amacıyla kullanılmıştır. Günümüzde, kendiliğinden iyileşme gösteren veziküler halde lokalize olmuş lezyonları tanımlamaktadır.

Herpesvirüsler, lineer çift sarmallı DNA içeren zarflı virüslerdir. Yapısal, biyolojik, kimyasal ve antijenik özellikler bakımından birbirlerine benzerdirler.

Herpesvirüslerin hayvanlar ve insanlar için patojen olan yüze yakın türü tanımlanmıştır. Bunlardan 25 kadarı insanlarda enfeksiyona sebep olmaktadır.

2.1.1. Sınıflandırma

Uluslararası virüs sınıflandırma komitesinin herpesvirüs çalışma grubu, Herpesviridae ailesini replikasyon süresi, konak alanı, sitolojik özellikleri ve latentliğin daha sık meydana geldiği hücre tipi gibi fenotip özelliklerine göre Alfa, Beta ve Gama Herpesvirüsler olmak üzere 3 alt gruba ayırmıştır [1-3].

Tablo 1. Herpesvirüslerin sınıflandırılması

Alfa Herpesvirüsler	Simpleksvirüs genusu	HSV tip 1 (HSV-1)
		HSV tip 2 (HSV-2)
		Herpes B virüs
	Varisellavirüs genusu	Varisella-zoster virüs (VZV)
Beta Herpesvirüsler	Sitomegalovirüs genusu	Sitomegalovirüs (CMV)
Gama Herpesvirüsler	Lymphocryptovirüs genusu	Epstein-Barr virüs (EBV)
		Beta lymphotropic virüs

Alfa herpesvirüslerin konak alanları diğer herpesvirüs gruplarına kıyasla daha geniş, replikasyon süreleri ise nispeten daha kısadır. Enfekte ettikleri hücrelerde meydana gelen bozulma sonucu kültürde hızlı bir yayılma gösterirler. Ganglionlarda latent enfeksiyona sebep olurlar [3, 4].

Beta herpesvirüslerin konak alanları daha dardır. Hücre kültüründeki üremeleri ise replikasyon sürelerinin uzun olmasından dolayı yavaştır. İnsan kaynaklı fibroblastlarda ürerler ve enfekte ettikleri hücrelerde büyümeye sebep olurlar. Lenforetiküler hücreler, salgı bezleri, böbrek ve diğer dokularda latent kalabilirler [3].

Gama herpesvirüsler in vitro olarak lenfoblastoid hücrelerde replikasyona uğrarlar. Bazıları aynı zamanda epitel ve fibroblast hücrelerinde litik enfeksiyonlara yol açarlar. Bu gruptaki EBV, B ve T lenfositlerinin tutulumuna sebep olmaktadır [3, 4].

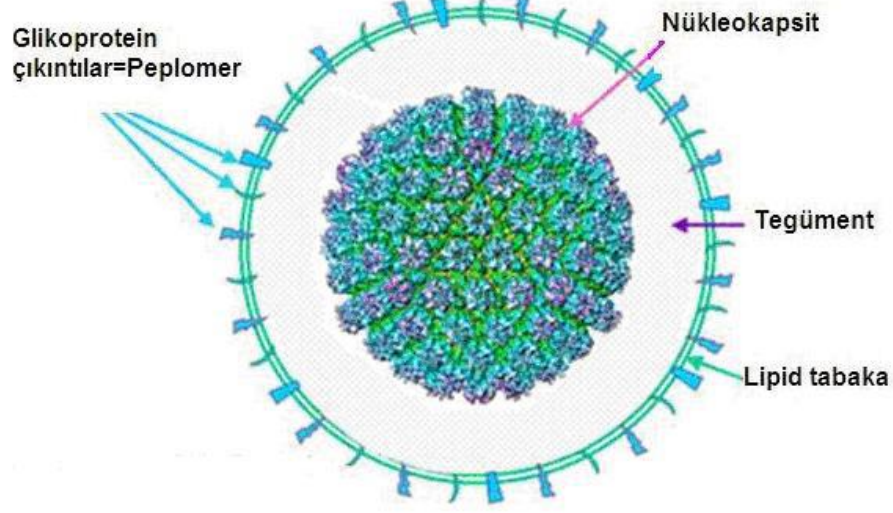
2.2. HSV

HSV'nin enfeksiyon oluşturma özelliği ilk olarak 1919'da gösterilmiştir [5]. Andrews ve Carmichael (1930), tekrarlayan herpetik lezyonlar görülen erişkinlerde HSV'ye karşı nötralizan antikorlar bulunduğunu göstermiş ve tekrarlayan herpetik hastalık oluşumundan bahsetmişlerdir [6].

Doğal taşıyıcısı insan olan HSV enfeksiyonları, mevsimsel farklılık olmadan bütün dünyada görülmektedir. Virüs, enfekte olmuş vücut sıvısı ile doğrudan temas sonucu bulaşır. İnkübasyon süresi 3-10 gün arasındadır. HSV-1 ve HSV-2 olarak 2 alt tipi bulunur. HSV-1 enfeksiyonu görülme sıklığı çocukluktan itibaren zamanla artarken, HSV-2'nin seroprevalansı erişkin döneme ve cinsel hayatın başlamasıyla artar [6].

2.2.1. HSV'nin Yapısal Özellikleri

HSV-1 ve HSV-2 ikozahedral simetrik olup, genom olarak lineer çift sarmallı DNA içerirler. Tam virüs partikülü yaklaşık 180-250 nanometre çapındadır. İkozahedral kapsidi 162 kapsomerden oluşan oldukça sert bir yapıdır. Elektron mikroskop ile yapılan incelemelerde dört yapısal elemandan oluştuğu görülmektedir; en içte elektron opak bir kor, çevresinde yirmi yüzü olan ikosahedral bir kapsit, kapsit ile virüs zarfı arasında tegüment tabakası ve en dışta glikoprotein çıkıntıları olan dış zarf yer almaktadır [1, 4, 7].



Şekil 1. HSV'nin genel morfolojik yapısı [8]

2.2.1.1. Kor

Virüs çekirdeği, virüs replikasyonu için çift zincirli DNA içerir. HSV genomu; 11 adet glikoprotein (gB-gM), 6 tip kapsit proteini ve replikasyondan sorumlu olan enzimler dahil en az 84 farklı polipeptit kodlar. Bunların 25-30 tanesi virionun yapısını oluştururlar. Diğerleri DNA'nın replikasyon ve transkripsiyon döngüsü için ihtiyaç duyulan, yapısal olmayan proteinlerdir. Bunlar sadece enfekte hücrelerde tespit edildiklerinden infected cell protein olarak isimlendirilirler [1].

Virüs DNA'sı replike ve latent virüste farklı fiziksel formlar gösterir. Replikasyon siklusunda virüs DNA'sı, yapısal protein, düzenleyici protein ve enzimleri kodlayan çeşitli gen sınıfları içerir. Latency-associated transcripts, latent dönemde virüs DNA transkripsiyonunu kısıtlamaktadır [7].

Herpesvirüs virionu zarf, tegüment ve kapsit katmanlarını oluşturan 30'a yakın yapısal protein içerir. Diğer viral proteinler arasında DNA'yı bağlayan proteinler ve DNA'ya bağımlı DNA polimeraz, protein kinaz, timidin kinaz, deoksiribonükleaz ve ribonükleotid redüktaz gibi enzimler bulunur. Ribonükleotid redüktaz, ribonükleotidleri deoksiribonükleotidlere dönüştürür. Timidin kinaz viral genomun replikasyonu için gerekli deoksiribonükleotidleri fosforilize eder [5].

2.2.1.2. Kapsit

Virüs nükleik asidini koruyan ve virüse simetrisini kazandıran 162 prizmatik kapsomerden oluşan kapsit adı verilen ikozahedral protein kılıf ile çevrili yapıdır [5].

2.2.1.3. Tegüment

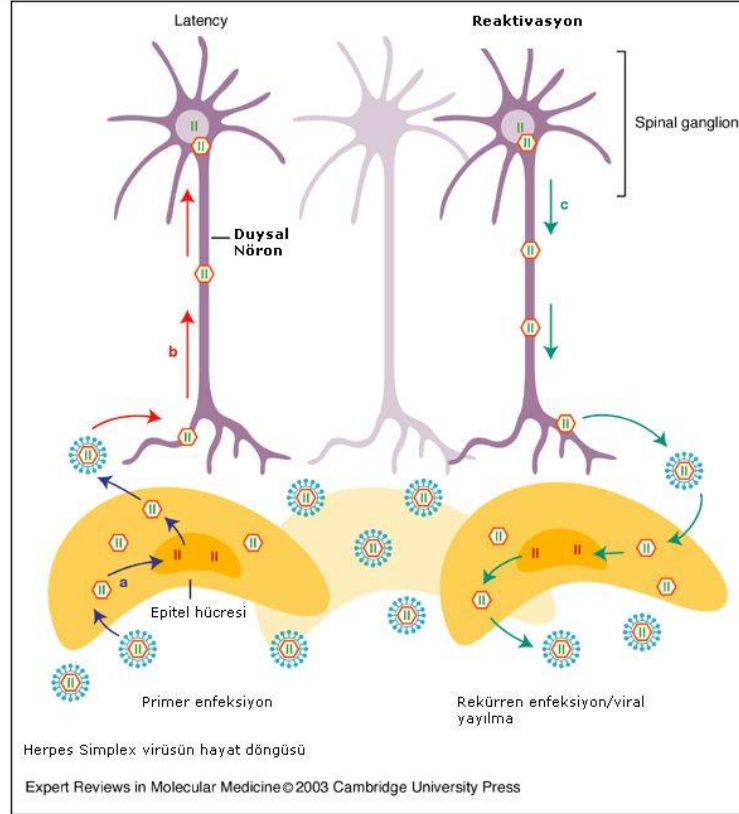
Kapsit ile dış zar arasında yer alan ve kapsidi saran amorf bir proteindir. Hücre içinde virüs transkripsiyonu başlatma ve konağa ait proteinlerin yapımını durdurmada rol oynar. Tegüment tabakası 20'den fazla virüs proteininden meydana gelmektedir [1, 5].

2.2.1.4. Zarf

Önemli enfektif komponenttir ve virüsle enfekte hücrenin nükleer membranından köken alan karbonhidrat, lipoprotein ve yağlardan oluşmaktadır. Zarfa gömülü olan ve yüzeyel çıkıntı olan 12 adet viral glikoprotein (gB-N), virüsün konak hücreye bağlamasını ve penetrasyonunu sağlamaktadır. Bu glikoproteinler antijenik yapıdadır ve konakta immün yanıt oluşturmakta, her virüse ayırt edici özellik kazandırmaktadır [5].

2.2.2. Replikasyon ve Patogenez

HSV, deri ve mukoza membranlarından vücuda giriş yapar. Genellikle lokalize enfeksiyon oluşturur. İmmün sistemi zayıf kişilerde viremi oluşabilir.



Şekil 2. HSV'nin hayat döngüsü [9]

HSV, genellikle epitel ve fibroblast hücrelerinin litik enfeksiyonuna neden olur. Nöronlarda ise latent enfeksiyon yapar. Epitel hücrelerinde primer enfeksiyonu takiben HSV, sakral, trigeminal, torasik, lumbal, superior, inferior servikal ve vagal gangliyon olmak üzere duysal nöronlarda latent enfeksiyon oluşturur. HSV-1 en sık trigeminal gangliyonlarda, daha nadir olarak da süperior ve inferior servikal gangliyonlarda latent kalır. HSV-2 ise daha çok genital mukozada enfeksiyona neden olup sakral gangliyonda latent olarak kalır.

HSV'nin her iki tipine ait reseptörler benzer hücrelerde yer alır ama farklı yapılarla bağlanırlar. Virüsün çoğalması, hücre tipine özgü konak reseptörleri aracılığıyla hedef hücreye bağlanma ile başlar. Bağlandıktan sonra virüs zarfı ile hücre zarfı birleşir ve

kapsit hücre içine bırakılır. Genomun transkripsiyonu ve replikasyonu nükleusta gerçekleşir ve çok erken, erken, geç olmak üzere üç fazdan oluşur. Viral proteinlerin sentezi sitoplazmada gerçekleşir. Çok erken gen ürünleri DNA sentezinin stimülasyonunu yapan ve erken viral genlerin transkripsiyonunu başlatan DNA bağlayan proteinlerdir. Latent enfeksiyon sırasında virüs replikasyonu çok erken fazdan sonra devam etmez. İlk sentez edilen glikoproteinler gB ve gD, sinsitya oluşumu içindir ve virüsün hücre içinde yayılımını uyarırlar. HSV'nin sinsityal suşları enfekte hücrelerin füzyonuna sebep olur ve hücreden hücreye yayılır. Virüs uzun süre hücreye bağlı kalabilir. Çoğalma döngüsü epitel hücrelerinde 20 saatte gerçekleşir [10, 11].

Akut herpes simpleks enfeksiyonlarının karakteristik patolojik değişiklikleri; epitel hücrelerinin balon dejenerasyonu, çok çekirdekli dev hücreler, fokal nekroz, ödem ve eozinofilik Cowdry A tipi inklüzyon cisimcikleridir. Epitel hücrelerinin lizisi vezikül oluşumu gerçekleşir. Lezyon daha sonra püstüler hale gelir ve kabuklanır. Virüs lezyon tabanından veya vezikül sıvısından izole edilebilir. Lezyonun iyileşmesi genellikle skar kalmadan gerçekleşir. HSV-1 ve HSV-2, primer enfeksiyondan sonra dorsal kök gangliyonlarına geri aksonal akım ile ulaşır. Burada ikinci bir üreme ve sonrasında latent enfeksiyon gerçekleşir. Stres, ateş, lokal travma, hormonlar, güneş ışığı, menstrüasyon gibi çeşitli uyaranlar ile virüse karşı antikorların bulunduğu kişilerde HSV aktive olur ve tekrarlayan enfeksiyonlar oluşur. HSV-1 trigeminal gangliyonda latent olarak kalır ve deri, korneal epitel, mukoza gibi ektoderm kökenli dokularda genellikle trigeminal sinir ile innervasyonunu sağladığı bölgelerde enfeksiyon oluşturur. HSV-2 ise daha çok genital mukozada enfeksiyona sebep olup sakral gangliyonda latent olarak kalır [7, 10-12].

2.3. HSV Enfeksiyonları

HSV enfeksiyonları dünyada yaygın olarak görülmektedir. Başlıca enfekte doku ve salgılarıyla bulaşan hastalığın tek doğal kaynağı enfekte insanlardır. HSV enfeksiyonunun sıklığında birey yaşamı, sosyoekonomik yapı, coğrafik bölge gibi faktörlerin önemli etkisi vardır. Yaşın ilerlemesiyle genel olarak rekürrent enfeksiyonlar daha az sıklıkla izlenir.

Sosyoekonomik düzeyi düşük olan toplumlarda 15 yaş altı çocukların %90-95'inde HSV antikorları geliştiği görülmüştür. Gelişmiş toplumlarda enfeksiyon daha ileri yaşlarda geçirilir. İnsidansın artması cinsel aktivitenin başladığı dönemde olur.

HSV klinik semptom vermeksizin bulaşabilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar enfeksiyonun asemptomatik olarak seyredebileceğini ve herpes genitalis öyküsü bulunmayan bireylerden elde edilen kültürlerde ortalama %15 oranında HSV enfeksiyonu bulunduğunu göstermiştir [13].

HSV-1, orofaringeal bölgedeki primer veya tekrarlayan enfeksiyonlara neden olmakta, orofarinksten çevreye yayılan aerosol, tükürük damlacıklarındaki virüs ile bulaşma gerçekleşmektedir. HSV-2 genital enfeksiyonlarda esas etken olup genital salgılarda bulunmaktadır. Enfeksiyon, cinsel ilişki yoluyla, doğum kanalından geçerken veya vücudun bir bölgesinden otoinokülasyon ile bulaşabilmektedir. Bulaşmada virüs yayılımının miktarı önemlidir [4, 6].

2.3.1.1. Primer HSV Enfeksiyonları

HSV'nin primer enfeksiyonu, mukoza veya bütünlüğü bozulmuş deriden, virüs içeren sekresyonlarla direkt temas sonucu bulaşmaktadır. Sağlam deri ve mukozalar HSV enfeksiyonlarına karşı dirençlidir. Semptomatik primer herpes simpleks enfeksiyonları az görülür, ancak rekürrent enfeksiyonlara göre daha uzun süreli ve daha şiddetlidir. Bulaşma yerinden yayılım mekanizması tam bilinmemekle birlikte vireminin etkili olduğu tahmin edilmektedir. İnkübasyon süresi 3-10 gün arasındadır. Konak tarafından virüs atılımı birkaç hafta sürebilirken tekrarlayan enfeksiyonlarda atılım süresi 3-5 gün kadar kısadır. HSV'in primer ve tekrarlayan enfeksiyonunda patolojik gelişim süreci aynı olup, oluşan lezyonlar morfolojik ve histolojik olarak benzerdir. Virüs enfekte ettiği hücrenin kromatinini kısaltıp balonlaşmasına sebep olur [4, 6].

Primer enfeksiyon genellikle seronegatif duyarlı bir kişinin, bulaştırıcılığı aktif olan biriyle temasından sonra olmaktadır. Böylece infantlar ebeveynleri ya da yakınları ile yakın temas sonucu enfekte olabilmektedirler. Primer HSV-1 enfeksiyonunun seroepidemiolojik genel özelliklerini değerlendiren Burnet ve Williams'ın yaptığı çalışmada infantların ilk 6-9 ay anneden pasif immünizasyon sayesinde enfeksiyondan korundukları, takiben 5 yıl içinde enfeksiyona maruz kaldıkları ve HSV IgG geliştirdikleri tespit edilmiştir [14]. İnfant döneminde enfekte olmamış bir adolesanda temas sonrası enfeksiyon oluşabilir. Adolesanlarda enfeksiyon genellikle semptomatiktir ama nadiren ciddi bir seyir gösterir. Primer enfeksiyonların büyük bölümü asemptomatik seyretmektedir fakat primer HSV enfeksiyonu tanısı konulanlarda sistemik antiviral tedavi yapılmalıdır. HSV kaynaklı primer enfeksiyonda ortaya çıkan veziküller, tekrarlayan enfeksiyona kıyasla daha çok sayıda ve daha yaygın olarak görülmektedir. Vezikülü takiben püstül oluşur ve sonra kabuk bağlayarak skar bırakmadan iyileşirler [1, 2, 11].

Primer HSV enfeksiyonları; herpetik gingivostomatit, herpetik keratokonjunktivit, primer herpes genitalis, herpetik dolama (whitlow), egzema herpetikum ve HSV ensefalitidir.

Herpetik gingivostomatit sıklıkla çocuklarda görülür ve tabloya farenjit eşlik edebilir. Oral bölgede ağrı ve ateş ile başlar, farinkste eritem ve ödem görülür. Sonrasında dişeti, yanak mukozası, dil, damak ve farinkste vezikül oluşur. Bu veziküllerin birleşmesiyle yüzeysel ülser görünümü gelişir [6]. Lezyonlar ağızda her bölgeye yayılım göstermekle birlikte özellikle keratinize bölgelerde yoğunlaşmaları diş hekimleri açısından HSV lezyonları için tanı koydurucu olabilmektedir [15, 16].

Gözün primer enfeksiyonu olan herpetik keratokonjunktivit, damlacık enfeksiyonu yoluyla bulaşabilir. Sıklıkla pürülan konjunktivit ve korneanın yüzeysel ülserasyonları görülür. Göz kapakları ödemlidir ve çevre deride veziküller olabilir [17, 18].

Primer herpes genitalis genellikle HSV-2'ye (%70-90) bağlı oluşan bir enfeksiyöz hastalıktır. Primer genital herpes çoğunlukla cinsel yolla bulaşır. Temastan 3-14 gün sonra ortaya çıkan veziküller kısa sürede püstüle dönüşür ve birleşerek girintili çıkıntılı erozyon ve ülserleri oluştururlar. Ateş, halsizlik ve bilateral ağrılı lenfadenopati bulunur. Enfeksiyon 3 hafta veya daha uzun süreli olabilir ve skar bırakmaz. Enfeksiyon sonrası virüs sakral kök gangliyonlarında latent kalır [19-21].

Herpetik dolama parmak epitel bütünlüğünün bozulduğu hastane çalışanlarında, parmak emen çocuklarda, tırnak yeme alışkanlığı olanlarda, eldiven kullanım alışkanlığı olmayan ağız içi ve çevresiyle uğraşan diş hekimlerinde ya da primer herpes labialis/genitalisin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilmektedir. Tırnak yanları ve parmak uçlarındaki küçük sıyrıklardan virüs girmesiyle oluşan oldukça ağrılı bir tablodur. Bu enfeksiyon primer veya rekürrent olabilmektedir. Enfeksiyon, tutulan parmakta ağrı, kaşıntı, ödem ve derin deri yerleşimli olan vezikül oluşumu ile kendini gösterir. Hastalık tedavi gerektirmeden 2-3 hafta içinde kendiliğinden iyileşir [6, 22].

HSV enfeksiyonuna duyarlı olan egzemalı hastalarda, egzematöz bölgede çoklu vezikülopüstüler lezyon ile karakterize egzema herpetikum görülebilmektedir. Bu lezyonlar kabuklanarak 3 hafta içinde iyileşmektedir [1, 6].

Yenidoğan hariç fatal sporadik ensefalitin en sık sebebi HSV-1'dir. Primer herpes enfeksiyonu ya da rekürrent mukokütanöz HSV enfeksiyonu geçiren hastalarda ensefalit görülebilir [23]. Klinik olarak baş ağrısı, ateş, davranış değişiklikleri, ense sertliği ve fokal nörolojik bulgular görülebilir. Antiviral tedavilerle hasta iyileşse bile mental ve nörolojik ağır sekeller oluşabilir. Bunu engelleyebilmek için tedaviye erken dönemde başlanması önerilir. HSV ensefalitli olgular tedavi edilmediği durumda hastalarda 3 hafta içinde ölüm görülebilir. Neonatal HSV'li bebeklerin %70'inde annede asemptomatik genital herpes mevcuttur [1, 24].

2.3.1.2. Rekürrent HSV Enfeksiyonları

HSV enfeksiyonunun en göze çarpan özelliği, virüsün insanda latent duruma geçme eğilimi ve düzensiz aralıklarla aktivitesini tekrar göstermesidir. HSV enfeksiyonları genellikle deri ve müköz membranlardaki (ağız, boğaz, göz, genital organlar) çatlakların HSV ile kontaminasyonu sonucu ortaya çıkar. Lezyonlar sıklıkla embriyonik ektoderm kökenli dokularda ortaya çıkar. Ağız çevresi, deri, ağız boşluğu, genital bölge ve sinir sistemi enfeksiyonun sıklıkla görüldüğü bölgelerdir. Ateş, yorgunluk, ameliyat, heyecan, güneş ışınları (UV), soğuk, ilaçlar, travma ve menstruasyon gibi faktörlerin etkisi ile enfeksiyon yeniden ortaya çıkar [2].

Virüsün latent halde kalıp çeşitli etkenlerle reaktivasyonu ve hastalık meydana getirmesinin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, bu konuda bazı açıklamalar mevcuttur. Genel tekrarlamalarda kabul gören iki muhtemel mekanizmadan birincisi, gangliyonlarda virüsün aktivasyonu ve sinirler aracılığıyla epitelyuma doğru

ilerlemesi sonucu geliştiği yönündedir. Serumdaki antikorlarla inaktive edilemeyen ve DNA formunda kalan virüsün tekrarlayan enfeksiyona sebep olur. HSV'nin ara viral formları sellüler nükleaz enzimi ile inaktive edilir. Bağışıklık sisteminin zayıfladığı durumlarda bu enzimin devre dışı kalması sonucu aktif virionlar üretilir, bu durum nüks ile sonuçlanabilmektedir. İkinci bir hipotez ise, virüslerin devamlı distal epitelyal bölgelere salgılanmakta olduğu ve bağışıklık sisteminin zayıfladığı durumlarda tekrarlayan enfeksiyonların meydana geldiği yönündedir [25].

Rekürrent HSV enfeksiyonları vücudun farklı bölgelerinde karşımıza çıkabilir. En sık görülen formu herpes labialistir. Ağız salgısında bulunan HSV-1'in soluk yoluna ilerlemesi ile solunum yollarında da enfeksiyon gelişebilir. Yenidoğan bebeklerde, beslenme yetersizliği olan ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda suçlu olduğunu taklit eden yaygın deri döküntüleri, özefajit veya yaygın HSV enfeksiyonu görülebilir.

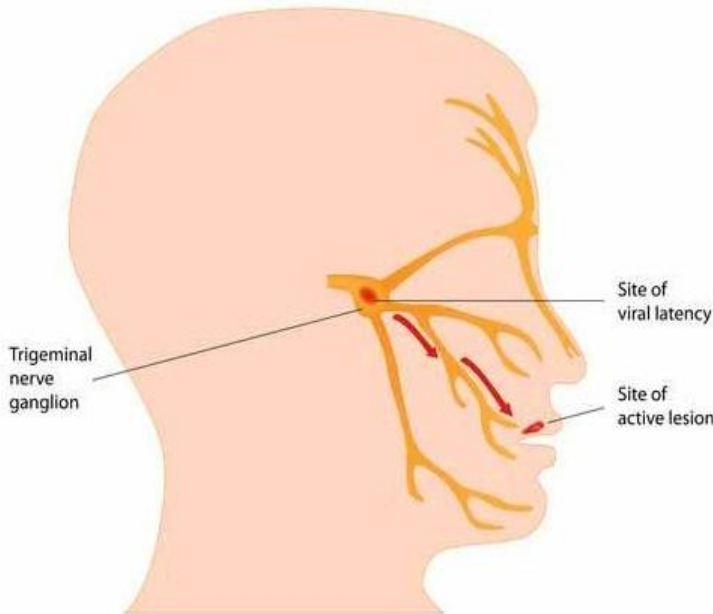
Rekürrent HSV enfeksiyonu, klinik olarak erken dönemlerinde iltihabi bir taban üzerinde bir veya birkaç vezikül grupları gösterir. Şayet lokalizasyon mukoza yüzeyi ise lezyonlar çok hızlı bir şekilde erozyonlar haline dönüşürler. Oysa ki deride kabuklanma oluşmadan önce püstüller gelişebilir. Yapılan incelemelere göre tekrarlayan enfeksiyonlar veziküllerin daha küçük olması, birbirlerine yakın kümelenme yapıları ve sistemik şikayetlerin olmaması ile birincil enfeksiyondan farklıdır. Ayrıca primer enfeksiyon kendiliğinden 1-2 haftada iyileşme gösterirken, tekrarlayan enfeksiyon ortalama 5-7 gün arasında iyileşmektedir [26].

Rekürrent herpes labialis; deri ve mukoza birleşiminde dudak kenarında görülmektedir. Tekrarlayan enfeksiyonlar sık olup hep aynı lokalizasyonda görülmektedir. Enfeksiyon öncesi lezyon yerinde yanma, kaşıntı, ağrı olmakta takiben 24 saat içinde vezikül şeklinde lezyon oluşmaktadır. Bağışıklık sistemi normal bireylerde vezikül kabuklanarak iyileşmektedir [1, 6].

Rekürrent herpes genitalis; çoğunlukla HSV-2 enfeksiyonudur. Ancak cinsel ilişki öyküsü olmayanlarda ve özellikle çocuklarda oluşan lezyonlarda etken HSV-1 olabilir. Kaşıntı, yanma veya batma gibi prodromal belirtiler ile başlar. Genellikle 24 saat içinde kırmızı papüler lezyonlar oluşur ve eritemli bir zeminde berrak eksuda ile dolu veziküllere dönüşürler. Genital bölgenin özelliğinden dolayı hızlı erode olurlar ve geriye girintili-çukuntulu kenarlı, kaşıntılı bir erozyon kalır. Küçük vezikül grupları veya yüzeysel ülserler şeklinde, erkekte peniste, kadında vajina veya servikste görülürler. Yılda ortalama 3-4 defa tekrarlama olur [27, 28].

2.3.1.2.1. Rekürent Herpes Labialis

Rekürrent herpes labialis, HSV-1 enfeksiyonlarının en çok görülenidir. Primer enfeksiyondan sonra HSV-1 trigeminal gangliyon, daha nadiren de inferior ve süperior gangliyona girerek burada latent halde kalır. Tetikleyici faktörlerle zaman zaman aktive olarak replikasyona uğrar ve aksonlarla deriye ve mukozalara gelerek yeni lezyonlara yol açar. Latent virüsün reaktivasyonu, önceki enfeksiyon bölgesinde veya yakınında lokalize nüks ile sonuçlanır. Ateş, güneş ışığı (UV), lokal travma, soğuk hava, menstruasyon ve stresin tetikleyici olduğu bilinmektedir. Ağız birincil enfeksiyonun ana bölgesi olduğu için, en yaygın olarak labial ve perioral lezyonlar görülür. Dudaklar, dil, damak, diş eti ve mukoza üzerinde çok sayıda ağrılı vezikül şeklinde ortaya çıkan primer herpetik gingivostomatitin aksine, tekrarlayan herpes genellikle dudaklarla sınırlıdır [29]. Lezyonlar ortaya çıkmadan önce lezyon yerinde ağrı, yanma, kaşıntı, sızlama gibi semptomlar vardır. Eritem şeklinde ortaya çıkan lezyon 24 saat içinde veziküle dönüşür. Vezikül 48 saat içinde ülser olur ve kabuklanır. Ateş ve sistemik belirtiler olmamasına rağmen, bölgesel lenf düğümleri büyüyebilir ve hassaslaşabilir. Sekonder bakteriyel enfeksiyonun gelişmediği ve bağışıklık sistemi normal olan bireylerde veziküllerin patlaması, kabuk gelişimi ve iyileşme 7-10 gün içinde tamamlanır [30].



Şekil 3. HSV-1 latent enfeksiyonu [31]

HSV-1 viral yaşam döngüsü; konakçı hücrenin içine giriş, viral genlerin ekspresyonu, replikasyon, virion oluşumu ve viral partiküllerin çıkışı şeklinde aşamalara ayrılabilir. Virüsün hücre içine girişi, virüs yüzey glikoproteinlerinin spesifik hücre yüzeyi reseptörleri ile etkileşimiyle olmaktadır. Hücre yüzeyindeki glikozaminoglikanlar (özellikle heparan sülfat) ile etkileşime giren viral glikoproteinler (gB, gC), hücre içine girişte etkili olmaktadır [32]. HSV-1, özellikle nöronlarda oldukça uzun mesafeler katederek komşu hücreler boyunca ilerler. Viral partikül hücre içine girdikten sonra, nükleusa transfer edilir. Viral genomun transkripsiyonu ve replikasyonu nükleusun içinde gerçekleşir. Enfeksiyon, nükleus boyutunun artmasına, nükleolusun ve nükleer alanın bozulmasına, kromatin yoğunlaşmasına ve ardından nükleer laminanın tahribatına neden olur [33]. Kapsül oluşumu ve viral genom ambalajı çekirdeğin içinde gerçekleşir. Oluşan kapsit nükleustan sitoplazmaya aktarılır, burada virion olgunlaşması ve dış kabuk oluşumu gerçekleşir. Sonuçta ekzositoz ile hücreden virion salınır. HSV-1 DNA polimeraz enzimi, viral DNA replikasyonunda anahtar enzimdir [34].

Ayırıcı tanıda; lezyonların küçük bir bölgede sınırlı kalması, lezyonları herpes zoster enfeksiyonundan ayırmaya yardımcı olur. Prodromal semptomlar ve rahatsızlık, tekrarlayan HSV enfeksiyonunun impetigo ve kontakt dermatitten ayırt edilmesine yardımcı olur [35].

2.4. HSV Enfeksiyonu Tanısı

HSV enfeksiyonunun tanısı daha çok kliniğe dayalıdır. İyi bir anamnez ve klinik görünümün dikkatle incelenmesi esastır. HSV tanısında örneklerin direkt incelenmesi, serolojik testler, virüs izolasyonu ve nükleik asit hibridizasyonu yöntemleri kullanılmaktadır. Viral antijenlerin gösterilmesi, klinik materyalden virüs izolasyonu veya spesifik antikor cevabının ölçülmesi tanıya yardımcıdır. Fakat serolojik testler virüs izolasyonuna göre daha az duyarlıdır. Herpes virüs varlığı vezikül sıvısı, boğaz sürüntüsü, boğaz çalkantı suyu, tükürük, vajinal salgı, idrar, BOS, konjunktival sürüntü, lökositler ve organlardan alınan biyopsi örneklerinde araştırılabilir. Direkt inceleme yöntemine Tzanck testi adı verilmekte ve lezyonların taban kazıntısından alınan örnekler Wright-Giemsa boyası ile boyanarak tespit edilmektedir. Bu yöntemle çok çekirdekli dev hücreler görülmektedir ve viral enfeksiyon için tanı koydurucu olmaktadır [4].

Hücre kültüründen virüs izolasyonu, HSV tanısında kullanılacak en duyarlı yöntemdir. HSV-1 ve HSV-2 laboratuvarında en kolay geliştirilen ve çoğaltılan virüsler arasındadır. Hücre kültüründen virüs izolasyonu, HSV'nin tanımlanması için oldukça duyarlı bir yöntem olmasına rağmen bu metot zaman alıcı olup, örneklerin toplanma metoduna, hasta ve laboratuvar arasında virüsün taşınma şartlarına bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir [36].

Lezyonun erken döneminde elde edilen biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde, belirgin akatolizis ve epidermal hücrelerin dejenerasyonu ile oluşan intraepidermal vezikül izlenir. Epidermal hücrelerdeki dejenerasyon balon formasyonu ve retiküler olmak üzere iki farklı şekilde meydana gelir. Viral veziküllerde dermis tabakasının üst kısmı, reaksiyon şiddetine bağlı olarak yoğun enflamatuvar infiltrasyon gösterir. Balon hücrelerinin büyümüş ve yuvarlak çekirdeklerinin merkezinde inklüzyon cisimcikleri oldukça sık olarak görülür. Eozinofilik boyama gösteren inklüzyon cisimcikleri açık bir halo ile çevrilidirler.

Spesifik antikorları belirlemeye yönelik diagnostik testler için serolojik yöntemler tercih edilmektedir. Tam anlamıyla spesifik antijen ve antikor değerlendirmeleri için kan, plazma ya da diğer vücut sıvıları kullanılmaktadır. Primer HSV enfeksiyonu sırasında IgM ve IgG antikor yanıtı oluşur. Ancak bu antikorların tekrarlayan enfeksiyonlarda da görülmesi nedeniyle primer enfeksiyon işareti olarak IgM pozitifliği anlamlı

olmamaktadır. Herpes virüsler arasında çapraz reaksiyonlar görülebilmektedir. Viral antijenlere (gG) yönelik kullanılan testler HSV-1 ve HSV-2 enfeksiyonlarının serolojik tanısında önemli rol oynamaktadır. Bu testler; direkt immüno Floresan antikor yöntemi, Western blot ve ELISA yöntemleridir [11].

HSV antikor testi başlıca bir hastanın önceden HSV'ye maruz kalıp kalmadığının taranması amacıyla yapılır. Halen bir enfeksiyon şüphesi var ise akut ve nekahat evresinde HSV antikor testi istenebilir. HSV-1 veya HSV-2 IgM antikorlarının bulunması aktif veya yakın zamanda geçirilmiş bir enfeksiyonu işaret eder. HSV-1 veya HSV-2 IgG antikorları ise, daha önceden geçirilen bir enfeksiyonu işaret eder. HSV IgG antikorunda hastalığın akut veya nekahat döneminde elde edilen örneklerin karşılaştırılması ile elde edilecek sonuçlarda önemli düzeyde bir artışın görülmesi yeni ya da yakın zamanda geçirilmiş bir enfeksiyonu gösterir. Negatif HSV antikor sonuçları, hastanın HSV'ye maruz kalmadığını veya vücudunda HSV antikor üretimini başlatmak için yeterli zaman olmadığını gösterir. Erken dönemde IgM sınıfı antikorlarının negatif bulunması enfeksiyon olasılığını kesin olarak ekarte ettirmez [37-39].

Tablo 2. Antikor testi sonuçlarının yorumlanması [40]

IgM	IgG	Yorum
Negatif	Negatif	Seronegatif
Pozitif	Negatif	Akut enfeksiyon
Pozitif	Pozitif	Yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon veya reaktivasyon
Negatif	Pozitif	Eskiden geçirilmiş enfeksiyon

Klinik örneklerde viral proteinlerin monoklonal antikorlar kullanılarak immüno Floresan boyama ile direkt incelenmesi günümüzde tercih edilen en hızlı tanı yöntemidir. Örneğin alınmasını takiben 1-2 saat içinde sonuç elde edilebilmektedir. Bu yöntem enfekte hücre kültürlerinde ve alınan örnekte antijen aranması, hasta serumlarında IgG ve IgM tipi antikorların aranmasında yararlı olmaktadır. Tanımlama için klinik örnekte yeterli miktarda hücre olmalıdır. Floresan antikor yöntemi ile HSV-1 ve HSV-2 monoklonal antikorlarla boyanarak elma yeşili floresan veren bir halo şeklinde izlenirler. Bu yöntem PCR'den daha az duyarlıdır. [2, 11, 26].

Nükleik asit hibridizasyonu, moleküler biyolojide yaygın olarak kullanılan güçlü bir tekniktir. Bir nükleik asit hibridizasyon yöntemi olan PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu), genom dizisi bilinen bir DNA bölgesinin in vitro olarak çoğaltılmasını içerir. PCR, HSV'nin direkt tanısı için en duyarlı, spesifik ve hızlı metot olup örneğin kontaminasyonunun engellenmesi ve yöntemde negatif kontrolün kullanılması önemlidir [6, 26].



2.5. HSV Enfeksiyonu Tedavisi

Teorik olarak viral hastalıklar birçok mekanizmayla tedavi edilebilir:

- a. Virüsün hücreye tutunma ve girişinin önlenmesi,
- b. Viral DNA sentezi inhibisyonu,
- c. Viral RNA veya protein sentezi inhibisyonu,
- d. Viral partikül birleşmesinin inhibisyonu,
- e. Hücre zarındaki viral proteinler yoluyla virüsle enfekte olmuş hücrelerin tanınması ve ortadan kaldırılması,
- f. Serbest viral partiküllerin ortadan kaldırılması,
- g. Latent kalmanın önlenmesi,
- h. Virüs reaktivasyonunun önlenmesi

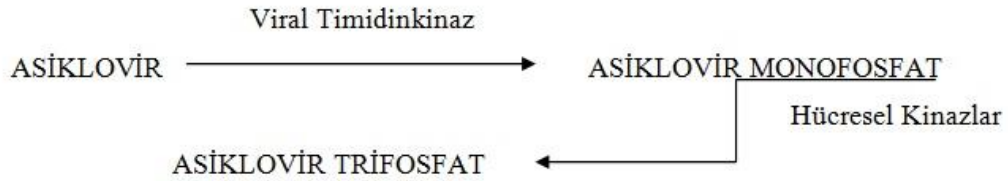
Günümüzde kullanılan antiviral ilaçlar virüsün genom sentezinin inhibisyonu (DNA, RNA) yoluyla etki ederler. Antiviral ajanları, virüsün replikasyonunu çeşitli basamaklarda inhibe eden virostatik ilaçlar olarak tanımlamak mümkündür. Virüsün hücreye bağlanması, genomun zarından ayrılması, nükleik asit sentezi, viral partiküllerin bir araya gelmesi, viral protein sentezi ve hücre dışına çıkma gibi çeşitli replikasyon evreleri antiviral ajanlar tarafından durdurulabilir. HSV enfeksiyonlarının tedavisinde geliştirilen antiviral ilaçların hiçbiri latent herpes virüsüne etki edememektedir [41, 42].

Günümüzde herpes enfeksiyonunun tedavisinde spesifik antiviral etkiye ve düşük toksisiteye sahip güvenli antivirallerden en önemlileri asiklovir, valasiklovir ve pensiklovirdir. Bunların dışında gansiklovir, foskarnet, sidofovir ve behenil alkol (n-Dokosanol) de tedavide kullanılmaktadır [43, 44].

Günümüzde en çok kullanılan ajan olan asiklovir, hem HSV-1 hem de HSV-2 üzerinde etkilidir. Topikal asiklovirin antiviral aktivitesi, diğer tüm topikal antivirallerden daha üstün olduğu gibi epitel toksisitesi de daha düşüktür. Ayrıca tekrarlayan herpes enfeksiyonlarında asiklovir yinelenerek kullanılabilir. Asiklovirin oral biyoyararlanımı %15-20'dir. Beyin omurilik sıvısında (BOS) kan düzeyinin yarısı oranında bulunur. Deriden emilimi çok azdır. Çok az kısmı metabolize edilerek böbreklerden atılır. Oral, intravenöz (IV) ve topikal yollarla kullanımı mümkündür [44].

Asiklovir, asiklik pürin nükleozid analogudur. HSV-1, HSV-2 ve VZV'ye karşı yüksek etkinlik gösterirken, CMV ve EBV'ye karşı daha az etkinlik gösterir. Asiklovirin herpes

virüs çoğalmasını engelleyebilmesi için önce bu virüsle enfekte hücrelerin içinde aktif trifosfata dönüşmesi gerekmektedir. Asiklovirin aktif formu 3 fosforilasyon aşamasından sonra oluşur. Asiklovir, virüse ait timidin kinaz enzimi aracılığıyla monofosfat formuna dönüşür. Bu dönüşüm herpesle enfekte olmayan hücrelerde önemsiz miktarlarda gerçekleşir. Daha sonra hücresel kinazlar asiklovir monofosfatı asiklovir trifosfata dönüştürür. Virüsteki DNA polimeraza deoksiguanozin trifosfat yerine asiklovir trifosfat bağlanması bu enzimi inhibe eder. Viral DNA polimeraz asiklovir trifosfata konak hücredeki DNA polimerazdan daha çok duyarlı olduğu için asiklovir trifosfatın konak hücre DNA polimerazına bağlanma olasılığı ihmal edilebilir. Asiklovirin viral DNA zincirine girmesi, zincirin uzaması için ihtiyaç duyulan 3-hidroksil grubuna sahip olmasını engellemesi nedeniyle viral DNA zincirinin zorunlu bir şekilde sonlanmasına yol açar ve asiklovir, enzim ile geri dönüşümsüz bir kompleks oluşturarak görevini tamamlar [45-47], (Şekil 4).



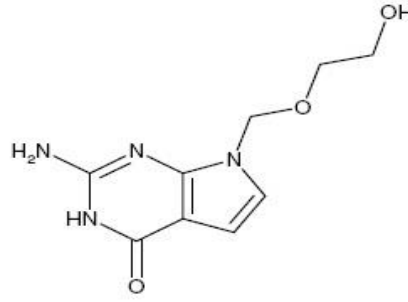
Şekil 4. Asiklovirin aktif trifosfat formuna dönüşümü [48]

Asiklovirin topikal (merhem veya krem), süspansiyon, IV enfüzyon ve oral formları mevcuttur. Asiklovirin oral biyoyararlanımı düşüktür (%20) ve bu sebeple oral kullanımda günde 5 kez kullanılması gerekmektedir. Böbreklerde tübüler sekresyon ve glomerüler filtrasyon yoluyla, büyük oranda değişime uğramadan vücuttan atılır. Yarı ömrü sağlıklı bireylerde 2-3 saattir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda ise bu süre 20 saate kadar uzayabilmektedir [49, 50].

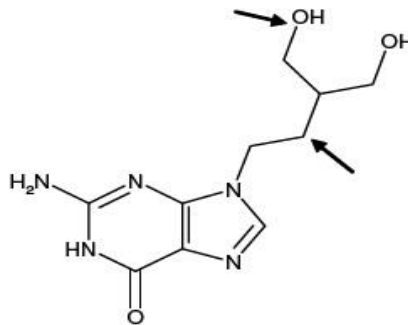
Asiklovirin en önemli yan etkisi nefrotoksisitedir (%5). Hastaların %1-4'ünde nörotoksisite görülmektedir. Ancak oral formu ile yan etki çok nadirdir [6, 51, 52].

Pensiklovir, son zamanlarda incelenmekte olan bir asiklovir analogudur. İn vitro duyarlılık testleri pensiklovirin VZV'ye karşı asiklovirle benzer aktiviteye sahip olabileceğini göstermektedir. Ancak, HSV'ye karşı asiklovire göre anlamlı derecede daha az etkili bulunmuştur [53, 54]. Pensiklovir aynen asiklovir gibi enfekte hücrelerde trifosfat şekline dönüştükten sonra etki gösterir. Bu bileşik gerek enfekte gerekse enfekte olmayan hücrelere hızla girmektedir. Pensiklovir trifosfat hücrelerde nispeten yüksek konsantrasyonlara ulaşır ve asiklovir trifosfata göre daha uzun yarılanma ömrü vardır. Pensiklovirin viral DNA karşısındaki afinitesi asiklovir trifosfattakinin %1'i kadardır [46]. Primer ve tekrarlayan genital herpes enfeksiyonlarının baskılayıcı tedavisinde asiklovire eşdeğer sonuçlar elde edilmiştir. Primer enfeksiyonda 3x250 mg, tekrarlayan ataklarda 2x125 mg günlük dozlarda, 5 gün uygulanması yeterli görülmektedir [55, 56].

ACYCLOVIR $C_8H_{11}N_5O_3$



PENCICLOVIR $C_{10}H_{15}N_5O_3$



Şekil 5. Asiklovir ve pensiklovirin kimyasal yapıları [57]

2.6. HSV'nin Antivirallere Karşı Dirençliliği

Asiklovirin antiviral özelliğinin 1977'de bulunmasıyla birlikte antiviral araştırmalar önemli ölçüde değişiklik göstermiş ve artmıştır. Asiklovir, bu tarihten önce yaygın kullanımı olmayan ve yüksek toksisiteli sitosin arabinozit, idoksuridin gibi antivirallere alternatif olarak kullanım alanı bulmuştur. Etkili ve güvenli bir ilaç olan asiklovir; birincil ve tekrarlayan genital herpes, herpes ensefaliti, neonatal herpes ve varisella zoster virüs enfeksiyonları için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu nedenle bir klinik problem olarak antiviral ilaç direnci ilk kez herpes virüs enfeksiyonları için ve asiklovir tedavisi gören hastalarda karşımıza çıkmıştır [58-60].

Asiklovir antiherpes ilaç kategorisi içinde nükleozid analogları sınıfındadır. Bu sınıfta idoksuridin, gansiklovir, adenin arabinozit, famsiklovir ve valasiklovir de bulunmaktadır. Bu nükleozit analogları çeşitli enzim grupları tarafından mono-, di- ve trifosfat haline dönüştürölmektedir [53].

Asiklovire dirençli HSV suşları, viral timidin kinaz veya DNA polimeraz enzimlerindeki mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkmıştır. Timidin kinaz-negatif virüs suşları, asiklovirin aktif formuna dönüştürölememesi sebebiyle asiklovire tamamen dirençlidir. Asiklovire dirençli HSV suşlarına genellikle kemik iliği transplantasyonu yapılmış veya kanser kemoterapisi tedavisi gören hastalarda rastlanmaktadır [61]. Asiklovire dirençli HSV suşlarının pensiklovire de direnç gösterdiği bilinmektedir [62].

2.7. Depresyon, Anksiyete ve Stres Ölçeği (DASS-21)

HSV enfeksiyonunun yeniden aktivasyonu ve herpes labialis lezyonunun nüks etmesinde en önemli tetikleyici faktörlerden birisi emosyonel strestir. Emosyonel stres ve psikolojik duygu durumlarının ölçümü için literatürde yer alan ölçeklerden biri olan Depresyon, Anksiyete ve Stres Skalası (DASS), Lovibond ve Lovibond (1995) tarafından geliştirilmiştir ve 42 sorudan oluşmaktadır. Bu ölçekte mevcut soru sayısının fazlalığı, veri toplama ve analiz sürecini zorlaştırmaktadır. Bazı yazarlara göre ölçekteki madde sayısı arttıkça bu durum katılımcıları yormakta ve daha az güvenilir cevaplar verilmesine sebep olmaktadır. DASS ölçeğinin 21 maddelik kısa formu çalışmalarda hem daha kolay veri toplanabilmesi hem de kaynakların (zaman, para gibi) daha etkin kullanılabilmesi için araştırmacılar tarafından kullanılmaktadır [63, 64]. Brown ve ark., 1997 yılında yaptıkları çalışmalarında bu ölçeğin daha kısa formlarının da aynı işlevi gerçekleştirebilecek yeterliliğe sahip olduğunu ifade etmişlerdir [65].

Bireylerin depresyon, stres ve anksiyete ile ilgili duygu durumunu ölçen DASS-21 ölçeğinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır ve tüm yapıların yeterli geçerliliğe sahip olduğu anlaşılmıştır [66].

DASS-21 ölçeği 21 sorudan oluşmaktadır. Testte depresyon, anksiyete ve stres durumlarının her biri için 7'şer soru mevcuttur. DASS-21 ölçeğinde “bana hiç uygun değil” 0, “bana biraz uygun” 1, “bana genellikle uygun” 2, ve “bana tamamen uygun” 3 rakamıyla ifade edilmektedir. Kişilerin test sorularına verdikleri cevaplardan elde edilen skorların toplamı, duygu durumuyla ilgili (normal, hafif, orta şiddette, şiddetli, çok şiddetli) bilgi vermektedir. Bu test klinik teşhis koyduracak bir yöntem olmamakla birlikte hastaların duygu durumlarıyla ilgili kantitatif bir ölçüm ortaya koymaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. DASS-21 skorları ve duygu durumu ilişkisi [67]

	Depresyon	Anksiyete	Stress
Normal	0-9	0-7	0-14
Hafif Düzeyde	10-13	8-9	15-18
Orta Düzeyde	14-20	10-14	19-25
Şiddetli	21-27	15-19	26-33
Çok Şiddetli	28+	20+	34+

2.8. Görsel Analog Skala (VAS)

Görsel analog skala (VAS), sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılır. 10 cm'lik bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımını yazılır ve hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye uygun olduğunu bir çizgi çizerek veya nokta koyarak veya işaret ederek belirtmesi istenir. (Şekil 6). Çizginin başlangıcına 'hiç ağrı olmaması' sonuna ise 'dayanılmaz ağrı' ifadeleri yazılarak, hastanın ağrı durumunu bu hat üzerinde göstermesi istenir. Ağrının hiç olmadığı yerden hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafenin uzunluğu 'cm' olarak ölçülür ve kayda alınır. Bu değer hastanın ağrı şiddetini sayısal olarak ifade eder. Uygulaması kolay ve 5 yaş üzeri hastalarda kullanılabilir, anlaşılabilir bir testtir. Sözlü ağrı değerlendirme yöntemlerine kıyasla tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde daha yüksek hassasiyete sahiptir [68, 69].



Şekil 6. Görsel analog skala (VAS)

VAS'ın doğruluğunu kanıtlamanın mümkün olmadığı bilinmektedir [70]. Hastalar işaretlemeyi rastgele yapabilmekte bu da değerlendirmede yanlışlığa sebep olabilmektedir. Hastanın iş birliği yapamaz durumda ya da yorgun olması ölçümün başarısını olumsuz yönde etkilemektedir. Hastanın kendi eski değerlendirme kayıtlarını görerek aynı skala üzerinde işaretleme yapması yanıltıcı cevap vermesine sebep

olabilmektedir. Yaşlılarda VAS hattının işaretlenmesi ve koordinasyon sağlanması güçlüğüne bağlı sorunlar yaşanabilmektedir. Tüm bu dezavantajlarına rağmen tekniğın doğru uygulanması durumunda VAS, hastanın ağrısının rakamsal olarak ifadesi için oldukça güvenilir ve uygulanabilir bir testtir [71, 72].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 01.08.2018 tarihli, 2018/184 protokol numaralı ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun 11.10.2018 tarihli ve 93189304-514.04.01-E.178530 dosya numaralı onayı ile Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür.

Çalışmaya rekürrent herpes labialis lezyonu olan, 18-65 yaş aralığında bulunan 70 gönüllü hasta dahil edilmiştir. Rekürrent herpes labialis lezyonu olup semptomların başlamasından sonraki ilk 24 saat içerisinde başvuran bağışıklık sistemini etkileyen hastalığı bulunmayan, gönüllü bilgilendirme formunu okuyup anlayabilen hastalar çalışmaya kabul edilmiştir. Araştırmaya katılan tüm hastalara yapılacak olan tedavi ve oluşabilecek komplikasyonların anlatıldığı onam formları imzalatılmıştır. Bağışıklık sistemini baskılayıcı herhangi bir sistemik hastalığı olan, hamile veya hamilelik şüphesi olan, 18 yaş altında olan, mesleği gereği kimyasal maddelere veya radyasyona maruz kalma ihtimalleri olan, daha önce radyoterapi veya kemoterapi görmüş olan, gönüllü bilgilendirme formunu okuyup anlayamayacak durumda olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.1. Klinik Muayene

Kliniğimizde, rekürrent herpes labialis olan hastaların dental işlemleri, viral enfeksiyonun semptomları ortadan kalkana kadar ertelenmektedir. Bu esnada hastalarımıza topikal antiviral ilaç reçete edilmektedir. Bu çalışmada ilgili hastalar için aynı protokol izlenmiş olup, hastalara önerilen iki farklı antiviral ilaç tedavisinin etkinliği karşılaştırılmıştır (Ek 1).

Rekürrent herpes labialis lezyonu olan ve lezyon oluşumundan sonraki ilk 24 saat içerisinde kliniğimize başvurmuş olan hastalar, diğer dahil edilme kriterleri de göz önünde bulundurularak çalışmaya dahil edildi.

Rekürrent herpes labialis lezyonu ortaya çıkmadan 12-24 saat önce, lezyon yerinde kaşıntı, yanma, ağrı, sızlama gibi semptomlar görülür. Bu semptomlar akut enfeksiyon başlangıcı olduğunu gösterir. HSV-1 IgM spesifik antikor üretimi akut herpes enfeksiyonuyla birlikte kanda saptanabilmektedir. Çalışmamızda klinik olarak rekürrent

herpes labialis tanısı konan hastalara, HSV-1 IgM antikor testi yapıldı. Antikor testinin pozitif yanıt vermesi sonucu tanı kesinleştirildi.



Resim 1. Rekürrent herpes labialisli hastanın ağız dışı görünümü

Kan alma işlemi enfeksiyon başlangıcını takip eden 24-48 saat içinde (akut dönemde) gerçekleştirildi. Dirseğin ön kısmındaki median kübital venden kan alındı. Kan alma işlemi için sarı kapaklı tüp (jelli serum ayırma tüpü) kullanıldı (Resim 2). Delinecek olan yerin 7,5-10 cm kadar üzerine turnike uygulanıp, ilgili bölge %70'lik alkolle silindikten sonra hastadan 5 ml (1 tüp) kan alındı (Resim 3). İğnenin damardan çıkarılmasını takiben bölge bası bandı ile kapatılıp hastadan bölgeye bası uygulaması istendi. HSV-1 IgM antikor testi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.



Resim 2. Kan alma işleminde kullanılan jelli serum ayırma tüpü



Resim 3. Kan alma işlemi

3.2. Değerlendirilen Parametreler

Hastalar, tedaviye başlanılan seans ilk gün olmak koşuluyla, 1., 3., 5., 7. ve 10. günlerde kontrollere çağırılmıştır.

Başvuru seansında hastalara ne sıklıkla uçuk lezyonu geliştiği ve bu durumda herhangi bir tedavi uygulayıp uygulamadığı soruldu.

3.2.1. Klinik Seyrin Takibi

Hastaların yanma, kaşıntı ve kanama skorları (0-5 aralığında) kaydedildi. Lezyonların eritem, vezikül, ülserasyon, kabuklanma ve kabuk kaybetme zamanları kaydedildi.

3.2.2. Görsel Analog Skala (VAS)

Her kontrolde hastaların ağrı değerleri, görsel analog skala (VAS) kullanılarak kaydedildi. Hiç ağrı olmaması 0, orta şiddette ağrı 5, dayanılmaz ağrının ise 10 ile skorlandığı hastalara anlatıldı. Hastalardan bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye uygun olduğunu bir çizgi çizerek veya nokta koyarak veya işaret ederek belirtmesi istendi. Ağrının hiç olmadığı yerden hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafenin uzunluğu 'cm' olarak ölçülerek hastanın ağrı şiddetini sayısal olarak ifade eden bu değer kaydedildi (Ek 2).

3.2.3. DASS-21

Çalışmamızda hastaların depresyon, anksiyete ve stres ile ilgili duygu durumunu ölçmek amacıyla DASS-21 ölçeği kullanıldı (Ek 3).

3.3. Tedavi Grupları

Çalışma kapsamında 35'er hastadan oluşan 2 tedavi grubu oluşturuldu. Kriterlere uyan 70 gönüllü hasta, onamları alındıktan sonra bu iki tedavi grubundan birine rastgele olarak dahil edildi. Randomizasyon için MedCalc (V 16.8.4) programı kullanıldı.

Çalışmamıza dahil edilecek hastalara topikal kullanım için asiklovir %5 krem veya pensiklovir %1 kremden biri kullanılmıştır. Antiviral tedavide, asiklovir etken maddesi içeren Zovirax %5 krem (GlaxoSmithKleine) ve pensiklovir etken maddesini içeren Vectavir %1 krem (Novartis) kullanıldı (Resim 4 ve 5).



Resim 4. Zovirax % 5 krem



Resim 5. Vectavir %1 krem

3.3.1. Asiklovir Tedavi Grubu

Rekürrent herpes labialis enfeksiyonu görülen ve %5 asiklovir krem tedavisi uygulanan 35 hastadan oluşmaktadır. Hastalar asiklovir %5 kremi, günde 5 kez, gece dozu atlanmak suretiyle yaklaşık 4 saatlik aralıklarla kullanmıştır.

İlaç kullanım süre ve dozları, etken maddenin müstahzarına ait ruhsat aldığı Kısa Ürün Bilgisi/Kullanım Talimatı (KÜB/KT) bilgileri göz önünde bulundurularak belirlenmiştir.

İlaç tedavisi 4 gün sürmüştür.

3.3.2. Pensiklovir Tedavi Grubu

Rekürrent herpes labialis enfeksiyonu görülen %1 pensiklovir krem tedavisi uygulanan 35 hastadan oluşmaktadır. Hastalar pensiklovir %1 kremi, gün içinde yaklaşık iki saatlik aralıklarla (günde yaklaşık 8 defa) uygulamıştır.

İlaç kullanım süre ve dozları, etken maddenin müstahzarına ait ruhsat aldığı KÜB/KT bilgileri göz önünde bulundurularak belirlenmiştir.

İlaç tedavisi 4 gün sürmüştür.

3.4. İstatistiksel Analiz

Veriler kategorik değerler için Chi-square Test ve Wilcoxon Rank Sum Test ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca yaş verisi farklı kategoriler için karşılaştırılırken One-way ANOVA kullanılmıştır. Analizler R 3.5.2 programlama dilindeki varsayılan paketler kullanılarak yapılmıştır. P değeri için anlamlılık eşik değeri 0,05 olarak belirlenmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya rekürrent herpes labialis lezyonu olan toplam 70 hasta dahil edildi ve hastalar her grupta 35 hasta olacak şekilde randomize olarak iki gruba ayrıldı.

Çalışmaya katılan hastaların yaşları 19 ile 62 arasında değişmektedir. Yaş ortalamaları (SD) asiklovir grubunda $32,45 \pm 10,26$, pensiklovir grubunda $34,51 \pm 10,54$ olup ortalama yaş $33,48 \pm 10,38$ olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

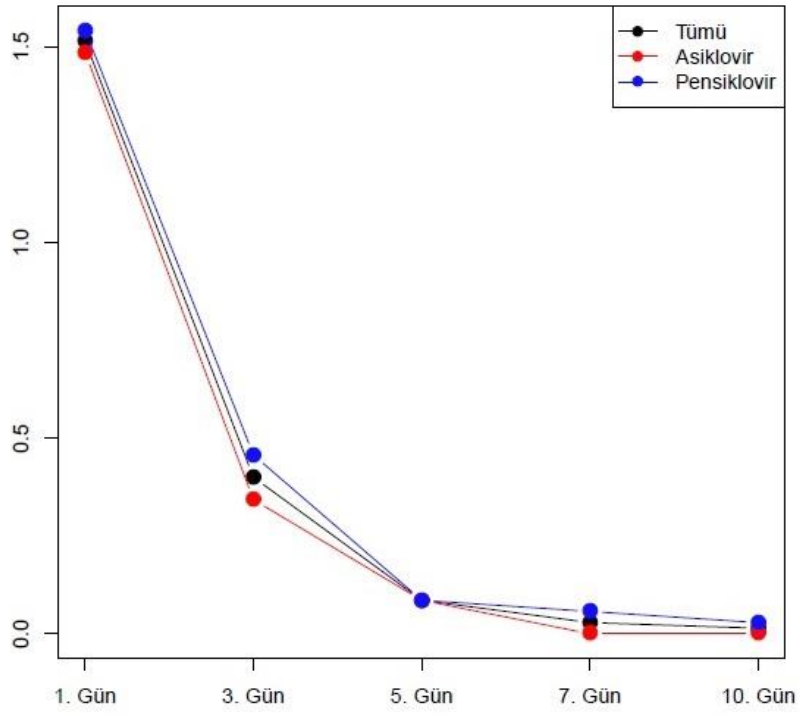
Çalışmaya dahil edilen 70 kişinin 35'i kadın, 35'i erkektir. Yapılan analiz sonucunda iki cinsin yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

4.1. Klinik Bulgular

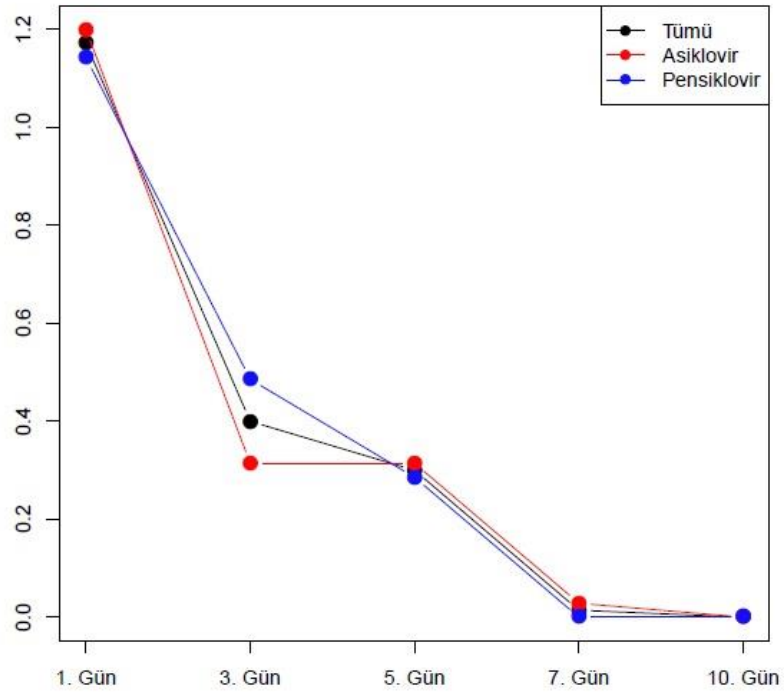
Hastalardan alınan kandan elde edilen serum örneklerinin incelenmesi neticesinde, tüm hastaların HSV-1 IgM antikor testi pozitif sonuç vermiştir.

Hastalara uçuk lezyonu geliştiği zaman herhangi bir ilaç kullanıp kullanmadığı sorulmuştur. Hastaların %61,42'si lezyon yerine herhangi bir ilaç uygulaması yapmadığını, %31,42'si antiviral ilaç kullandığını, %5,71'i ruj sürdüğünü, %1,42'si ise göz merhemi sürdüğünü belirtmiştir.

Kontrol seanslarında hastaların kaşıntı, yanma ve kanama bulguları sorgulanmıştır. Kullanılan araştırma ilaçları göz önüne alındığında kontrol seanslarında kaşıntı yönünden anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$), (Şekil 7).

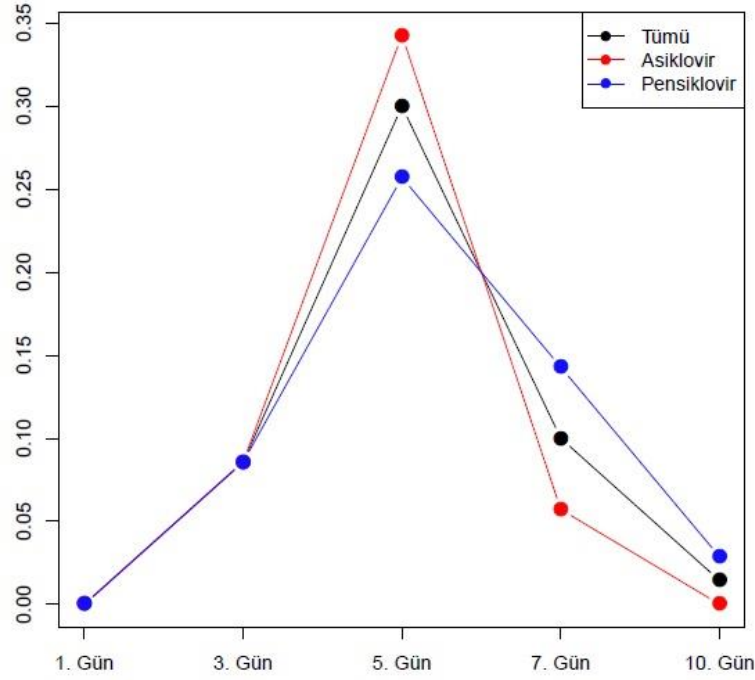


Şekil 7. Kaşıntı bulgusunun kontrol seanslarına göre değişimi
Kullanılan araştırma ilaçları göz önüne alındığında kontrol seanslarında yanma bulgusu yönünden anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$), (Şekil 8).



Şekil 8. Yanma bulgusunun kontrol seanslarına göre değişimi

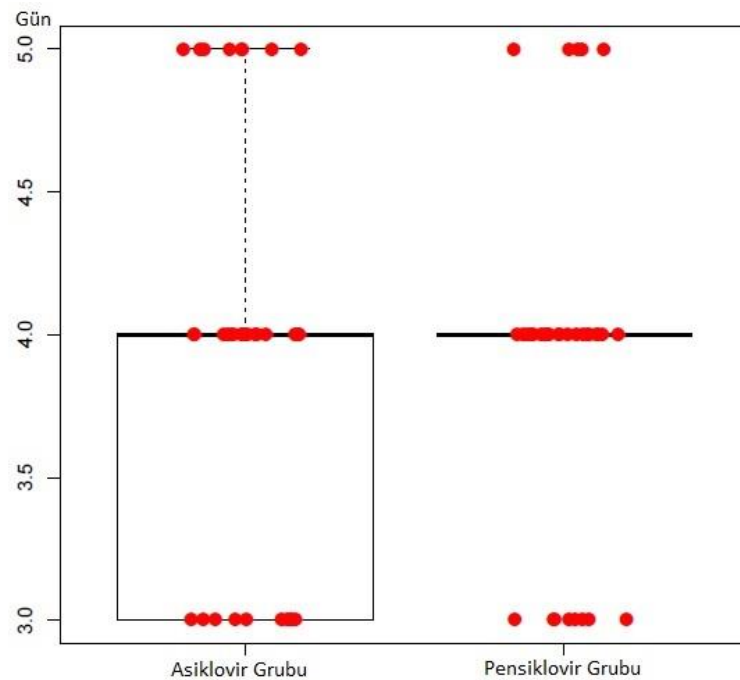
Kullanılan araştırma ilaçları göz önüne alındığında kontrol seanslarında kanama bulgusu yönünden anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$), (Şekil 9).



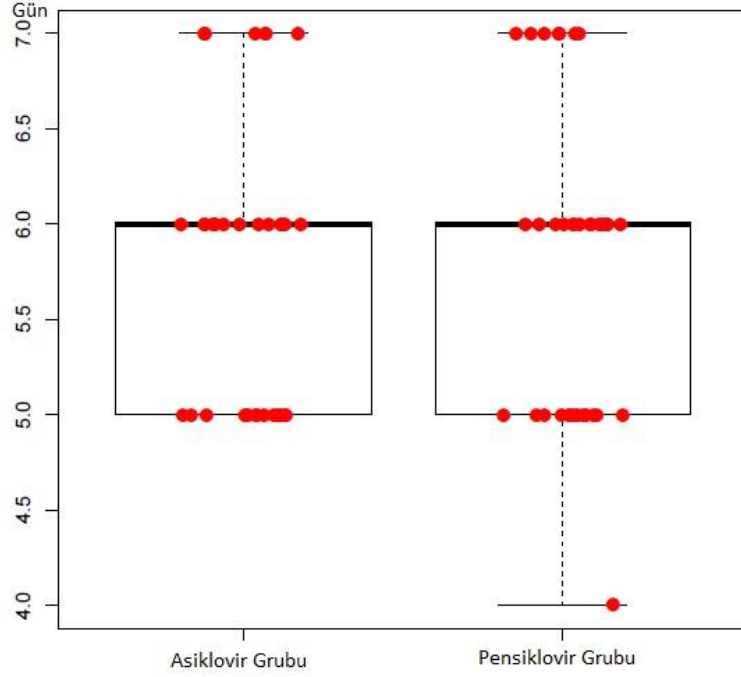
Şekil 9. Kanama bulgusunun kontrol seanslarına göre değişimi

Bütün hastalarda eritem ve vezikül oluşum safhaları 3. güne kadar tamamlanmıştır.

Rekürrent herpes labialis lezyonları kabuklanma ve takiben bu kabuğun kaybedilmesi ile iyileşme göstermektedir. Kullanılan araştırma ilaçları karşılaştırıldığında kabuklanma ve kabuk kaybetme günleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$), (Şekil 10-11).



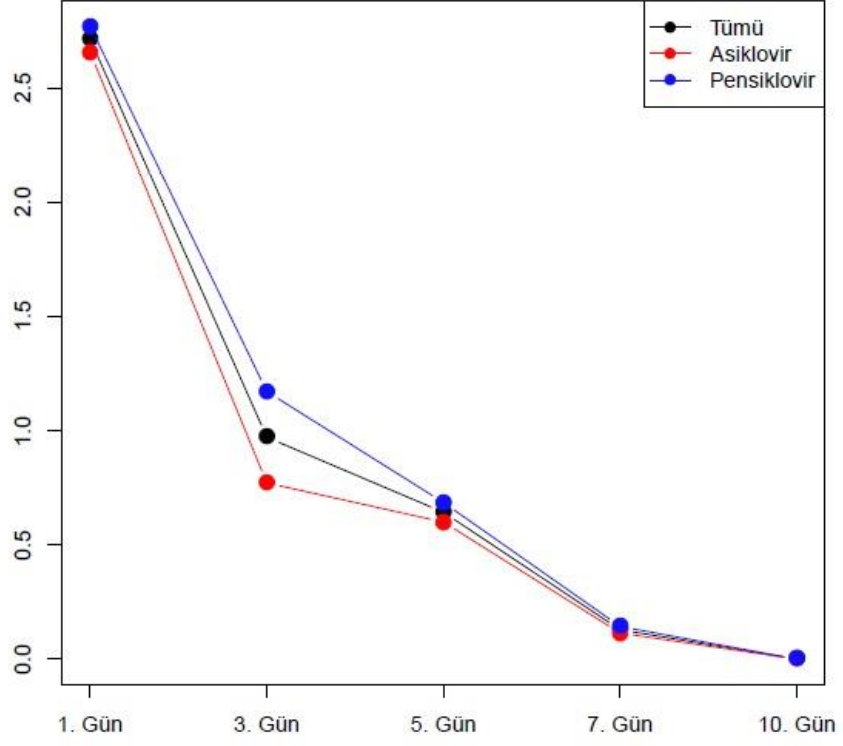
Şekil 10. İlaç grupları ve kabuklanma günleri



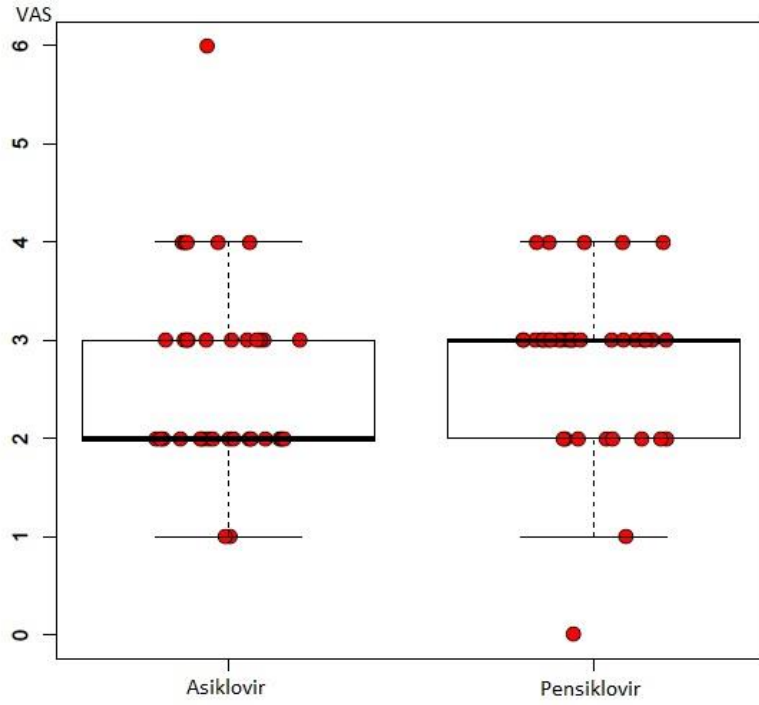
Şekil 11. İlaç grupları ve kabuk kaybetme günleri

4.2. VAS Bulguları

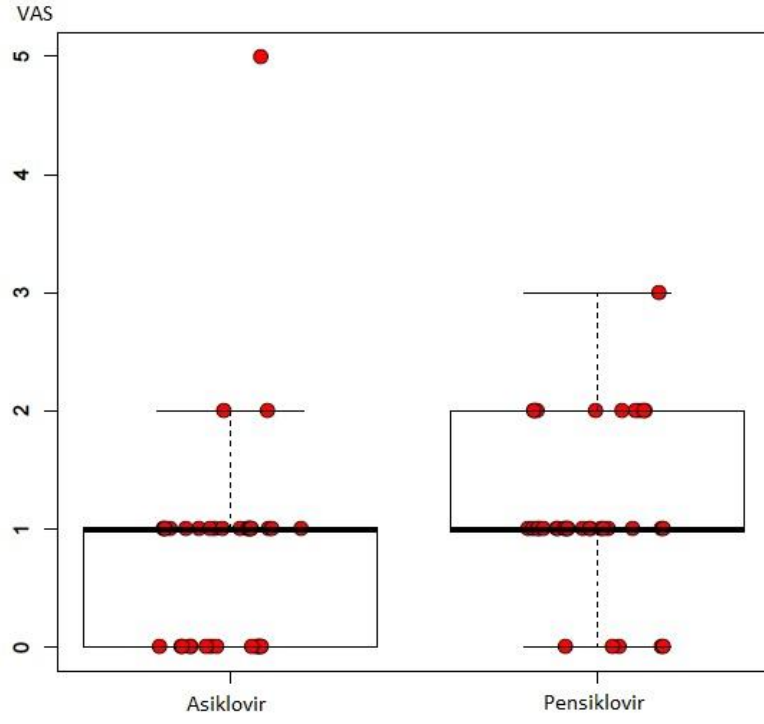
Her kontrol seansında hastalardan ağrı seviyelerini VAS üzerinde işaretlemeleri istenmiştir. Kullanılan araştırma ilaçlarına göre; asiklovir grubunda ağrı bulgusu ortalama (SD) 1. günde $2,65 \pm 0,99$, 3. günde $0,77 \pm 0,94$, 5. günde $0,60 \pm 1,37$, 7. günde $0,11 \pm 0,52$ olarak hesaplanmıştır. Pensiklovir grubunda ağrı 1. günde ortalama $2,77 \pm 0,84$, 3. günde $1,17 \pm 0,70$, 5. günde $0,68 \pm 0,71$, 7. günde $0,14 \pm 0,35$ olarak hesaplanmıştır (Şekil 12). 10. günde her iki grupta da ağrı bulgusunun olmadığı görülmüştür. İki araştırma ilacı göz önüne alındığında ilaca başlamadan önce yapılan 1. gün kontrolünde ağrı skorları arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken ($p > 0,05$), (Şekil 13), 3. gün kontrolünde asiklovir grubunda ağrı bulgusunun istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür ($p = 0,029$), (Şekil 14). Bunu takip eden kontrol seanslarında ağrı skorları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).



Şekil 12. Ağrının kontrol seanslarına göre değişimi



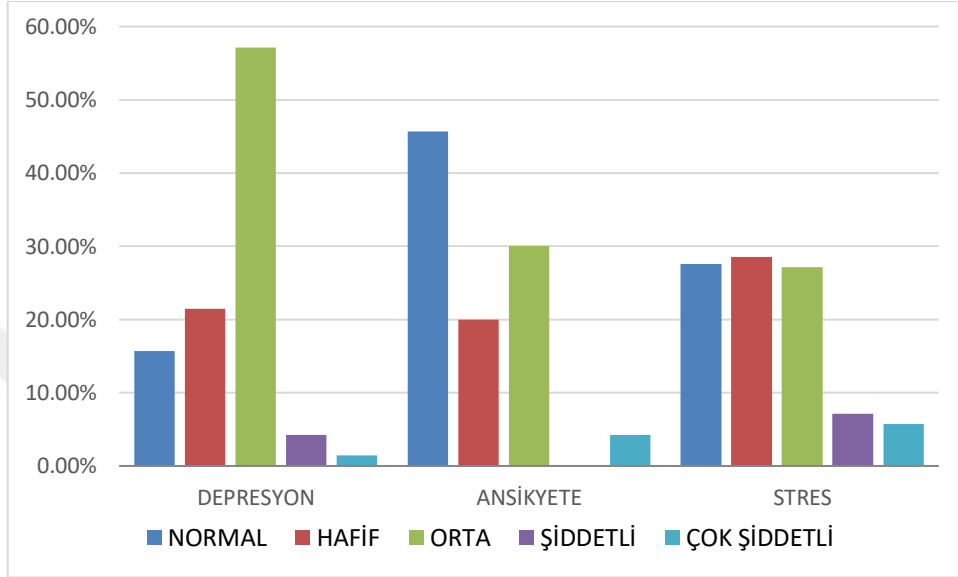
Şekil 13. İlaç gruplarına göre VAS bulguları 1. gün kontrolü



Şekil 14. İlaç gruplarına göre VAS bulguları 3. gün kontrolü

4.3. DASS-21 Bulguları

Hastaların depresyon yönünden %62,8'i, anksiyete yönünden %34,2'si, stres yönünden %39,9'u orta ve üzeri şiddette bulgu vermiştir. DASS-21 ölçeği bulguları Şekil 15'te verilmiştir.



Şekil 15. DASS-21 ölçeği sonuçları

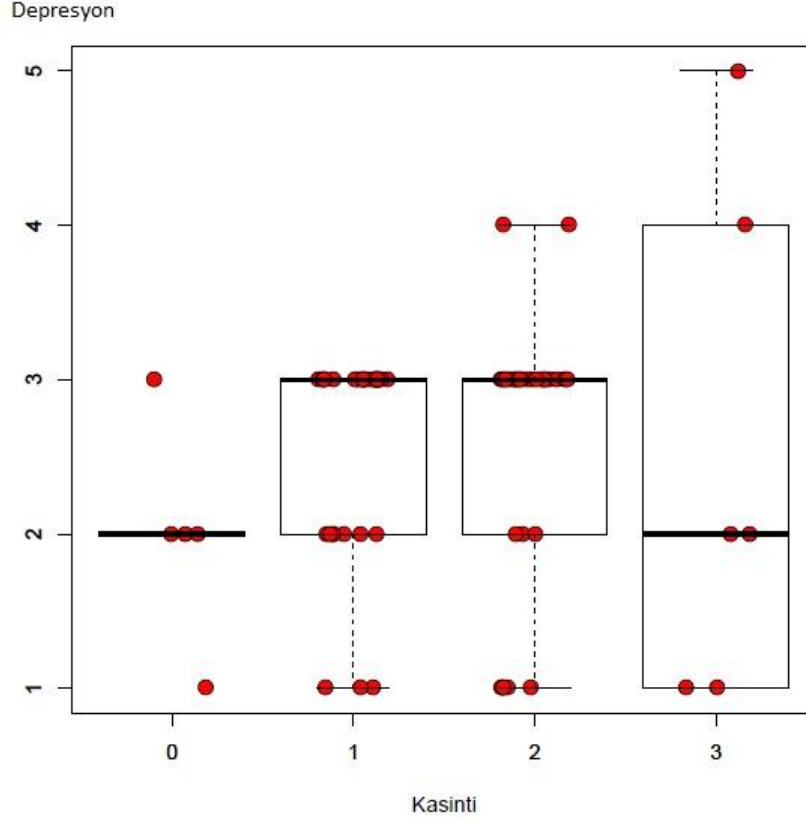
Cinsiyet yönünden değerlendirildiğinde, depresyon, anksiyete ve stres bulguları arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$), (Tablo 4).

Tablo 4. Cinsiyete göre duygu durumları

	ERKEK			KADIN		
	Depresyon	Anksiyete	Stres	Depresyon	Anksiyete	Stres
Normal	%40	%60	%20	%14	%40	%37
Hafif	%14	%14	%26	%17	%14	%34
Orta	%40	%23	%40	%57	%40	%14
Şiddetli	%0	%0	%8	%9	%0	%9
Çok Şiddetli	%6	%3	%6	%3	%6	%6

Hastaların duygu durumlarına göre kaşıntı, yanma, kanama skorlarının kontrol seanslarındaki değişimi incelenmiştir. Depresyon şiddeti yüksek çıkanlarda kaşıntı

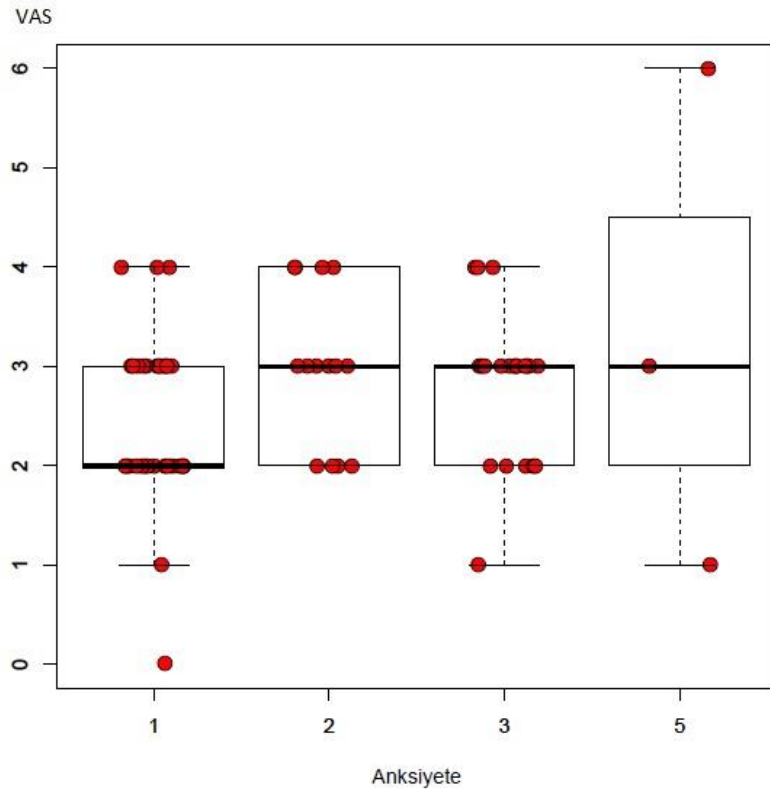
bulgusunun, 1. günde, istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek çıktığı izlenmiştir ($p<0,05$), (Şekil 16). Diğer kontrollerde anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Hastaların duygu durumları ile yanma ve kanama bulguları arasında ilişki bulunmamıştır.



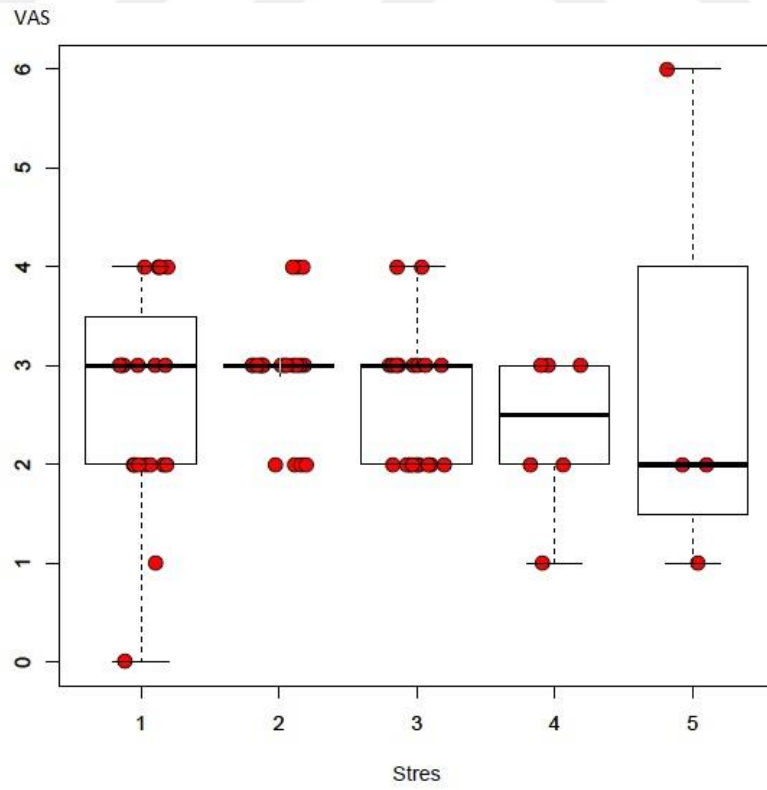
Şekil 16. Depresyon şiddeti ve kaşıntı bulgusu ilişkisi

Depresyon, anksiyete ve stres bulgularının şiddeti ve lezyonların kabuklanma ve kabuk kaybetme günleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ($p>0,05$).

Depresyon şiddeti ile ağrı bulgusu arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Anksiyete ile ağrı bulgusu arasında 1. günde anlamlı bir ilişki görülürken diğer günlerde anlamlı ilişki görülmemiştir. Anksiyete şiddetinin yüksek olduğu hastalarda ağrı bulgusunun da yüksek olduğu görülmüştür (Şekil 17). Stres ile ağrı bulgusu arasında 1. günde anlamlı bir ilişki görülürken diğer günlerde anlamlı ilişki görülmemiştir. Stres şiddetinin yüksek olduğu hastalarda ağrı bulgusunun düşük olduğu görülmüştür (Şekil 18).



Şekil 17. Anksiyete şiddeti ve ağrı bulgusu



Şekil 18. Stres şiddeti ve ağrı bulgusu

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

HSV'ye bağlı enfeksiyonlar tüm dünyada çok yaygın olarak görölmektedir. HSV-1, genital bölge dışındaki deri ve mukozalarda hastalığa neden olurken, HSV-2 genital ve anal bölge mukoza ve derisinde enfeksiyon yapmaktadır [73].

HSV enfeksiyonunun görülme sıklığı %20-80 arasında değişen oranlarda rapor edilmekle birlikte, sosyoekonomik düzeyi düşük topluluklarda bu oran artabilmektedir [74]. HSV insidansını asemptomatik seyreden veya tanımlanamayan enfeksiyonlardan dolayı ölçmek zordur. HSV-2 seroprevalansı Amerika Birleşik Devletleri'nde Avrupa'dan daha yüksektir ve Avrupa ülkeleri arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Örneğin hamile kadınlar arasında HSV seroprevalansının İsveç'te %33, Almanya'da %8,3 olduğu bildirilmiştir. HSV-2 seroprevalansının son dönemde hızlı bir artış gösterdiğini söylemek mümkündür [75].

HSV enfeksiyonunun kadınlarda görülme sıklığının erkeklerden daha fazla olduğu rapor edilmiştir [76, 77]. Han ve ark. 2001 yılında fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, cinsiyetin bağışıklık sisteminin verdiği yanıtla ilişkili olduğunu savunmuşlardır [78]. Bizim çalışmamıza sadece rekürrent herpes labialis lezyonu görülen bireyler dahil edilmiştir ve kadın ve erkekler aynı oranda katılım sağlamıştır.

Çalışmamıza katılan hastalara ne sıklıkta uçuk çıkardıkları ve bu durumda herhangi bir tedavi uygulayıp uygulamadıkları soruldu. Hastalar ortalama yılda 3-4 kez uçuk çıktığını belirtirken, %61,42'si lezyon yerine herhangi bir ilaç veya geleneksel yöntem kullanmadığını belirtmiştir. Hastalardan %31,42'si lezyonlar için antiviral ilaç kullandığını, %5,71'i ruj sürdüğünü, %1,42'si ise göz merhemi sürdüğünü belirtmiştir. Çalışmamızla benzer şekilde Çelik ve ark.'nın çalışmasında rekürrent herpes labialis hikayesi olan 149 hastadan %68,5'inin lezyon yerine herhangi bir tedavi uygulamadığı, %20,1'inin antiviral ilaç kullandığı bildirilmiştir. Bunun dışında %2'lik bir kısım ruj sürdüğünü ifade etmiştir [79].

HSV antikor testi başlıca bir hastanın önceden HSV'ye maruz kalıp kalmadığının taranması amacıyla yapılır. Halen bir enfeksiyon şüphesi var ise akut evrede ve nekahat evresinde HSV antikor testi istenebilir. Kanda HSV-1 IgM antikorunun bulunması, yakın dönemde geçirilmiş veya akut halde olan bir HSV enfeksiyonunu işaret eder [40]. Çalışmamızda, rekürrent herpes labialis lezyonunun ilk günlerinde elde edilen serum

örneklerinin incelenmesi neticesinde, tüm hastaların HSV-1 IgM antikor testi pozitif sonuç vermiştir.

Rekürrent herpes labialis lezyonları insanların günlük yaşamını etkileyen ortak bir sorundur. İmmünojenik yönden herhangi bir problemi bulunmayan hastalarda bu lezyonlar çoğu zaman kendini sınırlayıcı bir seyir gösterir. Yine de ağrı, yanma, kaşıntı ve kozmetik şikayetler hastalar için sancılı bir döneme sebebiyet verir. Bu sebepler ve lezyonların tekrarlama eğiliminden dolayı etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi arayışı devam etmektedir [80].

Rekürrent herpes labialisin tedavisinde asiklovir, famsiklovir, pensiklovir, n-doconasol gibi topikal ilaç uygulamaları, düşük doz lazer tedavisi, fotodinamik terapi (PTD), şiddetli enfeksiyonlarda ise sistemik antiviral tedavi yaygındır [81]. Tedavide ilk amaç hastanın ağrı, kaşıntı, yanma gibi semptomlarını ortadan kaldırıp lezyonların iyileşme sürelerini hızlandırmak, uzun dönemdeki amaç ise lezyonların tekrarlama sıklığını en aza indirmektir [81].

Düşük doz lazer tedavisi, vaskülarizasyonu ve fibroblastik aktiviteyi arttırması, analjezik ve antienflamatuar etkinliğinden dolayı rekürrent herpes labialis tedavisinde kullanılabilir [82]. Fotodinamik terapi ise dokuya uygulanan ışığa duyarlı bir maddenin ışık yardımıyla aktif hale getirilmesi ve meydana gelen oksijen radikallerinin uygulama bölgesinde biyolojik sistem üzerindeki yıkıcı etkisiyle çalışmaktadır [83]. Ancak herpes labialis lezyonlarının tekrarlama durumu da düşünüldüğünde bu tedavi yöntemlerinin ulaşılabilirliği ve kullanımı topikal ilaçlara kıyasla düşüktür.

HSV enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan topikal antiviral tedavi; kolaylık, hedef dokuda daha yüksek ilaç seviyeleri, yüksek etkinlik, düşük maliyet, enfeksiyon bölgesinin spesifik olarak hedeflenmesi ve vücudun geri kalanının ilaç yan etkilerine maruz kalmaması gibi bir dizi avantaja sahiptir [84, 85]. Bu sebeplerle topikal ilaç uygulamalarının kullanımı yaygındır.

Çalışmamızda, etkinliklerini karşılaştırmak amacıyla, topikal asiklovir ve pensiklovir ilaç grupları olmak üzere iki farklı tedavi grubu oluşturulmuştur. Asiklovir, herpes labialis olgularında, başlangıç ve sık tekrarlayan durumlarda oldukça güvenilir ve etkin bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Asiklovirin seçilmesinin nedeni günümüzde HSV-1 enfeksiyonlarına karşı altın standart olarak kullanılmasıdır [80].

Bir antiviral ilaç olan pensiklovirin etkinliği hücre kültürü üzerinde yoğun olarak araştırılmıştır [62]. Pensiklovirin insan herpesvirüslerine karşı aktivitesi ve spektrumu

asiklovirinkine benzerdir. Her iki bileşik de sağlıklı insan hücreleri üzerinde minimum etkiye sahip ve virüsle enfekte hücreler için oldukça seçici antiviral ajanlardır [86]. Safrin ve Phan yaptıkları in vitro çalışma sonucunda, pensiklovir trifosfatın asiklovir trifosfata kıyasla viral DNA polimeraz enzimi karşısında daha az etkili olsa da enfekte hücreler içerisinde daha uzun süreli ve daha yüksek konsantrasyonlara ulaştığını bildirmişlerdir. Pensiklovirin hücre içi konsantrasyonunun asiklovire dirençli ve duyarlı preparatların her ikisinde de asiklovire kıyasla daha fazla olduğu bildirilmiştir [87]. Asiklovire dirençli HSV suşları üzerinde yapılan çalışmalarda ise dirençli suşların pensiklovire de dirençli olduğu gösterilmiştir [62].

Raborn ve ark.'nın 1989 yılında propilen glikol içeren krem bazında asiklovir ile yaptıkları çalışma, Shaw ve ark.'nın 1985 yılında yaptıkları çalışmayı doğrular şekilde sonuçlanmış, lezyon kabuklanma ve iyileşme süresine ilişkin tedavi ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı sonucuna ulaşmıştır [88, 89]. Bununla birlikte Fiddian ve ark. 1983 yılında yaptıkları çalışmada propilen glikol içeren asiklovir kremin lezyon iyileşme süresinde düşük de olsa (ortalama 4-6 gün) bir azalma sağladığını bildirmiştir [90]. Kingsley ve ark.'nın 1985 yılında yaptıkları çalışma da bu sonuçları doğrular nitelikteydi (ortalama 5.9-7.2 gün) [91]. Fiddian ve ark. ayrıca lezyonlar vezikül haline dönüşmeden başlanan tedavi ile lezyon oluşumunun üçte bir veya daha fazla oranda ortadan kaldırılabilceğini bildirmiştir. Gibson ve ark. 1986 yılında yaptıkları çalışmada asiklovirin sulu krem formunun rekürrent herpes labialis profilaksisinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Nüksün tamamen ortadan kalkmasa da sayı ve sıklığının azaldığı bildirilmiştir [92].

Çalışmamıza benzer olarak, Lin. ve ark.'nın yaptığı çalışmada, 248 rekürrent herpes labialisli hasta iki gruba ayrılarak %1 pensiklovir krem ve %3 asiklovir kremin etkinliğinin kıyaslaması yapılmıştır [93]. Çalışma, 7 gün boyunca günde 5 kez kullanılan %1 pensiklovir kremin, %3 asiklovir kremle eşdeğer etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Pensiklovir %1 kremin diğer tedavi tiplerine iyi bir alternatif tedavi olabileceği sonucunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda asiklovir ve pensiklovir tedavi grupları arasında kontrol seanslarında, kaşıntı, yanma ve kanama bulguları yönünden anlamlı farklılık görülmemiştir. Ayrıca iki ilaç grubu arasında lezyonların kabuklanma ve kabuk kaybetme günleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Spruance ve ark. 1990 yılında 174 rekürrent herpes labialis hastası üzerinde bir çalışma yapmıştır. Çalışmada hastalara 5 gün süreyle, günde 5 kez kullanılmak üzere 400 mg

oral asiklovir verilmiştir. Lezyonların iyileşme ve kabuk kaybetme sürelerinde düşüş sağlandığını ve hastaların ağrı düzeylerinin azaldığını bildirmişlerdir [85]. Honarmand ve ark. lazer, kapalı lazer ve asiklovir tedavisi olmak üzere 3 farklı tedavinin etkinliğini kıyaslamışlar ve lazer grubunda ağrının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha az olduğunu bildirmişlerdir [94]. Spruance ve ark. 2002 yılında yayınladıkları çalışmada topikal asiklovir ve propilen glikol tedavilerini kıyaslamışlar ve asiklovir kremin ağrıyı gidermede istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha iyi sonuç verdiğini bildirmişlerdir [95]. Boon ve ark. 2000 yılında yayınladıkları çalışmada pensiklovir kremin rekürrent herpes labialis tedavisindeki etkinliğini incelemişler ve plasebo grubuna kıyasla pensiklovirin ağrıyı gidermede daha iyi sonuç verdiğini göstermişlerdir [20]. Çalışmamızda asiklovir ve pensiklovir ilaç grupları arasında, ilaca başlamadan yapılan 1. gün kontrolünde ağrı skorları arasında anlamlı bir fark görülmezken, 3. gün kontrolünde asiklovir grubunda ağrı bulgusunun istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür. Diğer kontrol günlerinde ağrı skorları arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Çeşitli etkenlerle tekrarlama eğilimi gösteren rekürrent herpes labialis lezyonlarının depresyon, anksiyete ve stres gibi duygu durumları ile ilişkisini incelemek amacıyla çalışmamıza katılan bireylere DASS-21 ölçeği uygulanmıştır. Katılımcıların depresyon yönünden %62,8'i, anksiyete yönünden %34,2'si, stres yönünden %39,9'u orta ve üzeri şiddette bulgu vermiştir.

Depresyon şiddeti yüksek çıkanlarda kaşıntı bulgusunun, 1. günde, istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek çıktığı izlenmiştir. Diğer kontrollerde anlamlı ilişki bulunmamıştır. Anksiyete ile ağrı bulgusu arasında 1. günde anlamlı bir ilişki görülürken diğer günlerde anlamlı ilişki görülmemiştir. Anksiyete şiddetinin yüksek olduğu hastalarda ağrı bulgusunun da yüksek olduğu görülmüştür. Stres ile ağrı bulgusu arasında 1. günde anlamlı bir ilişki görülürken diğer günlerde anlamlı ilişki görülmemiştir. Stres şiddetinin yüksek olduğu hastalarda ağrı bulgusunun düşük olduğu görülmüştür. Rekürrent herpes labialis lezyonu etkenlerini inceleyen bir anket çalışmasında, rekürrent herpes labialis hikayesi olan 149 hastaya hangi durumlarda uçuk lezyonu geliştiği sorulduğunda; %48,3 strese bağlı olarak uçuk geliştiğini belirtmişlerdir [79].

Sunmuş olduğumuz çalışmada, asiklovir ve pensiklovirin rekürrent herpes labialis lezyonları üzerinde etkinlikleri kıyaslanmıştır. İki ilacın rekürrent herpes labialisin

semptomatik tedavisi üzerinde benzer etkinliğe sahip oldukları görülmüştür. Asiklovirin ağrı bulgusunun giderilmesinde pensiklovirden daha etkili olduğu, 3. günde bu farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.



6. KAYNAKLAR

1. Forsgren, M. and P.E. Klapper, *Herpes simplex virus type 1 and type 2*. Principles and practice of clinical virology, 2009: p. 95-131.
2. Bakanlığı, S. and Ő.U.D.Ö. Nazlıcan, *HIV/AIDS, HBV, HCV, SİFİLİZ VE GENİTAL HERPES'İN TOPLUMDA VE RİSKLİ DAVRANIŞ MODELİ GÖSTEREN SEKS İŐÇİLERİNDE KARŞILAŞTIRILMASI*.
3. Sarica, F.B., *Herpes Simplex Type 1 Encephalitis*, in *Non-Flavivirus Encephalitis*. 2011, InTech.
4. Jerome, K.R. and R.A. Morrow, *Herpes simplex viruses and herpes B virus*, in *Manual of Clinical Microbiology, Eleventh Edition*. 2015, American Society of Microbiology. p. 1687-1703.
5. Whitley, R.J. and B. Roizman, *Herpes simplex virus infections*. The Lancet, 2001. **357**(9267): p. 1513-1518.
6. Whitley, R.J., D.W. Kimberlin, and B. Roizman, *Herpes simplex viruses*. Clinical Infectious Diseases, 1998: p. 541-553.
7. Toma, H.S., et al. *Ocular HSV-1 latency, reactivation and recurrent disease*. in *Seminars in Ophthalmology*. 2008. Taylor & Francis.
8. <http://www.getridofherpesreview.org/herpes-simplex-virus-what-a-herpes-patient-feels-like/>.
9. <https://realherpescurebreakthrough.blogspot.com/2014/08/diagnosis-primary-infection-genital-herpes.html>.
10. Miller, C., R. Danaher, and R. Jacob, *Molecular aspects of herpes simplex virus I latency, reactivation, and recurrence*. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine, 1998. **9**(4): p. 541-562.
11. Strauss, E.G. and J.H. Strauss, *Viruses and human disease*. 2007: Elsevier.
12. Kaye, S. and A. Choudhary, *Herpes simplex keratitis*. Progress in retinal and eye research, 2006. **25**(4): p. 355-380.
13. Sumaya, C.V., J. Marx, and K. Ullis, *Genital infections with herpes simplex virus in a university student population*. Sexually transmitted diseases, 1980. **7**(1): p. 16-20.
14. Burnet, F.M. and S.W. Williams, *Herpes Simplex: a New Point of View*. Medical Journal of Australia, 1939. **1**: p. 637-42.
15. Nitzan, D.W., S. Pisanti, and T. Dishon, *Comparison and evaluation of fluorescent antibody techniques in the detection of herpes simplex virus in oral infection*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology, 1978. **45**(2): p. 207-213.
16. Burnett, G.W., H.W. Scherp, and G.S. Schuster, *Oral microbiology and infectious disease*. 1978: Williams & Wilkins Company.
17. Bowling, B., *Kanski's Clinical Ophthalmology E-Book: A Systematic Approach*. 2015: Elsevier Health Sciences.
18. Dawson, C.R. and B. Togni, *Herpes simplex eye infections: clinical manifestations, pathogenesis and management*. Survey of ophthalmology, 1976. **21**(2): p. 121-135.
19. Braun-Falco, O., et al., *Sexually transmitted bacterial diseases*, in *Dermatology*. 2000, Springer. p. 245-298.
20. Boon, R., et al., *Penciclovir cream for the treatment of sunlight-induced herpes simplex labialis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Clinical Therapeutics, 2000. **22**(1): p. 76-90.
21. Lowy, R., et al., *Viral and Rickettsial Diseases*. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6th ed. New York, The McGraw-Hill Companies, Inc, 2003.

22. Stern, H., et al., *Herpetic Whitlow. A Form of Cross-Infection in Hospitals*. Lancet, 1959: p. 871-4.
23. Kimberlin, D.W., *Management of HSV encephalitis in adults and neonates: diagnosis, prognosis and treatment*. Herpes: the journal of the IHMF, 2007. **14**(1): p. 11-16.
24. Corey, L., et al., *Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course, and complications*. Annals of internal medicine, 1983. **98**(6): p. 958-972.
25. Nasemann, T., *Viral diseases of the skin, mucous membranes and genitals: clinical features, differential diagnosis and therapy, with basic principles of virology*. 1977: WB Saunders Company.
26. Zuckerman, A.J., *Principles and practice of clinical virology*. 2009: John Wiley & Sons.
27. Nilsen, A., et al., *Efficacy of oral acyclovir in the treatment of initial and recurrent genital herpes*. The Lancet, 1982. **320**(8298): p. 571-573.
28. Mertz, G.J., et al., *Risk factors for the sexual transmission of genital herpes*. Annals of Internal Medicine, 1992. **116**(3): p. 197-202.
29. Kliegman, R.M., et al., *Nelson textbook of pediatrics e-book*. 2007: Elsevier Health Sciences.
30. Zitelli, B.J., S.C. McIntire, and A.J. Nowalk, *Zitelli and Davis' Atlas of Pediatric Physical Diagnosis E-Book: Expert Consult-Online*. 2017: Elsevier Health Sciences.
31. <https://www.hemensaglik.com/makale/genital-ucuk>.
32. Herold, B.C., et al., *Glycoprotein C-independent binding of herpes simplex virus to cells requires cell surface heparan sulphate and glycoprotein B*. Journal of General Virology, 1994. **75**(6): p. 1211-1222.
33. Bogani, F., et al., *Association between the herpes simplex virus-1 DNA polymerase and uracil DNA glycosylase*. Journal of Biological Chemistry, 2010: p. jbc. M110. 131235.
34. Bogani, F. and P.E. Boehmer, *The replicative DNA polymerase of herpes simplex virus 1 exhibits apurinic/apyrimidinic and 5'-deoxyribose phosphate lyase activities*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2008. **105**(33): p. 11709-11714.
35. Sintov, A. and R. Uzan, *Topical preparation for the prevention and treatment of lesions and sores associated with a herpes virus*. 1999, Google Patents.
36. Koenig, M., et al., *Comparison of Light-Cycler PCR, enzyme immunoassay, and tissue culture for detection of herpes simplex virus*. Diagnostic microbiology and infectious disease, 2001. **40**(3): p. 107-110.
37. Pagana, K.D. and T.J. Pagana, *Mosby's Diagnostic and Laboratory Test Reference-E-Book*. 2012: Elsevier Health Sciences.
38. Wu, A.H., *Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests-E-Book*. 2006: Elsevier Health Sciences.
39. Enright, A.M. and C.G. Prober. *Neonatal herpes infection: diagnosis, treatment and prevention*. in *Seminars in Neonatology*. 2002. Elsevier.
40. Fatahzadeh, M. and R.A. Schwartz, *Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2007. **57**(5): p. 737-763.
41. Schwalbe, R., L. Steele-Moore, and A.C. Goodwin, *Antimicrobial susceptibility testing protocols*. 2007: Crc Press.
42. Clercq, E.D., *Antivirals for the treatment of herpesvirus infections*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1993. **32**(suppl_A): p. 121-132.
43. Hamuy, R. and B. Berman, *Treatment of Herpes simplex virus infections with topical antiviral agents*. European journal of dermatology: EJD, 1998. **8**(5): p. 310-319.
44. Patel, R., et al., *Valaciclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection: a placebo controlled study of once daily therapy*. International Valaciclovir HSV Study Group. Sexually Transmitted Infections, 1997. **73**(2): p. 105-109.
45. Wagstaff, A.J., D. Faulds, and K.L. Goa, *Aciclovir*. Drugs, 1994. **47**(1): p. 153-205.

46. Aristimuño, B., et al., *Spontaneous ulcerative keratitis in immunocompromised patients*. American journal of ophthalmology, 1993. **115**(2): p. 202-208.
47. Perna, J.J., et al., *Reactivation of latent herpes simplex virus infection by ultraviolet light: a human model*. Journal of the American Academy of Dermatology, 1987. **17**(3): p. 473-478.
48. UYANIK, Ö., *Herpes enfeksiyonlarında kullanılan anti herpetik ilaçlarla bitkisel ekstraktların antiviral etkilerinin karşılaştırılması*. 2000.
49. Brigden, D. and P. Whiteman, *The mechanism of action, pharmacokinetics and toxicity of acyclovir—a review*. Journal of Infection, 1983. **6**: p. 3-9.
50. Scully, C., *Orofacial herpes simplex virus infections: current concepts in the epidemiology, pathogenesis, and treatment, and disorders in which the virus may be implicated*. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, 1989. **68**(6): p. 701-710.
51. Bean, B., *Antiviral therapy: current concepts and practices*. Clinical microbiology reviews, 1992. **5**(2): p. 146-182.
52. Kaufman, D.M., K.V. Mann, and P.A. Jennett, *Teaching and learning in medical education: how theory can inform practice*. 2000: Citeseer.
53. Erlich, K.S., et al., *Acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome*. New England Journal of Medicine, 1989. **320**(5): p. 293-296.
54. Mineta, T., et al., *Attenuated multi-mutated herpes simplex virus-1 for the treatment of malignant gliomas*. Nature medicine, 1995. **1**(9): p. 938.
55. Hodge, R.V., *Famciclovir and penciclovir. The mode of action of famciclovir including its conversion to penciclovir*. Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 1993. **4**(2): p. 67-84.
56. Lv, Q., et al., *Development and evaluation of penciclovir-loaded solid lipid nanoparticles for topical delivery*. International journal of pharmaceutics, 2009. **372**(1-2): p. 191-198.
57. Hasler-Nguyen, N., et al., *Evaluation of the in vitro skin permeation of antiviral drugs from penciclovir 1% cream and acyclovir 5% cream used to treat herpes simplex virus infection*. BMC dermatology, 2009. **9**(1): p. 3.
58. Boivin, G., et al., *Acyclovir susceptibilities of herpes simplex virus strains isolated from solid organ transplant recipients after acyclovir or ganciclovir prophylaxis*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 1993. **37**(2): p. 357-359.
59. Boucher, C.A., et al., *Ordered appearance of zidovudine resistance mutations during treatment of 18 human immunodeficiency virus-positive subjects*. Journal of Infectious Diseases, 1992. **165**(1): p. 105-110.
60. Darby, G. and B. Larder, *The clinical significance of antiviral drug resistance*. Research in virology, 1992. **143**: p. 116-120.
61. McLAREN, C., et al., *Drug resistance patterns of herpes simplex virus isolates from patients treated with acyclovir*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 1985. **28**(6): p. 740-744.
62. Bacon, T. and R. Schinazi, *An overview of the further evaluation of penciclovir against herpes simplex virus and varicella-zoster virus in cell culture highlighting contrasts with acyclovir*. Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 1993. **4**(6_suppl): p. 25-36.
63. Burisch, M., *You don't always get what you pay for: Measuring depression with short and simple versus long and sophisticated scales*. Journal of Research in Personality, 1984. **18**(1): p. 81-98.
64. Saucier, G., *Mini-Markers: A brief version of Goldberg's unipolar Big-Five markers*. Journal of personality assessment, 1994. **63**(3): p. 506-516.
65. Brown, T.A., et al., *Psychometric properties of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) in clinical samples*. Behaviour research and therapy, 1997. **35**(1): p. 79-89.

66. Yılmaz, Ö., H. Boz, and A. Arslan, *DEPRESYON ANKSİYETE STRES ÖLÇEĞİNİN (DASS 21) TÜRKÇE KISA FORMUNUN GEÇERLİLİK-GÜVENİLİRLİK ÇALIŞMASI*. Finans Ekonomi ve Sosyal Araştırmalar Dergisi (FESA). **2**(2): p. 92-104.
67. Crawford, J., et al., *Percentile norms and accompanying interval estimates from an Australian general adult population sample for self-report mood scales (BAI, BDI, CRSD, CES-D, DASS, DASS-21, STAI-X, STAI-Y, SRDS, and SRAS)*. Australian Psychologist, 2011. **46**(1): p. 3-14.
68. Gracely, R., *Methods of testing pain mechanisms in normal man*. Textbook of pain, 1989.
69. Collins, S.L., R.A. Moore, and H.J. McQuay, *The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres?* Pain, 1997. **72**(1-2): p. 95-97.
70. Logas, W.G., et al., *Continuous Thoracic Epidural Analgesia for Postoperative Pain Relief Following Thoracotomy A Randomized Prospective Study*. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 1987. **67**(5): p. 787-791.
71. Williams, M., *Some psychological aspects of pain*, Pain Control, Edit By J Latham, The Lisa Sainsbury Foundation Series. 1987, Austen Cornish Publishers Limited, Berks.
72. Watanabe, S. and K. Koyama, *Visual analogue pain scale with convenient digitizer*. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 1989. **71**(3): p. 481-481.
73. Maccato, M.L. and R.H. Kaufman, *Herpes genitalis*. Dermatologic clinics, 1992. **10**(2): p. 415-422.
74. Arduino, P.G. and S. Porter, *Oral and perioral herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection: review of its management*. Oral diseases, 2006. **12**(3): p. 254-270.
75. Malkin, J.-E., *Epidemiology of genital herpes simplex virus infection in developed countries*. Herpes: the journal of the IHMF, 2004. **11**: p. 2A-23A.
76. Cunningham, A., et al., *Prevalence of infection with herpes simplex virus types 1 and 2 in Australia: a nationwide population based survey*. Sexually transmitted infections, 2006. **82**(2): p. 164-168.
77. Rosen, T., *Recurrent Herpes Labialis in Adults: New Tricks for an Old Dog*. Journal of drugs in dermatology: JDD, 2017. **16**(3): p. s49-s53.
78. Han, X., et al., *Gender influences herpes simplex virus type 1 infection in normal and gamma interferon-mutant mice*. Journal of virology, 2001. **75**(6): p. 3048-3052.
79. Celik, M., et al., *Recurrent herpes labialis among health school students in Kahramanmaraş, Turkey: A cross-sectional survey*. Dermatologica Sinica, 2013. **31**(2): p. 64-67.
80. Spruance, S.L., et al., *Treatment of recurrent herpes simplex labialis with oral acyclovir*. Journal of Infectious Diseases, 1990. **161**(2): p. 185-190.
81. Spruance, S.L., et al., *The natural history of recurrent herpes simplex labialis: implications for antiviral therapy*. New England Journal of Medicine, 1977. **297**(2): p. 69-75.
82. Ferreira, D.C., et al., *Recurrent herpes simplex infections: laser therapy as a potential tool for long-term successful treatment*. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2011. **44**(3): p. 397-399.
83. Matthews, J., et al., *Photodynamic therapy of viral contaminants with potential for blood banking applications*. Transfusion, 1988. **28**(1): p. 81-83.
84. Higgins, C., et al., *Natural history, management and complications of herpes labialis*. Journal of medical virology, 1993. **41**(S1): p. 22-26.
85. Spruance, S.L. and D.J. Freeman, *Topical treatment of cutaneous herpes simplex virus infections*. Antiviral research, 1990. **14**(6): p. 305-321.

86. Boyd, M., S. Safrin, and E. Kern, *Penciclovir: a review of its spectrum of activity, selectivity, and cross-resistance pattern*. Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 1993. **4**(6_suppl): p. 3-11.
87. Safrin, S. and L. Phan, *In vitro activity of penciclovir against clinical isolates of acyclovir-resistant and foscarnet-resistant herpes simplex virus*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 1993. **37**(10): p. 2241-2243.
88. Raborn, G.W., et al., *Herpes labialis treatment with acyclovir 5% modified aqueous cream: A double-blind, randomized trial*. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, 1989. **67**(6): p. 676-679.
89. Shaw, M., et al., *Failure of acyclovir cream in treatment of recurrent herpes labialis*. Br Med J (Clin Res Ed), 1985. **291**(6487): p. 7-9.
90. Fiddian, A.P., et al., *Successful treatment of herpes labialis with topical acyclovir*. Br Med J (Clin Res Ed), 1983. **286**(6379): p. 1699-1701.
91. Kingsley, S., et al., *Failure of acyclovir cream in treatment of recurrent herpes labialis*. British medical journal (Clinical research ed.), 1985. **291**(6490): p. 284.
92. Gibson, J., et al., *Prophylaxis against herpes labialis with acyclovir cream—a placebo-controlled study*. Dermatology, 1986. **172**(2): p. 104-107.
93. Lin, L., et al., *Topical application of penciclovir cream for the treatment of herpes simplex facialis/labialis: a randomized, double-blind, multicentre, aciclovir-controlled trial*. Journal of dermatological treatment, 2002. **13**(2): p. 67-72.
94. Honarmand, M., L. Farhadmollashahi, and E. Vosoughirahbar, *Comparing the effect of diode laser against acyclovir cream for the treatment of herpes labialis*. Journal of clinical and experimental dentistry, 2017. **9**(6): p. e729.
95. Spruance, S.L., et al., *Acyclovir cream for treatment of herpes simplex labialis: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter clinical trials*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2002. **46**(7): p. 2238-2243.

7. EKLER

7.1. Olgu Rapor Formu (Ek 1)

HASTA BİLGİLERİ:

Tarih: .../.../201.

- Hasta Numarası :
- Cinsiyet:
- Meslek:
- Eğitim Durumu:
- Tütün Ürünleri:
- HSV-1 IgM Antikor:
- Kullanılan İlaç:
- Yaş:
- Medeni Durum:
- İlaç Kullanımı:
- Sigaraya Başlama/Miktar:

Klinik muayene sonuçları

	1. Gün	3. Gün	5. Gün	7. Gün	10. Gün
Kaşınıtı					
Yanma					
Kanama					
Şişlik					

VAS skalaşı sonuçları

	1. Gün	3. Gün	5. Gün	7. Gün	10. Gün
Ağrı					

	Gün
Eritem	
Vezikül/Ülser Oluşumu	
Kabuklanma	
Kabuk Kaybetme	

Uçuk Lokalizasyonu:

7.2. Görsel Analog Skala (VAS) (Ek 2)

GÖRSEL AĞRI SKALASI (VAS)

- Ağrı şiddetinizi aşağıdaki ölçek üzerinde işaretleyin.
- 0 değeri hiç ağrı olmamasını ifade ederken; 10, dayanılmaz ağrı durumunu ifade etmektedir.



7.3. Depresyon, Anksiyete ve Stres Ölçeği (Ek 3)

		Bana Hiç Uygun Değil	Bana Biraz Uygun	Bana Genellikle Uygun	Bana Tamamen Uygun
1	Ağızımda kuruluk olduğumu fark ettim				
2	Soluk almada zorluk çektim (örneğin fizik egzersiz yapmadığım halde aşırı hızlı nefes alma, nefessiz kalma gibi)				
3	Geçerli bir neden olmadığı halde korktuğumu hissettim				
4	Panik haline yakın olduğumu hissettim				
5	Panikleyip kendimi aptal durumuma düşüreceğim durumlar nedeniyle endişelendim				
6	Vücudumda (örneğin ellerimde) titremeler oldu.				
7	Fiziksel egzersiz söz konusu olmadığı halde kalbimin hareketlerini hissettim (kalp atışlarının hızlandığını veya düzensizleştiğini hissettim)				
8	Hiç olumlu duygu yaşamadığımı fark ettim				
9	Hiçbir beklentimin olmadığı hissine kapıldım				
10	Birey olarak değersiz olduğumu hissettim				
11	Hayatın değersiz olduğunu hissettim				
12	Kendimi perişan ve hüzünlü hissettim				
13	Hiçbir şey bende heyecan uyandırmıyordu				
14	Bir iş yapmak için gerekli olan ilk adımı atmada zorlandım				
15	Olaylara aşırı tepki vermeye meyilliyim				
16	Kendimi gevşetip salıvermek zor geldi				
17	Sinirsel enerjimi çok fazla kullandığımı hissettim.				
18	Alıngan olduğumu hissettim				
19	Gevşeyip rahatlamakta zorluk çektim				
20	Beni yaptığım işten alıkoyan şeylere dayanamıyordum				
21	Kışkırtılmakta olduğumu hissettim				

7.4. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Asiklovir ve Pensiklovirin rekürrent herpes labialisin semptomatik tedavisi üzerine etkinliklerinin karşılaştırılması		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	184		
KARAR BİLGİLERİ	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	15.05.2018 tarihli bütçe
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	
	İLAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
	DIĞER	<input checked="" type="checkbox"/>	2018/35sayı ile onay almış başvuru yapılan değişiklik sunumu
Karar No:2018 /184		Tarih: 01.08.2018	
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeceğ amaç, yaklaşımlar ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BASKANIN UNVANI/ ADI/ SOYADI:	Prof. Dr. Aysun BARANSEL ISIR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aysun BARANSEL ISIR	ADLI TIP	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yasemin ZER	MİKROBİYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Özlem ALTINDAĞ	FİZİK TEDAVİ ve REHABİLİTASYON	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Muradiye NACAĞ	TIBBİ FARMAKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Birgül ÖZÇİRPİCİ	HALK SAĞLIĞI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İlker SEÇKİNER	ÖROLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet KESKİN	PEDİATRİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sinan AKBAYRAM	ÇOCUK HEMATOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ramazan BAL	FİZYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Umut ELBOĞA	NÜKLEER TIP	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Serkan GÜRGÜL	BIYOFİZİK	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Eda Didem YALÇIN	AĞIZ DIŞ ve ÇENE RADYOLOJİSİ	Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Günay KOZAN	KBB	Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Emine Aybiken YILDIRIM	AVUKAT	Gaziantep Barosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Recep TÜRK	BANKACI	Ziraat Bankası Gaziantep Bölge Yöneticisi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

* Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aysun BARANSEL ISIR

Not: Etik kurul kararları, kararın alınması ile birlikte kesinleşir. İnceleme sürecinde kararlar değiştirilebilir.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Asiklovir ve Pensiklovirin rekürrent herpes labialisin semptomatik tedavisi üzeri etkinliklerinin karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	184

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Gaziantep Üniversitesi Hayvan Deneyleri Araştırma Merkezi Bina (GAÜNDAM) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 27310 Şehitkamil/Gaziantep
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	etikkurul@gantep.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğretim Üyesi Betül TAŞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D.			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D.			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input checked="" type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz:					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	


DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	15.05.2018	2,0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	15.05.2018	2,0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	15.05.2018	2,0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	17.01.2018	1,0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	DEPRESYON, ANKSİYETE ve STRES ÖLÇEĞİ (DASS-21)	15.05.2018	1,0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	VİZUEL ANALOG SKALASI (VAS)	15.05.2018	1,0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>				

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aysun BARANSEL İSİK

(Handwritten signatures and notes)

(Small handwritten note at the bottom)

7.5. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Onayı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL
11.10.2018

Sayı : 93189304-514 04.01-E.178530
Konu : Klinik Araştırma [18-AKD-48]

Sayın Öğretim Üyesi Betül TAŞ
Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı
GAZİANTEP

İlgili : a) Kurum evrak kayıt 21.03.2018 tarih, E.87382 evrak sayılı başvurunuz.
b) Kurum evrak kayıt 28.05.2018 tarih, E.154544 evrak sayılı başvurunuz.
c) Kurum evrak kayıt 03.09.2018 tarih, E.243252 evrak sayılı başvurunuz.

Aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvurunuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

Araştırmanın Adı:	Asiklovir ve pensiklovir'in rekürrent herpes labialisin semptomatik tedavisi üzerine etkinliklerinin karşılaştırılması.
Protokol Kodu:	-
Koordinatör:	Öğretim Üyesi Betül TAŞ
Koordinatör Merkez:	Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı GAZİANTEP
Destekleyici:	-
Destekleyicinin Yasal Temsilcisi:	-
Onay Veren Etik Kurulun Adı:	Gaziantep Üniversitesi KAEEK
(TÜBİTAK-BAP) Proje Yürütücüsü:	-

Araştırmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,
Araştırma ekibinde yer alan sorumlu araştırmacıların ilgili mevzuat hükümleri gereğince araştırma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,
Araştırmada protokol dâhilinde kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,
Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuz "Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı ve "Farmakovijilans ve Kontrolle Tabi Maddeler Dairesi Başkanlığı"na ve ilgili Etik Kurula bildirilmesi,

Söğütözü Mahallesi, 2176. Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel : (0 312) 218 30 00- Fax : (0 312) 218 34 60

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.itekk.gov.tr/Basvuru/Elmza Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : Q3NRYoUyM0FySHY3ZW56YnUyak1U



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Araştırmada kullanılan ürünlere ait Türkçe etiket örneğinin hazırlanması ve araştırma ürünlerinin üretiminin İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzuna uygun olarak yapılması,

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu araştırmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Araştırma ürünü ithal edilecek ise Kurumumuza ilgili başvuru formu ve ekleri ile müracaat edilmesi,

Araştırma sonunda artan araştırma ürünü olması halinde araştırma ürünü imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması,

Araştırmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Md. 21 ile ilgili olarak; Danıştay 15. Dairesi'nin 13/12/2017 tarihli ve E.2014/9560- K.2017/7507 sayılı kararı ile 25.06.2014 tarih ve 29041 sayılı Resmî Gazete 'de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 13 üncü maddesine yönelik olarak iptal kararı verilmiştir. Buna göre araştırma ile ilgili kayıtların tamamının araştırmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması,

Araştırma konusu ile ilgili ödemelerin, araştırma boyunca yapılacak olan eş zamanlı tedavi ve kurtarma tedavilerinin gönüllü ve Sosyal Güvenlik Kurumuna ödetilmeyeceği hususuna dikkat edilmesi gerekmektedir.

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda başvuru yapılması gerekmektedir.

Dokümanın Adı	Tarih	Versiyon No
Protokol	15.05.2018	2
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	15.05.2018	2
Olgu Rapor Formu	15.05.2018	2
Bütçe	15.05.2018	
Depresyon, Anksiyete ve Stres Ölçeği (DASS-21)		
Vizuel Analog Skalası (VAS)		
Etik Kurul Kararı	01.08.2018	2018/184

İlgi a yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezlerde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Araştırma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

Söğütözü Mahallesi, 21. Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel : (0 312) 218 30 00 Fax : (0 312) 218 34 60

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/EImza Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aalı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 03NRYUyM0FySHY3ZW56YnUyYak1U



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

İlgili araştırma onayı, sunulan klinik araştırma tasarımının güncel Klinik Araştırma mevzuatına ve etik ilkelere uygun olduğunu belirtmekte olup, ruhsata esas teşkil edecek verilerin elde edilmesi için yeterli ve uygun tasarımda planlandığı anlamını taşımamaktadır.

Yazımızın bir örneğinin ilgili Etik Kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. Nihan BURUL BOZKURT
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı

Söğütözü Mahallesi, 21^{nci} Sokak No.5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00 - Faks: (0 312) 218 34 60

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.ticck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : Q1NRYNyM0FySHY3ZW56YnUyak1U

8. ÖZGEÇMİŞ

Mustafa Can GÜRBÜZ, 1992 yılında Gaziantep'te doğdum. İlk ve ortaöğretimimi Kuzuyatağı Köyü İlköğretim Okulu'nda, lise eğitimimi Tekerekoğlu Anadolu Lisesi'nde tamamladım. Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde 2014 yılında yüksek lisans eğitimimi tamamladım. Aynı yıl Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimime başladım.

