

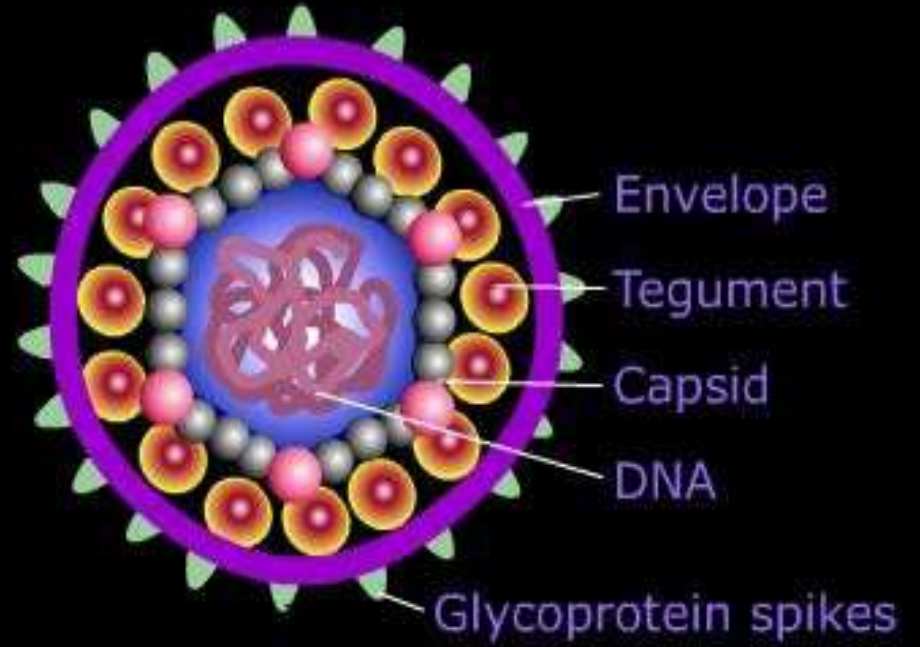
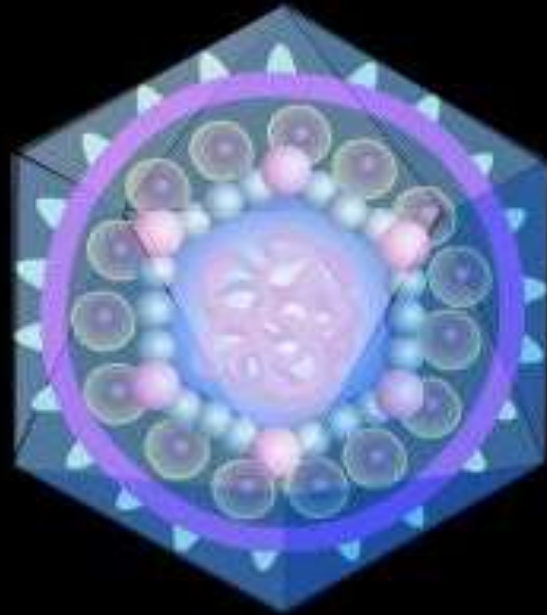
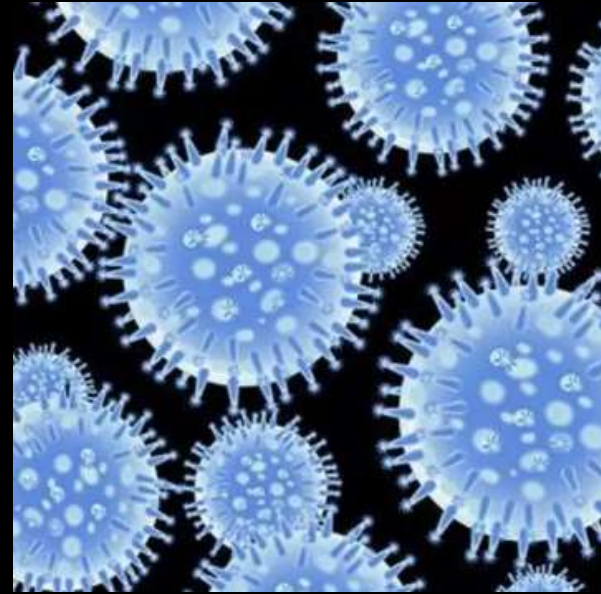
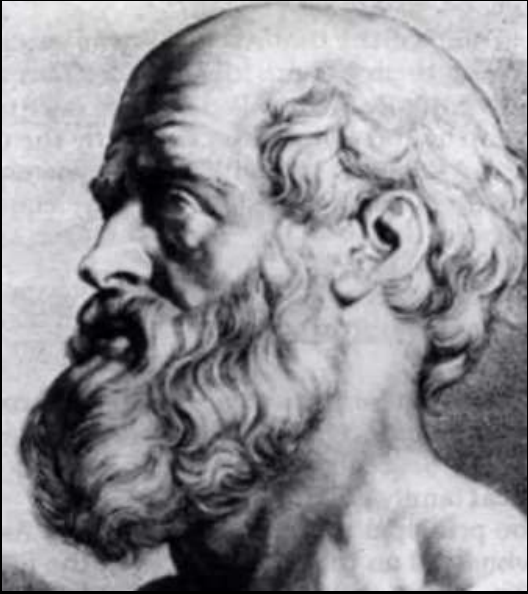
GENİTAL HERPES & OLGULARLA KLİNİK YAKLAŞIM

Dr. Meliha Çağla SÖNMEZER

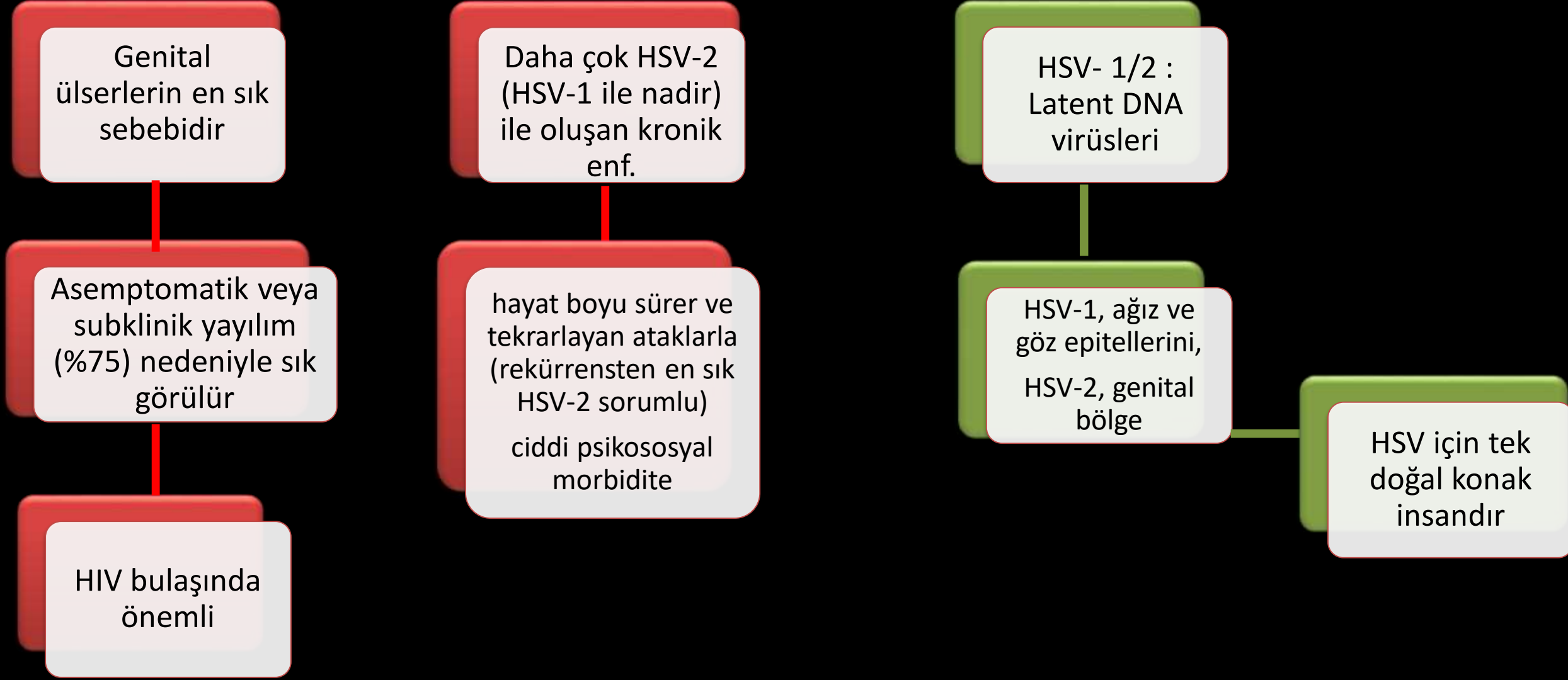
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

caglasonmezer@hacettepe.edu.tr

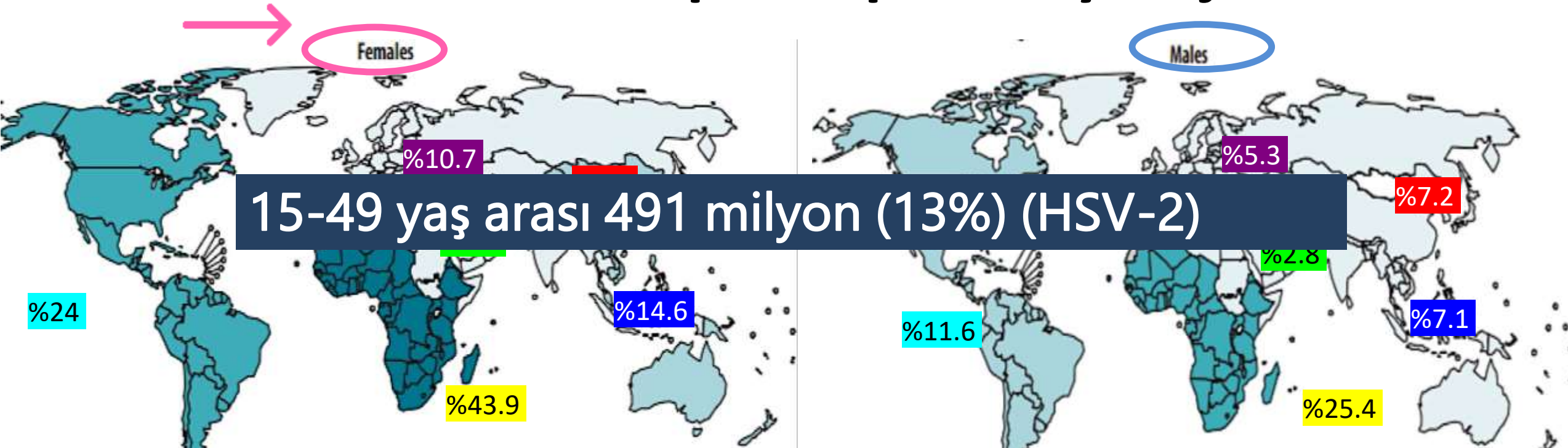
KLİMİK 2024 & 6 Mart 2024 Antalya



Genital Herpes- Tanım

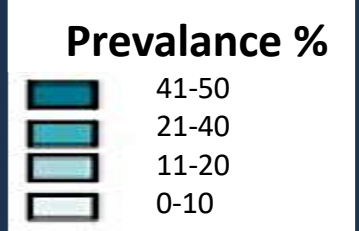


Genital Herpes- Epidemiyoloji



15-49 yaş arası 491 milyon (13%) (HSV-2)

	African Region	Region of the Americas	Eastern Mediterranean Region	European Region	South-East Asia Region	Western Pacific Region
Female Prevalence	43.9%	24.0%	7.6%	10.7%	9.6%	14.6%
Number	102.9 million	57.7 million	12.8 million	22.2 million	48.4 million	65.5 million



	African Region	Region of the Americas	Eastern Mediterranean Region	European Region	South-East Asia Region	Western Pacific Region
Male Prevalence	25.4%	11.6%	2.8%	5.3%	7.2%	7.1%
Number	59.3 million	28.0 million	5.1 million	11.1 million	38.5 million	36.0 million



Genital Herpes- Epidemiyoloji

Puberte sonrası seroprevalans toplumların cinsel yaşam kültürleriyle ve bireylerin cinsel aktivite derecesi ile korele

Genç kadınlar ve ESE' lerde HSV-1' e bağlı anogenital herpes giderek artmaktadır

Genital Herpes- Türkiye'de Seroprevalans Nasıl?

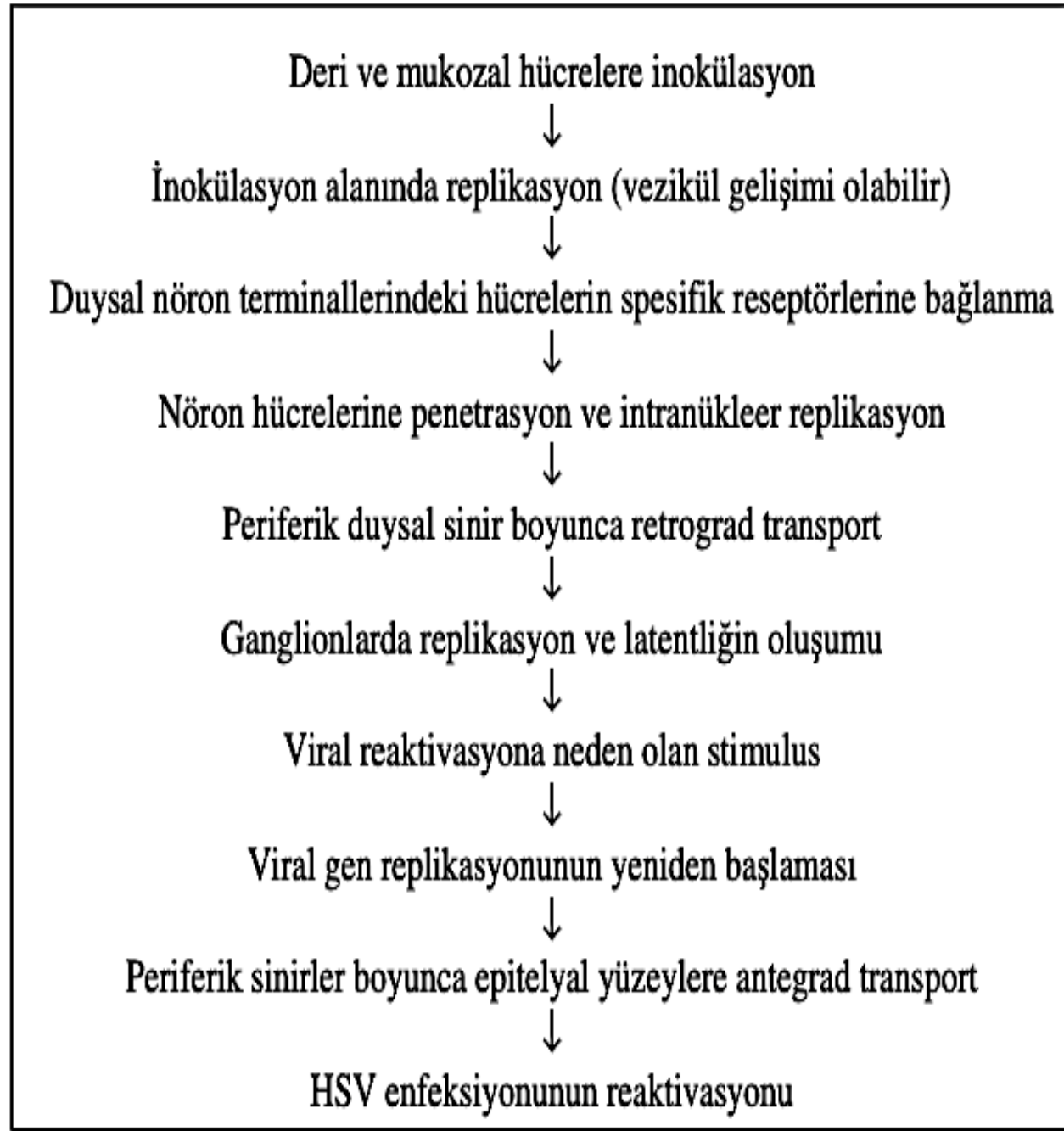
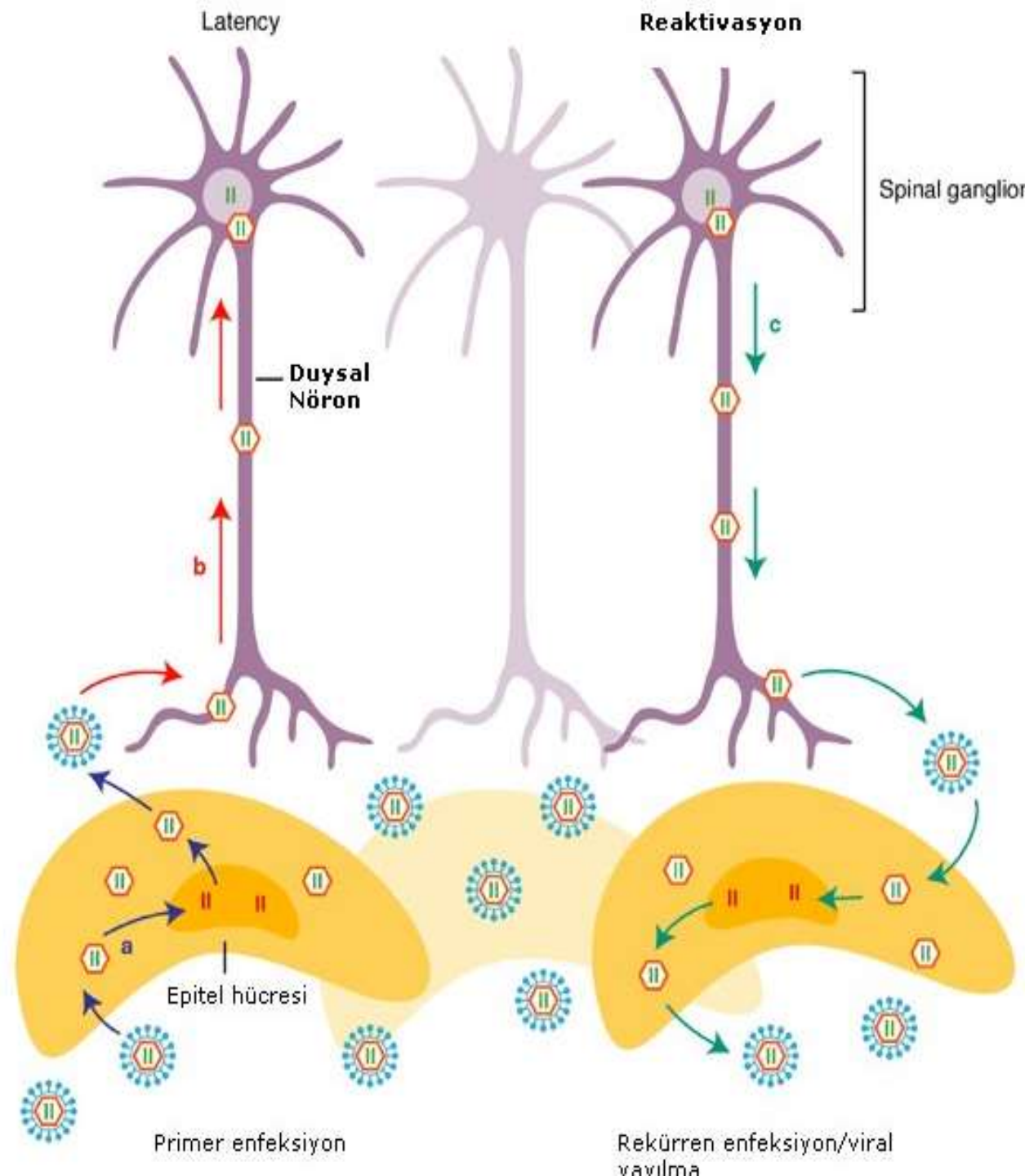
- Kesitsel çalışma-İstanbul
- 2082 serum örneğinde ELISA ile tipe spesifik antikorlar

	N (sayı)	HSV 1 Ig G (%)	HSV 2 Ig G (%)
Cinsel aktif erişkin	725	85.3	4.8
Gebe kadın	200	98	5
Kan bağışçısı	200	96	5.5
Genital siğili olan	110	93.7	17.3
Otel çalışanı	483	97.3	8.3
Seks işçisi	264	99	60

Bulaş



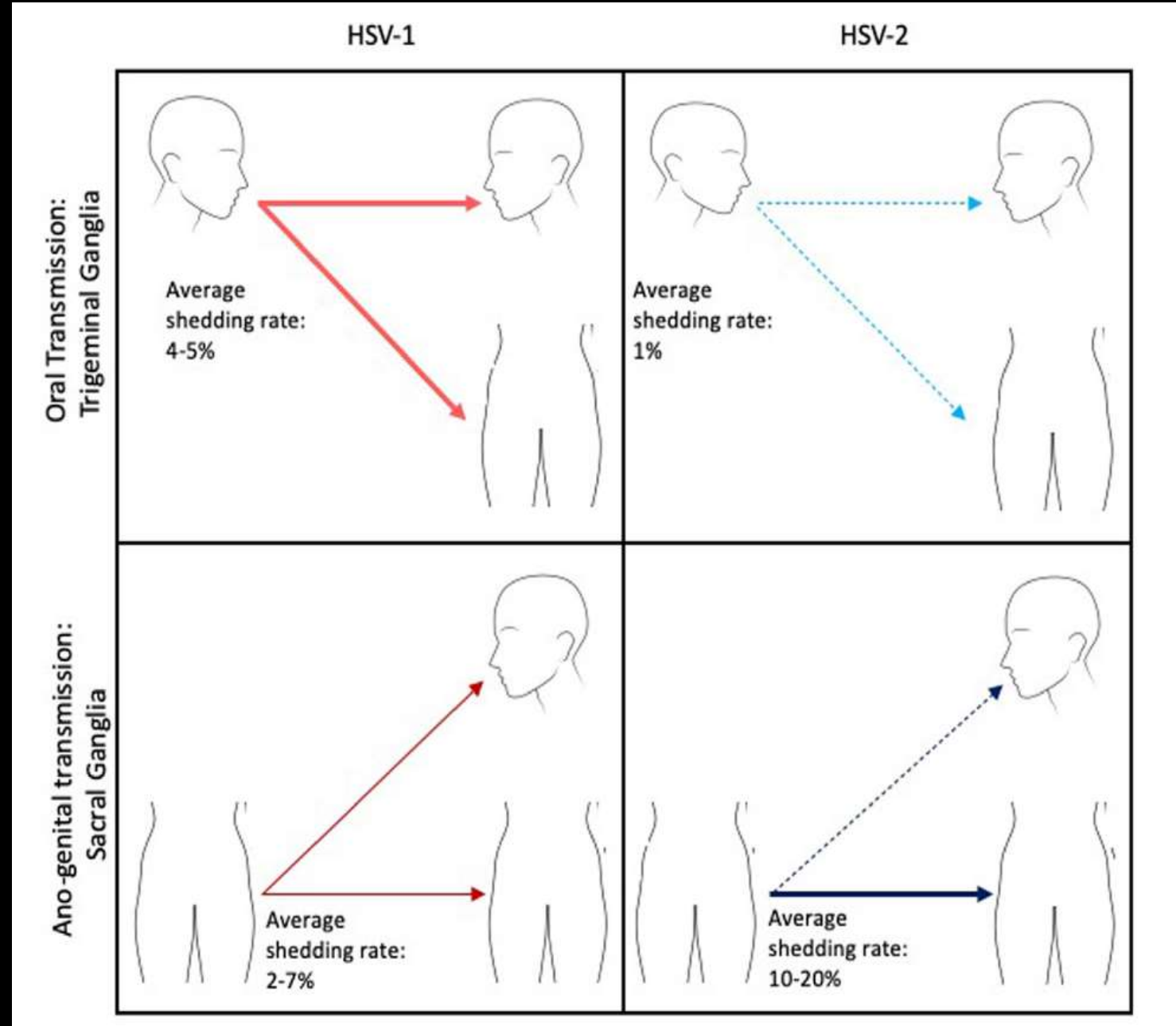
- Genellikle enfeksiyonu olmasına rağmen tipik klinik bulguları olmadığından genital herpes tanısı almamış ya da tanı almış ancak hastalığının asemptomatik döneminde olan kişiler aracılığı ile olmakta
 - Çünkü bu hastalarda lezyonlar olmasa da aralıklı olarak anogenital bölgeden virus dağılımı gözlenmektedir



Tipe Göre Bulaş Olasılığı

Viral saçılım:

- İndeks partnerinde enfeksiyon bölgesine göre değişmekte
- Enfeksiyonun ilk yılında yüksektir ve kişiden kişiye farklılık gösterir.
 - Semptomatik GH öyküsü olan kişilerde ve bağışıklığı baskılanmış kişilerde dökülme oranları daha yüksektir.



Klinik

Disüri, idrar retansiyonu, vajinal akıntı, sistemik semptomlar ve LAP eşlik edebilir

Tipik ağrılı veziküller ve ülsere lezyonlar her hastada saptanmaz

İnkübasyon süresi ~ 4 gün (2-12 gün)

Lezyonların görünmesinden 12-24 saat önce karıncalanma yanma gibi prodromal semptomlar

Vezikül-bül-püstül-ülsere lezyon şeklinde

Ağrılı-birden fazla sayıda-tekrarlayan

Klinik-Primer enfeksiyon



Klinik

Rekürren- tekrarlayan enfeksiyon

Prodromal semptomlar sık

4-6 gün sürer

Primer enfeksiyondan daha hafif seyirli, sistemik semptomlar eşlik etmez

HSV-2 primer enfeksiyonu sonrası daha sık görülür

Semptomatik ilk genital HSV-2 atağı geçiren hastaların hemen tamamı, takiben rekürren genital lezyon atakları geçirirler;

ilk HSV-1 atağından sonraki rekürrensler daha az sıklıktadır.

Klinik-Recurren enfeksiyon



Asemptomatik
enfeksiyon

Klinik

Antikor pozitif –
viral saçılma
yüksek

- yeni enfeksiyonlarda (<2 yıl) en yüksek düzeydedir ve zamanla kademeli olarak azalır
- HSV-2 de HSV-1 ' e oranla daha fazla

Viral bulaşın en
sık olduğu tablo
(çoğu HSV-2 nin
bulaşı)

Viral saçılma en sık;
kadınlarda vulva ve
perianal , erkeklerde
penis deri ve perianal
bölgede olmakta

Antiviral baskılayıcı
tedavi ile viral
saçılma azalmakta
ama tamamen
kaybolmamakta

- Rekürren enfeksiyonlarda olan viral saçılmadan daha kısa süreli

Genital Herpes -Tanı

Klinik tanı: non spesifik ve duyarlılığı düşük

Laboratuar testleri ile desteklenmeli

Virolojik testler

**Viral hücre
kültürü (altın
standart)**

PCR

**Antijen
saptama
(DFA-EIA)**

**Sitoloji
(Tzanck
yayma-pap
smear)**

**Tipe spesifik
serolojik testler**

**HSV-1 ve HSV-2
ayrımı için tipe özel
antikorlar**

**HSV-spesifik-
glikoprotein G1 ve
G2**

Genital Herpes Tanı -Virolojik Testler

Viral hücre kültürü

Sensitivitesi düşük (~%50),
•lezyonlar iyileşmeye başladığında da duyarlılığı hızla azalır

Spesifitesi yüksek (~%100)-
tanıda altın standart

Primer enfeksiyonlarda pozitifliği (%80–90) daha fazla & rekurren enfeksiyonlarda 30%

PCR-HSV DNA

Duyarlılığı viral hücre kültüründen yüksek (~%80)

Sistemik enfeksiyonlarda
(menenjit, ensefalit, neonatal herpes) ilk tercih

HSV'nin kültür ya da PCR ile gösterilememiş olması genital herpes tanısını dışlamaz.

viral saçılma intermittan olduğu için

Genital Herpes Tanı -Virolojik Testler

**Antijen
saptama
(DFA-EIA)**

Semptomatik
olgularda
sensitivitesi
>85%

Hızlı sonuç
(2-12 saat)

İyileşmeye başlayan
lezyonlarda HSV
saptanmasında viral
kültürden iyi

Test tekrarı sadece genital
herpesin son zamanlarda
bulaştığından şüphelenilirse
yapılmalıdır.

**Sitoloji (Tzanck
yayma-pap
smear)**

Spesifite ve
sensitivitesi
düşük

Tanı için
kullanılması
önerilmiyor

Genital Herpes Tanı -Serolojik Testler

Spesifik ve nonspesifik HSV antikoru enfeksiyondan birkaç hafta sonra ortaya çıkar ve sürekli kalırlar

HSV-1 ve HSV-2 ayrımı için tipe özel antikoru bakılmalıdır

- HSV-spesifik-glikoprotein G1 ve G2

HSV-1 ve HSV-2 için immünglobulin (Ig) M testi yapmak,

- IgM testlerinin tipe spesifik olmaması ve
- rekürren genital ve oral herpes ataklarında + olabilmelerinden dolayı yararlı değildir

Herpes düşündüren öykü ve klinik bulgular yoksa bu testler rutin tarama testi olarak önerilmemektedir.

Tipe spesifik HSV serolojik testleri hangi olgularda yararlı?

Rekürren genital semptomlar veya negatif HSV PCR veya kültür ile birlikte olan atipik semptomlar,

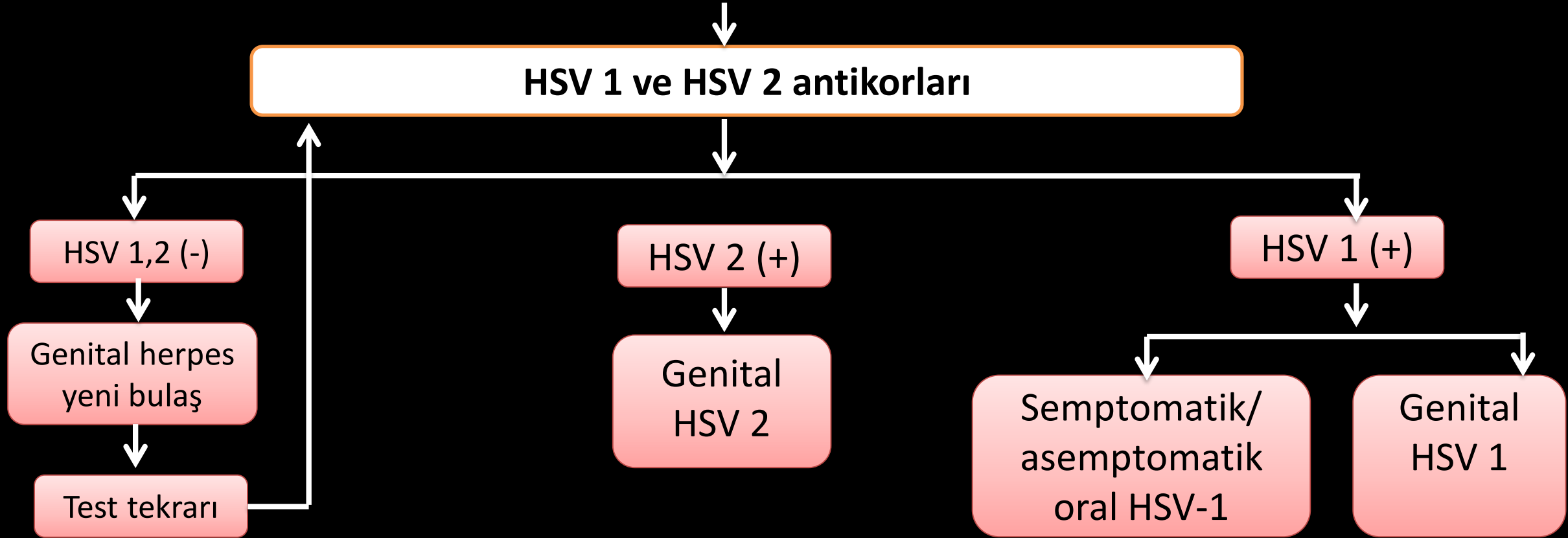
Laboratuvar doğrulama olmaksızın genital herpes klinik tanısı,

CYBH açısından değerlendirilmek üzere başvuran hastalarda (özellikle çoklu cinsel partneri olanlar),

Partnerinde genital herpes olan hasta

HIV enfeksiyonu olanlarda ve ESE'lerde

Tipe Spesifik serolojik Tester Algoritması



Genital Herpes Tedavi

Bulaşmayı azaltmaya yönelik eğitimler tedavinin ayrılmaz bir parçası



Akut atakların tedavisine odaklanırken kronik enf. olduğu unutulmamalı



Tekrarlayan atakların tedavisinde sistemik antiviral tedavi prodromal dönemde ya da ilk gün başlanmalı

Tedavi ile kür sağlanmaz; çünkü sistemik antiviraller

- Latent virüsü eradike etmez
- semptomları iyileştirir, seksüel ve perinatal bulaşı ve tekrarlayan atak sayısını azaltır

Topikal antiviral tedavi klinik etkinliğinin düşük olması nedeniyle önerilmez

Genital Herpes Tedavi

Asiklovir, valasiklovir ve famsiklovir

- Valasiklovir asiklovirin valin esteridir ve oral alımı takiben absorpsiyonu daha iyidir

Oral asiklovirde, valasiklovir ve famsiklovire karşı allerji ve yan etki nadirdir.

Atak tedavisinde benzer etkinlik

- Famsiklovir viral saçılmanın baskılanmasında biraz daha az etkilidir

Genital Herpes Tedavi Algoritması

İLK ATAK

SİSTEMİK ANTİVİRAL TEDAVİ

Asiklovir 3x400/5x200 mg/gün (7-10 g)
Veya
Valasiklovir 2x1 gr/gün (7-10 gün)
Veya
Famsiklovir 3x250 mg/gün (7-10 gün)

HIV ve Sifiliz testleri

RPR + ise ve yeni tedavi almamışsa sifiliz tedavisi ekle

TEKRARLAYAN ATAK

ATAK TEDAVİSİ

Asiklovir 3x400 / 2X800 mg/gün (5 gün)
3X800 mg/gün (2 gün) **Veya**
Valasiklovir 2x500 mg/gün (5 gün)
1x1 gr/gün (3 gün) **Veya**
Famsiklovir 2x125 mg/gün (5 gün)
2x 1000 mg/gün (1 gün)

HIV+ ise enfeksiyon hastalıkları uzmanı ile birlikte değerlendirilmeli

Hastalık hakkında bilgilendirme, kondom kullanımına yönlendirme, partnerin kontrolü gerekirse tedavisi

TEKRARLAYAN ATAK SAYISI

BASKILAMA TEDAVİSİ

Asiklovir 2x400mg/gün
Veya
Valasiklovir 1x500 mg/gün
1x1 gr/gün (>10atak/yıl)
Veya
Famsiklovir 2x250 mg/gün

Olgu-1

- 35 yaşında kadın hasta
- 10 yıldır akkiz immün yetmezlik tanısı ile takipli
- 5 yıl önce gebeliği sırasında ART başlanmış
- 3 yıldır takiplere gitmiyor ve tedavi almıyor
- Başvuru nedeni: Tek taraflı güçsüzlük ve dizartri-
 - Serebral toksoplazmoz tanısı ile TM SXT
- CD4=56 (4%), HIV RNA=917,200 kopya/ml
- ART: Darunavir/ritonavir/TDF-FTC

Olgu-1

- ART başladıktan 3 hafta sonra genital bölgede şiddetli ağrı yakınması ile başvuruyor
- Fizik muayenede
 - sağ ve sol labium majorda yaklaşık 10 adet yüzeysel ağrılı ülsere lezyon
- HSV-2 PCR (+)
- HSV 1 ve 2 Ig G (+)
- **HSV 2 ilişkili IRIS**



Genital Herpes -HIV

HIV ile yaşıyan bireylerde (HiYB) HSV seroprevalansı ~% 50-90

- Peru ve Afrika'da ESE' lerede yapılan kohort çalışmalarında %80-90

Daha uzun süreli ve şiddetli, ağrılı ve atipik olabilir

Rekürrensler sık

Genital Herpes -HIV

Genital saçılması daha fazla

- ART her ne kadar semptomatik genital herpesin sıklığını ve şiddetini azaltsa da, sık rastlanan subklinik saçılma hala devam eder

Genital herpesin klinik bulguları, immünitinin düzelmeye başladığı ART başlangıcının erken dönemlerinde kötüleşebilir- **IRIS**

HIYB lerde ilk değerlendirildikleri dönemde HSV enfeksiyon durumları belli değilse, tipe spesifik serolojik testler önerilebilir

HSV-2 enfeksiyonu olanlarda süpresif antiviral tedavi düşünülebilir.

HSV 2-IRIS

Ülseratif lezyonlarda şiddetlenme ve rekürrenslerde artış

ART başlandıktan sonraki 1. ayda iki kat fazla görülür

CD4<100/mm³ ve asemptomatik anogenital HSV-2 öyküsü önemli risk faktörü

ART sonrası 3-6 ay boyunca viral saçılma ve diğer genital ülser hastalığı sıklığı 2 kat fazla

- Asiklovir alanlarda risk azalır

Tedavi: İntravenöz (IV) asiklovir

Asiklovir 5-10 mg/kg IV, 8 saatte bir, 2-7 gün veya klinik düzelme gözlenene kadar; takiben de toplam tedavi süresi en az 10 gün olacak şekilde oral antiviral tedaviyle tamamlanacak şekilde-Lezyonlar tamamen iyileşene kadar tedavi edilmelidir.

Genital Herpes –HIV & Tedavi

	Asiklovir	Valasiklovir	Famsiklovir
İlk atak	3x400 mg/gün (7-10 gün)	2x1 gr/gün (7-10 gün)	4x250 mg/gün (7-10 gün)
Atak tedavisi	3x400 mg/gün (5-10 gün)	2x1 gr/gün (5-10 gün)	2x500 mg/gün (5-10 gün)
Supresyon tedavisi	2 veya 3x400 mg/gün veya 800 mg/gün	2x500 mg/gün	2x500 mg/gün

Supresif tedavi neden önemli ??

Genital saçılmada
%70-80 azalma

HIYB lerde süpresif anti-HSV
tedavi şüpheli cinsel partnerlere
HIV ya da HSV-2 bulaşma riskini
azaltmaz

Valasiklovir süpresif
tedavisi plasebo ile
karşılaştırıldığında ilk
rekürrenste anlamlı azalma
(median 59 gün & 180 gün)

HIV negatif bireylerde günlük 500 mg
valasiklovir supresyon tedavisi ile
cinsel partnere HSV -2 bulaş
oranında %50 azalma
•HIV pozitif bireylere ait net veri yok

HIV negatif
bireylerde de HIV
bulaş riskini
azaltmaz

Olgu-2

- 40 yaş kadın hasta
- Yeni tanı HIV(+)
- 6 aydır tedavisiz takipte
- Dış merkez:
 - Lezyonlardan alınan viral PCR : HSV-2 (+)
 - 2x1 gr/gün valasiklovir
- CD 4+ : 130 /mm³ HIV RNA: 364000 kopya/ml
- Son 1 aydır olan iyileşmeyen genital ülserler yakınması ile başvuruyor



Antivirale Dirençli HSV

Antiviral bir tedavi alan hastada lezyonlar devam eder ya da tekrarlarsa, asiklovir direnci düşünölmeli ve duyarlılık testi için viral örnek alınmalı

- HIYB lerde prevalansı **%3.8** & HIV (-) olgularda prevalansı **%0.18**
- HIV(-) ama **immünsüpresif hastalarda** asiklovire dirençli HSV'nin gelişmesi olasılığının, günlük süpresif antiviral tedavi alanlarda ataklar sırasında epizodik tedavi alanlarıncinden daha düşük

Risk faktörleri:

- Tekrarlayan HSV infeksiyonu öyküsü
- Daha önceden suboptimal dozda asiklovir/antiviral kullanım öyküsü
- Düşük CD4 sayısı (<50 hücre/mm³)
- İyileşmeyen genital ülser öyküsü

Antivirale Dirençli HSV

Tanı

**Fenotipik
direnç testi**

- İnvitro asiklovir duyarlılığı
- ViroMed lab; IC50≥2 mcg/mL
- Yavaş, zaman alıcı

Tedavi:

Foscarnet

40-80 mg/kg IV, 8 saatte bir, klinik
düzelme olana kadar
Yakın moniterizasyon, BFT takibi

Topikal Imiquimod
%1'lik ve cidofovir jel

Veya intralezyoner
Imiquimod %1'lik ve
cidofovir

Olgu-3

- 27 yaşında erkek hasta, **ESE**
- 2 gündür devam eden **yüksek ateş**, skrotal bölgede ağrı ve su toplayan yaralar
- Mevcut lezyonları 1 hafta önce başlamış
- Genital herpes öyküsü yok
- **Herpes oralis öyküsü var**
- **Multipartneri var**
- Fizik muayene:
 - Skrotumda bilateral, daha çok alt kadrana lokalize, yaygın, yer yer grube veziküler döküntü ve inguinal lenfadenopati



Olgu -3

- WBC: 12000/ mm³ (nötrofil hakimiyeti)
 - ESR: 46 mm/sa
 - VDRL (-)
 - Anti HIV (-)
 - HBsAg (-)/ Anti-HBs (+)
 - Anti-HCV (-)
 - AST: 46 IU/ml – ALT : 90 IU/ml
-
- **HSV-1 Ig M (+) Ig G (+)**
 - HSV-2 Ig M (-) Ig G (+)

Olgu-3

- 5 gün valasiklovir 2x500 mg/g
– Atak tedavisi
- 15 gün sonraki kontrolde
lezyonlarında skarsız tam düzelme

**ESE'lerin ilk anogenital herpes
ataklarından %75-80 HSV-1 sorumlu**



Olgu-4

- RP; 26 yaş kadın hasta; 6 haftalık gebe
- İlk prenatal viziti
- **Kocasının genital herpes öyküsünden dolayı bebeği için endişeli**
 - **26 yaşındaki kocası FP , 8 yıl önce ilk genital herpes epizodunu geçirmiş.**
 - **Başka CYBE öyküsü yok**
 - **Cinsel yönden aktif olduklarından beri HSV lezyonları yok**
 - **Prodromal semptom veya aktif hastalık semptomu yok**
- Genital veya oral herpes öyküsü yok
- 19 yaşında Klamidya tanısı ile tedavi öyküsü haricinde CYBE öyküsü yok
- Son 16 ay boyunca kocasından başka cinsel partneri yok
- Şu aktif semptomu lezyonu muayene bulgusu yok

Ne yapalım?

- RP'nin kocası FP'nin genital herpes öyküsü olduğu göz önüne alındığında, RP'yi genital herpes için tipe spesifik bir serolojik test kullanarak test etmek gereklimi?
Muhtemelen daha önce genital herpes geçirmişsiniz ama asemptomatik seyretmiş olabilir

- RP için hangi diğer CYBE taraması dikkate yapılmalıdır?

RP- Laboratuvar Bulguları

Tipe spesifik serolojik testler:

- HSV-1 Ig G (-) & HSV-2 Ig G (+)

NAAT:

- *Chlamydia trachomatis* (-) & *Neisseria gonorrhoeae* (-)

RPR (-)

Anti- HIV (-)

β -HCG: 6 haftalık gebelik ile uyumlu

Muhtemelen daha önce genital herpes geçirmişsiniz ama asemptomatik seyretmiş olabilir

RP'nin gebeliğinin 6. ayında FP'de genital lezyonlar görülür

- RP ile ilk cinsel birliktelik 16 ay önce; son 1 ay önce
- 8 yıl önce ilk genital herpes epizodunu geçirmiş.
- Başka CYBE öyküsü yok
- Cinsel yönden aktif olduklarından beri HSV lezyonları yok
- Prodromal semptom veya aktif hastalık semptomu yok
- Son 16 aydır RP'den başka cinsel partneri yok
- İlk atak anında veya sonraki ataklarda HSV testi veya tedavisi yok

FP Laboratuvar Sonuçları

- HSV viral PCR:
 - HSV-1 (-)
 - HSV-2 (+)
- NAAT *C.trachomatis*: Negatif
- NAAT *N.gonorrhoeae*: Negatif
- RPR: Nonreaktif,
- DFA: Negatif

FP için uygun atak tedavisi nedir?

Asiklovir 3x400 / 2X800 mg/gün (5 gün)
3X800 mg/gün (2 gün) **Veya**
Valasiklovir 2x500 mg/gün (5 gün)
1x1 gr/gün (3 gün) **Veya**
Famsiklovir 2x125 mg/gün (5 gün)
2x 1000 mg/gün (1 gün)

Olgu 4- izlem

- RP'nin gebelik boyunca genital lezyonu yok
- RP, gebeliğinin son döneminde asiklovir tedavisi açısından değerlendirildi
 - Ancak klinik genital herpes öyküsü olmayan HSV seropozitif kadınlar arasında antiviral tedavinin kullanılmasını destekleyen herhangi bir veri olmadığı için tedavi verilmedi
- Doğum başlangıcında prodromal veya başka HSV semptomları yok ve muayene sırasında lezyon yok
- Doğum eyleminin başlangıcından 14 saat sonra vajinal yolla 3400 gr kız bebek

Olgu-5

23 yaşında
kadın hasta,
evli

29 haftalık
gebe

CYBE hastalık
öyküsü yok

Özgeçmişde
özellik yok

Şikayeti:

Son zamanlarda labialarda ve
pelvik alanlarında
karıncalanma ve yanma
sonrası ülser lezyonlar



Ne yapalım?

Herpes genitalis öyküsü sorgula

Partnerinde öykü ve semptom sorgula

Ne yapalım?



Genital Herpes - Gebelik

Doğum sırasında yenidoğanın herpetik lezyonlardan ve viral saçılmaya maruz kalmasından korunması önemli

Enfekte bir anneden yenidoğana bulaşma riski,

Vajinal doğumla genital herpesin doğuma yakın bir dönemde bulaştığı annelerde %30-50 (PRİMER ENF)

Prenatal rekürrens hikayesi olanlarda veya genital HSV'nin hamileliğin ilk yarısında bulaştığı kadınlarda <%1

Genital Herpes - Gebelik

Tipe spesifik serolojik test önerilebilir

- **Cinsel partnerinde öykü var kendisinde yok**
- Hamilelerde rutin HSV-2 serolojik taraması önerilmemektedir.

Enfekte partnerlerinden hamilelere HSV bulaşma riskini azaltmak için antiviral tedavi etkinliği ile ilgili çalışma yoktur.

Genital herpes hikayesi olmayan HSV seropozitif kadınlarda antiviral kullanımını destekleyen veri yoktur.

Asiklovir hamileliğin her döneminde ve laktasyon dönemlerinde güvenle kullanılabilir.

GEBELİK HAFTASI

< 34 HAFTA

36. Haftadan itibaren asiklovir/valasiklovir tedavisi-sezaryan ile doğum

Doğum sırasında recurren atak olursa

+

Recurren genital herpes tedavisi
Asiklovir 3x400 p.o veya
Valasiklovir 2x500 p.o

-

Vajinal doğum olabilir
Forsepsten kaçının
Neonatal herpes
açısından aile eğitimi

Yenidoğan takibi

Doğum sonrası 24 saatte bebekten HSV PCR

-

Neonatal herpes açısından
aile eğitimi

+

**Semptomatik yenidoğan veya
HSV PCR (+)**

> 34 HAFTA

Primer enfeksiyon tanımı için tipe
spesifik seroloji test planla

Seronegatif

Sezaryanla doğum yaptır

Eğer vajinal doğum olursa
veya 4 saatten uzun süreli
erken membran rüptürü varsa

Doğum sonrası yenidoğandan hızla kan PCR

5. GÜN.YENİDOĞAN-Kan ve BOS HSV PCR-Asiklovir başla

Asiklovir
14 gün-deri-göz
21 gün-SSS

Asiklovir KES

Cinsel Partner Yönetimi

- **Semptomatik**

- Atak tedavisi gibi

- **Asemptomatik**

- Genital lezyon hikayesi sorgula

- Genital herpes semptomlarını tanımak için eğitim

- Tipe spesifik serolojik testler istenebilir

Özetle

- Primer enfeksiyondaki klinik belirtiler genital ve sistemik semptomları içerebilir
- GH, bağışıklığı baskılanmış ve hamile kişilerde atipik ve ciddi klinik belirtilere neden olabilir.
- HSV-1 ve HSV-2 arasında ayırım yapan tipe özgü testler tanıda önemli
- NAAT viral kültüre göre daha duyarlıdır ve genital lezyonlardan GH tanısı koymak için tercih edilen testtir.
- Mümkün olan en kısa sürede antiviral tedaviye başlayın.
- Hamilelikte, primer ve tekrarlayan GH'yi asiklovir veya valasiklovir ile tedavi edin.
- HIV ile yaşayan bireylerde CD4< 200 sayısı İSE ve ART'nin ilk 6 ayı için GH için baskılayıcı tedaviyi düşünün.
- Doğru ve zamanında danışmalık verilmesi hasta sağlığı ve refahı için kritik öneme sahip

TEŐEKKÜRLER

