

HERPES B VİRÜS (MAYMUN HERPES) İNFEKSİYONU

HERPES B VIRUS (MONKEY HERPES) INFECTION

Yusuf ÖZBAL

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

Anahtar Sözcükler: Maymun B virüs, zoonotik hastalık

Keywords: Monkey B-virus, zoonotic disease

Geliş: 24 Ekim 2007

Kabul: 09 Kasım 2007

ÖZET

İnsanlar için zoonotik önemi olan makak maymunların herpes B virüsü, *Herpesviridae* ailesinin *Alphaherpesvirinae* alt familyasında yer alan *Simplexvirus* cinsinin bir üyesidir ve HSV-1 ile HSV-2'ye çok benzer. Makakların çoğu hastalık belirtisi görülmezsizin herpes B virüsünü taşırlar. Herpes B virüsünün bulaşması maymunlarla temasla (ısırık, tırmalama), deneysel veya hayvanat bahçelerinde çalışma sırasında olur. Makaklardan hazırlanan hücre kültürlerindeki virüslerde infeksiyon kaynağı olabilir. Herpes B virüs infeksiyonlu insanların %90'ından fazlasında ensefalit ve myelit gelişir, fatalite oranı %80'dir. Diğer maymun türlerin aksine, herpes B virüsü ile temastan sonra rezüs maymunlarında ensefalit ve myelit gelişmez. Tanı için günümüzde ELISA ile antikor arama, hücre kültürü ile virüs izolasyonu, PCR ile viral DNA belirleme yöntemleri sıklıkla uygulanmaktadır. Herpes B virüs infeksiyonunun tanısında PCR hızlı ve güvenli olduğundan tercih edilmektedir. Yüksek riskli (eğer ısırık derin ve baş, boyun bölgelerine yakınsa) veya az riskli lezyonlar asiklovir ile tedavi edilebilir.

SUMMARY

Herpes B virus from macaque monkeys, which has zoonotic importance for humans, belongs to the family *Herpesviridae*, subfamily *Alphaherpesvirinae*, genus *Simplexvirus* and is closely related to Herpes simplex virus-1 (HSV-1) and HSV-2. Most macaques carry herpes B virus without overt signs of disease. Transmission of herpes B virus is by contact with monkeys (bitting, scratching), either in experimental work or zoos. Virus in cell cultures prepared from macaques may be a source of infection. Humans with herpes B virus infections develop encephalitis and myelitis in more than 90% of cases, with a case fatality rate of 80%. In contrast to other monkey species, rhesus monkeys never develop encephalitis and myelitis after herpes B virus exposure. Antibody testing by ELISA, virus isolation testing by cell culture and virus DNA testing by PCR are the methods of diagnosis most commonly used today. PCR is recommended for diagnosis of B infection with rapidity and safety. High risk (if the bite is deep and near the head and neck) or low risk lesions can be treated with acyclovir.

GİRİŞ

Herpesviridae ailesi memelilerde, kanatlılarda ve sürün-
genlerde bulunabilen 100'den fazla virüs türü içermekte-
dir. Bu virüsler konağa özgül olarak yaşam boyu kalabilir
veya reaktif olabilirler. İnsanlar için patojen olan
herpesvirüsler (*Herpesvirus hominis*: HVH) sekiz tanedir
ve HVH-1'den HVH-8'e kadar adlandırılmıştır. Maymunla-
rın 30'dan fazla herpesvirüs türü vardır. Bunlardan yalnız
biri makak (macaque) maymunlarında endemik ve insan-

lar için çok patojen olan zoonotik potansiyele sahip
herpes B virüsüdür. Bu virüs maymunlarda doğal olarak
bulduğundan maymun B virüsü "*monkey B-virus* veya
Cercopithecine herpesvirus 1 veya *Herpesvirus simiae*"
olarak da isimlendirilmektedir. İnsan herpesvirüslerinden
herpes simpleks tip 1 (HSV-1) ve herpes simpleks tip 2
(HSV-2)'de maymunlar için çok patojendir. Herpes B vi-
rüsü makak türü maymunlarda hastalık etkeni değildir.
Bu virüs maymunlarda latent veya belirtisiz infeksiyonlar

yapmakta, insanlarda ise ölümle sonlanan çok şiddetli ensefalitlere neden olmaktadır. Fatalite oranı %80'den yüksektir. Maymunlar veya maymun orijinli hücrelerin tıbbi araştırmalarda sıklıkla kullanılmasına bağlı olarak, herpes B virüs enfeksiyonlarında artma gözlenmiştir (1, 2).

Etiyoloji

Herpesviridae ailesinin *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae* ve *Gammaherpesvirinae* olmak üzere üç altfamilyası vardır. Herpes B virüsü, *Herpesviridae* ailesinin *Alphaherpesvirinae* altfamilyasında yer alan *Simplexvirus* cinsinin bir üyesidir. Makak maymunlarında doğal olarak bulunabilen bu virüs, insanlarda mortalitesi yüksek zoonotik bir enfeksiyon etkenidir. Herpes B virüsünün elektron mikroskopunda görünümü, morfolojisi ve büyüklüğü *Simplexvirus* cinsinde yer alan HSV-1 ve HSV-2'ye çok benzemektedir. Bu virüsler 120-300 nm çapında küresel veya pleomorfik görünümlüdür. İkozahedral simetri düzeyinde kapsidi içinde çift iplikli DNA içeren, amorf tegument protein tabakası bulunan zarflı virüslerdir. Nükleokapsidinde 162 kapsomer vardır. Lipit yapısında olan viral zarf üzerinde glikoproteinler bulunur. Glikoproteinler konak hücreye bağlanma ve girişte aracılık eder. Zarf virüsün enfeksiyözitesinde rol oynar. Özellikle konak hücre determinantlarını taşıması nedeniyle, zarfın virüsü bağışıklık sistemine karşı koruduğu düşünülmektedir. Herpes Simpleks virüsünde bulunan 12 çeşit glikoproteinden (gB-gN) dokuzu herpes B virüsünde vardır. Nükleokapsidi 100 nm çapındadır. Viral genomda G+C toplam oranı bilinen diğer herpesvirüslerden yüksektir (G+C: %75). Genomları 150-230 kbp (kilo base pair) uzunluğunda ve takriben 200 kadar farklı polipeptit kodlayacak kapasitedir. Bunlardan en az 35'i virüs partikülünün yapısal proteinleridir (1-5). Rezüs makak (rhesus monkeys: *Macaca mulatta*) türü maymunlardan izole edilen herpes B virüs E2490 suşunda total genom uzunluğu 156,789 bp ve G+C oranı %74.5'dir (6).

Simplexvirus cinsinde yer alan virüsler ile herpes B virüsü arasında antijenik benzerlikler vardır. Herpes B virüsüne karşı hazırlanan antiserumlar HSV-1 ile herpes B virüsünü aynı oranda nötralize ederler (7).

Herpes B virüsü hücre çekirdeğinde replike olur ve replikasyon süresi kısadır. Herpesvirüslerin replikasyonunda rol oynayan enzimlerin bazıları hücresel orijinli olmasına rağmen diğerleri viral genomun kontrolünde sentez edilirler. Konak hücre sitoplazmasına penetre olan virüs kapsidinden soyulur ve viral genom çekirdeğe taşınır. Hücrenin çekirdeğine gelen lineer DNA'nın uç kısımla-

rında bulunan eksonükleotitler parçalanır. Parçalanmış DNA çembersel hale gelir. Daha sonra baş ve kuyruk birleşmesiyle konkotamerler oluşur. Erken ve geç gen ekspresyonunu takiben DNA replikasyonu ve mRNA'lar sentezlenir. Sitoplazmada mRNA tarafından kodlanarak sentezlenen yapısal proteinler nükleusa taşınır ve viral genomun etrafını sarar. Olgunlaşma sırasında DNA molekülleri konkotamerlerden kesilerek ayrılır. Olgunlaşmış virionlar, çekirdek membranında kılıflanarak tomurculanmak suretiyle salınırlar. Konak hücre sitoplazmasına penetre olan virüs kapsidinden soyulduktan sonra latent olarak da kalabilir ve reaktif olabilirler (1).

Herpes B virüsü, HSV'ye kıyasla daha dayanıklı bir virüstür ve +4°C'de birkaç hafta canlı kalır. Isıya, zarflı olması nedeniyle lipit eriticilerine (etere) ve asit pH'ya duyarlıdır, %50 gliserol içinde saklanabilir. Derin dondurucuda (-70°C'de) muhafaza edildiğinde veya liyofilize edilmiş halde virülansını korur. Yoğunluğu 1/9.000 olan formol içinde 36°C'de 48 saatte inaktive olur. Üremeleri DNA sentezini inhibe eden ajanlar tarafından engellenir (7).

Epidemiyoloji

Herpes B virüsü ilk olarak 1934 yılında normal görünüşlü makak türü bir maymunun ısırıldığı araştırıcı bir laboratuvar personelinin (W.B) 15 gün sonra gelişen ensefalomiyelit nedeniyle ölmesi sonrasında bu personelin beyninden izole edilmiştir. Bu virüs insanlara genellikle bir maymun tarafından ısırılmakla veya bütünlüğü bozulmuş derisine salya ile buluşmaktadır. Maymun satıcıları veya bakıcılarında ısırılma olmadığı halde de herpes B virüs enfeksiyonları görülmüştür. Maymun dokularından hazırlanan doku kültürü sıvıları ile de bulaşma olmuştur. Herpes B virüsü ile insan enfeksiyonları çok seyrekdir. Dünyada bu güne dek çoğu Amerika Birleşik Devletleri'nde olmak üzere toplam 40 insan olgusu rapor edilmiştir. Bunlardan biri Avrupa'da bildirilen herpes zoster klinik görünümlü olgudur. Olguların %90'ında ensefalit gelişmiş ve ensefalit gelişen olguların %75'i ölmüştür. Ölenlerin çoğunda maymun tarafından ısırılma veya tırmalanma, bazılarında deneysel çalışma sırasında (birinde kontamine iğne batması ve bir diğerinde maymun orijinli doku kültürü içeren bir cam malzemenin kesmesi) veya hayvanat bahçesinde maymunlarla temas öyküsü vardır (8, 9). 1960 yılında, yarasına infekte maymun böbrek hücre kültürü bulaşması ile enfeksiyonu almış ve ölümle sonuçlanmış bir insan olgusu bildirilmiştir. Viroloji laboratuvarlarında virolojik tanı veya virüs aşılı hazırlanması için maymun orijinli hücre kültürlerinin sıklıkla kullanılır.

ması, maymunlarla teması artırmış ve hasta sayısının çoğalmasına neden olmuştur (1, 2).

Herpes B virüsü infeksiyonları Asya'nın farklı bölgelerinde yaşayan makak türü (*Macaca mulatta*: rhesus monkeys, *Macaca fascicularis*: cynomolgus monkeys) maymunlarda hemen hemen daima bulunmaktadır. Doğada serbest yaşayan maymunların kanlarında nötrali-zan antikorların bulunması, herpes B virüsünün bu maymunlarda latent olarak varlığını göstermektedir. Vahşi yaşayan ve kapalı yerde tutulan maymunların %70'inden fazlası bu virüsle infektidir. Normal görünen maymunların dokularında özellikle böbreklerinde virüs bulunmaktadır. Makak türü maymunların sinir sisteminden ve böbrek hücrelerinden çok defa herpes B virüsü izole edilmiştir. İnfekte hayvanların yalnız %2-3'ü vücut sekresyonlarıyla infeksiyöz virüsü saçar. Stres, immüno-süpresyon ve hamilelik virüsün bulaşma olasılığını artırır. İnfekte maymunların idrar ve dışkıında virüs bulunmadığı bildirilmektedir. Toplu halde odalarda veya büyük kafeslerde bulundurulmuş infekte makak maymunlarla temas eden farklı tür maymunlar da infekte olabilir. İnfeksiyon ilerleyerek miyelit gelişebilir veya latent olarak kalabilir. Bir solunum yolu infeksiyonunda herpes B virüsü izole edilmiş olması, virüsün solunum yoluyla da bulaşabileceğini göstermektedir. Makak türü olmayan infekte maymunlar da insan infeksiyonlarının kaynağı olabilmektedir (1, 10).

Herpes B virüsün maymunlarda latent halde özellikle böbrek hücrelerinde bulunması, böbrek doku kültürlerinde kontaminant bir etken olarak üremesi virolojik çalışmalara zarar vermektedir. Viroloji laboratuvarlarında çalışanlar, maymun satıcı ve bakıcıları risk altındadır. Çoğu kez şiddetli ensefalit gelişerek ölümle sonuçlanması herpes B virüs infeksiyonunun önemini artırmaktadır (11).

Klinik Semptomlar

Simplexvirus cinsinde yer alan herpesvirüsleri spinal ve intrakranial gangliyonların latent, persistan ve tekrarlayan infeksiyonlarının etkenidirler. Makak türü maymunlarda latent halde bulunan herpes B virüsü insan için nörovirülandır. İnfekte maymunların dil ve dudaklarında, bazen derisinde veziküller görülür. Herpes B virüsü sağlam görünümlü maymunların ısırmasıyla, tırmalamasıyla veya indirekt olarak virüs içeren sekresyonlarla veya makak türü maymunlardan hazırlanan böbrek hücre kültürlerine temasla insanlara bulaşmaktadır. Maymunlarla temas eden kişiler de infeksiyon kaynağı olabilmektedir. Virüs infekte olan hücrelerde çoğalır ve parçalanan hücrelerden diğer hücrelere yayılarak sinirlere ulaşır. Virüs direkt olarak da sinirlere girebilir ve gangliyonlara yayılır

veya latent olarak kalabilir. Latent dönemde virüs replikasyonu olmaz. Latent virüs tekrar aktive olabilir ve mukozal epitel hücrelerine geçerek replike olur. İnfeksiyöz virüs mukoza epitelinden salınır. Gangliyonlarda viral yük reaktivasyonla artarak yayılma hızlanır (1).

Maymunun ısırıldığı zaman veya temas edilen yerden virüs girdikten 48 saat sonra lokal eritem, vezikül, ülser ve lezyon yerinde ağrı ile klinik belirtiler başlar, bölgesel lenfadenopati ile devam eder. Temastan 1-3 hafta (10-20 gün) sonra, parestezi ve paralizi, konjunktivit, sürekli hıçkırık ve disfaji şeklinde sistemik semptomlar görülür. Virüs periferik sinirler yoluyla santral sinir sistemine geçer. Ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, bacaklarda kas gerginliği, çift görme, konuşma bozukluğu, ataksi, bilinç kaybı, solunum güçlüğü, paralizi ve koma ilerleyen ensefalitin belirtileridir. Akut karın ağrısı ve diyare, klinik ve radyografik pnömoni belirtileri de görülebilir. Herpes B virüs infeksiyonu olan insan olguların %90'ında akut ensefalit ve myelit gelişmektedir. Solunum merkezinin harap olmasıyla hastalık birkaç günde ölümle sonuçlanır. Respiratuvar kasların paralizisi genellikle ölüm nedenidir. İnsanlarda çoğu kez ölümle sonuçlanan herpes B virüs infeksiyonunun prognozu kötü ve fatalite oranı %80'dir. Bir olguda maymunla temastan on yıl sonra hastalık semptomları görülmüştür. Bu olgu, herpes B virüsünün insanlarda latent infeksiyon yaptığını kanıtlamaktadır (1, 2, 7).

Herpes B virüsü serebellum ve ponda da benzer değişiklikler yapar. Leptomeninkslerde iltihabi değişiklikler görülebilir. Hastalık gelişmesinin değişik safhalarında omuriliğin sinir hücrelerinde mikroskopik olarak intranükleer inklüzyonlar saptanır. Bazı sahalarda arter ve ven duvarlarının infiltrasyonu ve perivenal infiltrasyon vardır. Önce sinir hücrelerinde beyaz tabakanın demyelinizasyonu, daha sonra akciğerlerde alveoller içerisinde eritrositlerin ekstravazyonu ve konjesyon odakları ile hemorajik pnömoni, karaciğerde safra kanallarının psödoproliferasyonu ile hafif interstisyel hepatit, kalpte septum ve epikardiyum üzerinde peteşiyal hemorajiler ve mononükleer hücrelerin fokal infiltrasyonu görülür. Isırık olmayan olgularda da benzer semptomlar bulunabilmektedir (7, 12).

Diğer maymunların aksine, herpes B virüsü ile karşılaşan rezüs maymunlarında ensefalit ve myelit oluşmaktadır. Oysa rezüs maymunlarında görülen HSV infeksiyonları insanların HSV infeksiyonlarına benzemektedir. Diğer maymun türlerinde herpes B virüsü fatal hastalık etkeni olabilmektedir (12).

Herpesvirüslerin tümü uzun süre vücutta latent olarak kalabilme yeteneğine sahiptirler. Virüsün latent olarak kalması veya replike olmasında belirleyici olan enfekte ettiği hücrenin tipidir. Nöronlarda MHC-I'in çok az oranda bulunması nedeniyle *Simplexvirus* cinsinde yer alan HSV-1 gibi herpes B virüsü de nöronları tercih eder ve latent olarak kalır. Nöronlarda istirahat fazında olan virüse ait çok az viral proteinler üretilir. İmmün hücrelere sunulmak üzere MHC-I üzerinde yok denecek kadar az miktarda viral peptitler yer aldığından, virüs CD8+Tc (sitotoksik T) lenfositlerin etkisinden korunur.

Normal görünen maymunlarda nötralizan antikorlar bulunabilmektedir. Seropozitif bir maymunda virüs bulunmadığı belirlense bile virüs saçabilir. Kanlarında antikor bulunan maymun sayısı yeni yakalanmış veya toplu halde kafeste bulunmalarına göre değişebilir. Herpes simpleks virüs-1 ve herpes B virüsü enfeksiyonu geçirmiş olanlarda nötralizan antikorlar bulunur. Herpes simpleks virüs-1 enfeksiyonunda HSV-1'e karşı çok, herpes B virüsüne karşı az miktarda nötralizan antikorlar oluşur. Herpes B virüsü enfeksiyonlarında ise her iki virüse karşı aynı oranda antikor çıkar. HSV-1 antiserumu herpes B virüsünü pekaz nötralize ettiği halde, herpes B virüs antiserumu hem HSV-1 hemde herpes B virüsünü aynı düzeyde nötralize eder (7).

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Maymunlarla veya dokularıyla veya maymun orijinli doku kültürleriyle temas öyküsü varsa kesin olmayan bir tanı konabilir. Maymunlarla temas öyküsü tanıda daima önem taşımaktadır. Olgularda hızlı tanı için derideki döküntülerden örnekler alınarak elektron mikroskopunda incelenebilir veya indirekt immüno Floresans veya HSV-1 antiserumu kullanılarak direkt immüno Floresan yöntemleri denenebilir. Olası tanıyla virüs izolasyonu ve tiplendirilmesi tamamlanmadan önce tedavi başlanabilir (1).

Virüs izolasyonu için örnekler tedavi başlamadan önce alınmalıdır. Örnekler 0.5 mL serum fizyolojik solüsyonu içine alınmalı ve soğuk zincirle laboratuvara gönderilmelidir. Serokonverziyonu belirlemek için daha sonra da kan örnekleri alınır. Serum örnekleri derin dondurucuda saklanmalıdır. Isıran maymunun ağız mukozasından örnekler alınarak bir referans tanı laboratuvarına gönderilmelidir (1).

Tanı için günümüzde ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ile antikor aranması, hücre kültüründe virüs izolasyonu, PCR (polymerase chain reaction) ile viral DNA belirleme metotları sıklıkla uygulanmaktadır. Herpes B

virüsünün diğer herpesvirüslerle çapraz reaksiyon vermesi nedeniyle serolojik tanısı zordur. Herpes simpleks virüs-1 ve HSV-2 enfeksiyonlarında virüs zarf glikoproteinlerinden gB, gD, gE ve gG, major kapsit protein VP5 ve nükleokapsit kompleks p40 proteinlerine karşı çıkan IgG'nin belirlenmesiyle serolojik tanıya katkı sağlanabilir. Hasta serumunda anti-HSV-1/HSV-2 antikorları varsa viral antijenlerle önceden absorbe edilmelidir. Hazırlanan rekombinant herpes B virüs antijenleri ile immünojenik araştırma yapılabilmekte ve proteinlerin antijenik özellikleri belirlenebilmektedir. Herpes B virüs antikorlarının belirlenmesi için monoklonal antikorlarla ELISA geliştirilmiştir (1, 13, 14, 15)

Herpes B virüsünün doku kültüründe üretilmesi enfeksiyonun tanısında altın standarttır, ancak laboratuvar personeli için oldukça risklidir. Herpes B virüs kültürü için çok özel laboratuvar gerekir. Bu nedenle bulaşma riski olmaksızın herpes B virüs enfeksiyonunun saptanmasında PCR en iyi tanı metodudur. Herpes B virüs glikoprotein G (gG) geninin iki bölgesi hedef alınarak iki çift oligonükleotitli primer hazırlanmıştır. Bu primerler HSV-1, HSV-2'den hazırlanan primerlerden farklıdır ve herpes B virüs DNA'sını belirlemek için PCR çalışmasında kullanılmaktadır. Herpes B virüs gG genindeki DNA segmentlerine, viral genomda yüksek oranda G+C bulunması nedeniyle 1M betain (1-carboxy-N,N,N-trimethylmethan ammonium inner salt) eklenerek PCR yapılmaktadır (14). yöntem ile hızlı ve güvenli olarak viral DNA belirlenebildiğinden, herpes B virüs enfeksiyonlarının *in vitro* tanısında tercih edilmektedir (5, 16, 17).

Herpes B virüsü birçok konak türünde ve embriyonlu yumurtanın koriyoallantoik zarında plaklar (pok: pock) yaparak üreyebilmektedir. Virüs izolasyonu için insan, maymun, tavşan, hamster orijinli epitel hücre dizileri uygundur. Örnek olarak vezikül sıvısı, orofarinks, konjunktiva ve deri lezyonlarından alınan sürüntü ile hastalıklı dokudan alınan biyopsi parçaları kullanılır. Örnekler vero hücre kültürüne veya primer rezüs maymun böbrek hücre kültürüne inoküle edilir. Eğer inoküle edilen örnekte virüs bulunuyorsa inokülasyondan 7-10 gün sonra HSV-1'in oluşturduğu sitopatik etkiye (Cytopathic effect: CPE) benzer CPE oluştururlar. İnfekte edilmiş hayvan hücrelerinde intranükleer inklüzyon cisimcikleri ve çok nükleuslu dev hücreler görülür. Sinsitya oluştururlar. Aynı sitolojik lezyonlar tavşan, maymun ve insan orijinli hücrelerinden hazırlanmış doku kültürlerinde de görülür. Üreyen virüsün herpes B virüs olup olmadığı nötralizasyon testi ile kontrol edilir. Nötralizasyon testi doku kültürlerinde yapılır. Testte kullanılacak virüs 100 TCID₅₀ (tissue culture

infective dose-50) 0.1 mL'dir. Taze immün serumda bulunan nötralize edici antikörler ısıya duyarlı olduğundan nötralizasyon testi yapılacak serumlar ısıyla inaktive edilmemelidir. Test, antiserumu ve virüsü 37° C'de iki saat reaksiyona bırakmak yoluyla yapılır. Maymunların serolojik durumlarını belirlemek için de nötralizasyon testi uygulanmaktadır (7, 18).

İnsanlarda postmortem tanı; öyküye, santral sinir sistemindeki lezyonların histolojik bulgularına, immünofloresans veya PCR ile virüsün belirlenmesine dayanmaktadır. Dalak, karaciğer, adrenaller ve lenf düğümlerinde nekroz odakları, beyin ve omurilikte iltihabi reaksiyon görülür. Isırığın olduğu yer de iltihaplıdır. Bu dokularda virüs bulunur ve virüs izole edilebilir. Hazırlanan doku süspansiyonlarının maymun böbrek hücre kültürlerine ekilmesi veya tavşanlara intradermal yoldan inokülasyonu ile virüs üretilebilir. Tavşana inokülasyon yerinde nekrotik bir lezyon, daha sonra ensefalit, ensefalomyelit oluşur ve sonunda hayvan ölür. Etkenin herpes B virüsü olup olmadığı histopatolojik bulgularla (intranükleer inklüzyon cisimcikleri) ve immünofloresans testiyle viral antijenin veya PCR ile viral DNA'nın araştırılmasıyla belirlenir. Dokulardan hazırlanan boyanmış preparatların mikroskopta incelenmesinde HSV'de olduğu gibi, çok çekirdekli dev hücreleri ve tipik inklüzyon cisimcikleri görülür. Herpes B virüsü ile deneysel olarak tavşandan başka kobay ve bebe fareler de infekte edilir. Kobaylara kıyasla, yavru fareler çok duyarlıdır (7).

Tedavi

Hastalığın klinik tablosu belirlendikten sonra herpes B virüsü infeksiyonuna özgül bir tedavi protokolü yoktur. Herpes B virüsü infeksiyonlarının tedavisi için en iyi antiherpetik nükleozit analoglarını bildiren bilgiler de yetersizdir. Tedavide viral DNA inhibitörü asiklovir uygulanmaktadır. Ensefalit gelişen olguların tedavisinde asiklovir (8 saat arayla 15 mg/kg i.v.) virüs kayboluncaya kadar önerilmektedir. Periferik lezyonların tedavisinde de asiklovir (günde üç kez 10-15 mg/kg) önerilmektedir. Risk durumuna göre asiklovir profilaktik tedavi için verilebilir. Isırılan bölgede yara derinse veya ısırılan bölge baş ve boyuna yakınsa asiklovir (8 saat arayla 15 mg/kg i.v. kandaki ilaç düzeyi 20 g/mL) ile tedavi başlatılmalıdır. Riski az olan lezyonlar oral yoldan asiklovir (kandaki ilaç düzeyi 1.6 g/mL) ile tedavi edilebilir. Doku kültürü çalışmalarında asiklovirden iyi sonuçlar alınmıştır. Günümüzde herpesvirüs infeksiyonlarının tedavisinde vidarabin kullanılmamaktadır. Tedavide asiklovir alternatiflerinin (gansiklovir, famsiklovir, valasiklovir) kullanılması tartışmalıdır. Gansiklovir toksisi-

tesinin yüksek olması nedeniyle profilaktik tedavide önerilmemektedir (1, 19, 20).

Maymun tarafından ısırılanlara anti-herpes B virüsü antikörleri içeren yüksek dozda immüno globülin uygulaması ve yara çevresine herpes B virüsü antiserumu verilmesi de uygun görülmektedir (7).

Korunma ve Kontrol

Herpes B virüsü infeksiyonlarına karşı koruyucu bir aşı henüz yoktur. Viral DNA ile yapılan immünizasyon çalışmalarında herpes B virüsü glikoproteinlerine karşı çıkan antikor karakterinde yanıtı elde edilmiştir. İnaktive edilmiş herpes B virüsü aşı çalışmalarında devam etmektedir (21).

Herpes B virüsü makak türü maymunlarda latent olarak bulunmaktadır. Bu nedenle bütün makak türü maymunlar infeksiyöz olarak kabul edilmelidir. Seronegatif maymunlarla temas etmemiş maymunlar başka bir maymun kolonisine olacaksa, diğer hayvanlarla temas etmeden önce test yapılması gerekmektedir. Böylece yenidoğan maymunlar korunabilirler (19).

İnsanların herpes B virüsü ile infekte olmaları için maymunlar tarafından ısırılmaları, tırmalanmaları veya sekresyonlarıyla veya maymun orijinli doku kültürü sıvısıyla temasları gerekir. Virüs maymunların salya, beyin ve medulla spinalisinden izole edildiği gibi insanlar için aşı hazırlanmasında kullanılan maymun böbrek hücre dizilerinin bir çoğunda da üretilmiştir. Maymun satıcıları ve bakıcılarının, maymun üzerinde deney yapanların, maymun böbrek dokusu üzerinde çalışanların infekte oldukları görülmüştür. Maymunlar üzerinde deney yaparken, hayvanı uyutulmalı ve çalışanlar eldiven ve maske kullanmalıdır. Maymunlarla uğraşan kimselerin eldiven ve koruyucu elbiseler giymeleri, herpetik lezyonları bulunan maymunlardan uzak durmaları gerekmektedir. Laboratuvar için satın alınacak hayvanların önce serolojik muayeneleri yapılmalı, latent infeksiyon taşımadıkları belirlenenler kabul edilmelidir. Maymunlar arasında infeksiyonun yayılmaması için toplu halde değil, geniş kafeslerde ikişer ikişer bulundurulmalıdırlar (11, 20, 21).

Makak türü bir maymun tarafından ısırılma durumunda en geç beş dakika içinde derhal yara tedavi edilmeli, tetanoz hatta kuduz profilaksisi yapılmalıdır. Derin yaralar direne edilmelidir. Yaralar 15-20 dakika sabunlu suyla veya taze hazırlanmış %0.25'lik sodyum hipoklorit solüsyonu ile temizlendikten sonra sarılmalıdır. Göz ve ağıza idrar veya kan sıçramışsa konjunktiva ve mukozalar se-

rum fizyolojik ile 15 dakika temizlenmelidir. Isırık veya tırmalamada kanama olmuşsa veya kanlı bir maymun kafesine temas edilmişse veya maymunlarda deneysel

bir çalışma sırasında şüpheli iğne batmışsa, deride kesik bir yere idrar veya kan sıçramışsa derhal sabunlu suyla 15 dakika yıkanmalıdır (1, 20).

KAYNAKLAR

1. Krauss H, Weber A, Apel M, et al. *Zoonoses: Infectious Diseases Transmissible from Animals to Humans*. 3rd ed. Washington DC: ASM Press, 2003.
2. Whitley RJ, Hilliard JK. Cercopithecine herpesvirus (B virus). Knipe DM et al, eds. *Fields Virology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 2835-48.
3. Ohsawa K, Black DH, Sato H, Eberle R. Sequence and genetic arrangement of the U(S) region of the monkey B virus (cercopithecine herpesvirus 1) genome and comparison with the U(S) regions of other primate herpesviruses. *J Virol* 2002; 76: 1516-20.
4. Jerome KR, Ashley RL. Herpes simplex virus and herpes B virus. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed. Washington, DC: ASM Press, 2003: 1291-303.
5. Pereyginina L, Zurkuhlen H, Patrusheva I, Hilliard JK. Identification of a herpes B virus-specific glycoprotein D immunodominant epitope recognized by natural and foreign hosts. *J Infect Dis* 2002; 186: 453-61.
6. Pereyginina L, Zhu L, Zurkuhlen H, et al. Complete sequence and comparative analysis of the genome of Herpes B virus (Cercopithecine Herpesvirus 1) from a Rhesus monkey. *J Virology*, 2003; 77: 6167-77.
7. Berke Z. *Tıbbi Viroloji* Ankara: Gürsoy Matbaacılık, 1974: 855-60.
8. Artenstein AW, Hicks CB, Goodwin BS, Hilliard JK. Human infection with B virus following a needlestick injury. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 288-91.
9. Holmes GP, Hilliard JK, Klontz KC, et al. B-virus (Herpesvirus simiae) infection in humans: epidemiologic investigations of a cluster. *Ann Intern Med* 1990; 112: 833-9.
10. Weigler BJ, Hird DW, Hilliard JK, Lerche NW, Roberts JA, Scott LM. Epidemiology of cercopithecine herpesvirus 1 (B virus) infection and shedding in a large breeding cohort of rhesus macaques. *J Infect Dis* 1993; 167: 257-63.
11. Wells DL, Lipper SL, Hilliard JK, et al. Herpesvirus simiae contamination of primary rhesus monkey kidney cell cultures. CDC recommendations to minimize risks to laboratory personnel. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1989; 12: 333-6.
12. Huff JL, Barry PA. B-virus (cercopithecine herpesvirus 1) infection in humans and macaques: potential for zoonotic disease. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 246-50.
13. Blewett EL, Saliki JT, Eberle R. Development of a competitive ELISA for detection of primates infected with monkey B virus (herpesvirus simiae). *J Virol Methods* 1999; 77: 59-67.
14. Hirano M, Nakamura S, Okada M, Ueda M, Mukai R. Rapid discrimination of monkey B virus from human Herpes simplex viruses by PCR in the presence of betaine. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1255-7.
15. Pereyginina L, Patrusheva I, Hombaiah S, et al. Production of herpes B virus recombinant glycoproteins and evaluation of their diagnostic potential. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 620-28.
16. Scinicariello F, Eberle R, Hilliard J K. Rapid detection of B virus (herpesvirus simiae) DNA by polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1993; 168: 747-50.
17. Slomka MJ, Brown DWG, Clewley JP, Bennett AM, Harrington L, Kelly DC. Polymerase chain reaction for detection of herpesvirus simiae (B virus) in clinical specimens. *Arch Virol* 1993; 131: 89-99.
18. Tanabayashi K, Mukai R, Yamada A. Detection of B virus antibody in monkey sera using glycoprotein D expressed in mammalian cells. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3025-30.
19. Cohen JI, Davenport DS, Stewart JA, et al. Recommendations for prevention of and therapy for exposure to B virus (cercopithecine herpesvirus 1). *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1191-203.
20. Holmes GP, Chapman LE, Stewart JA, et al. Guidelines for the prevention and treatment of B-virus infections in exposed persons. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 421-39.
21. Pereyginina L, Patrusheva I, Zurkuhlen H, Hilliard JK. Characterization of B virus glycoprotein antibodies induced by DNA immunization. *Arch Virol* 2002; 147: 2057-73.

İLETİŞİM

Prof. Dr. Yusuf ÖZBAL
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
38039 KAYSERİ
e-posta: ozbaly@hotmail.com

