

# Gebeliğin İkinci ve Üçüncü Trimestiri Sırasında Herpes simpleks Tip 1 Virüsüne Bağlı Jinjivostomatit: Fetüs ve Hamileliğin Akıbeti

## PRIMARY HERPES SIMPLEX VIRUS TYPE 1 GINGIVOSTOMATITIS DURING THE SECOND AND THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY: FOETAL AND PREGNANCY OUTCOME

Joseph PARDO,<sup>a</sup> Yariv YOGEV,<sup>a</sup> Avraham BEN-HAROSH,<sup>a</sup> Moshe HOD<sup>a</sup> and Jacob AMIR<sup>b</sup>

From the <sup>a</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, Rabin Medical Centre, Beilinson Campus, Petah Tiqva and Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel, and <sup>b</sup>Department of Paediatrics C, Schneider Children's Medical Center of Israel, Petah Tikva Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, ISRAEL

© Pardo J, Yogev Y, Ben-Haroush A, Hoda M and Amir J. Primary Herpes Simplex Virus Type 1 Gingivostomatitis During the Second and Third Trimester of Pregnancy: Foetal and Pregnancy Outcome. *Scand J Infect Dis* 2004;36:179-181.

### Özet

Gebelik sırasında ortaya çıkan primer herpetik jinjivostomatit, kesin tedavi kuralları bulunmayan ve nadir görülen bir hastalıktır. Bu yayında, gebelik sırasında ortaya çıkan 4 primer herpetik jinjivostomatit olgusu sunulmuş ve konuya ilişkin literatür incelenmiştir. Tüm olgularda tanı, klinik bulgulara, seroloji ve kültür sonuçlarına göre konulmuştur. Hastalardan ikisine damar yoluyla rehidrasyon yapılmıştır. İki olguya önerilen asiklovir reddedilmiştir. Literatürdeki bulgularla (6 olgu) uyumlu olarak, 4 olgu normal doğum yapmış ve bebeklerde herhangi bir sorun görülmemiştir. Gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde gelişen herpetik jinjivostomatitin, fetüs üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığı düşünülmektedir. Bu enfeksiyonun hamilelikteki riskini tanımlamak için daha çok veriye gereksinim vardır.

### Abstract

Primary herpetic gingivostomatitis during pregnancy is a relatively rare phenomenon with no clear management guidelines. We describe 4 cases of primary herpetic gingivostomatitis during pregnancy and review the literature. The diagnosis in all cases was based on clinical manifestations and serology and culture findings. Two of the women received intravenous rehydration. Acyclovir, offered in 2 cases, was refused. Delivery was normal in all 4 cases, with good neonatal outcome, similar to findings in the literature (6 cases). Herpetic gingivostomatitis in the second and third trimester of pregnancy does not appear to be associated with adverse foetal effects. More data are needed to define the risk of this infection during pregnancy.

Türkiye Klinikleri J Microbiol-Infec 2004, 3:57-61

İnsanlarda, tip 1 herpes simpleks virüsünün (HSV-1) etken olduğu primer mukokütanöz enfeksiyon, özellikle bağışıklığı sağlam çocuklarda jinjivostomatit ile seyrederek. Ancak, bu enfeksiyonun erişkinlerde görülebildiğine ve ağız lezyonu olsun veya olmasın, genital bulgularla da ortaya çıkabileceğine dair raporların sayısı, giderek artmaktadır.<sup>1</sup> Gebelik sırasında herpetik jinjivostomatit nadir görülen bir durumdur ve tedavisine ilişkin kesin öneriler bulunmamaktadır.

Gebe kadınların yaklaşık %30'u, hamileliğin başlangıcında HSV-1 seronegatif ve %2-3'ünde, gebelik sırasında primer HSV-1 enfeksiyonu gelişir.<sup>2,3</sup> Yapılan çalışmalar, HSV tip 2 ile oluşan enfeksiyonun, anneden bebeğe in utero geçip (200.000 gebelikten 1'inde), çoğul organ tutulumu ile seyreden ve prognozu kötü olan yaygın bir enfeksiyona yol açtığını göstermiştir.<sup>4</sup> HSV-1 enfeksiyonunun maternal-fetal geçişinin görece riski çok az bilinmektedir, bunun nedeni kısmen, gebelik sırasındaki primer HSV-1 enfeksiyonuna ilişkin çalışmaların yeterli olmamasıdır.

Bu çalışmada, gebelik sırasında ortaya çıkan 4 primer herpetik jinjivostomatit olgusu sunulmuş ve konuya ilişkin literatür incelenmiştir.

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Jacob AMIR  
Department of Paediatrics C, Schneider Children's  
Medical Centre of Israel, 14 Kaplan Street,  
Petah Tikva, ISRAEL  
amirj@clalit.org.il

## Hastalar ve Yöntemler

Rabin Tıp Merkezi Perinatal Birimi'nin Gebelikte Enfeksiyonlar Merkezi'ndeki dosyalar, 1996–2001 yılları arasında herpetik jinjivostomatit şüpheli tüm olgular için değerlendirmeye alınmıştır. Tanı, klinik bulgular ve laboratuvar çalışmalarıyla konulmuştur. Tipik klinik bulgular, ateşli hastalık, dil veya dudaklarda, yanak ve dış eti mukozasında ağrılı oral lezyonlar ya da ağız çevresinde ağız dışı lezyonlar ve servikal lenfadenopatiyi kapsamaktadır. Aktif lezyonu olan 2 hastadan, viral kültür için sürüntü örneği alınmıştır. Virüs, önceden tanımlandığı şekilde izole edilip, tiplendirilmiştir.<sup>5</sup> Tüm serolojik örnekler, glikoprotein gG1 (HSV-1) ve gG2 (HSV-2) antijenlerinin kullanıldığı ticari bir tipe özgül enzim işaretli immün deney (Gull Laboratories, Utah, ABD) ile incelenmiştir.

'Jinjivostomatit ve gebelik', 'HSV-1 ve gebelik' ya da 'herpes ve gebelik' anahtar kelimeleri kullanılarak, diğer gebelikteki herpetik jinjivostomatit olguları için bir Medline taraması yapılmıştır.

## Klinik Olgular

### 1. Olgu

Otuziki yaşında bir kadın, ilk gebeliğinin 17. haftasında, ağzında aftöz ülserler, diş etlerinde şişme ve 7 gündür süren ateş nedeniyle, Gebelikte Enfeksiyonlar Merkezi'ne gönderilmiştir. Yiyip içemediği için 2 kg, kilo kaybettiğini belirten hastanın fizik bakışında, servikal lenf bezlerinde büyümenin yanı sıra, dil, farinks ve üst dudığında aftöz ülserler olduğu görülmüştür. Spekulumla yapılan pelvik muayenede herpes enfeksiyonu veya servisit lehine bir kanıt bulunamamıştır.

Serolojik testler, HSV-1 IgM antikorlarının olumlu, IgG antikorlarının ise olumsuz olduğunu ortaya koymuş; 4 hafta sonra tekrar edilen testte IgG antikorlarının olumlu olduğu (1:256) görülmüştür. Hastaya asiklovir ile tedavi önerilmiş, fakat hasta fetüsün sağlığı konusundaki endişesi nedeniyle tedaviyi reddetmiştir. Hastanın belirtileri daha sonra düzelmiştir.

Hastadan, fizik bakı, fetal kalp atımı görüntülenmesi ve intrauterin gelişim, fetal yapı gelişimi, baş çevresi ölçümü ve biyofiziksel ölçüm açısından tam ultrasonografik değerlendirme için ayda bir merkeze gelmesi istenmiştir. İzlem sırasında tüm bulgular normal seyretmiştir. Hasta, gününde sağlıklı bir erkek çocuk dünyaya getirmiştir. Bebeğin doğum kilosu 3250 gr bulunmuştur ve ilk fizik bakışında kayda değer bir bulgu saptanmamıştır. Bebekten alınan kanda HSV IgM antikorlu olumsuz bulunmuştur. Çocuğun 6. aydaki gelişimi normal olarak değerlendirilmiştir; 6. yaşında ise annesi, çocuğunun sağlıklı olduğunu ve okula başladığını bildirmiştir.

### 2. Olgu

Yirmidört yaşında bir kadın hasta, Gebelikte Enfeksiyonlar Merkezi'ne, ilk gebeliğinin 21. haftasında, 3 gündür devam eden 38.5°C ateş ve boğaz ağrısı yakınmalarıyla başvurmuştur. Fizik bakışında, dil, farinks ve üst dudakta aftöz ülserler ve servikal lenf bezlerinde büyüme saptanmıştır. Spekulum ile yapılan pelvik muayenede, herpes enfeksiyonu veya servisit lehine bulgu gözlenmemiştir. Hasta yiyip içemediğinden, rehidratasyon için hastaneye yatırılmıştır. Hastanın, herpes simpleks virüsüne bağlı enfeksiyon geçirme öyküsü yoktur.

Ağızdaki lezyonlardan HSV-1 izole edilmiş ve 3 hafta sonra HSV-1 (IgG-1:512) serolojik testi pozitif bulunmuştur. Hasta teratojenik etkilerden çekindiği için asiklovir ile tedaviyi reddetmiştir. Hastanın ateşi 4 gün daha devam etmiş ve bu süre içinde veziküller hastanın ağızından çenesine doğru ilerlemiştir. Hastaneye yatışın 6. gününden sonra durumu düzelmeye başlamış ve 10. günde yiyip içebilir hale gelmiştir.

Doğuma kadar 2 haftada bir yakından fetal izlem yapılan olgu, gebeliğin 39. haftasında sağlıklı bir erkek çocuk dünyaya getirmiştir. Bebeğin doğum kilosu 3160 g bulunmuş ve ilk fizik muayenede kayda değer bir bulgu saptanmamıştır. Çocuğun, 12 aylık izlem boyunca her yönüyle sağlıklı olduğu ve HSV enfeksiyonu lehine hiçbir bulgusunun olmadığı saptanmıştır.

### 3. Olgu

Sağlıklı çocuk kliniğinde çalışan 32 yaşındaki bir hemşire, ikinci gebeliğinin 34. haftasında, 4 gün önce başlayan boğaz ağrısı, ateş ve yeme içme zorluğu ile merkezimize başvurmuştur. Hastanın 3 yaşındaki oğlunun, Pediatri Gündüz Bakım Ünitesi'nde, 8 gündür, doku kültürüyle tanımlanan HSV-1 jinjivostomatiti nedeniyle izlenmekte olduğu öğrenilmiştir.

Olgu, damar içi yoldan rehidratasyon amacıyla yatırılmıştır. Spekulum ile yapılan pelvik muayenede, herpes enfeksiyonu veya servisit lehine bulgu saptanmamıştır. Daha sonra ağızdaki lezyonlardan HSV-1 izole edilmiştir. Başlangıçta yapılan serolojik testlerde HSV-1 IgM olumlu, IgG olumsuz; 3 hafta sonra tekrarlanan testlerde ise HSV-1 IgG (1:256) bulunmuştur. Doğuma kadar 2 haftada bir fetal izlem yapılan olgu, 5 hafta sonra sağlıklı bir erkek çocuk dünyaya getirmiştir. Bebeğin doğum kilosu 2950 g bulunmuştur. Çocuğun, 3 yıllık izlem süresi boyunca sağlıklı olduğu ve HSV enfeksiyonu bulgusu olmadığı belirlenmiştir.

### 4. Olgu

Yirmialtı yaşında bir kadın hasta, ilk gebeliğinin 16. haftasında, 5 gün önce başlayan oral lezyonlar ve ateş nedeniyle merkezimize başvurmuştur. Fizik muayenede, ağız mukozasında ve dilde aftöz ülserler görülmüş; diş etlerinin şiş ve kızarıklık olduğu ve kolaylıkla kanadığı belirlenmiştir. Servikal bölgede, lenf bezlerinin çift taraflı büyümüş ve hassas olduğu saptanmıştır. Spekulum ile yapılan pelvik bakıda, herpes enfeksiyonu veya servisit lehine bulgu saptanmamıştır. Ağızdan sıvı alamayan hasta, damar içi yoldan rehidratasyon amacıyla 2 gün boyunca hastaneye yatırılmıştır. Konvalesans döneminde yapılan serolojik incelemede, HSV-1 IgM olumlu, IgG olumsuz (>1:64), HSV-2 IgG ise olumsuz bulunmuştur. Yapılan izlemde, sınırda intrauterin gelişme geriliği dışında fetal anomali lehine ultrasonografik bulguya rastlanmamıştır. Olgu, 38. haftada 3600 g ağırlığında sağlıklı bir kız çocuğu dünyaya getirmiştir. Bebeğin 18 aylıkken yapılan muayenesinde hiçbir anomali saptanmamıştır.

### Tartışma

Gebelik sırasında gelişen primer herpetik jinjivostomatit hakkında çok az yayın vardır (Tablo 1). Maternal enfeksiyonun taşıdığı risklerin açıkça anlaşılması, doktorların, anne ve fetus için en uygun yaklaşımı ve izlem şeklini belirlemeleri açısından yararlı olacaktır.

Granat ve ark., gebeliğin ilk yarısındaki akut primer herpetik jinjivostomatitli 3 olgu tanımlamışlardır.<sup>6</sup> Bu kadınlardan ikisi, zamanında normal bebekler dünyaya getirmiş, birinde ise 21. gestasyon haftasında terapötik abortus yapılmıştır. Tahliye edilen bebekte sağ hipoplastik hemiserebrum olduğu saptanmıştır. Yazarlar, beyin dokusunun histolojik incelemesinde yangısal bulguların olmaması nedeniyle, bu malformasyonun, maternal enfeksiyona bağlı olmadığına kanaat getirmişlerdir. Plasentada saptanan orta düzeyde yaygın desidüit ve fokal villit görüntüsünün, maternal viremiye bağlı olabileceği ve fetusün, muhtemelen plasental bariyer nedeniyle etkilenmemiş olduğu düşünülmüştür. Ancak, bu bulguların rastlantısal olması da olasıdır.<sup>6</sup>

Landthabar ve Eberth-Willerhausen, gebeliğin 35. haftasında ortaya çıkan ve asiklovir ile tedavi edilen bir herpetik jinjivostomatit olgusu tanımlamışlardır.<sup>7</sup> Bu olgu, 4 hafta sonra sağlıklı bir bebek dünyaya getirmiştir. Brown ve ark., gebelik sırasında herpes simpleks enfeksiyonu geçiren 94 hasta arasından, 2 primer herpetik jinjivostomatit olgusunu tanımlamışlardır.<sup>2</sup> Bu olguların her ikisi de iyi sonuçlanmıştır.

Sunulan bu makalede, gebelik sırasında primer herpetik jinjivostomatit geçiren 4 hasta ele alınmıştır. Olguların tümü, literatürdeki diğer hastalarda olduğu gibi, normal doğum yapmış ve bebeklerinde herhangi bir sorun görülmemiştir (Tablo 1). Hastalığın patogenezi göz önüne alındığı takdirde, bu bulgular şaşırtıcı değildir. Ağız mukozası, HSV-1 virüsleri için bir giriş yolu oluşturmaktadır. Enfeksiyon jinjivada başlar ve enfekte hücrelerde nekroz ve yerel yangı bulguları ile karakterizedir. Doku kültürü yöntemi ile araştırıldığında, anlamlı düzeyde vireminin bulunmadığı, fakat polimeraz zincir reaksiyonu ile geçici viremi saptanabildiği

**Tablo 1.** Gebelik sırasında primer HSV-1 jinjivostomatiti.

Kaynaklar	Annenin yaşı (yıl)	Enfeksiyon sırasında gestasyon yaşı (haftalar)	Doğum zamanı	Doğum kilosu (g)	HSV-1enfeksiyonu tanısı	Bebekte anomali
Landthaler and Eberth-Willershausen, 1985 (7) Granat ve ark., 1986 (6)	32	35	39 hafta	5500	Seroloji ve klinik görünüm	Yok
1. Olgu	32	11	Zamanında	3250	Viral kültür ve klinik görünüm	Yok
2. Olgu	27	16	Zamanında	4300	Serolojik ve klinik görünüm	Yok
3. Olgu	22	17	21. hafta; terapötik abortus	380	Viral kültür ve klinik görünüm	Hipoplastik Rt serebral hemisfer <sup>a</sup>
Brown ve ark., 1997 (2)						
1. Olgu	MD <sup>b</sup>	MD <sup>b</sup>	Zamanında	MD <sup>b</sup>	Seroloji	Yok
2. Olgu	MD <sup>b</sup>	MD <sup>b</sup>	Zamanında	MD <sup>b</sup>	Seroloji	Yok
Bu çalışma						
1. Olgu	32	17	38. hafta	3250	Seroloji ve klinik görünüm	Yok
2. Olgu	24	21	39. hafta	3160	Seroloji ve viral kültür	Yok
3. Olgu	32	34	39. hafta	2950	Viral kültür ve seroloji	Yok
4. Olgu	26	16	38. hafta	3600	Seroloji ve klinik görünüm	Yok

<sup>a</sup>Histolojide inflamatuvar belirti yok.

<sup>b</sup>Ulaşılamadı.

gösterilmiştir.<sup>8</sup> Enfeksiyonun ilk haftasından sonra bir bağışık yanıt gelişir; bu yanıt, viral yayılımı önlemek açısından gereklidir. Bağışık yetmezliği olan hastalarda virüs replikasyonunun devam etmesi viremiyle sonuçlanabilir. Buna bağlı olarak, gebe kadınlarda, primer herpes simpleks virüsü enfeksiyonu, genellikle bağışıklığın orta derecede baskılandığı, gebeliğin son yarısında yayılım gösterir. Primer oral veya genital enfeksiyonların yayılımı, klinik lezyon bulunmasa da söz konusu olabilir. Ancak, hastalığın yerel olma özelliği sayesinde, serokonversiyon doğumdan önce tamamlandığı taktirde, gebeliğin sonucu etkilenmeyecektir.<sup>2</sup>

HSV enfeksiyonunun tedavisinde üç ilaç özellikle yararlıdır: Asiklovir, valasiklovir ve famsiklovir. Bunların üçü de viral replikasyonu önleyen nükleozit analoglarıdır. En sık kullanılan ilaç olan asiklovir, Food and Drug Administration (Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından B Kategorisi ilaç olarak kabul edilmektedir; bir başka deyişle, ilaçla yapılan hayvan deneylerinde fetal riskin olmadığı saptanmıştır. Asiklovir Gebelik Kayıt Dairesi, 1998'de, asiklovirin kullanıldığı 739 gebelik bil-

dirmiştir. Bu hastalardan, 9 anomalili bebek doğmuş ancak anomalilerin ayırıcı bir özelliği saptanmamıştır. Bu durum, asiklovirin teratojenik etkisi olmadığını göstermektedir. Asiklovir, HSV DNA polimerazı, rekabete dayanan bir şekilde baskılar ve DNA zincirinin uzamasını sonlandırır. Bu ilaç, ağızdan, damar içi yoldan veya yüzeysel olarak uygulandığında aynı etkiyi gösterir. Ancak, enfekte olmuş yenidoğanlarda, sadece damardan uygulamanın, morbidite ve mortalitede azalma sağladığı gösterilmiştir.

Herpetik jinjivostomatitli gebe kadınlarda antiviral tedavinin, virüs atılımını azaltmadaki yararları hakkında veri yoktur.

Sonuç olarak, bu makalede sunulan, gebeliğin 2. ve 3. trimestirinde ortaya çıkan maternal herpetik jinjivostomatit konusunda edinilen deneyim, literatürde tanımlanan olgularla birlikte değerlendirildiğinde, bu enfeksiyonun, fetal akıbet üzerinde istenmeyen bir etkisinin olmadığı söylenebilir. Ancak, gebelikte bu enfeksiyonun riskini tahmin etmek için daha çok veriye gereksinim vardır.

**KAYNAKLAR**

1. Arvaja M, Lehtinen M, Koskela P, Lappalainen M, Paavonen J. Serological evaluation of herpes simplex virus type 1 and 2 infection in pregnancy. *Sex Transm Infect* 1999;75:168-71.
2. Brown ZA, Selke S, Zeh J, Kopelman J, Maslow A, Ashley RL, et al. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med* 1997;337:509-15.
3. Katz J, Marmary I, Ben-Yehuda A, Barak S, Danon Y. Primary herpetic gingivostomatitis: no longer a disease of childhood? *Community Dent Oral Epidemiol* 1991;19:309.
4. Hutto C, Arvin A, Jacobs R, Steele R, Stagno S, Lyrene R, et al. Intrauterine herpes simplex virus infections. *J Pediatr* 1987;110:97-101.
5. Isacsohn M, Smetana Z, Ronen ZZ, Raveh D, Diamant Y, Samueloff A, et al. A sero-epidemiological study of herpes virus type 1 and 2 infection in Israel. *J Clin Virol* 2002;24:85-92.
6. Granat M, Morag A, Margalioth EJ, Leviner E, Ornoy A. Foetal outcome following primary herpetic gingivostomatitis in early pregnancy. Morphological study and updated appraisal. *Isr J Med Sci* 1986;22(6):455-9.
7. Landthaler M, Eberth-Willershausen W. Behandlung einer gingivostomatitis herpetica mit acyclovir (Zovirax) bei einer patientin im letzten schwangerschaftsrittel. *D Hautarzt* 1985;36:478-80.
8. Halperin SA, Shehab Z, Thacker D, Hendley JO. Absence of viraemia in primary herpetic gingivostomatitis. *Pediatr Infect Dis* 1983;2(6):452-3.

*Orijinal İngilizce şeklinde Türkiye Klinikleri tarafından tercüme edilmiştir. Türkçeye tercümesinin doğruluğundan Türkiye Klinikleri sorumludur, Taylor&Francis sorumluluk kabul etmemektedir. Translated by Türkiye Klinikleri Publishing House from the original English language version. Responsibility for the accuracy of the translation in the Turkish language rests solely with Türkiye Klinikleri Publishing House and is not the responsibility of Taylor&Francis.*