

# HERPES SİMPLEX VİRÜS ANTİKORU TESPİT EDİLEN HASTALARDA ACYCLOVİR KULLANIMI VE SONUÇLARI

Ülker Güç\*\*, Hakkı Tanyeri\*\*\*, Selim Badur\*\*\*\*,

Yayın Kuruluna teslim tarihi 19. 3. 1993

## ÖZET

Bu çalışma, toplumumuzda çok sık rastlanan Herpes Simplex Virüs'e (HSV) karşı antikorun saptanması ve antikor saptanan hastalarda acyclovirin oral ve topikal kullanılması ile meydana gelen sonuçların araştırılması amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaya katılan 150 hastadan 85'inde HSV'e karşı antikor saptanmış ve bu hastaların lezyonlarının sayısında azalma, lezyonların küçülmesi, ağrı seviyesinde azalma, çıkma sürelerinin kısalması ile ilgili anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Hastalarımız 24 ay kontrol altında tutulmuştur.

**Anahtar sözcükler:** Herpes simplex virüs, Acyclovir.

## GİRİŞ

Ağız ortamı çeşitli tipte viral, bakteriyel ve mikrotik mikroorganizmaları içerir. Bu infeksiyonların birçoğu karakteristik görüntü verdikleri için klinik gözlemlerle teşhis konulabilir. Bazı durumlarda ise oral belirtili yanıtıcı olabildiği için histopatolojik ve laboratuvar incelemeleri gerektirir (11). Ağız viral infeksiyonları çoğunlukla Herpes simplex virus (HSV) ile ilgilidir, ama nadir olarak trigeminal siniri etkileyen Herpes zoster virüsü de ağız mukozasını da sarabilir. (11). HSV, bir DNA virüsü olup oral kavitenin en sık rastlanan infeksiyon nedenidir (11,24).

Bu virüsler insanda çeşitli hastalıklardan sorumludurlar ve en az 80 virüsü kapsarlar, fakat bunlardan 5 tanesi infekte eder, bu virüsler HSV 1, HSV 2, Cyto megalovirüs, Varicella Zoster, Epstein Barr'dır.

Herpes simplex virüs grubunda HSV1-HSV2 olmak üzere 2 serolojik tip mevcuttur (6-16).

## ADMINISTRATION OF ACYCLOVIR AND ITS RESULTS IN PATIENT IN WHOM HERPES SİMPLEX VIRUS ANTIBODY WAS REVEALED

### ABSTRACT

*In this study of ours, attempts were made to detect antibodies against Herpes simplex virus (HSV) most frequently encountered in our society and to investigate the result obtained by oral and topical administration of acyclovir in patient in whom antibody was detected. Our of 150 patient included in this study, 85 were detected to have antibody against HSV and significant result were obtained concerning the reduction in the lesions of these patients, in the diminution of the size of the lesion, in the reduction of pain levels and in the decrease in their time of discharge. All of these patients were held under control for 24 months.*

**Key words:** Herpes simplex virus, Acyclovir.

Bu DNA virüsleri ilk infeksiyonu takiben konağın vücudunda latent olarak kalma özelliğine sahiptirler. Daha sonra virüsün reaktivasyonu nüks eden infeksiyonlara sebep olur, oldukça yaygın olan bu virüsle toplumun % 60 kadarı infektedir ve bu bireylerde antikor teşekkül etmiştir (17).

HSV 1'in reaktivasyonu herpes labialis ya da herpetik keratit gibi infeksiyonlara sebep olur. Virüs reaktivasyonunu soğuk, güneş ışığı, stress, menstürasyon stimüle edebilir. Reaktivasyon tüm hayat boyunca ara sıra, bazen de sık olarak görülür (12-20).

Son yıllarda yapılan çalışmalar ağız kavitesinde bulunan HSV1'in genital lezyonlarda da rol oynayabileceği doğrultusundadır (24). Başka hastalığı olmayan kişilerde lezyonlar kendi kendine düzeler, bununla birlikte immunolojik defekti olan hastalarda, yenidoğanlarda yaygın ve şiddetli infeksiyonlar ortaya çıkar ve infeksiyonlar uzun süreli olabilir (14-23).

\* Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi 3. Uluslararası Bilimsel Kongresinde tebliğ edilmiştir. 28. 10 - 1.11.1992 (Kemer - Antalya)

\*\* Prof. Dr. İ.Ü. Diş Hek. Fak. Ağız, Diş, Çene Hast. ve Cerr. Anabilim Dalı

\*\*\* Dr. İ.Ü. Diş Hek. Fak. Ağız, Diş, Çene Hast. ve Cerr. Anabilim Dalı

\*\*\*\* Doç. Dr. İ.Ü. Tıp Fak. Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Birçok insanda ilk infeksiyondan kalma antikor bulunmaktadır, eğer bu insanlarda HSV2 virüsünden bir infeksiyon gelişirse, serumlarında HSV'ye karşı her 2 antikor tipi de bulunabilir (4).

Eglin ve arkadaşları minor aftöz ülserlerde HSV1 genomu tespit etmişlerdir (7).

Günümüzde tekrarlamayı başlatan parapsikolojik mekanizmaların tam olarak anlaşılmasına rağmen genel olarak tek başına hümmoral bağışıklığın HSV tekrarını önleyemediğine (1), limphakin üretiminin (22-25) sitotoksik T lenfositlerin jenerasyonunun ve hümmesel toksisitenin HSV1 tekrarında önemli rol oynayabileceğine inanıldığını bildirmişlerdir (15). Tekrarlayan HSV infeksiyonlarında acyclovir, çok etkili olmaktadır. Acyclovirin tedavi edici dozu uzun süre profilaksi amacıyla verilebilir (14).

Acyclovirin herpes grubu virüslere karşı antiviral etkinliği kanıtlanmıştır. Acyclovire en fazla duyarlı olan HSV1 ve HSV2, en az duyarlı olanlar ise Epstein Barr ve Cytomegalovirüslerdir. HSV ve Varisella Zoster (VZV)'in her ikisi de acyclovir aktivasyonu için gerekli olan timidin kinaz enzimi içerir, oysa bu enzim Epstein Barr ve Cytomegalovirüslerde bulunmaz (5,8). Acyclovir krem ile tedaviye başlandığında batma, yanma gibi rahatsızlıklar hissedilebilir. Mafih viral hasar kısa ve hızlı bir şekilde tedavi olur (2).

Topikal acyclovir kullanarak intraoral lezyonlar daha hızlı iyileşmemektedir, bu bulgu ilacın deri lezyonlarının iyileşmesini hızlandırdığına ait gözlemi desteklemektedir (26).

Bu çalışmanın amacı, kliniğimize başvuran ve HSV antikoru saptanan hastalarımızda acyclovirin oral ve topikal kullanımını ve bunların sonuçlarının araştırılmasıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Ana Bilim Dalına ağızlarında ve dudaklarındaki major ülserler nedeniyle başvuran, ülserlerin çıkma sıklığı ayda 3-5 defa olan immunolojik rahatsızlığı bulunmayan, herhangi bir ilacı devamlı olarak kullanmayan 150 hasta ve yapılan serolojik tetkikler sonucunda HSV'e karşı antikor saptanan 85 hasta üzerinde yapılmıştır.

Hastalarımızdan alınan kan örneklerinden İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Seroloji laboratuvarında Elisa yöntemi ile

HSV'e karşı antikor tespiti yapılmıştır (HSV-Enzygnost, Behring).

2 gruba ayrılmış olan araştırma kapsamındaki hastalardan 50 tanesine 12 ay boyunca oral ve topikal olarak acyclovir tatbik edildi.

Oral acyclovir 4 saatte bir olmak üzere günde 5 defa 2 ay kullanıldı, takib eden 2 ay 12 saat ara ile günde 2 defa, tekrar 1 ay günde sadece 1 defa verildi. Bu gruba geri kalan 7 ay boyunca sadece lezyonlar görüldüğünde acyclovir uygulandı.

Diğer 35 kişilik gruba ise herhangi bir ilaç tatbik edilmedi. Bütün hastalarımızın ağızlarında RAS görünümlü veren, büyüklükleri 2-3 mm olan, etrafları beyaz halka ile çevrili kırmızı görünümlü lezyonlar bulunmaktaydı (Resim 1,2).

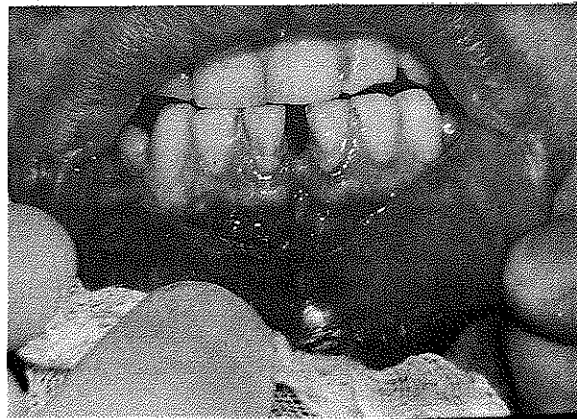
## BULGULAR

Acycloviri hem oral hem de topikal olarak 12 ay boyunca tatbik ettiğimiz hastalarımızda, lezyonların

Resim 1: Dudak mukozasında H.S.V. lezyonları



Resim 2: Dudak mukozasında H.S.V. lezyonları



Resim 3: Ağız, Burun çevresinde yaygın H.S.V. lezyonları

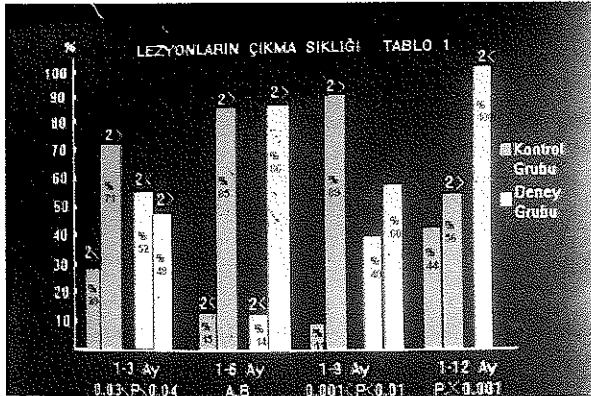


çıkma sıklığı açısından deney ve kontrol grupları incelendi ve çıkan lezyonlar 2 ve 2'den fazla olarak tespit edildi. Elde edilen sonuçlar:

1-3 aylarda  $0.003 < P < 0.04$ , 1-6 aylarda anlamlı bulunmadı;

1-9 aylarda  $0.0001 < P < 0.001$ , 1-12 aylarda  $P < 0.0001$  olup sadece 1-6 ayları arası hariç diğer aylarda veriler anlamlı bulundu (Tablo 1).

Tablo 1: Lezyonların çıkma sıklığı



Lezyonların sayısı incelendiğinde elde edilen sonuçlar: Lezyonları 3 ve 3'den fazla ve az olarak tespit ettiğimiz hastalarda

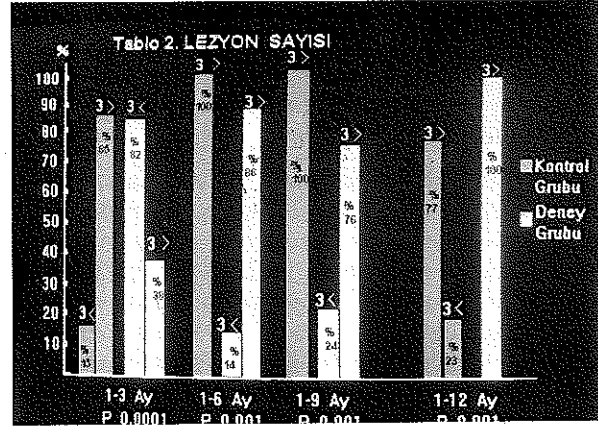
1-3 aylarda  $P < 0.0001$ , 1-6 aylarda  $P < 0.0001$ , 1-9 aylarda  $P < 0.0001$ ;

1-12 aylarda  $P < 0.0001$  olarak bulunmuştur (Tablo 2).

Ağrı şiddeti yönünden hastaların subjektif bilgilerine dayanarak elde ettiğimiz sonuçlarda:

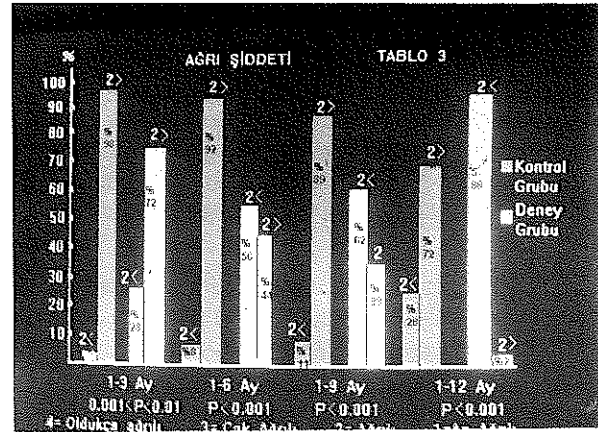
1-3 aylarda  $0.0001 < P < 0.001$ , 1-6 aylarda  $p < 0.0001$ , 1-9 aylarda  $P < 0.0001$ ,

Tablo 2: Lezyonların sayısı



1-12 aylarda  $P < 0.0001$  değerlerinin anlamlı olduğu bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3: Ağrı şiddeti



En son olarak incelediğimiz lezyonların iyileşme sürelerinde

1-3 aylarda  $0.001 < P < 0.001$ , 1-6 aylarda  $P < 0.001$ , 1-9 aylarda  $P < 0.0001$ ,

1-12 aylarda  $P < 0.0001$  olmak üzere anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 4).

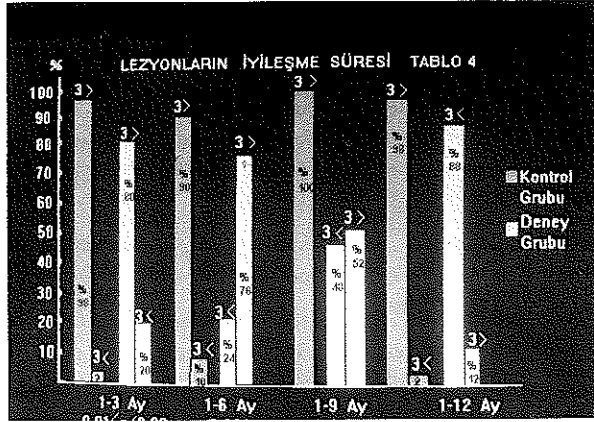
Çalışmamızda elde edilen veriler, 2 oran arasındaki farkın değerlendirilmesi olan Epsilon  $\Sigma$ -testi uygulanarak saptanmıştır.

## TARTIŞMA

İnfekte ağız ülserlerinin birçoğu viral infeksiyonlardır ki, genellikle ateşli çocuklarda, yetişkinlerde ülserler halinde görülürler (10).

HSV infeksiyonuna karşı oluşan antikorların toplumun büyük bir kısmında bulunduğu yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucu anlaşılmıştır (17).

Tablo 4: Lezyonların iyileşme süresi



Klinik reaktivasyon herpes labialis ile karakterizedir. Rüptüre olan lezyonlar akut devrenin sonunda küçülür, bundan dolayı akut ve konvelesan evrelerin her ikisinde de antikor titrelerinin ölçülmesi gerekmektedir (17). Biz de klinik olarak HSV infeksiyonu tanısı koyduğumuz hastaların tümünde antikor titrelerini tespit ettik. HSV infeksiyonlarının serolojik tanısı HSV'a özgü IgM, IgG antikorlarının araştırılması ve IgG antikorlarındaki belirgin yükselmenin test edilmesi ile olur.

Genelde IgG, IgM, IgA testlerinin kombinasyonlarının yapılması tavsiye edilmektedir. IgM antikorları genellikle hastalığın görülmesinden sonraki 1 hafta içinde ortaya çıkarlar (9). HSV tanısı konan hastalarımızda IgG, IgM antikorları araştırıldı ve çalışmaya kattığımız hastalarda IgG ve IgM değerleri tespit edildi.

HSV, AIDS dahil olmak üzere immunolojik bozukluklar, suçiçeği, infeksiyöz mononükleosis gibi hastalıklarda görülebilir (10). Immun sistemi yeterli kişilerde herpes lezyonları normalden küçük, daha az ağrılı, 1-2 haftada iyileşen ve skatris bırakmayan lezyonlardır, immun sistemi yetersiz olanlarda ise belirtiler daha ağır seyretmektedir (4,6).

HSV tedavisi için kullanılan ilaçlar acyclovir benzeri nükleositlerdir. Bunlar HSV'ün gelişmesini inhibe etmektedir (3). Çoğalmayı inhibe eden 3 ilaç pirimidin analogları olan idoxuridin, cytrabine, vidarabine'dir. Bu 3 ilaç HSV tedavisinde kullanılmasına rağmen idoxuridin'in toksik olduğu, cytrabine'in ise ensefalit tedavisinde başarılı olmadığı bildirilmiştir (4). HSV replikasyonlarında önleyici olan ve toksik ol-

mayan acyclovirin tanınması ile HSV'lerin tedavisi tamamen değişmiştir (20).

Sadece ekstentif lezyonları olan hastalarda acyclovir krem kullanılarak istatistiksel olarak anlamlı ve terapötik sonuçlar elde edilmiştir (14).

1982 yılında Meyers ve arkadaşları plasebo kontrollü denemelerinde acyclovirin terapötik plasebo kontrollü denemelerinde acyclovirin terapötik olarak aktif toksisite açısından nontoksik olduğunu göstermişlerdir (18).

Selby ve arkadaşları yaptıkları çalışmada acyclovirin kayda değer oranda nontoksik olduğunu bulmuşlardır (21).

Bizim çalışmamızda acyclovir uygulandıktan sonra 24 ay kontrol altında bulduğumuz hastalarımızdan aldığımız bilgileri değerlendirdiğimizde toksisite açısından herhangi bir bulgu elde etmedik.

İmmun sistemi zayıf hastalarda acyclovir direnci şiddetli problemlere yol açmaktadır. Normal olarak immun sistem tarafından kontrol altına alınabilen reaktivasyon immun sistemi yetersiz kişilerde kontrol altına alınmamaktadır (26). HSV immunokomprimize hastalarda şiddetli lokalize infeksiyonlara yol açabilir. Bundan dolayı direnç yerleştiğinde diğer ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır (19-26).

Acyclovire karşı direnç olayına laboratuvar çalışmaları sırasında oldukça sık rastlanmaktadır (6). HSV infeksiyonlarında antiviral ilaç seçilen tedavi edici dozu toksik olmayan acyclovir profilaksi amacıyla da verilebilir, fakat uzun süreli ilaç tedavisinde nadiren de olsa, bu ilaca karşı dirence rastlanmıştır (13).

Bizim kontrol altına aldığımız hastalarımız immun sistem rahatsızlığı olmayan hastalardan seçilmişti, uzun süre ilaç kullanan ve 24 ay kontrol altında bulunan hastalarımızda hiçbir rahatsızlığa rastlanmadı.

## SONUÇ

Bu çalışma HSV'e karşı antikor tespit ettiğimiz hastalara oral ve topikal olarak tatbik ettiğimiz acyclovir'in kullanımı ve sonuçlarını kapsamaktadır. Bulgularımızda belirttiğimiz gibi acyclovir kullanıp, 24 ay kontrol altında tuttuğumuz hastalarımızda lezyonların çıkma sıklığındaki azalma, lezyonların sayısında azalma, ağrı şiddetinde azalma ve lezyonların büyüklüğünde değişmeler tespit edilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Bracha, R.Z., Quan, P., Rosner, M., Moller, J.R.: Role of NK cells in protection of mice against Herpes Simplex Virus 1 infection. *J. Immunology* 1987; **138**, 884-88.
2. Cawson, R.A.: Essential of Dental Surgery and Pathology Fifth. Ed. *Churchill Livingstone Edinburg* 1991; **15**, 322-23.
3. Chatis, P.A., Miller, C.H., Schrager, L.E.: Succesfull treatment with foscarnet of an Acyclovir-Resistant mucocutenous infection with herpes simplex virüs in a patient with Acquired immunodeficiency syndrome. *The New Eng. Journ. Med.* 1989; **320**, 297.
4. Christie, A.B.: Infectious Diseases, Epidemiology and Clinical practice. *Churchill Livingstone Fourth Ed. Edinburg* 1987; Vol.1.
5. Colby, B.M.: Replication of Epstein Barr virus DNA in lymphoblastiod cells treated for extended periods with acyclovir am. *J. Med.* 1982; **73**, Supply 77-81.
6. Çetin, T.E.: İnfeksiyon Hastalıkları. *Çeliker Matbaa.* 1987; 15-7.
7. Eglüh, R., Lehner, P.: Detection of RNA complimentary to Herpes Simplex Virus in mononuclear cells from patient with Behçet's syndrome and recurrent oral ulcers. *Lancet* 1982, 1356-61.
8. Estes, J.E.: Stimulation of cellular thymidine kinases by human cytomegalovirus. *J. Virol.* 1977; **24**, 13-21.
9. Euro-Diagnostics, B.V.: Herpes Simplex virus IgG EIA an EnzmeImmunsorbent Assa for teh detection in human serum. Apeldoorn, The Nederland 1990.
10. Grattan, E.C., Scully, C., Oral Ulceration: A Diagnostic problem. *Bri. Med. J. London*, 1986; **293**, 1093.
11. Güven, O.: Ağız Hastalıkları ve Çene Cerrahisinde İmmunoloji, *Ank.* 1989; 155-8.
12. Harvey, B.A., Silverman, S.: Studies on recurrent oral apthae. *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol.* 1969; 27-31.
13. Kim, S., Mills, J., Chatis, P.: Acyclovir-Resistant herpes simplex virus infectious in patient with Acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1989; **320**, 5, 293-6.
14. Laurie, A., Mc Phail, Grenspan, D.: Acylovir-Resistant foscarnet sensitive oral herpes simplex virus type 2 lesion in a patient with AIDS. *Oral Surg., Oral Med., Oral Path.* 1989; **67**, 427-32.
15. Lin, C.Y., Kuo, Y.: Enhancement of interleukin-2 and interferon production in vitro on cord blood lymphocytes and in vivo on primary cellular immunodeficiency patient with thymic extract. *J. Clin. Microbiol* 1988; 103-7.
16. Longson, M.: Herpes simplex principles and practice clinical virology. John Wiley Sons Ltd. 1987; 1,5-6.
17. Main, D.M. Acut herpetic stomatitis referrals to Ledds Dental Hospital. *Br. Dent. J.* 1989; **166**, 14-6.
18. Meyers, J.D., Wade, J., Mitchell, C.: Multicenter Collaborative trial of intravenous for treatment of mucocutenous herpes simplex virus infection in the immunocomprised host. *Am. j. Med.* 1982; **73**, 229-35.
19. Mitchell, D.C., Bean, B.: Acyclovir therapy for mucocutenous herpes simplex infection in immunocomprised patients. *The Lancet* 1981; 1389-92.
20. Morag, C.T.: Notes on medical virology. Eight Ed. Edinburg Churchill Livingstone 1986; 80-88.
21. Selby, P., Powles, R., Jameson, B.: Parenteral acyclovir therapy for herpes simplex virus infections in man. *Lancet.* 1979; 1267-70.
22. Torseth, J.W., Nickoloff, B., Basham, Y.: Betainterferon produced by keratinocytis in human cutenous infection with herpes simplex. *J. Infectious Diseases* 1987; 641-8.
23. Yuh, C., Ching-Yuang, L.: Recurrent herpes simplex virus type infection of interleukin-2, alpha-interferon and cell-mediated cytotoxicity. *J. Med. Virol.* 1990; **31**, 183-9.
24. Walker, D.M.: Immunology and Medicine infectious diseases with oral manifestation. *Ed. L.Ivanyi* 101-9.
25. Weinberg, A., Konard, M., Murrigan, T.: Regulation by recombinant interleukin-2 of protective immunity against recurrent herpes simplex virus type 2, genital infection in quinea pigs. *J. Virol.* 1987; **61**, 2120-7.
26. Whitley, J.R., Myron, L.: Infectious caused by herpes simplex virus in the immunocomprised host: Natural history and topical acyclovir therapy. *The J. Infect. Dis.* 1984; **150/3**, 323-9.

## Yazışma adresi

Dr. Hakkı Tanyeri

İ.Ü. Diş Hek. Fakültesi

Ağız, Diş, Çene, Hastalıkları ve

Cerrahisi Anabilim Dalı

34390 Çapa - İstanbul