

# HERPES VİRÜS İNFEKSİYONLARININ KLİNİK, LABORATUVAR TEŞHİSİ VE TEDAVİSİ

## CLINICAL ASSESMENT, LABORATORY DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HERPES VIRUS INFECTIONS

*Meltem KORAY\**

### ÖZET

Bu makalede, insan herpes virüs grubunda bulunan, herpes simpleks virüsü tip-1 ve tip-2, varisella-zoster virüsü, Epstein-Barr virüsü, sitomegalovirüs ve daha yakın zamanlarda tanımlanmış olan insan herpes virüs 6,7 ve 8'in klinik, laboratuvar teşhisi ve tedavisi ele alınmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** insan herpes virüsleri, antiviral tedavi

### ABSTRACT

In this article, clinic and laboratory diagnosis and therapy of herpes simplex viruses type 1 and type 2, varicella-zoster virus, Epstein Barr virus, cytomegalovirus and human herpes viruses 6,7 and 8 -which are found in human herpes virus group- are discussed.

**Key Words:** human herpes virus, antiviral therapy

İnsan herpes virüsleri (Human Herpes Virus, HHV) lokal ülserasyonlardan, infeksiyöz mononükleoz veya Burkitt lenfomaya kadar farklı tablolar gösterebilen birçok hastalığın ya etkenidir ya da bu hastalıklara eşlik eder. Viral infeksiyonlar, diğer non-viral infeksiyonlardan semptomlar ve laboratuvar testleri sayesinde ayrılabilir. Virüsler nükleik asit genomundan dolayı ya DNA ya da RNA genetik kodu taşırlar. Konak

organizmalarında yaşam boyu süren inatçı infeksiyonlar meydana getirip, periodik şekilde tekrar aktif duruma geçmeleri herpes virüslerin önde gelen bir özelliğidir (1).

İnsan herpes virüs grubunda, herpes simpleks virüsü (HSV) tip-1 ve tip-2, varisella-zoster virüsü (VZV), Epstein-Barr virüsü (EBV), sitomegalovirüs (CMV) ve daha yakın zamanlarda tanımlanmış olan insan herpes virüs 6,7 ve 8 vardır (1-5).

\* Dr. İ. Ü. Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

- \*HHV-1 Herpes simpleks virüs tip-1 (HSV-1)
- \*HHV-2 Herpes simpleks virüs tip-2 (HSV-2)
- \*HHV-3 *Varisella-zoster virüsü (VZV)*
- \*HHV-4 Epstein-Barr virüsü (EBV)
- \*HHV-5 Sitomegalovirüs (CMV)
- \*HHV-6 İnsan herpesvirüs 6
- \*HHV-7 İnsan herpesvirüs 7
- \*HHV-8 Kaposi sarkomuna eşlik eden herpes virüsü (KSHV)

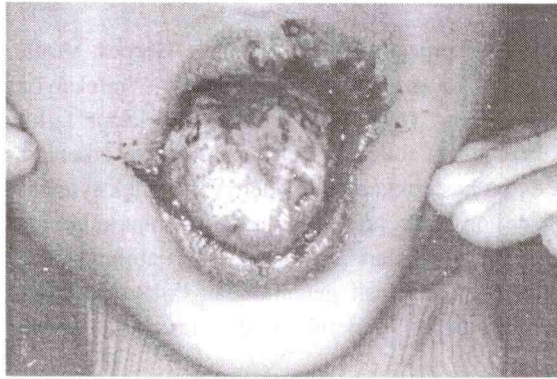
*HHV-1 ve HHV-2: Herpes Simpleks Virüsü (HSV-1 ve HSV-2):*

Ağızın viral infeksiyonları çoğunlukla herpes simpleks virüs ile ilgilidir. Herpes simpleks virüs grubundaki her iki viral subtip (HSV 1, HSV 2), genital ve ora-fasiyal infeksiyonlara neden olabilir. HSV-1 genellikle genital olmayan bölgeleri, ağız, dudak, deri ve beyni tutar, ağız salgılarıyla bulaşır. HSV-2 ise genital bölgelerde, deride infeksiyonlara sebep olur ve seksüel olarak bulaşır. Bu virüsler ilk infeksiyonu takiben konağın vücudunda latent olarak kalma özelliğine sahiptirler (6-11). Daha sonra virüsün reaktivasyonu, nüks eden infeksiyonlara neden olur. Oldukça yaygın bu virüsle toplumun %60'ı enfektedir ve bu bireylerde antikör teşekkül etmiştir (12). Virüs reaktivasyonunu soğuk, güneş ışığı, stres ve menstürasyon sitümüle edebilir. Reaktivasyon tüm hayat boyunca arasına bazende sık olarak görülür (8,9). HSV lezyonları intraepitelyal veziküller olarak gelişirler ve kısa sürede erozyonlu, eritematöz sınırlı, ülserasyonlu alanlar bırakarak patlarlar. Ekstraoral rekürrent herpetik infeksiyonlar genellikle dudakları etkiler. Veziküller ülseratif gingivostomatitis, ateş, lenfadenopati ve ağrı ile birlikte seyredir (11). Herpes simpleks virüsleri insanlarda çeşitli klinik tablolar oluşturabilir.

Primer herpetik gingivostomatit, primer infeksiyonun en sık görülen şeklidir. Etyolojisinde genellikle HSV 1 nadiren de HSV 2 rol oynar. En çok altı ay, altı yaş arasındaki çocuklarda görülür. İkinci olarak en çok 15-25 yaş arasındaki genç erişkinler etkilenir. Buna rağmen HSV ile daha önce karşılaşmayan ve daha önceki bir infeksiyona karşı uygun bir tepki gösteremeyen yetişkinler de

etkilenebilir. Hastalık beklenmedik bir şekilde başlar, klinik olarak yüksek ateş, baş ağrısı, kırıklık, anoreksi, bilateral hassas bölgesel lenfadenopati ağırlı ağız lezyonları ile karakterizedir. 3-12 günlük inkübasyon döneminden sonra, lezyonların çıkacağı yerde uyuşma ve hafif kaşınma şeklinde lokal duyarlılık oluşur. Lezyonlar kırmızı bir hale ile çevrili grup veziküller şeklinde başlar. Bunlar süratle açılarak, ağırlı yüzeysel ülserlere dönüşürler. Ağız mukozasındaki lezyonlar gri-beyaz bir epitelyal membranla, dudak ve yüzdeki lezyonlar ise hemorajik kabuklarla örtülür. Ağızda kötü koku ve tükürük artışı vardır. Beslenme bozulur. Ateş, halsizlik, huzursuzluk ve ağırlı bölgesel lenfadenopati vardır. İlk üç beş gün süresince yeni lezyonlar oluşmaya devam eder. Geniş, ödemli ve ağırlı gingival lezyonlar hemen hemen daima mevcuttur. Ödemli interdental papil, artmış kapiller permeabilitesi nedeniyle, minör travmalar sonrasında kanar. Teşhis genellikle klinik görünüşle konur (Resim1). Ateş üçüncü, dördüncü günde düşer, lezyonlar 10-14 gün devam eder (12-14).

Rekürrent herpetik stomatit, HSV 1'in reaktivasyonundan kaynaklanır, sekonder herpetik stomatit olarak da adlandırılır. Genellikle ateş, travma, soğuk sıcak güneş ışığı stres ve HIV infeksiyonu neden olur. Yaygın olarak dudaklar, perioral deri, sert damak, yapışık dişetinde tekrarlar. Yanma, kaşıntı, karıncalanma ve eritem prodromal semptomlardır. Lezyonlar klinik olarak multipl küçük vezikül kümeleri şeklindedirler. Veziküller hemen patlayarak, spontan olarak 6-10 gün içinde iyileşen küçük ülserler meydana getirirler. Teşhis genellikle klinik görünüşle konur (Resim 2) (13).

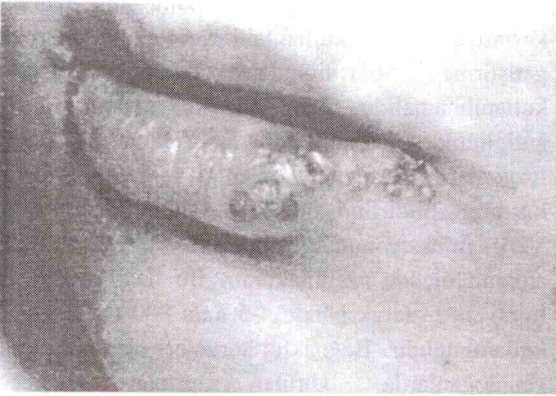


**Resim 1:** Primer herpetik gingivostomatit  
(Prof. Dr. Hakkı Tanyeri'nin arşivinden)



**Resim 2:** Rekürrent herpetik stomatit  
(Prof. Dr. Hakkı Tanyeri'nin arşivinden)

Rekürrent herpes labialis, özellikle deri ve mukozanın birleştiği ağız ve burun etrafında, eritematöz alan üzerinde çok sayıda veziküllerle kendini gösterir ve aynı yerde tekrar çıkar. Veziküllerin patlamasıyla sekonder infeksiyonlar ve ağrılı ülserasyonlar oluşabilir. Sistemik belirtiler görülmez. Rekürrent herpes labialis, patlayarak birleşmiş, ülserli, kabuk şeklinde ve skarsız iyileşen küçük vezikül kümeleri görünümüyle karakterizedir. Özellikle, veziküler sıvının horizontal olarak yayılmasına izin veren yağlı merhemlerin kullanımıyla, dudak çevresinde yayılımı yaygındır (Resim 3). Diğer epidermal bölgelere veziküler sıvının değmesiyle, infeksiyon yayılabilir. Tekrarların önlenmesinde güneşten korunmanın etkisi vardır (8, 13, 15).



**Resim 3:** Rekürrent herpes labialis  
(Prof. Dr. Hakkı Tanyeri'nin arşivinden)

Genital herpes, erkeklerde peniste, kadınlarda serviks, vajen ve perine bölgelerinde veziküloül-

seratif lezyonlarla karakterizedir. Olguların %60-95'i HSV-2'ye bağlıdır. Hastalık herpes virüslerin herhangi birine karşı antikor taşımayan kişilerde daha ağırdır. İnkübasyon dönemi ortalama iki, yedi gündür. Lezyonlar çok ağrılıdır ve çoğu kez ateş, bitkinlik ve bölgesel lenfadenopati ile birlikte. Ortalama üç hafta süreyle lezyonlardan virüs salınımı olur ve bu sürenin sonunda hastalık klinik olarak iyileşir, ancak sakral ganglionlarda latent infeksiyon oluşumu gerçekleşir (16).

### Laboratuvar Teşhisi:

#### 1- Antijen arama yöntemleri:

Bu amaç için yapılabilecek en basit test kuşkulu deri veya mukoza lezyonlarından alınan sürüntülerden hazırlanan preparatları etanol veya metanol ile tespit ettikten sonra Giemsa veya Wright boyası ile boyayarak incelemektir. Bu tür kazıntı örnekleri aynı zamanda immüno floresan veya elektron mikroskopi yöntemleriyle de incelenerek herpes antijenleri içerip içermedikleri araştırılabilir. HSV infeksiyonlarının erken tanısında kullanılan bir başka yöntemde DNA hibridizasyon tekniğidir. Dokulardaki veya hücre içindeki DNA'yı reaktif madde ile işaretli HSV nükleik asit problemleri ile saptama olanağı sağlayan bu yöntemin, doku kültürü kadar duyarlı olduğu bildirilmektedir. Son zamanlarda çeşitli hastalıklarda çok küçük miktarlardaki DNA'yı saptama olanağı sağlayan PCR ( Polymerase Chain Reaction) yöntemi, HSV infeksiyonlarında da kullanım alanı bulmuştur (16-20).

#### 2- Virüs izolasyonu:

İzolasyon için örnek, herpetik lezyonların bulunduğu deri ve konjunktivadan alınır. Herpesvirüsler hücre kültürlerinde 18-72 saat içinde sitopatik etki yaparak çoğalırlar. İzole edilen virüslerin tiplerinin saptanması için floresan ile işaretli monoklonal antikorlar kullanılır (16).

#### 3- Serolojik yöntemler:

HSV'ye karşı oluşan antikorlar, nötralizasyon, kompleman birleşmesi, hemaglutinasyon, indirekt, immüno floresan, RIA (radioimmunoassay), ELISA (enzyme-linked immunosorbent), komplemana bağlı sitoliz ve antikora bağımlı hücresel sitoliz gibi çeşitli serolojik yöntemlerle araştırılabilir (16).

**Tedavisi:**

Asiklovir keratitte ve mukokütanoz infeksiyonlarda etkilidir. Asiklovirin 10-14 gün süre ile oral yoldan 200 mg 5x1 verilmesi en yaygın tedavi yöntemidir. Ancak dissemine infeksiyonlarda bu doz 400-800 mg 5x1 olarak verilebilir. Keratitte ve herpes labialisde %5'lik asiklovir pomadın topikal kullanımı da faydalıdır. Ayrıca pensiklovir ve n-dokosanol kremlerin de etkinliğini bildiren çalışmalar vardır. Ancak bu uygulamanın etkinliği bazen sınırlı olmaktadır. Labial infeksiyonları ancak, sistemik tedavinin gerektiği şiddetli ve/veya tekrarlayan ataklar varsa tedavi etmek mantıklı bir yaklaşımdır. Primer genital herpeste gerek oral gerekse intravenöz asiklovir son derece etkilidir. Ağır hastalık tablosunda veya nörolojik komplikasyonlarda asiklovirin 5 gün süreyle i.v. 3x1 5-10 mg/kg dozunda verilmesi önerilmektedir. Vidarabinin kullanım alanı günümüzde sadece asiklovire dirençli ensefalitler ile sınırlıdır. Foskarnet tüm insan herpes virüslerine ve HIV 'ye karşı antiviral etkiye sahiptir. Foskarnetin etkisi vidarabine göre daha fazla ve yan etkileri daha azdır (16,21-24).

***HHV-3: Varisella-zoster virüsü (VZV):***

Varisella-zoster virüsü, suçiçeğinin (varicella) etkenidir. Suçiçeği daha çok çocukluk yaşlarında görülen, organizma direncini kırarak çeşitli bakteri infeksiyonlarına sebep olan bulaşıcılığı yüksek, döküntülü bir hastalıktır. Primer infeksiyondan sonra dorsal spinal ganglionlarda latent döneme girer. Konak direnci herhangi bir sebeple kritik düzeyin altına düştüğünde, reaktive olan virüs ganglion içinde çoğalır ve hastalık meydana getirir. Virüsün tekrar aktivasyonu, zona (zoster) nedenidir. Erişkinlerde VZV, özellikle bağışıklık sorunları olanlarda ve gebelerde infeksiyona yol açabilir, bu vakalarda deri erüpsiyonu ve pnömonit ya da ensefalitle birlikte yüksek ateş görülebilir (12,25-27). Virüsün reaktivasyonunda rolü bulunan faktörlerden bazıları şunlardır: Hodgkin hastalığı ve diğer malign hastalıklar ve bunlara uygulanan immünosupresif tedaviler, medulla spinalise yapılan irradyasyon ve ağı metal zehirlenmeleri. Normal bir konakta, hümorale ve hücresele immün mekanizmalar hastalığın yayılmasını sınırlar.

Gelişmiş olan herpes zosterin klinik görünümü patognomatiktir ve etkilenen sinirin kütanoz veya ağız içi mukozal dağılımı ile sınırlı, etrafından belirgin olarak ayrılabilen tek taraflı, ülseröz ve vezikülöz lezyonlar halinde ortaya çıkar (28).

Yaygın olarak servikal, trigeminal ve lumbosakral dermatomlar etkilenir. Karakteristik olarak genellikle bir dermatom etkilenir. Oral veya deri lezyonları veya her ikisi birden görünmeden önce genellikle baş ağrısı, pulpitis, kırıklık ve ateşle birlikte ağrı ve hassasiyet prodromal semptomlardır. İki veya dört gün sonra, vezikül kümeleri gelişir ve iki veya üç gün içinde püstül ve ülserler yavaş yavaş gelişir, kabuklarla örtülür. Lezyonlar iki ya da üç hafta kalır. Lezyonların tek taraflı lokalizasyonu herpes zosterin tipik bir özelliğidir. Trigeminal sinirin ikinci ve üçüncü dalı tutulduğunda oral belirtiler meydana gelir. Postherpetik trigeminal nevralkji yaygın bir komplikasyondur (13).

**Laboratuvar Teşhisi:**

Uygun bir viroloji laboratuvarında vezikül sıvısından virüsün izolasyonu yapılabilir. Serolojik tanı için IgM ve IgG türü antikorlar değişik serolojik testler ile tespit edilebilir (29).

**Tedavisi:**

Analjezik ve sedatifler ağrıyı kontrol altına alır (13). Caladril losyon gibi mentollü sulu pudralar kaşıntıya karşı kullanılabilir. Reye sendromu geliştirme olasılığından dolayı aspirin kullanılmamalıdır. Ateş yüksekse aspirin dışında antipiretikler önerilebilir. Vidarabinin yeni lezyonların oluşumunu önlediği ve ateşin süresini kısalttığı bildirilmiştir (25). Asiklovir, dissemine VZV infeksiyonunun morbidite ve mortalitesini anlamlı ölçüde azaltmaktadır. Bu ilaç, oral ya da intravenöz olarak günde 4-5 defa 800 mg dozunda kullanılmalıdır. Bağışıklık sorunları olanlarda veya yenidoğanlarda görülen primer suçiçeği vakalarında, ağır deri lezyonlarının ve komplikasyonların görülme tehlikesi yüksek olduğundan, tedavi gereklidir. Zona, VZV'nin reaktivasyonunu temsil eden ve en çok yaşlı ve bağışıklık sorunları olan hastalarda görülen bir

patoloji olduğundan, erkenden asiklovir kullanılması, yeni vezikül oluşumu dönemini sınırlar (12, 24, 29).

#### HHV-4: Epstein-Barr virüsü (EBV):

Bir sendrom olarak tanımlanan infeksiyöz mononükleozun başlıca etkeni olması yanısıra başta, Burkitt lenfoma ve nazofarenks karsinoma olmak üzere pek çok malignitenin etyolojisinden sorumlu tutulmaktadır. Her yerde bulunan bu virüs, toplumun %90'ından fazlasını enfekte etmiş durumdadır. Tükürükle ve olasılıkla da cinsel ilişkiyle bulaşan EBV, lenforetiküler sistemde çoğalır ve latent dönemini de bu sistemde geçirir. EBV infeksiyonları belirtili seyrettiği nadir çocukluk çağı olgularında lenfadenopati, tonsillit gibi tipik bulguların yanısıra, larenjit, otit, abdominal ağrı ve diyare gibi tipik olmayan tablo ve belirtilere neden olabilir (30).

İnfeksiyöz mononükleoz öncelikle çocukları etkileyen akut infeksiyon hastalığıdır. Ağız belirtileri erken ve yaygındır. Palatinal peteşi, uvulada ödem, gingivitis ve nadiren de ülserler görülür. Generalize lenfadenopati, hepatosplenomegali ve makülopapüler deri döküntüleri yaygındır. Anoreksi, kırıklık, baş ağrısı, yorgunluk ve geç ateş gibi semptomlar klinik belirtilerden önce meydana gelir (13).

Burkitt lenfoma genellikle 2-12 yaş arasındaki çocukları etkileyen, etyolojisinde EBV ile yakın ilişki bulunan, yüksek derecede malign B-lenfosit lenfomadır. %60-70 oranıyla en çok çeneler tutulur. Klinik olarak hızlı büyüyen sert şişlik gözlenir ve bu kemik yıkımı, diş kaybı ve yüz deformasyonuna sebep olur. Aynı zamanda ağrı, parestezi ve geniş ülserasyonlu kitlelerde görülebilir (13).

#### **Laboratuvar Teşhisi:**

1- Hematolojik bulgular: İnfeksiyöz mononükleoz düşünülen bir hastada lökosit sayısı ve periferik kan incelemesi yapılması gereken bir tetkiktir.

2- Heterofil antikorlar: Paul-Bunnell deneyi yapılır.

3- EBV spesifik serolojik testler: İndirekt immüno Floresan ve ELISA gibi testler yapılır.

4- Etkenin araştırılması: Normal bireylerde de virüs atılımı olduğundan virüs izolasyonu tanıda pek değer taşımaz. Organ ve dokularda EBV genomunun PCR ile ya da antijenlerinin immüno blot tekniklerle gösterilmesi daha güvenilir infeksiyon kanıtlarıdır. Ancak bu yöntemlerin hiçbirisi bugün için rutin tanı yöntemleri arasında yer almamaktadır (30).

#### **Tedavisi:**

İnfeksiyöz mononükleoz tedavisi büyük ölçüde destekleyici tedavi şeklindedir. Hastalığın ilk iki, üç haftasında istirahat önerilir. Salisilat ya da parasetamol ateşi düşürmek ve boğaz ağrısını hafifletmek amacıyla önerilebilir. Burkitt lenfomunun tedavisi radyoterapi ve kemoterapidir (13, 30).

#### HHV-5: Sitomegalovirüs (CMV):

CMV, organ nakledilenlerde ve AIDS hastalarında fırsatçı bir patojen olarak gittikçe önem kazanmaktadır. CMV infeksiyonu genellikle asemptomatiktir. Latent infeksiyonla, dokuları istila eden hastalığın birbirinden ayırt edilmesi önemlidir. Örneğin CMV, organ nakledilenlerin idrarlarında yıllar boyu, hastalık olmaksızın bulunabilmektedir. CMV infeksiyonlarının bir bölümü infeksiyöz mononükleoza benzer bir tablo görünümünde olabilir. Organ transplantasyonu yapılan kişilerde ateş, lökopeni, hepatit, pnömoni, özofajit, gastrit, kolit ve retinit gibi çeşitli rahatsızlıklar içeren sendromlara neden olabilir (31,32).

#### **Laboratuvar Teşhisi:**

Virüsün kan, idrar veya boğaz tampon materyali kültürlerinde izolasyonu, haftalarca zaman almasına rağmen, CMV infeksiyonundan şüphe edilmesini sağlayabilir ama izole edilen virüsün patojen etkisinin, diğer yöntemlerle doğrulanması gerekir. İn situ hibridizasyon, enfekte hücrelerdeki CMV'nin gösterilmesinde çabuk sonuç veren basit bir yöntemdir, PCR, bu yöntemin duyarlılığını arttırır (31,32)

**Tedavisi:**

CMV infeksiyonlarının henüz özgül bir tedavisi yoktur. Bu hastalıkların tedavisinde gansiklovir ile bir miktar başarı sağlanmışsa da tedavinin çok zaman geç dönemde başlatılması, etkinliğini sınırlamaktadır (24,31,33).

HHV-6: İnsan Herpesvirüsü 6:

HHV-6 yüksek ateş ve deri döküntüleriyle kendini gösteren altıncı hastalığa (roseola infantum veya exanthem subitum) neden olur (5,34). Ekzantem subitum, bebek ve küçük çocuklarda ateş ve döküntü ile seyreder, hastalık üç, dört gün süren yüksek ateş ve ateşi açıklayacak klinik bulgunun olmaması ve ateşin düşmesini izleyerek yaygın ve kısa süre devam eden makülopapüler döküntülerin görülmesi ile karakterizedir. Hastalık ateş yükselmesi ile birden bire başlar. Hafif üst solunum yolu infeksiyonu semptomları ve servikal lenfadenopati birlikte bulunabilir. Klinik olarak tanı konan olguların % 60-74'ünde HHV-6 saptanabilmektedir. Bazı eksantem subitum olgularında HHV-7 izole edilebilmektedir. Bebeklerin çoğu anneden geçen antikolar nedeniyle yaşamın ilk aylarında hastalıktan korunurlar (35,36).

**Laboratuvar Teşhisi:**

Doku kültüründe üretilir, indirekt immunofloresan gibi serolojik testlerden de faydalanılır. İn situ hibridizasyon kullanılabilir (36).

**Tedavisi:**

Altıncı hastalık kendi kendine düzelen selim bir hastalıktır ve sadece semptomatik tedavi gerekir. Konvülziyon eğilimi olan çocuklarda antikonvülzif proflaksi gerekebilir (35).

HHV-7: İnsan Herpesvirüsü 7:

Herpes ailesinin bu yeni üyesi, 1990'da keşfedilmiştir (1, 2). İlk ele geçen veriler HHV-6 ve HHV-7'nin erken çocukluk döneminde birbirlerinden bağımsız olarak bulaştığı izlenimini

vermektedir. HHV-7'nin insanlarda klinik önem taşıyan bir hastalıkta rol oynayıp oynamadığını ortaya çıkarmak için çalışmalar yapılmaktadır (36, 37).

**Laboratuvar Teşhisi:**

PCR kullanılır (25).

**Tedavisi:**

Gansiklovir kullanılmış, ancak sonuçların başarılı olmadığı bildirilmiştir (25).

HHV-8 Kaposi sarkomuna eşlik eden herpes virüsü (KSHV):

Etyolojisi tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen HHV-8 anjiojenik lezyonlarda bulunur. Böbrek transplantasyonu sonrasında ve AIDS'de gelişen kaposi sarkomunun HHV-8 infeksiyonunun yayılması sonucu olduğu düşünülmektedir (3, 4, 38, 39).

**Laboratuvar Teşhisi:**

HHV-8'in antijenlerine karşı oluşan antikolar, indirekt immunofloresan ile saptanır ve immunoblotlarla teşhis doğrulanır. Hastanın deri örneğinden alınan DNA, PCR ve Southern blot hibridizasyon ile analiz edilir (39).

**KAYNAKLAR:**

1. Peterslund NA: Herpesvirus infection: An overview of the clinical manifestations. Scand J Infec 1991; 78: 15-20.
2. Frenkel N, Schirmer EC, Wyatt LS, Katsafanas G, Roffmann E, Danovich RM, June CH: Isolation of a new herpesvirus from Human CD4+ T-cells. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87 :748.
3. Crispo A, Tamburini M, De Marco MR, Ascierio P, Silvestro P, Ronga D, Tridente V, Desicato S, Carbone S, Fabbrocini G, Spiteri D, Montella M: HHV-8 prevalence, immunosuppression and Kaposi's sarcoma in South Italy. Int J Mol Med 2001; 7: 535-538.

4. Harsch IA, Kraetsch HG, Amann K, Hahn EG, Ficker JH, Konturek PC: Disseminated manifestation of Kaposi's sarcoma in newly diagnosed AIDS in an african female. *Med Sci Monit* 2001; 7: 1303-1306.
5. Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, Josephs SF, Sturzenegger S, Kaplan M, Halligan G, Biberfeld P, Wong-Staal F, Kramarsky B, Gallo GC: Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* 1986; 234: 596-600.
6. Burns CJ, Var M, Diagnostic methods for herpes simplex infection. *Oral Surgery* 1980; 50: 346-349.
7. Timbury CM: Notes on medical virology. Eighth Ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986; 81-88.
8. Tyldesley RW: Oral Medicine. Third Ed. Oxford Univ. Press 1983; 57-59.
9. Tanyeri H, Katiboğlu AB, Ağırbaş E, Yalçın S, Güç Ü, Işık N: Rekürrent herpes simplex virüs infeksiyonu tanısı konan hastalarda IgG alt gruplarının araştırılması. *Dişhek Der* 1996; 20: 92-94.
10. Kökçam İ, Saral Y: Deri ve yumuşak doku infeksiyonları, Felek S: Sistemik infeksiyon hastalıkları içinde. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti İstanbul, 2000; 338-370
11. Tanyeri H, Ağırbaş E, Yalçın S, Katiboğlu B, Güç Ü: Herpes simplex virüs infeksiyonu tespit edilen hastalarda uzun süreli asiklovir kullanımının araştırılması. *J Turkish Oral Maxillofac Surg* 1997;1;1-2: 20-24
12. Main DM, Acut herpetic stomatitits referrals to Ledds Dental Hospital. *Br Dent J* 1989; 166: 14-16.
13. Laskaris G. Pocket atlas of oral diseases. Thieme, New York, 1998
14. Langlais RP and Miller CS: Color atlas of common oral diseases. 2<sup>nd</sup> Ed. Williams and Wilkins, Maryland, 1998.
15. Spruance SL, Overall JC, Kern ER, Kreuger GC, Pliam V, Miller V: The natural history of recurrent herpes simplex labialis. *N Engl J Med* 1977; 297: 69-75.
16. Serter D: Herpes Simpleks virusu infeksiyonları, Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M: İnfeksiyon hastalıkları içinde. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 1996; 737-749.
17. Sillis M. Clinical of enzyme immunoassay in rapid diagnosis of herpes simplex infections. *J Clin Pathol* 1992; 45: 165-167.
18. Cone RW, Hobson AC, Palmer J, Remington M, Corey L: Extended duration of herpes simplex virus DNA in genital lesions detected by the polmerase chain reaction. *J Infect Dis* 1991; 164: 757-761.
19. Kleinschmidt-DeMasters BK, DeBiasi RL, Tyler KL. Polmerase chain reaction as a diagnostic adjunct in herpesvirus infections of the nervous system. *Brain Pathol* 2001; 4. 452-464.
20. Holbrook WP, Gudmundsson GT, Ragnarsson KT: Herpetic gingivostomatitis in otherwise healthy adolescents and young adults. *Acta Odontol Scand* 2001; 59: 113-115.
21. Güç Ü, Tanyeri H, Badur S: Herpes simplex virüs antikorlu tespit edilen hastalarda acyclovir kullanımı ve sonuçları. *İ Ü Diş Hek Fak Derg* 1993; 27: 198-202.
22. Villareal EC: Current and potential therapies for the treatment of herpesviruses infections. *Prog Drug Res* 2001; 1: 185-228.
23. Sawtell NM, Thompson RLO, Stanberry LR, Bernstein DI: Early intervention with high-dose acyclovir treatment during primary herpes simplex virus infection reduces latency and subsequent reactivation in the nervous system in vivo. *J Infect Dis* 2001; 184: 964-971.
24. Villarreal EC: Current and potential therapies for the treatment of herpes-virus infections *Prog Drug Res.* 2003;60:263-307
25. Baysal B: Suçiçeği ve herpes zoster. Felek S: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M: İnfeksiyon hastalıkları içinde. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 1996; 749-753.
26. Levin MJ, Cai GY, Manchak MD, Pizer LI: Varicella-zoster virus DNA in cells isolated from human trigeminal Ganglia. *J Virol.* 2003; Jun;77(12):6979-6987
27. Kennedy PG :Varicella-zoster virus latency in human ganglia. *Rev Med Virol.* 2002; Sep-Oct;12(5):327-334
28. Gülsüm: Ak G, Ünür M, Güç Ü, Köseoğlu M, Erteni N: Sistemik lupus eritematozlu hastada

- herpes zoster, Dişhekimliğinde Klinik 1997; 10;55-57
29. Kurokawa I, Yamamoto M, Kurata T: Varicella zoster virus antigens in epidermis of patients with herpes zoster before and after treatment with acyclovir: an immunohistochemical study. *J Int Med Res* 2001; 29: 198-203.
  30. Arman D: Epstein-Barr virus infeksiyonları (İnfeksiyöz Mononükleoz) Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M: İnfeksiyon hastalıkları içinde. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 1996; 505-511.
  31. Günhan C: Sitomegalovirus infeksiyonları, Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M: İnfeksiyon hastalıkları içinde. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 1996; 532-537.
  32. Zaia JA, Sissons JG, Riddell S, Diamond DJ, Wills MR, Carmichael AJ, Weeks MP, Gandhi M, Rosa CL, Villacres M, Lacey S, Markel S, Sun J: Status of cytomegalovirus prevention and treatment in 2000. *Hematology* 2000; 339-355.
  33. Brennen DC, Storch GA, Singer GG, Lee L, Runeda J, Schnitzler MA: The prevalence of human herpesvirus-7 in renal transplant recipients is unaffected by oral or intravenous ganciclovir. *J Infect Dis* 2000; 181: 1557-1561.
  34. Yamanishi K, Shiraki K, Kondo T, Okuno T, Takahashi M, Asano Y, Kurata T: Identification of human herpesvirus-6 as a caused agent for exanthema subitum. *Lancet* 1990; 335: 1047-1050.
  35. Doğru Ü: Ekzantem Subitum (Roseola Infantum, 6. Hastalık) Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M: İnfeksiyon hastalıkları içinde. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 1996; 736.
  36. Caserta MT, Hall CB: A practitioner's guide to human herpesvirus-6 (HHV-6) and human herpesvirus-7 (HHV-7). *AIDS Patient Care STDS* 1998; 12: 833-842.
  37. Emery VC: Human herpesviruses 6 and 7 in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1357-1360.
  38. Mercader M, Nickoloff BJ, Foreman KE: Induction of human immunodeficiency virus 1 replication by human herpesvirus 8. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 185-789.
  39. Landau HJ, Poiesz BJ, Dube S, Bogart JA, Weiner LB, Souid AK: Classic kaposi's sarcoma associated with human herpesvirus 8 infection in a 13-year-old male: a case report. *Clin Can Res* 2001; 7: 2263-2268.

**Yazışma Adresi:**

Dr. Meltem Koray  
 İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi  
 Ağız, Diş, Çene, Hastalıkları ve Cerrahisi A.B.D.  
 Çapa-34093 / İstanbul  
 Tel: 0212 414 20 20 / 30322  
 Fax: 0 212 531 22 30  
 e-mail: [mkoray@istanbul.edu.tr](mailto:mkoray@istanbul.edu.tr)