

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PİTRİYAZİS ROZEA ETYOLOJİSİNDE HHV-6, HHV-7, CMV
VE EBV’NİN ROLLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**DR. BİLGE CANPOLAT
ANKARA 2006**

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. MEHMET ALİ GÜRER

İÇİNDEKİLER

1. KISALTMALAR VE SİMGELER	3
2. GİRİŞ	4
3. GENEL BİLGİLER	5
4. GEREÇ VE YÖNTEM	28
5. BULGULAR	45
6. TARTIŞMA	54
7. SONUÇLAR	70
8. ÖZET	73
9. SUMMARY	75
10. KAYNAKLAR	77

KISALTMALAR VE SİMGELER

- PR:** Pitriyazis Rozea
- HHV-6:** Human Herpes Virus-6
- HHV-7:** Human Herpes Virus-7
- CMV:** Sitomegalovirus
- EBV:** Epstein- Barr Virus
- VZV:** Varisella Zoster Virus
- UV:** Ultraviyole
- ÜSYE:** Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
- KBB:** Kulak Burun Boğaz
- BCG:** Bacille Calmette Guerine
- RSV:** Respiratuvar Sinsityal Virus
- ASO:** Anti Streptolizin-O
- IgG:** Immunoglobulin G
- IgM:** Immunoglobulin M
- PCR:** Polimerase Chain Reaction
- DNA:** Deosiribonükleikasit
- EA:** Early Antijen
- VCA:** Viral Kapsid Antijen
- EM:** Enfeksiyöz mononükleozis
- HIV-1:** Human Immun deficiency Virus Tip-1
- NK:** Natural Killer
- ES:** Ekzantem Subitum
- ELISA:** Enzyme-Linked ImmunoSorbent assay
- GIS:** Gastrointestinal sistem
- Em:** Elektoron mikroskopi
- IFA:** Immünfloresan antikor
- PKMH:** Periferik kan mononükleer hücreleri

GİRİŞ

Pitriyazis rozea ilk olarak Willan tarafından 1798' de tanımlanmış (95), günümüze kadar araştırılmasına rağmen etyolojik faktörleri net olarak açığa çıkarılamamış, akut başlangıçlı, kendi kendini sınırlayabilen, sıklıkla yaşamın iki ve üçüncü dekadlarında ortaya çıkan inflamatuvar bir deri hastalığıdır (51).

Daha önceden etyolojide genetik faktörler, ilaçlar suçlanmasına rağmen enfeksiyöz ajanların da sorumlu olabileceğine dair klinik ve epidemiyolojik birçok çalışma mevcuttur (2, 6, 13, 30, 32, 42, 61, 69, 98). Değişen immünite ile görülmesi, mevsimsel değişiklikler ile ilişkisi, bir ailede kümelenme olması veya küçük epidemiler yapması, prodromal semptomların varlığı, inokülasyon bölgesinde primer lezyonun görülmesinden sonra yaygın sekonder erüpsiyonun izlenmesi (inkübasyon/replikasyon periyodu), kendi kendini sınırlayan kliniği ve rekürrenslerin nadir olması enfeksiyöz ajanların etyolojideki rolünü düşündüren temel varsayımlardır (69). Literatürde daha önceki çalışmalarda CMV, EBV, HHV-6 ve HHV-7'nin, PR etyolojisindeki rolü üzerinde durulmuş ve HHV-6 ve HHV-7' nin sorumlu olabileceği düşünülmüştür (12, 25, 41, 119).

Viral etyoloji konusunda yapılan çalışmalarda farklı merkezlerde farklı sonuçlar elde edilmiş olması nedeni ile ülkemizde viral etyolojinin rolünü açıklayabilmek ve yeni bir tedavi alternatifi oluşturabilmek amacıyla bu çalışmayı planladık. Çalışmamızda hastalığın etyopatogenezinin tam olarak aydınlatılmasına katkıda bulunmak amacıyla kan örneklerinde EBV, CMV, HHV-6, HHV-7 IgM ve IgG parametreleri ile kan örneklerine ek olarak lezyonlu deri örneklerinde HHV-6 ve HHV-7 DNA parametrelerini araştırdık.

GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

Pitriyazisin kelime anlamı kepek veya ince skuam demektir. Rozea ise pembe olarak tercüme edilebilir. PR 1798 yılında Edinburg’lu dermatolog Robert Willan tarafından farklı bir terminoloji ile tanımlanmıştır (122). PR terimi ilk olarak 1860’da Fransız dermatolog Camille Melchior Gibert tarafından kullanılmıştır (97). Anüler tipi Fransız dermatolog Pierre-Antoine-Ernest Bazin tarafından 1862’de tarif edilmiştir (72). Bir diğer dermatolog Jean Baptiste Emile Vidal 1882’de, daha az sayıda ve büyük lezyonlardan oluşan, sıklıkla aksilla ile inguinal bölgede lokalize olan ve daha uzun klinik seyri bulunan pityriasis circini et margini tablosunu tarif etmiştir (72). Madalyon plak ise Fransız dermatolog Louis-Anne-Jean Brocq tarafından 1887’de tanımlanmıştır (122). PR’ye günümüze kadar olan süreçte pek çok isim verilmiştir. Roseola annulata (Willan), eritema annulatum (Rayer), herpes tonsurans maculosus et squamosus (Hebra), liken annulatus serpiginosus (Wilson), pitriyazis circine (Horand), pitriyazis dissemine (Hardy), pitriyazis marginee et circinee (Vidal), pitriyazis rubra aigu dissemine (Bazin), psödoekzantem eritemadeskuamatif (Besnier), roseola furfuracea herpetiformis (Behrend), roseola squamosa (Nicolas ve Chepard). Zaman içerisinde bu farklı isimleri literatürde çoğaltmak mümkün olmuştur (51). Ancak hastalığın etyolojik faktörlerinin açığa çıkarılması aynı oranda ivme kazanamamıştır.

EPİDEMİYOLOJİ

Bütün ırklarda görülebilen PR’nin genel insidansı % 0,3–3 oranında değişmektedir (26, 51). Genel olarak erkek popülasyonda prevelans % 0,13, kadın popülasyonda ise % 0,14 olarak görülmektedir. Hastaların ortalama yaşları geniş bir aralığı içine alacak şekilde 10–43

arasında değişmektedir. PR'nin görüldüğü hastaların çoğunluğu adölesan ve genç erişkin dönemdeki bireylerdir. Ancak literatürde bugüne kadar görülen en küçük hasta olarak, 3 aylık süt çocuğu bildirilmiştir (51). Hastalığın insidansı 10–35 yaşlarında en yüksek olup, daha sonra sıklığı yavaşça azalır.

Bütün dünyada yaygın olarak karşılaşılan PR'nin iklimler ile ilişkisi gösterilememiştir. Ancak ilk ve sonbaharda belirgin olmak üzere, yılın soğuk olan diğer aylarında, sıcak aylara göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (23). İsveçte yapılan bir çalışmada ilk ve sonbahar aylarında bir artış saptanmış ve bu artış epidemik bir yayılıma bağlanmıştır (10). Dünya üzerinde değişik ülkelerde yapılan çalışmalara bakıldığında Uganda ve Singapur'da mevsimsel insidans değişikliği gözlenmezken (116), Avustralya, Hindistan ve Malezya' da ise sıcak aylarda PR insidansında artış bildirilmiştir (109).

ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

PR'nin etyolojisi günümüzde halen net olarak bilinmemektedir (41, 51, 69, 107). Hastalığın tanımlanmasından günümüze kadar geçen süreçte araştırılan temel etyolojik sebepler enfeksiyon ajanları olmuştur. Bir başka deyişle PR'nin etyolojisinde en çok suçlanan faktörler enfeksiyöz ajanlar ve bunlar içerisinde de en çok viruslar olmuştur (30, 32, 69). Ancak hala 'PR bir enfeksiyon hastalığı mıdır?' sorusunun cevabı bulunabilmiş değildir. Diğer ekzantemler ile kıyaslandığında PR, enfeksiyöz etyolojiye sahip olduğu düşünülen, ancak etyolojik ajanı en uzun süre ile bulunamamış olan tek klinik tablodur. Öte yandan hastalığın enfeksiyöz kaynaklı olduğunu gösterir birçok bulgu vardır. Bu çelişkili sonuçları anlamak kolay değildir. Enfeksiyöz etyolojiyi gösterir bulgular (32, 51, 69);

- Hastalığın karakteristik özellikleri olması (akut, kendini sınırlayan, vs.) (51).
- Küçük epidemiler yapması (85).
- Prodrom döneminin olması (51).
- Primer ve sekonder deri erüpsiyonlarının olması (51).
- Düşük rekürrens oranı olması (51).
- Hastalık sırasında T- Hücre/B-Hücre oranının azalması (10).
- Lezyonlarda diskeratotik ve multinükleer dev hücrelerin izlenmesi (92, 93).
- Hastalığın gama-globulin tedavisine yanıt vermesi (90).
- PR lezyonlarından alınan materyallerin subkutan dokuya enjekte edilmesi sonucunda PR benzeri hastalık tablosu oluşması (51, 69).

Enfeksiyöz etyoloji çerçevesinde suçlanan faktörler başta viral enfeksiyon ajanları olmak üzere, fungal ve bakteriyel ajanlardır. Ancak PR lezyonlarından, günümüze kadar, enfeksiyöz etyolojiyi ispatlayıp son noktayı koyacak nitelikte herhangi bir viral, bakteriyel ya da fungal ajan izole edilememiştir (9, 69).

PR etyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda picornaviruslar (7, 89, 98), influenza ve parainfluenza virusları (61), parvovirus B-19 (32, 82) legionella (28, 56) ve mikoplazma (61, 63) gibi diğer enfeksiyöz ajanlar da araştırılmıştır. Ancak bu enfeksiyöz ajanların PR etyolojisinde rolü olmadığı sonucuna varılmıştır.

PR etyolojisinde suçlanan diğer ajanlar ilaçlardır. Birçok ilacın hastalarda PR veya PR benzeri tabloya yol açtığı bilinmektedir. Arsenik, barbitüratlar, bizmut, kaptopril, klonidin, altın, interferon-alfa, izotretinoin, ketotifen, organik civa, metokspromazin, metronidazol, omeprazol, D-penicillamine, salvarsan, terbinafin, tripelen amin hidroklorid gibi ilaçların PR veya PR benzeri erüpsiyon oluşturabileceği bildirilmiştir (51).

Yosipovitch ve arkadaşları (132) ‘antiinflamatuvar ve antipiretik tedavi sonrası PR benzeri erüpsiyon’ başlıklı yayınlarında naproksen, asetaminofen, asetil salisilik asit ve kodein fosfat kombinasyonu kullanımı sonrası PR benzeri erüpsiyon oluşan iki vaka tariflemişlerdir. Erüpsiyonun bu ilaçlar tarafından indüklendiği makrofaj migrasyon inhibisyon faktörü ve mast hücresi degranülasyon testleri tarafından desteklenmiştir. Yine yaptıkları bir çalışmada Ghersetich ve arkadaşları (54) kaptoprile bağlı olduğu düşünülen PR benzeri erüpsiyon yayınlamışlardır. Wilkinson ve arkadaşları (125) ‘PR ve diskoid egzema: Altın ile tedaviye karşı doz bağımlı reaksiyonlar’ başlıklı çalışmalarında romatoid artriti olan ve altın ile tedavi edildikten sonra pitriyaziform ve diskoid egzematöz erüpsiyonu gelişen 16 vaka bildirmişlerdir. Sonuçlar bu durumun alerjik değil, altına karşı doz bağımlı bir reaksiyon olduğunu desteklemektedir. Altınla tedavi dozu azaltılarak ve potent topikal kortikosteroid ekleyerek tedaviye devam ettiklerini bildirmişlerdir. Buckley ve arkadaşları ise omeprazol alımı sonrası PR benzeri erüpsiyon görülen bir vaka bildirmişlerdir (20).

PR etyolojisinde rolü olduğu düşünülen diğer faktörlerden atopi, PR hastalarında daha sık görülmektedir (10, 23,). PR aynı zamanda seboreik dermatit ve akne vulgarisi bulunan hastalarda kontrol grubuna göre daha sık görülmektedir (10). PR’li hastalarda ve kontrol grubunda pitirosporum ovalenin kantitatif değerlendirilmesi benzer bulunmuştur (10). Kemik iliği transplantasyonu sonrasında PR benzeri erüpsiyonlar izlenmiştir. Etyolojide rolü olduğu düşünülen bu faktörlere ek olarak, PR’nin psikosomatik bir hastalık olabileceği de düşünülmüş, ancak ispatlanamamıştır (10).

Enfeksiyöz Etyolojiyi Destekleyen Kanıtlar

PR’nin etyolojisinde en çok suçlanan ajanlar enfeksiyöz ajanlardır. PR’nin tipik klinik tablosu, enfeksiyöz bir hastalığı çağrıştırır şekilde, birbirini takip eden primer plak

(herald plağı) ve sekonder erüpsiyon, kendi kendini sınırlayan akut bir tablo ve hastalığın prodromal semptomları ile karakterizedir.

PR, genelde diğer bakteriyel ve viral enfeksiyonlar gibi sonbahar ve kış aylarında nispeten daha sık görülmektedir. Üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) ile ilişkili olabildiğı bildirilmiştir (24). Bazı çalışmalarda vakaların yaklaşık % 50' sinde geçirilmiş ÜSYE mevcuttur (21, 61).

Hastalık insidansı aynı özel çevrede yaşayan kişilerde, huzur evi sakinleri ve askeri birliklerde, doktorlar ve ailelerinde, eğitim kurumunda çalışanlar ve öğrencilerde, toplumun diğer kesimine göre artmıştır (10, 37, 85). Bu durum enfeksiyöz etyolojiyi desteklemektedir. Hastalığa sebep olduğu iddia edilen ajanın tahmin edilen bulaşma yolu kesin olarak bilinmemekle birlikte, hastalığın KBB uzmanlarından daha çok dermatologlarda görülmesi bulaşma yolunun direkt temas ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (83).

PR düşük rekürrens oranına sahiptir. Bu durumun uzun süren hatta ömür boyu devam eden kazanılmış immünite ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Hastalığa karşı immünite oluşmasının bir kanıtı da gebelik ve kemik iliğı transplantasyonu gibi immün değişikliklerin olduğu durumlarda bu kuralın geçerli olmamasıdır (105). PR'nin gerçek rekürrens oranı % 3 veya daha azdır (2, 11). Literatürde daha yüksek rekürrens oranları mevcuttur. Ancak bu hastalar ayrı bir grup olarak değerlendirilen PR'ye yatkın hasta grubudur (23, 104).

PR'li hastalarda viral enfeksiyonlara benzer olarak sedimentasyon oranında artma, T lenfositlerin oranında hafif bir azalma ve B hücrelerin oranında hafif bir artma saptanmıştır (10, 105).

PR için yapılan çoğı bulaş çalışmalarında başarısızlık olmasına rağmen viral etyolojiyi destekleyen en güçlü kanıt, Wile tarafından yapılan çalışmadır. Bu çalışmada primer veya sekonder lezyonların bül içeriğı gönüllülere perkütan yolla enjekte edilmiş ve

atipik PR formlarının oluştuğu görülmüştür. Bu deneysel PR vakaları, daha kısa sürede iyileşen, karakteristik dağılımda yerleşmiş yaygın papüler lezyonlar şeklinde gözlenmiştir (124).

PR etyolojisinde fungal ajanlar, stafilokoklar, hemolitik streptokoklar ve spiroketler suşlanmıştır. Yapılan alışmalarda Grup A streptokokkal antijenlere özgü T lenfositler gösterilmiştir. Ultrastrüktürel çalışmalarda primer plakta mikoplazmaya benzer yapılar saptanmıştır. Enfeksiyöz bir ajanı izole etmeye yönelik girişimler dermatofitozlara olan klinik benzerliği nedeniyle PR'nin fungal bir enfeksiyon olabileceğini de düşündürmüştür (51, 98).

Literatürdeki bir başka çalışmada PR'li hastaların % 33'ünde legionella antikorları saptanmıştır (56). Adenovirüs, influenza A ve B, parainfluenza I, II, III ve mikoplazma için kompleman fiksasyon testleri normal bulunmuştur (61). Antikor alışmalarında RSV, ornitoz-psittakoz, herpes-varisella, CMV ve Q ateşine ait ipucu saptanmamıştır. PR'li hastalarda EBV EA'ya karşı antikorlar saptanmıştır. PR'li hastaların serumlarında keratinositlere karşı antisitoplazmik IgM antikorları da saptanmıştır. Bu durum sekonder erüpsiyonun oluşma nedeni olarak gösterilmiştir. Ayrıca yapılan bir çalışmada hastalarda % 28 oranında T lenfositotoksik antikorlar belirlenmiştir (31).

P TRİYAZ S ROZEA ETYOLOJ S NDE V RUSLARIN ROLÜ

PR etyolojisinde bugüne kadar en çok araştırılan ajanlar viruslar olmuştur. Ancak şu ana kadar etyolojiden kesin olarak sorumlu viral bir ajan gösterilememiştir. Öte yandan viruslar üzerine yapılan çalışmaların sonuçları birbirleri ile çelişmektedir. Birçok alışma, PR

etiyolojisinde yer aldığı iddia edilen virusu ya da virusları serolojik, immunolojik ve histopatolojik araştırma teknikleri ile ortaya çıkarmaya çalışmıştır (6, 13, 42, 51 68).

PR etiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında, bunların bazılarının humoral immün yanıtı, yani varsayılan virusa karşı serum antikorlarını göstermeye yönelik oldukları görülmektedir (61, 82). Respiratuar viruslar (adenovirus, influenza A ve B virusları, parainfluenza virusları I, II, III, respiratuar sinsityal virus) ve herpesviruslar (VZV, CMV) gibi virusların akut ve konvelesan faz serolojik incelemelerinde antikor titrelerinde anlamlı artışlar saptanmamıştır (61). Viruslarla ilgili bir çalışmada, EBV-EA kontrol grubunda % 15 pozitif bulunurken, PR hastalarında bu oran %42 olarak bulunmuştur (13). Bu bulgu PR'nin seyri boyunca endojen reaktivasyon olarak yorumlanmış, etiyolojik bir ilişki düşünülmemiştir. Bir başka çalışmada PR'li hastalarda parvovirüs B-19'a karşı antikor titreleri araştırılmıştır. Çalışmaya katılan 13 hastanın hiçbirinde IgM antikorları pozitif bulunmamış, %38 hastada IgG antikorları pozitif bulunmuştur. Bu oran popülasyondaki parvovirüs B-19 antikor prevalansına yakın bir değerdir (82).

Yapılan çalışmalarda PR'li hastalardan alınan lezyonlu deri biyopsilerinde, kan, faringeal ve rektal sürüntü örneklerinde sitopatik etki veya immünfloresan teknikler ile viral antijen saptanamamıştır (13, 49, 77, 127). 1968'de Raskin madalyon plak ve sekonder PR lezyonlarından alınan skuam ve deri biyopsileri ile kültüre edilmiş Afrikalı yeşil maymun böbreği hücrelerinde sitopatik etkiyi gösterebilmiştir (98). İnokülasyondan birkaç gün sonra primat böbrek hücrelerinde elektronmikroskobu ile intranükleer ve sitoplazmik veziküler cisimler görülebilmektedir. Buna karşılık hasta serumunda ise nötralizan antikorlar saptanamamıştır. Raskin PR'nin picorna serisinden dermatotropik bir virüs tarafından oluşturulabileceğini öne sürmüştür. 1977'de Metz elektronmikroskobu ile keratinositler ve lenfoid hücrelerde picornavirüs benzeri partiküller gözlemlemiştir (84). Neubert PR'li

hastaların % 73'ünde serumda picornavirusa karşı antikor saptarken, kontrollerin sadece % 6'sında bu antikorlar pozitif bulunmuştur (89). Buna karşın Aractingi ve arkadaşları(7), PR'li hastalardan alınan lezyonlu veya normal deri biyopsilerinde reverse transkriptaz PCR ve in situ hibridizasyon teknikleri ile picornavirus genomu gösterememişler ve picornavirusların PR etyolojisinde rol almadığı sonucuna varmışlardır. Literatürdeki bazı çalışmalarda da PR lezyonlarında viral partiküle rastlanmadığı bildirilmiştir (13, 53). Diğer birkaç çalışmada ise madalyon plağın epidermisindeki Langerhans hücrelerinin sitoplazması ile hücreler arası boşlukta virus benzeri küresel partiküller saptanmıştır. Araştırmacılar 70 nm boyutunda RNA içeren bu virus benzeri partikülleri togavirus veya arenavirus grubunun alfavirusler ailesine ait olabileceğini öne sürmüşlerdir (6).

Literatüre bakıldığında, PR' nin etyolojisinde özellikle araştırılan iki virus HHV-6 ve HHV-7'dir. Yapılan çalışmaların sonuçları bu iki virus ile PR arasındaki ilişkiyi kesin olarak kanıtlanamamaktadır.

HHV-6 ve HHV-7

HHV-6 ve HHV-7 betaherpesvirusların roseolovirus türünün üyeleridir. HHV-6 ilk olarak 1986 yılında Salahuddin ve arkadaşları (101) tarafından lenfoproliferatif hastalığı olan bireylerin B hücrelerinden izole edilmiş ve ilk olarak insan B lenfotropik virusu (HBLV) olarak adlandırılmıştır. HHV-7 ise 1990 yılında betaherpesvirus ailesinin lenfotropik üyesi olarak yayınlanmıştır (11).

Ablashi ve arkadaşları HHV-6'nın epidemiyolojik ve biyolojik olarak iki farklı alt grubunu, varyant HHV-6A ve varyant HHV-6B olarak tanımlamıştır (16). Varyant 6B çocuklukta en sık tanımlanan viruslardan biridir (101). HHV-6 ve HHV-7 karakteristik olarak T lenfotropik olmalarına rağmen diğer hücreleri de enfekte edebilirler. HHV-6

özelikle matür T lenfositleri enfekte eder. Ancak monosit, makrofaj, megakaryosit ve insan embriyonik glial hücrelerini de enfekte edebilir (65). HHV-6' nın tersine HHV-7, CD-4 ve bazı CD-8 hücreleri enfekte eder. Fakat B hücreleri, makrofajları ve timositleri enfekte etmez. CD-4 hücrelerin HHV-7 ile enfeksiyonu aynı hücrenin HIV-1 ile enfeksiyonuna engel olur (65).

Yenidoğanlarda anneden geçen HHV-6 ve HHV-7 IgG antikorlar, bu virusların erişkinlerdeki yüksek prevalansını gösterir. Bu antikorlar 6 ay sonra azalır ve çocuk seronegatifleşerek enfeksiyona açık hale gelir. HHV-6 ile konjenital enfeksiyon tanımlanmıştır. Konjenital enfeksiyon virusun plasentayı geçmesi veya kromozomlara entegrasyonu ile meydana gelebilir. HHV-6'nın kromozomlara entegre olabildiği bildirilmiştir (33, 58). Konjenital HHV-6 enfeksiyonu anne veya babanın kromozomları ile aktarılabilmektedir (12). Bu kalıtım oranı Japonlarda % 0,2 olarak bulunmuştur (56). HHV-6' nın konjenital enfeksiyona yol açma nedeni kromozomal entegrasyonu olan tek insan herpesvirusu olmasıdır (118).

HHV-7 genetik olarak en çok HHV-6A ve HHV-6B'ye yakındır. Bu viruslar arasındaki nükleik asit sekans benzerliği % 20,7 - % 75,7'dir (11, 96). Bu viruslar aynı zamanda benzer hücre tropizmi, hastalık profili ve benzer antijenik epitoplara sahiptir (111). Bu benzerlikler tanıda zorluklara neden olmaktadır. HHV-7 enfeksiyonu konakta interleükin 15'in artmasına ve hücre yüzey molekülü olan CD-4'ün azalmasına neden olur. CD-4 molekülü HHV-7 için hücre membran reseptörü olarak görev yapar. HIV da T hücrelerini CD-4 reseptörü aracılığı ile enfekte ettiği için bu iki virusun T hücre içindeki ilişkisi ayrı bir araştırma konusu olmuştur (11).

HHV-6 ve HHV-7' nin Neden Olduğu Klinik Tablolar

HHV-6 ve HHV-7'nin ekzantem subitum (ES) (128), Hodgkin hastalığı, non-Hodgkin lenfoma, Langerhans hücreli histiyositozis, Kaposi sarkomu, serviks kanseri, disproteinemi ile birlikte anjioimmünoblastik lenfadenopati gibi malign hastalıklar (51, 99), multipl skleroz ve bazı influenza ensefalopatileri (73, 108, 112) gibi klinik tablolara yol açabileceği gösterilmiştir. HHV-6'nın HIV enfeksiyonunun aktive olup yayılmasında rolü olduğu düşünülmektedir. CD-4 (+) T hücrelerine olan tropizmi ve CD-4 ekspresyonunu artırması nedeni ile HHV-6'nın HIV enfeksiyonunda kofaktör rolü oynadığı düşünülmektedir. Son dönem AIDS hastalarının otopsilerinde pek çok organda aktif HHV-6 saptanmıştır (35).

Karaciğer, böbrek, kemik iliği transplant hastalarında HHV-6 ve HHV-7'nin rolünü destekleyecek pek çok çalışma mevcuttur. Semptomatik HHV-6 reaktivasyonu, kemik iliği baskılanması, ensefalit, pnömoni ve akut graft-versus-host hastalığına neden olabilmektedir (39, 46, 78, 110, 131).

6 ay–2 yaş arası infantlarda saptanan tanımlanamayan febril hastalık tablosundan % 20-40 oranında HHV-6 ve HHV-7 sorumludur (58). Gebelerin servikal örneklerinin % 20'sinde HHV-6B saptanması ve bir HIV ile enfekte annenin fetüsünün genomunda HHV-6 saptanması intrauterin ve perinatal enfeksiyon olabileceği ihtimalini desteklemektedir. Yapılan bir çalışmada normal yenidoğanların periferik kan lenfositlerinde HHV-6 DNA'ya rastlanmıştır (8, 58).

Erişkin popülasyonda enfeksiyöz mononükleozis benzeri sendrom ve histiyositik nekrotizan lenfadenit bildirilmiştir (71). Kronik yorgunluk sendromu ve multipl sklerozis etyolojisinde HHV-6 ve HHV-7'nin rolü konusunda çelişkili veriler mevcuttur (108, 112).

Primer HHV-6 ve HHV-7 enfeksiyonlarının tanısı antikor serokonversiyonunu göstermek üzere akut ve konvelesan serum örneklerinin alınmasını gerektirir. Diğer bir metod tek akut serum örneğinde viral IgM antikor ve DNA saptanmasıdır (128).

Virus-Pitriyazis Rozea İlişkisi

HHV-6 ve HHV-7'nin PR etyolojisindeki rolleri bir çok çalışmada araştırılmış ve kesin olarak virus izolasyonu yapılamadığı için çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır (51, 6, 13, 42, 68). Drago ve arkadaşları 12 PR'li hastada deri örnekleri, periferik kan mononükleer hücreleri ve plazmada nested PCR yöntemi ile HHV-7 DNA saptamışlardır. HHV-7 DNA 11 kontrol vakasında plazma ve deride saptanamamıştır. Daha sonra ise PR'li 21 vakanın 15'inde farklı gelişim aşamalarında HHV parçacıklarına rastlamışlardır (41, 42).

HHV-7'nin etyolojiden sorumlu olduğunu destekleyen bir çalışma Watanebe ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (120). Bu çalışmada 36 PR'li hastanın 16'sında akut ve konvelesan plazma örneklerinde HHV-7 DNA saptanırken 31 kontrol vakasında HHV-7 DNA saptanamamıştır. Aynı çalışma grubu diğer bir çalışmalarında (119) ise 14 PR'li hastanın lezyonlu derilerinin % 93'ünde, lezyonsuz derilerinin % 86'sında, 10 tükürük örneğinin tamamında ve periferik kan mononükleer hücrelerinin % 10'unda HHV-7 DNA saptamışlardır. Aynı çalışmada HHV-6 DNA lezyonlu deri örneklerinin % 86'sı, lezyonsuz deri örneklerinin % 79'u, tükürük örneklerinin % 80'i ve serum örneklerinin % 88'inde saptanmıştır. Aynı çalışmada kontrol örneklerinde HHV-6 ve HHV-7 için nadir pozitiflik oranları bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucu olarak Watanabe ve arkadaşları sistemik aktif HHV-6 ve HHV-7 enfeksiyonun PR etyolojisinde rolü olabileceğini düşünmüşlerdir. Vag ve arkadaşları ise PR hastalarında nested PCR, antikor avidite, elektron mikroskopisi ve

monoklonal antikor yöntemleri ile primer HHV-7 enfeksiyonuna ait kanıtlar bulmuşlardır (114).

Etyolojide HHV-6 ve HHV-7'nin olduğunu destekleyen bu çalışmalar yapılan diğer çalışmalar ile desteklenememiş hatta kaşıt görüşler ortaya atılmıştır. Literatüre bakıldığında Kempf ve arkadaşları (68), Yoshida ve arkadaşları (130), Yasukawa ve arkadaşları (129), Kosuge ve arkadaşları (74), Offidani ve arkadaşları (91), Wong ve arkadaşları (134), Karabulut ve arkadaşları (67), Chuh ve arkadaşları (29)'nın yaptıkları çalışmalarda birbirine benzer sonuçlar bulunmuştur. Bu çalışmaların hepsinde hasta bireyler ve kontrol gruplarından alınan kan, deri, tükürük gibi örneklerde ya eşit oranda HHV-6 ve HHV-7 DNA saptanmış ya da hiç saptanamamıştır. Sonuç olarak bu çalışmaların hiç birinde HHV-6 ve HHV-7'nin etyolojide rolü olduğu ispat edilememiştir.

CMV

İnsan sitomegalovirusu herpesviruslar ailesinin betaherpesviruslar alt grubuna ait olup, insan herpesvirusu 5 (HHV-5) olarak adlandırılır. Dünya çapında % 70-90 kişi CMV ile enfektidir. Virus insanları vertikal ve horizontal olarak enfekte eder. CMV enfeksiyonu, primer enfeksiyon, latent enfeksiyon, reenfeksiyon ve reaktivasyon şeklinde görülebilir. Primer enfeksiyon prenatal (transplasental (47) veya intrauterin (106) bulaş), perinatal (servikal sekresyon ile) veya postnatal (enfekte idrar, tükürük, anne sütü (29), kan transfüzyonu, organ transplantasyonu (133) aracılığı ile) görülebilir.

Deri, akciğer, karaciğer, böbrek gibi hedef organlardan doku biyopsileri, tükürük, kan, idrar, gaita, semen, servikal sekresyonlar, bronkoalveolar lavaj sıvısı gibi örneklerde virusun kendisinin veya virusa immün yanıtın gösterilmesi ile tanı konulur (133).

CMV için yapılan bir çalışmada 12 PR'li hastada plazma ve periferik kan mononükleer hücrelerinde CMV DNA bulunamamıştır (41). Chuh ve arkadaşlarının yaptığı bir vaka kontrol çalışmasında 13 PR'li hasta ve 13 kişilik kontrol grubu CMV IgG ve IgM açısından incelenmiş, hasta ve kontrol grubunda CMV'nin aktif enfeksiyonuna ait bir bulgu ortaya çıkarılamamıştır (32). Sonuçta PR etyopatogenezinde CMV enfeksiyonunun rolü olabileceği görüşü terk edilmiştir.

EBV

EBV enfeksiyöz mononükleozisin etyolojik ajanı ve herpesvirus ailesinden gamaherpesvirusların bir üyesidir (59).

1968'de Henles EBV'nin enfeksiyöz mononükleozisin etyolojik ajanı olduğunu bildirmiştir (59). Bu virüs AIDS ve kazanılmış immün yetmezlik hastalarındaki oral kılı lökoplaki (50, 62), B hücreli lenfoma (123), Burkitt lenfoma (123, 136), Hodgkin hastalığı (76), nazofaringeal karsinoma (136), kutanöz T ve NK hücreli lenfomalar (64, 121) ve infantil papüler akrodermatitis (Gianotti-Crosti sendromu) (60) ile ilişkilidir.

Virusun izolasyonu, alınan örneklerde DNA hibridizasyon veya monoklonal antikor tekniği kullanılarak yapılmaktadır (110). EBV proteinlerinin ve viral genomun elektron mikroskobu ile gösterilmesi genellikle tanı koydurucudur. EBV EA varlığı litik enfeksiyonun, EBV nükleer antijen (EBNA) kompleksinin varlığı latent enfeksiyonun göstergesidir (15).

EBV'nin PR etyolojisindeki rolünü araştıran Bonafe ve arkadaşları (13) PR'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada, hastaların % 42'sinde (kontrol grubunda % 15) EBV EA saptadıklarını bildirmişlerdir. Chuh ve arkadaşları yaptıkları vaka kontrollü çalışmalarında 13 hasta ve 13 kontrol vakasında, EBV viral kapsid antijen (VCA) IgM, EBV VCA IgG,

EBV EA IgG, EBV nükleer antijen IgG ve EBV DNA PCR bakmışlar ancak primer enfeksiyon ya da sekonder reaktivasyona dair bir kanıt bulamamışlardır (32).

PİTRİYAZİS ROZEANIN PATOGENEZİ

PR'nin etyopatogenezi ile ilgili birkaç hipotez öne sürülmüştür (69). Birincisi hastalığın, enfeksiyöz olmayan ekzojen (ör: ilaçlar) ve endojen (ör: otoantijen) ajanlara karşı derinin inflamatuvar bir yanıtı olduğu hipotezidir. Pekçok ilaç ile tedavi sonrasında ve neoplastik hastalığı olanlarda PR benzeri erüpsiyon görüldüğü bildirilmiştir (17). Gözden geçirme çalışmalarında PR'nin allerjik veya otoimmün bir hastalık olabileceği öne sürülmüştür (95). Ancak bir çalışmada PR hastaları ile kontrol grubu arasında dolaşan immünkompleksler açısından fark bulunamamıştır (86). Bazı araştırmacılar PR'nin çeşitli travma şekillerine karşı izomorfik bir deri reaksiyonu olabileceğini öne sürmüşlerdir. PR'nin böcek ısırığı, enjeksiyon bölgeleri, skarlar gibi travma bölgelerinde görülmesinin bunun kanıtı olduğunu bildirmişlerdir (10, 55). PR etyopatogenezi ile ilgili ikinci hipotez hastalığın enfeksiyöz ajanlara bağlı olarak oluştuğudur. Bu hipotez klinik, epidemiyolojik ve deneysel çalışmalara dayanılarak desteklenmektedir. Üçüncü hipotez ise PR'nin enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenler ile indüklenebilen multifaktöriyel inflamatuvar bir deri hastalığı olduğu şeklindedir (69).

Teorik yaklaşımlar ve klinik olarak benzer olan hastalık grupları değerlendirildiğinde primer ve sekonder deri lezyonlarının ortaya çıkışı ile ilgili iki durum görülebilir. PR virüsü olarak adlandırılan virüsün orofaringeal veya üst solunum yolu mukozası aracılığı ile alındığı ve burada primer replikasyona uğradığı düşünülmektedir. Bazı hastalarda replikasyon bölgesel veya sistemik prodromal semptomlar ile ilişkili olabilirken, çoğu hastada prodromal

dönem gözlenmemektedir. İlk viremi safhasında PR virüsü yayılır ve madalyon plakta viral replikasyon gerçekleşir. Alternatif hipoteze göre PR virüsü deriye direkt olarak madalyon plak bölgesinden girer. İki hipotez de PR virüsünün madalyon plakta saptanabileceğini desteklemektedir. Hastalığın ileri evreleri için iki ayrı senaryo düşünülebilir. Birincisi antijen-antikor kompleksi kutanöz hipersensitivite reaksiyonunu uyarır veya viral antijenler ile çapraz reaksiyon veren deri antijenleri hücrel ve humoral immün yanıtın hedefi haline gelirler. Bu durumda PR virüsünün kendisi lezyonda bulunmayabilir. İkinci senaryoda ise virüs diğer deri bölgelerine ikinci viremi esnasında yayılmaktadır. Etkilenen derideki lokal replikasyon sekonder PR lezyonları olarak karşımıza çıkmaktadır. Benzer bir seyir varisella zoster virüsünün ikinci viremi sırasında deride gerçekleşen viral replikasyon ile hastalığa ait lezyonları meydana getirmesi sırasında izlenmektedir. Sonuçta immün yanıt hayat boyu immüniteye sebep olmaktadır (41, 51).

Bu patogenetik modellerin hiçbirisi tüm olası alternatifleri yansıtmamaktadır. Bazı araştırmacılara göre ise PR virüsü deri lezyonlarında bulunmaz, sadece periferik kanda saptanabilir. Tüm bu patogenetik modellerin amacı varsayılan PR virüsünü ortaya çıkarmaya yönelik çalışmalara ışık tutmaktır. Araştırmaları planlarken sadece deri biyopsilerinde PR virüsünü göstermeye çalışmak yeterli değildir. Çünkü bazı hipotezlere göre virüs lezyonlarda değil periferik kanda saptanabilir. Bu nedenle PR etyolojisine yönelik çalışmalarda deri lezyonlarından alınan biyopsiler kadar periferik kanda da varsayılan virüsün gösterilmesi amaçlanmalıdır (69).

PİTRİYAZİS ROZEA'NIN KLİNİK GÖRÜNÜMÜ

Klasik Pitriyazis Rozea

PR'nin prodromal semptomları halsizlik, bulantı, iştah kaybı, ateş, eklem ağrısı ve akut veziküler formda görülen lenf nodu büyümesidir. PR'li hastalarda başağrısı ve GIS semptomlarının, normal popülasyona göre daha fazla görüldüğü belirlenmiştir (51).

Madalyon plak (Herald plağı, primer plak) (Şekil-1) vakaların % 90'ında görülmektedir. Birkaç gün içersinde birkaç santimetre çapa ulaşmaktadır. Oval veya yuvarlaktır. Ortasında somon renkli bölge, periferinde daha koyu kırmızı renkli bölge bulunur. Bunlar ince yakalık tarzı skuamlar ile ayrılır. Plağa travma uygulandığında ekzematöz, papüloveziküler bir görünüm ortaya çıkar. Primer plak genelde gövdede giysi ile örtülü bölgelerde görülmektedir. Ancak bazen boyun veya ekstremitelerde de görülebilir. Yüz ve penis lokalizasyonu nadirdir. Primer lezyonun yerleşim yeri erkek ve kadında değişmez (51).



Şekil -1: Madalyon Plak (Herald Patch,Primer Plak)

Primer ve sekonder erüpsiyonlar arasında 2 gün ile 2 aylık süre mevcuttur. Primer ve sekonder lezyonların aynı anda görüldüğü vakalar bildirilmiştir (51). Sekonder erüpsiyonlar gruplar halinde görülür ve birkaç günlük aralar ile ortaya çıkar ve son klinik şekline yaklaşık 10 günde ulaşır. Bazen birkaç hafta süreyle yeni lezyonlar çıkmaya devam eder. Simetrik olan erüpsiyon esas olarak gövde, gövdenin boyun ve ekstremitelere bitişik bölgelerinde lokalizedir. En sık abdomenden göğüs duvarına ve sırta açılan bölgelerde görülmektedir. Diz ve dirseğin distalleri sık tutulmaz. Klasik sekonder erüpsiyonlarda iki ana lezyon tipi görülür.

1. lezyon: Minyatür olarak primer plağa benzeyen küçük plaklar yakalı tarzı skuamlardan oluşan bir halka ile ayrılan iki eritemli bölge içerir. Uzun eksenleri deri çizgilerine paralel yerleşir ve ‘yılbaşı ağacı’ görünümünü oluşturur.

2. lezyon: küçük eritemli, genellikle skuamı olmayan inflame papüller sayıca artarak periferik doğru yayılır. Her iki form da birlikte bulunabilir.

Sekonder erüpsiyon 2–10 hafta kadar sürer. Ciddi ekzematize veya ilaç ile ilişkili erüpsiyonlarda, klinik seyir dirençli olabilir (PR perstans). Komplike olmayan PR’li hastaların % 25’inde ciddi kaşıntı saptanmıştır. % 50’sinde hafif veya orta şiddete kaşıntı varken % 25’inde kaşıntı yoktur. PR lezyonları tahriş edildiğinde kaşıntı genellikle belirgin hale gelir (51).

Atipik Pitriyazis Rozea

Atipik form hastaların % 20’sinde görülür. Primer plak olmayabilir veya çift, multipl birbirine yakın yerleşimli plaklar şeklinde olabilir. Primer plak hastalığın tek bulgusu olabilir. Sekonder erüpsiyonun dağılımı aşırı derecede periferik yerleşimli olabilir (PR inversa). Yüz ve vulva gibi atipik bölgeleri tutabilir. Hastalığın lokalize formları, servikosefalik PR (saçlı deri), aksilla ve inguinalleri tutan tip ve unilateral tiptir. PR gigantea

lezyonları, küçük lezyonlu formlardan daha az görülür. Sıklıkla primer plak etrafında oluşur, gövdenin bir kısmına yerleşmesi nadir değildir (51).

Birbiri ile birleşen, sirsine figürler oluşturan aylar boyunca sürebilen (pitriyazis circinata et marginata) formu olabilir. Oral mukozada enanem yapabilir. Hemorajik yamalar hatta dil ve yanaklarda büller olabilir. Lezyonlar aftöz ülserlere benzeyebilir. PR sonrasında oluşan tırnak distrofisi bildirilmiştir (51).

Sekonder erüpsiyonun tek tek lezyonlarının şekilleri atipik olabilir. Maküllerde skuam olmayabilir, papüller folliküler yerleşimli olabilir, plaklar olmayabilir veya psöriazise benzeyebilir. Veziküler tip sık görülmez, genellikle çocuk ve genç erişkinleri etkiler. Afrikada yaygın olduğu söylenmektedir. Sadece veziküllerden oluşan form olabilir, ancak plaklar ile eş zamanlı olarak görülebilir veya daha sonradan yoğun veziküler ekzantem bulunan bölgede gelişebilir. Bazen avuç içi ve ayak tabanları tutulabilir veya klinik tablo yaygın ekzematöz erüpsiyonu taklit edebilir. Lezyonlar krutlu olabilir. PR'nin püstüler formu da bildirilmiştir. PR ürtikata ilk birkaç gün süre ile akut ürtikeri taklit edebilir. Purpurik PR çok nadir değildir ve çocuklarda daha sık görülür. Hemorajik lezyonlarda skuam olabilir, küçük purpurik lezyonlar görülebilir. PR'nin eritema multiformeye benzeyen bir tipi tanımlanmıştır (52).

Pigment Değişiklikleri

İnflamatuvar süreci takiben hipo veya hiperpigmentasyon olabilir. Afrikalılarda hiperpigmentasyon daha sıktır (116). İlaça bağlı PR'de yoğun hiperpigmentasyon görülür. Daha önceden ultraviyole radyasyona maruz kalma sekonder erüpsiyonun dağılımını etkileyebilir, lezyonlar bronzlaşmış alanlara lokalize olabilir. Ancak bazı vakalarda ultraviyole radyasyon deriyi PR lezyonlarından koruyabilir (51).

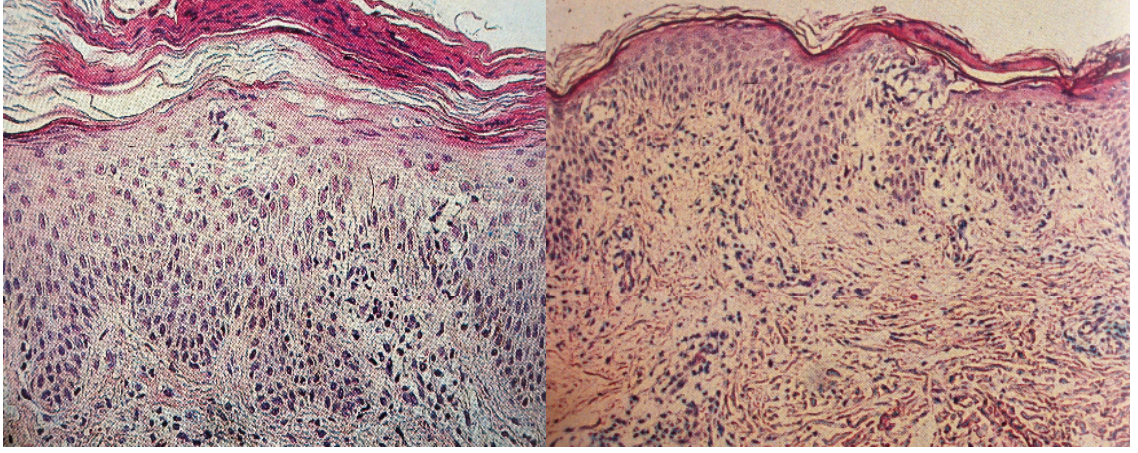
Laboratuvar Bulguları

Genellikle kan tablosu normaldir. Ancak lökositoz, nötrofili, bazofili ve lenfositoz olabilmektedir. Sedimentasyon, total protein, alfa-1 ve alfa-2 globulin ve albuminde hafif artış gözlenebilir. PR seyrinde romatoid faktör, soğuk aglutininler ve kryoglobulinler normal bulunmuştur (51).

Histopatoloji

Primer plak ve sekonder erüpsiyonda histopatolojik bulgular benzerdir. PR'nin histopatolojisi patognomonik değildir. Yama tarzında parakeratozis karakteristiktir. Ancak nadiren yaygın parakeratozis de olabilir. Granüler hücre tabakası azalmış veya yoktur. Hafif bir akantoz görülür (Şekil-2). Fokal spongioz nadiren vezikülasyona ilerler. PR'nin en ilgi çekici bulgusu klinik olarak sulantılı olmayan lezyonlarda bazen subkorneal olabilen mikroskopik veziküllerdir. Papiller dermiste kollajen homojenizasyonu ile birlikte ödem izlenir. Lenfosit, histiyosit ve yer yer eozinofillerden oluşan yüzeyel perivasküler infiltrasyon mevcuttur (1). Papillalar ve epidermiste damar dışına çıkmış eritrositler görülebilir (93). Görülebilen diğer histolojik bulgular; epidermal hücrelerin fokal nekrozu, üst ve orta epidermiste eozinofilik, homojen görünüme sahip diskeratotik hücreler (bazal hücrelerde primer hasarı düşündürür), diğer inflamatuvar tablolarda da görülebilen çok çekirdekli epidermal dev hücreler; fokal akantolitik diskeratozis, primer plakta langerhans hücreleri ile ilişkili keratinositlerin sitolitik dejenerasyonu şeklindedir (51).

Eski lezyonlarda perivasküler infiltrasyon hem yüzeyel hem derindir. Daha az spongioz ile daha fazla epidermal hiperplazi izlenir (1). Bu eski lezyonları psöriazis ve liken planustan ayırmak zordur (51).



A

B

Şekil-2: Pitriyazis Rozea'nın histopatolojik görünümü (A:Yama Tarzında parakeratozis, minimal akantozis, spongiozis ve yüzeysel dermal infiltrat mevcut, granüler tabaka izlenmemektedir. B:Akantozis, spongiozis, üst dermiste inflamatuvar değişiklikler mevcut, granüler tabaka izlenmemektedir)

TANI

Madalyon plak ve lokalize PR gigantea yüzeysel mantar hastalıklarına çok benzer. Mikrosporum canisin yaygın erüpsiyonları da PR'yi taklit edebilir. Tanıyı doğrulamak için mantar arama çalışmaları gereklidir. 'Yılbaşı ağacı' şeklindeki her erüpsiyon PR ile karışabilir. Bunlardan biri eritema diskromikum perstanstır. Bu hastalıkta hafif eritem ve daha sonra deri çizgilerine paralel yerleşmiş karakteristik mavimsi kahverengi yamalar görülür. Histolojisinde epidermisin bazal hücrelerinde hidropik dejenerasyon izlenir. Madalyon plak ile başlayan klasik PR vakasının tipik eritema diskromikum perstans tablosuna dönüştüğü bildirilmiştir. İlaçlar tarafından PR'nin tipik yerleşim yerlerini tutan liken planus ve likenoid reaksiyonlar (liklen pigmentozus) oluşturulabilmektedir. Pitriyazis

likenoides, gövdede yılbaşı ağacı görünümünde görülebilir. Ancak kural olarak tipik lezyonlar ekstermitelerde yerleşir. PR histolojik olarak pitriyazis likenoidesi taklit edebilir (51).

HIV ile ilişkili agresif Kaposi sarkomu kol, boyun, gövdede yerleşen oval, violase papül ve nodülleri ile klinik olarak PR'ye benzeyebilir (88) ve ekimotik lezyonlar ile ilişkili olabilir (103). Persistan PR dahil papüloskuamöz dermatozlar HIV enfeksiyonu ile ilişkili olabilir (100). Ayırıcı tanıyı yapmak için histolojik inceleme gereklidir (51).

Annüler Erüpsiyonlar

Pitriyazis alba çocuk ve genç erişkinde yüz, kollar ve göğüs duvarında görülür. Deri tahriş edildiğinde anüler bir eritem gelişebilir. Dev anüler tip PR aynı lokalizasyonda olabilir. Ancak PR'nin seyri daha kısadır. Gövdeye yerleşen numuler ekzema tanıda zorluklara yol açar. Lezyonlar oval değil, yuvarlaktır, papüloveziküler elemanlar PR'de daha belirgindir. Seboreik dermatit gövde ve kollarda anüler veya figüre erüpsiyon şeklinde görülebilir. Seboreik dermatitte saçlı deri ve yüz tutulumu tipiktir, klinik tablo daha dirençlidir. Akut ve multipl lezyonları olan yüzeysel mantar enfeksiyonları PR'ye benzeyebilir. Ayırıcı tanıda mikolojik tetkikler gereklidir (51).

Papüler Erüpsiyonlar

Primer plak saptanamaz ise ilaç erüpsiyonları ve eritema multiforme göz önünde tutulmalıdır. Çocukta invers papüler PR'yi Gianotti-Crosti sendromundan ayırmak zordur. Eğer sadece birkaç lezyon var ise guttat psöriazisi PR'den ayırmak zor olabilir. Histopatolojik inceleme her zaman yardımcı olmayabilir. Psöriazis kronik bir seyre sahiptir. Sekonder sifiliz hafif skuamlı lezyonlar ile görülebilir ve primer plağı olmayan papüler PR

ile karışabilir. Hem PR hem sifilizde mukozal lezyonlar ve lenf nodu büyümeleri saptanabilir. Ancak avuç içi ve ayak tabanı tutulumu genelde sifilizde görülür. Sifiliz için yapılan serolojik testler ile PR ve sifiliz ayırımı yapılabilir (51).

TEDAVİ

PR kendi kendini sınırlayan bir klinik tablo olduğu için, yaygın ve ciddi seyirli olmayan vakalarda çoğunlukla aktif tedaviye gerek yoktur. Su, sabun, yün ve terleme gibi faktörler tahrişe neden olabileceği için akut dönemde bunlardan kaçınılmalıdır. Kaşıntı var ise çinko oksit veya kalamın losyon genellikle yeterlidir. Veziküler PR'yi de içeren yaygın ve ciddi formlarda, glukokortikoidler kullanılabilir. Ancak sistemik glukokortikoidler ile lezyonlarda alevlenme bildirilmiştir (81). Ciddi veziküler PR' de dapson kullanılmıştır (5).

Makrolidler, immünmodulator ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle PR tedavisinde kullanılmıştır. Bir çalışmada eritromisin PR'yi iki hafta içinde tedavi ettiği bildirilmiştir (104). Tedavi grubunda % 73 tam yanıt alınırken, plasebo grubunda yanıt alınamamıştır. Bir başka yayında PR tedavisinde azitromisin kullanılmış ancak yanıt alınamamıştır (4). Mevcut yayınlara bakıldığında makrolidlerin PR tedavisinde kullanımı deneysel aşamadır. Makrolidlerin PR tedavisinde rutin klinik uygulamaya konulabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (4).

PR etyolojisinde en çok şüphelenilen ajanlar HHV-6 ve HHV-7 olduğu için Drago ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada PR'li hastaların tedavisinde asiklovir kullanılmış ve etkili olduğu bildirilmiştir (43). Ancak etyolojik faktörlerin HHV-6 veya HHV-7 olduğu ispatlansa bile antiviral ajan olarak asiklovirin kullanılması uygun değildir. Çünkü asiklovir HHV-6 ve HHV-7 için etkili değildir (27, 134). Gansiklovir HHV-6 ve HHV-7'ye karşı

oldukça etkilidir. Ancak gansiklovir pahalı olmasının yanı sıra önemli yan etkilere de sahip olduğu için tercih edilmemektedir (134).

Kontrollü çalışmalarda UV radyasyonun bazı terapötik etkileri doğrulanmıştır (80). Ancak pruritus ve hastalığın klinik seyri üstünde etkisi yoktur (79). Eritem ve deskuamasyon oluşturacak dozda UV radyasyon gereklidir. Geniş bant UVB tedavisi hastalığın ciddiyetini azaltıp, bazı vakalarda tam iyileşme ile yanıt vermektedir (115). UV radyasyon tedavisini takiben PR'li lezyon bölgelerinde postinflamatuvar pigmentasyon görülebilir (3). PR için UV fototerapisinin klinikte rutin uygulanabileceği konusunda kanıt yoktur. Yaygın PR erüpsiyonlarında lezyonların iyileşmesini hızlandırmak amacı ile UVB tedavisi kullanılabilir. Ancak UVB tedavisinin antipruritik olarak kullanılması uygun değildir (79).

GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 2005- Mart 2006 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim dalı polikliniğine başvuran, klinik olarak PR tanısı almış, 20-70 yaşlarında 14'ü kadın ve 11'i erkek 25 hasta çalışmaya dahil edildi. Randomize olarak seçilmiş 25 gönüllü sağlıklı birey kontrol grubunu oluşturdu. Bütün hastalara ve sağlıklı kontrollere bilgilendirilmiş onam formu verildi. Hasta grubuna, 18 yaşından büyük, klinik olarak PR tanısı almış, PR için spesifik sistemik veya topikal tedavi almamış olan hastalar dahil edilirken, sistemik kortikosteroid ve/veya immünsüpresif tedavi kullanımını gerektiren hastalığı bulunan, eşlik eden başka bir deri hastalığı bulunan, hastalığın başlangıcından itibaren 15 gün geçtikten sonra başvuran ve daha önce PR için spesifik bir tedavi almış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma öncesi yerel etik kurul onayı ve tüm hastalardan ve sağlıklı kontrollerden yazılı bilgilendirilmiş onay formu alındı.

İlk değerlendirmede 25 PR'li hastadan ve 25 sağlıklı kontrolden HHV-6 ve HHV-7 DNA PCR çalışılmak üzere EDTA'lı tüpe kan örnekleri alınırken, HHV-6, HHV-7, CMV, EBV IgM ve IgG antikor düzeyleri çalışılmak üzere ise boş biyokimya tüpüne kan örnekleri alındı. İlk değerlendirmede 25 PR'li hastadan kan örnekleri ile birlikte lezyonlu deriden 3 mm'lik punch biyopsi örnekleri HHV-6 ve HHV-7 DNA PCR çalışılmak üzere alındı. EDTA'lı tüpe alınan kan örnekleri direkt olarak, diğer kan örnekleri ise santrifüj edilerek serumları ayrıldıktan sonra - 80 °C'de saklandı. Hastalardan ilk değerlendirmede alınan biyopsi materyalleri fosfat tampon solüsyonu (PBS) solüsyonu içinde - 80 °C'de saklandı. İlk değerlendirmede hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden EDTA'lı tüpe alınan kan örneklerinde lökosit, lenfosit, nötrofil ve sedimentasyon parametreleri çalışıldı. İkinci hafta hastalardan alınan kontrol kan örneklerinde aynı parametreler tekrar çalışıldı.

Hastalar 6 hafta boyunca her iki haftada bir klinik olarak değerlendirildi. Klinik değerlendirmede semptomlarda gerileme, yeni lezyon çıkışı, lezyonların gerileme veya kaybolması, eritem, skuam ve pigmentasyonda artma veya azalma oluşu göz önüne alındı.

Başlangıçtan iki hafta sonra 25 PR'li hastanın kontrol kan ve biyopsi örneklerinde aynı parametreler tekrar çalışıldı.

HHV-6, CMV, EBV IgM ve IgG Antikor Düzeyleri Çalışılmak Üzere Kullanılan

Araç ve Gereçler

- Kalibre edilmiş mikropipetler (1000 µl, 100 µl, 10 µl) ve plastik uçlar.
- ELISA için uygun su (EIA grade water).
- Absorban kâğıt.
- 37 °C'ye ayarlı etüv (Sanyo, MCO-18AIC, Japonya).
- Otomatik ELISA okuyucusu (TECAN, Sunrise Remote, Avusturya).
- Otomatik ELISA yıkayıcısı (TECAN, M8/4CH Columbus plus, Avusturya).
- Vorteks (Heidolph, REAX top, Almanya).
- Cam mezür (500 ml).
- Dilüsyonlar için polipropilen tüp 12x75 mm.
- Dilüsyonlar için 96 çukurlu, düz tabanlı mikropalak (Greiner Bio-One GmbH

Frickenhausen, Germany).

- 0-1000 µl (mavi) pipet ucu.
- 0-200 µl (sarı) pipet ucu.

Kullanılan Kitler

- Human Herpesvirus–6 IgM ELISA, Panbio, Avustralya, Cat No. E-HV601M.
- Human Herpesvirus–6 IgG ELISA, Panbio, Avustralya, Cat No. E-HV601G.
- CMV IgM ‘Capture’ Enzyme Immuno Assay [ELISA] for the determination of IgM antibodies to Cytomegalovirus in human plasma and sera, DIA. PRO, İtalya Ref CMVM. CE).
- CMV IgG Enzyme Immuno Assay for the quantitative /qualitative determination of IgG antibodies to Cytomegalovirus in human plasma and sera, DIA. PRO, İtalya Ref CMVG. CE)
- ‘Capture’ Enzyme Immuno Assay [ELISA] for the quantitative /qualitative determination of IgM class antibodies to Epstein Barr Virus Capsidic Antigen in human plasma and sera, DIA. PRO, Diagnostic Bioprobes Srl Via Columella n° 31 20128 İtalya, Ref VCAM. CE)
- Enzyme Immuno Assay [ELISA] for the quantitative /qualitative determination of IgG antibodies to Epstein Barr Virus Capsidic Antigen in human serum and plasma, DIA. PRO, Diagnostic Bioprobes Srl Via Columella n° 31 20128 İtalya ,Ref VCAG.CE)

HHV–6, CMV, EBV IgM ve IgG Antikor Düzeyleri Çalışılmak Üzere Serum

Örneklerinin Hazırlanması

Alınan kan örnekleri 3600 xg’de 15 dakika santrifüj yapılarak serum ayrıldı. Çalışma gününe kadar serum örnekleri -80 °C de saklandı.

HHV-6 IgG ve HHV-6 IgM

Serum örneklerinde HHV-6 IgM ve IgG, ticari bir ELISA kiti (Human Herpesvirus-6 IgM ve IgG ELISA, Panbio, Avustralya, sırası ile Cat No. E-HV601M ve Cat No. E-HV601G) kullanılarak üretici firma talimatları doğrultusunda çalışıldı. ELISA plağı spektrofotometrik olarak 450 nm’de 620 nm’lik referans filtresi kullanılarak değerlendirildi. Örnekler ait optik dansiteler (OD) okutuldu. Testin değerlendirilmesinde üçlü çalışılan kalibratörlerin optik dansitelerinin aritmetik ortalaması alınarak eşik (cut-off) değeri hesaplandı.

İndeks= örneğe ait optik dansite

Eşik değeri

Kite özgü olarak hesaplanan Panbio Ünitesi ise; Panbio Ünitesi = indeks x 10 olarak, her örnek için hesaplandı.

Panbio Ünitesi < 9 negatif,

Panbio Ünitesi > 11 pozitif,

Panbio Ünitesi 9–11 arasındaki değerler gri (equivocal) zon olarak kabul edildi.

CMV IgM

Serum örneklerinde ticari bir ELISA kiti (CMV IgM ‘Capture’ Enzyme Immuno Assay [ELISA] for the determination of IgM antibodies to Cytomegalovirus in human plasma and sera, DIA. PRO, İtalya) kullanılarak üretici firma talimatları doğrultusunda çalışıldı. ELISA plağı spektrofotometrik olarak 450 nm’de 620 nm’lik referans filtresi kullanılarak değerlendirildi ve örnekler ait optik dansiteler (OD) okutuldu. İkili çalışılan

negatif kontrollerin aritmetik ortalaması (NC) hesaplandıktan sonra eşik (cut-off) değeri aşağıdaki şekilde hesaplandı:

$$\text{Eşik değeri} = \text{NC} + 0.250$$

Örneğe ait optik dansiteye (OD) göre,

OD/ eşik değeri <1 negatif

OD/eşik değeri >1,2 pozitif

OD/eşik değeri 1–1,2 arasında değerlendirilenler ise gri (equivocal) zon olarak kabul edildi.

CMV IgG

Serum örneklerinde ticari bir ELISA kiti (CMV IgG Enzyme Immuno Assay for the quantitative /qualitative determination of IgG antibodies to Cytomegalovirus in human plasma and sera, DIA. PRO, İtalya) kullanılarak üretici firma talimatları doğrultusunda çalışıldı. ELISA plağı spektrofotometrik olarak 450 nm’de 620 nm’lik referans filtresi kullanılarak değerlendirildi ve örneklerle ait optik dansiteler (OD) okutuldu. Kitin içinde sağlanan konsantrasyonu bilinen kalibratörlerin optik dansitelerine göre bilgisayar-istatistik programı olan Microsta kullanılarak regresyon-korelasyon analizi ile örneklerdeki CMV IgG düzeyi IU/ml olarak hesaplandı ($p=0,00003$, $r = 0,9955$).

Hasta değeri < 0,5 IU/ml ise negatif,

Hasta değeri > 0,5 IU/ml ise pozitif,

Hasta değeri 0,49–0,51 IU/ml arasında ise gri bölge (equivocal) olarak değerlendirildi.

EBV VCA IgM

Serum örneklerinde ticari bir ELISA kiti ('Capture' Enzyme Immuno Assay [ELISA] for the quantitative /qualitative determination of IgM class antibodies to Epstein Barr Virus Capsidic Antigen in human plasma and sera, DIA. PRO, Diagnostic Bioprobes Srl Via Columella n° 31 20128 İtalya) kullanılarak üretici firma talimatları doğrultusunda çalışıldı. ELISA plağı spektrofotometrik olarak 450 nm'de 620 nm' ik referans filtresi kullanılarak değerlendirildi ve örneklerle ait optik dansiteler (OD) okutuldu. Kitin içinde sağlanan konsantrasyonu bilinen kalibratörlerin optik dansitelerine göre bilgisayar-istatistik programı olan Microsta kullanılarak regresyon-korelasyon analizi ile örneklerdeki VCA IgM düzeyi arbU/ml olarak hesaplandı. ($p=0,00019$, $r = 0,9971$).

Hasta değeri <10 arbU/ml ise negatif,

Hasta değeri > 10 arbU/ml ise pozitif,

Hasta değeri 9,9–10,1 arasında ise gri bölge (equivocal) olarak değerlendirildi.

EBV VCA IgG

Serum örneklerinde ticari bir ELISA kiti (Enzyme Immuno Assay [ELISA] for the quantitative /qualitative determination of IgG antibodies to Epstein Barr Virus Capsidic Antigen in human serum and plasma, DIA. PRO, Diagnostic Bioprobes Srl Via Columella n° 31 20128 İtalya) kullanılarak üretici firma talimatları doğrultusunda çalışıldı. ELISA plağı spektrofotometrik olarak 450 nm'de 620 nm'lik referans filtresi kullanılarak değerlendirildi ve örneklerle ait optik dansiteler (OD) okutuldu. Kitin içinde sağlanan konsantrasyonu bilinen kalibratörlerin optik dansitelerine göre bilgisayar-istatistik programı olan Microsta kullanılarak regresyon-korelasyon analizi ile örneklerdeki VCA IgG düzeyi arbU/ml olarak

hesaplandı ($p=0,00000$, $r = 0,9999$). 5 arbU/ml den küçük olan değerler negatif, büyük olan değerler pozitif, 4,9–5,1 arasındaki değerler ise gri bölge (equivocal) olarak değerlendirildi.

HHV-6 ve HHV-7 DNA PCR Çalışılmak Üzere Kullanılan Araç Ve Gereçler

- Masaüstü mini santrifüj (CLP, ABD).
- Spin santrifüj (CLP, ABD).
- Vorteks (CLP, ABD).
- Hassas Terazı (CLP, ABD).
- Mikro pipetler (Bt10, Bt100, Bt1000 Beta pipetor, CLP, ABD).
- Thermal Cycler (Otomatik ısı döngü cihazı) (MJR, ABD).
- Kuru ısıtıcı blok (CLP, ABD).
- Mikrodalga fırın (Arçelik, Türkiye).
- Elektroforez güç kaynağı (CLP, ABD).
- Elektroforez tankı (CLP, ABD).
- KODAK (Edas290 , ABD).

Kimyasal Maddeler

- HighPure Viral Nucleic Acid kit (Roche, Almanya).
- Tissue Digestion Buffer (Metis Biyoteknoloji, Türkiye).
- Primer sentezleri (Metabion, Almanya).
- PCR tamponu (Metis Biyoteknoloji, Türkiye).
- dNTP miks (Metabion, Almanya).
- Taq DNA polimeraz (Metis Biyoteknoloji, Türkiye).

- $MgCl_2$ (Metis Biyoteknoloji, Türkiye).
- Agaroza (ONBIO Inc., Kanada).
- Tris base (Sigma, ABD).
- Boric acid (Merck, Almanya).
- Jel yükleme boyası, Orange G (Metis Biyoteknoloji, Türkiye).
- Etidyum bromür (Metis Biyoteknoloji, Türkiye).
- EDTA (Etilendiamintetraasetik asit) (Sigma, ABD).

DNA PCR Yöntemi

Kandan Viral DNA Saflaştırılması

Daha önceden DNA saflaştırması için ayrılan 0,5 ml EDTA' lı kan örneklerinden HighPure Viral Nucleic Acid kit (CLP, ABD) kullanılarak aşağıda yazılı protokole göre DNA saflaştırma işlemi yapıldı.

- Eppendorf tüp içinde, 200µl kan örneği, 50µl proteinaz K ile karıştırılıp vortekslendi. 10dk 72°C' de inkübe edildi.
- Tüpler spin santrifüj edildikten sonra üzerine 100µl Binding buffer eklenip vortekslendi.
- Karışım spin filtreye aktarıldı.
- 1dk 8.000 xrpm' de santrifüj edildi.
- Filtre yeni bir toplama tüpe yerleştirildi.
- Üzerine 500µl inhibitor removal buffer eklendi. 1dk 8.000rpm' de santrifüj edildi.

- Spin filtre yeni bir toplama tüpüne yerleştirildi.
- Üzerine 450µl Wash Buffer eklenip 1dk 8.000 bxrpm'de santrifüj edildi.
- Spin filtre yeni bir toplama tüpüne yerleştirildi. Üzerine 450µl Wash Buffer eklenip 1dk 8.000 xrpm'de santrifüj edildi. Spin filtre yeni bir toplama tüpüne yerleştirildi. Son olarak 10sn 13.000 xrpm'de santrifüj edildi.

- Spin filtre temiz bir 1.5ml'lik ependorf tüpüne yerleştirildi.
- Üzerine 50µl elution buffer eklenip 1dk 8.000xrpm'de santrifüj edildi.
- Filtre atılarak, saflaştırılan örnekler PCR' da kullanılıncaya kadar -20°C' de saklandı.

Dokudan viral DNA saflaştırılması

- Doku-biyopsi örnekleri üzerine, 100 µl Tissue Digestion Buffer aktarılıp pipetaj ile homojenize edildi.
- 65°C'de 5 saat inkübe edildi. Bu süreyi takiben 95°C'de 10 dakika bekletildi.
- Tüpler bir dakika 10.000 xrpm' de santrifüj edildi ve üst sıvı PCR'da kullanıldı.

HHV-6 PCR Amplifikasyon Karışımı

Total hacim 25µl'de, 1.tur amplifikasyon için 2mM MgCl₂ (DNAm, İngiltere), 5mM dNTP (Metabion, Almanya), 40pmol/µl her primerden (Tıbmolbiol, Almanya), 1.0 Unite/µl Taq DNA polimeraz enzimi (Metis Biyoteknoloji, Türkiye) ve 10xPCR tamponu (750 mM Tris-HCl pH 8.8, 200 mM (NH₄)₂SO₄, %0,1 Tween-20) ve 5µl saflaştırılmış DNA örneği kullanıldı. Total hacim 50µl'de 2.tur amplifikasyon için 4mM MgCl₂ (DNAm, İngiltere), 5mM dNTP (Metabion, Almanya), 50pmol/µl her primerden (Tıbmolbiol, Almanya), 1.0

Unite/ μ l Taq DNA polimeraz enzimi (Metis Biyoteknoloji, Türkiye) ve 10xPCR tamponu (750 mM Tris-HCl pH 8.8, 200 mM $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, %0.1 Tween-20) ve 5 μ l saflaştırılmış 1.tur örneği kullanıldı (Tablo- 1 ve 2).

Primer 1 5' CTCGGAAAGGAAACATTAC 3'

Primer 2 5' ATGGTGCCTCAGGGTTGTAG 3'

Primer 3 5' TCGAAATAAGCATTAAATAGGCACACT 3'

Primer 4 5' GTGAAACGGAGTTAAGGCATT 3'

Tablo 1: HHV-6, 1.Tur PCR Amplifikasyon Karışımı

1.tur	stok	Total Hacim: 25μl
dH ₂ O	-	14 μ l
PCR tamponu	10x	2.5 μ l
MgCl ₂	25 mM	2 μ l
dNTPs	10 mM	0.5 μ l
Primer 1	100 pmol/ μ l	0.4 μ l
Primer 2	100 pmol/ μ l	0.4 μ l
Taq DNA polimeraz	5 U/ μ l	0.2 μ l
DNA	-	5 μ l

Tablo: 2. HHV-6, 2.Tur PCR Amplifikasyon Karışımı

2.tur	stok	Total Hacim: 50µl
dH ₂ O	-	34.3 µl
PCR tamponu	10x	5 µl
MgCl ₂	25 mM	4 µl
dNTPs	10 mM	0.5 µl
Primer 3	100 pmol/µl	0.5 µl
Primer 4	100 pmol/µl	0.5 µl
Taq DNA polimeraz	5 U/µl	0.2 µl
1.tur örneği	-	5 µl

HHV-7 PCR amplifikasyon karışımı

Total hacim 25µl’de, 1.tur amplifikasyon için 2mM MgCl₂ (DNAmP, İngiltere), 5mM dNTP (Metabion, Almanya), 40pmol/µl her primerden (Tıbmolbiol, Almanya), 1.0 Unite/µl Taq DNA polimeraz enzimi (Metis Biyoteknoloji, Türkiye) ve 10xPCR tamponu (750 mM Tris-HCl pH 8.8, 200 mM (NH₄)₂SO₄, %0,1 Tween-20) ve 5µl saflaştırılmış DNA örneği kullanıldı. Total hacim 50µl’de 2.tur amplifikasyon için 4mM MgCl₂ (DNAmP, İngiltere), 5mM dNTP (Metabion, Almanya), 50pmol/µl her primerden (Tıbmolbiol, Almanya), 1.0 Unite/µl Taq DNA polimeraz enzimi (Metis Biyoteknoloji, Türkiye) ve 10xPCR tamponu (750 mM Tris-HCl pH 8.8, 200 mM (NH₄)₂SO₄, %0.1 Tween-20) ve 5µl saflaştırılmış 1.tur örneği kullanıldı (Tablo-3 ve 4).

Primerler;

Primer 1 5' AGTTCCAGCACTGCAATCG 3'

Primer 2 5' CACAAAAGCGTCGCTATCAA 3'

Primer 3 5' CGCATACACCAACCCTACTG 3'

Primer 4 5' GACTCATTATGGGGATCGAC 3'

Tablo 3. HHV-7, 1.tur PCR amplifikasyon karışımı

1.tur	stok	Total Hacim: 25µl
dH ₂ O	-	14 µl
PCR tamponu	10x	2.5 µl
MgCl ₂	25 mM	2 µl
dNTPs	10 mM	0.5 µl
Primer 1	100 pmol/µl	0.4 µl
Primer 2	100 pmol/µl	0.4 µl
Taq DNA polimeraz	5 U/µl	0.2 µl
DNA	-	5 µl

Tablo-4. HHV-7, 2.tur PCR amplifikasyon karışımı

1.tur	stok	Total Hacim: 50µl
dH ₂ O	-	34.3 µl
PCR tamponu	10x	5 µl
MgCl ₂	25 mM	4 µl
dNTPs	10 mM	0.5 µl
Primer 3	100 pmol/µl	0.5 µl
Primer 4	100 pmol/µl	0.5 µl
Taq DNA polimeraz	5 U/µl	0.2 µl
1.tur örneği	-	5 µl

Amplifikasyon programı

HHV-6 ve HHV-7 çalışmasında, 1.tur ve 2.tur amplifikasyonlar, otomatik ısı döngü cihazında (thermal-cycler) (MJ Research, ABD) aşağıda belirtilen programa ayarlanarak PCR uygulandı.

Denatürasyon (ayrılma): 94°C’ de 5 dakika 1 döngü.

Hibridizasyon (primer bağlanması): 94°C’ de 20 sn ,

55°C’ de 45 sn 30 döngü

72°C’ de 1 dk

Polimerizasyon (Uzama) 72°C’ de 5 dk 1 döngü

Program sonunda PCR ürünleri amplifiye edilmiş oldu.

PCR ürünlerinin analizi

PCR ürünlerinin analizi agaroz jel elektroforezi yöntemi ile gerçekleştirildi. Agaroz jel elektroforezi için hazırlanan kimyasal karışımların içerikleri aşağıda belirtilmiştir.

5X TBE Solüsyonu hazırlanışı

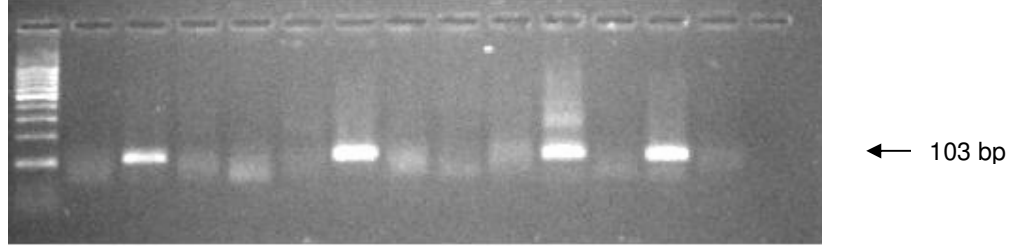
Trisma base (Sigma, ABD)	54 g
Boric acid (Merck, Almanya)	27,5 g
0,5 M EDTA (Sigma, ABD) (pH: 8)	20 ml

Kimyasallar çözüldükten sonra 1 litre olacak şekilde üzerine distile su eklendi.

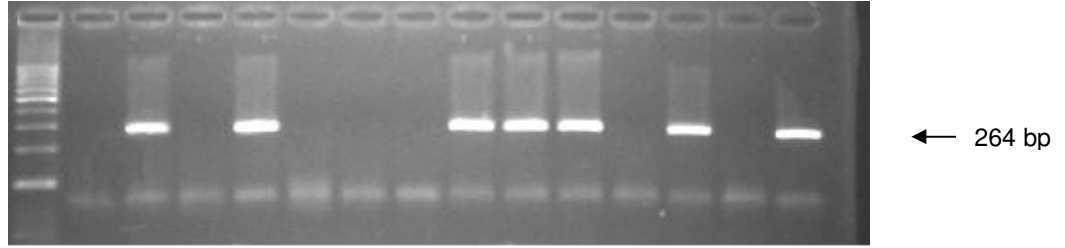
Agaroz jel hazırlanışı: % 2' lik Agaroz jel hazırlamak için 2 gr agaroz (ONBİO Inc., Kanada) hassas terazide (CLP, ABD) tartıldı. Üzerine 100 ml 1x TBE solüsyonu konuldu. Mikrodalga fırında (Arçelik, Türkiye) erimesi sağlandı. Sıcaklık 60°C'ye düşüncü 4µl etidyum bromür (Metis Biyoteknoloji, Türkiye) eklendi. Hazırlanan karışım elektroforez tepsisine (CLP, ABD) döküldü. Jel donduktan sonra yatay elektroforez tankına yerleştirildi. Amplifikasyon ürününden 10 µl alınarak, 3 µl Orange G jel yükleme boyası (Metis Biyoteknoloji, Türkiye) ile karıştırılıp jeldeki kuyucuklara yüklendikten sonra moleküler ağırlık belirteci eşliğinde 30 dakika 100 volt sabit akımda yürütüldü.

Ultraviyole (UV) transuliminator altında moleküler ağırlık belirteci ile karşılaştırılarak büyüklüklerine göre denk gelen bandlar aranarak sonuçlar değerlendirildi. Jel dökümantasyon sistemi (KODAK Edas 290, ABD) ile görüntülendi (Şekil 3 ve 4)

Şekil 3. HHV-6 PCR sonuçları



Şekil 4. HHV-7 PCR sonuçları



HHV-7 IgM ve IgG Antikor Çalışması

Yöntem

Hasta ve kontrollere ait periferik kan örnekleri santrifüj edildikten sonra serumları ayrılmış ve çalışma yapılincaya kadar -80 °C’de saklanmıştır. Çalışma yapılacağı zaman hasta ve kontrollere ait serum örnekleri PBS (phosphat buffer saline) ile IgM için 1: 10, IgG için 1:20 oranında dilüe edilmiştir. İşlemin yapılacağı slayd üzerindeki uygun kuyucuklara HHV-7 IgM ve IgG ye ait negatif kontrol, pozitif kontrol ve konjugat kontrolden (PBS) 20

mikrolitre (1damla) konulmuştur. Daha sonra hasta ve kontrollere ait örneklerden her bir kuyucuğa 20 mikrolitre eklenmiştir. Slaydlar nemli ortamda 37°C de IgM için 60 dk, IgG için 30 dk inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında slaydlar 10 dk süre ile PBS ile yıkanmış ve daha sonra kuyucukların çevreleri kurutma kâğıdı ile kurutulmuştur. Daha sonra her kuyucuğa floresan işaretli (FITC-fluorescein isothiocyanate) HHV-7 IgM için anti-human IgM; HHV-7 IgG için anti-human IgG konjugatından 1er damla (yaklaşık 20 mikrolitre) eklenmiş ve slaydlar nemli ortamda 37°C de 30 dk süre ile inkübe edilmiş, süre sonunda 10 dk süre ile slaydlar PBS ile yıkanmış ve kurutulmuştur. İşlem sonunda birkaç damla mounting medium konularak slaydların üstleri kapatılmış ve floresan mikroskop (Olympus, Japan) altında 200x, 500x büyütmede örnekler incelenmiştir. Parlak yeşil renk floresan enfekte hücreleri, kırmızı floresan enfekte olmayan hücreleri göstermektedir.

Kullanılan Cihazlar

- Floresan mikroskop (Olympus, Japan)
- Etüv

Kitler

- Indirect Florescence Assay HHV-7 IgG Antibody (Panbio, USA)
- Indirect Florescence Assay HHV-7 IgM Antibody (Panbio, USA)

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Hastaların ilk değerlendirmede alınan kan örneklerindeki HHV-6, HHV-7, CMV, EBV IgG ve IgM değerleri ile HHV-6, HHV-7 DNA PCR değerleri ile iki hafta sonra alınan kan örneklerindeki aynı parametreler arasındaki fark ve ilk değerlendirmede alınan biyopsi

örneklerindeki HHV-6, HHV-7 DNA PCR sonuçları ile iki hafta sonra alınan biyopsi örneklerindeki aynı parametreler arasındaki fark bağımlı gruplarda ‘ki-kare’ testi ile karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grubu arasında aynı parametreler arasındaki farklar, ‘ki kare testi’ kullanılarak karşılaştırıldı. Hastaların ilk değerlendirmede alınan kan örnekleri ile iki hafta sonra alınan örneklerdeki nötrofil, lenfosit, lökosit, sedimentasyon değerleri arasındaki farklar ‘Wilcoxon testi’ ile karşılaştırılırken, hasta ve kontrol grubu arasındaki aynı parametreler ‘Mann Whitney U testi’ kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistik analizleri sonucunda p değerinin 0,05 den küçük olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza 14'ü (% 56) kadın ve 11'i (% 44) erkek olmak üzere toplam 25 PR'li hasta ile 16'sı (% 64) kadın ve 9'u (% 36) erkek olmak üzere toplam 25 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 34,6 ($\pm 12,30$)(20–70) iken sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 39,04 ($\pm 13,04$)(24–72) idi. Hastalar ile sağlıklı kontroller arasında yaş ve cinsiyet açısından fark yoktu ($p > 0,05$). Meslek gruplarına bakıldığında hastaların 8'i (% 32) öğrenci, 4'ü (% 16) memur, üçü (% 12) mühendis, üçü ev hanımı, ikisi öğretmen, biri din görevlisi, biri teknisyen, biri hukukçu, biri gazeteci, biri hemşire idi. Hastalar sorgulandıklarında sadece iki kişi çevrelerinde PR öyküsü verirken, 5 kişi (% 25) PR benzeri tablo oluşturabilecek ilaç kullanım öyküsü verdi. Takipler sırasında hastaların % 60'ında ikinci hafta sonunda, % 96'sında da 4. hafta sonunda lezyonların kaybolduğu görüldü.

Hastaların ilk kontrole geldiklerinde alınan kan örneklerindeki ortalama lökosit değeri $6,91 \times 10^3$ /uL iken sağlıklı kontrollerde bu değer $7,19 \times 10^3$ /uL olarak bulundu. Hastaların ilk değerlendirmede kandaki ortalama lenfosit değeri, $2,05 \times 10^3$ /uL, ortalama nötrofil değeri $4,10 \times 10^3$ /uL, ortalama sedimentasyon değeri 10,5 mm/saat olarak bulundu. Sağlıklı kontrollerde ise kandaki ortalama lenfosit değeri, $2,21 \times 10^3$ /uL, ortalama nötrofil değeri $4,24 \times 10^3$ /uL, ortalama sedimentasyon değeri 13,9 mm/saat olarak bulundu. Hastalar ile sağlıklı kontroller arasında ilk değerlendirmede alınan kan örneklerinde lökosit, lenfosit, nötrofil ve sedimentasyon açısından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). PR tanısı konulduktan iki hafta sonra alınan kan örneklerindeki lökosit, lenfosit, nötrofil ve sedimentasyon değerleri ilk muayenede alınan kan örnekleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$).

Hastaların kan örneklerindeki viral antikor parametrelerine bakıldığında ilk değerlendirmede HHV-6 IgG ve HHV-6 IgM bütün hastalarda negatif, HHV-7 IgG 17 hastada, HHV-7 IgM bir hastada, CMV IgG bütün hastalarda, CMV IgM bir hastada, EBV IgG 23 hastada, EBV IgM iki hastada pozitif saptandı. Hastaların ikinci hafta sonunda bakılan viral antikor parametrelerinde ise HHV-6 IgG ve HHV-6 IgM bütün hastalarda negatif, HHV-7 IgG 19 hastada, HHV-7 IgM 2 hastada, CMV IgG bütün hastalarda, CMV IgM bir hastada, EBV IgG 23 hastada, EBV IgM 2 hastada pozitif saptandı. Sağlıklı kontrollerin kan örneklerinde ise HHV-6 IgG ve HHV-6 IgM bütün bireylerde negatifken, HHV-7 IgG 15, CMV IgG 24, EBV IgG 22 bireyde pozitif. HHV-7, EBV ve CMV IgM ise hiçbir sağlıklı kontrolde pozitif saptanmadı. Hastaların ilk geliş ve ikinci hafta kontrol kan örneklerindeki antikor parametreleri arasında ve hastaların tüm antikor parametreleri ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı sonuç bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo-5, Tablo-6, Tablo-7).

Tablo-5 Hastaların Serolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametre	Hasta		Hasta		p değeri
	(İlk Değerlendirme)		(İkinci Hafta Kontrol)		
	(+)	(-)	(+)	(-)	
HHV- 6 IgM	0	25	0	25	1.000
HHV- 6 IgG	0	25	0	25	1.000
HHV- 7 IgM	1	24	2	23	0.899
HHV- 7 IgG	17	8	19	6	0.560
CMV IgM	1	24	1	24	1.000
CMV IgG	25	0	25	0	1.000
EBV IgM	2	23	2	23	1.000
EBV IgG	23	2	23	2	1.000

Tablo–6: Hasta (ilk değerlendirme) ve Sağlıklı Kontrollerin Serolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametre	Hasta (İlk Değerlendirme)		Sağlıklı kontrol		p değeri
	(+)	(-)	(+)	(-)	
HHV- 6 IgM	0	25	0	25	1.000
HHV- 6 IgG	0	25	0	25	1.000
HHV- 7 IgM	1	24	0	25	0.782
HHV- 7 IgG	17	8	15	10	0,430
CMV IgM	1	24	0	25	0.782
CMV IgG	25	0	24	1	0.782
EBV IgM	2	23	0	25	0.678
EBV IgG	23	2	22	3	0.750

Tablo–7: Hasta (ikinci hafta) ve Sağlıklı Kontrollerin Serolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametre	Hasta (İkinci hafta kontrol)		Sağlıklı kontrol		p değeri
	(+)	(-)	(+)	(-)	
HHV- 6 IgM	0	25	0	25	1,000
HHV- 6 IgG	0	25	0	25	1,000
HHV- 7 IgM	2	23	0	25	0,353
HHV- 7 IgG	19	6	15	10	0,479
CMV IgM	1	24	0	25	0,598
CMV IgG	25	0	24	1	0,363
EBV IgM	2	23	0	25	0,348
EBV IgG	23	2	22	3	0,854

İlk değerlendirmedeki viral DNA parametrelerine bakıldığında dokuda çalışılan HHV-6 DNA 7 hastada pozitifken, HHV-7 DNA 12 hastada pozitif olarak bulundu. İlk değerlendirmede alınan kan örneğinde bakılan HHV-6 DNA iki hastada pozitifken, HHV-7 DNA 6 hastada pozitif saptandı. İkinci hafta kontrollerinde bakılan viral DNA parametrelerinde ise dokuda HHV-6 DNA 6 hastada pozitifken, HHV-7 DNA 12 hastada pozitif olarak bulundu. Yine kan örneğinde bakılan HHV-6 DNA bir hastada pozitifken, HHV-7 DNA 11 hastada pozitif saptandı. Bu sonuç HHV-7 DNA için ilk kontrolden istatistiksel olarak farklı bulundu ($p=0,039$). Hastaların ilk gelişlerindeki ve ikinci hafta kontrollerdeki viral DNA parametreleri arasında HHV-7 DNA dışında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$)(Tablo-8).

Tablo: 8- Hastaların Viral DNA Parametrelerin Karşılaştırılması

Parametre	Hasta		Hasta		p değeri
	(İlk Değerlendirme)		(İkinci Hafta Kontrol)		
	(+)	(-)	(+)	(-)	
HHV- 6 DNA (doku)	7	18	6	19	0,747
HHV- 6 DNA (kan)	2	23	1	24	0,800
HHV- 7 DNA (doku)	12	13	12	13	1,000
HHV- 7 DNA (kan)	6	19	11	14	0,039

Hastaların ilk değerlendirmedeki kan örneklerinde HHV-6 DNA iki hastada HHV-7 DNA 6 hastada pozitifken, sağlıklı kontrollerin kan örneklerinde HHV-6 DNA bir bireyde, HHV-7 DNA ise 4 bireyde pozitif bulundu. Bu sonuçlar arasında anlamlı fark bulunmadı. ($p>0,05$) (Tablo-9)

Tablo-9: Hasta (İlk Değerlendirme) ve Sağlıklı Kontrollerin Viral DNA Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametre	Hasta (İlk Değerlendirme)		Sağlıklı Kontrol		p değeri
	(+)	(-)	(+)	(-)	
HHV-6 DNA (doku)	7	18	–	–	–
HHV-6 DNA (kan)	2	23	1	24	0,500
HHV-7 DNA (doku)	12	13	–	–	–
HHV-7 DNA (kan)	6	19	4	21	0,363

Hastaların ikinci haftada alınan kan örnekleri ile sağlıklı kontrollerin kan örneklerindeki DNA parametreleri karşılaştırıldığında HHV-7 DNA parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Hastaların ikinci hafta kontrolde alınan kan örneklerinde 11 hastada HHV-7 DNA pozitifken, sağlıklı kontrollerin sadece 4 tanesinde HHV-7 DNA pozitif bulundu ($p=0.031$). HHV -6 DNA ikinci hafta kontrolde bir hastada pozitifken sağlıklı kontrollerin ise bir tanesinde pozitif bulundu (Tablo-10).

Tablo: 10 Hasta (İkinci Hafta Kontrol) ve Sağlıklı Kontrollerin Viral DNA Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametre	Hasta (İkinci Hafta Kontrol)		Sağlıklı Kontrol		p değeri
	(+)	(-)	(+)	(-)	
HHV-6 DNA (doku)	6	19	–	–	–
HHV-6 DNA (kan)	1	24	1	24	1,000
HHV-7 DNA (doku)	12	13	–	–	–
HHV-7 DNA (kan)	11	14	4	21	0,031

Hastaların dokuda bakılan viral parametrelerinden HHV- 6 DNA pozitif olan 7 hastanın hiç birinde kanda HHV- 6 DNA pozitif değildi. Dokuda HHV- 7 DNA pozitif olan 12 hastanın 4 tanesinde aynı zamanda kanda da HHV- 7 DNA pozitif bulundu.

Tablo-11’de ilk geliş ve ikinci hafta kontrollerdeki HHV–6 ve HHV–7 DNA PCR sonuçları karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Tablo-12’de ise hastaların ve kontrol grubunun kan örnekleri arasındaki karşılaştırmalı sonuçları verilmektedir.

Tablo-11: Hastaların İlk Geliş ve İkinci Hafta Kontrollerde Doku Örneklerindeki HHV-6 ve HHV-7 DNA PCR Sonuçları

	HHV-6 DNA PCR	HHV-7 DNA PCR
İlk Geliş (n=25)	7 (%28)	12 (%48)
2. Hafta (n=25)	6 (%24)	12 (%48)

Tablo -12: Hasta ve Kontrol Grubunun Kan Örneklerinde Viral DNA Parametrelerinin Karşılaştırmalı Sonuçları

	HHV-6 DNA PCR	HHV-7 DNA PCR
Hasta (n=25)		
İlk Geliş	2 (%8)	6 (%24)
2. Hafta	1 (%4)	11 (%44)
Kontrol Grubu (n=25)	1 (%4)	4 (%16)

İlk değerlendirmede dokuda HHV-7 DNA pozitif olan 12 hastanın bir tanesinde HHV-7 IgM pozitifken, 10 tanesinde de HHV-7 IgG pozitif olarak bulundu. İlk değerlendirmede dokuda pozitif bulunan 7 HHV- 6 DNA'dan bir tanesi ikinci hafta kontrolde negatifleşirken, dokuda pozitif olan 12 tane HHV-7 DNA parametresi ikinci hafta kontrolde de sebat etti.

Hastalardan alınan kan örneklerinde, sağlıklı kontrollerde olmayan, iki hastada EBV IgM ve bir hastada CMV IgM pozitifliği mevcuttu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Bu hastaların ikinci hafta kontrollerinde de aynı antikor pozitifliği devam etti.

İlk değerlendirmede HHV-7 IgM değeri pozitif olan bir hastanın doku ve kandaki HHV- 7 DNA değeri ile dokudaki HHV-6 DNA değeri pozitif olarak bulundu. Bu hastanın aynı zamanda ikinci haftadaki kontrol örneklerinde de doku ve kandaki HHV- 7 DNA, HHV-7 IgM ve dokudaki HHV-6 DNA değerleri pozitif olarak sebat etti.

İlk değerlendirmede HHV-7 IgM değeri negatif olan ancak ikinci hafta kontrolde HHV-7 IgM değeri pozitifleşen bir hastanın, ikinci haftada bakılan kan ve doku örneklerinde HHV-7 DNA pozitif bulundu. Bu hastanın hem ilk gelişteki hem de ikinci hafta kontroldeki doku örneklerinde HHV-6 DNA pozitif olarak saptandı.

Hasta ve sağlıklı kontrollerin bakılan tüm viral parametreleri Tablo-13’de verilmiştir.

Tablo -13: Hasta ve Sağlıklı Kontrollerin Kandaki Viral Antikor Parametrelerin Karşılaştırılması.

Parametre	Hasta (İlk Değerlendirme)		Hasta (İkinci Hafta Kontrol)		Sağlıklı Kontrol	
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
HHV- 6 IgM	0	25	0	25	0	25
HHV- 6 IgG	0	25	0	25	0	25
HHV- 7 IgM	1	24	2	23	0	25
HHV- 7 IgG	17	8	19	6	15	10
CMV IgM	1	24	1	24	0	25
CMV IgG	25	0	25	0	24	1
EBV IgM	2	23	2	23	0	25
EBV IgG	23	2	23	2	22	3
HHV- 6 DNA (doku)	7	18	6	19	–	–
HHV- 6 DNA (kan)	2	23	1	24	1	24
HHV- 7 DNA (doku)	12	13	12	13	–	–
HHV- 7 DNA (kan)	6	19	11	14	4	21

TARTIŞMA

Pitriyazis rozeanın enfeksiyöz ajanlar ile olan ilişkisi yıllar boyu araştırma konusu olmuştur. Ancak şu an için halen viruslar ile PR arasında ispatlanmış bir birliktelik bulunmamaktadır. PR'nin karakteristik klinik özellikleri, küçük epidemiler yapması (85), prodrom dönemi, primer ve sekonder deri erüpsiyonları, düşük rekürrens oranı, hastalık sırasında T- hücre / B-hücre oranının azalması, lezyonlarda diskeratotik ve multinükleer dev hücrelerin izlenmesi, hastalığın gama-globulin tedavisine yanıt vermesi (90), PR lezyonlarından alınan materyallerin subkutan dokuya enjekte edilmesi ile PR benzeri hastalık tablosu oluşması (51, 69) gibi bulgular enfeksiyöz etyolojiyi düşündürmektedir. Bunun karşısında ise enfeksiyöz etyolojinin geçerli olmadığı görüşünü destekleyen çalışmalar da bulunmaktadır (32, 67, 68, 91, 126). Enfeksiyöz etyolojiye karşı en güçlü kanıt patojenin saptanamamış olmasıdır. Tekrarlayan bazı çalışmalarda virus izole etmek için deri, kan, faringeal ve rektal sürüntü örnekleri hücre serilerine inoküle edilmiş, immunglobulinler araştırılmış ancak ne sitopatik etki ne de immünfloresan yöntemleriyle viruslara ait antijen, antikör veya hastalığın patogenezi açıklayacak immün değişiklikler saptanamamıştır (13, 69, 70, 127). Bazı elektronmikroskopik çalışmalarda (13, 53) PR'li hastaların lezyonlu deri örneklerinde viral parçacıklar araştırılmış, ancak enfeksiyöz etyolojiyi destekleyen herhangi bir bulgu saptanamamıştır. Buna karşılık Raskin, madalyon plak ve sekonder deri lezyonlarından alınan skuam ve biyopsi örneklerini Afrika yeşil maymunu böbrek hücrelerine inoküle etmiş ve sitopatik etki gözlemiştir (98). Bunun yanı sıra yapılan birkaç çalışmada picornavirusa ait olan viral parçacıklar hem PR'li hastalarda hem de normal populasyonda bulunmuştur (7, 89). Morgan-Capner ve arkadaşları 10 PR'li hastadan, akut dönemde lezyonlu deri örnekleri almışlardır. 4–6 hafta sonra da aynı hastalardan konvelesan

serum örnekleri toplanmıştır. Bir enfeksiyöz ajan var ise başlangıçta antijen ve sonra da buna özgül antikor saptanması gerektiği düşünülmüştür. Lezyonlu deri örnekleri % 10 dilüsyondaki konvelesan serum ile inkübe edilmiş, floresan işaretli anti-human immünoglobulin eklenmiş ve negatif sonuçlar elde edilmiştir (87).

Literatüre bakıldığında hastalığın etyolojisinde en çok araştırılan enfeksiyöz ajanlar viruslar olmuştur. Çeşitli viral parametreler çalışılmış ve birbirleri ile çelişen farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. En çok araştırılan viruslar HHV-6, HHV-7, EBV, CMV, picornavirus, parvovirus olmuştur. Tablo-14’de viruslar ile ilgili bazı araştırmalar verilmiştir.

Tablo-14: PR ile İlgili Viral Çalışmalar

Çalışma	Yöntem	Çalışılan Virus	Hastalık- Virus ilişkisi
Bonafe ve ark. 1982	Seroloji	EBV	Pozitif
Drago ve ark. 1997	PCR, Em	HHV-7	Pozitif
Watanabe ve ark.1999, 2002	Nested PCR	HHV-6,7	Pozitif
Vag ve ark. 2003	Nested PCR, Em	HHV-7	Pozitif
Kempf ve ark. 1999	PCR	HHV-7	Negatif
Yoshida ve ark. 1999	PCR	HHV-7	Negatif
Yasukawa ve ark. 1999	PCR	HHV-6	Negatif
Kosuge ve ark. 2000	PCR	HHV-6,7	Negatif
Offidani ve ark. 2000	PCR	HHV-7	Negatif
Wong ve ark. 2001	PCR	HHV-6,7	Negatif
Chuh ve ark. 2001	PCR	HHV-6,7	Negatif
Karabulut ve ark. 2002	Nested PCR	HHV-7	Negatif
Watanabe ve ark 2002	Nested PCR	CMV	Negatif
Chuh ve ark. 2003	PCR	Parvovirus B-19	Negatif
Chuh ve ark. 2003	PCR, Seroloji	CMV, EBV	Negatif

Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde PR etyolojisinde rolü tartışmalı olan viruslardan HHV-6, HHV-7, CMV ve EBV araştırılmıştır. PCR yöntemi ile HHV-6 ve HHV-7 DNA araştırılmış ancak EBV ve CMV için sadece antikor düzeylerinin ölçümü yapılmıştır.

PR'nin genel insidansı % 0,3-3 oranında değişmektedir (2, 21). Genel olarak erkek popülasyonda prevalans % 0.13, kadın popülasyonda ise % 0.14 olarak görülmektedir. Erkek kadın oranı birbirine eşit görünse de kadınlarda hafif bir baskınlık durumu söz konusudur (2). Hastaların ortalama yaşları geniş bir aralığı içine alacak şekilde 10-43 arasında değişmektedir. PR'nin görüldüğü hastaların çoğu adolesan ve genç erişkin dönemdeki bireylerdir. Çalışmamızda hastaların ortalama yaşının 34,6 olması ve % 56'sının kadın olması literatüre benzer bulunmuştur. Hastaların dahil olduğu yaş grubu ile PR için düşünülen enfeksiyöz etyoloji arasında bir ilişki kurulamamıştır.

Çalışmamıza aldığımız hastaların % 32'sinin öğrenci, % 16'sının memur ve % 8'inin öğretmen olması, PR'nin küçük epidemiler yapmasına fırsat verecek şekilde insanların bir arada bulundukları meslek gruplarını tercih ettiği görüşünü destekleyen çalışmalar ile paralellik göstermektedir. PR'nin bir ailenin üyelerinde veya aynı yakın çevrede yaşayan bireylerde eş zamanlı olarak ortaya çıkabileceğini gösteren yayınlar bildirilmiştir (10, 14, 57). Literatürdeki ilginç bir çalışma da dermatologlar ile otolaringologlar arasında PR insidansını kıyaslayan bir çalışmadır (83). Çalışmada PR insidansının otolaringolog ve uzmanlık öncesi dermatologlarda aynı olduğu izlenmiştir. Uzman dermatologlarda ise PR insidansının 3-4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak uzman dermatologlarda PR'li hastalar ile direkt temasın daha fazla olmasının artmış riske yol açtığı düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda ise sağlık personeli olarak sadece bir hemşire bulunmakta idi. Dolayısıyla çalışmamızda başta dermatologlar olmak üzere, sağlık personeli ile PR

arasındaki ilişkiyi destekleyen bir yorum yapmamıza yardımcı olacak bulgulara rastlanmadı. Bizim çalışmamızda kliniğimize başvuran hastalar randomize olarak seçildi. Sağlık personeli gibi spesifik bir meslek grubu üzerinde çalışılmadığı için saptadığımız veriler bizim hasta popülasyonumuzu yansıtmaktadır. Sağlık personeli ile ilgili yorum yapmak için spesifik meslek grupları üzerinde yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastaların % 96'sında lezyonların birinci ayın sonunda kaybolması, PR'nin genel klinik seyri ile uyumlu bulunmuştur. Hastaların genel yaş ortalaması, kadınlarda biraz daha fazla görülmesi, hastalığın görüldüğü meslek grupları (aynı sosyal çevrede yakın temasta bulunulan meslek grupları) ile çalışmamızın genel epidemiyolojik özellikleri literatüre benzer olarak saptanmıştır.

Viral enfeksiyonların bir göstergesi de kandaki lenfositoya bağlı görülebilen lökositozdur. Lenfositoz diğer tanısal testler ile birlikte değerlendirildiğinde daha anlamlı olmaktadır. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz 25 PR'li hastada lökositoz saptanmadı. Hastaların periferik kandaki ortalama total lökosit sayısı $6,91 \times 10^3 /\mu\text{L}$ olup, kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı fark oluşturmadi. Ancak bir hastanın total lökosit sayısı $11,4 \times 10^3 /\mu\text{L}$ olup, sınırda yüksek saptandı. Bu hastanın nötrofilisi mevcuttu. Fakat lenfositozu yoktu. Hastanın eş zamanlı olarak başka bir bakteriyel enfeksiyon hastalığı geçiriyor olma ihtimali dışında nötrofili tablosuna bir açıklama getiremedik. Çalışmaya alınan 25 hastanın hiçbirinde sedimentasyon artışı belirlenmedi. Çalışmamızda kanda lökositoz veya lenfositoz saptanamamış olması enfeksiyöz etyolojiyi ekarte ettirmemekle birlikte, viral etyolojiyi destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilmedi.

PR'nin etyopatogenezinde rolü olabileceği düşünülen CMV enfeksiyonları üzerine HHV-6 ve HHV-7 kadar çelişkili ve fazla literatür bilgisi yoktur. Chuh ve arkadaşlarının (32) yaptığı bir çalışmada CMV IgM ve IgG açısından araştırılan hasta ve sağlıklı

kontrollerde akut enfeksiyona ait bir kanıt bulunamamıştır. Bizim çalışmamız literatürde yapılan bu çalışmadan daha fazla hasta sayısını içermektedir. Çalışmamızda CMV için akut enfeksiyon göstergesi olan IgM antikorları, hastaların ilk değerlendirmelerinde ve ikinci hafta kontrollerde sadece bir tanesinde pozitifken, sağlıklı kontrollerin hiç birinde IgM antikor pozitif bulunmamıştır. Bu sonuç sadece bir PR'li hastanın akut CMV enfeksiyonu geçirdiğinin göstergesidir. CMV IgG parametresi değerlendirildiğinde, ilk değerlendirmede ve ikinci hafta kontrolde hastaların tamamında IgG pozitifliği mevcutken, kontrol grubunda 24 bireyde CMV IgG pozitifliği mevcuttu. Bu sonuç hastaların ve sağlıklı kontrollerin CMV enfeksiyonunu daha önceden benzer oranda geçirdiğini göstermiştir. Sonuçta PR ile CMV enfeksiyonunun ilişkisini gösteren kesin bulgulara rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda saptadığımız bu sonuç literatürle benzerdir. Çalışmamız sonucunda CMV enfeksiyonunun PR'li hasta popülasyonunda çok büyük oranda daha önceden geçirilmiş bir enfeksiyon olduğu söylenebilir. CMV'nin PR etyolojisinde rolü olduğu düşünülmemektedir.

EBV ile PR arasındaki ilişkiyi araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Chuh ve arkadaşları yaptıkları vaka kontrollü çalışmalarında 13 hasta ve 13 kontrol vakasında, EBV VCA IgM, EBV VCA IgG, EBV EA IgG, EBV nükleer antijen IgG ve EBV DNA PCR bakmışlar ancak primer enfeksiyon ya da sekonder reaktivasyona dair bir kanıt bulamamışlardır (32). Bu çalışmalardan farklı olarak Bonafe ve arkadaşları ise PR'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada hastaların % 42 sinde (kontrol grubunda % 15) EBV EA antikorunun pozitif olduğunu belirlemişlerdir (13). Bizim çalışmamızda ise 25 PR'li hasta değerlendirilmiş ve hastalarda ilk değerlendirme ve ikinci hafta kontrol döneminde alınan kan örneklerinde EBV IgM ve IgG bakılmıştır. Hastaların ilk başvuruda alınan kan örneklerinde akut enfeksiyon göstergesi olan IgM antikorları sadece iki hastada pozitif bulunmuş ve bu pozitiflik oranı ikinci hafta kontrol döneminde devam etmiştir. Sağlıklı

kontrollerin ise hiç birinde IgM pozitifliği bulunmamıştır. EBV IgG hem ilk değerlendirmede hem de ikinci hafta kontrollerde alınan kan örneklerinde 23 hastada pozitifken, sağlıklı kontrollerin 22'sinde pozitif bulunmuştur. Bu sonuçlar PR'li hastaların sağlıklı kontrollere benzer oranda EBV enfeksiyonunu geçirdiğini ortaya koymuştur. Öte yandan iki hastada akut EBV enfeksiyonu saptanmış olmamız, hastalık ile bu enfeksiyonun ilişkisi tam olarak aydınlatılamadığı sürece anlamsız olarak kalacaktır. Akut EBV enfeksiyonu ile pitriyazis rozea arasında gerçek bir ilişki olup olmadığı ve bu iki tablonun eşzamanlı olarak görülmüş olma ihtimali tartışmalıdır.

HHV-6 ve HHV-7'nin PR etyolojisindeki rolleri birçok çalışmada araştırılmış ve çelişkili sonuçlar ortaya çıkmasına rağmen kesin olarak virus izolasyonu yapılamamıştır. Primer HHV-6 ve HHV-7 enfeksiyonlarının tanısı antikor serokonversiyonunu göstermek üzere akut ve konvelesan dönemde bakılan serum örnekleri ile konulmaktadır. Tanıda diğer bir metod da tek akut serum örneğinde viral IgM antikor ve DNA saptanmasıdır. Genelde akut viral enfeksiyon sırasında IgM pozitifliği ile beraber DNA'nın saptanması gerekir. Antikor olmadığı halde DNA saptanırsa bu durum HHV-6 ve HHV-7'nin primer enfeksiyonunun akut fazı sırasında antikorlar oluşmadan önceki geçici viremi olarak yorumlanabilir. Bu durumda latent ve aktif enfeksiyon ayırımına gitmek de zordur.

Viral DNA izolasyonu için kullanılan PCR tekniği sadece litik fazda aktive olan genleri saptayabilir. Serumda yüksek miktarda HHV-6 DNA saptanması viral replikasyonu (118) veya HHV-6 DNA'nın entegre olduğu hücre DNA'larının parçalandığını gösterir.

Viral genomun saptanmasında kullanılan PCR nükleik asitlerin in vitro şartlarda replikasyonu için geliştirilmiş bir test tüp sistemidir. Hedef DNA/RNA'nın selektif olarak amplifikasyonuna imkan verir. Oldukça hızlı bir tanı yöntemidir. Spesifitesi nested PCR ve real-time PCR gibi metodlar ile iyileştirilmiştir. PCR'ın dezavantajları ise yanlış negatif ve

pozitif sonuçlar verme ihtimaline sahip olmasıdır. PCR ve nested PCR gibi yöntemler kalitatif yöntemler olup DNA kopya sayısını veremezler. DNA kopya sayısını veremedikleri için aktif ve latent enfeksiyonu birbirinden ayırmaları zordur. Real-time PCR gibi kantitatif teknikler ise DNA kopya sayısını vererek akut enfeksiyon tanısını koydurabilmektedir.

Moleküler teknikler çoğunlukla deneysel çalışmalarda kullanıldığı için testlerin klinik uygulamalardaki duyarlılığı hakkında kesin bir yorum yapılamamaktadır. Moleküler yöntemlerin çoğunda standardizasyon henüz sağlanamadığı için hatalı pozitif ve negatif sonuçlar alınmaktadır. Bu yüzden moleküler testlerin enfeksiyon hastalıklarının tanısında kullanılması için FDA onayı bulunmamaktadır. Bununla birlikte bir materyalde nükleik asit saptamanın en iyi yolu ise yine moleküler tekniklerdir (75). Moleküler tekniklerde yanlış negatif sonuç alınmasının nedenleri; örnek toplanması ve hazırlanması sırasında, seçilen örnek tipi, alınış zamanı, transfer şekli ve zamanı, saklanma koşulları, örnek miktarı, örnekler PCR öncesi uygulanan işlemlerde kullanılan maddeler ile ilgili karşılaşılan sorunlar, hedef nükleik asitlerin (DNA, RNA) izolasyonu ve saflaştırılmasından kaynaklanan sorunlar, amplifikasyon aşamasından kaynaklanan sorunlar, sonuçların gözlenmesinde kullanılan yöntemlerden kaynaklanan sorunlar şeklinde sıralanabilir. Moleküler tekniklerde yanlış pozitif sonuç alınmasının nedenleri arasında; klinikten gelen örneklerde hedef moleküllerin yoğun olması nedeniyle taşınma kontaminasyonu, kültürde çoğaltılan mikroorganizmaların bulunduğu ortam, malzeme ve cihazlarda yaygın molekül kontaminasyonu, aynı hedef DNA'ların çoğaltılması ve birikmesi gibi nedenler yer almaktadır (44).

Sonuç olarak bu tekniğin dezavantajları yanında büyük avantajları da bulunması nedeni ile çalışmamızda hata paylarını da göz önüne alarak, toplanan örneklerde viral ipuçlarını yakalamak için PCR yöntemini kullandık. Yalancı pozitif ve negatif sonuçlar

saptanabileceği için çalışmamızı PCR yanında serolojik antikor parametreleri ile destekledik. Dolayısıyla çalışmamızda PCR, serolojik antikor testleri ve klinik bulguları bir araya getirerek daha doğru olabilecek veriler elde etmeye çalıştık.

Çalışmamızda 25 PR'li hastanın ilk geliş (akut dönem) ve ikinci hafta kontrollerde alınan kan örneklerinde ELISA ile HHV-6, CMV ve EBV için immünoglobulinler, IFA ile HHV-7 için immünoglobulinler ve PCR ile HHV-6 ve HHV-7 DNA'ları bakıldı.

İlk değerlendirmede, hastaların kan örneklerinde akut enfeksiyon göstergesi olan IgM parametrelerine bakıldığında, HHV-6 IgM hiçbir hastada pozitif değilken, HHV-7 IgM sadece bir hastada pozitif. İkinci hafta kontrol kan örneklerinde ise, yine HHV-6 IgM bütün hastalarda negatif iken, HHV-7 IgM sadece iki hastada pozitif olarak saptandı. Sağlıklı kontrollerin ise hiçbirinde HHV-6 ve HHV-7 IgM parametreleri açısından pozitiflik saptanmadı. HHV-7 IgM parametresinin iki hastada pozitif saptanması, bu kişilerin akut HHV-7 enfeksiyonu geçirdiğinin kanıtıdır.

Geçirilmiş enfeksiyonun göstergesi olan IgG parametrelerine bakıldığında, ilk değerlendirmede HHV-6 IgG bütün hastalarda negatif iken, HHV-7 IgG 17 hastada pozitif. İkinci hafta kontrollerde HHV-6 IgG yine bütün hastalarda negatif iken, HHV-7 IgG 19 hastada pozitif bulundu. Kontrol grubunda ise HHV-6 IgG bütün bireylerde negatif iken HHV-7 IgG 15 bireyde pozitif bulundu. Yani PR'li hastaların % 76'sında geçirilmiş HHV-7 enfeksiyonu mevcuttu. Hastalar kendi içlerinde ve sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında, HHV-6 ve HHV-7 için IgG parametreleri farklılık göstermedi. Serolojik olarak araştırılan bütün parametreler değerlendirildiğinde PR'li hastalarda HHV-6 ve HHV-7'nin etyolojideki rolü net olarak ortaya çıkarılamamıştır.

Literatürdeki çalışmalara bakıldığında Broccolo ve arkadaşları plazma, PKMH ve dokuda kalibre edilmiş kantitatif real-time PCR tekniğini kullanarak, HHV-6 ve HHV-7

DNA yükünü ölçmüşler, aynı zamanda immünohistokimya tekniği ile dokuda HHV-6 ve HHV-7 spesifik antijenleri ve sınırsız-inhibisyon test tekniği ile anti-HHV-7 nötralizan aktivitesini çalışmışlardır. Sonuçta elde edilen verilerin aktif HHV-7 ve daha az olarak da aktif HHV-6 enfeksiyonları ile PR ilişkisini doğruladığını ifade etmişlerdir (18). Kosuge ve arkadaşları yaptıkları seroepidemiolojik çalışmada, HHV-6 ve HHV-7'nin bazı PR'li hastalarda etken olabileceğini, ancak etyolojide başka faktörlerin de bulunabileceğini bildirmişlerdir (74). Vag ve arkadaşları ise PR hastalarında nested PCR, antikor avidite, elektronmikroskopisi ve monoklonal antikor yöntemleri ile primer HHV-7 enfeksiyonuna ait kanıtlar bulmuşlardır (114). Bizim çalışmamızda literatürde yer alan bu çalışmalardan farklı olarak serolojik parametrelerin enfeksiyon varlığına kanıt oluşturduğu sonucu, hastaların çoğunluğunda desteklenmemiştir.

Çalışmamızda hastaların ilk değerlendirmesindeki viral DNA parametrelerine bakıldığında dokuda çalışılan HHV-6 DNA 7 hastada pozitifken, HHV-7 DNA 12 hastada pozitif olarak bulundu. İkinci hafta kontrollerinde bakılan viral DNA parametrelerinde ise dokuda çalışılan HHV-6 DNA 6 hastada pozitifken, HHV-7 DNA 12 hastada pozitif olarak bulundu. Hastaların ilk değerlendirmelerinde ve ikinci hafta kontrollerinde dokuda saptanan HHV-6 ve HHV-7 DNA pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. İki hafta ara ile bakılan deri örneklerinde HHV-6 ve HHV-7 DNA parametrelerinin aynı şekilde sebat etmesi, deri örneklerinde saptanan DNA'nın iki hafta içinde negatifleşmediğini gösterdi. 4. ve 6. haftalardaki takiplerde üçüncü ve dördüncü kez biyopsi alınmadığı için DNA parametrelerinin ne zaman negatifleştiği saptanmadı. Hastaların ilk ve ikinci hafta değerlendirmelerinde dokuda bakılan DNA parametreleri arasında anlamlı fark bulunmaması, hastalığın akut dönemi süresince lezyonlu deride viral genom saptanabileceğine işarettir. PR'nin akut dönemi süresince lezyonlu deride HHV-7 ve daha az

olarak da HHV-6 DNA'nın saptanması, etyolojide bu iki virusun, özellikle de HHV-7'nin rolü olabileceğini düşündürmektedir.

İlk değerlendirmede alınan kan örneklerinde bakılan HHV-6 DNA iki hastada pozitifken, HHV-7 DNA 6 hastada pozitif saptandı. Yine ikinci haftada alınan kan örneklerinde bakılan HHV-6 DNA bir hastada pozitifken, HHV-7 DNA 11 hastada pozitif saptandı. Bu sonuç HHV-7 DNA için ilk kontrolden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu. Hastaların ilk gelişlerindeki ve ikinci hafta kontrollerdeki viral DNA parametreleri arasında kanda bakılan HHV-7 DNA parametresi dışında anlamlı fark bulunmadı. Bu durum PR'nin HHV-6'dan ziyade, HHV-7 ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Hastaların ilk değerlendirmedeki kan örneklerinde HHV-6 DNA iki hastada, HHV-7 DNA 6 hastada pozitifken sağlıklı kontrollerin kan örneklerinde HHV-6 DNA bir kişide HHV-7 DNA ise 4 kişide pozitif bulundu. Bu sonuçlar arasında anlamlı fark bulunmadı. Hastaların ikinci haftada alınan kan örnekleri ile sağlıklı kontrollerin kan örneklerindeki DNA parametreleri karşılaştırıldığında HHV-7 DNA parametresi açısından sonuç anlamlı idi. Hastaların ikinci hafta kontrolde alınan kan örneklerinde 11 hastada HHV-7 DNA pozitifken sağlıklı kontrollerin sadece 4'ünde HHV-7 DNA pozitif bulundu. HHV-6 DNA ikinci hafta kontrolde bir hastada pozitifken sağlıklı kontrollerin de bir tanesinde pozitif bulundu. Kan örneklerinde yapılan değerlendirme sonucunda HHV-6'nın PR ile ilişkili olabileceğine dair güçlü bir kanıt bulunamadı. Ancak bu bulgular HHV-7'nin PR ile ilişkili olabileceği görüşünü destekledi.

Hastaların dokuda bakılan viral parametrelerinden HHV-6 DNA pozitif olan 7 hastanın hiçbirinde kanda HHV-6 DNA pozitif değildi. Dokuda HHV-7 DNA pozitif olan 12 hastanın 4'ünde aynı zamanda kanda da HHV-7 DNA pozitif bulundu. Viral genomun sadece kanda pozitif saptanması, kantitatif bir teknik kullanılmadığı sürece, aktif ve latent

enfeksiyon ayrımı için yeterli değildir. Ancak viral genomun hem kanda hem de dokuda saptanması aktif enfeksiyonu göstermek açısından daha değerli olabilir. Elde edilen bu veriler sonucunda PR ile HHV-6 arasındaki ilişki net olarak desteklenmemiştir. PR ile HHV-7 arasındaki ilişki açısından yorum yapabilmek için, kan ve doku örneklerinde çalışılan diğer parametrelerin birlikte değerlendirilmesinin daha uygun olacağı düşünülmektedir.

Literatüre bakıldığında HHV-6 ve HHV-7'nin pitriyazis rozea ile ilişkisini ortaya koyan iki çalışma Drago ve arkadaşları ile Watanabe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalardır. Drago ve arkadaşları yaptıkları 12 hastalık çalışmalarında akut PR hastalarından alınan PKMH'de, deri biyopsilerinde ve hücre içermeyen plazma örneklerinde HHV-6 ve HHV-7 DNA bakmışlardır. Drago ve arkadaşları bu çalışma sonucunda HHV-7 DNA'nın PKMH'de pozitif bulunmasının aktif enfeksiyonu göstermeyeceğini ancak hücre içermeyen plazmada saptanmasının aktif replikasyonu gösterdiğini, dolayısıyla PR ile ilişkisi olduğunu öne sürmüşlerdir (42). Watanabe ve arkadaşları ise 14 hastalık bir çalışma yapmışlar ve lezyonlu deri, lezyonsuz deri, PKMH, serum ve tükürük örneklerinde HHV-6, HHV-7 ve CMV DNA'larını nested PCR tekniği ile araştırmışlardır (119). Yine Watanabe ve arkadaşlarının daha geniş serili diğer bir çalışmalarında ise 36 PR'li hastanın 16'sında akut ve konvelesan plazma örneklerinde HHV-7 DNA saptanmış ancak 31 kontrol vakasında DNA saptanmamıştır (145). Bu iki araştırmacının ortak görüşü PR etyolojisinde HHV-7'nin rol oynadığı ve bunun da hastalardan alınan çeşitli örneklerde PCR ile gösterilebileceği şeklindedir. Vag ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise nested PCR, antikor avidite, elektron mikroskopisi ve monoklonal antikor teknikleri ile primer HHV-7 enfeksiyonuna dair kanıtlar bildirilmiştir (114).

Literatürde bu üç araştırmacının yapmış olduğu çalışmalara karşılık birçok araştırmacı aynı viral parametreleri hastaların çeşitli örneklerinde çalışmışlar ancak belirgin bir virus- hastalık ilişkisi saptayamamışlardır (29, 67, 68, 74, 91, 126, 130).

Hastalık-virus ilişkisine karşıt görüş belirten bu çalışmaların hasta sayıları 4-30 arasında değişmekte ve iki çalışma haricinde 25'in altında hasta sayısı içermektedirler. Bu açıdan bakıldığında bizim çalışmamız nispeten geniş olabilecek seride yapılan bir çalışmadır. Literatürde yapılan karşıt görüşlü çalışmalar içerisinde en geniş hasta serili çalışma Kosuge ve arkadaşlarının (74) yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada araştırmacılar 30 hastadan alınan PKMH örneklerinin % 43'ünde (13'ünde) HHV-7 DNA pozitifliği saptarlarken kontrol grubunda % 56 oranında HHV-7 DNA pozitifliği bulmuşlardır. HHV-6 DNA % 21 hastada pozitifken, kontrol grubunda % 39 oranında pozitif bulunmuştur. Kosuge ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmanın farklı bir yönü de seroepidemiolojik bir araştırma olmasıdır. Bu serolojik çalışmada hastalar ve kontrol grubu arasında anlamlı titre farkı bulunamamıştır. Sonuç olarak araştırmacılar PR'li bazı hastalarda etyolojide HHV-6 ve HHV-7 rol oynayabilir ama diğer etyolojik faktörler de mevcut olabilir yorumunu yapmışlardır. Bizim çalışmamızda ise 25 PR'li hastanın ilk değerlendirmede alınan kan örneklerinde iki hastada (%8) HHV-6 DNA pozitifliği mevcutken hastaların ikinci hafta kontrol kan örneklerinde sadece bir hastada HHV-6 DNA pozitifliği vardı. Kontrol grubunda ise bir hastada kan örneklerinde HHV-6 DNA pozitifliği mevcuttu. HHV-7 için ise durum biraz farklı olarak ortaya çıktı. Hastaların ilk değerlendirmede alınan kan örneklerinde 6 hastada (%24) HHV-7 DNA pozitifken ikinci hafta kontrolde alınan kan örneklerinde 11 hastada (%44) HHV-7 DNA pozitifti. Kontrol grubunda ise HHV-7 DNA pozitifliği sadece 4 bireyde (%16) mevcuttu. Kan örnekleri açısından hastaların ikinci hafta kontrol kan örnekleri ile sağlıklı kontrol grubu arasında HHV-7 DNA PCR açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olması,

HHV-7'nin PR etyolojisinde yer alabileceğini düşündürmekle beraber kesin olarak virus-hastalık ilişkisini kurmamıza yardımcı olmamaktadır. Ancak HHV-7 DNA parametresi sonradan pozitifleşen hastaların ilk değerlendirmede DNA pozitiflik oranları değişti. İlk değerlendirmede DNA pozitifliği saptanan 3 hastanın ikinci hafta kontrollerde alınan kan örneklerinde DNA pozitifliği saptanmadı. Ayrıca ilk değerlendirmede kanda HHV-7 ve HHV-6 DNA pozitifliği olan hastaların dokudaki DNA pozitiflik oranları aynı oranda bulunmadı. İkinci hafta kontrollerde de farklı pozitiflik oranları devam etti. Hastaların kan ve doku örneklerinde farklı DNA pozitiflik oranlarının saptanması, hastalığın değişik dönemlerinde farklı kan tabloları oluşabileceğinin bir göstergesi olabilir.

Akut dönemde alınan deri biyopsilerinde DNA pozitifliği olan hastalarda akut enfeksiyon göstergesi olarak IgM düzeylerine bakıldığında sadece bir hastada HHV-7 IgM pozitifliği varken hiçbir hastada HHV-6 IgM pozitifliği mevcut değildi. Ayrıca ikinci hafta kontrollerde de HHV-6 IgM antikor titreleri bütün hastalarda negatifken, HHV-7 IgM sadece iki hastada pozitifti. Kontrol grubunda ise hiçbir hastada HHV-6 ve HHV-7 IgM pozitifliği yoktu. Dokudaki DNA pozitifliği serolojik olarak desteklenmemiş olsa da sonuçlar anlamlı kabul edilebilir. Çünkü PCR tekniği ile dokuda DNA saptanmış olması göz ardı edilemeyecek kadar önemli bir bulgudur (75). Her ne kadar sağlıklı kontrollerden de deri biyopsilerinin alındığı Kempf ve arkadaşlarının (68) yaptığı bir çalışmada hastaların lezyonlu deri biyopsileri ile sağlıklı kontrollerden alınan deri biyopsileri arasında viral DNA parametreleri açısından fark olmasa da bu durum PR'nin etyolojisinde HHV-7'nin rolü olmadığını göstermez. Diğer yandan çalışmamızın sonuçları Kempf ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile paralel değildir. Dolayısıyla HHV-7 DNA, PR'li hastaların akut dönem ya da hastalığın takipleri sırasında alınan doku örneklerinde bulunabilmektedir. Viral DNA'nın

dokuda saptanmasının hastalığın etyopatogenezinde önemli bir payı olduğu düşünülmektedir. Ancak literatürde bu sonucun karşısında yer alan çalışmalar mevcuttur (32, 68, 67, 91, 126).

Çalışmamızda saptadığımız diğer bir sonuç da dokudaki HHV-6 DNA pozitif olan 7 hastanın hiçbirinde kanda HHV-6 DNA pozitifliği olmaması ve doku örneklerinde HHV-7 DNA pozitifliği bulunan 12 hastanın sadece 4 tanesinde kanda HHV-7 DNA pozitifliği olmasıdır. Ancak latent viruslar için kan örneklerinde, DNA saptanmasının dokuda saptanması kadar güvenilir olmadığını söylemek gerekir. Dolayısıyla dokudaki DNA pozitiflik oranları daha değerli görünmektedir. Bu sonuç da HHV-6 ve HHV-7'nin PR etyolojisinde yer alabileceğini desteklemiştir. Ancak geniş hasta serilerini içeren, daha yeni ve daha kesin sonuç veren virus izolasyon tekniklerinin kullanıldığı kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yoshida ve arkadaşları hastalardan aldıkları deri örneklerinde kontrol grubu ile benzer oranda HHV-7 DNA saptamışlardır (130). Offidani ve arkadaşları 12 hastanın idrar, tükürük, kan ve deri örneklerinde HHV-7 DNA pozitifliği bulamazken kontrol grubunda daha fazla oranda DNA pozitifliği göstermişlerdir (91). Chuh ve arkadaşları 15 hasta ve kontrol grubunda akut ve konvelesan dönemde alınan kan örneklerinde plazma ve PKMH'de HHV-6 ve HHV-7 DNA bakmışlar, aynı zamanda hastalara serolojik testler de uygulamışlar, ancak hasta ve kontrol grubunda aktif infeksiyon kanıtına rastlamamışlardır (29). Karabulut ve arkadaşları 21 PR'li hastanın 6'sında (% 28.6) lezyonlu deri örneğinde HHV-7 DNA saptarlarken, kontrol grubu ile fark bulamamışlardır (67).

Çalışmamızda doku ve kan örneklerinde eş zamanlı olarak HHV-6 ve HHV-7 DNA pozitifliği saptadığımız hastalarımız mevcuttu. Bir hastada dokuda HHV-6 DNA ile serumda EBV IgM parametreleri pozitif saptanırken diğer bir hastada dokuda HHV-7 DNA ile serumda EBV IgM parametreleri pozitif saptandı. Diğer bir hastada dokuda HHV-7 DNA ile

serumda CMV IgM pozitifliği birlikte saptandı. İki hastada dokuda HHV-6 DNA, HHV-7 DNA ile kan örneklerinde HHV-7 DNA ile birlikte HHV-7 IgM parametreleri de pozitif bulunmuştur. Bu iki hastanın hem serolojik hem de moleküler teknikler ile desteklenen veriler ışığında akut HHV-7 enfeksiyonu geçirdiği söylenebilir.

Yaptığımız bu değerlendirmelerin sonucunda HHV-6 ve HHV-7'nin PR etyolojisindeki rolünü gösterebilmek için, PCR yöntemi ile daha objektif veriler elde edebildik. Yaptığımız çalışma sonucunda hastaların ilk değerlendirmesindeki viral DNA parametrelerine bakıldığında dokuda çalışılan HHV-6 DNA 7 hastada, kan örneğinde bakılan HHV-6 DNA iki hastada pozitifken, ikinci hafta kontrollerinde çalışılan viral DNA parametrelerinde ise dokuda bakılan HHV-6 DNA 6 hastada, kan örneğinde bakılan HHV-6 DNA bir hastada pozitif bulunduğu için HHV-6 ile PR arasında etyolojik bir ilişki kurmak mümkün görülebilirse de, hiçbir hastada HHV-6 IgM ve IgG parametrelerinin pozitif olmaması HHV-6'nın PR ile direkt ilişkisi olabileceği görüşünü desteklememektedir. Yine hastaların ilk değerlendirmesinde dokuda bakılan HHV-7 DNA 12 hastada, kan örneğinde bakılan HHV-7 DNA 6 hastada, ikinci hafta kontrollerinde dokuda bakılan HHV-7 DNA 12 hastada, kan örneğinde bakılan HHV-7 DNA 11 hastada, yine kan örneklerinde bakılan HHV-7 IgM iki hastada pozitif bulunduğu için PR ile HHV-7 arasında etyolojik bir ilişki olduğunu düşünmek daha mümkün görünmektedir. Ancak hastaların kalan çoğunluğunda HHV-6 ve HHV-7'ye ait pozitif bulgular saptanamamış olması, bazı hastalarda bu virusların etyopatogeneze etken olabileceğini ve ancak hastalığı tetikleyici bir faktör olarak rol oynayabileceklerini göstermektedir. Sonuç olarak her ne kadar HHV-6 ve özellikle de HHV-7'nin PR etyolojisinde rolü olabileceğini düşünsük de, bu ilişkinin kesin olarak ispatlanamamış olması, etyolojide başka faktörlerin de payı olabileceğini akla getirmektedir.

Çok uzun bir süredir etyolojik faktörleri aydınlatılamamış olan PR'nin çözülebilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

1. Çalışmamıza dahil edilen hastaların 14'ü (% 56) kadın ve 11'i (% 44) erkek olup, çalışmamızın genel epidemiyolojik özellikleri literatüre benzerdir.
2. Hastaların yaş ortalaması 34,6'dır ($\pm 12,30$)(20–70). Hastaların dahil olduğu yaş grubu ile PR için düşünülen enfeksiyöz etyoloji arasında bir ilişki kurulamamıştır.
3. Meslek gruplarına bakıldığında hastaların 8'i (% 32) öğrenci, 4'ü (% 16) memur, üçü (% 12) mühendis, üçü ev hanımı, ikisi öğretmen, biri din görevlisi, biri teknisyen, biri hukukçu, biri gazeteci, biri hemşire idi. Bu durum PR'nin küçük epidemiler yapmasına fırsat verecek şekilde insanların bir arada bulundukları meslek gruplarını tercih ettiği görüşünü destekleyen çalışmalar ile paralellik göstermektedir.
4. Sadece iki hastanın çevrelerinde PR öyküsü vermesi PR'nin enfeksiyöz bir hastalık olabileceği görüşünü kesin olarak destekleyememektedir.
5. Takipler sırasında hastaların % 60' ında ikinci hafta sonunda, % 96'sında da 4. hafta sonunda lezyonların kaybolduğunun görülmesi PR'nin genel klinik seyri ile uyumlu bulunmuştur.
6. Bir hasta haricinde lökositöz, lenfositöz, nötrofili ve sedimentasyon artışı olmaması enfeksiyöz etyolojiyi desteklememektedir.
7. Sadece bir hastada CMV IgM'in pozitif bulunmuş olması, bu hastanın, akut CMV enfeksiyonu sırasındaki immün değişiklikler sonucunda, eşzamanlı olarak PR geçirmiş olabileceğini düşündürmüştür. CMV'nin PR etyolojisinde rolü olduğu düşünülmemektedir.
8. Sadece iki hastada EBV IgM'in pozitif bulunmuş olması, bu iki hastanın, akut EBV enfeksiyonu sırasındaki immün değişiklikler sonucunda, eşzamanlı olarak PR

geçirmiş olabileceğini düşündürmüştür. EBV enfeksiyonu ile PR arasında bir ilişki olup olmadığı ve bu iki tablonun eşzamanlı olarak görülmüş olma ihtimali tartışmalıdır.

9. HHV-6 IgM ve IgG parametrelerinin bütün hastalarda negatif bulunması, PR ile HHV-6 arasında etyolojik bir ilişki olabileceği görüşünü serolojik açıdan desteklememektedir.
10. HHV-7 IgM parametresinin sadece iki hastada pozitif bulunması, HHV-7'nin PR ile ilişkisini kurmaya yetmemekle birlikte, akut HHV-7 enfeksiyonu geçirmekte olan bu iki hastanın aynı zamanda dokuda HHV-6 DNA ve HHV-7 DNA ile kan örneklerinde HHV-7 DNA'larının da pozitif saptanmış olması PR'nin HHV-7 ile ilişkisi olabileceğini düşündürmektedir.
11. İlk değerlendirmede, dokuda HHV-6 DNA'nın 7 hastada, HHV-7 DNA'nın 12 hastada pozitif olması, ikinci kontrolde dokuda HHV-6 DNA'nın 6 hastada, HHV-7 DNA'nın 12 hastada pozitif olması, PR'nin akut dönemi süresince lezyonlu deride HHV-7 ve daha az olarak da HHV-6 DNA'nın saptanabileceğini ve etyolojide bu iki virusun, özellikle de HHV-7'nin rolü olabileceğini düşündürmektedir.
12. İlk değerlendirmede kan örneklerinde HHV-6 DNA iki hastada, HHV-7 DNA 6 hastada, ikinci hafta kan örneklerinde HHV-6 DNA bir hastada, HHV-7 DNA 11 hastada pozitifken, sağlıklı kontrollerin kan örneklerinde HHV-6 DNA'nın bir kişide HHV-7 DNA'nın ise 4 kişide pozitif olması, PR'nin HHV-6'dan ziyade HHV-7 ile ilişkili olabileceği görüşünü desteklemiştir.
13. Bu bulguların sonucunda HHV-6 ve HHV-7'nin PR etyolojisindeki rolünü gösterebilmek için, PCR yöntemi ile daha objektif veriler elde edebildik. HHV-6 ve

HHV-7'nin PR etyopatogenezinde direkt rol oynamadığı, ancak hastalığı tetiklediği, bunun yanında başka faktörlerin de hastalığı tetikleyebileceği sonucuna vardık.

ÖZET

PR enfeksiyöz etyolojiye sahip olduğu düşünülen papüloskuamöz bir deri hastalığıdır. PR etyopatogeneğinde, viruslar üzerinde yapılan çalışmalarda farklı merkezlerde farklı sonuçlar elde edilmiş olması nedeniyle ülkemizde viral etyolojinin rolünü açıklayabilmek ve yeni bir tedavi alternatifi oluşturabilmek amacıyla HHV-6, HHV-7, EBV ve CMV'nin PR etyolojisindeki yerini araştırdık.

Çalışmamıza Eylül 2005- Mart 2006 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim dalı polikliniğine başvuran, klinik olarak PR tanısı almış yaşları 20 ile 70 arasında değişen 25 hasta dahil edildi. Randomize olarak seçilmiş 25 gönüllü sağlıklı birey kontrol grubunu oluşturdu. 25 hastanın ilk değerlendirme ve ikinci hafta kontrolleri sırasında alınan kan ve doku örneklerinde ve 25 sağlıklı kontrolden alınan kan örneklerinde PCR yöntemiyle HHV- 6 DNA ve HHV- 7 DNA bakıldı. 25 hastanın ilk değerlendirme ve ikinci hafta kontrolleri sırasında alınan kan örneklerinde ve 25 sağlıklı kontrolden alınan kan örneklerinde ELISA yöntemiyle HHV- 6 IgM, HHV- 6 IgG, CMV IgM, CMV IgG, EBV IgM, EBV IgG ve IFA yöntemiyle HHV- 7 IgM, HHV- 7 IgG parametreleri çalışıldı. Kontrol grubu ile bu parametreler karşılaştırıldı.

İlk değerlendirmede HHV-6 IgG ve HHV-6 IgM bütün hastalarda negatif, HHV-7 IgG 17 hastada, HHV-7 IgM bir hastada, CMV IgG bütün hastalarda, CMV IgM bir hastada, EBV IgG 23 hastada, EBV IgM iki hastada pozitif saptandı. İkinci hafta sonunda bakılan viral antikor parametrelerinde ise HHV-6 IgG ve HHV-6 IgM bütün hastalarda negatif, HHV-7 IgG 19 hastada, HHV-7 IgM iki hastada, CMV IgG bütün hastalarda, CMV IgM bir hastada, EBV IgG 23 hastada, EBV IgM iki hastada pozitif saptandı. İlk değerlendirmedeki viral DNA parametrelerine bakıldığında dokuda çalışılan HHV-6 DNA PCR 7 hastada

pozitifken, HHV-7 DNA 12 hastada pozitif olarak bulundu. İlk değerlendirmede alınan kan örneğinde bakılan HHV-6 DNA iki hastada pozitifken, HHV-7 DNA 6 hastada pozitif saptandı. İkinci hafta kontrollerinde bakılan viral DNA parametrelerinde ise dokuda HHV-6 DNA 6 hastada pozitifken, HHV-7 DNA 12 hastada pozitif olarak bulundu. Yine kan örneğinde bakılan HHV-6 DNA bir hastada pozitifken, HHV-7 DNA 11 hastada pozitif saptandı. Sağlıklı kontroller ile hastaların ikinci hafta kontrollerinde, kan örneklerindeki HHV-7 DNA parametreleri açısından istatistiksel anlamlı fark gözlendi. Diğer parametreler için hastalar ve sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Elde edilen serolojik veriler sonucunda EBV ve CMV'nin PR ile ilişkisi olabileceği görüşü desteklenmedi. HHV-6'nın PR etyolojisinde rolü olabileceği düşünülse de, HHV-7'nin PR ile ilişkili olması daha mümkün görünmektedir. Ancak hastaların çoğunda HHV-6 ve HHV-7'ye ait pozitif bulgular saptanamamış olması, bazı hastalarda bu virusların etken olabileceğini, hastalığı tetikleyeci bir faktör olarak rol oynayabileceklerini göstermektedir. Sonuç olarak HHV-6 ve özellikle de HHV-7'nin PR etyolojisinde rolü olabileceğini düşünsek de, bu ilişkinin kesin olarak ispatlanamamış olması, etyolojide başka faktörlerin de rolü olabileceğini akla getirmektedir. Çok uzun bir süredir etyolojik faktörleri aydınlatılamamış olan PR'nin çözülebilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

SUMMARY

PR is a common papulosquamous skin disorder that is suspected to have an infectious etiology. Because of the conflicting results about infectious etiology from different centers we aim to study the role of EBV, CMV, HHV-6 and HHV-7 in the pathogenesis of PR and investigate new treatment choices.

25 patients with PR aged between 20 and 70 years and 25 age-sex matched healthy controls were included in the study. Tissue and blood samples were collected from the patients and only blood samples were collected from the healthy controls. PCR with specific primers for HHV-6 and HHV-7 DNA sequences was performed on the blood and tissue samples of patients and on the blood samples of healthy controls. HHV-6, EBV, CMV IgM and IgG parameters were analyzed by ELISA and HHV-7 IgM and IgG parameters were analyzed by IFA on the serum samples of patients and healthy controls.

HHV-6 IgM and IgG parameters were negative in all of the specimens from patients and healthy controls in the first and second controls. 17 HHV-7 IgG, one HHV-7 IgM, 25 CMV IgG, one CMV IgM, 23 EBV IgG, two EBV IgM were positive on the blood samples of patients in the first control. 19 HHV-7 IgG, two HHV-7 IgM, 25 CMV IgG, one CMV IgM, 23 EBV IgG, two EBV IgM were positive on the blood samples of patients in the second control. HHV-6, HHV-7, CMV and EBV IgM parameters were negative in all of the blood samples from the healthy controls.

PCR was positive for HHV-6 DNA in 7 patients and HHV-7 DNA in 12 patients on the tissue samples in the first control. PCR, was positive for HHV-6 DNA in 6 patients and HHV-7 DNA in 12 patients on the tissue samples in the second control. PCR was positive for HHV-6 DNA in two patients and HHV-7 DNA in 6 patients on the blood

samples in the first control. PCR was positive for HHV-6 DNA in one patient and HHV-7 DNA in 11 patients on the blood samples in the second control. PCR was positive for HHV-6 DNA in one healthy control and HHV-7 DNA in 4 healthy control on the blood samples.

There was statistically significant difference for the presence of HHV-7 DNA sequences between healthy controls and PR patients in the second control ($p=0,031$). There was no statistically significant difference for the other parameters between healthy controls and PR patients ($p> 0,05$).

Our results failed to support a possible role for EBV and CMV in the pathogenesis of PR. It is possible that HHV-6 may have an etiological role in the pathogenesis of PR. But there was strong evidence for HHV-7 in the pathogenesis of PR in our study.

Although our results revealed some relationship between PR and HHV-6 and especially HHV-7, we think that HHV-6 and HHV-7 may play a role in some patients, but other etiological factors may exist.

KAYNAKLAR

1. Ackerman AB: Histologic Diagnosis of Inflammatory skin diseases: Philadelphia, Lea and Febiger, 1978
2. Africk JA, Halprin KM: Infectious mononucleosis presenting as urticaria. JAMA. 8: 1524–1525, 1969
3. Allen RA, Janniger CK, Schwartz RA: Pityriasis rosea. Cutis 56: 198–202, 1995
4. Amer A, Fischer H: Azithromycin does not cure pityriasis rosea. Pediatrics 117: 1702–1705, 2006
5. Anderson CR: Dapsone treatment in a case of vesicular pityriasis rosea. Lancet 28: 493, 1971
6. Aoshima T, Komura J, Ofuji S: Virus-like particles in the herald patch of pityriasis rosea. Dermatologica 162: 64-65, 1981
7. Aractingi S, Morinet F, Mokni M, Tieng V, Flageul B, Ferman JP, Dubertret L: Absence of picornavirus genome in pityriasis rosea. Arch Dermatol Res 289: 60–61, 1996
8. Aubin JT, Poirel L, Agut H, Huraux JM, Bignozzi C, Brossard Y, Mulliez N, Roume J, Lecuru F, Taurelle R: Intrauterine transmission of human herpes virus 6. Lancet 22: 482-483, 1992
9. Benedek T: Syphilis and the biotrophic skin exanthems of known bacterial, hematogenous origin: Seborrheic dermatitis, pompholyx, pityriasis rosea, psoriasis vulgaris. Urol Cutan Rev. 46: 409–423, 1942

10. Bjornberg A, Hellgren L: Pityriasis rosea. A statistical, clinical, and laboratory investigation of 826 patients and matched healthy controls. *Acta Derm Venereol* 42:1-68, 1962
11. Black JB, Pellett PE: Human herpes virus 7. *Rev Med Virol*. 9: 245-262, 1999
12. Blauvelt A: Skin diseases associated with human herpes virus 6, 7 and 8 infection. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 6: 197–202, 2001
13. Bonafe JL, Icart J, Perpere M, Oksman F, Divoux D: Histopathologic, ultrastructural, immunologic and virologic study of Gibert's pityriasis rosea. *Ann Dermatol Venereol*. 109: 855-861, 1982
14. Bosc F: Is pityriasis rosea infectious? *Lancet* 21: 662, 1981
15. Bozkaya E: Virusların sınıflandırılması, RNA virusları: Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ustaçelebi Ş. (ed) Ankara 1999, S. 749–754
16. Braun DK, Dominguez G, Pellett PE: Human herpes virus 6. *Clin Microbiol* 10: 521–567, 1997
17. Braverman IM: Skin signs of systemic disease (W.B. Saunders, Philadelphia) 1981. S: 18, 49, 51, 148
18. Broccolo F, Drago F, Careddu AM, Foglieni C, Turbino L, Cocuzza CE, Gelmetti C, Lusso P, Rebora AE, Malnati MS: Additional evidence that pityriasis rosea is associated with reactivation of human herpes virus-6 and 7. *J Invest Dermatol*. 124: 1234-1240, 2005
19. Browne H, Smith G, Beck S, Minson T: A complex between the MHC class I homologue encoded by human cytomegalovirus and beta-2 microglobulin. *Nature* 25: 770–772, 1990

20. Buckley C: Pityriasis rosea-like eruption in a patient receiving omeprazole. *Br J Dermatol.* 135: 660–661, 1996
21. Burch PR, Rowell NR: Pityriasis rosea: an autoaggressive disease? Statistical studies in relation to etiology and pathogenesis. *Br J Dermatol.* 82: 549–860, 1970
22. Caserta MT, Hall CB, Schnabel K, Long CE, D'Heron N: Primary human herpes virus 7 infection: a comparison of human herpes virus 7 and human herpes virus 6 infections in children. *J Pediatr.* 133: 386–389, 1998
23. Chuang TY, Ilstrup DM, Perry HO, Kurland LT: Pityriasis rosea in Rochester, Minnesota, 1969 to 1978. *J Am Acad Dermatol.* 7: 80–89, 1982
24. Chuang TY, Perry HO, Ilstrup DM, Kurland LT: Recent upper respiratory tract infection and pityriasis rosea: a case-control study of 249 matched pairs. *Br J Dermatol.* 108: 587–591, 1983
25. Chuh A, Chan H, Zawar V: Pityriasis rosea: evidence for and against an infectious etiology. *Epidemiol Infect.* 132: 381–390, 2004
26. Chuh A, Lee A, Zawar V, Sciallis G, Kempf W: Pityriasis rosea: an update. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 71: 311–315, 2005
27. Chuh A: Narrow band UVB phototherapy and oral acyclovir for pityriasis rosea. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 20: 64–65, 2004
28. Chuh AA, Chan HH: Prospective case control study of chlamydia, legionella and mycoplasma infections in patients with pityriasis rosea. *Eur J Dermatol.* 12: 170–173, 2002
29. Chuh AA, Chiu SS, Peiris JS: Human herpes virus 6 and 7 DNA in peripheral blood leucocytes and plasma in patients with pityriasis rosea by polymerase chain reaction: a prospective case control study. *Acta Derm Venereol.* 81: 289–290, 2001

30. Chuh AA, Lee A, Molinari N: Case Clustering in Pityriasis Rosea: a multicenter epidemiologic study in primary care settings in Hog Kong. *Arch Dermatol* 139: 489–493, 2003
31. Chuh AA: A prospective case control study of autoimmune markers in patients with pityriasis rosea. *Clin Exp Dermatol*. 28: 449–50, 2003
32. Chuh AA: The association of pityriasis rosea with cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and parvovirus B19 infections-a prospective case control study by polymerase chain reaction and serology. *Eur J Dermatol*. 13: 25–28, 2003
33. Clark DA, Freeland ML, Mackie LK, Jarrett RF, Onions DE: Prevalence of antibody to human herpes virus 7 by age. *J Infect Dis*. 168: 251-252, 1993
34. Cohen JI, Corey GR: Cytomegalovirus infection in the normal host. *Medicine* 64:100–14, 1985
35. Corbellino M, Lusso P, Gallo RC, Parravicini C, Galli M, Moroni M: Disseminated human herpes virus 6 infection in AIDS. *Lancet* 13: 1242, 1993
36. Cowdrey SC, Reynolds JS: Acute urticaria in infectious mononucleosis. *Ann Allergy* 27:182–187, 1969
37. Crissey JT: Pityriasis rosea. *Pediatr Clin North Am*. 3: 801–809, 1956
38. De Keyser F, Naeyaert JM, Hindryckx P, Elewaut D, Verplancke P, Peene I, Praet M, Veys E: Immune-mediated pathology following hepatitis B vaccination. Two cases of polyarteritis nodosa and one case of pityriasis rosea like drug eruption. *Clin Exp Rheumatol*. 18: 81-85, 2000
39. Dockrell DH, Paya CV: Human herpes virus 6 and 7 in transplantation. *Rev Med Virol*. 11: 23-36, 2001

40. Drago F, Aragona MG, Lugani C, Rebora A: Cytomegalovirus infection in normal and immunocompromised humans. A review. *Dermatology* 200:189–195, 2000
41. Drago F, Ranieri E, Malaguti F, Battifoglio ML, Losi E, Rebora A: Human Herpes virus 7 in Patients with Pityriasis rosea. *Dermatology* 195: 374–378, 1997
42. Drago F, Ranieri E, Malaguti F, Losi E, Rebora A: Human herpes virus 7 in pityriasis rosea. *Lancet* 10:1367–1368, 1997
43. Drago F, Vecchio F, Rebora A: Use of high-dose acyclovir in pityriasis rosea. *J Am Acad Dermatol.* 54:82-85, 2006
44. Durmaz R: Nükleik asit amplifikasyon yöntemlerinde sorunlar ve standardizasyon: Uygulamalı Moleküler Mikrobiyoloji. Durmaz R. (ed), Ankara 2001, S. 45-56
45. El-Shiemy S, Nassar A, Mokhtar M, Mabrouk D: Light and electron microscopic studies of pityriasis rosea. *Int J Dermatol* 26: 237–239, 1987
46. Emery VC: Human herpes viruses 6 and 7 in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 32:1357–1360, 2001
47. Epps RE, Pittelkow MR, Su WP: TORCH syndrome. *Semin Dermatol.* 14:179–186, 1995
48. Epstein MA, Achong BG, Barr YM: Virus Particles In Cultured Lymphoblasts From Burkitt's Lymphoma. *Lancet* 28: 702–703, 1964
49. Felsher Z: Virus studies on cutaneous material, inoculation of chick chorioallantoic membrane with material from cutaneous lesions. *J Invest Dermatol.* 8: 123–124, 1947
50. Fernandez JF, Benito MA, Lizalde EB, Montanes MA Oral hairy leukoplakia: a histopathologic study of 32 cases. *Am J Dermatopathol.* 12: 571-578, 1990
51. Fitzpatrick TB: *Dermatology in general medicine.* (McGraw-Hill, New York). 2003. S: 445-450

52. Friedman SJ: Pityriasis rosea with erythema multiforme like lesions. *J Am Acad Dermatol.* 17:135–136, 1987
53. Garcia e Silva L, Gardner PS: Pityriasis rosea: a virological study. *Br J Dermatol* 80: 514–515, 1968
54. Ghersetich I, Rindi L, Teofoli P, Tsampau D, Palleschi GM, Lotti T: Pityriasis rosea like skin eruptions caused by captopril. *G Ital Dermatol Venereol.* 125: 457-459, 1990
55. Gibney MD, Leonardi CL: Acute papulosquamous eruption of the extremities demonstrating an isomorphic response. Inverse pityriasis rosea (PR). *Arch Dermatol.* 133: 651–654. 1997
56. Gjenero-Margan I, Vidovic R, Drazenovic V: Pityriasis rosea Gibert: detection of *Legionella micdadei* antibodies in patients. *Eur J Epidemiol.* 11: 459–462, 1995
57. Halkier-Sorensen L: Recurrent pityriasis rosea. New episodes every year for five years. A case report. *Acta Derm Venereol.* 70:179-180, 1990
58. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, Caserta MT, McIntyre KM, Costanzo MA, Knott A, Dewhurst S, Insel RA, Epstein L G: Human herpes virus 6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med.* 18: 432-438, 1994
59. Henle G: Relation of Burkitt's tumor-associated herpes type virus infectious mononucleosis. *Proc Natl Acad.* 59: 94, 1968
60. Hofmann B, Schuppe HC, Adams O, Lenard HG, Lehmann P, Ruzicka T: Gianotti-Crosti syndrome associated with Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Dermatol.* 14: 273–277, 1997
61. Hudson LD, Adelman S, Lewis CW: Pityriasis rosea. Viral complement fixation studies. *J Am Acad Dermatol.* 4: 544–546, 1981

62. Husak R, Garbe C, Orfanos CE: Oral hairy leukoplakia in 71 HIV seropositive patients: clinical symptoms, relation to immunologic status, and prognostic significance. *J Am Acad Dermatol.* 35: 928-934, 1996
63. Ishibashi A, Ueda I, Fujita K: Pityriasis rosea Gibert and *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Dermatol.* 12: 97-100, 1985
64. Iwatsuki K, Xu Z, Takata M, Iguchi M, Ohtsuka M, Akiba H, Mitsuhashi Y, Takenoshita H, Sugiuchi R, Tagami H, Kaneko F: The association of latent Epstein-Barr virus infection with hydroa vacciniforme. *Br J Dermatol.* 140: 715–721, 1999
65. Jackson MA, Sommerauer JF: Human herpes viruses 6 and 7 *Pediatr Infect Dis J.* 21: 565-556, 2002
66. Kano Y, Shiohara T: Current understanding of cytomegalovirus infection in immunocompetent individuals. *J Dermatol Sci.* 22: 196–204, 2000
67. Karabulut A, Koçak M, Yılmaz N, Eksioğlu M: Detection of human herpes virus 7 in pityriasis rosea by nested PCR. *Int J Dermatol.* 41: 563–567, 2000
68. Kempf W, Adams V, Kleinhans M, Burg G, Panizzon RG, Campadelli-Fiume G, Nestle FO: Pityriasis rosea is not associated with human herpes virus 7. *Arch Dermatol.* 135: 1070–1072, 1999
69. Kempf W, Burg G: Pityriasis rosea: a virus-induced skin disease? An update. *Arch Virol.* 145: 1509–1520, 2000
70. Kermani-Arab V, Roberts JL, Leslie GA: Structure and biological function of human IgD: T and B lymphocytes in pityriasis rosea. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 57: 201-209, 1978

71. Kikuchi M: Human herpesvirus-6: Epidemiology, Molecular Biology and Clinical Pathology. Ablashi DV, Krueger GRF, Salahuddin SZ (eds.)Amsterdam 1992, S.159–182
72. Klauder JV: Pityriasis rosea with particular reference to its unusual manifestations. JAMA 82: 178-183, 1924
73. Kondo K, Nagafuji H, Hata A, Tomomori C, Yamanishi K: Association of human herpes virus 6 infection of the central nervous system with recurrence of febrile convulsions. J Infect Dis. 167: 1197–1200, 1993
74. Kosuge H, Tanaka-Taya K, Miyoshi H, Amo K, Harada R, Ebihara T, Kawahara Y, Yamanishi K, Nishikawa T: Epidemiological study of human herpes virus 6 and human herpes virus 7 in pityriasis rosea. Br J Dermatol. 143: 795–798, 2001
75. Köksal F: nükleik asit çoğaltma yöntemleri: Uygulamalı Moleküler Mikrobiyoloji. Durmaz R. (ed), Ankara 2001, S:15-34
76. Kumar S, Kingma DW, Weiss WB, Raffeld M, Jaffe ES: Primary cutaneous Hodgkin's disease with evolution to systemic disease: Association with the Epstein-Barr virus. Am J Surg Pathol. 20: 754–759, 1996
77. Lebb C, Agbalika F: Pityriasis rosea and human herpes virus 7, a true association? Dermatology 96: 275, 1998
78. Lecointe D, Fabre M, Habes D, Mielot F, Bernard O, Nordmann P: Macrophage activation syndrome in primary human herpes virus 6 infection: a rare condition after liver transplantation in infants. Gastroenterol Clin Biol. 24:1227–1228, 2000
79. Lim HW: Ultraviolet phototherapy for pruritus. Dermatol Ther. 18: 344–354, 2005
80. Leenutaphong V, Jiamton S: UVB phototherapy for pityriasis rosea: a bilateral comparison study. J Am Acad Dermatol. 33: 996–999, 1995

81. Leonforte JF: Pityriasis rosea: exacerbation with corticosteroid treatment. *Dermatologica* 163: 480–481, 1981
82. Marcus-Farber BS, Bergman R, Ben Porath E, Zaltzman N, Friedman-Birnbaum R: Serum antibodies to parvovirus B 19 in patients with pityriasis rosea. *Dermatology* 194: 371, 1997
83. Mc Pherson A, Mc Pherson K, Ryan T: Is Pityriasis rosea an infectious disease? *Lancet* 2: 1077, 1980
84. Metz J: An electron microscopic investigation of the pityriasis rosea. *J Cutan Pathol*, 4: 228, 1977
85. Miller TH: Pitriazis Rosea: report of 3 cases in family with clinical variations in 2 of them. *Arch Dermatol*. 44: 66–68, 1941.
86. Mobacken H, Bjursten LM, Lowhagen GB, Nilsson LA: Failure to detect immune complexes in the secondary stage of pityriasis rosea. *Arch Dermatol Res*. 275: 92–94, 1983
87. Morgan-Capner P, Hodgson J, Pattison J: Case clustering in pityriasis rosea: support for role an infective agent. *Br Med J* 284: 977, 1982
88. Myskowski PL, Romano JF, Safai B: Kaposi's sarcoma in young homosexual men. *Cutis* 29: 31-34, 1982
89. Neubert U, Ring J: Immunological monitoring in pityriasis rosea. 17th International Congress of Dermatology, Berlin 1987: S. 464
90. Niles HD, Klumpp MM: Pityriasis rosea: review of the literature and report of two hundred and nineteen cases, in thirty-eight of which convalescent serum was used. *Arch Dermatol Syph*. 41: 265–294, 1940

91. Offidani A, Pritelli E, Simonetti O, Cellini A, Giornetta L, Bossi G: Pityriasis rosea associated with herpes virus 7 DNA. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 14: 313-314, 2000
92. Okamoto H, Imamura S, Aoshima T, Komura J, Ofuji S: Dyskeratotic degeneration of epidermal cells in pityriasis rosea: light and electron microscopic studies. *Br J Dermatol*. 107: 189-194, 1982
93. Panizzon R, Bloch PH: Histopathology of pityriasis rosea Gibert. Qualitative and quantitative light-microscopic study of 62 biopsies of 40 patients. *Dermatologica* 165: 551–558, 1982
94. Pariser RJ: Histologically specific skin lesions in disseminated cytomegalovirus infection. *J Am Acad Dermatol*. 9: 937–946, 1983
95. Parsons JM: Pityriasis rosea update. *J Am Acad Dermatol*. 15: 159–167, 1986
96. Pellett PE, Dominguez G: Human herpes viruses 6A, 6B and 7 and their replication: Fields Virology. Dördüncü baskı. Knipe DM, Howley PM, (editors). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001: S. 2769–2801
97. Percival GH: Pityriasis rosea. *Br J Dermatol* 44: 241-253, 1932
98. Raskin J: Possible dermatropic virus associated with pityriasis rosea. Preliminary study. *Acta Derm Venereol*. 48: 474–481, 1968
99. Razzaque A: Oncogenic potential of human herpes virus 6 DNA. *Oncogene* 5: 1365–1370, 1990
100. Sadick NS, McNutt NS, Kaplan MH: Papulosquamous dermatoses of AIDS. *J Am Acad Dermatol*. 22: 1270–1277, 1990
101. Salahuddin SZ, Rose RM, Groopman JE, Markham PD, Gallo RC: Human T lymphotropic virus type III infection of human alveolar macrophages. *Blood* 68: 281–284, 1986

- 102.** Scholey RT: Epstein Barr virus (Infectious Mononucleosis): Principles of practise of infectious diseases. Dördüncü baskı. Mandel, Bennet and Dolin (eds). Churchill Livingstone, New York 1995: S. 1364-1377.
- 103.** Schwartz RA, Spicer MS, Thomas I, Janniger CK, Lambert WC: Ecchymotic Kaposi's sarcoma. *Cutis* 56: 104–106, 1995
- 104.** Sharma PK, Yadav TP, Gautam RK, Taneja N, Satyanarayana L: Erythromycin in pityriasis rosea: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Am Dermatol.* 42: 241–244, 2000
- 105.** Spelman LJ, Robertson IM, Strutton GM, Weedon D: Pityriasis rosea like eruption after bone marrow transplantation. *J Am Acad Dermatol.* 31: 348–351, 1994
- 106.** Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, Henderson RE, Moore EG, Walton PD, Alford CA: Congenital cytomegalovirus infection: the relative importance of primary and recurrent maternal infection. *N Engl J Med.* 22: 945-949, 1982
- 107.** Stulberg DL, Wolfrey J: Pityriasis rosea. *Am Fam Physician.* 69: 87–91, 2004
- 108.** Sugaya N, Yoshikawa T, Miura M, Ishizuka T, Kawakami C, Asano Y: Influenza encephalopathy associated with infection with human herpes virus 6 and/or human herpes virus 7. *Clin Infect Dis.* 34: 461–466, 2002
- 109.** Tay YK, Goh CL: One-year review of pityriasis rosea at the National Skin Centre, Singapore. *Ann Acad Med.* 28: 829–831, 1999
- 110.** Tong CY, Bakran A, Williams H, Cheung CY, Peiris JS: Association of human herpes virus 7 with cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. *Transplantation* 70: 213–216, 2000

- 111.** Torelli G, Barozzi P, Marasca R: Targeted integration of human herpes virus 6 in the p arm of chromosome 17 of human peripheral blood mononuclear cells in vivo. *J Med Virol.* 46: 178–188, 1995
- 112.** Torigoe S, Kumamoto T, Koide W, Taya K, Yamanishi K: Clinical manifestations associated with human herpes virus 7 infection. *Arch Dis Child.* 72: 518–519, 1995
- 113.** Tyson CJ, Czarny D: Cold induced urticaria in infectious mononucleosis. *Med J Aust.* 1: 33-35, 1981
- 114.** Vag T, Sonkoly E, Kemeny B, Karpati S, Horvath A, Ongradi J: Studies on the novel association of human herpes virus 7 with skin diseases. *Orv Hetil.* 144: 1623–1629, 2003
- 115.** Valkova S, Trashlieva M, Christova P: UVB phototherapy for pityriasis rosea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 18: 111–112, 2004
- 116.** Vollum DI: Pityriasis rosea in the African Trans St Johns Hospital. *Dermatol Soc.* 59: 269–271, 1973
- 117.** Wands JR, Perrotto JL, Isselbacher KJ: Circulating immune complexes and complement sequence activation in infectious mononucleosis. *Am J Med* 60: 269–272, 1976
- 118.** Ward KN, Thiruchelvam AD, Couto Parada X: Unexpected occasional persistence of high levels of HHV–6 DNA in sera: detection of variants A and B. *J Med Virol.* 76: 563–570, 2005
- 119.** Watanabe T, Kawamura T, Jacob SE, Aquilino EA, Orenstein JM, Black JB, Blauvelt A: Pityriasis Rosea is Associated with Systemic Active Infection with Both Human Herpes virus 7 and Human Herpes virus 6. *J Invest Dermatol.* 119: 779–780, 2002

120. Watanebe T, Sugaya M, Nakamura K, Tamaki K: Human herpes virus 7 and pityriasis rosea. *J Invest Dermatol.* 113: 288-289, 1999
121. Wechsler J, Willemze R, van der Brule A, Thomine E, Joly P, Verola O, Fonck Y, Souteyrand P, Delfau MH, Bagot M, Gaulard P: Differences in Epstein-Barr virus expression between primary and secondary cutaneous angiocentric lymphomas. *Arch Dermatol.* 134: 479–484, 1998
122. Weiss L: Pityriasis rosea: an erythematous eruption of internal origin. *JAMA* 41: 20–28, 1903.
123. Weiss LM, Movahed LA, Warnke RA, Sklar J: Detection of Epstein-Barr viral genomes in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 23: 502-506, 1989
124. Wile UJ: Experimental transmission of pityriasis rosea. *Arch Dermatol.* 16: 185–188, 1927
125. Wilkinson SM, Smith AG, Davis MJ, Matthey D, Dawes PT: Pityriasis rosea and discoid eczema: dose related reactions to treatment with gold. *Ann Rheum Dis.* 51: 881–884, 1992
126. Wong WR, Tsai CY, Shih SR, Chan HL: Association of pityriasis rosea with human herpes virus 6 and human herpes virus 7 in Taipei. *J Formos Med Assoc.* 100: 478–483, 2001
127. Wright AD, Francis RD: Pityriasis rosea: an etiology study. *Arch Dermatol.* 84: 87–89, 1961
128. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, Takahashi M, Kondo T, Asano Y, Kurata T: Identification of human herpes virus 6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet* 14: 1065–1067, 1988

129. Yasukawa M, Sada E, Mac Hino H, Fujita S: Reactivation of human herpes virus 6 in pityriasis rosea. *Br J Dermatol.* 140: 169–70, 1999
130. Yoshida M: Detection of human herpes virus 7 in patients with pityriasis rosea and healthy individuals. *Dermatology* 199: 197–198, 1999
131. Yoshikawa T, Asano Y, Ihira M, Suzuki K, Ohashi M, Suga S, Kudo K, Horibe K, Kojima S, Kato K, Matsuyama T, Nishiyama Y: Human herpes virus 6 viremia in bone marrow transplant recipients: clinical features and risk factors. *J Infect Dis.* 85: 847–853, 2002
132. Yosipovitch G, Kuperman O, Livni E, Avinoach I, Halevy S: Pityriasis rosea like eruption after anti-inflammatory and antipyretic medication. *Harefuah* 124: 198–200, 1993
133. Zaia JA, Forman SJ: Cytomegalovirus infection in the bone marrow transplant recipient. *Infect Dis Clin North Am.* 9: 879-900, 1995
134. Zhang Y, Schols D, De Clercq E: Selective activity of various antiviral compounds against HHV-7 infection. *Antiviral Res.* 43: 23–35, 1999
135. Ziegler JL, Drew WL, Miner RC, Mintz L, Rosenbaum E, Gershow J, Lennette ET, Greenspan J, Shillito E, Beckstead J, Casavant C, Yamamoto K: Outbreak of Burkitt's-like lymphoma in homosexual men. *Lancet* 18: 631-683, 1982
136. Zur Hausen H, Schulte-Holthausen H, Klein G, Henle W, Henle G, Clifford P, Santesson L: EBV DNA in biopsies of Burkitt tumors and anaplastic carcinomas of the nasopharynx. *Nature* 12: 1056-1058, 1970

