

# Konjenital Herpes Simpleks Virüs İnfeksiyonu

Nazan DALGIÇ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Pediatric Infectious Diseases, Harvard Medical School, Children's Hospital, Boston - USA

## Özet

Yenidoğanlarda herpes simpleks infeksiyonu (HSV) ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilmektedir. HSV infeksiyonu yenidoğanın doğum esnasında infekte doğum kanalı ile temasından dolayı genellikle doğum sırasında edinilmektedir. İki ila dört hafta arasında değişen bir inkübasyon süresinden sonra HSV infeksiyonu 3 şekilde kendini göstermektedir: Viseral organ tutulumu ile seyreden yaygın hastalık, merkezi sinir sistemi hastalığı deri, gözler ve/veya ağız tutulumu ile sınırlı hastalık. Yenidoğan HSV infeksiyonu tanısını koymak güçtür; ancak yaşamın birinci haftasında bir yenidoğanda huzursuzluk, letarji, ateş veya kötü beslenme şikayetleri olması durumunda HSV infeksiyonundan şüphe edilmelidir. Tanı, kan, beyin-omirilik sıvısı, idrar, gözler, burun veya muköz membranlardan yapılacak kültür yoluyla konmaktadır. Bu bebeklerin yaşam şansları damardan uygulanan asiklovir tedavisi ile artmakla birlikte, özellikle merkezi sinir sistemi hastalığı olan bebeklerde nörolojik sekeller oldukça sık görülmektedir. Bu bebeklerin ilerideki prognozunun iyi olması için yenidoğanda HSV infeksiyonuna erken dönemde tanı konması ve derhal antiviral tedaviye başlanması en emin yoldur.

**Anahtar Kelimeler:** Herpes simpleks virüsü, konjenital infeksiyon, tanı, tedavi, izlem

*Cerrahpaşa Tıp Derg 2007; 38: 24 - 31*

## *Congenital Herpes Simplex Virus Infection*

### **Abstract**

Neonatal herpes simplex virus (HSV) infection can result in serious morbidity and mortality. Neonatal HSV infection usually is acquired during the birth process, as the neonate comes in contact with the virus during passage through an infected canal. After an incubation period which can last as long as 2 to 4 weeks, neonatal HSV disease then manifests in 1 of 3 ways: (1) disseminated disease, with visceral organ involvement; (2) central nervous system disease; or (3) disease limited to the skin, eyes, and/or mouth. The diagnosis of neonatal HSV can be difficult, but it should be suspected in any newborn with irritability, lethargy, fever or poor feeding at one week of age. Diagnosis is made by culturing the blood, cerebrospinal fluid, urine and fluid from eyes, nose and mucous membrans. Treatment of neonatal HSV disease with intravenous acyclovir has improved the likelihood of survival substantially, although neurologic morbidity remains common sequelae, especially among survivors of central nervous system disease. The surest way to improve outcomes rapidly at this point is to raise awareness of neonatal HSV disease, resulting in the establishment of earlier diagnoses and more rapid institution of antiviral therapy.

**KeyWords:** Herpes simplex virus, congenital infection, diagnosis, treatment, follow-up

*Cerrahpaşa J Med 2007; 38: 24 - 31*

İnsan herpes virüsleri grubu içinde, herpes simpleks virüsü (HSV) tip I ve tip II, sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüsü (EBV), varicella-zoster virüsü (VZV) ve insan herpes virüsleri 6, 7 ve 8 yer almaktadır. Bir aile olarak bu virüsleri elektron mikroskopu ile birbirinden ayırt etmek olanaksızdır [1].

HSV-I ve HSV-II'nin hücre dışı yapısı olan viryon, çift

sarmallı DNA'yı çevreleyen bir protein kabuk ve bunun etrafını çevreleyen, lipit içerikli bir zarf içine yerleşmiş bir protein kılıftan oluşmuştur. Viryonun lipit içeren zarf yapısına katılan glikoproteinler (gB, gC, gD, and gG) hücrel ve hümmoral bağışık yanıt için önemli hedefleri oluştururlar [1, 2].

### **PATOGENEZ**

Virüsün uyku dönemi HSV biyolojisinin önemli bir kısmını oluşturur. HSV infeksiyonunda, virüsün vücuda giriş noktası ile sinir hücreleri arasında köprü görevi ya-

**Alındığı Tarih:** 13 Ekim 2006

**Yazışma Adresi (Address):** Uzm. Dr. Nazan DALGIÇ  
Division of Infectious Diseases Children's Hospital Boston  
33 Longwood Avenue Boston / USA  
**E-posta:** Nazan.Dalgic@childrens.harvard.edu

pan aksonlardaki geriye doğru akım sayesinde virüs sinir hücrelerine taşınır [3]. Virüsün az sayıdaki duysal sinir hücrelerinde ilk çoğalması oluştuktan sonra, virüse ait genler, artık konakçının hayatı boyunca uyku halinde, sinmiş olarak kalır. Fiziksel ya da duygusal stresler, ateşli hastalık, ultraviyole ışınlarına maruz kalma veya dokunun hasar görmesi gibi durumlarda zaman zaman tekrar etkinlik kazanan virüs, yeniden aksonlara yolculuk yaparak vücuda ilk girdiği yerde veya ona yakın bir yerde çoğalır ve bu çoğalma klinik olarak gözlenebilen lezyonlarla seyreden bulgu veren infeksiyona veya bulgu vermeyen veya subklinik infeksiyona neden olur [4]. Konjenital HSV olgularının % 15 ila 20'si HSV-I ile oluşmakta ise de, genellikle, hem konjenital HSV hem de genital herpes infeksiyonlarından birincil olarak HSV-II sorumludur [5, 6]. Eğer annenin doğum sırasında genital organlarında HSV var ise, bebeğe bulaşma ihtimali oldukça yüksektir. Bu şekilde yenidoğan bebeği infekte eden virüs, annede yeni başlamış bir HSV infeksiyonundan kaynaklanacağı gibi, genital organlarda var olan subklinik veya belirtisiz bir infeksiyonun alevlenmesi ile de infeksiyona neden olabilir [4].

Yenidoğanın infekte olması halinde, virüsün vücuda alımından 3 hafta sonra HSV'ye özgü IgM antikorları yapılmaya başlar, ilk 2 ile 3 ay boyunca antikor yapımı hızla artar ve 1 yıla kadar uzayabilen bir süre zarfında da gözlenebilen düzeyde kalabilir. Virüse ait yüzey glikoproteinleri olan gB, gC, gD ve gG virüsü etkisiz hale getiren antikorların yapımına sebep olan başlıca yapılarıdır [7]. Konjenital HSV infeksiyonu olan bebeklerin infeksiyona yanıt olarak T lenfositlerinin çoğalması diğer daha büyük çocuklara ve erişkinlere kıyasla gecikmiş olarak ortaya çıkar. Klinik belirtilerin ortaya çıkışından 2 ila 4 hafta sonra, yenidoğanların çoğunun HSV'ye karşı gözlenebilen düzeyde T hücre yanıtı yoktur; birincil HSV infeksiyonu olan erişkin hastalar ile kıyaslandığında, HSV'ye karşı oluşturulan  $\alpha$ -interferon ve  $\gamma$ -interferon yanıtları da düşük düzeydedir [7, 8]. Bütün bunların bir sonucu olarak, HSV infeksiyonu olan bebekler antijene özgü hücre sel yanıtlarındaki gecikmeden dolayı daha şiddetli klinik hastalık tablosu oluşturmaya eğilimlidir.

## EPİDEMİYOLOJİ

Herpes simpleks virüs infeksiyonları tüm dünyada çok yaygındır ve insandan insana belirti gösteren veya göstermeyen birincil ya da tekrarlayan infeksiyonlar şeklinde bulaşır [9, 10]. HSV-I ile infekte olma orofarenks ile sınırlı olmakla birlikte, solunum yolu damlacıkları veya

infekte olmuş bir bireyin salgıları ile doğrudan temas yoluyla da bulaşabilir. HSV-I genellikle çocukluk çağında edinilir ve birincil HSV-I infeksiyonu çocuklarda genellikle belirti göstermeden seyreder; klinik düzeyde hastalık oluştuğunda ise hastalık gingivostomatit şeklinde kendini gösterir. Genç erişkinlerde ise, birincil infeksiyon farenjit veya mononükleozis benzeri sendrom olarak ortaya çıkar. HSV ile ilgili yapılan seroprevalans çalışmalarında HSV infeksiyonu edinilmesinin sosyoekonomik faktörlerle ilişkili olduğu saptanmıştır. Düşük sosyoekonomik düzeye sahip topluluklarda yaşayan insanların % 75 ile 90'ının yaşamlarının ilk on yılı içinde HSV-I'e karşı antikor ürettikleri tespit edilmiştir [2].

HSV, genellikle doğum sırasında infekte doğum kanalı aracılığıyla veya annenin dış genital organlarındaki infeksiyonun yukarı doğru yayılması yoluyla bebekte enfeksiyon oluşturur. Yaklaşık her 3.000 ila 20.000 canlı doğumdan birinde yenidoğan HSV infeksiyonuna rastlanmaktadır [9]. Hem genital herpes, hem de yenidoğan HSV infeksiyonlarına sıklıkla HSV-II neden olmaktadır [5]. Çeşitli çalışmalarda, farklı topluluklarda HSV-II ile infekte olma sıklığının farklı olduğu saptanmıştır [11,12]. Hamilelikte HSV ile infekte olma riski çeşitli etmenlerle ilişkilidir ve bunlar toplumdaki HSV-II ve HSV-I prevalansı, hamile kalmayı planlayan veya HSV ile infekte olmayan hamile kadınların oranı veya hamilelik boyunca sergilenen cinsel davranışlar olarak sayılabilir [12]. Yine çeşitli çalışmalarda HSV II'nin edinilmesinde yaşın önemli bir etken olduğu, ileri yaşlardaki HSV-II sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir [13]. Hamilelik sırasında genital herpesi olan kadınların yaklaşık üçte ikisinde, genital herpes taşıdıklarına ilişkin hiçbir belirti bulunmamaktadır. Benzer biçimde, HSV ile infekte olmuş bebek dünyaya getiren kadınların % 60 ile 80'i doğum sırasında HSV ile infekte olduklarına ilişkin hiç bir belirti göstermemekte veya geçirilmiş bir genital herpes öyküsüne ya da genital herpes infeksiyonu olan bir kişi ile cinsel ilişkiye dair bir öykü vermemektedir [4,14,15].

## YAYILIM

Doğum sırasında herpes simpleks virüs infeksiyonu bulaşma sıklığı, doğum sırasında annede var olan genital herpes infeksiyonunun yaygınlığı ile yakından ilişkilidir. Annenin infeksiyonu "*nedene bağlı*" olarak HSV-I veya HSV-II şeklinde ve ayrıca yeni edinilmiş veya tekrarlayan infeksiyon olarak sınıflandırılabilir. Tekrarlayan infeksiyonu olan kadınların, cinsel yoldan edindikleri virüse (bu virüs genellikle HSV-II'dir) karşı geliştirdikleri antikor-

ları vardır [2]. İlk HSV infeksiyonuna hamileliğin son 3 ayında yakalanan ve henüz kanında antikor yanıtı gelişmemiş olan bir annenin, virüsü bebeğine aktarma olasılığı yaklaşık % 33'dür. Oysa bu dönemde tekrarlayan HSV infeksiyonu ile karşı karşıya kalan annenin virüsü bebeğine aktarma olasılığı yalnızca % 3'dür [6]. Enfekte olan bebeklerin sadece % 30'unun annesinde belirti veren hastalık mevcuttur veya annede klinik belirtileri olan bir kişiyle beraber olma öyküsü vardır. Konjenital infeksiyonların çoğu, ilk HSV infeksiyonunu takiben, virüsün belirti vermeksizin annenin serviksinde saklanması ile bağlantılıdır [16].

Yenidoğan HSV infeksiyonunu, birbirinden kesin sınırlarla ayrılmış olan üç dönemden birinde alır: rahim içi dönemde (in utero), doğum sırasında (perinatal) ve doğumu izleyen dönemde (postnatal). Yenidoğanların pek çoğu virüsü doğum sırasında (% 85), % 10 kadarı doğum sonrası dönemde alır ve oranı % 5 olan son grup ise rahim içi dönemde enfekte olur [4]. Doğum sonrası HSV infeksiyonunun kaynağı annede genital bölgede veya genital bölge dışında bulunan HSV infeksiyonudur. Ayrıca, bebeğin virüs ile enfekte olmasına kaynak oluşturabilecek çevresel etmenler de olabilir. Doğumdan kısa süre sonra annede herpetik lezyonlar gözlemlendiğinde veya bebeğin hastalığının HSV-II ile ilişkili olduğu saptanırsa, infeksiyon kaynağının anne olduğu düşünülür. HSV'nin doğum sırasında anneden bebeğe aktarımı, başlıca beş etmeden etkilenir: annedeki infeksiyonun tipi (birincil veya tekrarlayan), annenin antikor düzeyleri, annenin zarının yırtılma süresi, bebekte mukokütanöz dokuların bütünlüğü (örneğin bebeğe "skalp" elektrodların kullanılması) ve doğum biçimi (sezaryen yada vajinal doğum) [4, 17-19].

Yenidoğan için HSV açısından en büyük tehlike, annenin HSV infeksiyonunu hamilelik döneminin özellikle son 3 ayına doğru veya bu dönemin sonunda almasıdır [12]. Özellikle zarın doğumdan dört ila altı saatten daha uzun bir süre önce yırtılması durumunda, HSV'nin bebeğe aktarılma tehlikesi daha büyüktür [6]. Genital organlarında birincil HSV infeksiyonu olan bir annenin vajinal yol ile gerçekleşen doğumdan sonra bebeği enfekte etme riski yaklaşık olarak % 33 ila % 50 arasındadır [9]. Gözleme dayalı çalışmalarda, sezaryen yöntemi ile doğumun yenidoğana HSV bulaşmasını azalttığı bulunmuştur [18, 20]. Ancak, doğumun sezaryen yoluyla gerçekleşmesi bebeğe HSV'nin bulaşmasını tümüyle önlemez; bu açıdan HSV ile enfekte olma olasılığı olan bebeklerin çok dikkatle ele alınması gereklidir [6, 21]. Rahim içi dönemde virüs ile karşı karşıya kalan ve antikor düzeyleri göreceli olarak daha yüksek olan yenidoğanların, doğum esnasında enfekte bir doğum kanalından geçerken HSV ile enfekte olma oranları daha düşüktür ve bu durum, önceden gelişen

antikor yanıtının doğumla gelen HSV infeksiyonunu önleyici rolünü vurgulamaktadır [4]. Bebekte HSV'yi nötralize edici antikorların düzeyi, enfekte bebekte hastalığın göstereceği yaygınlık derecesi ile yakından ilgilidir ve antikor düzeyi yüksek olan bebeklerde hastalık daha sınırlı yayılım gösterme eğilimindedir [4,7].

Doğum sonrası HSV-I infeksiyonunda, ağız-dudak herpesi olan akrabalar ve hastane çalışanları bebek için önemli bir infeksiyon kaynağıdır. Doğum sonrası HSV-I bulaşmasına ilişkin çalışmalar bu kaynaklar üzerinde yoğunlaşmaktadır [2, 22-24]. Enfekte memeden emzirme, doğumdan sonra anneden bebeğe virüs aktarımı için başlıca kaynağı oluşturmaktadır [25]. Her ne kadar hastane ortamı, "nozokomiyal" infeksiyon için bir tehlike ise de, "nozokomiyal" infeksiyonun muhtemel etkenleri henüz saptanmış değildir [26].

## KLİNİK BELİRTİLER

Yenidoğan HSV infeksiyonlarının çoğuna, doğum sırasında enfekte doğum kanalı yolundan bulaşma neden olur. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde HSV infeksiyonu erken doğuma yol açar. Konjenital HSV infeksiyonu olan yenidoğanların yaklaşık % 4'ü mikrosefali, hidrosefali, korioretinit ve deride veziküler lezyonlar ile doğar. Doğum sırasında veya doğum sonrası dönemde edinilen HSV infeksiyonları şu şekilde sınıflandırılabilir: 1) Akciğer, karaciğer, böbreküstü bezleri, deri, göz ve beyin gibi birçok organ tutulumu ile seyreden yaygın hastalık; 2) Deri tutulumu ile beraber olan veya olmayan merkezi sinir sistemi (MSS) hastalığı; 3) İnfeksiyonun deri, göz ve/veya ağız ile sınırlı olduğu yerel hastalık [4]. Yenidoğan HSV olgularının yaklaşık üçte biri yaygın, üçte biri MSS'yi tutan tipte ve diğer üçte biri ise deri-göz-ağız bölgesi ile sınırlı yerel hastalık şeklindedir. Ancak bu hastalık türleri klinik olarak biribiri ile örtüşebilir [9].

Yaygın HSV hastalığı olan bebeklerin yaklaşık % 60 ila 75'inde hastalık tablosuna MSS tutulumu da eşlik etmektedir. Deride veziküler lezyonların varlığı HSV infeksiyonunun tanısını kolaylaştırmakla birlikte, yaygın HSV hastalığı olan yenidoğanların % 20'sinden fazlasında hastalık süresince bu tip özgül lezyonlar oluşturamayabilmektedir. Yaygın HSV infeksiyonunda ölüme sıklıkla pıhtılaşma bozukluğu, karaciğer yetersizliği ve akciğer tutulumuna ise ikincil solunum yetersizliği neden olmaktadır [4].

Tek başına veya yaygın hastalığın eşlik ettiği merkezi sinir sistemi tutulumu, yenidoğanda, ansefalite yol açmaktadır. Merkezi sinir sistemi hastalığında gözlenen klinik belirtiler, havaleler (yaygın veya fokal), letarji, iritabilite,

tremor, beslenme bozukluğu, değişken ateş seyri ve fontanel bombeliği olarak sayılabilir. Merkezi sinir sistemi hastalığı olan bebeklerin % 60 ile 70'inde hastalığın herhangi bir evresinde deride veziküler lezyonlar oluşabilmektedir. Yerel MSS hastalığı olan ve tedavi edilmeyen bebeklerin yaklaşık % 50'si, genellikle hastalığın beyin sapına yayılımı sonucu kaybedilmektedir. Bu bebekler arasında hayatta kalmayı başaranlar ise yaşamlarını genellikle eşlik eden bir veya birden fazla nörolojik sekel ile sürdürmek zorunda kalmaktadır [27, 28]. MSS hastalığı veya yaygın hastalığı olan çocuklar uzun dönemde sıklıkla havale, psikomotor gerilik, spastisite, körlük veya öğrenme güçlüğü gibi HSV'nin neden olduğu sorunlarla karşı karşıya kalabilmektedir [6]. Öte yandan, HSV-I'in neden olduğu MSS tutulumu ile birlikte seyreden yaygın hastalığı olan bebeklerin uzun dönemdeki nörolojik göstergeleri HSV-II ile infekte olan bebeklere kıyasla daha iyidir [2].

Deri, göz ve ağız ile sınırlı yerel hastalığı olan bebekler genellikle, doğumdan sonraki ilk 7 ila 10 gün içinde klinik belirtileri göstermeye başlamaktadır. Bu bebeklerin % 90'ında ilk veziküler lezyon, doğum sırasında virüs ile doğrudan temas etmiş olan vücut bölgesinde gözlemlenmektedir. Daha sonra bu lezyonlar vücudun diğer bölgelerine de yayılmaktadır. Bebeklerde deri lezyonları geliştiğinde, tedavi uygulansın ya da uygulanmasın, hastalık ilk altı ay içinde veya daha uzun bir sürede tekrarlamaktadır. Deri, göz ve ağız tutulumu olan bebeklerde, hemen hemen hiç ölüme rastlanmamakla birlikte, infekte çocukların yaklaşık % 30'unda infeksiyonun neden olduğu sinirsel hasara bağlı ağrı yakınmalarına rastlanabilmektedir.

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile infekte hamile kadınların HSV ile eşzamanlı infekte olma olasılıkları oldukça yüksektir ve HSV infeksiyonu klinik açıdan HIV ile infekte olmayanlara göre daha ağır seyirlidir [1]. Kliniğimizde takip ettiğimiz HIV ile infekte olmuş bir gebe kadından doğan ve HSV ensefaliti ile servisimizde izlenen bir hasta bu grup için en iyi örneği oluşturmaktadır.

## OLGU SUNUMU

Bir aylık kız hasta, kliniğimizde vajinal yolla otuz sekiz haftalık olarak gebelik haftasına uygun ağırlıkta doğmuştur. Apgar skoru 5. dakikada 9 olarak belirlenmiştir. HIV pozitif olduğu belirlenen anneye gebeliğinin 14. haftasında zidovudin (AZT) tedavisi başlanmıştır. Doğumdan sonra bebeğe 6 hafta süreyle profilaktik AZT tedavisi uygulanmıştır. Doğumda ve doğum sonrası problemi olmayan hasta, doğumunun birinci haftasında ayaktan takip

edilmek üzere taburcu edilmiştir. Hasta 15 günlük iken şiddetli ishal şikayeti ile yeniden hastanemize başvurmuştur. Ağır dehidratasyonu, asidotik solunumu olan ve genel durumu kötü olan hasta entübe edilerek yoğun bakım servisine yatırılmıştır. Beyin-omirilik sıvısı (BOS) incelemesinde protein artışı ve lenfosit ağırlıklı pleositoz dışında patolojik bir bulgu saptanmamıştır. Serum ve BOS örneklerinden bakteriyel, viral, fungal ve mikobakteriyel infeksiyon açısından incelenmek üzere tüm kültürler gönderilmiştir. HIV-1 DNA PCR negatif olarak bulunan hastaya ampicilin ve gentamisin tedavisi başlanmıştır. Üçüncü günde, genel durum bozukluğu ve ateşi devam eden hastanın vücudunda veziküler lezyonlara rastlanmış ve hastaya HSV infeksiyonu ön tanısıyla damardan asiklovir (500 mg/m<sup>2</sup>/doz) tedavisi başlanmıştır. Hastanın nörolojik muayenesinde sağ hemiparezisi ve jeneralize hipertonişi olduğu belirlenmiştir. Beyin tomografisinde bilateral parietotemporal bölgede yaygın hemorajik infarkt izlenmiştir. Hastanın BOS örneğinde HSV-1 DNA pozitif olarak saptanmıştır. Asiklovir tedavisinin 8. gününde kalp atımları duran hasta yapılan yeniden canlandırmaya cevap verememiş ve kaybedilmiştir.

## TANI

Kadınlarda birincil HSV infeksiyonu, infekte dokuda çok sayıda ağrılı veziküler lezyonla başlar ve bu lezyonlar genellikle kaşıntı, idrar yapma güçlüğü, vajinal akıntı ve duyarlılaşmış bölgesel lenf bezlerinde büyümeye neden olur. Lezyonların ortaya çıkmasından bir ya da iki gün önce infekte kadında ateş, rahatsızlık hissi ve kaslarda ağrı gibi hastalığın öncül belirtileri oluşur [6]. İkincil genital HSV infeksiyonunda da benzer lezyonlar gözlenmekle birlikte lezyonların sayısı daha azdır, infeksiyon genital organların bir tarafını tutar ve daha az sayıda ve şiddette sistemik belirtiyeye neden olur. Veziküllerden alınan sıvı ile yapılan ve genellikle iki üç gün içinde sonuçlanan virüs kültürü sıklıkla HSV tanısında kullanılan bir tanı yöntemidir; ancak HSV'ye karşı oluşmuş antikorların floresan boyalarla işaretlenerek tespit edildiği doğrudan immünofloresan yöntemi daha hızlı sonuç vermesinin yanı sıra viral kültür yöntemi ile eşdeğer duyarlılığa sahiptir [29]. Bir diğer tanı yöntemi olan Polimeraz Zincir Tepkimesi (PCR) ise en duyarlı testtir. Viral kültür sonucu negatif çıkan kadınların % 9'unda, PCR yöntemi ile infeksiyon tespit edilmiştir [30].

Annede sıklıkla birincil veya ikincil aktif infeksiyona ait bir öykü bulunmaması, yenidoğanda HSV tanısını oldukça güçleştirmektedir. Yaklaşık bir haftalık iken huzur-



suzluk, letarji, ateş veya beslenememe gibi özgül olmayan belirtilerle başlayan yenidoğan HSV infeksiyonuna genellikle deri lezyonları eşlik etmemektedir. Bu durum tanının gecikmesine sebep olarak hastalığın ilerlemesine, tedavinin gecikmesine ve buna bağlı olarak da ölüm olayının artmasına yol açmaktadır [6].

Serolojik tanı testleri diğer konjenital ve yenidoğan infeksiyonların tanısında sıklıkla kullanılmasına rağmen, bu testlerin yenidoğan HSV infeksiyonu tanısında klinik açıdan bir değeri yoktur. Ayrıca bu testlerin yorumlanması anneden bebeğe geçen IgG tipi antikorların varlığı nedeniyle oldukça güçtür [4].

Yenidoğan HSV infeksiyonunun kesin tanısı kültür yöntemi ile HSV varlığı gösterilerek konmaktadır. Deri lezyonlarının varlığında, veziküllerden alınan kazıntılar uygun besiyeri içinde, buz üstünde tanısal viroloji laboratuvarına gönderilmelidir. Örnek, laboratuvarda hücre kültür sistemine aktarılmakta ve HSV çoğalmasının belirgin bulgusu olan hücresel sitopatik etkisi açısından yakından takip edilmektedir. Bunu takiben, elde edilen HSV "izolatlarının" tipleri belirlenmektedir. Virüs ayrıca beyin-omurilik sıvısı (BOS), idrar, kan, dışkı örneklerinden veya rektum, orofarinks ya da göz dokusundan da elde edilebilmektedir [9]. Kültür yöntemi ile lezyonlardan veya vücutun diğer bölgelerinden alınan örneklerin % 90 veya daha fazlasında, hastalığın hangi sınıftan olduğuna bakılmaksızın virüs saptanabilmektedir [4].

Beyin-omurilik sıvısı ve kan da dahil olmak üzere, klinik örneklerde tanı için PCR tekniğinin kullanılmaya başlaması, yenidoğan HSV infeksiyonunun tanısında bir dönüm noktası olmuştur [31]. Ancak, farklı laboratuvarlarda farklı PCR tekniklerinin kullanılması, elde edilen sonuçlarda değişkenliğe neden olmaktadır. Bunun yanı sıra, PCR uygulamasının başarısı büyük ölçüde örneğin alınış biçimine ve PCR incelemesi için laboratuvara ulaşmadan önce saklandığı koşullara bağlıdır [32]. Bu zorluklar göz önünde bulundurulduğunda, olumlu ya da olumsuz PCR sonuçları yorumlanırken, bu sonuçlar hastanın klinik belirtileri ve hastalığın seyri ile birlikte ele alınmalı ve tanı bu verilere dayanarak konmalıdır [4,9]. Negatif bir PCR sonucunun da hastalık olasılığını ortadan kaldırmayacağı her zaman göz önünde tutulmalıdır.

## TEDAVİ

Hamile kadınlar da dahil olmak üzere, birincil genital HSV infeksiyonu olan tüm hastalar antiviral ilaçlarla tedavi edilmelidir [33]. Herpes simpleks virüs tedavisinde kullanılan başlıca antiviral ilaçlar olan asiklovir, famsiklovir ve valasiklovir seçici olarak virüsün çoğalmasını

engellemekte, aktif ağrılı lezyonların süresini kısaltmakta ve virüsün infekte olmuş bir bireyden çevreye yayılım süresini kısaltmaktadır [34]. Herpes simpleks virüs infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ilk ilaç olan asiklovir, hastada seçici olarak HSV ile infekte hücrelerde etki göstermesi açısından oldukça yüksek bir güvenilirliğe sahiptir [9]. Asiklovirin birinci valinindeki tuzun hidroklorür türevi olan valasiklovir, sindirim sisteminden kolaylıkla emilerek karaciğerde hidrolize olmakta ve hızla asiklovire dönüşmektedir. Valasiklovirin uygulanmasından sonra kandaki asiklovir varlığı, ağızdan alınan asiklovire oranla 3 ila 5 kat daha yüksektir ve bu da doz aralıklarının artırılmasına olanak sağlamaktadır [10]. Diğer bir antiviral ajan olan famsiklovir sindirim sisteminden daha kolay emilmekte ve kanda daha yüksek düzeylerde kalmaktadır. Bu özelliğinden dolayı, valasiklovir gibi, daha uzun aralıklı günlük dozlar şeklinde kullanılabilir [6].

Herpes simpleks virüs infeksiyonu şüphesi olan veya tanı konmuş olan tüm yenidoğanlara damardan ilaç tedavisi uygulanmalıdır. Antiviral tedavi önceki hastalık süresi ölüm oranı ile çok yakından ilişkilidir. Deri, göz ve ağız ile sınırlı yerel hastalıkta öngörülen tedavi, bölünmüş üç doz halinde 60 mg/kg asiklovirin, 14 gün boyunca damar yoluyla uygulanması şeklindedir. Merkezi sinir sistemi ve yaygın hastalığı olan bebeklerde asiklovir tedavisinin süresi 21 gündür [9, 34].

Hastada herpes simpleks virüs infeksiyonuna karşı oluşan hücresel ve hümmoral immün yanıt virüsün yüzey glikoproteinleri olan gB ve gD'ye karşı oluşmaktadır. Hem insanda hem de hayvanlarda üretilen gB ve gD'yi hedefleyen antikorlar, hayvan örneklerinde oluşturulan HSV infeksiyonunun önlenmesinde ve tedavisinde yararlı sonuçlar vermiştir [35, 36]. Ancak bu antikorların insanlardaki kullanımı konusunda daha çok sayıda çalışma yapılması gereklidir. Öte yandan, günümüzde kullanılmakta olan bir HSV özgül hiperimmünoglobulin mevcut değildir; kullanımda olan standart immünglobulin (IVIG) örnekleri ise düşük ve değişken düzeylerde anti-HSV antikor içerir. Dolayısıyla IVIG'lerin koruyucu bir etki sağlaması için oldukça yüksek hacimlerde verilmesi gereklidir [4]. Bu unsurların tümü göz önünde bulundurularak, HSV infeksiyonu olan yenidoğanın tedavisinde IVIG uygulaması önerilmemektedir.

## HASTALIĞIN ÖNLENMESİ

Yenidoğan HSV infeksiyonunu önlemek üzere atılacak ilk adım, gebe bir kadına ilk doktor ziyaretinde veya bebek sahibi olmayı düşünen çiftlere tarama amaçlı olarak tipe özgül HSV'ye yönelik serolojik testlerin uygulan-

masıdır [12]. Doğum sırasında HSV alevlenmesini önlemek amacıyla gebe kadına son 3 ayın geç döneminde asiklovir tedavisi uygulanmasının olası yararlarının araştırıldığı çalışmalarda, 36. gestasyon haftasında başlatılan asiklovir tedavisinin, klinik HSV tekrarlamalarını azalttığı ve aktif HSV lezyonları olan gebelerde sezaryen ile doğum yapma gerekliliğini azalttığına dair bulgular elde edilmiştir [37, 38].

Gebe kadında belirti göstermeyen enfeksiyona laboratuvar yöntemleri ile zamanında tanı konamamaktadır; dolayısıyla doğumun başlangıcında anne adayı tekrarlayan genital herpes enfeksiyonuna ilişkin belirtileri gösteriyorsa, çok dikkatli bir rahim muayenesi ile sezaryen ile doğumun gerekli olup olmadığı saptanmalıdır. Ayrıca eğer bebekte oluşacak bir HSV enfeksiyonunun doğum esnasındaki döneme ait olup olmadığına tespitine yönelik olarak, doğum sırasında anneden HSV için kültür örneği alınması da uygulanan diğer bir yaklaşımdır [2]. Kısa süre öncesine değin genital herpes enfeksiyonuna karşı aşı üretilmeye çalışılmış, ancak bu çalışmalar henüz başarıya ulaşmamıştır.

*Özet olarak, yenidoğan HSV enfeksiyonunu önlemek için şu yöntemler uygulanmaktadır:*

- İlk gebe takip ziyaretinde, gebe kadın ve eşinin HSV enfeksiyonuna ilişkin öyküleri alınmalıdır.
- Daha önce geçirilmiş HSV enfeksiyonu öyküsü olmayan gebe bir kadın, enfeksiyondan korunma yöntemleri açısından eğitilmelidir.
- Gebe kadının daha önce geçirilmiş bir HSV enfeksiyonu öyküsü yoksa, HSV enfeksiyonu geçirmiş olan eşe kondom kullanması önerilmelidir.
- Sık tekrarlayan HSV lezyonları olan kadınlarda, gebeliğin son 3 ayında koruyucu asiklovir kullanımı düşünülmelidir.
- Doğuma yakın dönemde ya da doğum sırasında aktif genital herpes enfeksiyonu olan tüm kadınlara asiklovir tedavisi verilmelidir.
- Doğuma gelen tüm kadınlara, genital herpes enfeksiyonuna ilişkin belirtilerin yakın zamanda veya o an var olup olmadığı sorulmalıdır.
- Aktif HSV enfeksiyonu olan tüm gebe kadınlarda doğum sezaryen yöntemi ile gerçekleştirilmelidir.
- Doğum esnasında HSV ile karşılaşmış tüm yenidoğanlar enfeksiyonun belirtileri açısından dikkatle izlenmeli, HSV-I ve HSV-II kültürleri için örnekler alınmalıdır [6].

Ayrıca bu önlemlere ek olarak aktif genital HSV enfeksiyonu olan gebe kadınlardan doğan bebekler ile temasta koruyucu önlemler alınmalı ve bu bebekler özel

odalarda tutulmalıdır [20]. Benzer biçimde, ağız bölgesi ya da deride aktif herpes lezyonu bulunan doğum yapmış annenin, aile bireylerinin ve bebeğin bakımı ile görevli kişilerin bebekle temas durumunda koruyucu önlemler almaları gereklidir. Yenidoğan bakım birimlerinde HSV'nin aktarımı sık el yıkama yaklaşımı ve görevlilerin devamlı eğitimi ile azaltılabilir. Aktif HSV lezyonu bulunan bakım görevlileri, yenidoğanın günlük bakımından sorumlu olmamalıdır [6].

## İZLEM

HSV ile karşılaşmış yenidoğanın yakından izlenmesi büyük önem taşımaktadır. Çeşitli araştırmacılar tarafından, ilk 24 ila 48 saat içinde alınan örnekleri takiben, haftada bir kez konjonktiva, burun, ağız, idrar ve rektumdan HSV-I ve HSV-II için kültür alınmaya devam edilmesi önerilmektedir [9]. Birincil HSV enfeksiyonu şüphesi olan gebelerden doğan bebeklerde HSV enfeksiyonu ortaya çıkma riski % 33 ila 50 arasında değişmektedir ve enfeksiyon oluşmadığı kanıtlanıncaya değin, bu bebeklere asiklovir tedavisi başlanmalıdır [6]. Belirti veren HSV enfeksiyonu olan yenidoğandan tüm kültürler (göz, burun, ağız, idrar, rektum, BOS ve kan) ve PCR incelemesi için BOS örneği alınarak damardan asiklovir tedavisine başlanmalıdır.

Etkili olması için koruyucu olarak uygulanacak bir antiviral tedavinin süresi konusunda bir bilgi olmadığından, bugüne değin, HSV ile karşılaşmış ancak klinik belirtisi olmayan yenidoğanlara koruyucu olarak antiviral tedavi uygulanmasının yararı konusunda herhangi bir çalışma yapılamamıştır. HSV ile karşılaşmış yenidoğanda virüs asiklovir kullanımı ile baskılanabilmekte, ancak yok edilememektedir [20].

Antiviral tedavi uygulamalarındaki ilerlemelerin, HSV ile enfekte olmuş ve uzun süreli gözlem gerektiren yenidoğanlardaki yaşam oranını arttırması sevindirici bir gelişmedir. Bu bebeklerde en sık rastlanan sorunlar, daha çok uzun süreli gözlemlerle ortaya çıkabilen nörolojik sekeler ve görme ile ilgili sekelerdir. Bu çocuklar, bu alanlarda özel eğitim almış olan çocuk sağlığı ve hastalıkları alanında uzmanlaşmış hekimler tarafından, nörolojik gelişimleri, görme ve duyma işlevlerinin değerlendirilmesi açısından uzun dönemde dikkatle izlenmelidir [2].

**KAYNAKLAR**

1. Arvin AM: Herpes Simplex Viruses 1 and 2. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ; eds. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia, PA, IL: Elsevier Saunders; 2004: 1884-1912.
2. Arvin AM, Whitley RJ, Gutierrez KM: Herpes Simplex Virus Infections. In: Remington SS, Klein JO; eds. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 6th ed. Philadelphia, PA, IL: Elsevier Saunders; 2006: 845-865.
3. Stevens JG, Cook ML. Latent herpes simplex virus in spinal ganglia of mice. *Science* 1971; 173: 843-845.
4. Kimberlin DW, Whitley RJ. Neonatal herpes: what have we learned. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16: 7-16.
5. Whitley RJ. Neonatal herpes simplex virus infections. *Clin Perinatol* 1988; 15: 903-916.
6. Rudnick CM, Hoekzema GS. Neonatal herpes simplex virus infections. *Am Fam Physician* 2002; 65: 1138-1142.
7. Sullender WM, Miller JL, Yasukawa LL, et al. Humoral and cell-mediated immunity in neonates with herpes simplex virus infection. *J Infect Dis* 1987; 155: 28-37.
8. Burchett SK, Corey L, Mohan KM, et al. Diminished interferon-gamma and lymphocyte proliferation in neonatal and postpartum primary herpes simplex virus infection. *J Infect Dis* 1992; 165: 813-818.
9. American Academy of Pediatrics. Herpes Simplex. In: Pickering LK, Baker CJ; eds. 2006 Red Book Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006: 361-371.
10. Andrews WW, Kimberlin DF, Whitley R, et al. Valacyclovir therapy to reduce recurrent genital herpes in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 774-781.
11. Dan M, Sadan O, Glezerman M, et al. Prevalence and risk factors for herpes simplex virus type 2 infection among pregnant women in Israel. *Sex Transm Dis* 2003; 30: 835-838.
12. Mindel A, Taylor J, Tideman RL, et al. Neonatal herpes prevention: a minor public health problem in some communities. *Sex Transm Infect* 2000; 76: 287-291.
13. Cowan FM, Johnson AM, Ashley R, et al. Antibody to herpes simplex virus type 2 as serological marker of sexual lifestyle in populations. *BMJ* 1994; 309: 1325-1329.
14. Whitley RJ, Nahmias AJ, Visintine AM, et al. The natural history of herpes simplex virus infection of mother and newborn. *Pediatrics* 1980; 66: 489-494.
15. Whitley RJ, Corey L, Arvin A, et al. Changing presentation of herpes simplex virus infection in neonates. *J Infect Dis* 1988; 158: 109-116.
16. Fleming DT, McQuillan GM, Johnson RE, et al. Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. *N Engl J Med* 1997; 337: 1105-1111.
17. Parvey LS, Ch'ien LT. Neonatal herpes simplex virus infection introduced by fetal-monitor scalp electrodes. *Pediatrics* 1980; 65: 1150-1153.
18. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, et al. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA* 2003; 289: 203-209.
19. Yeager AS, Arvin AM, Urbani LJ, Kemp JA. Relationship of antibody to outcome in neonatal herpes simplex virus infections. *Infect Immun* 1980; 29: 532-538.
20. Brown Z. Preventing herpes simplex virus transmission to the neonate. *Herpes* 2004; 11 (Suppl 3): 175A-186A.
21. Brown ZA, Gardella C, Wald A, et al. Genital herpes complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 845-856.
22. Light IJ. Postnatal acquisition of herpes simplex virus by the newborn infant: a review of the literature. *Pediatrics* 1979; 63: 480-482.
23. Linnemann CC, Buchman TG, Light IJ, Ballard JL. Transmission of herpes-simplex virus type 1 in a nursery for the newborn. Identification of viral isolates by D.N.A. "fingerprinting". *Lancet* 1978; 1: 964-966.
24. Douglas J, Schmidt O, Corey L. Acquisition of neonatal HSV-1 infection from a paternal source contact. *J Pediatr* 1983; 103: 908-910.
25. Sullivan-Bolyai JZ, Fife KH, Jacobs RF, et al. Disseminated neonatal herpes simplex virus type 1 from a maternal breast lesion. *Pediatrics* 1983; 71: 455-457.
26. Yeager AS, Ashley RL, Corey L. Transmission of herpes simplex virus from father to neonate. *J Pediatr* 1983; 103: 905-907.
27. Brown ZA, Vontver LA, Benedetti J, et al. Effects on infants of a first episode of genital herpes during pregnancy. *N Engl J Med* 1987; 317: 1246-1251.
28. Whitley RJ. Neonatal herpes simplex virus infections: is there a role for immunoglobulin in disease prevention and therapy? *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 432-438; discussion 438-439.
29. Pouletty P, Chomel JJ, Thouvenot D, et al. Detection of herpes simplex virus in direct specimens by immunofluorescence assay using a monoclonal antibody. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 958-959.
30. Cone RW, Hobson AC, Brown Z, et al. Frequent detection of genital herpes simplex virus DNA by

- polymerase chain reaction among pregnant women. *JAMA* 1994; 272: 792-796.
31. Malm G, Forsgren M. Neonatal herpes simplex virus infections: HSV DNA in cerebrospinal fluid and serum. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81: 24-29.
  32. Atkins JT. HSV PCR for CNS infections: pearls and pitfalls. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 823-824.
  33. ACOG practice bulletin. Management of herpes in pregnancy. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 68: 165-173.
  34. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics* 2001; 108: 230-238.
  35. Bravo FJ, Bourne N, Harrison CJ, et al. Effect of antibody alone and combined with acyclovir on neonatal herpes simplex virus infection in guinea pigs. *J Infect Dis* 1996; 173: 1-6.
  36. Baron S, Worthington MG, Williams J, Gaines JW. Postexposure serum prophylaxis of neonatal herpes simplex virus infection of mice. *Nature* 1976; 261: 505-506.
  37. Stray-Pedersen B. Acyclovir in late pregnancy to prevent neonatal herpes simplex. *Lancet* 1990; 336: 756.
  38. Haddad J, Langer B, Astruc D, et al. Oral acyclovir and recurrent genital herpes during late pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 102-104.