

14. ANKEM Kongresi, Birlikte Çalışalım 11 sunularından

## BAĞIŞIKLIK YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA GENİTAL HERPESİN SAĞALTIMI

Demir SERTER

Herpes simpleks virüsü (HSV), bağışıklık yetmezliği olan hastalarda, bağışıklık yetmezliğinin derecesi ile doğru orantılı bir şekilde daha sık, daha ağır ve daha kronik enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Buna bağlı olarak da HSV, bu tür hastalarda başlıca morbidite nedenleri arasında kabul edilmektedir.

Serolojik incelemeler, insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) ile infekte olan homoseksüel erkeklerin % 90'ından fazlasının, HSV-2 ile önceden infekte olduklarını göstermektedir. Bağışıklık sistemi yeterli kişilerde dahi sık nökslerle seyreden HSV-2 enfeksiyonları, bağışıklık yetmezlik durumunda daha da sık yinelemekte, hastalık ve virüs atılımı daha uzun sürmektedir (4,7,11).

Sıklıkla sakral kök gangliyonlarına yerleşen HSV-2, kalçalar, perine, skrotum, vulva ve peniste lezyonlar oluşturmaktadır. Herpesin tipik lezyonları, önce ağrılı ve eritemli papüller şeklinde olup, bunlar daha sonra vezikül ve ülser şekline dönüşürler. Tabloya bakteriyel enfeksiyonların eklenmesiyle bu lezyonlar püstül şeklini alırlar. Kronik ülserler granüllü ve kanlı bir görünümde olabilirler. Herpes proktiti ise, şiddetli rektal ağrı, ateş, tenesmus ve dışkılama güçlüğüne yol açar. Hastalar haricen normal görünebilirler; bu durumda anoskopik veya sigmoidoskopik bakı ve kültür ile tanıya varılır (7,11).

HSV enfeksiyonları gibi genital ülserlerle seyreden hastalıklar, ülserlerden virüs atılımının daha fazla olması nedeniyle kişinin bulaştırıcılığını arttırmaktadır. Diğer yandan, aynı mekanizma ile, genital ülseri olan kişilere virüsün bulaşması da çok kolay olmaktadır.

Bağışıklık yetmezliği olan bir konakta herpes simpleks virüsü enfeksiyonları açısından en uygun yaklaşım, bu enfeksiyonların önlenmesidir. Ancak, bu tür hastaların büyük bölümünün zaten seropozitif oldukları düşünülecek olursa, esas hedefin, virüs reaktivasyonunu engellemek olduğu ortaya çıkmaktadır. Bu bağlamda, virüs replikasyonunun başlaması halinde ilk amaç, belirgin hastalık tablosunun gelişmesini önlemek olmalıdır. Bunun mümkün olmaması halinde ise hekim, hastalığın şiddetini, süresini ve sekellerini önlemeyi hedeflemelidir. Tüm bunlar göz önüne alındığında, bağışıklık yetmezliği olan konakta antiviral sağaltım stratejileri, profilaksi ve baskılama sağaltımını kapsayacak şekilde belirlenmelidir (7).

Bağışıklık yetmezliği olanlarda herpes simpleks virüsü enfeksiyonlarının profilaksisi amacıyla kullanılacak olan ideal bir ilaç, şu özellikleri taşımalıdır (7):

1. Geniş spektrum,
2. Ağız yoluyla güvenle kullanım olanağı,
3. Uzun süreli kullanıma uygun güvenilirlik profili,
4. İlaç etkileşiminin olmaması,
5. Düşük toksisite,
6. Çapraz direnç riskinin bulunmaması.

Günümüzde, bağışıklık yetmezliği olan hastalardaki herpes simpleks virüsü infeksiyonlarının sağaltımında kullanılmak üzere lisans almış olan iki ilaç bulunmaktadır. Bunlar asiklovir ile foskarnettir.

Asiklovir bağışıklık yetmezliği olan hastalarda, normal konakta olduğu gibi, yineleyen mukokütanöz infeksiyonların sağaltımı ve baskılanması amacıyla, uzun zamandan beri kullanılan bir antiviraldir. Akut atakların sağaltımında, 10 gün boyunca günde 2 g (400 mgx5) asiklovirin damar içi veya ağız yoluyla verilmesiyle, virüs salınımı ve yerel belirtilerin azaldığı ve iyileşme süresinin kısaldığı görülmektedir. Ayrıca asiklovir, organ alıcıları, kemoterapi alan lösemili hastalar ve AIDS'liler gibi bağışıklık yetmezliği olan seropozitif kişilerde nükslerden korunmada da etkili olmaktadır. Bu tür hastalara önerilen asiklovir dozu, günde 200-400 mg x 2-5'tir (13,14). Sadece dış genital organları kapsayan lezyonlar için topikal asiklovir uygulaması da önerilmektedir (17).

Kemik iliği veya böbrek aktarımı yapılan kişilerde veya kemoterapi alan lösemili hastalarda, ağız veya damar içi yoldan asiklovir verilmesinin, yineleyen HSV epizotlarını baskıladığı veya seyirini değiştirdiği gösterilmiştir. Bu tür hastalar için önerilen asiklovir dozu, 200-400 mg x 2-5'tir (1,8,15).

HIV infeksiyonu veya bağışık yetmezliğe neden olan bir başka hastalığı olan kişilerde, standart asiklovir dozlarına yanıt vermeyen kronik HSV ülserleri ile sık karşılaşılmalıdır. Bu durumun, dirençli HSV mutantlarının gelişmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (2,10).

Asiklovire dirençli HSV infeksiyonları ile en çok ilişkili bulunan bağışıklık yetmezlik hastalığı AIDS'tir. HIV ile infekte kişilerde, klinik açıdan önem taşıyan asiklovire dirençli HSV infeksiyonları, CD4 sayısı  $<100/\text{mm}^3$  olduğunda ortaya çıkmaktadır. HIV pozitif bir hastada, standart sağaltıma başlandıktan bir hafta sonra, lezyonlardan virüs izole ediliyorsa, klinik seyir kötü veya düzelme yoksa, asiklovire dirençli bir infeksiyondan kuşkulmalıdır. Asiklovir direnci olduğundan kuşkulanan kökenlere, in-vitro duyarlılık testi uygulanmalıdır (7).

Bu tür mutasyonlarda üç olasılık vardır:

1. Viral timidin kinaz enziminin değişikliğe uğraması,
2. Timidin kinazın hiç bulunmaması (TK-kökenler),
3. Viral DNA polimerazın değişmiş olması.

Bunlar arasında en sık rastlanan mutant kökenler, timidin kinaz enzimi bulunmayanlardır (7). TK-mutantların, hayvan modellerinde daha az virülen oldukları gösterilmiştir (2,16). Bu durum, bu tür mutant kökenlerle infekte olan normal konakta, standart sağaltım ile genellikle başarılı sonuçlar alınmasının nedenlerini kısmen açıklamaktadır. Asiklovire dirençli TK-mutantlar genellikle pensiklovir ve gansiklovire de dirençli olmakla birlikte, bazıları, pensiklovire az da olsa duyarlı bulunabilirler (7,16).

Bağışıklık yetmezliği olan hastalarda asiklovire dirençli HSV olgularının sağaltımı amacıyla kullanılabilir ilaç seçenekleri arasında yüksek doz asiklovir, foskarnet, vidarabin, triflorotimidin ve sidofvir bulunmaktadır (6).

İngiltere'de yapılmış olan çok merkezli bir anket çalışmasında, hekimlerin, HIV olumlu hastalarda karşılaştıkları HSV infeksiyonlarına ve bunların sağaltımı amacıyla kullandıkları antiviral sağaltım rejimlerine ilişkin sorular sorulmuştur. Bu anketin sonuçlarına göre, HIV pozitif olgularda asiklovire dirençli HSV infeksiyonlarıyla karşılaşma oranı % 70 olarak belirtilmektedir. Bu tür olgularda hekimlerin tercihi büyük çoğunlukla foskarnet olmaktadır. Ancak foskarnetin, asiklovire dirençli olgularda ilk seçenek ilaç olarak kullanılması önerilmekteyse de, hekimler genellikle bu ilacı, birkaç değişik ilaç deneyip başarısız

olduktan sonra uygulamaktadırlar (10).

Safrin ve arkadaşlarının (9) asiklovire dirençli herpetik lezyonları olan HIV pozitif hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, foskarnet ve vidarabin karşılaştırılmış ve foskarnet kullanan hastalarda, hem lezyonların iyileşme süresinin ve hem de virolojik iyileşmenin, vidarabin kullananlara göre daha kısa olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, foskarnet kullanan grupta yan etkilerin, sağaltımı kesmeyi gerektirmeyecek düzeyde olmasına karşın, vidarabin kullanan hastalarda, sağaltıma ara vermeyi gerektirecek düzeyde nörolojik yan etkiler gözlenmiştir. Günümüzde, asiklovire dirençli herpes olgularında, en iyi alternatifin foskarnet olduğu konusunda görüş birliği bulunmaktadır (12).

Biyoyararlanımları asiklovire göre çok daha fazla olan valasiklovir ve famsiklovirin, genital herpesin sağaltımında daha düşük dozlarda ve daha uzun doz aralıklarıyla, en az asiklovir kadar başarılı oldukları gösterilmiştir. Ancak, bu ilaçların, bağışıklık yetmezliği olan kişilerdeki mukokütanöz HSV infeksiyonlarının sağaltımında kullanımına ilişkin veriler henüz çok azdır. HIV ile infekte bireylerdeki anogenital HSV nökslerini önlemek amacıyla valasiklovir kullanımını inceleyen bir çalışmada, günde 1000 mg valasiklovir kullanımı, 800 mg asiklovir ile karşılaştırılmış ve elde edilen sonuçlar arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır (3,5). Ancak famsiklovir ve valasiklovirin, bağışıklık yetmezliği olan hastalardaki herpetik infeksiyonlar üzerindeki etkinlikleri hakkında kesin bir yargıya varılabilmek ve standart bir dozaj rejimi saptayabilmek için daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

#### KAYNAKLAR

- 1- Anderson H, Scarffe JH, Sutton RN, et al: Oral acyclovir prophylaxis against herpes simplex virus in non-Hodgkin lymphoma and acute lymphoblastic leukemia patients receiving remission induction chemotherapy: a randomized double-blind, placebo-controlled trial, *Br J Cancer* 50:45 (1984).
- 2- Erlich KS, Mills J, Chatis P, et al: Acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome, *N Engl J Med* 320:293 (1989).
- 3- Gold J, Bell A: Valaciclovir prevents herpes simplex virus recurrences in HIV-infected individuals-A double-blind controlled trial, *20th International Congress of Chemotherapy*, s. 118, Sydney (1997).
- 4- Hirsch MS: Herpes simplex virus, "GL Mandell, JE Bennett, R Dolin (eds): *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4. baskı" kitabında s. 1336, Churchill Livingstone Inc., Philadelphia (1995).
- 5- Lawrence AG, Bell AR: Valaciclovir for prevention of recurrent herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals-A double blind controlled trial, *Clin Microbiol Infect* 3 (Suppl 2):353 (1997).
- 6- Mertz GJ: Management of genital herpes, *Adv Exp Med Biol* 394:1 (1996).
- 7- Mertz GJ: Herpes simplex virus infections, "GJ Galasso, RJ Whitley and TC Merrigan (eds): *Antiviral Agents and Human Viral Diseases*, 4. baskı" kitabında s. 305, Lippincott-Raven Publ, Philadelphia (1997).
- 8- Prentice HG: Use of acyclovir for prophylaxis of herpes infections in severely immunocompromised patients, *Antimicrob Chemother* 12 (suppl B):153 (1983).

- 9- Safrin S, Crumpacker C, Chatis P, et al: A controlled trial comparing foscarnet with vidarabine for acyclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex in the acquired immunodeficiency syndrome, *N Engl J Med* 8:551 (1991).
- 10- Scoular A, Barton S, on behalf of The Herpes simplex Advisory Panel: Therapy for genital herpes in immunocompromised patients: a national survey, *Genitourin Med* 73:391 (1997).
- 11- Serter D: *Virüs, Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları*, s. 124, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (1997).
- 12- Shandera WX, Carlini ME: Infectious Diseases: Viral and Rickettsial, "LM Tierney, SJ McPhee, MA Papadakis (eds): *Current Medical Diagnosis and Treatment*, 37. baskı" kitabında s. 1231, Appleton and Lange, Stamford CT (1998).
- 13- Shepp DH, Newton BA, Dandliker PS, et al: Oral acyclovir therapy for mucocutaneous herpes simplex virus infections in immunocompromised marrow transplant recipients, *Ann Intern Med* 102:783 (1985).
- 14- Wade JC, Newton B, McLaren C, et al: Intravenous acyclovir to treat mucocutaneous herpes simplex virus infection after marrow transplantation: a double-blind trial, *Ann Intern Med* 96:265 (1982).
- 15- Wade JC, Newton B, Flournoy N, Meyers JD: Oral acyclovir for prevention of herpes simplex virus reactivation after marrow transplantation, *Ann Intern Med* 100:823 (1984).
- 16- Whitley RJ: Herpes simplex virus, "BN Fields, DM Knipe, PM Howley, et al. (eds): *Fields Virology*, 3. baskı" kitabında s. 2297, Lippincott-Raven Publ, Philadelphia (1996).
- 17- Whitley RJ, Levin M, Barton N, et al: Infections caused by herpes virus in the immunocompromised host: natural history and topical acyclovir therapy, *J Infect Dis* 150:323 (1984).