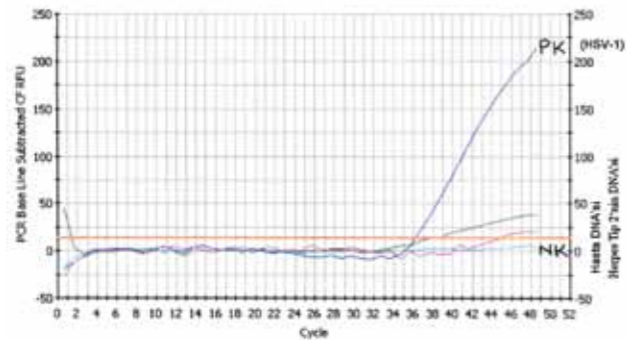


edikten sonra 2x 400 mg/gün dozunda asiklovir ile baskılama tedavisine devam edildi. Kontrol muayenelerine gelmemesi ve kendisine ulaşlamaması nedeniyle hasta daha sonra takip edilemedi.

PCR Yöntemi

Vezikül örneğinden HSV DNA'sı manyetik partikül pürifikasyon teknolojisi kullanılarak BioRobot EZ1(QIAGEN, EZ1 virus Mini Kit, Hilden-Germany) ile elde edildi. HSV DNA'sı PCR ile



Grafik 1. Real-time PCR tekniğinde FAM filtresiyle HSV-1 DNA'sının saptanması



Resim 1. Her iki elde çok sayıda ortalarında vezikül ve püstül bulunan hedef benzeri plak lezyonlar.

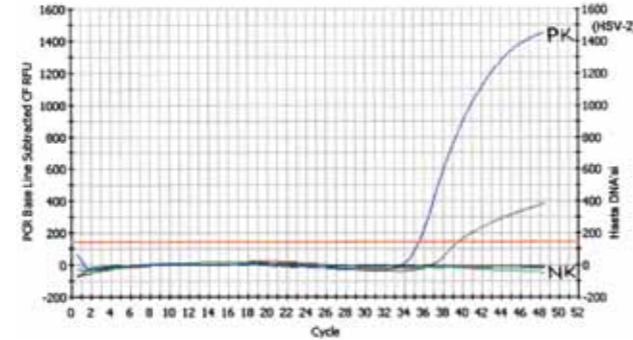
Tartışma

HSV infeksiyonlarının eritema multiforme neden olduğunu düşündüren bazı durumlar vardır. Bunlar; eritema multiformenin genellikle HSV infeksiyonunu takiben gelişmesi, deriden kaynaklanan viral antijenlerin HİEM'e neden olması ve asiklovirle uygulanan profilaktik tedavinin HSV ve HİEM tekrarlamalarını engellemesidir (3). Bunun yanında HSV lezyonu gözlenmeyen hastalarda ise subklinik bir herpes infeksiyonunun HİEM'i tetiklediği ileri sürülmektedir (1,2). Bu nedenle her eritema multiforme atağından önce HSV infeksiyonu beklenmemelidir (3).

Primer veya tekrarlayan HSV infeksiyonu sonrasında gelişen HİEM gelişiminin etyopatogenezi *Aurelian* ve arkadaşları tarafından şu şekilde açıklanmıştır. Buna göre; primer veya tekrarlayan HSV infeksiyonundan sonra HSV DNA'sı makrofajlar tarafından parçalanır ve HSV DNA parçaları endotel

çoğaltıldı (the icylar IQ,v3.Oa ,Bio Rad Laboratories, Hercules-USA) ve genotiplendirildi (Flourion HSV 1-2 QLP 1.1 kiti, İstanbul-Türkiye) (Grafik 1, 2).

Real-time PCR' da HSV genomunun DNA polimeraz geninin 91 bp'lik bölümü diziye özgü primerler kullanılarak çoğaltılmaktadır ve kitin analitik duyarlılığı HSV 1 için 1000 kopya/ml, HSV-2 için 8000 kopya/ml' dir.



Grafik 2. Real-time PCR tekniğinde CY 5 filtresiyle HSV-2 DNA'sının saptanması



Resim 2. Her iki ayakta çok sayıda ortalarında vezikül ve püstül bulunan hedef benzeri plak lezyonlar.

hücrelerinden aksonal transport ile dorsal kök ganglionlarına yayılır. Uzak deri bölgelerinde depolanarak daha sonra keratinositlerde çoğalır. HSV'ye spesifik T lenfositler HSV antijenine cevap verir ve interferon- γ üretilir. Lezyon yerlerinde otoimmün bir döngü oluşur, bunun sonucunda epidermal hücre hasarı başlar (3). *Kokuba* ve arkadaşları da (4) HİEM gelişimine öncülük eden HSV lezyon bölgesinde HSV'ünün makrofajlar tarafından içeri alınarak viral DNA'nın yıkılıp çevre deriye yayıldığını bildirmişlerdir.

PCR deri lezyonlarından alınan örneklerde HSV DNA'sının saptanmasında ve tiplendirilmesinde son zamanlarda kullanılan oldukça duyarlı bir metoddur (2). HİEM lezyonlarında en yüksek oranda saptanan DNA parçası ise polimeraz genidir. Son yıllarda yapılan çok sayıda çalışmada HİEM lezyonlarında HSV DNA'sının varlığı PCR yöntemi kullanılarak gösterilmiştir (3). Bazı çalışmalarda HİEM lezyonlarından sonra iyileşmiş de-

ride 1-3 ay kadar sonra bile viral DNA polimeraz geni PCR ile gösterilmiştir (4). Yapılan bir çalışmada HİEM lezyonlarında HSV DNA parçalarına göre saptanan HSV tipleri araştırılmış ve %67'sinde HSV 1, %28'inde HSV 2 ve %5'inde hem HSV 1 hem de HSV 2 genomu gösterilmiştir. Bu oranın HSV 1 ve 2'nin genel popülasyondaki dağılımına benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir (2). *Aurelian* ve arkadaşlarının (3) yaptığı bir çalışmada ise eritema multiforme olmayan ve HSV lezyonları bulunan 5 hastada ve HİEM lezyonları bulunan 10 hastada lezyonlu deriden alınan örneklerde HSV DNA'sı PCR test tekniği ile araştırılmıştır. Sonuçta sadece HSV lezyonları bulunan hastaların tümünde (5/5-%100) deride HSV DNA'sı saptanırken, HİEM hastalarının 7'sinde (7/10- %70) HSV DNA'sı gösterilmiştir.

Biz olgumuzu lezyonların son birkaç yıldır uçuk sonrası tekrarladığının belirtilmesi nedeniyle son ataktan önce HSV infeksiyonu tarif etmese de HİEM olarak değerlendirdik ve HSV'unun gösterilmesi için eritema multiforme lezyonlarında PCR yöntemiyle HSV DNA'sı araştırdık. Sonuçta HSV' nin hem tip1 hem de tip 2 genotiplerini aynı deri lezyonunda real time-PCR tekniğiyle gösterdik.

Eritema multiforme olguları tekrarlayan ve tekrarlamayan olgular olarak kabaca ikiye ayırırsak, tekrarlayan olguların HSV infeksiyonu ile ilişkisinin daha yüksek (%87) oranlarda olduğu bildirilmektedir (5). Sun ve arkadaşları (2) da buna benzer şekilde tekrarlayan olgularda HSV ilişkisinin %71,4 oranında, tekrarlamayan olgularda ise %27,1 oranında olduğunu bildirmişlerdir. Bizim olgumuz da tekrarlayan eritema multiforme bir olguydu. Benzer bir çalışmayı *Ng* ve arkadaşları (6) 63 eritema multiforme hasta üzerinde yapmışlar ve HSV ile ilişkili tek atakta seyreden eritema multiforme olguların %27'sinde, tekrarlayan HİEM olgularının %60'ında, tek atakla seyreden idiyopatik eritema multiforme olgularının %25'inde ve tekrarlayan idiyopatik eritema multiforme olgularının %50'sinde HSV DNA'sını *nested* PCR yöntemiyle göstermişlerdir.

Asiklovir tedavisi ile hem HSV hem de HİEM lezyonlarının tekrarlaması önenebilir. Ancak hasta uyumsuzluğu veya yeterli doku konsantrasyonuna ulaşamaması durumunda tekrarlamalar gözlenebilir (3). Bizim olgumuz HİEM durumuna bir örnektir. Burada *real-time* PCR' dan eritema multiformenin etyolojisini aydınlatan duyarlı bir teknik olarak yararlanılmıştır. Tekrarlayıcı özelliği nedeniyle HİEM vakalarının tanımlanmasında polimeraz antikorunun immunokimyasal olarak gösterilmesi hastaya yaklaşımda ve dolayısıyla bir polimeraz inhibitörü olarak bilinen asiklovirin profilaktik kullanımında yardımcıdır (3). Dolayısıyla eritema multiforme lezyonlarında herpes virusların saptanması tedavinin planlanmasında yol gösterici olacaktır.

Kaynaklar

1. Odom RB, James WD, Berger TG. *Andrew's Diseases of the Skin*. 9th ed. Erythema and urticaria. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000; 146-171.
2. Sun Y, Chan RKW, Tan SH, Ng PPL. Detection and genotyping of human Herpes simplex viruses in cutaneous lesions of erythema multiforme by *nested* PCR. *J Med Virol* 2003; 71: 423-428.
3. Aurelian L, Ono F, Burnett J. Herpes simplex virus (HSV)-associated erythema multiforme (HAEM): a viral disease with an autoimmune component. *Dermatology Online Journal* 2003; 9: 1.
4. Kokuba H, Imafuku S, Huang S, Aurelian L, Burnett JW. Erythema multiforme lesions are associated with expression of a herpes simplex virus (HSV) gene and qualitative alterations in the HSV-specific T-cell response. *Br J Dermatol* 1998; 138: 952-964.
5. Aslanzadeh J, Helm KF, Espy MJ, Muller SA, Smith TF. Detection of HSV-specific DNA in biopsy tissue of patients with erythema multiforme by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol* 1992; 126: 19-23.
6. Ng PP, Sun YJ, Tan HH, Tan SH. Detection of herpes simplex virus genomic DNA in various subsets of erythema multiforme by polymerase chain reaction. *Dermatology* 2003; 207: 349-353.