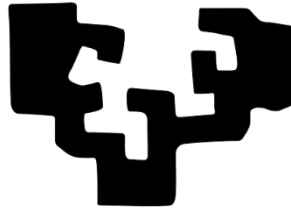


eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea

Immunologia, Mikrobiologia eta Parasitologia Saila

**HERPES GENITALAREN IKERKETA EPIDEMIOLOGIKO,
KLINIKO ETA MIKROBIOLOGIKOA BILBO HIRIAN**

Doktorego Tesia

Mikele Macho Aizpurua

Zuzendaria: Ramon Cisterna Cancer

Bilbo, 2017ko otsaila

ESKER ONAK

Lehenik eta behin nire eskerrik beroenak tesi honen zuzendariari, Ramon Cisterna doktoreari, eskaini nahi dizkiot. Lan hau egiteko aukera eman didalako eta bere zuzendaritzapean hurbiltasuna eta erabateko laguntza jaso ditudalako. Esker mila Mikrobiologia Zerbitzuan egoiliar moduan hezitzen hasi nintzen lehen egunetik niregan izandako konfiantzagatik. Era berean, Carmen Barrenetxeari ere eskerrak eman nahi dizkiot nirekin izandako arretagatik eta sorturiko ezbeharrei solubideak emateagatik. Euskal Herriko Unibertsitateko Medikuntza eta Erizaintza Fakultateko Immunologia, Mikrobiologia eta Parasitologia Saileko Mariangel Lozoya eta Olatz Angulo idazkariei ere nire esker minak eman nahi dizkiet, doktorego tesiarekin erlazionaturiko tramiteak aurrera eramaten laguntzeagatik, Doktorego Programan sartzeko momentutik defentsa egunera arte.

Doktorego tesi hau ezin izango zen burutu Mikrobiologia Zerbitzua osatzen duten lankideen denbora, ideia, iradokizun eta gomendiorik gabe. Nire eskerrik zintzoenak Manolo Imaz kideari, lan honen eraketarako inspirazioa izan delako eta biologia esparruan egindako esfortzu jarraiarri esker aurrera atera delako.

Era berezi batean, sexu-transmisiozko gaixotasunen esparruan lan egiten dutenei, hots, Valentín Esteban, José Ángel Álava eta Leah Hernández medikuei, eskerrak eman nahi dizkiet pazienteak zaintzeko eta historia klinikoak eratzeko duten arreta arduratsuagatik. Esker minak ere Bombero Etxaniz osasun zentroan lan egiten dutenei, Mari Mar Cámara eta Josefina López de Munain medikuei, eskainitako adeitasunagatik eta baliabideengatik euren pazienteen historia klinikoak berrikusi ahal izateko. Nire esker onak kontsulten ateak zabaltzeagatik eta erraztasun oro emateagatik.

Gomendio jakintsu eta iradokizun baliagarriak jasotzeagatik eskerrak eman nahi dizkiet gainontzeko lankideei ere: José Luis, Ruth, Cristina, Mari Carmen, Paloma, Silvia eta Loli. Esker mila ere Juan, Rosi eta Mikel egoiliarrei, eta orain dela gutxi egoiliar izateari utzi egin dioten Billie eta Pepari. Euren eskuzabaltasun eta adiskidetasunik gabe oso zaila izango litzateke helmugara iristea. Nire esker goxoenak Joseberi, bai lanean eta baita maila pertsonalean ere uneoro nire gidaria eta sostengua izateagatik.

Datuen azterketa estatistikorako jasotako orientazio eta arduragatik, esker mila Amaia Bilbaori.

Azkenik, esker onak eman nahi dizkiot Miren Basaras, Euskal Herriko Unibertsitatean Mikrobiologiako irakaslea denari, mikrobiologiako mundu magiko honetan murgiltzeko arrazoia izateagatik.

Eskerrik asko lagunei, familiari, gurasoei, ahizpari eta bikotekideari, emandako maitasun eta adorea eta beraiekin igaro ezin izan dudana denboragatik.

Aipaturiko pertsona bakoitzaren laguntzarik gabe ezin izango zen argitara eman honako lan hau. Esker onak bihotz-bihotzez guztiei.

LABURDURAK

AEB	Amerikako Estatu Batuak
AHTA	Aktibitate Handiko Tratamendu Antierretrobirala
APC	antigenoen zelula aurkezleak
AUC-ROC	kurbaren azpialdeko azalera- <i>receiver operating characteristic</i>
BZB	barizela-zoster birusa
CLIA	immunokimioluminiszentzia
Ct	atalase zikloa
CD	zelula dendritikoak
DNA	azido desoxirribonukleikoa
DO	dentsitate optikoa
DT	desbideratze tipikoa
E	gene/proteina goiztiarrak
EAEIMS	Euskal Autonomia Erkidegoko Informazio Mikrobiologikoko Sistema
ELISA	entzimoimmunoanalisa
ESI	Erakunde Sanitario Integratua
EZP	efektu zitopatikoa
FDA	Food and Drug Administration
GIB	giza immunoeskasiaren birusa
GPB	giza papiloma birusa
HG	herpes genitala
aHSB	herpes simple birusen arbasoa
HSB	herpes simple birusa
HSB1	1 motatako herpes simple birusa
HSB2	2 motatako herpes simple birusa
IE	berehalako gene/proteina goiztiarrak
IFN- γ	II motatako interferoia
II-MHC	2 motatako histokonpatibilitate konplexu nagusia
IL-2	2 motatako interleukina
I-MHC	1 motatako histokonpatibilitate konplexu nagusia
IMS	Informazio Mikrobiologikoko Sistema
KT	konfiantza-tartea
L	genomaren zati luzea
LATs	latentziari lotutako transkritoak
MOE	Munduko Osasun Erakundea
MTU	garraio medio unibertsala
MTV	birusen garraio medioa
NK	<i>natural killer</i> zelulak
NO	oxido nitrikoa

NSZ	nerbio-sistema zentrala
OR	odds-ratio
PCR	polimerasaren kate-erreakzioa
pIgR	immunoglobulina polimerikoen hartzailea
RLU	argiaren unitate erlatiboak
RNA	azido erribonukleikoa
S	genomaren zati laburra
SIL-HG	maila altuko lesio ezkatatsu intraepiteliala
SIL-LG	maila baxuko lesio ezkatatsu intraepiteliala
SIS	suspertze immunologikoaren sindromea
SLPI	leukozitoek jariatutako proteasen inhibitzaileak
STG	sexu-transmisiozko gaixotasuna
T	gene/proteina berantiarrak
TK	timidina kinasa
TL	T linfozitoak
TNF- α	nekrosi tumoralaren α faktorea
TxHB	tximpantzearen herpes birusa
U	genomaren sekuentzia bakarra
vhs	<i>virion host shutoff</i>
VP	proteina biralak

EDUKIEN AURKIBIDEA

ESKER ONAK	III
LABURDURAK	VII
EDUKIEN AURKIBIDEA	XI
TAULEN AURKIBIDEA	XIX
IRUDIEN AURKIBIDEA	XXIII
1. SARRERA	1
1.1 Aurrekari historikoak	3
1.2 Epidemiologia	8
1.2.1 Munduko egoera	8
1.2.2 Nazioarteko egoera	9
1.2.3 Europa	11
1.2.3.1 Espainia	11
1.2.3.1.1 Euskal Autonomia Erkidegoa	13
1.3 Herpes simple birusen ezaugarriak	14
1.3.1 Egitura eta konposizioa	14
1.3.2 Genomaren antolaketa	15
1.3.3 Erreplikazioa	16
1.4 Infekzio genitala	18
1.4.1 Patogenia	18
1.4.1.1 Infekzioaren faseak	19
1.4.2 Erantzun immunea	21
1.4.2.1 Erantzun immune naturala	21
1.4.2.2 Erantzun immune humoralak	22
1.4.2.3 Erantzun immune zelularra	23
1.4.2.4 Mukosa genitala	24
1.4.2.5 Erregulazio hormonalak	26
1.4.2.6 Mikrobiota genitala	28
1.4.2.7 Sistema immuneari ihesa	29
1.4.2.7.1 Erantzun naturalari ihesa	29
1.4.2.7.2 Hartutako erantzun immuneari ihesa	30
1.4.3 Anatomia patologikoa	31
1.5 Transmisio mekanismoa eta arriskua	31
1.5.1 Beste sexu-transmisiozko gaixotasunak izateko arriskua	33
1.6 Adierazpen klinikoak	35
1.6.1 Herpes genitala	36
1.6.1.1 Primoinfektzioa	36

1.6.1.2 Errekurrentzia	38
1.6.2 Aho-ezpainetako herpesa	38
1.6.3 Herpes neonatala	39
1.6.4 Herpes genitala immunogutxituetan	40
1.6.5 Eragin psikosoziala	41
1.6.6 Diagnostiko diferentziala	41
1.7 Laborategiko diagnostikoa	42
1.7.1 Laginen biltzea eta garraioa	42
1.7.2 Metodo mikrobiologiko zuzenak	44
1.7.2.1 Mikroskopia optikoa	44
1.7.2.2 Detekzio antigenikoa	44
1.7.2.3 Hazkuntza birala zelula-lerroetan	45
1.7.2.4 DNA biralaren detekzioa	46
1.7.3 Zeharkako metodo mikrobiologikoak	47
1.7.3.1 Laginen biltzea eta garraioa	47
1.7.3.2 Serologia	47
1.7.4 Diagnostikorako gomendioak	53
1.8 Tratamendu antibirala	53
1.8.1 Primoinfekzioa edo lehen episodio ez primarioa	54
1.8.2 Episodio errekurrenteak	55
1.8.2.1 Terapia supresorea	55
1.8.3 Haurdunaldiko tratamendua [197,198]	56
1.8.3.1 Primoinfekzioa edo lehen episodio ez primarioa	57
1.8.3.1.1 Haurdunaldiaren 1.-2. hiruhilabetea	57
1.8.3.1.2 Haurdunaldiaren 3. hiruhilabetea	57
1.8.3.2 Episodio errekurrenteak	57
1.8.3.3 Erditze-momentua	58
1.8.3.3.1 Primoinfekzioa edo lehen episodio ez primarioa	58
1.8.3.3.2 Episodio errekurrenteak	58
1.8.4 Herpes neonatalaren tratamendua	59
1.8.5 Immunogutxituaren tratamendua	60
1.8.6 Antibiralen aurreko erresistentzia	61
1.8.7 Molekula antibiral berriak	63
1.8.8 Informazio eta aholku medikua	63
1.9 Prebentzio-neurriak	64
1.9.1 Txertaketa	64

1.10 Azterlanaren justifikazioa	72
2. HELBURUAK	73
2.1 Helburu nagusiak	75
2.2 Helburu sekundarioak	75
3. MATERIALA ETA METODOLOGIA	77
3.1 Ikerketaren diseinua	79
3..1.1 Ikerketaren lagina	79
3.1.2 Ikerketaren aldagaiak	80
3.1.3 Ezaugarri soziodemografikoak eta sexualak	81
3.1.4 Ezaugarri kliniko eta terapeutikoak	83
3.1.5 Ezaugarri mikrobiologikoak	84
3.1.5.1 Laginen prozesatzea	85
3.1.5.2 Metodo mikrobiologiko zuzenak	85
3.1.5.2.1 Hazkuntza birala hodi konbentzionalen	85
3.1.5.2.1.1 Hodi konbentzionalen prestaketa	85
3.1.5.2.1.2 Hodien inokulazioa	86
3.1.5.2.1.3 Hazkuntza konbentzionalen mantenua	86
3.1.5.2.1.4 Azpikulturak edo hazkuntzen pasea	87
3.1.5.2.1.5 Immunofluoreszentzia tindaketaren bidezko hazkuntza biralaren identifikazioa eta tipaketa	87
3.1.5.2.1.6 Immunofluoreszentzia tindaketa zuzenaren irakurketa eta interpretazioa	87
3.1.5.2.2 Mikrobiologia molekularren teknikak	87
3.1.5.2.2.1 2009-2012 garaia	87
3.1.5.2.2.1.1 DNAREN erauzketa	87
3.1.5.2.2.1.2 DNAREN anplifikazioa eta detekzioa	88
3.1.5.2.2.1.3 Erreaktiboaren prestaketa	88
3.1.5.2.2.1.4 Anplifikazioa eta irakurketa	88
3.1.5.2.3.1 DNAREN erauzketa	89
3.1.5.2.3.2 DNAREN erauzketa eta anplifikazioa	89
3.1.5.2.3.3 Erreaktiboaren prestaketa	89
3.1.5.2.3.4 Anplifikazioa eta irakurketa	90
3.1.5.3 Zeharkako metodo mikrobiologikoak	90
3.1.5.3.1 Antigorputzen detekzioa	90
3.1.5.3.1.1 2005-2009 garaia	90
3.2 Emaizen azterketa estatistikoa	92
3.3 Ikerlanaren mugak	93

3.4 Alderdi etikoak	93
4. EMAITZAK	95
4.1 Herpes simple birusari positiboak diren laginak	97
4.1.1 Urteroko eta hileroko banaketa	97
4.1.2 Ezaugarri soziodemografikoak	99
4.1.2.1 Osasun-zentroaren jatorria	99
4.1.2.2 Sexua eta adina urte-aldien arabera	100
4.1.2.3 Sexua eta adina herpes simple birus motaren arabera	100
4.1.3 Lagin mota	102
4.1.3.1 Azal eta mukosetako lesioen kokapen anatomikoa	102
4.1.4 Proba mikrobiologikoak	104
4.2 Herpes genitala duten pazienteak	106
4.2.1 Ezaugarri soziodemografikoak	106
4.2.1.1 Kasu kopurua eta intzidentzia-tasa	106
4.2.1.2 Sexua eta adina	109
4.2.1.3 Jaioterria eta hezkuntza-maila	111
4.2.1.4 Anamnesia eta miaketa fisikoaren ezaugarriak	113
4.2.1.4.1 Osasun-zentroaren jatorria eta zergatikoa	113
4.2.1.5 Aurrekari obstetrikokoak	115
4.2.1.6 Kotsultaren zioa	115
4.2.1.7 Lesio herpetikoekin aurreko kontaktua	116
4.2.1.8 Transmisio-bide eta mekanismorik ohikoenak	118
4.2.1.9 Sintomen iraupena eta antibioterapiaren aurrekariak	119
4.2.1.10 Sintomak eta zeinu fisikoak herpes simple birus motaren arabera	122
4.2.1.11 Sintomak eta zeinu fisikoak infekzioaren etaparen arabera	122
4.2.1.12 Sintoma eta zeinu fisikoak sexuaren arabera	123
4.2.1.13 Sexu-transmisiozko gaixotasunen eta infekzio genitalen aurrekariak	131
4.2.1.14 Sexu-transmisiozko gaixotasun eta infekzio genital konkomitanteak	133
4.2.1.15 Diagnostiko mikrobiologikoa	136
4.2.1.16 Diagnostikatutako infekzioaren etapa	137
4.2.1.17 Serologia	140
4.2.1.18 Tratamendua eta eboluzioa	142
4.2.1.19 Berreritzeen kopurua	142
4.2.1.20 Tratamendu supresorea	144
4.2.1.21 Geroko sexu-transmisiozko gaixotasunak eta infekzio genitalak	144
4.2.2. Profil sexuala eta arrisku-faktoreak	146

4.2.2.1 Joera sexuala eta praktika sexual motak	146
4.2.2.2 Profil sexuala	149
4.2.2.3 GIBaren infekzioaren egoera	152
4.2.2.4 Bikotekide edo kontaktu sexualen kopurua eta azken harreman sexuala	153
4.2.2.5 Antisorgailu metodoak	158
4.2.3 Herpes bipolarra	163
4.2.4 Aldibereko 1 motatako eta 2 motatako herpes simple birusengatiko herpes genitala	165
4.3 Aldagai nagusien laburpen deskribatzailea	166
4.4 HSB2ak eragindako herpes genitalarekin erlazionaturiko arrisku-faktoreen aldagai bakarreko analisia	168
4.5 HSB2ak eragindako herpes genitalarekin erlazionaturiko arrisku-faktoreen aldagai anitzeko analisia	169
5. EZTABAIDA	173
5.1 Herpes genitalaren intzidentzia eta bilakaera	175
5.2 Ezaugarri epidemiologikoak	176
6. ONDORIOAK	191
7. BIBLIOGRAFIA	195
8. ERANSKINAK	217
I ERANSKINA: Bombero Etxaniz osasun-zentroko STGen kontsultaren Orri Epidemiologikoa	219
II ERANSKINA: Basurto Unibertsitate Ospitaleko STGen kontsultaren Orri Epidemiologikoa	221
III ERANSKINA: Historia klinikoak ikusteko eskaera	223

TAULEN AURKIBIDEA

1. Taula. HSB1 eta HSB2aren seroprebalentzia 2012. urtean.	9
2. Taula. Mukosa genitalen arteko konparaketa.	25
3. Taula. Genitaletako lesio herpetikoen diagnostiko diferentziala.	42
4. Taula. Herpes genitalaren diagnostikorako laginen biltzea.	44
5. Taula. Herpes genitalean proba serologikoak egiteko indikazioak.	48
6. Taula. Herpes genitalaren diagnostiko biologiko eta serologikoa.	49
7. Taula. Herpes genitalaren diagnostikorako metodo zuzen eta ez-zuzenak.	52
8. Taula. Herpes genitalaren primoinfekzioaren tratamendua.	54
9. Taula. Herpes genitalaren errekurrentzien tratamendua.	55
10. Taula. Herpes genitalaren tratamendu supresorea.	56
11. Taula. Herpes genitalaren tratamendua haurdunaldian.	59
12. Taula. Herpes neonatalaren tratamendua.	60
13. Taula. Immunogutxituetan herpes genitalaren tratamendua.	61
14. Taula. Herpes genitalaren tratamendua nukleosidoen analogoen aurreko erresistentzian.	62
15. Taula. Herpes genitalaren aurkako txerto prebentibo eta terapeutikoak.	65
16. Taula. Herpes genitalaren aurkako antzinako txerto prebentibo eta terapeutikoak.	68
17. Taula. Herpes genitalerako entsegu klinikoetan dauden txertoak.	70
18. Taula. Herpes genitalaren aurkako esperimentazioan dauden txertoak.	71
19. Taula. InfOmega [®] datu-basean erabilitako bilaketaren irizpideak.	80
20. Taula. Hazkuntza eta mantentze-medioen konposaketa.	86
21. Taula. Affigene [®] erreaktiboekin erabilitako anplifikazio programa.	88
22. Taula. Diagenode [®] erreaktiboekin anplifikazio nahasketa.	89
23. Taula. Diagenode [®] erreaktiboekin erabilitako anplifikazio programa.	90
24. Taula. Herpes simple birus motaren araberako urteen eta urte-aldien zeharreko laginen banaketa sexua eta batezbesteko adina kontuan hartuz.	98
25. Taula. Herpes simple birus motaren eta urte-aldien araberako laginen banaketa sexua eta batezbesteko adina kontuan hartuz.	100
26. Taula. Pazienteen laginen banaketa sexua eta batezbesteko adina kontuan hartuz eta urte-aldien arabera.	101
27. Taula. Herpes simple birus motaren araberako urteen eta urte-aldien zeharreko pazienteen banaketa sexua eta batezbesteko adina kontuan hartuz.	108
28. Taula. Transmisio-bide nagusien banaketa herpes simple birus motaren eta sexuaren arabera.	119
29. Taula. Sintomen iraupenaren batezbestekoa eta desbideratze estandarra (DE) herpes simple birus motaren eta sexuaren arabera.	120

30. Taula. Herpes genitalaren oraingo episodio baino lehenago jasotako antimikrobiano motak.	121
31. Taula. Herpes genitalaren oraingo episodioa baino lehenago antimikrobianoak jasotzearen arrazoi nagusiak.	121
32. Taula. Berreritze klinikoetan bat ez datozen isolamenduak, hasierako eta geroko herpes simple birus motak alderatuz. Bat ez datozen isolamendu gehienak bi birus moten detekzio mistoei dagokie.	144
33. Taula. Praktika sexualak herpes simple birus mota eta sexuaren arabera.	148
34. Taula. Herpes simple birus mota bakoitzean praktika sexualen analisi estratifikatua sexuaren arabera.	148
35. Taula. Praktika sexualen analisi estratifikatua joera sexuala eta herpes simple birus motaren arabera.	149
36. Taula. Preserbatiboaren erabilera herpes simple birus motaren eta sexuaren arabera.	161
37. Taula. Preserbatiboaren erabilera adin-tarteen arabera.	162
38. Taula. Preserbatiboaren erabilera joera sexualaren arabera.	163
39. Taula. Herpes genitala duten pazienteen ezaugarri nagusien laburpena (n = 1.003).	167
40. Taula. 2 motatako herpes simple birusak eragindako herpes genitalarekin erlazionaturiko arrisku-faktoreen aldagai bakarreko analisisia.	168
41. Taula. 2 motatako herpes simple birusak eragindako herpes genitalarekin erlazionaturiko arrisku-faktoreen aldagai anitzeko analisisia.	170

IRUDIEN AURKIBIDEA

1. Irudia. Herpes simple birusen kladograma filogenetikoa.	4
2. Irudia. 2012ko HSB2aren prebalentziaren (milioitan) adin, sexu eta MOEko lurraldeen arabera.	9
3. Irudia. HSB2aren seroprebalentzia adin-tarte eta urte denboraldien arabera.	10
4. Irudia. HSB1aren seroprebalentzia adin-tarte eta urte denboraldien arabera.	11
5. Irudia. HSBaren infekzio genitalen jakinarazpenen urteko bilakaera Espainian.	12
6. Irudia. HSB2aren infekzio genitalen jakinarazpenen urteko bilakaera EAEan.	13
7. Irudia. Egitura eta konposizioa.	15
8. Irudia. HSBaren erreplikazio zikloa.	17
9. Irudia. Herpes simple birusaren infekzioaren patogenia.	18
10. Irudia. Herpes simple birusaren infekzio genitalaren faseak.	20
11. Irudia. Mukosa baginaleko immunitate naturala.	22
12. Irudia. Mukosa baginaleko hartutako immunitate sistema.	24
13. Irudia. Mukosa genitalaren anatomia.	26
14. Irudia. HSBak eragindako lesio genitalen histopatologia.	31
15. Irudia. Herpes simple birusak sorturiko gaixotasun nagusien gorputzeko banaketa.	36
16. Irudia. Zakileko, bulbako eta zonalde perianaleko herpes genitala.	37
17. Irudia. Gingiboestomatitis herpetikoa (ezkerraldeko eta erdiko irudiak) eta ezpainetako herpesa (eskumako Irudia.).	38
18. Irudia. Herpes genitalaren lesio atipiko eta pseudotumoralak immunogutxituetan.	40
19. Irudia. Hazkuntza zelularrean HSBaren efektu zitopatikoa.	46
20. Irudia. Herpes simple birusei positiboak diren laginen banaketa hilabeteetan zehar.	97
21. Irudia. Laginen banaketa urte-aldien eta osasun-zentroaren jatorriaren arabera.	99
22. Irudia. Pazienteen proportzioa herpes simple birusei positiboak diren lagin-kopuruaren arabera (n = 1.003).	99
23. Irudia. Herpes simple birusei positiboak diren laginen banaketa pazienteen sexuaren arabera.	101
24. Irudia. Herpes simple birusei positiboak diren lagin motak (n = 1.516).	102
25. Irudia. Lagin motak herpes simple birus motaren arabera.	102
26. Irudia. Herpes simple birusei positiboak diren azal eta mukosetako lesioen kokapen anatomikoa (n = 1.334). Azpigrafikoan herpes bipolarrari ez dagokion genitalen kanpoko kokapenak ageri dira (n = 17).	103
27. Irudia. Herpes simple birus motaren arabeko azal eta mukosetako lesioen kokapen anatomikoa (n = 1.318).	103

28. Irudia. Diagnostikatutako infekzio-aldiaren araberako azal eta mukosetako lesioen kokapen anatomikoa (n = 1.335).	104
29. Irudia. Herpes simple birusen isolamendu eta detekziorako proba mikrobiologikoak (n = 1.516).	105
30. Irudia. Herpes simple birus motaren araberako proba mikrobiologikoak.	105
31. Irudia. Herpes simple birus motaren araberako proba mikrobiologikoen emaitzak.	106
32. Irudia. Herpes genitalaren intzidentzia-tasaren bilakaera.	107
33. Irudia. Pazienteen proportzioa herpes simple birus motaren eta urte-aldien arabera.	107
34. Irudia. Pazienteen sexuaren banaketa herpes simple birus motaren arabera.	109
35. Irudia. Adin-tarteen banaketa herpes simple birus motaren arabera.	110
36. Irudia. Adin-tarteen banaketa sexua eta herpes simple birus motaren arabera.	110
37. Irudia. Jaioterriaren banaketa (n =1.003).	111
38. Irudia. Jaioterriaren banaketa sexua eta herpes simple birus motaren arabera.	111
39. Irudia. Hezkuntza-mailaren banaketa (n = 677).	112
40. Irudia. Hezkuntza-mailaren banaketa sexua eta herpes simple birus motaren arabera.	112
41. Irudia. Osasun-zentroaren jatorria urte-aldien arabera.	113
42. Irudia. Pazienteen jatorriaren banaketa (n = 998).	113
43. Irudia. Jatorriaren banaketa sexuaren eta herpes simple birus motaren arabera.	114
44. Irudia. Pazienteen jatorria osasun-zentroen arabera (n = 998).	115
45. Irudia. Kotsultaren arrazoiaren banaketa (n = 1.003). Azpigrafikoan paziente asintomatikoen kotsultaren arrazoiak ageri dira (n = 62).	116
46. Irudia. Lesio herpetikoen aurreko kontaktua herpes simple birus motaren arabera.	117
47. Irudia. Lesio herpetikoen aurreko kontaktua adin-tarteen arabera.	117
48. Irudia. Transmisio-mekanismo nagusien banaketa (n = 1.002).	118
49. Irudia. Transmisio-mekanismo nagusien banaketa herpes simple birus motaren eta sexuaren arabera.	118
50. Irudia. Sintomen iraupenaren egun-tarteen banaketa herpes simple birus motaren eta sexuaren arabera.	120
51. Irudia. Sintoma eta zeinu fisikoak herpes simple birus motaren arabera.	124
52. Irudia. Sintoma eta zeinu fisikoak infekzioaren etapen arabera.	125
53. Irudia. 1 motatako herpes simple birusagatiko herpes genitala duten pazienteen sintoma eta zeinu fisikoak infekzioaren etapen arabera.	126
54. Irudia. 2 motatako herpes simple birusagatiko herpes genitala duten pazienteen sintoma eta zeinu fisikoak infekzioaren etapen arabera.	127
55. Irudia. Sintoma eta zeinu fisikoak sexuaren arabera.	128

56. Irudia. 1 motatako herpes simple birusagatiko herpes genitala duten pazienteen sintoma eta zeinu fisikoak sexuaren arabera.	129
57. Irudia. 2 motatako herpes simple birusagatiko herpes genitala duten pazienteen sintoma eta zeinu fisikoak sexuaren arabera.	130
58. Irudia. Sexu-transmisiozko gaixotasunen eta infekzio genitalen aurrekarien banaketa.	131
59. Irudia. Sexu-transmisiozko gaixotasunen eta infekzio genitalen aurrekarien banaketa sexuaren arabera.	132
60. Irudia. Sexu-transmisiozko gaixotasunen eta infekzio genitalen aurrekarien banaketa herpes simple birus motaren arabera.	133
61. Irudia. Sexu-transmisiozko gaixotasun eta infekzio genital konkomitanteen banaketa.	134
62. Irudia. Sexu-transmisiozko gaixotasun eta infekzio genital konkomitanteen banaketa sexuaren arabera.	135
63. Irudia. Sexu-transmisiozko gaixotasun eta infekzio genital konkomitanteen banaketa herpes simple birus motaren arabera.	136
64. Irudia. Herpes simple birus motaren identifikaziorako burututako proba mikrobiologikoak (n = 1.003).	137
65. Irudia. Herpes genitala eragin duten herpes simple birus moten banaketa (n = 1.003).	137
66. Irudia. Diagnostikatutako infekzioaren etapa eta pazienteek kontatutako herpes genital klinikoaren aurrekaria herpes simple birus motaren arabera (n = 1.003).	138
67. Irudia. Diagnostikatutako infekzioaren etapa herpes simple birus motaren eta sexuaren arabera.	138
68. Irudia. Diagnostikatutako infekzioaren etapa adin-tarteen arabera.	139
69. Irudia. Diagnostikatutako infekzioaren etapa adin-tarteak eta herpes simple birus motaren arabera.	140
70. Irudia. Diagnostikatutako infekzioaren etapa jaioterriaren arabera (n = 1.003).	140
71. Irudia. IgG antigorputz totalen eta IgG2 espezifikoaren emaitza positibo eta negatiboak herpes simple birus motaren eta diagnostikatutako herpes genitalaren etaparen arabera.	141
72. Irudia. Antigorputz total eta espezifikoaren proportzioa herpes genitalaren etaparen arabera.	141
73. Irudia. Herpes genitalaren tratamendurako ezarritako antibiral motaren banaketa (n = 993).	142
74. Irudia. Herpes genitalaren oraingo episodioa eta geroko berreritzeen kopurua urteko (n = 634).	143
75. Irudia. Urteko berreritzeen kopuruaren banaketa herpes simple birus motaren eta sexuaren arabera.	143

76. Irudia. Berreritzearen emaitza mikrobiologikoa herpes simple birus motaren arabera.	144
77. Irudia. Herpes genitalaren oraingo episodioaren ostean diagnostikatutako sexu-transmisiozko gaixotasunak eta beste infekzio genitalak (n = 333).	145
78. Irudia. Geroko sexu-transmisiozko gaixotasunak eta beste infekzio genitalak herpes simple birus motaren arabera.	145
79. Irudia. Geroko sexu-transmisiozko gaixotasunak eta beste infekzio genitalak sexuaren arabera.	146
80. Irudia. Joera sexuala sexuaren arabera.	146
81. Irudia. Joera sexuala sexuaren eta herpes simple birus motaren arabera.	147
82. Irudia. Pazienteek azaldutako praktika sexual mota ohikoenak.	147
83. Irudia. Profil sexualak (n = 1.292).	149
84. Irudia. Profil sexualen banaketa herpes simple birus motaren arabera.	150
85. Irudia. Profil sexualen banaketa sexuaren arabera.	151
86. Irudia. Profil sexualen banaketa jaioterriaren arabera.	152
87. Irudia. GIBaren infekzioaren aurrekariak (n = 1.001).	152
88. Irudia. GIBaren infekzioaren aurrekariak herpes simple birus motaren eta sexuaren arabera.	153
89. Irudia. Bikotekide edo kontaktu sexualen kopurua azken 12 hilabeteetan (n = 999).	154
90. Irudia. Bikotekide edo kontaktu sexualen kopurua herpes simple birus motaren eta sexuaren arabera.	154
91. Irudia. Bikotekide edo kontaktu sexualen kopurua adin-tarteen arabera.	155
92. Irudia. Bikotekide edo kontaktu sexualen kopurua joera sexualaren arabera.	155
93. Irudia. Azken harreman sexuala herpes genitalaren oraingo episodiotik atzera (n = 537).	156
94. Irudia. Azken harreman sexuala herpes simple birus motaren eta sexuaren arabera.	156
95. Irudia. Azken harreman sexuala adin-tarteen arabera.	157
96. Irudia. Azken harreman sexuala herpes genitalaren etaparen arabera.	157
97. Irudia. Antisorgailu-metodoen banaketa (n = 998).	158
98. Irudia. Antisorgailu-metodoen banaketa herpes simple birus motaren eta sexuaren arabera.	159
99. Irudia. Antisorgailu-metodoen banaketa adin-tarteen arabera.	160
100. Irudia. Antisorgailu-metodoen banaketa joera sexualaren arabera.	160
101. Irudia. Herpes bipolarrean herpes simple birus moten banaketa.	163
102. Irudia. Genital kanpoko lesioen banaketa herpes simple birus motaren arabera.	164

1. SARRERA

1.1 Aurrekari historikoak

Gertaera historikoak berritzea oso garrantzitsua izan da beti; alde batetik, gure kultura orokorra aberasten laguntzen duelako, eta beste aldetik gaur egungo jakinduria mediko eta zientifikoa baliozteko eta sakontzeko baliabidea izaten delako. Gaur eguneko ezaguerak bideak zabaltzen dizkigu gure historia ebolutiboa ezagutzeko eta birsortzeko arlo zientifiko desberdineko esparru askotan. Gizakia eta gaixotasun infekziosoen arteko loturak eta bilakaerak dira aspektu horietako batzuk.

Giza eboluzioaren hasieran, espezie desberdinak –primateak eta hominidoak– elkarrengandik aldendu zireneko arbaso komuna, mikroorganismo patogenoek infektatu eta kutsatu zuten. Geroago, gizakia, arbaso komun horrengandik urrundu zenean, mikroorganismo primitibo gehienak, berarekin batera bilakatu egin ziren aldi berean, eta belaunaldiz belaunaldi. Antzinako garai horietan ere, tribu primitiboak bestelako espeziekin harremanetan jarriz gero, mikroorganismo berriak bereganatzen joan ziren.

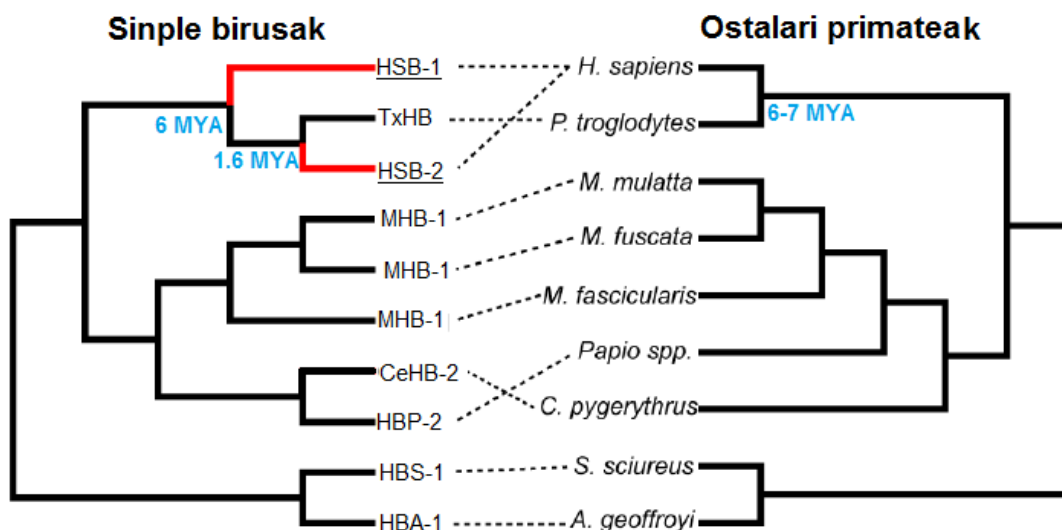
Gaur egun, antropologoek egindako ikerkuntzetatik ondorioztatutako teoriari esker, jakin badakigu, gizaki primitiboaren bizimodua eta antzinako primateena oso antzekoa zela. Hortzeria oso indartsua zuen eta gainera, omniboroa izateko prestatua; zuhaitzez zuhaitz igarotzen laguntzeko tximuen bezalako esku oratzaileak ere bazituen, eta beranduago, bipedismoa garatu zuen. Beraz, guztiz logikoa da pentsatzea antzinako hominido horrek primateen antzeko gaixotasunak pairatu zituela, horien artean, besteak beste, herpesa [1]. Gizaki primitiboak eta primateak infektatu zituzten herpes birusen ahalezko antzekotasunari erreparatuz gero, herpes simple birusen arbasoa (aHSB) gai izan zen, aho zein genital mailan infekzioa sortzeko, transmisio mekanismo ezberdinen arabera. Primateen portaerak aho-mukosa eta genitalen arteko ukipena ahalbideratzen du. Txinpantzeak, esate baterako, sexu jolasen bidez, eskuekin egindako manipulazioen eraginez eta autoestimulazioaren praktika dela eta, kontaktu aho-genitalak izan ohi dituzte. Orangutanen kasuan, emeek, arren organo sexualak ahoarekin estimulatu zituzte, eta aldi berean, arrek, emeen organoak eskuz eta ahoz. Sexu jarrerara eta portaera hauen ondorioz, aHSB gai izan zen infektatzeko aho zein genitaleko mukosak.

Orain dela hainbat milioi urte, homininoak* lurralde berrietan zehar hedatzen hasi ziren, eta herrixka txikiak sortu zituzten. Beranduago, nekazaritza eta abeltzaintza garatzen hasi zirenean populazio nukleoak handitzen hasi ziren. aHSBk, herri primitibo horien biztanleria infektatzen zuenean, bera ere eboluzionatzen hasi zen eta, aldian-aldian, infektatutako indibiduoengan latente egoteko eta berraktibatzekeo estrategia desberdinak garatzen hasi zen

* Hominido primateen azpitribua, jarrerara zutitua eta lokomozio bipedoa ezaugarritzat zituena.

ahulak ziren beste indibiduo batzuk infektatu ahal izateko. Beste lurraldeetara bidaiatzeak eta garraio bideen garapenak, aHSBren hedapena ahalbidetu zuen garai hartako biztanleriarengan [2].

Gaur eguneko metodo filogenetikoei esker aukera dugu mikroorganismoen eboluzioa denboran zehar aztertzeko eta ondorioztatzeko eta, bide batez, giza zein animalia ostalari desberdinen arteko harremanak ezagutzeko. Oraindik orain, gizakia infektatzen duten bi herpes simple birus (HSB) moten jatorria eta eboluzio filogenetikoa ikertu ahal izan da txinpantzearen herpes simple birusaren (TxHB) aurkikuntzari esker. Eboluzio egoera posible guztiak kontuan hartuz, orain arte lortutako emaitza fidagarri guztiek adierazten digute 1 motatako herpes simple birusa (HSB1) orain dela sei milioi urte agertu zela, aHSBk eta bere ostalariak dibertsifikatu zirenetik. Geroago, HSB1 eta TxHB banandu ondoren, azkenengo hau, *Homo* deritzon antzinako espezie komunera (*Homo habilis*, *Homo erectus* edo *Homo ergaster*) transmititu zen orain dela milioi bat eta seihun mila urte. Horren ondorioz, 2 motatako herpes simple birusa (HSB2) agertu egin zen. Beraz, esan daiteke, HSB2 espezie desberdinen arteko zeharkako transmisioaren ondorioz sortu zela, transmisio horren mekanismoa guztiz argi ez dagoen arren [3]. Hortik aurrera, HSBak gure espeziaren gizabanakoekin bizi eta partekatu izan dira bizigarriak izan diren munduko lurralde ezberdinetarako migrazioetan gaur egun arte [4].



1. Irudia. Herpes simple birusen kladograma filogenetikoa. HSB-1 (giza-herpes simple birusa-1), HSB-2 (giza-herpes simple birusa-2), TxHB (txinpantzearen herpes birusa), MHB-1 (makakoaren herpes birusa-1), CeHB-2 (zerkopitekoaren herpes birusa-2), HBP-2 (babuinoaren herpes birusa-2), HBS-1 (tximurkatagorriaren herpes birusa-1), HBA-1 (tximu-armiarma herpes birusa-1). MYA (millions years ago). Iturria: Wertheim et al. Evolutionary origins of human herpes simplex viruses 1 and 2. Mol Biol Evol 2014 Sep; 31(9):2356-2364.

Eboluzio molekularren analisietatik lortutako kladograma filogenetikoak erakusten du HSB mota bakarrak infektatzen duela primate bakoitza, eta gizakia, ordea, bi birus mota desberdinek infektatu dezaketela, hau da, HSB1ak edota HSB2ak. Hala ere, gertaera hau frogatzen duten teoria edo suposizio onargarriak egon badaude. Horietako bat bipedismoan datza. Gizakiak zutitza lortu zuenean ahoa eta genitalen arteko ukipena zaildu egin zen. Bi atal hauen urruntze eta banatze fisikoak erraztu zuen, alde batetik, HSB mota bien arteko aldaera handiagotzea eta beste aldetik, birus mota bakoitzak, atal anatomiko desberdinak infektatzeko ezaugarri espezifikoak garatzea eta bereganatzea. HSB bi motak bereizten lagundu zuen beste gertakari garrantzitsu bat estaltzearen posizioaren aldaketa izan zen. Eboluzioaren momentu konkretu batean, giza-arbasoa primateengandik aldendu zen kopulatzeko atzeko posiziotik aurrez aurreko posiziora. Horren ondorioz, kopulazioan ahoz ahoko eta genitalaz genitalako kontaktua handitu eta finkatzeko aukera eman zen [5]. Ustezko bi baldintza hauei esker, bi HSB motetako batek aho ingurua infektatzeko gaitasuna garatu zuen eta beste HSB motak, berriz, genitalak infektatzeko ahalmena. Hala ere, milioi urte pasa eta gero, harreman sexual orogenitalak praktikatzan jarraitzen da eta bai HSB1a zein HSB2a gai dira gorputzeko bi atal desberdin horiek infektatzeko. Alabaina, HSB1ak nahiago du aho-mailako infekzioak eta ondoriozko errekurrentziak eragin, eta gauza bera gertatzen da HSB2aren kasuan, herpes genitalaren (HG) eragile nagusia baita.

HSBak eragindako azaleko lesioen ezagupenak antzinako garaietatik datoz. K.a. 1500 urteko Ebersen papiro egiptoarrak erakusten dituen lesio batzuen deskribapenak herpesarenak izan daitezke, [6] eta Exodo liburuan, K.a. 1300 urtean idatzia, herpesaren oinarrizko lesioak (shalbeket) aipatzen dira [7]. *Herpes* (ἕρπης) hitzak, greziera jatorria duenak, narras edo arrastatu esanahia du, eta azaletik lesio herpetikoak nola zabaltzen diren adierazten du. Orain dela 2500 urte, antzinaroko mediku ospetsuenek, Cosko Hipokratesek (K.a. 460-370) eta Galenok (K.a. 130-200) herpesa deskribatu zuten eta baita Herodotusek (K.a. 480-430) ere, garaiko historialari garrantzitsuenetarikoa [8-11]. Beharbada, herpes hitzak beste adiera batzuk bilduko zituen; sukarrak azalduko ziren azaleko beste hanturak, adibidez, ekzema, erisipela, ezkabia, barizela, aftak, etab. [1,12]

Erromako Tiberio enperadoreak (K.a. 42-K.o. 37), debekatu zuen garai hartan zeremonia publikoetan oso ohikoa zen *ius osculi* (musuaren eskubidea) deritzon praktika. Ohitura horren arabera, legeak behartzen zuen emakumeak ahoan musua ematen bere senarrari eta honen familia-kide guztiei, frogatzeko ia emazteak ardoa edaten zuen eta ondorioz, adulteriorik gertatu zen egiaztatzeko. Erromatarrak, beharbada, konturatu ziren *ius osculi* ohitura horrek ahoko herpesa populazioan sakabanatzea ahalbidetzen zuela, hirietan benetako epidemiak sorraraziz [13].

Mende batzuk igaro arte, ez zen berriz ere giza herpesaren eboluzioaren berririk izan. 1597. urtean, Shakespearek (1564-1616) Romeo eta Julieta deitutako idazlanean aipatzen du aho-ezpainetako herpesa izan daitekeena eta hura transmititzeko bidea ere. Antzezlaneko 1. aktoaren 4. eszenan, Mercutiok Romeori modu honetan adierazten dio: “sobre los labios de las damas, que acto seguido sueñan con besos, labios que Mab, enfurecida, infecta a menudo, atormentándose con ampollas, por haber viciado el aliento con golosinas aromáticas” [14,15].

XVII. mendearen bukaeran, Richard Morton (1637-1698) lehena izan zen *herpes* hitza erabiltzen sukarrarekin batera azaltzen ziren aurpegiko lesioak adierazteko [11,16]. Urte batzuk beranduago, 1714. urtean hain zuzen ere, Daniel Turnerrek (1667-1714) larruazaleko asaldurei buruzko lehenengo tratatua argitaratu zuen. Doktore eta zirujau ingeles honentzat, herpesa kanporantz azaleratzen zen organismo barruko gaixotasuna zen [17]. Era berean, antzeko lesio herpetikoak zituzten hiru gaixotasun mota desberdinu eta deskribatu zituen zehaztasunez; herpes sinplea edo aurpegikoa, herpes miliarra (artatxikiaren tamainako pustula txiki anitzak, Galenok berak deskribaturikoak [12]) eta barizela edo herpes zosterra [14].

Herpesa eta HGaren ezagutzaren unerik garrantzitsuena 1736. urtean kokatu behar da. Garai horretan, Jean Astruc (1684-1766), Luis XV erregearen eta Orleansgo dukearen mediku frantsesak, *De morbis venereis* deitutako luesari eta sexu-transmisiozko gaixotasunei buruzko lehenengo laburbilduma argitaratu zuen. Laburpen hau gazteleraz argitaratu zen Madrilen, XVIII. mendearen bukaeran, eta emakumezko zein gizonezko genitaletako herpesari eta herpes perianalari buruzko ezagupen aberatsak biltzen ziren bertan. Prostituzioan aritzen ziren emakumeengan eginiko behaketak kontuan hartu zituen batez ere [1,2,6,9,11] eta lesioen deskribapenak egiteaz gain, “merkataritza zikin egin berria” (primoinfekzioa) eta “aspaldiko gaixotasun benereoa” (berrerritzea) kontzeptuen arteko desberdintasunak azaltzen saiatu zen, bakoitzaren adierazpen klinikoak, transmisio-bideak, pronostikoa eta tratamendua argituz. Terapeutikari dagokionez, Astruc doktoreak HGaren larritasunaren arabera erremedio desberdinak gomendatu zituen; odolusteak, malba zuriaren sustraien ukenduak, igebelarrarenak, lihoarenak, malba lorearenak, esne epela eta merkurio-prestaketak. Harreman sexualak izan ondoren genitalak garbitzea garrantzitsua zela ere azpimarratu zuen [18].

XIX. mendearen hasieran, *A practical synopsis of cutaneous diseases exhibiting a course of the diagnostic symptoms according to the arrangement of Dr. Willan* argitaratu zen. Londresko Carey Street-eko dispentsarioan, dermatologia fundatzailea izan zen Robert Willanek (1757-1812), eta bere dizipulua, Thomas Batemanek (1778-1821), egindako larruazaleko gaixotasunei buruzko bilduma da. Bertan adierazten diren dermatosien artean, “herpes labialis” (aho-ezpainetako herpesa) eta gizonezkoen “herpes preputialis” (herpes genitala) azaltzen dira. Hala ere, aipatutako autoreek ez zuten herpesa entitate infekzioso gisa kontuan hartu [19,20].

Paul Gerson Unna (1850-1929), dermatologo alemaniarra, *Journal of Cutaneous and Venereal Diseases* deitutako aldizkarian argitaratu zuen berak, prostitutengan behatutako HGari buruzko ezagupenak 1883. urtean. Prostituzioan aritzen ziren emakumeen berezko gaixotasuna zela adierazteaz gain, denboran zehar izaten zituzten berrerritzeak ere azaldu zituen [6,21].

Urte batzuk beranduago, *Les herpes genitaux. Thérapeutique des maladies vénériennes et des maladies cutanées*, izenburua zuen HGari buruzko lehenengo liburua aurkeztu zuten Adrien Doyon (1827-1907) eta Paul Diday (1812-1894) dermatologo eta benerologo frantsesek. 1896. urtean, Alfred Fournierrek (1832-1914), HGaren diagnostikoa eta tratamenduari buruz idatzi zuen eta higiene egokia izatearen garrantzia azpimarratzeaz gain, alkohola, tabakoa zein sexuaren neurrigabekeria ekiditea gomendatu zuen [6].

Garai hartan, XIX. mendearen bukaeran, Émile Vidal (1825-1893) dermatologo frantsesak herpesa infekziosoa zela ezagutarazi zuen eta, beraz, gaixotasuna pertsona batetik beste batera transmititzeko aukera bazegoela adierazi zuen [1,6].

XX. mendearen hasieran, zientzialariak ikerketa esperimentalak egiten hasi ziren herpesaren infektatzeko gaitasuna eta haren eragilearen jatorria argitzeko. 1912. urtean, Wilhelm Grütterek (1882-1963) animaliekin esperimentuak burutu ondoren frogatu zuen behin betiko, HSBaren jatorri infekziosoa. 1930. urtean, Christopher Andrewsek (1896-1988) eta Edward Carmichaelek (1896-1978), adierazi zuten herpesaren errekurrentziak azaleratzen zirela gaixoak HSBaren kontrako antigorputz neutralizanteak izan arren [6,11]. Halaber, 1938. urtean, Robert Doerr (1871-1951) birologo ospetsuak eta, urte bete bat beranduago, Frank Burnetek (1899-1985) eta S. W. Williamsek azaldu zuten HSBak organismoaren barruan mantentzeko ahalmena zuela, eta estimulu ezberdinen aurrean berraktibatuz, herpesaren ohiko berrerritzeak eragiteko gai zela [1,6].

XX. mendearen erdialdean, Arnault Tzanck (1886–1954) frantsesak HSBak eragindako aldaketa histopatologikoak infektaturiko azalean deskribatu zituen, zeinetan zelula erraldoi multinukleatuak nabarmentzen ziren [1,11]. 1921. urtean, Benjamin Lipschütz (1878-1931) dermatologo eta birologo alemaniarra aurpegiko herpesa eta herpes genitala erlazionaturiko entitate klinikoak zirela baina etiologikoki guztiz ezberdinak zirela azaldu zuen. Alabaina, berrogei urte geroago, Karl Schneweis (1925-2014) alemaniarra, Francis Plummer, eta André Nahmias eta Walter R. Dowdle amerikarrek HSB bi motak aurkitu zituzten: HSB1 herpes orofazialarekin loturikoa eta HSB2 HGarekin [6,9-11].

1970. urterako osasun-profesional gehienek bazekiten HGa sexu harremanen bidez transmititzen zen gaixotasuna zela, zeinak ondorio pertsonal eta sozial garrantzitsuak eragin zitekeelarik. HGak eragindako morbiditate psikosozial esanguratsua berrerritze klinikoan ondoeza fisikoak gairatzen zela hel daiteke. *Time* aldizkariak 1980. urtean, HGa edo "maitasunaren birusak

eragindako legendar sexual berriak” Amerikako Estatu Batuetan (AEB) zuen inpaktu soziala argitara eman zuen artikulu batean [6,22].

Ordudanik, HGarekin erlazionaturiko artikulu biomedikoak areagotu egin dira [23]. Era berean, aurrerapen teknologikoak HSBaren ezaguera eta HGaren patofisiologia, diagnostikoa, tratamendua eta prebentzioa sakonago ezagutzea ahalbidetu du.

1.2 Epidemiologia

Gaur egun HGa osasun publikoaren arazo garrantzitsuenetariko bat da eta ultzera genitalen kausa usuena garapen bidean dauden herrialdeetan. Ondorio fisiko, psikiko eta ekonomikoak eragiteaz gain, HGa izateak giza immunoeskasiaren birusa (GIB) transmititzeko arriskua areagotzen du eta haurdunaldian zehar jaioberrien herpesa eragin dezake.

HGaren prebalentzia, intzidentzia eta gaixotasunaren kargaren ezagutzak populazio-taldeetan egindako seroprebalentzia ikerketetan oinarritzen dira. Orokorrean, HGaren prebalentzia herrialdez herrialde aldatzen da, eskaintzen den osasun-zerbitzuaren zein ahalegin eta gaitasun diagnostiko kliniko eta mikrobiologikoaren arabera, eta baita aztertutako giza-taldearen ezaugarri demografikoen arabera ere, esate baterako, adina, arraza, ikasketa edo hezkuntza maila, maila sozioekonomikoa, arrisku sexualaren profila, etab.

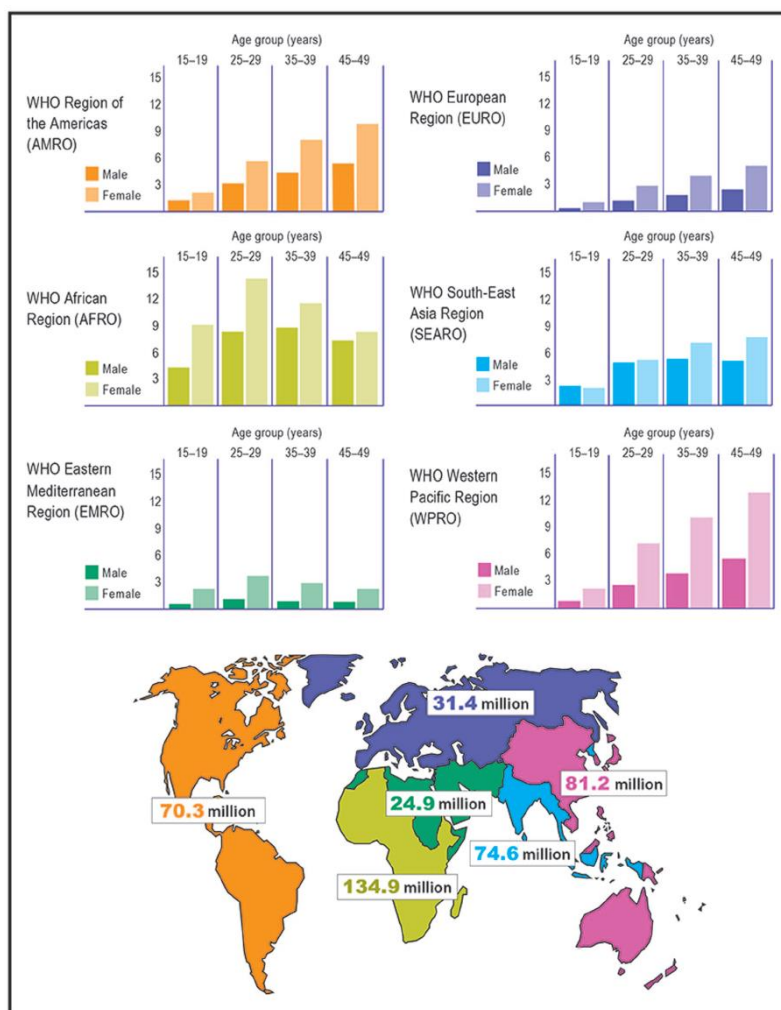
1.2.1 Munduko egoera

Munduko Osasun Erakundearen (MOE) 2012ko seroprebalentzia kalkuluen arabera, munduan 50 urte baino gazteagoak diren 3700 milioi gizaki daude HSB1az infektaturik. Hauetatik, 15 eta 49 urte bitarteko 140 milioi HGa du—adin horietako %50ak infekzio genitala duela kontuan hartuz—. HSB2agatiko HGa dutenak 417 milioi izatera iristen dira, beraz, orokorrean, HGaren prebalentzia munduan 500 milioi pertsonakoa da [24,25].

Infekzio hauen prebalentzia aztertutako esparru geografiko eta populazioaren araberakoa da [26]. Honenbestez, HSB1agatiko HGaren kasu gehienak Amerikan, Europan eta mendebaldeko Pazifikoan agertzen dira [24]. HSB2agatiko HGa dutenak, ordea, ugariagoak dira Afrika eta Amerika kontinenteetan [25,26].

	1 motatako herpes simple birusa	2 motatako herpes simple birusa
Prebalentzia 2012. urtean (15-49 urte)	140 milioi	417 milioi
Emakumezkoak	63 milioi	267 milioi
Gizonezkoak	77 milioi	150 milioi

1. Taula. HSB1 eta HSB2aren seroprebalentzia 2012. urtean. Iturria: doi:10.1371/journal.pone.0114989; doi:10.1371/journal.pone.0140765

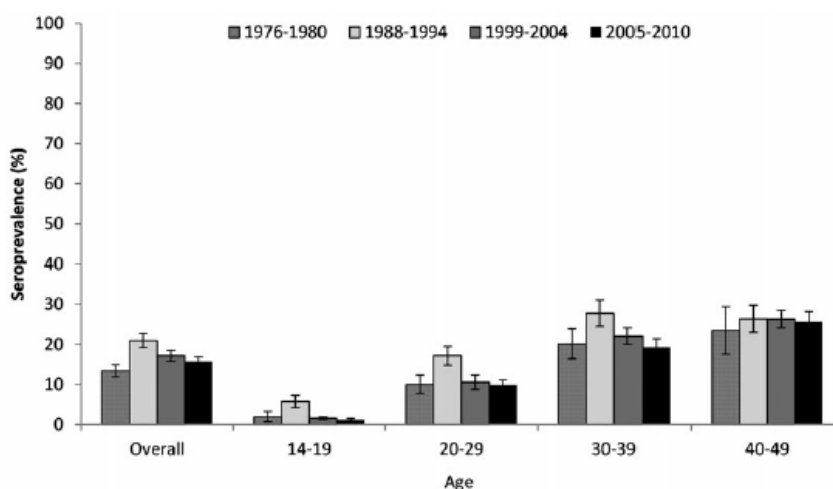


2. Irudia. 2012ko HSB2aren prebalentziaren (milioitan) adin, sexu eta MOEko lurraldeen arabera. Iturria: doi:10.1371/journal.pone.0114989

1.2.2 Nazioarteko egoera

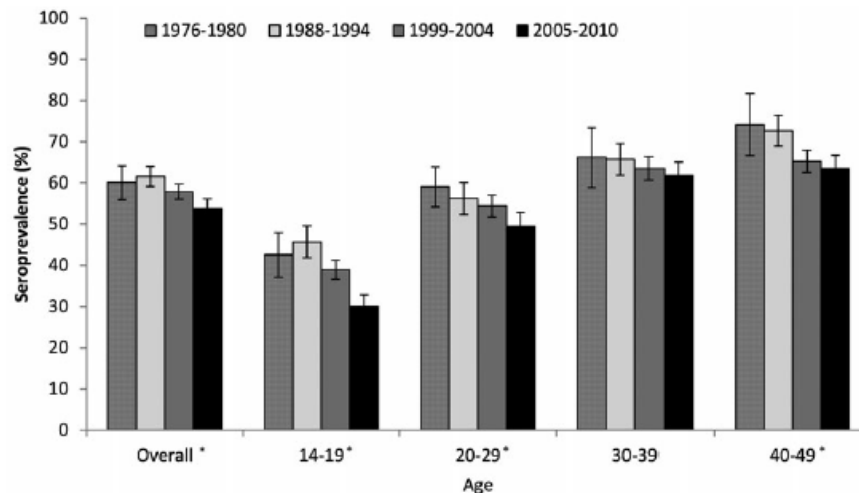
AEBetan HSB2aren estatu mailako seroprebalentzia %15 izatera iritsi da azken hamarkadetan [27-30], nahiz eta %40koa izan daitekeen sexu-transmisiozko gaixotasunen (STG) kliniketara doazen gizataldeetan [31]. Era berean, populazio orokorrarekin alderatuz, HSB2aren seroprebalentzia 2-3 aldiz altuagoa izaten da GIBaren infekzioa dutenengan [32,33].

Biztanleria orokorrean eta arriskuan dauden taldeetan (STGen kliniketara doazenak, GIB infekzioa dutenak, etab.) HSB2aren infekzioa arruntagoa bilakatzen da adina aurrera joan ahala eta maizagoa da emakumeengan [25,26,32,34,35]. Sexu femeninoarengatiko lotura hori, HSB2a gizonetatik emakumeetara errazago transmititzeko gaitasunari eta bi generoen arteko portaera sexualen ezberdintasunei dagokio [25,30]. HSB2ari seropositiboak diren gehiengoak ez du inoiz HGaren aurrekari klinikorik izan [30] eta horietariko askok HSB1aren aurkako antigorputzak ere badituzte [28]. STGen kliniketara doazen pazienteetan, HSB2aren infekzioa bikotekide eta kontaktu sexual gehiagorekin lotuta egoten da eta baita bestelako STGen aurrekariekin ere [31].



3. Irudia. HSB2aren seroprebalentzia adin-tarte eta urte denboraldien arabera. Iturria: Bradley H et al. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2—United States, 1999-2010. *J Infect Dis* 2014 Feb 1;209(3):325-333.

HSB1aren seroprebalentzia, alabaina, %60-80koa da, aztertutako herrialde eta gizataldearen arabera. AEBetan eta azken lau hamarkadetan HSB1aren seroprebalentzia murrizten ari da populazio gaztearengan, 14 eta 19 urte bitartekoengan batez ere [29]. Ohitura higienikoen hobekuntzek eta familia muinaren aldaketa sozialek HSB1aren infekzioa adin nagusiagoetara atzeratu dute. Gertakari hauek eta sexu harremanen hasiera goiztiarrek, batez ere praktika orogenitalek, HSB1aren inguruko HGaren epidemiologiaren aldaketa bultzatu dute. AEB, Australia eta Zeelanda Berria bezalako herrialde garatuetan HSB1arengatiko HGaren primoinfekzioak areagotu egin dira, batez ere gazteengan [24,36-39].



4. Irudia. HSB1aren seroprebalentzia adin-tarte eta urte denboraldien arabera. Iturria: Bradley H et al. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2—United States, 1999-2010. *J Infect Dis* 2014 Feb 1;209(3):325-333.

Sexu harreman goiztiarrak eta praktika sexual orogenitalak dira HSB1ak sorturiko HGarekin erlazionaturiko arrisku-faktore sexualik nabarmenenak [38], kaltetuenak emakume heterosexualak direlarik [40,41]. Gizonezkoetan, HSB1aren HGa izateko faktore prediktoreak homosexualitatea eta praktika oroanal harkorra dira [38,42].

1.2.3 Europa

Europar populazio orokorrean eta arrisku sexual altuagoko azpipopulazioetan egindako seroprebalentzia ikerketa gehienek HGaren prebalentzia orokorraren igoera nabarmentzen dute, nahiz eta herrialde eta gizataldearen arabera desberdintasunak egon. Esate baterako, Bulgarian HSB2aren seroprebalentzia %24koa da, %14koa Alemanian eta Ingalaterra eta Eskozian %4koa. [43].

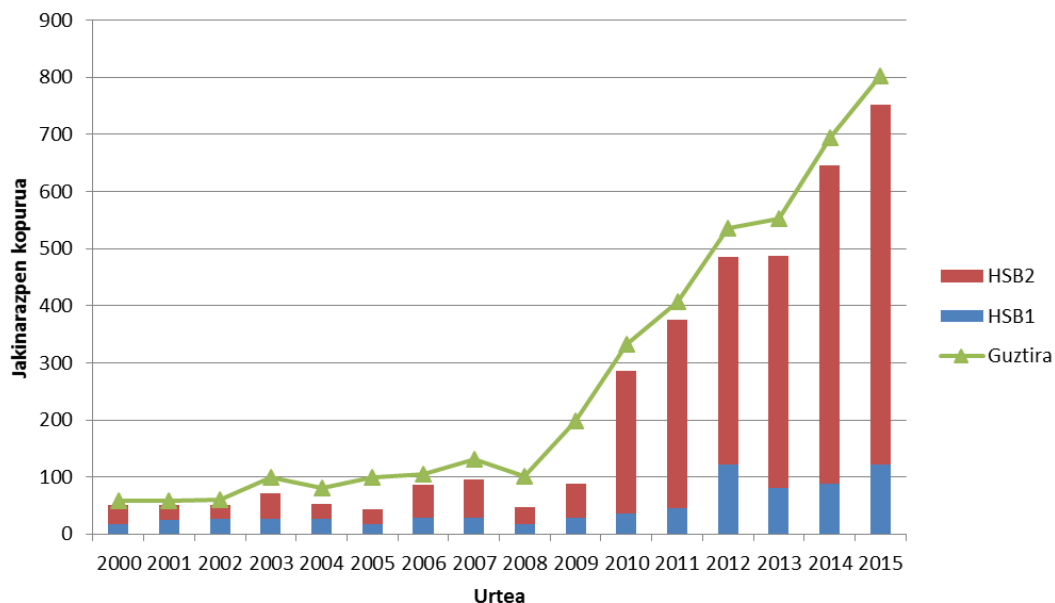
Azken hamarkadan HSB1aren HGaren kasuak areagotu egin dira, batez ere primoinfektio genitala gazteengan [42]. Gaur egun, HGaren susmoa duten lagin genitalen %30a HSBari dagokio [42,44-46]. Hala ere, HSB2aren infekzioa STG honen kausarik usuena izaten jarraitzen du eta adin eta sexuaren banaketa munduko eta nazioarteko ikerlanen antzekoa da. Orokorrean, gehiago eragiten die emakumeei eta adinak gora egin ahala infekzioa izateko probabilitatea ere handitu egiten da [40-45,47-49].

1.2.3.1 Espainia

Estatu mailan Zaintza Epidemiologikoaren Sare Nazionaleko Informazio Mikrobiologikoko Sistemak (IMS) ematen du HGaren inguruko informazio epidemiologikoa. IMSera HSBak eragindako infekzio genitalaren diagnostiko oro aitortzen da, betiere HSBaren aurkikuntza

birusaren isolamenduz edota genoma zein antigenoaren detekzioz gertatu bada, lagin genitourinario, anal edo exudatu nasofaringeoan (azken lagin hau soilik HSB2rako). Eskuratutako datuak mugatuak dira sisteman parte hartzen duten autonomia-erkidego eta laborategi kopuru eskasagatik. Alabaina, IMSak eskainitako informazioaren arabera, 2002. urtetik aurrera HSBak eragindako infekzio genitalen jakinarazpen kopuruak gora egin du. 2009. urteaz geroztik nabarmentzen den areagotzearen arrazoi nagusia —198 aitorpen 2009an eta 803 2015ean— sistema nazional honetan laborategi berrien parte hartzeari dagokio, batik bat [50]. Infekzio genital gehienen kausa HSB2a da, HSB1aren kasuak nahiko egonkor mantentzen direlarik denboran zehar. Hala eta guztiz ere, Palma Mallorcakoan 1995-2003 urteen bitartean egindako ikerketa baten arabera, lagin genitaletan isolatutako HSB1aren portzentajearen igoera garrantzitsua frogatu zuten azken urtean, batez ere emakumeetan [51].

HGaren kasuen ezaugarri soziodemografikoei dagokionez, emakumeetan HSBaren infekzio genital gehiago aitortzen dira gizonezkoetan baino. Batezbesteko adina HSB1aren infekzioa dutenengan 30 urte baino gutxikoa da eta HSB2 dutenengan, aldiz, 35 urte baino gehiagokoa [52].



5. Irudia. HSBaren infekzio genitalen jakinarazpenen urteko bilakaera Espainian. Iturria: Informazio Mikrobiologikoko Sistema. Zaintza Epidemiologikoaren Sare Nazionala [53].

Espainian egindako populazio orokorreko seroprebalentzia ikerlanak eskasak dira. Nazioarteko 6 herrialdeetan egindako HSB2aren seroprebalentzia ikerketa multizentriko batean Espainiak tasarik baxuena aurkeztu zuen, %9koa hain zuzen ere. [54]. Madrilgo Erkidegoan egindako bi azterlanetan—lehena 15 eta 45 urte bitarteko adin ugalkorreko emakumeen laginetan egina eta bigarrena Madrilgo Erkidegoko II Seroprebalentzia Inkestan parte harturiko

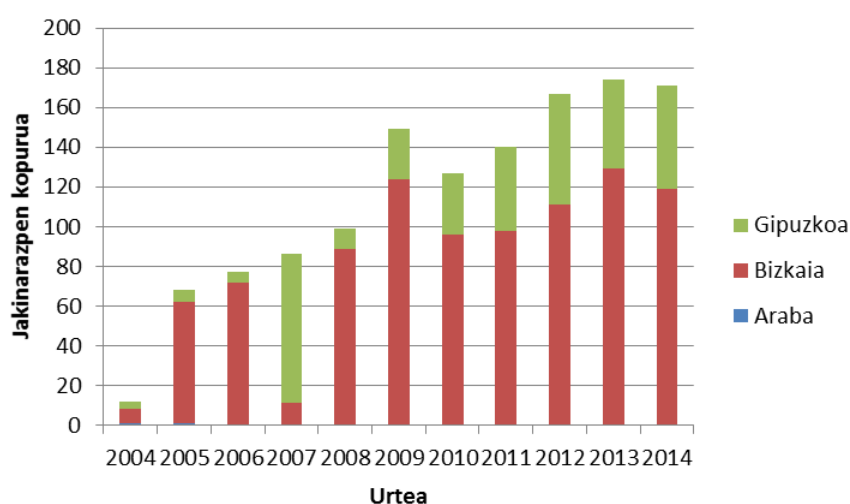
eta adin berdineko gizonzkoen laginetan egina—HSB2aren seroprebalentzia Espainian %3,5koa zela egiaztatu zen. Beste herrialdeekin alderatuta, aipaturiko zifra hori baxua da, nahiz eta adin eta sexuaren banaketa argitaratutako lanen oso antzekoa izan [55,56]. Emaitza hauek, ordea, ez datoz bat estatu mailako DRECE (*Diet and Risk of Cardiovascular Disease in Spain*) seroprebalentzia ikerketan lorturikoekin. Izan ere, azken ikerlan honetan HSB2aren seroprebalentzia aipaturiko azterlanen antzekoa izan zen, baina adin-tarte ezberdinetan eta emakume zein gizonzkoetan kopuru berdintsuak topatu zituzten, inolako desberdintasunik antzeman gabe [57].

Espainiako arriskuko populazioetan buruturiko bestelako ikerlanetan, STGen kliniketara doazen pazienteengan esaterako, HSB2aren seroprebalentzia %25eraino igo egiten da [58].

1.2.3.1.1 Euskal Autonomia Erkidegoa

Zaintza Epidemiologikoaren Sare Nazionalaren IMSren antzera, Euskal Autonomia Erkidegoko Informazio Mikrobiologikoko Sistemak (EAEIMS) STGak jasotzen ditu 2004 urteaz geroztik, eta horien artean, HSB2aren infekzio genitala ere. Diagnostiko horren baieztapena Osakidetza-Euskal Osasun Zerbitzuaren parte diren Bizkaia, Gipuzkoa eta Arabako Mikrobiologia Laborategi nagusiek burutzen dute.

2005. urtetik aurrera HSB2aren infekzioak gora egin du, —68 2005ean eta 171 2014an— [59]. Bizkaia jakinarazpen kopuru gehien duen osasun-eremua da, batez ere, ospitale barneko zein kanpoko zerbitzu eskaintzen artean STGetan espezializatutako bi kontsulta daudelako.



6. Irudia. HSB2aren infekzio genitalen jakinarazpenen urteko bilakaera EAEan. Iturria: Euskal Autonomia Erkidegoko Informazio Mikrobiologikoko Sistema. Euskal Herriko Zaintza Epidemiologikoa [59].

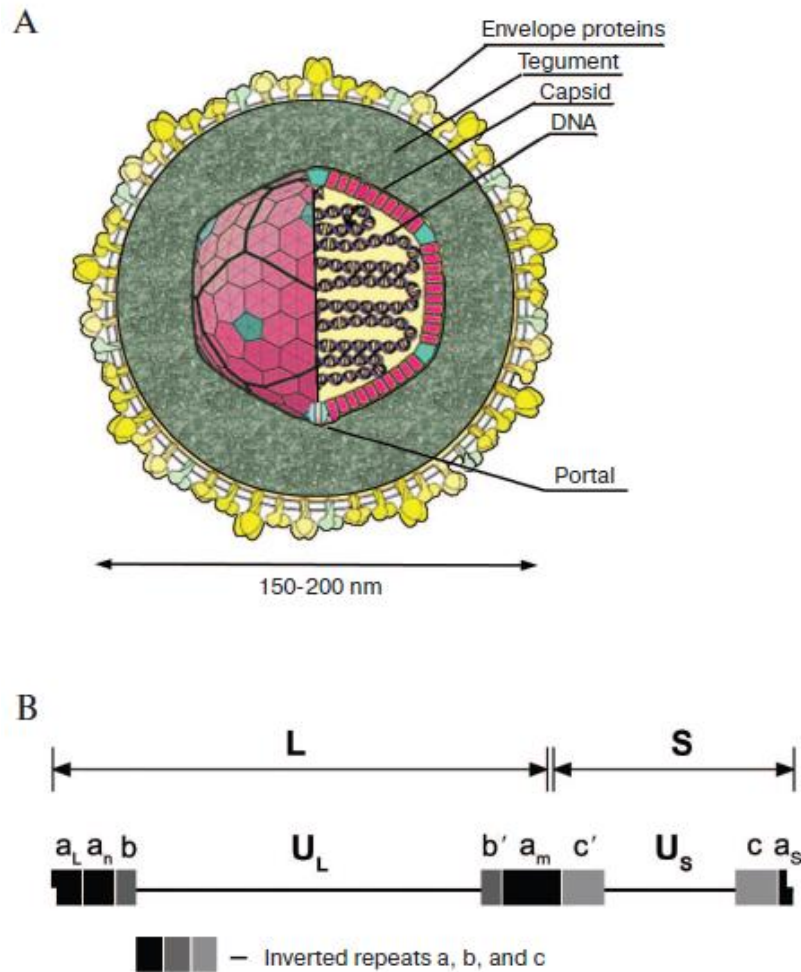
1.3 Herpes simple birusen ezaugarriak

1.3.1 Egitura eta konposizioa

HGa eragiten duten birusak, HSB1 eta HSB2, *Herpesviridae* familia, *Alfaherpesvirinae* azpifamilia eta *Simplexvirus* generokoak dira. Birus hauen gordailu bakarra gizakia da.

Birus-partikulak, esfera-formako morfologia duenak, 120-300nm-ko diametro aldakorra du eta, barnetik kanpora, hurrengoko lau elementuz osatuta dago [60].

Core edo osagai zentrala kate bikoitzeko azido desoxirribonukleiko (DNA) lineala da eta kapside barruan kokatua dago. Azken egitura hau, 110nm-ko diametroduna eta simetria ikosaedrikoduna, 162 kapsomeroz—12 pentamero eta 150 hexamero—osatuta dago [61]. 30 baino gehiago diren egiturazko proteina biral (VP) guztietatik, kapsidean VP5 da nagusi. Kapsidea eta kanpoko geruzaren artean tegumentua dago. Osagai fibrotsu hau asimetrikoki banatzen da eta VP16 zein azido erribonukleikoa (RNA) bezalako elementuak ditu, zeinak erreplikazio biralaren hasierako faseetan parte hartzen duten [62]. Zeluletako mintzetan jatorria duen kanpoko geruza bikoitza lipidoz osaturik dago eta 11 VP ditu. Horietako 10 glikosilatuak dira eta espikula gisa kanporantz nabarmentzen diren glikoproteinak dira —gB (VP7 eta VP8.5), gC (VP8), gD (VP17 eta VP18), gE (VP12.3 eta VP12.6), gG, gH, gI, gK, gL eta gM—. Glikoproteina hauetariko batzuk birusaren atxikiduran eta sarreran parte hartzen dute [60]. gG glikoproteina espezifikoa da eta gG1 eta gG2 azpimotak bi motatako HSBak desberdintzen dituzte, HSB1 eta HSB2, hain zuzen ere [63].



7. Irudia. Egitura eta konposizioa. A) Herpes sinple birusaren egitura. B) Genomaren konposizioa. Iturria: Kukhanova M, Korovina A, Kochetkov S. Human herpes simplex virus: life cycle and development of inhibitors. *Biochemistry (Moscow)* 2014;79(13):1635-1652.

1.3.2 Genomaren antolaketa

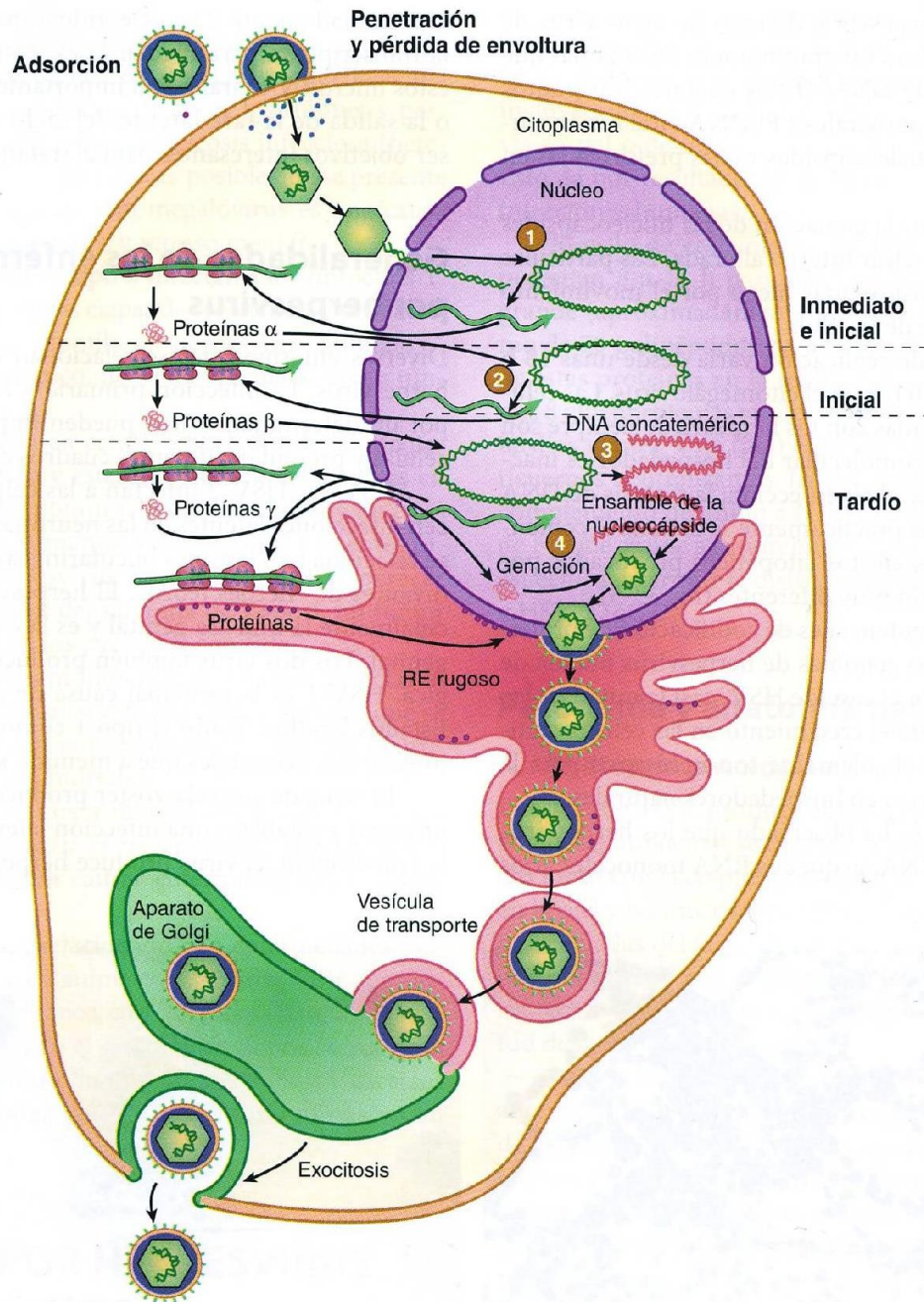
HSBaren kate bikoitzeko DNA lineala 150kpb tamainakoa da eta %68 eta %69ko guanosina eta zitosina edukia du HSB1 eta HSB2 birusentzat, hurrenez hurren. Bi motatako birusen sekuentzien homologia %50 ingurukoa da [63]. Base kopuruaren arabera bi zati desberdintzen dira genomak: luzea (L) eta laburra (S). Zati bakoitzak errepikatzen ez diren sekuentzia bakarrak ditu (UL eta US) eta hauen albo banatan alderantzikatuta dauden errepikapenak aurkitzen dira; ab eta b'a' deritze L zatian daudenei eta a'c' eta ca S zatiari. Sekuentzia errepikatu hauen kopurua aldakorra denez gero, genomaren tamaina alda daiteke. HSBaren DNAk 90 transkripzio-unitate ditu eta horietatik 84 unitatek birusaren proteinak kodetzen dituzte [60].

1.3.3 Erreplikazioa

HSBak birus zitolitikoak dira eta erreplikazio-ziklo laburra dute, 18-24 ordukoa. Erreplikazioa birusaren atxikidurarekin hasten da, gB eta gC glikoproteinak itu zelularen kanpo-mintzeko heparan eta kondroitin sulfato glikosaminoekin elkartzen direnean [61]. Lotura itzulgarri honen ostean, zelularen mintza eta birusaren kanpoko geruzak bat egiten dute eta gD glikoproteina, zelularen kohartzaileei (immunoglobulinen superfamilia) elkartzen da, gB, gH eta gL glikoproteinekin batera. Mintzen arteko bat egiteak kapsidea eta tegumentuaren sarrera zelulara errazten du. Behin zelula barnean, elementu hauek mikrotubuluetan zehar garraiatzen dira nukleora iritsi arte. Tegumentuaren proteinak —U_L41, zehazki— metabolismo zelularren jardura oro geldiarazten du. Honek kapsidea eta poro nuklearren arteko lotura errazten du eta, modu honetan, birusaren DNA zelularen nukleora sartu egiten da [64].

Birusaren genomak zirkulu-forma hartzen du eta zelularen RNA II polimerasaren bidez transkripzioa hasi egiten da. Prozesu hau era sekuentzial batean gertatzen da hiru gene-taldeen mailakako aktibazioaren ondorioz. Berehalako geneak (IE) edo α geneak infekzioa gertatu eta 2-4 orduara transkribatzen dira. Gene hauen adierazpena konplexu proteikoa, tegumentuaren VP16 proteina duena, eta aipaturiko geneen promotorearen arteko loturaren ondorioz gertatzen da. Espresatutako produktuak sei proteina dira eta hurrengoko gene-taldearen aktibazio eta erregulaziorako transkripzio-faktore moduan jarduten dute. Gene goiztiarrak (E) edo β geneak 4-8 orduara adierazten dira eta DNAREN metabolismo eta erreplikazioan parte hartzen duten entzimak kodetzen dituzte (erribonukleotido erreduktasa, timidina kinasa, timidilato sintetasa, DNA polimerasa, helikasa, primasa, etab.). Birusaren DNA kantitatea areagotu ahala, IE proteinen sintesia murriztu egiten da. E proteinek gene berantiarren (T) edo γ geneen transkripzioa eragiten dute, infekzioa gertatu eta 12-15 orduara [65]. Gene hauek kapsidearen egitura-proteinak kodetzen dituzte. Proteina hauek, VP5 proteina, esaterako, nukleo zelularren konpartimentuetan metatzen dira. Kanpoko geruzan dauden glikoproteinak, aldiz, erretikulu endoplasmiko bikortsuan osatzen dira.

Kapsidea nukleo zelularren baitan muntatzen da eta ikosaedroaren erpinetatik konkatemeroetan zatituriko birusaren DNA sartu egiten da. Tegumentua eta kanpoko geruza nukleoaren barneko mintzaren gemazioz eskuratzen dira eta glikoproteinak partikula biralaren gainazalean finkatzen dira erretikulu endoplasmiko bikortsutik eta Golgi aparatutik igarotzean. Birusak dituen xixkuak zelularen mintz plasmatikoarekin bat egiten du, bere lisia eraginez. Birusaren zenbait glikoproteina infektaturiko zelulen gainazalean adierazten dira, eta horren ondorioz, zelulen arteko batuketak eta sintzizio zein zelula erraldoi multinukleatuak sortzen dira [62].



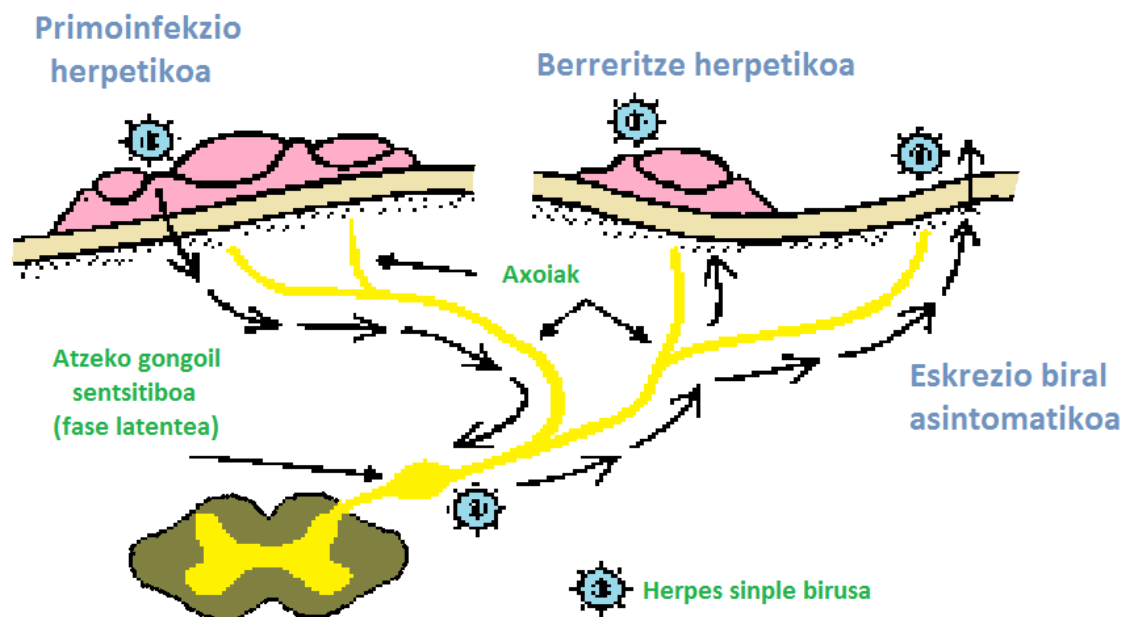
8. Irudia. HSBaren erreplikazio zikloa. 1) Birusak mintz plasmaticoarekin bat egiten du eta DNA birala kapsidetik poro nuklearrera garraiatzen da. Genomak zirkulu-forma hartzen du eta IE geneen transkripzioa hasi egiten da. 2) α proteinak, IE geneen produktuak hain zuzen ere, E geneen transkripzioa eragiten dute. 3) β proteinak, E geneen produktuak, DNAREN erreplikazioan eta T geneen transkripzioan hartzen dute parte. 4) γ proteinak, T geneen egitura-proteinak, birioiaren muntaiari jarduten dute. DNA birala konkatemeroetan zatitu eta kapsidean sartzen da. Partikula biralek gainazaleko glikoproteinak bereganatzen dituzte mintz nuklearretik eta erretikulu endoplasmiko bikortsutik eta Golgi aparatutik igarotzean. Birusak dituen xixkuak zelularen mintz plasmaticoarekin bat egiten du, bere lisia eta birioiaren askapena eraginez. Iturria: Brooks G. Jawetz, Melnick y Adelberg: Microbiología médica. 25th ed. Mexico: McGraw Hill; 2011.

1.4 Infekzio genitala

1.4.1 Patogenia

HSBak tropismo neuronal nabarmena du, eta hori dela eta, primoinfekzioaren ostean infekzio latentek eta, zenbait faktoreen poderioz, berraktibazioak eragiteko gai izaten da.

Hasierako infekzio genitala sexu harremanen bidez gertatzen da, azalean edo mukosan dauden urradura txikietan zehar. Infekzioak sorrarazitako lesioak birusak genitaletan bertan duen erreplikazio-tasa altuagatik agertzen dira. Horrek iraupen laburreko biremia eragiten du, halaber. Infekzio primario hau eta gero, birusa nerbio-bukaera mukokutaneotako hartzaileetara lotu eta nerbio sentitibo periferikoetatik atzeranzko bidea hartzen du, bizkarmuineko atal lunbosakroan, gongoil autonomiko eta sentitiboetako neuronetara iritsi arte. Gongoil haietako neuronetan birusaren latentzia fasea ezarriko da [61]. Latentzia aldia, partikula biral infekzioen ausentzian, neuronetan birusaren genomaren presentziari deritza [66].



9. Irudia. Herpes simple birusaren infekzioaren patogenia. Iturri honetatik aldatu eta egokitua: http://webs.wichita.edu/mschneegurt/biol103/lecture15/herpes_nerves.gif

Latentzia aldiak aukera ematen dio HSBari, nahiz eta erantzun immunea martxan jarri, organismoan luzaroan irauteko, eta aldizkako berraktibazioei esker, gizabanako sentikorrei transmititu eta berauek infektatzeko. Fase latenteak irauten duen bitartean DNA birala zelula neuronalen nukleoan baitan sartu egiten da eta bertan, zirkulu-forma hartuz era episomikoan mantendu egiten da. Geneen adierazpena zeharo murrizten da eta ez dira proteina biral berriak sintetizatzen, beraz, sistema immunea ez da gai infektaturiko zelulak ezagutu eta deuseztatzeko. Infektaturiko neuronak birusaren latentziari lotutako RNA transkriptoak (LATs) eta mikroRNA

elementuak izaten dituzte. Hauek erreplikazio-geneen espresioa mugatu, egoera latentea mantendu eta apoptosi neuronalak zein zitotoxikotasun immunologikoa saihesten dute [66-68].

HSBak fase latentea ezartzen dueneko kokapen anatomikoa hasierako infekzioa gertatu deneko lekuarekin harremanetan dago. Orokorrean, eremu genitalean gertaturiko infekzio primarioaren ostean HSB latentea gongoil sentsitibo lunbosakroetan mantentzen da. Gorputzeko zonalde honetan ohikoagoa izaten da birusaren berraktibazioak eta berrerritzeak HSB2aren infekzioagatik izatea. HSB1a, ordea, arruntagoa da aho-ezpainetako eremua infektatu ostean gongoil trigeminoan dauden neuronetan aurkitzea. Birusen zaletasun ezberdin hauek harremanetan daude birus mota bakoitzaren LATs elementuekin eta berraktibazioa gertatzen den zonaldearekin. [69]. Hala ere, bi birus motek gaitasuna dute aho-ezpainetako herpesa eta genitala eragiteko.

HSBaren aldizkako berraktibazioak zenbait faktore fisiko eta psikikoen ondorioz gertatzen dira. Faktore horiek ostalariaren erantzun immunea eta LATs elementuen espresioa eraldatzen dute, birusaren erreplikazio geneen transkripzioa eta itzulpena errazten delarik. Birusaren berraktibazioaren eragileen artean egoera ezberdinak daude, esate baterako, sukarra, aldaketa hormonal fisiologikoa eta patologikoa, aldi bereko gaixotasun infekziosoa, traumatismo lokala, behin-behineko edo behin betiko immunosupresioa, etab.

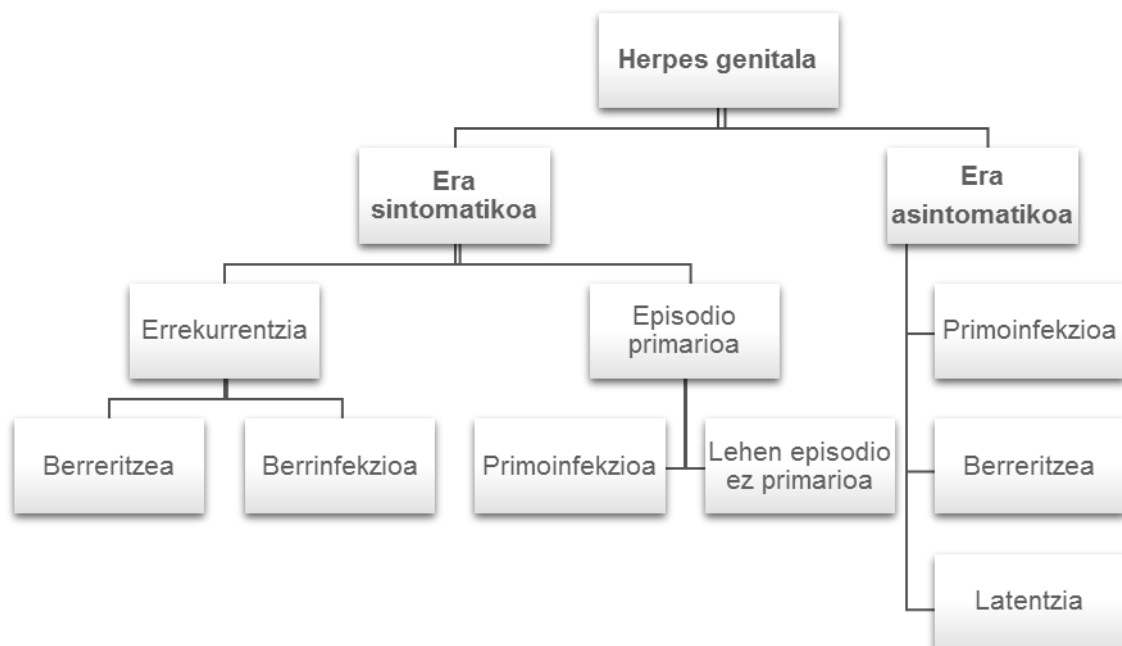
Berraktibazioa gertatu eta gero, HSB gongoil sentsitibo lunbosakroetatik, aurreranzko norabidea hartuta, azal edo mukosa genitaleraino garraiatzen da. Infekzio primarioa gertatu zen lekuan, bertako zelula epitelialetan erreplikatzen da berriro eta alboko zeluletara zabaltzen du infekzioa [61,70].

1.4.1.1 Infekzioaren faseak

HGa bi era kliniko ezberdinetan aurkeztu daiteke. Haietako bat era sintomatikoa da, zeinetan gaixotasunaren zeinu eta sintoma bereizgarriak azaltzen diren. Sintomak agertu arteko denbora-tartearen eta gizabanakoaren egoera serologikoaren arabera, fase edo aldi ezberdinak bereiz daitezke. Alde batetik, hasierako infekzioa edo episodio primarioa HGaren sintomak lehen aldiz agertzen direneko aldiari dagokio. Egoera serologikoa kontuan hartuz, bi fase desberdintzen dira. Primoinfekzio herpetikoan, HSB mota baten aurrean lehendabiziko infekzioaren adierazle diren antigorputzak agertzen dira eta lehen episodio ez primarioan, aurkitutako antigorputzek agerian uzten dute pazienteak aurretik kontaktua izan duela HSB1 edo HSB2arekin. Lehen episodio ez primario hau aurreko HGa asintomatiko baten berraktibazioaren ondorioz ager daiteke. Bestalde, lehenago HGaren sintomak izan dituen gizabanakoan gaixotasunaren episodio errepikakorrak edo agerraldi klinikoak izateari errekurrentzia deritzo. Fase honetan egindako metodo diagnostiko zuzenak eta serologikoa bi

motatako errekurrentzia bereizi dezakete. Berriritzeak HSB mota berdinagatik gertaturiko HGaren agerraldi errepikakorrek dira. Aitzitik, HGa duen gaixoa HSB mota ezberdin batengatik infektatzen denean berrinfekzioa gertatu dela esaten da [70,71].

HGaren bigarren era klinikoa, ugariena aurrekoarekin alderatuz, era asintomatiko edo azpiklinikoan agertzen da eta primoinfekzio herpetikoari, berriritzeari edota gaixotasunaren fase latenteari dagokio [69]. Kasu hauetan, HSB mota bat edo bestearen aurkako antigorputzak detektatuz jakin daiteke gizabanakoak infekzio herpetikoa duela (10. irudia). Gutxi gorabehera, HSB2aren aurkako antigorputzak dituen populazioaren %20ak soilik ditu HGaren sintomen aurrekariak; gainontzeko %80ak, berriz, ez daki infektatua dagoen ala ez [72]. Primoinfekzioak eta berraktibazio asintomatiko zein azpiklinikoak kutsakorrek dira oso, birusaren eskrezio-maila altua izaten delako gutxienez 3 egunetan zehar. Birusaren eskrezio-aldi hauek espazio eta denbora aldakorrean gerta daitezke, hau da, eremu anatomiko ezberdinetan eta aurretik jakin ezin den aldizkako momentuetan. Gertakari hauek HSBaren infekzioaren aurrean sortzen den tokiko kontrol immunearen modulazioaren isla dira [73].



10. Irudia. Herpes simple birusaren infekzio genitalaren faseak.

1.4.2 Erantzun immunea

HSBaren aurrean garatzen den erantzun immuneak mekanismo naturalak edo ez-espezifikoak eta hartutako immunitatea edo mekanismo espezifikoak batzen ditu.

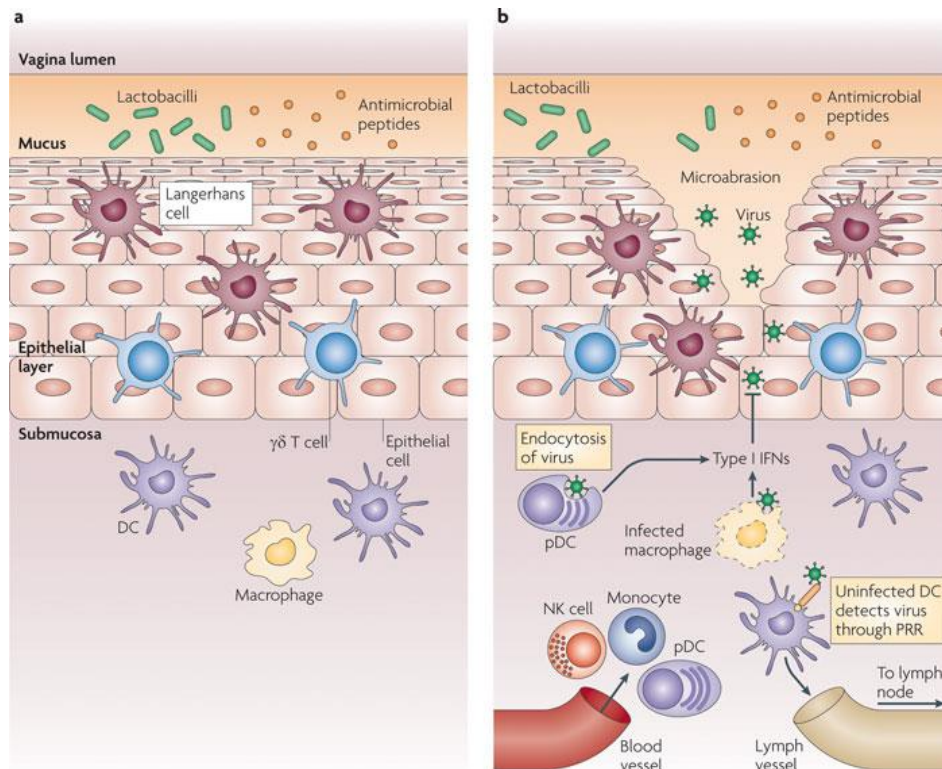
1.4.2.1 Erantzun immune naturala

Immunitate naturalean aritzen diren ohiko zelula eta molekulez gain, hesi natural fisikoak—azala eta mukosa genitala—zein kimikoak—baginaren pH azidoa, lisozimaren aktibitate entzimatikoa— gai dira infekzio birala saihesteko.

Mukosa genitalean aurkitzen den immunitate naturala da aktibatzen den lehenengo defentsa maila HSBaren infekzioaren aurrean eta 3-4 egunetarako guztiz hedatzen da. Lehendabiziko etapa hau funtsezkoa da birusaren hasierako erreplikazioa kontrolatzeko eta hartutako immunitatea aktibatzeko. Infekzioa gertatu den lekuan bertan zenbait elementu antimikrobiano jariatzen dira, hala nola, defentsinak, lisozimak eta leukozitoek jariatutako proteasen inhibitzaileak (SLPI). Birusaren aurkako jardueran I motatako interferoiak (α eta β) ekoiztu eta jariatu egiten dira patrioiak ezagutzeko hartzaileak (RRP) birusa ezagutu ostean [74]. Aipaturiko interferoiek erreplikazio birala inhibitzen duten geneen espresioa sustatu eta hantura-zelulak bildu eta aktibatzen dituzte, esate baterako, antigenoen zelula aurkezleak (APC) eta *natural killer* zelulak (NK). Azken hauek perforina eta B grantzima bezalako proteina zitolitikoen bidez infektaturiko zelulak suntsitzen dituzte. Lisi zelularra eragiteaz gain, NK zelulek hantura aldeko hainbat zitokina jariatzen dituzte, hala nola, α tumoreen nekrosi-faktorea (TNF- α) edo II motatako interferoia (IFN- γ). Zitokina horiek oxido nitrikoaren (NO) sintesia eragiten dute zelula epitelialetan, makrofagoetan eta APCTan. NOK HBSaren infekzioaren aurkako ekintza zیتotoxikoa bultzatzen du.

Horrez gain, zelulen kanpoko ingurunean, konplementuaren aktibazioak hantura zelulen bilketa eta lisi zelularren sustapena eragiten du.

Sortzetiko immunitate naturala funtsezkoa da infekzioaren hasierako fasea kontrolpean izateko; halaber, hartutako erantzun immune zelular eta humoralak erabakigarriak dira infekzioa guztiz menperatzeko [75].



Nature Reviews | Immunology

11. Irudia. Mukosa baginaleko immunitate naturala. a) Baginako mukosako elementu immuneak. b) Mukosa baginalaren infekzio biralaren aurkako erantzun immunea. Iturria: Iwasaki A. et al. Antiviral immune responses in the genital tract: clues for vaccines. *Nature Reviews Immunology* 2010;10(10):699-711.

1.4.2.2 Erantzun immune humoralak

HSBaren aurkako antigorputzak infekzioa gertatu eta 4-7 egunetara agertzen hasten dira, maila altuenak 2-4 astetara lortzen direlarik [63]. Primoinfekzioan, IgM motatako antigorputzak sortzen dira eta 3-6 hilabeteren buruan desagertzen dira [76]. Errekurrentzietan berriz ere agertzeko joera dute, beraz, zaila izaten da primoinfekzioa eta berreritzea bereiztea. IgG eta IgA motatako antigorputzak beranduago agertzen dira eta bizitza osoan zehar maila altuetan mantentzen dira titulazioan fluktuazio txikiak gerta daitezkeen arren. Antigorputz hauek, modu zuzen batean edo antigorputzen bidezko zitotoxikotasun zelularren bidez, ezinbestekoak dira erreplikazio birala eta HSBak eragindako kaltea murrizteko [69,74,75]. Erantzun humoralaren maila eta birusaren berraktibazio kopurua zein HGaren episodioen larritasuna proportzionalak izan ohi dira. Hasiara batean antigorputzak espezifikoak izaten dira, baina denboraren poderioz, espezifikotasuna gutxitu egiten da eta bi motatako HSBen artean erreaktibotasun gurutzatua ager daiteke [61]. Hala ere, immunitate humoralak ez du eraginkortasunik HSBa neuronan barnean dagoenean, hau da, latentzia aldietan, antigorputzen

neutralizazio funtzioa zelulaz kanpoko delako. Era berean, birusaren berraktibazioak eta berrinfekzio exogenoak ezin dira antigorputzen bidez saihestu [64].

Infekzioan sintetizatzen diren HSBaren aurkako immunoglobulina neutralizanteak birusaren gainazaleko glikoproteinetara zuzentzen dira. gD glikoproteinarik immunogenoa da, nahiz eta gB eta gG glikoproteinek antigorputzen eraketa eragiten duten ere. HSB1 eta HSB2 moten arteko bereizketa antigorputz azpimota espezifikoak detektatzean datza, gG1 eta gG2 glikoproteinen aurkakoak, hurrenez hurren [61,63].

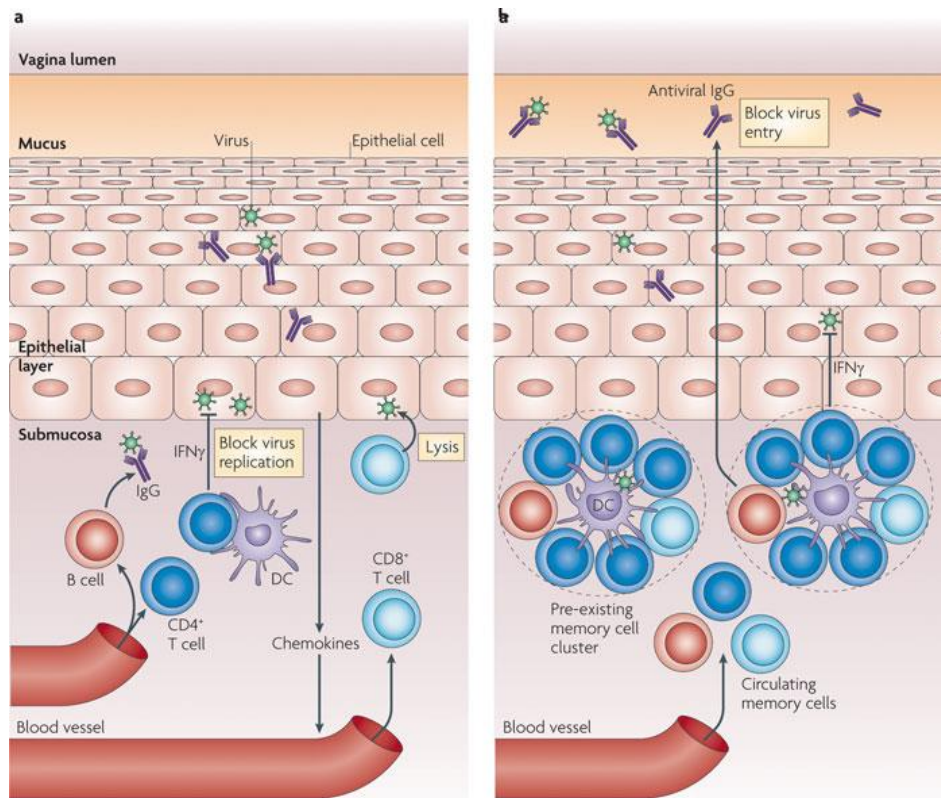
1.4.2.3 Erantzun immune zelularra

Sistema immune zelularrean aritzen diren zelulak T linfozitoak (TL) dira, CD4⁺ eta CD8⁺ TL, hain zuzen ere. Zelula hauek eraginkorrak dira HSBaren infekzioa menperatzeko, karga birala eta gongoiletako neuronetarako hedapena murriztuz. Horri esker, HGaren sintomatologia laburtu eta arindu egiten da.

Infekzioa gertatu eta laugarren egunerako azal eta mukosetan TL ugari metatzen hasten da eta, aldi berean, gongoil linfatikoetan APCek antigeno biralak aurkezten dizkiete TLei II motatako histokonpatibilitate konplexu nagusiari (II-MHC) atxikituta. Aktibatutako CD4⁺ TLeek interleukina-2 (IL-2), IFN- γ eta TNF- α jariatzen dute, eta ekintza zitotoxikoa sustatzeaz gain, CD8⁺ TLen migrazioa infekzioaren lekura errazten dute. CD8⁺ TLeek zelula infektatuetan eta I-MHCari lotuta ezagutzen dituzte antigeno biralak eta IFN- γ eta IL-2 direla medio aktibatzen dira. Aktibatu ostean infektaturiko zelulen apoptosia eragiten dute perforinen eta bestelako mekanismo zitolitikoen bidez [61,75]. CD4⁺ TLak, NK zelulekin batera, infektaturiko mukosan mantentzen dira infekzioa gertatu eta 6 hilabete geroago eta IFN- γ jariatzen jarraitzen dute kalte tisularra guztiz desagertu arren.

Latentzia aldian, CD4⁺ eta CD8⁺ TLeek HSBa duten gongoil sentsitiboak infiltratzen dituzte eta ekintza ez-zitolitikoen bidez berraktibazio biralak saihestu ditzakete [77]. Alabaina, HSBak erreplikatzeko ahalmena galtzen du latentzia aldian eta neuronek I-MHC maila baxuak azaleratzen dituzte mintzean. Hori dela eta, linfozito zitotoxikoek ezin dituzte infektaturiko zelulak ezagutu [74].

TLak berraktibazioak gertatzen diren lekuan mantentzen dira, beraz, HSBaren zelulen arteko hedapen azkarra gertatu arren, CD4⁺ eta CD8⁺ TLeek birusaren infekzioari eutsi egiten diote. Immunitate zelular naturala eta espezifikoaren funtzio prestua HGaren errekurrentzia azpikliniko eta asintomatikoak agertzearen arrazoi nagusia da [69,73]. Dena den, infiltrazio linfozitarioa urriagoa den guneeetan ohikoagoak izaten dira HSBaren berraktibazioak. Ondorioz, aldi bereko birusaren eskrezioa eremu anatomiko ezberdinetan gertatzen da [78,79].



Nature Reviews | Immunology

12. Irudia. Mukosa baginaleko hartutako immunitate sistema. a) Primoinfektzioan CD4⁺ eta CD8⁺ T Lek erreplikazio birala oztopatzeko eta antigorputz neutralizanteak eratzeko bitartekariak jariatzen dituzte. b) Primoinfektzioaren ostean memoriazko TL sortzen dira berraktibazio biralei aurre egiteko. Iturria: Iwasaki A. et al. Antiviral immune responses in the genital tract: clues for vaccines. *Nature Reviews Immunology* 2010;10(10):699-711.

1.4.2.4 Mukosa genitala

Lehenago aipatu den lez, HGaren prebalentzia eta morbiditatea ezberdina da bi generoetan eta alde horren arrazoiak faktore epidemiologiko edo estrintsekoak zein intrintsekoak izan daitezke. Azken hauen artean, erantzun immunea eraldatzen duten elementuak aurkitzen dira.

Bi generoetako sexu-organoen ezaugarri anatomikoak HSBaren infekzioa eta hedapenarekin zerikusia dute. Emakumezkoen traktu genitala bi zatitan banatzen da: goikoa —obulutegiak, Falopioren tronpak, umetokia eta endozerbixa— eta behekoa —ektozerbixa, bagina eta bulba—. Beheko zatiaren elementuen funtzio nagusia goiko zatia mikroorganismo patogenoengandik babestea eta spermaren sarrera eta garraioa erraztea da. Emakumezkoen genitalak bi motatako mukosaz osaturik daude; bagina eta ektozerbixak epitelio ezkatatsu estratifikatu ez-keratinizatua dute, eta umetokiak, berriz, epitelio simple kolumnarra. Epitelio ezkatatsu estratifikatuaz osaturiko mukosa HSBaren ehunik gogokoena da berau infektatzeko. Gainera, ehun horrek ez du mukosetako ehun linfoiderik (MALT ehuna), beraz, birusen antigenoen aurkezpena gongoil linfatiko erregionaletan gertatzen da. Traktu genitalaren beheko zatiaren

drainatze linfatikoa gongoil iliakoetan, interiliakoetan, kanpoko iliakoetan, iztondokoetan eta femoraletan gertatzen da.

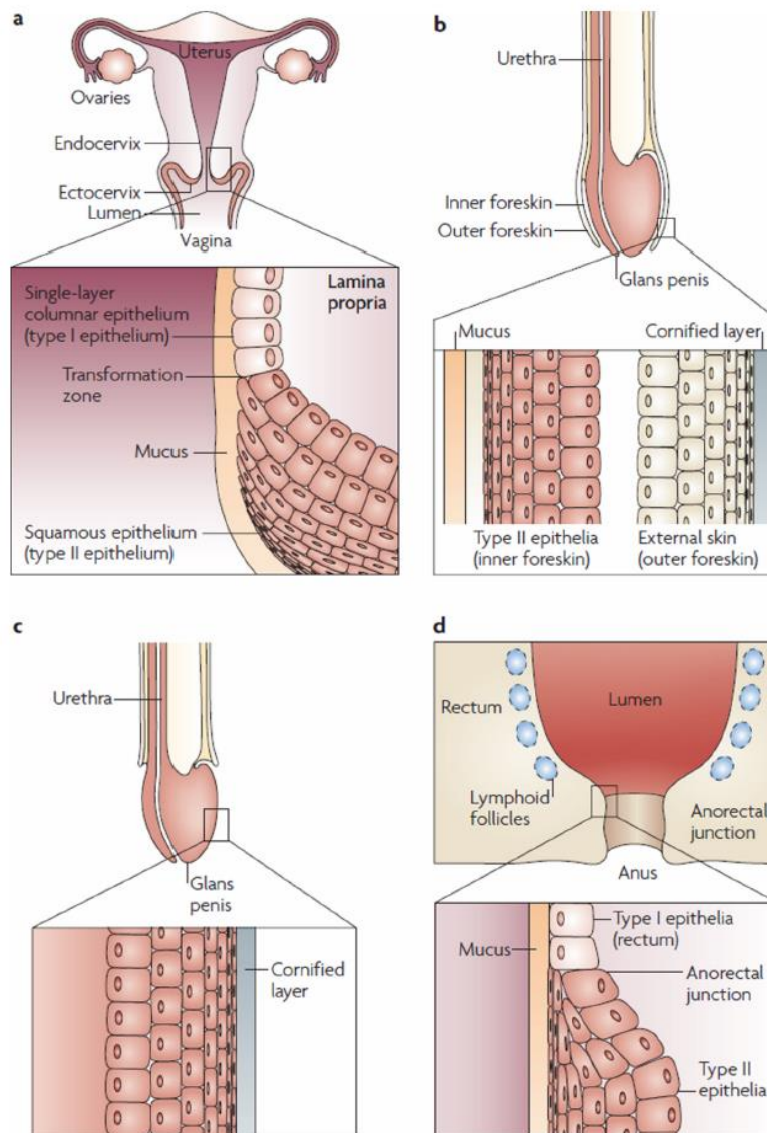
Gizonezkoetan, ugaltze-aparatuaren elementuak barrabilak, epididimoa, hodi deferenteak, hazi-xixkuak, prostata eta uretra dira. Zakila eta erdaindu gabeko glandea azalaz estalirik daude. Ehun honen epitelio keratinizatua, erabat osorik dagoenean, erresistentea da HSBaren infekzioaren aurrean. Prepuzioaren barnealdeak baginaren antzeko mukosa du. Atal hau sexu-penetrazioan ikusgai gelditzen da eta birusaren infekzioari minbera bilakatzen da. Horrez gain, prepuzio azpiko guneak mikroorganismo oportunistak eta patogenoak gorde ditzake. Erdainkuntzan, prepuzioa erauzi egiten da eta glandea ikusgai geratzen da iraunkorki. Horren ondorioz, glandearen gainazala azalaren antzeko epitelio keratinizatu babeskor batean bilakatzen da. Aldaketa histologiko honek genital-etako zonalde hori nolabait babestu egiten du STGen aurrean. Zakilaren drainatze linfatikoa iztondoko gongoiletan gertatzen da [80].

	I motatako mukosa	II motatako mukosa
		Bagina
	Endozerbixa	Ektozerbixa
Ehunak	Goiko ondeste-uzki kanala	Azala
		Beheko ondeste-uzki kanala
Epitelioa	Sinple kolumnarra	Ezkatatsu estratifikatua
Immunoglobulinen hartzaile polimerikoak	+	-
Immunoglobulinen isotipoa	IgA	IgG
MALT ehuna	+	-
M zelulak	-	-
Langerhansen zelulak	-	+
Mukiaren jariaketa	Muki-zelulak (ondestea) Guruin kriptikoak (zerbixa)	Zelula epitelialak

2. Taula. Mukosa genitalen arteko konparaketa. Moldaketaren iturria: Iwasaki A. et al. Antiviral immune responses in the genital tract: clues for vaccines. *Nature Reviews Immunology* 2010;10(10):699-711.

Gizonezko zein emakumezkoetan, harreman sexual analak, STGak transmititzeko mekanismo garrantzitsua dira, HGa barne. Aparatu genitalarekin alderatuz, ondestea digestio-hodiaren azken atala da eta, koloneko mukosaren antzera, epitelio sinple zilindrikoaz eta azpimukosako folikulu linfoideez osaturik dago. Uzki kanalean, ondesteko epitelio sinple zilindrikoa epitelio estratifikatu zilindrikoan bilakatzen da gradualki epitelio estratifikatu leun ezkatatsuan bihurtu arte [81]. Epitelio mota hau hesi fisiko sendoagoa da infekzioen aurrean;

hala ere, koito analak urradura eta zauri txikiak sortu eta HSBaren infekzioa errazten du. Ondeste-uzkiko eremuaren antigeno biralak ondesteko epitelio kolumnarraren MALT ehunaren folikulu linfoideetan azaldu eta iztondoko gongoil linfatikoetan drainatzen dira [80].



13. Irudia. Mukosa genitalaren anatomia. a) Emakumezkoen traktu genitala. b) Gizonezkoen traktu genitala. Erdaindu gabeko zakila. c) Gizonezkoen traktu genitala. Erdaindutako zakila. d) Ondeste-uzki kanala. Iturria: Iwasaki A. et al. Antiviral immune responses in the genital tract: clues for vaccines. *Nature Reviews Immunology* 2010;10(10):699-711.

1.4.2.5 Erregulazio hormonal

Sexu-hormonek—estrogenoa, progesterona, testosterona—sistema immune natural eta espezifikoaren elementuen espresioa eralda dezakete eta babes-ildo bat edo bestea indartu dezakete [82].

Emakumezkoetan, elementu immuneen erregulazio hormonalak ziklo menstrualaren menpekoa da eta horren helburua bikoitza da; alde batetik, zigotoaren ernaltzea eta inplantazioa erraztea eta, beste aldetik, mikroorganismo patogenoen infekzioa saihestu eta deuseztatzea. Immunitate naturalari dagokionez, zerbix eta baginaren mukiaren ekoizpena murriztu egiten da eta mukia likatsuagoa bilakatzen da zikloaren proliferazio eta sekrezio faseetan. Zikloaren erdialdean, ordea, mukia arinagoa bihurtzen da eta bere jariora handitu egiten da. Aldaketa horiek espermatoren garraioa zerbix eta umetokirantz errazten dute. Molekula antimikrobianoak, SLPI eta defentsinak esaterako, umetokian areagotzen dira sekrezio fasean zehar, eta alderantzizkoa gertatzen da genitaletako beheko zatian.

Immunitate humoralari dagokionez, IgA eta IgG antigorputzak maila baxuagoan agertzen dira traktu genitaleko goiko zatian beheko zatiarekin konparatuz. Beheko zatian proliferazio fasean igotzen dira aipaturiko antigorputzen mailak. Immunoglobulinen hartzaile polimerikoaren (pIgR) funtzioa mukosetako IgA jariatzailea eratzea da, eta hileroko zikloaren erdialdean ugaritzen da.

Immunitate zelularrean, traktu genitaleko goiko zatian multzo linfoideak, TL, neutrofiloak eta makrofagoak gehitu egiten dira ziklo menstrualak aurrera egin ahala eta mailarik gorena lortzen dute sekrezio fase edo aldi luteoan. $CD8^+$ TLen ekintza zitotoxikoa fase honetan inhibitzen da, izan litekeen zigotoaren inplantazioari lagundu ahal izateko. Aitzitik, TL horiek maila iraunkorrean mantentzen dira zerbix eta baginan hileroko zikloan zehar eta aldaketa hormonal fisiologikoek ez dute eraginik beraien aktibitatean [83].

Aipaturiko aldaketa zikliko guzti horiek HSBaren infekzio genitala erraztu eta HGaren errekurritzia kopuruak handitu ditzakete emakumezkoetan. Ziklo menstrualaren fase luteoa—obulazioa baino justu lehenagotik, estradiolaren maximoarekin bat eginez, 21. egunerarte, progesteronaren maila gorenarekin batera—STGak izateko momenturik ahulena da, baita HGA izateko ere [84]. Fase honen helburu nagusia, esan bezala, umetokian zigotoaren ernaltze eta inplantazioari laguntzea da, eta horretarako, sistema immunearen aktibitate orokorra murriztu egiten da maila batean [85].

Gizonezkoetan, emakumezkoetan gertatzen den antzeko era batean, testosteronak zinka, lisozima eta defentsina bezalako peptido antimikrobianoen jariaketa eraldatzen du likido seminalean. Zelula immuneen kokapena genitalen zonaldearen araberakoa da. Gizonezkoen traktu genitalaren ehun gehienetan oso ugariak dira makrofagoak NK zelulekin alderatuz; azken hauek urriak dira uretran. $CD8^+$ TLak aparatu genitaleko egitura guztietan agertzen dira, hazi-xixkuetan izan ezik. $CD8^+$ TL gehienak intraepitelialak dira eta $CD4^+$ TLak ehunen lamina propian aurkitzen dira. Uretran ohikoak dira APC eta memoriazko $CD8^+$ TL, $CD4^+$ TLen proportzioa txikia

delarik. Zelula immuneen banaketa jakin hori, gizonezkoen uretra praktika sexualean, mikroorganismo exogenoen ohiko sarrera delako izan daiteke.

Elementu humorelei dagokionez, prostatan eta uretran pIgR eta IgA zein IgG antigorputzak jariatzen dituzten zelula plasmaticoak anitzak dira. Horrez gain, zelula plasmatico gehienak J katea dutenez gero, immunitate humoral jariakorra aberatsa da eremu anatomiko haietan. Likido seminalean ohikoagoak dira IgG antigorputz serikoak IgA antigorputzekin alderatuz. Azken hauek zelula plasmatico serikoengandik eratorriak izateaz gain, mukosan bertan ere jariatzen dira. [83].

Immunitate zelularrak, bere ekintza zitotoxikoak batez ere, gizonezkoen traktu genitalean berebiziko garrantzia du HSBaren infekzioa saihesteari dagokionez [80].

1.4.2.6 Mikrobiota genitala

Mukosaren mikrobiotaren konposaketa eta oreka funtsezkoak dira aparatu genitalaren homeostasia eta fisiologia mantentzeko eta kanpoko elementu arrotzen aurrean babesa emateko.

Emakumezkoetan, baginako mikrobiota osatzen duten mikroorganismorik nagusiena *Lactobacillus spp.* generokoa da eta lau espezie biltzen ditu (*L. iners*, *L. crispatus*, *L. gasseri* eta *L. jensenii*). Bazilo grampositibo hauek ekosistema egokia ahalbidetzeko baliabide ugari dituzte. Alde batetik, mukosaren gainazalean beste mikroorganismoen atxikidura ekiditen dute eta azukreen hartzidura dela medio inguru horretako pHa azido mantentzen dute. Egoera horretan, mukosa baginaleko ingurua beste mikroorganismoetarako eta HSBarentzako toxikoa bilakatzen da. Gainera, aipaturiko bakterio komentsal hauek ekintza antibakterianoa duten bakteriozinak ekoizten dituzte. Beste alde batetik, baldintza aerobioetan, *Lactobacillus spp.* hidrogeno peroxidoa ekoizten du, bakterio anaerobioen hazkuntza galaraztearren. *Lactobacillus spp.* mikroorganismoez gain, baginako mikrobiotak proteobakterioak, aktinobakterioak—korinebakterioak, batez ere—, beste anaerobio batzuk eta legamiak, *Candida spp.* kasu, biltzen ditu [80]. Genitaletako biromaren benetako funtzioa ezagutzen ez den arren, bertako erantzun fisiologiko eta immunologikoan ere parte hartzen duela uste da [86]. Baginako *Lactobacillus spp.* bakterioen populazioa murrizteak patogeno oportunisten hazkuntza dakarrela jakina da. Horren adibiderik argiena eta usuena *Gardnerella vaginalis* bakterioak eragindako baginosi bakterianoa da. Era berean, HSB2aren infekzioak mikrobiota genitalaren ezegonkortasuna dakar, hortaz, arrunta da infekzio herpetikoaren ostean baginosi bakterianoa pairatzea [87,88]. Laburbilduz, baginako ekosistemaren desorekak STGen arriskua areagotu egiten du, HGa barne [86,89].

Mikrobiotaren konposaketa aldakorra da bai gizabanakoaren bizitza osoan zehar eta bai pertsona ezberdinen artean ere. Aldaketa hormonal ziklikoak, hilerokoa, praktika sexualak—

sexu oral harkorra, sexu anal harkorra penetrazio baginala baino lehen, sexua erdaindu gabeko bikotekidearekin [90]—, genitalen garbitasuna edo higiena, bikotekide sexualen kopurua, eta baita elikadura-mota, farmakoak eta gaixotasun konkomitanteak ere, emakumezkoen mikrobiota genitaleko aldakortasuna errazten dute. Desoreka hauek infekzio endogeno eta exogenoen arriskua handitzen dute [86].

Gizonezkoetan, erdaintzaren araberakoa da bakterioen kolonizazioa. Erdaindu gabekoetan, uretra distalaren eta sulkus koronalaren mikrobiotak bakterio pseudomonadalak, klostridialak, proteobakterioak eta zenbait anaerobio ditu. Erdaintzaren ostean, ordea, bertako mikrobiotaren konposaketa azalaren gainazalaren antzekoa izaten da, korinebakterioak, proteobakterioak eta estafilokokoak nagusi direlarik. Erdaintzak, gainera, bakterio anaerobio eta gramnegatiboen populazioa nabarmenki murriztuazten du [91]. Bestalde, prepuzio azpiko gunea, mikroorganismo oportunistak eta patogenoentzako nitxo ekologikoa izateaz gain, oxigenorik gabeko ingurunea da. Hori dela eta, hanturaren aldeko anaerobioak ugartu egiten dira gunean hartan, eta hauek, GIBarengatik $CD4^+$ TLen infekzioa eta aktibazioa sustatzen dute. Horregatik, ingurune anaerobio horren deuseztapenak GIBaren infekzioaz eta bestelako STGez babesten du. Gizonezkoen mikrobiota genitalaren desoreka zenbait STGekin erlazionatu da; hala ere, ez dago argi desoreka hori infekzioaren ondorioa edo kausa ote den [90].

1.4.2.7 Sistema immuneari ihesa

HSBa berraktibatu eta errekkurentziak eragiteko, gai da ostalariaren erantzun immunearien ekintzei ihes egiteko. Hurrengoko hauek dira birusaren deuseztatzea ekiditeko gaitasunak.

1.4.2.7.1 Erantzun naturalari ihesa

HSBak *virion host shutoff* (vhs) deritzon egiturazko proteinak ekoizten ditu. Hauek RNAasa ekintza dute eta α eta β interferoiak bezalako zitokinen sintesia ekiditen dute. Horrez gain, vhs proteinek I-MHC eta II-MHCaren espresioa murrizten dutenez, TL zitotoxikoen antigeno biralen ezagutza eta aktibazioa oztopatu egiten da [92]. HSB bi moten vhs proteinak antzekoak izan arren, HSB2aren vhs 40 aldiz eraginkorragoa da, HSB1arenarekin alderatuz [93]. Azken birus mota honek ostalariaren *protein kinase R* (PKR) molekula antibiralaren funtzioa—birusaren erreplikazioa oztopatzea, hain zuzen ere—eragozten duten zenbait proteina berantiar ekoizten ditu (ICP34.5 eta U₅11) [74,94]. HSB2ak infektaturiko zelulen SLPI espresioa murrizten du, eta horregatik, birusaren infekzio-gaitasuna eta ehunen kaltea handitzen duten zitokinen jariatzea handitu egiten da [94].

Bestetik, HSBak zelula infektatuen apoptosia eragozten duten bitartekariak kodetzen ditu. HSB1aren kasuan, gJ eta gD glikoproteinak prozesu horretan parte hartzen dute eta HSB2ak, berriz, bestelako proteina batzuk erabiltzen ditu horretarako (ICP10PK eta U_L14) [94,95]. Zelulen lisia ekiditeko mekanismoetako bat bi birus moten gC glikoproteinak eragiten du. Glikoproteina honek konplementuaren C3b proteinaren funtzioan eragiten du, mintzen eraso-komplexuaren eraketa oztopatuz [96,97]. Horren ondorioz, zelulaz kanpoko ingurunean HSBaren bideragarritasuna areagotzen da.

Zelula immunei dagokionez, HSB1ak NK zelulen ekintza eraldatzen du I-MHCaren antzekoa den CD1d molekularen antigenoaren aurkezpena oztopatzen duelako, zelula barneko guneetara bideratuz. Era honetan, TLek ezin dute birusaren antigenoa ezagutu eta, beraz, ezin dira beharrezkoa den erantzun immunerako aktibatu [95].

G glikoproteinak HSBak eragindako kaltea eta hedapena handitzeko aukera ematen du. Glikoproteina honek zitokinen menpeko zelula barneko seinaleak gehitu egiten ditu, infekzioaren lekura leukozitoen garraioaren abiadura eta norabidetasuna sustatuz [98].

1.4.2.7.2 Hartutako erantzun immunei ihesa

Erantzun immune espezifikoki ihes egiteko birusak bide ezberdinak ditu. Alde batetik, HSBak immunoglobulinen ahalmen neutralizantea galarazten du. Aldi latentean birusak duen zelula barneko kokalekuak eta berraktibazioetako zelulen arteko hedapenak eragotzi egiten die antigorputzei beren funtzioa betetzea. Horrez gain, gE-gI glikoproteinak [61,94] IgG antigorputzen Fc zati konstanteari lotzen dira eta bere neutralizazio gaitasuna oztopatzen dute [96].

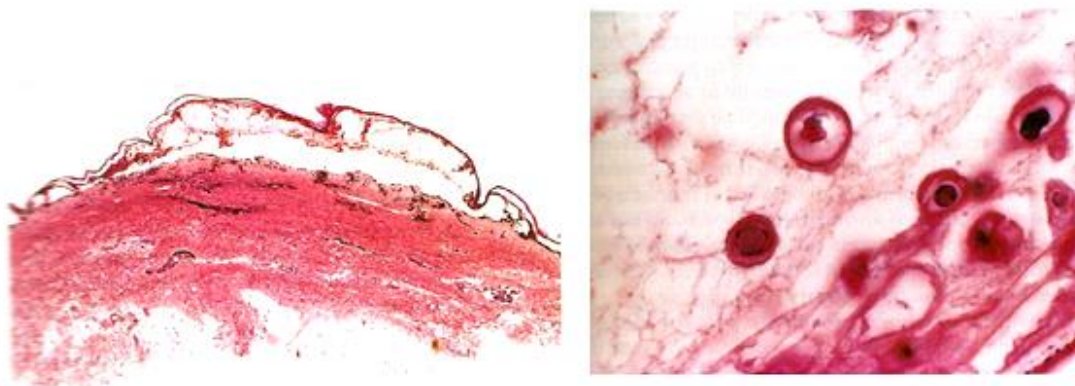
Beste alde batetik, erantzun immune zelularrean, HSB2ak zelula dendritikoen (CD)—APC bezala aritzen direnak— apoptosia eragin dezake, TLak aktibatzei aukera deuseztatuz. Antzeko era batean, HSBak *transporter associated with antigen processing* (TAP) proteinak blokeatuz, antigeno biralen garraioa ekiditen dute zitoplasmatik MHC molekuletara [74]. Era honetan, antigeno biralen aurkezpena eta, ondorioz, TL zitotoxikoen aktibazioa murriztu egiten da. Halaber, HSB1aren gD glikoproteinak TLen proliferazioa galarazi dezake [95].

Azkenik, HSBak TL erregulatzaileen kopurua eta ahalmen efektorea sustatu dezake. TL mota hauen helburua sistema immunearen homeostasia mantendu eta infekzioaren aurreko gehiegizko erantzuna zein autoimmunitate gertakariak saihestea da. HSBaren infekzioaren ondorioz, TL erregulatzaileek CD8⁺ TLen funtzio zitotoxikoa negatiboki eraldatu eta memoriazko CD4⁺ TLak eliminatu zezaketen. Horren ondorioz, karga birala handitu eta HSBaren infekzio iraunkorra erraztu egingo litzateke. Hala ere, HGeen TL erregulatzaileek duten parte hartzea sakonki aztertzei ikerlan gehiagoren beharra dago [75].

1.4.3 Anatomia patologikoa

HSBaren infekzio zitolitikoaren ezaugarri histologiko nagusiak azal eta mukosako lesioetan ehunaren nekrosia eta zelula epidermikoek endekapen balonizantea dira, batik bat. Aldaketarik nabarmenenak keratinozito epidermikoek nukleoetan gertatzen dira, non Cowdry deritzon A motako nukleo barneko inklusioak eta kromatinaren baztertze periferikoa agertzen diren. Zelula erraldoi multinukleatuak glikoproteina biralen bidezko zelula infektatuen fusioaren ondorioz eratzen dira. Horrek HSBaren zelulen arteko hedapena eta erantzun immune humoralaren ihesa errazten du [99,100].

HSBak periferiako nerbio sentitiboetako axoietatik egiten duen bidaian, hantura zelulen infiltrazio peri- eta intraneurala eragiten du. Era berean, hantura perineuralak eta efektu zitopatiko intraneuralak azal eta mukosetako lesioen hedapena bultzatzen du [101].



14. Irudia. HSBak eragindako lesio genitalen histopatologia. HSBaren infekzioak sorturiko besikula mukosan (ezkerrean). Cowdry deritzon A motako nukleo barneko inklusioak HSBak infektaturiko zelula epitelialetan (eskuman). Iturria: Kumar V et al. *Robbins y Cotran Patología estructural y funcional*. 7th ed. España: Elsevier; 2008 [102].

1.5 Transmisio mekanismoa eta arriskua

HSBa kontaktu zuzenaren bidez transmititzen da, bai mukosa genitalean bai azaleko urradura txikietan. Birusaren transmisioa gizabanako infektagarri baten—seronegatiboa normalean— eta, ikusgarriak diren lesio herpetikoetatik zein eskrezio biral asintomatikoa dela medio, partikula biralak askatzen dituen gizabanakoaren artean gertatzen da [72,73].

Aho-ezpainetako herpesan transmisio-erarik arruntena ahoko mukosa eta listuaren bidezkoa izaten da. Hala ere, zonalde honetako HSB2aren infekzioa mukosa genitala eta ahoaren arteko kontaktuaren ondorioz gertatu ohi da. HSB2ak eragindako HGa harreman sexual genital eta analen ondorioz agertzen da, HSB1aren infekzio genitalean berriz, transmisio-biderik ohikoenak kontaktu orogenitala edota oroanala dira. Halaber, HSB1aren HGa harreman sexual genital zein analen bidez ere izan daiteke.

Pertsonaz pertsonako transmisio biralaz gain, autoinokulazioa edo autoinfekzioaren aukera ere badago. Hau da, ahoko partikula biralak genitaleko zonaldera igarotzea edo alderantziz gizabanako beran. Era honetan, gorputzeko bi guneen aldibereko infekzioa lor daiteke. Normalean, autoinokulazioa bai ahoko bai genitaletako primoinfekzioan gertatzen da [103]. Aho-ezpaineneko zonaldeko birusaren transmisioa genitaletara bi modutan gauzatzen da. Alde batetik, birusa aho-barrunbetik heste eta peritoneora garraiatu daiteke eta bestetik, kutsatutako eskuko hatzamar edota fomiteen bidez birusa zuzenean inokulatu daiteke [104].

Herpes bipolarraren agerpena—aho-ezpain eta genitaletako aldibereko lesio edo eskrezio birala— primoinfekzioaren biremia aldiaren edo autoinokulazioaren ondoriozkoa da. Sintomatologia sistemikoaren eza—biremian zehar, ordea, ohikoa izaten dena— autoinokulazioaren aldekoa da [105].

HSB mota konkretu baten aurkako antigorputzak izateak nolabaiteko erresistentzia garatzen du berrinfekzioaren aurrean. Gai horren inguruko ikerlanek emaitza kontraesankorrak azaltzen dituzte. Aitzitik, beste mota bateko HSBaren infekzio exogenoaren aurkako babesa aurretik garatutako tokiko immunitateari dagokiola ematen du. Ildo beretik, genitaletako HSB1aren primoinfekzio sintomatiko edo azpiklinikoak geroko HSB2aren infekzio genitala hobeto babesten du aho-ezpaineneko HSB1aren infekzioaren aurrekariarekin alderatuz [69].

HGa eskuratzeko biderik arruntena azal edo mukosa genitaletan gertatzen den eskrezio biral asintomatikoa da [106], infekzioa izateko arriskuak, beraz, ez du bakarrik genitaletako lesioekin zerikusirik, baita birusaren jariateta errazten duten episodio azpiklinikoekin ere [107]. HGa pairatzen duten gizabanako gehienek birusaren partikulak aldeztu aurretik jakin ezinezko eta noizbehinkako eran jariatzen dituzte [108], eta HSB2aren jariateta-aldien heren bat, gutxi gorabehera, genitaletako sintomarik gabe gertatzen da [73,109]. Izan ere, agerraldi sintomatikoak eta aldi azpiklinikoak ohikoagoak izaten dira genitaletako HSB2aren infekzioan [110, 111].

Eskrezio biral asintomatikoaren maiztasuna eta iraupena, genitaletako laginetan HSBa aurkitzen duten ikerketa prospektiboetan neurtzen dituzte; HSBaren detekzioa hazkuntza birala edo sentikorragoa den biologia molekularren teknikak erabiliz egin ohi da. Lortutako emaitzen arabera, eskrezio biral asintomatikoak arruntagoak izaten dira infekzioa gertatu eta lehenengoko hiru hilabetetan [112], denbora pasa ahala gutxituz doazelarik [108]. Lehengo urtea igarotzean berraktibazio biralaren kopurua murriztu egiten da. Halaber, primoinfekzioaren ostean eta urte batzuk geroago, errekurjentzia klinikoaren maiztasuna eta birusaren jariateta-maila altuak izaten jarraitzen dute. Beraz, birusa transmititzeko arriskua jarraia eta etengabea da denboran zehar [113].

Aldi azpikliniko gehienak iraupen laburrekoak izaten dira—12-24 ordu baino gutxiagokoak [73,114]—eta HGaren agerraldi sintomatikoetan baino karga biral baxuagoa jariatzen da [73]. Birusaren jariatetaren iraupena luzeagoa da immunogutxituetan [108] eta berrerritze sintomatiko ugari dituztenengan [107]. Arrisku-faktore hauek berdinak izaten dira emakume zein gizonezkoetan [106], baina badirudi lehenengoetan jariateta biralaren tasa altuagoa dela [107].

Normalean, birusaren jariateta leku anatomiko ezberdinetan eta aldi berean gertatzen da, transmisio-arriskua handitu egiten delarik [73,106]. Harreman sexual analak ez dituzten gizonezko heterosexualek zonalde perianalean ere izaten dute jariateta birala, gongoil sentsitibo lunbosakroetatik irteten diren nerbioen inerbazioa genital, perianal eta gluteoa delako [115]. Horren ondorioz, HSBaren infekzio genitalaren aurreko arriskua gizon eta emakumezkoen arteko aldaera anatomikoei [106] eta praktika sexual ezberdinei zor diezaioke.

Fomiteen bidezko HSBaren transmisioa ezohikoa izaten da, birusa kanpo-ingurunean ezegonkorra delako eta erraztasunez inaktibatzen delako eragile fisikoez—lehortzea, tenperatura altua, erradiazio ultramorea— eta kimikoez—pHaren aldaketak, antiseptikoak, desinfektatzaileak, detergenteak— [62,116].

Laburbilduz, HGaren infekzio-iturririk usuena euren infekzio-egoera ezagutzen ez duten infektaturiko gizabanakoak dira. Transmisio-arriskua eskrezio biral asintomatikoaren maiztasunaren arabera da. Aldi asintomatiko hauek ohikoagoak izaten dira infekzio genitalaren lehenengoko hilabeteetan, berrerritze ugari dituztenengan eta agerraldi sintomatikoak pairatzen dituztenengan.

1.5.1 Beste sexu-transmisiozko gaixotasunak izateko arriskua

HGa bestelako STGekin erlazionatzen da —GIB, giza papiloma birusa (GPB), luesa, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, B hepatitis, etab.—, transmisio sexualaren bidea eta infekzio horiek pairatzen dituzten populazioaren ezaugarri epidemiologikoak partekatzen dituztelako [87,117].

HSB2aren infekzio genitala eta GIBaren arteko harremana sendoena da eta biologikoki zein epidemiologikoki frogatu da [114]. GIBa dutenengan oso ohikoa da HSB2aren infekzioa (60-90%) eta azken honek, GIB infekzioa izateko arriskua hirukoiztu egiten du [114-120]. Hala ere, arrisku horretan HSB1aren infekzio genitalak duen eragina ez dago argi [121].

Makroskopikoki, HSBaren ondorioz sortzen diren azal eta mukosetako lesioek, beste mikroorganismoen sarrera errazten dute, tokiko hesi fisikoek osotasuna galdu egiten dutelako

[120,121]. Patogenez kutsaturiko sekrezioak genitaleko azal eta mukosetako urradurak zeharkatzen dituzte eta haiek transmititzeko gaitasuna handitu egiten da.

Maila mikroskopikoari dagokionez, birusaren aurkako tratamendu egokia jaso arren, HSBaren infekzioak eragindako infiltrazio linfotario iraunkorrak GIBaren infekzioa izateko posibilitatea handitzen du [114]. Alde batetik, mukosa genitaleko CD4⁺Tlak, GIBaren itu-zelulak hain zuzen ere, zenbait zitokina ezagutzen dituen CCR5 hartzaila espresatzen dute. Hartzaila horrek tropismo nabaria duten GIBaren anduiak aukera gehiago dute mukosa genitalean erreplikatu eta hedatzeko [73, 122].

Beste alde batetik, HSB2ak infektaturiko epitelioko CDek lagundu egiten dute GIBaren infekzioan eta transmisioan. Lehenago aipatu bezala, HSBak erantzun immune zelularri ihes egiteko mekanismoetako bat CDen apoptosia eragitean datza, GIBaren infekzioan TLen aktibazioa saihestu egiten delarik [95]. Gainera, heldugabeko CDek GIBaren infekzioa ekidin dezakete langerinari —manosa eta fukosa ezagutzen duen C motako lektina hartzaila— esker. Hartzaila horrek GIBaren zelula barnerako garraioa eta geroko antigenoaren aurkezpena eta TLen aktibazioa bideratzen du [74]. HSB2ak CDen funtzio horretan eragiten du, hantura aldeko zitokinen espresioa sustatuz eta langerinaren espresioa eta ekintza murriztuz. Gertaera honen ondorioz, CDek ezin diete TLei GIBaren antigenoa erakutsi infekzioa kontrolatzeko eta birusaren infektatzeko gaitasuna gehitu egiten da [123,124].

Azkenik, litekeena da HSB2ak genitaleko jariakinetan eta plasman GIBaren karga birala handitzea [125], beraz, bi birusaz infektaturiko gizabanakoak kutsagarriagoak dira GIBa infekzioa soilik dutenekin alderatuz [119,120]. Dena den, zenbait ikerketaren arabera, ez dago erlaziorik GIBaren karga birala eta HSB2aren seropositibitatea [126] edo jariaketaren artean [127].

HSB2aren eskrezio biral asintomatikoa badirudi GIBaren karga biralarekin zerikusia duela. Horren froga bezala, Aktibitate Handiko Tratamendu Antierretobirala (AHTA) ezarri baino lehenagoko eta geroko ikerketek aditzera ematen dute, tratamendu hori jasotzen ez zuten pazienteak eta HSB2rekin koinfektatuta zeudenak GIBaren karga biralaren murrizketa izaten zutela nukleosidoen analogoak, aziklobirra edo balaziklobirra kasu, jasotzean [112]. Era berean, GIBaren infekzioak HGa izateko arriskua areagotzen du, genitalen zonaldean CDen urritzea eragiten duelako, batik bat [121,128]. Kasu horretan, HGaren berriritzeen maiztasuna eta larritasuna areagotu egiten dira [121, 125].

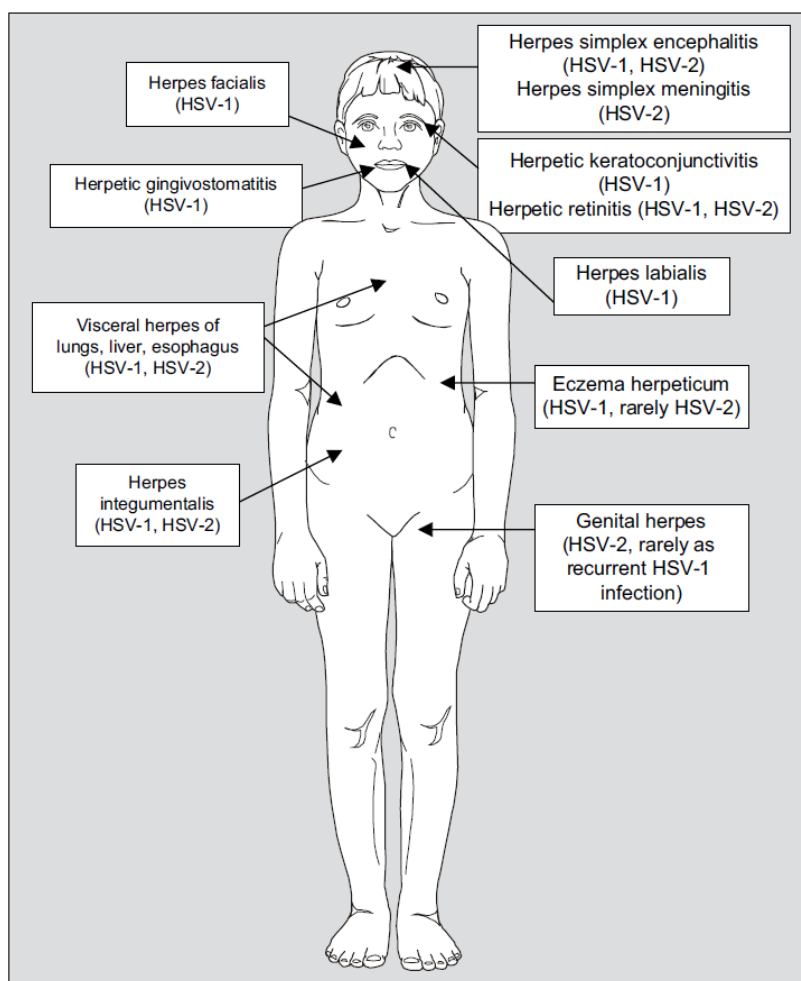
Bai emakumezko zein gizonezkoetan, HSB2aren azterketa seroepidemiologikoen, nolabaiteko harremana aurkitu dute GPBaren infekzio genitala eta HGaren artean [129]. Zehazki, azken hamarkadetan, zenbait ikerketa longitudinalen arabera, zerbixeko kartzinoma izateko arriskua areagotzen du HSB2aren infekzioak [130,131]. HSB2 bera bakarrik edo GPBarekin

batera, baliabide ezberdinak erabiliz [132], aipaturiko kartzinoma eragiteko kofaktore bezala jardun dezake [133]. HSB1ak eragindako HGak, ordea, ez dirudi zerbixeko kartzinoma izateko arriskua sustatzen duenik, ezta GPBaren infekzioarekin batera ere. Hala ere, gaur egun, gai honen inguruko ondorioak ez dira oraindik guztiz argitu [131].

C. trachomatis infekzioak ere HSBrekin zerikusia duela erakutsi dute zenbait ikerlanek. Alde batetik, STGen sintomak izan dituzten gizabanakoetan, bi mikroorganismoak koinfekzio moduan aurkitu dituzte eta euren seropositibitate tasa %50ekoa baino altuagoa dela dirudi. Bestalde, HGa izateak *C. trachomatis* infekzio iraunkor edo kronikoa errazten du. HSB2aren infekzioak IFN- γ zitokinaren ekoizpena eta jariaketa bultzatzen duenez, zelularen triptofano maila gutxitu egiten da. Egoera horren ondorioz garatzen diren baldintza desagokiak direla eta, *C. trachomatis* bakterioaren hazkuntza eten egiten da nolabait eta gorputz elementalak sortzen dira. Bakterioaren forma bideragarri horiek infekzio iraunkorrak eragin ditzake ehun ezberdinetan [134].

1.6 Adierazpen klinikoak

HSB1ak eta HSB2ak eragindako gaixotasun ohikoenak azal eta mukosetan azaltzen dira, gingiboestomatitisa, keratokonjuntibitisa, ezpainetako edo aurpegiko herpesa, ekzema herpetikoa eta HGa bera, kasu. HSBaren ondorioz ager daitezkeen gaixotasunak nerbio-sistema zentralaren (NSZ) infekzioak —entzefalitisa, meningitisa, mielitisa edo erretinitisa, esaterako— edo barruko organoak kaltetu ditzakeen sakabanatutako infekzio herpetiko orokorra izan daitezke, immunogutxituetan batez ere [135]. 15. irudian HSBaren gaixotasun nagusien gorputzeko banaketa azaltzen da.



15. Irudia. Herpes simple birusak sorturiko gaixotasun nagusien gorputzeko banaketa. Iturria: Sauerbrei A. Optimal management of genital herpes: current perspectives. *Infection and Drug Resistance* 2016;9:129.

1.6.1 Herpes genitala

HGa gongoil lunbar eta sakroetako nerbio sentitiboek inerbaturiko genitaletan eta alboko zonaldeetan —uzkia eta gune perianala, gluteoak, alde lunbarra eta izterrak— azaldu daiteke [115].

Sintomatologia lokalak kalte-maila zabala du [108], era asintomatikoetatik larrienetara, eta infekzioaren etapa edo fasearen zein gizabanakoaren egoera immunearen arabera da [136].

1.6.1.1 Primoinfekzioa

Lau eguneko inkubazio aldiaren ostean—2 eta 12 egun bitartekoa izan daitekeena— primoinfekzioaren sintoma eta zeinu bereizgarriak agertzen dira eta tratamendurik jaso gabe 3 aste iraun dezakete berez sendatzen diren arte [61,137].

Genitaletan HSB2aren infekzioak sorrarazitako lesioak ezin dira HSB1ak eragindakoengandik bereizi [37]; lesio horietako makula eta papula formetatik xixkuak garatzen dira eta hauek apurtu ostean, ultzera eta urraduretan bilakatzen dira. Baliteke garapen fase ezberdinetan dauden lesioak aldi berean ikustea. Azaleko ultzerak zarakarraz estaltzen dira sendaketa aldian, mukosa genitalekoak aldiz, zarakarrik gabe desagertzen dira. Aipaturiko azal eta mukosetako lesioekin batera mina, sumina, azkura, disuria, uretritis, zerbizitisa eta iztaietako adenopatia mingarriak azaldu daitezke [137]. Emakumezkoetan lesioak bulban—pubisa, ezpain handiak, ezpain txikiak, klitoria—, baginan eta zerbixean kokatzen dira [61]. Bulban ager daitekeen lesioen banaketa bilateral ez da esklusiboki primoinfekzioaren zeinua izan behar [108]. Gizonezkoetan ohikoa izaten da oinarri eritematotsuaren gainaldean taldekaturiko xixkuak antzematea eta lesioen kokapen usuenak glandea, ildo balanoprepuziala eta zakilaren gorputza dira.

Primoinfekzioan, lesioak perineora, izterren goiko aldera eta gluteora heda daitezke. Uzkian eta zonalde perianalean lesioak proktitisarekin batera ager daitezke noiz edo noiz, gizon homosexualetan [138] eta GIBa infekzioa dutenengan batez ere [139]. Adierazpen kliniko sistemikoak, sukarra, ondoeza, zefalea eta mialgiak kasu, ohikoak izaten dira primoinfekzioan [137] eta HSBaren hasierako infekzioak eragindako biremiaren ondorioz agertzen dira. Odolerako birusaren igarotzea arruntagoa izaten da emakumezkoetan eta HSB2aren infekzio genitala dutenetan [140].

Primoinfekzioari loturiko konplikazioak urriak dira eta lesio genitalen gaininfekzioak, meningitis aseptikoa, gernu-erretentzio akutua erradikulomielitisarekin eta neuralgia konkomitantea izan daitezke [61].

HGaren lehen episodio ez primarioak klinika arinagoa eta iraupen laburragoa izan ohi du primoinfekzioarekin alderatuz eta ondorengo konplikazioak ez dira ohikoak izaten [137].



16. Irudia. Zakileko, bulbako eta zonalde perianaleko herpes genitala. Iturria: DermQuest®.com (ezkerreko eta erdialdeko irudiak); Diepgen TL, Yihune G et al. Atlas Dermatológico Online. Publicado online en: <http://www.dermis.net/doi/> (eskumako irudia.).

1.6.1.2 Errekurrentzia

HGaren errekurrentzia gehienak eskrezio biral asintomatiko moduan gertatzen dira. Xixku, ultzera edo urradura formako lesio mingarriak mugatuak dira bai denbora aldetik—5 egun iraun ohi dute batezbeste— eta baita hedadura aldetik ere eta ez dira sintoma sistemikoekin batera agertzen. Askotan sumina edo erremina eta azkura lokala nabaritzen dira lesioak azaldu baino lehen [137]. HSBaren serotipoaren arabera da errekurrentzia sintomatikoen kopurua; HSB2aren infekzio genitalak errekurrentzia kliniko gehiago eragiten ditu HSB1rekin konparatuz, [61]—5 errekurrentzia eta bakarra lehenengoko urtean, hurrenez hurren [140]— beraz, HSB1aren HGa kasu sintomatiko gehienak primoinfekzioak izaten dira [137].

1.6.2 Aho-ezpainetako herpesa

Aho-ezpainetako primoinfekzio sintomatikoa, HGaren testuinguruan autoinokulazioa edo herpes bipolarren ondorio izan daitekeena (ikus *Transmisio mekanismoa eta arriskua* atala), gingiboestomatitis eran azaltzen da. Ahoko eta mukosa gingibaleko xixkuak eta ultzera mingarriak faringitisa, barailazpiko adenopatiak, sukarra eta ondoezarekin batera agertzen dira. Hasierako infekzio honen iraupena 2 eta 3 aste bitartekoa da. HSBaren infekzioaren errekurrentzia zonalde honetan—ezpainetako herpesa deritzona— mina eta suminaren prodomosarekin hasten da eta bertako xixkuak pustula eta zarakarra bilakatzen dira. Aipaturiko lesioak ezpainetako mukosa eta azaleko loturan kokatzen dira normalean eta sendaketa 8 eta 10 egunen buruan gertatzen da. Birusaren ahoko eskrezioa—bai sintomatikoa bai asintomatikoa—23 egunetan zehar luzatu daiteke, 7-10 egunetako izanik batezbestekoa. Aho-ezpainetako herpesa, beraz, HSB transmititzeko iturri garrantzitsua da [141].



17. Irudia. Gingiboestomatitis herpetikoa (ezkerraldeko eta erdiko irudiak) eta ezpainetako herpesa (eskumako Irudia.). Iturria: DermQuest®.com

1.6.3 Herpes neonatala

HSBa amarengandik fetuarengana edo jaioberriarengana transmititzen denean herpes neonatala azaltzen da. Gaixotasun honen intzidentzia aldakorra da ikertutako herrialde edo eskualdearen arabera. European herpes neonatalaren intzidentzia orokorra baxua da, 1,6 kasu 100.000 jaioberri biziko, intzidentzia-tarterik altuena AEBetan aurkitzen delarik 5-33 kasu 100.000 jaioberri biziko, hain zuzen ere [142-145].

Herpes neonatala HSB2arengatik sortua dago batez ere, nahiz eta azken hamarkadetan HSB1a gaitz honen kausa gorakorra izan, [142] kasuen %30-50 suposatuz [146]. Transmisio bertikalaren arriskuan eragina duten baldintza edo arrisku-faktoreak amaren infekzio mota, egoera serologikoa, mintzen apurketaren iraupena, jaioberriaren hesi mukokutaneoaren osotasuna eta erditze mota dira, besteak beste [143,147,148]. Erditze momentuan gertatzen den primoinfekzio edo lehen episodio ez primarioa dira transmisio arrisku goreneko formak (30-50%) amaren genitaletako jariakinek duten karga birala altua delako eta jaioberriak plazenta zeharreko antigorputz babesleak ez dituelako [149-151]. Egoera hauetan zesarea bidezko erditzeak birusaren transmisioa gutxitzen du era esanguratsu batean [149]. Aitzitik, errekkurentzietako arriskua askoz baxuagoa da (<%1) [151].

HSBaren infekzio neonatalen %85a baino gehiago erditze momentuaren inguruan gertatzen da, amaren genitaletako eskrezio biral asintomatiko edo sintomatikoaren ondorioz. Jaioberrian azaltzen diren gaixotasunaren sintoma eta zeinuak jaiotza gertatu eta 3-21 egunetara agertzen dira (batezbesteko 12 egun) [61]. Herpes neonatalaren kasuen %10 inguru erditze osteko garaian gertatzen dira, infekzio herpetiko orofaringeo edo azalekoa duten senideekin edota osasun-langileekin kontaktua izan eta gero. Egoera honetan, gaixotasuna erditze osteko 28. egunean gutxi gorabehera agertzen da [61]. Proporzio txikiago bat, kaltetutako jaioberrien %5a, umetoki barneko transmisioaren ondorioz infektatzen da [152,153].

Herpes neonatala ondorio diagnostiko, terapeutiko eta pronostiko ezberdinak dituen hiru era klinikoetan sailkatzen da: i) azal, begi eta ahoko gaixotasun mugatua (kasuen %45a), ii) NSZaren gaixotasun mugatua (%30a), iii) NSZaren kaltea edo kalterik gabeko gaixotasun sakabanatua (%25a). Azken forma kliniko hau morbiditate eta hilkortasun handienekoa da [147,148,150,152,153]. Tratamendu antibirala agertu baino lehen, gaixotasun sakabanatua zuten jaioberrien %85a eta NSZaren kaltea zutenen %50a lehen urtea bete baino lehen hiltzen zen. Antibiralen erabilpenak, ordea, heriotza-tasa urte batean %30 eta %6 murriztu du, hurrenez hurren. Hala ere, gaixotasunaren ondorio neurologikoek aldaketa handirik jasan gabe jarraitzen dute [146,154].

1.6.4 Herpes genitala immunogutxituetan

HG larria izateko arrisku gehien duten gizabanakoak immunogutxiegitasun zelularra dutenak dira, esate baterako, GIBaren infekzioa dutenak, organoen transplanteak jasotzen dituztenak [155], neoplasia hematologikoak eta organo solidoetako minbiziak dituztenak, kortikoideen tratamendu luzeak edo immunosupresoreak jasotzen dituzten pazienteak, desorekatutako diabetikoak, larri dauden elikatu gabekoak, gaixotasun autoimmunea dutenak, etab.

Gaixo hauetan herpesaren lesioak hedatuagoak dira [61] eta forma kroniko eta atipikoan azaltzen dira, fisura edo ultzera lineal higituen antzera [156] edo lesio exofitiko pseudotumoral gisa: papula, garatxo edo plaka begetatiboan erupzioa [155], hazkuntza nodularra edo hipertrofikoarekin [157]. HGaren errekurrentzia klinikoak ugariagoak dira eta gorputzeko zonalde ezberdinetan aldi berean ager daitezke, sendaketarako behar den denbora luzeagoa izanik ere [61]. GIBaren infekzioa duten pazienteetan, hiesaren irizpide dira hilabete bat baino gehiagoko iraupena duten ultzera herpetiko kronikoak [158,159]. Gainera, HGa zein azal eta mukosetako herpesaren agerpen atipikoa AHTAk eragindako suspertze immunologikoaren sindromearen (SIS) forma klinikotzat hartzen da [160]. Suspertze immunologikoan CD4⁺ eta CD8⁺ TLak berreskuratzen dira eta azken hauek zehazki HGaren SISan parte hartzen dute [161]. GIBaren infekzioaren ondorioz gertatzen den desoreka immunologikoa dela eta lesioak forma hipertrofikoetan bilakatzen dira. XIIIa faktorearentzako positiboak diren APC zelulek TNF- α ugaritzen dute dermisen, eta IFN- γ zitokinaren murriztearekin batera, keratinozitoen apoptosia deuseztatu eta hazkuntza areagotu egiten da. Horren ondorioz, HSBaz infektaturiko ehunean akantosis eta hiperkeratosia garatzen dira [162-164]. Lesio hauen itxura pseudotumoral dela eta—gaixotasun neoplasiko edo kondiloma akuminatuen antzerakoak—, noizean behin, HGaren diagnostiko zuzena egitea zaila izaten da [165].



18. Irudia. Herpes genitalaren lesio atipiko eta pseudotumoralak immunogutxituetan. Ezkerretik eskumara honako erreferentzia bibliografikoetatik moldatuak: 165, 160, 164 eta 163.

1.6.5 Eragin psikosoziala

HGaren morbiditate psikosoziala, batez ere era sintomatiko errekkurrentean azaltzen dena, garrantzitsua da oso [166,167] eta paziente askorentzako HGaren eragin psikosozialak gaixotasunaren ondoeza fisikoak gainditzen ditu [168]. Sinesgaiztasuna, haserre, errua eta depresioa bezalako sentimenduak arruntak dira gaixoetan eta areagotu egiten dira aurretik jakin ezin diren berreritzeen agerpenagatik eta eskrezi biral asintomatikoagatik [169]. Era berean, bikotekidearen harremanean ondorioak izan daitezke, autoestimu baxua, harreman sexualetan birusa transmititzeko beldurra eta disfuntzio sexuala, esate baterako [170]. Gainera, sentimendu eta arazo psikologiko hauek berreritzeen maiztasuna areagotu dezakete, beraz, paziente hauen zaintza eta tratamendua osoa eta diziplina anitzekoa izan behar du, laguntza medikoaz gain euskarri psikosoziala izan dezaten [171].

1.6.6 Diagnostiko diferentziala

HGaren ultzera eta urradura tipikoen eta lesio atipikoen diagnostiko diferentzial nagusia gaixotasun infekziosoak dira, sexu-transmisiozkoak batez ere. Hala ere, genitaletan antzeko lesioak eragin ditzaketen beste kausa infekziosoak zein gaixotasun sistemiko, onkologiko eta traumatikoak baztertu behar dira ere [172,173].

	Gaixotasuna	Lesio nagusia
	Luesa	Ultzera, proktitisa
Sexu-transmisiozko gaixotasunak	Linfogranuloma benereoa	Ultzera, proktitisa
	Txankroidea	Ultzera
	GIB (primoinfekzioa)	Ultzera
	Kondiloma akuminatuak	Hipertrofikoa
	<i>Molluscum contagiosum</i>	Papula
	<i>N. gonorrhoeae</i>	Proktitisa
	Epstein-Barr birusa	Ultzera
Sexu-transmisiozkoak ez diren gaixotasunak	Zitomegalobirusa	Ultzera
	<i>Candida spp.</i>	Urradura, fisura
	<i>S. pyogenes, S. agalactiae</i>	Ultzera, urradura
Gaixotasun sistemikoak	Mikobakterioak	Ultzera, urradura
	Behçet gaixotasuna, Crohn gaixotasuna	Ultzera
	Medikamentuenganako erreakzioa (Stevens-Johnson, eritema multiformea, erupzioa edo rash)	Ultzera

	Penfigo arrunta edo builosoak, liken leuna edo esklerotsua, afta idiopatikoa, pioderma gangrenotsua	Ultzera, xixkuak
	Reiter sindromea, PFAPA sindromea (sukarra, aftak, faringitisa eta adenitisa), MAGIC sindromea (ahoko eta genitalak) ultzerak, kartilagoen hantura)	Ultzera
	Burdin, azido foliko edo B12 bitaminaren gabezia	Ultzera
	Kartzinoma basozelularra, ezkatatsua	
Neoplasiak	Titi kanpoko Paget gaixotasuna	Pseudotumorala
	Leuzemia, linfoma	
	Mekanikoak	
Traumatismoak	Termikoak	Ultzera
	Kimikoak	

3. Taula. Genitaletako lesio herpetikoen diagnostiko diferentziala. Iturria eta moldaketa: Keogan M. *Clinical Immunology Review Series: an approach to the patient with recurrent orogenital ulceration, including Behçet's syndrome. Clinical & Experimental Immunology* 2009;156(1):1-11. Rubio P et al. *Úlcera genital aguda en paciente adolescente. Revista chilena de obstetricia y ginecología* 2012;77(6):450-452.

1.7 Laborategiko diagnostikoa

HGaren diagnostiko mikrobiologikoa funtsezkoa da arrazoi ezberdinak direla medio. Alde batetik, forma kliniko atipikoak era egokian diagnostikatzea ahalbidetzen du. Beste alde batetik, birusaren eramaile asintomatikoak edo eskrezio biral asintomatikoa dutenak antzeman daitezke eta, beraz, infekzioaren transmitzaileak. Azkenik, HSB kausalaren tipifikazioak gaixotasunaren bilakaera, pronostikoa, tratamendua eta prebentzioa ondorioztatzeko aukera ematen du [174].

1.7.1 Laginen biltzea eta garraioa

HSBaren isolamendua edo birusaren osagai baten detekzioa gaixotasuna susmatzen den lesioen—bai genitalen zonaldean bai gorputzeko beste ataletan—laginetan burutzen da. Horrez gain, pazienteen praktika sexual moten arabera, exudatu foku ezberdinak aztertu daitezke: uretrala, zerbikala, baginala, ondestekoa eta faringea (4. taula).

Xixkuen jariakina, lesioen hondoaren arraspateak eta genitalen fokuen exudatuak kotoizko edo dacronezko torunda edo hisopoetan bildu eta garraio medio unibertsaletan (Medios de Transporte Universales, MTU) edo birusen garraio medioetan (Medios de Transporte de Virus, MTV) garraiatzen dira [175]. HSBa nahiko hauskorra da, lehortzeari eta pHaren aldaketei sentikorra, beraz, aipaturiko garraio medioek birusaren bideragarritasuna

mantentzeko eta beste mikroorganismoen kutsadura ekiditzeko osagaiak dituzte, hala nola, proteinen soluzio isotonikoak, disoluzio indargetzaileak eta antibiotikoak. Era berean, alginato kaltzikoz osaturiko hisopoak ez erabiltzea gomendatzen da eta hobe da laginak hartu baino lehen lesioak ez garbitzea konposatu alkoholikoak edo iodoformoak erabiliz [176]. Garraio medioak 4°C-ko tenperaturan mantendu behar dira diagnostikorako prozesatuak izan arte [175-178].

Lagin mota	Tresneria	Biltze metodoa
Azal eta mukosako lesioak	<ul style="list-style-type: none"> - Gaza esterila - Serum gazitua - Orratz esterila - Torundak edo hisopoak - Porta 	<ul style="list-style-type: none"> - Azal eta mukosetako gainazala serum gazituz bustiriko gazaz garbitu - Xixkua orratzaz apurtu eta bertako edukia jaso - Lesioaren hondoa arraspatu odolik atera gabe - Lagina portan kokatu edo MTV edo MTU garraio medioetan bildu - Prepuzioa atzeratu - Hisopoa meatuan sartu (0.5-2 cm) - Lagina MTV edo MTU garraio medioetan bildu - Gazarekin baginaren sarrera garbitu
Uretrala (gizonezkoa)	<ul style="list-style-type: none"> - Torundak edo hisopoak 	<ul style="list-style-type: none"> - Hisopoa uretran sartu (0.5 cm) - Lagina MTV edo MTU garraio medioetan bildu - Gazarekin jariakin baginal eta zerbikalak garbitu
Uretrala (emakumezkoa)	<ul style="list-style-type: none"> - Gaza esterila - Torundak edo hisopoak 	<ul style="list-style-type: none"> - Hisopoa uretran sartu (0.5 cm) - Lagina MTV edo MTU garraio medioetan bildu - Gazarekin jariakin baginal eta zerbikalak garbitu
Zerbikala	<ul style="list-style-type: none"> - Espekulu baginala - Gaza esterila - Torundak edo hisopoak 	<ul style="list-style-type: none"> - Hisopoa kanal endozerbikalean sartu - Lagina MTV edo MTU garraio medioetan bildu - Hisopoa kanal baginalean sartu eta baginaren hormetatik jaso lagina
Baginala	<ul style="list-style-type: none"> - Espekulu baginala - Torundak edo hisopoak 	<ul style="list-style-type: none"> - Hisopoa kanal baginalean sartu eta baginaren hormetatik jaso lagina

		- Lagina MTV edo MTU garraio medioetan bildu
		- Proktoskopioaren bidez ondesteko ultzerak ikusi daitezke
Ondestekoa	- Ondesteko espekulua edo proktoskopia	- Torunda 3 cm sartu eta 10-30 segundutan biratu
	- Torundak edo hisopoak	- Gorozkiak agertzen badira, torunda bota eta prozesua errepikatu
		- Torunda amigdaletan eta orofaringeko atzeko horman igurtzi
Faringeoa	- Mihiko depresorea	- Ahoko mukosako mikrobiotaren kutsadura saihestu
	- Torundak edo hisopoak	

4. Taula. *Herpes genitalaren diagnostikorako laginen biltzea. Iturria eta moldaketa: LeGoff J et al. Diagnosis of genital herpes simplex virus infection in the clinical laboratory. Virol J 2014 May 12;11:83-422X-11-83. Patel R et al. European guideline for the management of genital herpes, 2010. Int J STD AIDS 2011 Jan;22(1):1-10.*

1.7.2 Metodo mikrobiologiko zuzenak

1.7.2.1 Mikroskopia optikoa

Tzanck-en testa eta Papanicolau-ren tindaketaren bidez birusak infektaturiko zeluletan eragiten duen efektu zitopatikoa (EZP) behatu daiteke. Metodo hauetan xixkuaren jariakina edo ultzeraren hondoaren frotisa portan kokatu eta lagina tindatu egiten da. Tzanck-en testa burutzeko Giemsa, metileno urdina edo Wright tindaketa erabiltzen dira eta Papanicolau-ren tindaketan zelulen osagaiak ezberdintzeko koloranteak [175,178,179].

Behatutako aldaketa zelularrak—zelula erraldoi multinukleatuak, zelula barneko inklusio eosinofiloak—ezin dira barizela-zoster birusak (BZB) eragindakoengandik bereizi [180]. Hala ere, metodo hauek errazak eta ekonomikoak dira eta azal eta mukosako lesio jakin baten etiologia herpetikoa modu arin batean jakiteko balio dute [179,181].

1.7.2.2 Detekzio antigenikoa

Lagineko antigeno biralak immunofluoresentzia zuzenaz edo entzimoimmunoentseguz antzeman daitezke. Laborategiko baliabideak eskasak diren lekuetan edota laginen biltze eta garraioaren baldintzak desegokiak diren kasuetan teknika azkar hauek erabiltzea aukera egokia

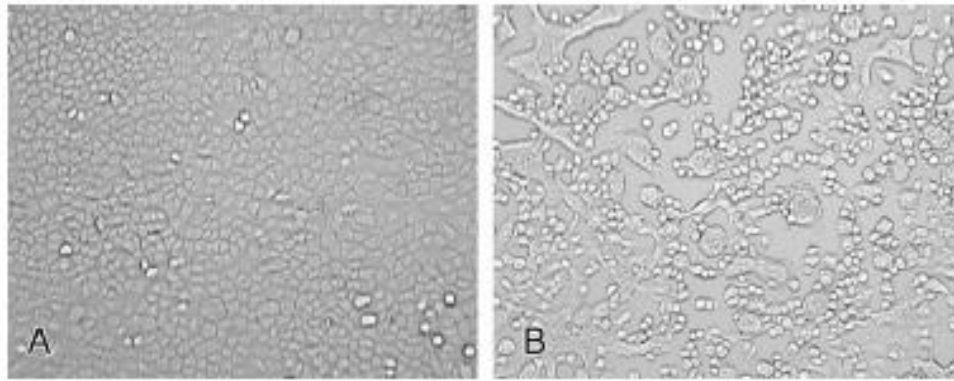
da [177]. Sentikortasuna zelula-hazkuntzaren antzekoa da, baina igo egiten da bi metodo diagnostikoak konbinatzen badira [175].

1.7.2.3 Hazkuntza birala zelula-lerroetan

Metodo diagnostiko zuzenen artean zelula-hazkuntzaren teknika urrezko estandarra da. Gainera, teknika honek aziklobirra bezalako antibiral nagusien aurreko *in vitro* sentsibilitate probak egitea ahalbidetzen du. Hala ere, sentikortasuna baxua da eta errentagarritasun diagnostikoa laginaren kalitatearen, garraio-baldintzen eta hazkuntza medioan inokulatu arteko denboraren arabera da. Aipaturiko baldintzok egokiak direnean, HSBaren infekzio-gaitasuna mantendu egiten da eta, beraz, bere hazkuntza eta isolamendua zelula-lerroetan erraza eta nahiko azkarra izaten da. Garrantzitsua da laginen biltzea gaixotasunaren lehen egunetan egitea. Izan ere, momentu goiztiar horietan karga birala altuagoa izaten da eta xixkuak dituen lesioen laginetan birusa isolatzeko probabilitatea %95ekoa izatera iritsi daiteke. Ultzerak eta zarakarra dituen lesioetan, ordea, sentikortasuna %70era eta %30era jaitsi daiteke, hurrenez hurren. Era berean, lesio primarioen karga birala 3-4 aldiz altuagoa izaten da berrerritzeetako lesioekin alderatuz [175,178].

Laginetatik HSBaren isolamendua lortzeko erabiltzen diren zelula-lerroak zelula diploideak (giza-enbrioien fibroblastoak, untxien giltzurrun-zelulak), giza-tumoreen zelula heteroploideak (HeLa, Hep-2, A549, RD) edo animalienak (BGM edo tximinoen giltzurrun-zelulak) izan daitezke [177].

Laginarekin kontaktuan jarritako zelula-lerroak egunero begiratzen dira mikroskopia alderantzikatuaren bidez. HSBak geruza zelularrean eragiten duen EZP oso esanguratsua da eta laginaren inokulazioa eta 24-72 ordu geroago tamaina handiagokoak diren zelula biribilak ikusten hasten dira. Sintzizioen eraketa ere ohikoa izaten da, batez ere HSB2aren infekzioan [182]. Egun gutxiren buruan geruza zelularra guztiz suntsitzen da. EZP ikusteko behar den inkubazio-denbora laginaren birusaren kontzentrazioaren arabera da. Orokorrean, hazkuntza 7-10 egunetan zehar inkubatzea gomendatzen da [183-184].



19. Irudia. Hazkuntza zelularrean HSBaren efektu zitopatikoa. A) Infektatu gabeko A549 zelula-lerroa. B) HSB2agatik infektaturiko A549 zelula-lerroa. Iturria: Leland DS, Ginocchio CC. Role of cell culture for virus detection in the age of technology. *Clin Microbiol Rev* 2007 Jan;20(1):49-78.

Hazkuntza zelular konbentzionalaren aldaeretako bat *shell vial* deritzon metodoa da, zeinak inkubazio-denbora eta birusaren detekzioa 16-48 ordutara laburtzen duen. Teknika azkarrago honetan, birusaren infekzio-gaitasuna handitu egiten da lagina geruza zelularren gainazalean zentrifugatu egiten delako [182,183].

Azkenik, birusaren detekzioa 24 ordu ingurutan ahalbidetzen duen beste aldaera ELVIS (*Enzyme-linked virus-inducible system*) metodoa da. Teknika honetan lagina HSB1aren UL-39 genearen promotorearen kontrolpean dagoen *Escherichia coli* bakterioaren *lacZ* genea espresatzen duten hamsterraren giltzurrun-zelulak dituen zelula-lerroan inokulatu da. Laginak HSBa badu, hazkuntzako zelula infektatuek β -galaktosidasa kantitate handiak ekoiztuko dituzte eta kolore urdinez tindatuko dira galaktopiranosidoaren eratorria den substratua gehitzerakoan [174,176].

Aipaturiko hazkuntza zelular klasikoan zein *shell vial* edo ELVIS metodoan, HSBaren isolamendua baieztatzeko birusaren tipaketa edo identifikazio biralaren probak egin behar dira. Orokorrean, zelula-lerro infektatua HSB1 eta HSB2aren epitopo kontserbatuen aurkako antigorputz monoklonalak erabiliz tindatzen da. Antigorputz horiek fluoreszeinaz markatuta daudenez, birusen antígenoetara lotzean fluoreszentsia eragiten dute argiztapen epifluoreszentea duen mikroskopiaarekin behatzean. Kasu honetan, sagar berdearen kolorea duen fluoreszentsia infektaturiko zelulen zitoplasman kokatu ohi da, baina nukleoan ere ikusi daiteke [183].

1.7.2.4 DNA biralaren detekzioa

Biologia molekularren teknikak, polimerasaren kate-erreakzioa (PCR) kasu, HSBaren DNA anplifikatu eta detektatzean oinarritzen dira. Prozedura hauen sentikortasuna %100 ingurukoa da, baita birusaren kontzentrazioa baxuagoa den lesio herpetiko zaharretan ere.

Gainera, eskrezio biral asintomatikoan HSBa antzematea ahalbidetzen dute. Zelula-hazkuntzarekin alderatuz, PCRaren detekzio-denbora askoz laburragoa da (2 ordutakoa, gutxi gorabehera) eta laginen mantentzea eta garraio baldintzak ez dira horren hertsia izan behar [185-189].

Garatutako anplifikazio metodo gehienetan birusaren gainazaleko gB, gD eta gG glikoproteinak kodetzen dituzten geneak edo DNA polimerasa eta timidina kinasa proteina entzimatoen geneak detektatzen dira [176]. Habiaratutako PCR eta multiplex PCR oso erabiliak izan dira birusaren antzemate kualitatiborako. Halaber, gaur egunean erabiltzen diren denbora errealeko PCR formatuek HSBaren tipaketa eta laginaren karga birala zehazteko aukera ematen dute [175]. Azken baliabide horrek berebiziko garrantzia du herpes neonatalean eta HGaren ondorioz gertatzen den meningitis aseptikoan, batez ere eboluzioa eta tratamenduaren aurreko erantzuna monitorizatzeko [174].

Lortutako emaitzei dagokienez, DNAREN erauzketa baino lehen barneko kontrolak erabiltzea gomendatzen da, laginean egon daitezkeen anplifikazioaren inhibitzaileak antzeman ahal izateko. Anplifikazioaren inhibitzaile horiek emaitza negatibo faltsuak eman ditzakete [176].

Emaitza negatibo batek, bai PCR edo zelula-hazkuntza erabiliz, eta batez ere lesiorik ez dagoenean, ez du esan nahi HSBaren infekziorik ez dagoenik. Izan ere, gogoan izan behar da eskrezio birala aldizkakoa dela [190].

1.7.3 Zeharkako metodo mikrobiologikoak

1.7.3.1 Laginen biltzea eta garraioa

HSBaren aurkako antigorputzen presentzia pazientearen seruman aztertzen da. Seruma lortzeko, 5-10mL odol biltzen dituen hodia zentrifugatu egiten da. Lagin mota hau 5 egunetan zehar 4-8°C-ko tenperaturan gorde daiteke eta denbora mugagabea -70°C-tan.

1.7.3.2 Serologia

HSBaren aurkako antigorputzak antzemateak diagnostikora heltzea laguntzen du, aipaturiko metodo zuzenak burutu ezin direnean edota horiek emaitza negatiboa ematen dutenean, batez ere. Zehazki, metodo serologikoak oso baliagarriak dira hurrengoko egoeratan: HGaren lehen episodioan primoinfekzioa edo lehen episodio ez primarioa den jakiteko, metodo zuzenen baieztapenik izan gabe sintoma atipikoak edo errekkurrenteak agertzen direnean, HGaren diagnostiko klinikoan eta HGaren aurrekariak dituzten bikotekide edo kontaktu sexualak izaten direnean [142,176,177].

Gizabanako asintomatikoetan eta populazio orokorrean ez da gomendatzen HSBaren aurkako antigorputzen detekzioa egitea. Hala ere, zenbait taldeetan, GIBaren infekzioa

dutenengan, kontaktu sexual anizkoitzak dituztenetan eta GIBaz infektatzeko arriskua duten gizon homosexualetan HSBaren aurreko teknika serologikoak egin daitezke euren egoera humorala ezagutzeko eta STGen ebaluazio orokorra burutu ahal izateko [140,190].

Hurrengoko taulan metodo serologikoak egiteko indikazioak azaltzen dira.

Ohiko indikazioak	Indikazio posibleak
- Lehen episodio baten etapa infektziosoa determinatzea	- GIBaren infekzioa dutenak - Kontaktu sexual anizkoitzak
- Sintoma atipiko edo errekkurrenteak metodo zuzenen baieztapenik izan gabe (zelula-hazkuntza edo PCR)	- GIBaz infektatzeko arriskua duten gizon homosexualak
- Diagnostiko klinikoa baieztapen mikrobiologikorik izan gabe	
- HGaren aurrekariak dituzten bikotekide edo kontaktu sexualak	
- Seroprebalentzia azterketak	

5. Taula. *Herpes genitalean proba serologikoak egiteko indikazioak. Iturria eta moldaketa: Johnston C et al. Current Concepts for Genital Herpes Simplex Virus Infection: Diagnostics and Pathogenesis of Genital Tract Shedding. Clin Microbiol Rev 2016 Jan;29(1):149-161. LeGoff J et al. Diagnosis of genital herpes simplex virus infection in the clinical laboratory. Virol J 2014 May 12;11:83-422X-11-83. Singh A et al. The laboratory diagnosis of herpes simplex virus infections. Can J Infect Dis Med Microbiol 2005 Mar;16(2):92-98.*

HSBaren aurreko egoera serologikoa ezagutzeak aukera ematen du infekzioaren fasea edo etapa ezagutzeko, hau da, primoinfekzioa, lehen episodio ez primarioa edo berreritzea den jakiteko HG sintomatikoa dutenengan, edota kasu asintomatikoetan latentzia-aldia identifikatzeko. Horretarako, proba serologikoetan lorturiko emaitzak era egokian interpretatzea garrantzitsua da. IgG motatako antigorputzak negatiboak izaten dira infekzioaren hasieran, eta sintomak agertu eta 2 aste eta 3 hilabete ingururen buruan antzematen hasten dira. Izan ere, infekzioa gertatu ostean bada leiho-aldi bat, zeinetan birusaren aurkako antigorputzak sortzen ari diren eta, beraz, ezin diren detektatu. IgG antigorputz horiek mugagabe dira eta beraien serokonbertsioak eriondoan primoinfekzioaren etapa baieztatzen du. IgM motatako antigorputzak primoinfekzioan eta berreritzeetan antzeman daitezke, beraz, HGaren ohiko diagnostikorako ez dira oso baliagarriak.

Gaur eguneko proba serologiko batzuek birus mota bakoitzerako antigorputz espezifikoak detektatzen dituzte, beraz, HGa eragin duen HSB motaren berri ematen dute. Informazio horrek ondorio epidemiologiko, pronostiko eta terapeutikoak ditu [135,184] (6. taula).

Diagnostiko klinikoa	Serologia			Detektatutako HSB		Interpretazioa
	IgG guztia	IgG HSB1	IgG HSB2	HSB1	HSB2	
Lehen episodioa	-	-	-	+	-	HSB1 lehen infekzioa
	+	-	+	+	-	HSB1 lehen infekzioa eta HSB2 latentea
	-	-	-	-	+	HSB2 lehen infekzioa
	+	+	-	-	+	HSB2 lehen infekzioa eta HSB1 latentea
Berreritzea	+	+	-	+	-	HSB1 infekzio errekorrentea
	+	+	+	+	-	HSB1 infekzio errekorrentea eta HSB2 latentea
	+	-	+	-	+	HSB2 infekzio errekorrentea
	+	+	+	-	+	HSB2 infekzio errekorrentea eta HSB1 latentea
Asintoma- tikoa	-	-	-	-	-	Infekzioa izateko arriskua
	+	+	-	-	-	HSB1 infekzio latentea
	+	-	+	-	-	HSB2 infekzio latentea
	+	+	+	-	-	HSB1 eta HSB2 infekzio latenteak
	+	+	-	+	-	HSB1 infekzio latentea eta HSB1 eskrezio biral asintomatikoa
	+	-	+	-	+	HSB2 infekzio latentea eta HSB2 eskrezio biral asintomatikoa
	+	+	+	+	-	HSB1 eta HSB2 infekzio latenteak eta HSB1 eskrezio biral asintomatikoa
	+	+	+	-	+	HSB1 eta HSB2 infekzio latenteak eta HSB2 eskrezio biral asintomatikoa

6. Taula. Herpes genitalaren diagnostiko biologiko eta serologikoa. Negatiboa (-), positiboa (+). Iturria eta moldaketa: Sauerbrei A. Optimal management of genital herpes: current perspectives. *Infection and Drug Resistance* 2016;9:129.

Gaur egun proba serologiko ezberdinak erabiltzen dira. Esate baterako, ELISA, immunodot eta immunoblot metodoek IgG antigorputz espezifikoak antzematen dituzte gG1 eta gG2 glikoproteinen substratu antigenikoa—jatorrizkoa, purifikatua edo errekonbinantea—dela medio [177]. Metodo horien sentikortasuna %80-98 ingurukoa da eta espezifikotasuna %96koa baino altuagoa. Erreferentziako bi proba serologikoen sentikortasun eta espezifikotasuna ia %100ekoa da; teknika konplexuak dira horiek, —espezifikoak diren antigorputz monoklonalak dituen ELISA berezi bat eta *western blot* teknika bat— merkaturatu gabekoak eta erreferentziako zentroetan soilik erabilgarriak [174,176].

HSB2aren andui batzuek gG2 glikoproteina kodetzen duten genean mutazioak edo delezioak izaten dituzte eta hori dela eta, andui horiek ezin dute glikoproteina hori espresatu edo bere aldaera oker bat adierazten dute. Horren ondorioz, gG2 glikoproteinaren aurkako erantzun immunea gutxitu egiten da edo ez da garatzen eta, beraz, antigorputzen detekziorako proben emaitzak negatibo faltsuak sorraraz ditzakete [176].

Metodoa	Teknika	Lagina	Sentikortasuna	Espezifikotasuna	Abantailak	Desabantailak
Mikroskopia optikoa	Tzanck-en testa	Azal eta mukosetako lesioak	Baxua	Baxua	Kostu ekonomiko baxua	- Lesioak goiztiarrak izan behar dira - Ez dituzte HSB1, HSB2 eta BZBaren infekzioak bereizten
	Papanicolau-ren tindaketa	Xixkuetako jariakina edo lesioen hondoetako exudatua	Altua (>%95)	Altua (%60-100)		- Lesioak goiztiarrak izan behar dira - Birusa tipatzeko aukerarik ez
Detekzio antigenikoa	Immuno-fluoreszentzia zuzena	- Lesioen hondoetako frotisa - Ehuna	Ertaina (%70-90 ultzeretan; <%40-50 asintomatikoetan)	Altua (>%95)	- Kostu ekonomiko baxua - Azkarra (<4 ordu) - Birusa tipatzeko aukera	- Lesioak goiztiarrak izan behar dira - Sentikortasun azpiegokia - Teknika neketsua
Hazkuntza birala	Isolamendu birala zelula-lerroetan	- Azal eta mukosetako lesioak - Xixkuetako jariakina edo lesioen hondoetako exudatua - Foku genitaletako exudatuak - Biopsiak	Aldakorra fase klinikoaren arabera: >%90 xixkuaren jariakinean; %95 ultzeran; %70-80 frotisan; %30 lesiorik gabeko mukosan.	Altua (≈%100)	- Birusa isolatzeko aukera - Erreferentziako metodoa - Birusa tipatzeko aukera - Sentsibilitate antibiralaren posibilitatea	- PCR baino sentikortasun gutxiagokoa - Laginaren garraio eta mantenuak eragina du sentikortasunean - Teknika neketsua - Kostu ekonomiko ertaina - Laborategi espezializatuak - Emaitzak 2-7 egunetan

Biologia molekularra	DNA biralaren detekzioa	- Azal eta mukosetako lesioak	Altua (%98)	Altua (≈%100)	- Sentikortasun altua	- Laborategi espezializatuak
		- Xixkuetako jariakina edo lesioen hondoetako exudatua			- Gomendaturiko metodoa	- Kostu ekonomiko altua
Serologia	Antigorputzen detekzioa	- Foku genitaletako exudatuak	Altua (%80-98)	Altua (>%95)	- Birusa tipatzeko aukera	- Lagin mota guztietarako ez du balio
		- Biopsiak - Odola, LZR, etab.			- Azkarra	- Antibiralen aurreko erresistentziaren genotipaketa egiteko aukerarik ez
		- Seruma			- Infekzioaren etapa bereizteko aukera	- Negatibo eta positibo faltsuak
					- Antigorputz espezifikoen aukera	- Kostu ekonomiko ertaina

7. Taula. Herpes genitalaren diagnostikorako metodo zuzen eta ez-zuzenak. Iturria eta moldaketa: LeGoff J et al. *Diagnosis of genital herpes simplex virus infection in the clinical laboratory. Virol J* 2014 May 12;11:83-422X-11-83. Patel R et al. *European guideline for the management of genital herpes, 2010. Int J STD AIDS* 2011 Jan;22(1):1-10.

1.7.4 Diagnostikorako gomendioak

Honakoak dira HGaren diagnostikorako europar eta amerikar elkarteek aditzera emandako gomendioen laburpena [178,190]:

- HGaren susmoa edo aurrekariak dituzten gizabanakoetan beharrezkoa da baieztapen mikrobiologikoa burutzea, HSB mota determinatuz eta guzti, pazientea gomendatu eta egokiro tratatu ahal izateko helburuarekin.
- Paziente asintomatikoetan ez da gomendatzen metodo mikrobiologiko zuzenak erabiltzea, eskrezio birala aldizkakoa eta aldeztatik jakin ezina delako.
- Erreferentziako metodo zuzena hazkuntza birala da, espezifikotasun altua duelako, HSB mota tipatzeko aukera ematen duelako eta antibiralen aurreko sentzibilitatea ahalbideatzen duelako.
- PCRaren erabilpenak diagnostikoaren sentikortasuna eta arintasuna areagotzen du, eta beraz, teknika gomendagarria da.
- Detekzio antigenikoaren teknikak sentikortasun baxua dute baina baliabide urriak dituzten laborategietan erabilgarriak izan daitezke.
- Tzanck-en testak sentikortasun eta espezifikotasun baxua du eta ez da bere erabilpena gomendatzen.
- Metodo serologikoak ez dira gomendagarriak populazio orokor asintomatikoan ezta emakume haurdunetan ere.
- HSBaren aurkako antigorputzen detekzioa baliogarria da zenbait indikaziotan.

1.8 Tratamendu antibirala

HGa duten gaixo gehienei terapia antibiralak mesede egiten die, lehen episodio eta erreurrentzien sintoma eta zeinuen larritasuna eta iraupena murrizten delako. Horrez gain, tratamendu supresoreak erreurrentzien maiztasuna gutxitu eta desagertarazi dezake. Hala ere, antibiralek ez dute HSBaren infekzioaren bide naturala ekiditen, hau da, birusaren eraldatzea latentzia egoerara, eta hori dela eta, birusaren infekzioak bizitza osoan zehar dirau [190].

Gaur egun, HGaren tratamendurako eraginkorrek diren antibiralak nukleosidoen analogoak dira: aziklobirra, balaziklobirra eta famziklobirra. Farmako hauek DNA polimerasan eraginez birusaren DNAREN erreplikazioa inhibitzen dute. Horretarako, zelula infektatuek duten timidina kinasa (TK) biralaren bidez fosforilatuak izan behar dira aldeztatik. Antibiral hauen ezaugarri nagusiak infektaturik ez dauden zeluletan efektu eskasa izatea, toxikotasun baxua eta segurtasuna dira. HGaren tratamendurako medikamentu hauek bide sistemikotik ematen dira— ahobidetik (a.b.) normalean, eta ahobidearen ezintasuna dagoenean edo gaixotasuna larria

denean benabarneko bidetik (b.b.)— . Aziklobirra guanidinaren eratorria da eta HGa tratatzeko aukerako antibirala da; hala ere, aziklobirren biodisponibilitatea hobetzearren balaziklobirra garatu zen, hesteetan hidrolizatu eta aziklobirra eta L-balina aminoazidoan banatzen den profarmakoa, hain zuzen ere. Honen ahobideko biodisponibilitatea aziklobirrena baino 3-5 aldiz handiagoa da. Famziklobirra guanosinaren analogoa da eta ahobideko biodisponibilitate egokia du eta penziklobirran bilakatzen da, HSBaren aurkako metabolito aktiboan [191,192].

HG tratatzeko ez da aplikazio topikoa duen terapia antibirala gomendatzen, tratamendu sistemikoarekin alderatuz eraginkortasun baxuagoa duelako eta aziklobirri erresistenteak diren HSBaren anduiak ager daitezkelako [193].

1.8.1 Primoinfekzioa edo lehen episodio ez primarioa

HGaren primoinfekzioa edo lehen episodio ez primario sintomatikoa duten pazienteek tratamendu antibirala jaso behar dute, sintomen larritasunagatik, iraupenagatik eta konplikazio lokal zein sistemikoak garatzeko arriskuagatik [190]. Hasierako susmo klinikoaren momentuan antibiralak erabiltzean lortzen da tratamenduaren eraginkortasunik altuena [193].

Jarraian HGaren lehen episodioan gomendatzen diren tratamenduaren pautak azaltzen dira:

Primoinfekzioa edo lehen episodio ez primarioa (*)

Aziklobirra 400 mg a.b. 3 aldiz egunean 7-10 egun

edo

Aziklobirra 200 mg a.b. 5 aldiz egunean 7-10 egun

edo

Balaziklobirra 1 g a.b. 2 aldiz egunean 7-10 egun

edo

Famziklobirra 250 mg a.b. 3 aldiz egunean 7-10 egun

Primoinfekzioa edo lehen episodio ez primario larria (infekzio sakabanatua, pneumonitisa, hepatitisa, etab.)

Aziklobirra 5–10 mg/kg b.b. 8 orduro 2–7 egun edo hobekuntza klinikoa lortu arte eta ahobideko terapia antibirala 10 eguneko tratamendua bete arte

Konplikazio neurologikoa (meningoentzefalitisa)

Aziklobirra 10 mg/kg b.b. 8 orduro 21 egun

(*) Tratamenduaren iraupena luzatu behar da 10 egunetan ez badira lesioak guztiz sendatu.

8. Taula. Herpes genitalaren primoinfekzioaren tratamendua. Moldaketa: Patel R et al. *European guideline for the management of genital herpes, 2010. Int J STD AIDS 2011 Jan;22(1):1-10. Workowski KA et al. Sexually transmitted diseases treatment guidelines (2015). Reproductive Endocrinology 2015;3(64):27-32.*

Antibiral baten edo bestearen erabilera medikuak aztertu eta erabaki behar du, pazientearen ezaugarriak, produktuaren kostu ekonomikoa, etab. kontuan hartuz [193].

1.8.2 Episodio errekurrentek

Errekurrentzia klinikoen tratamendua horien maiztasuna, iraupena eta larritasun fisiko edota psikologikoaren arabera da. Orokorrean, sintoma prodromikoak edo lesioak agertu eta lehen egunean gomendatzen da terapia antibiralarekin hastea. Horretarako, komenigarria da pazienteek aldeztu aurretik farmakoak izatea edo preskripzio mediku egokia jasotzea tratamendua ahalik eta arinen hasi ahal izateko [190,193].

Honakoak dira HGaren errekurrentzietan gomendatzen diren tratamenduaren pautak:

Episodio errekurrentek

Pauta luzeak

Aziklobirra 400 mg a.b. 3 aldiz egunean 5 egun

edo

Aziklobirra 800 mg a.b. 2 aldiz egunean 5 egun

edo

Balaziklobirra 1 g a.b. egunean behin 5 egun

edo

Famziklobirra 125 mg a.b. 2 aldiz egunean 5 egun

Pauta laburrak

Aziklobirra 800 mg a.b. 3 aldiz egunean 2 egun

edo

Balaziklobirra 500 mg a.b. 2 aldiz egunean 3 egun

edo

Famziklobirra 1 g a.b. 2 aldiz egunean egun bat

edo

Famziklobirra 500 mg a.b. dosi bakarra eta 250 mg 2 aldiz egunean 2 egun

9. Taula. Herpes genitalaren errekurrentzien tratamendua. Moldaketa: Patel R et al. European guideline for the management of genital herpes, 2010. *Int J STD AIDS* 2011 Jan;22(1):1-10. Workowski KA et al. Sexually transmitted diseases treatment guidelines (2015). *Reproductive Endocrinology* 2015;3(64):27-32.

1.8.2.1 Terapia supresorea

Errekurrentzia kliniko anitzak dituzten pazienteetan, terapia supresoreak errekurrentzien maiztasuna eta eskrezio birala murriztea ahalbidetzen du [194-196]. Tratamendu mota hau jaso bitartean gizabanako gehienek ez dute agerraldi sintomatikorik

pairatzen eta euren bizi-kalitatea hobetu egiten da lortutako onura psikologikoa dela eta [190]. Aitzitik, paziente batzuek berrerritze bakan batzuk jasaten dituzte tratamendu honetan zehar, eta hura eten ostean, gaixotasunaren eboluzioa tratamendua hasi baino lehenagokoa izatera itzuli daiteke [193]. Eskuarki, terapia supresorea urtean 6 edo errekurrentzia gehiago aurkezten dituzten pazienteei zuzenduta dago [193]. Hala ere, tratamendu hau eraginkorra da errekurrentzia maiztasun baxuagoa duten pazienteetan ere, beraz, terapia honen erabilera kaltetutako gizabanakoaren morbiditate fisiko edota psikologikoaren arabera izan daiteke [190]. Tratamendu honen iraupena 6 hilabete eta urte baten artekoa da eta aldizkako monitorizazio analitikoak egitea ez da beharrezkoa [193].

Hurrengoko pautak dira gomendatzen direnak terapia supresorean:

Terapia supresorea

Aziklobirra 400 mg a.b. 2 aldiz egunean

edo

Balaziklobirra 500 mg a.b. egunean behin (*)

edo

Balaziklobirra 1 g a.b. egunean behin

edo

Famziklobirra 250 mg a.b. 2 aldiz egunean (**)

(*) Errekurrentzia anitzak (urtean ≥ 10 episodio) dituzten pazienteetan balaziklobirren eguneko 500 mg pauta aziklobirra edo balaziklobirrak baino eraginkortasun gutxiago izan dezake.

(**) Erantzun klinikorik lortzen ez bada, famziklobirren dosia bikoiztu daiteke.

10. Taula. Herpes genitalaren tratamendu supresorea. Moldaketa: Patel R et al. *European guideline for the management of genital herpes, 2010. Int J STD AIDS 2011 Jan;22(1):1-10. Workowski KA et al. Sexually transmitted diseases treatment guidelines (2015). Reproductive Endocrinology 2015;3(64):27-32.*

1.8.3 Haurdunaldiko tratamendua [197,198]

Haurdunaldian zehar antibiralak hartzea ez da gomendagarria, baina aziklobirra (C kategoria Food and Drug Administration, FDA sisteman) hartu duten emakume haurdunetan ondorioztatu da ez dagoela kontrako efektu larrikeria eragiteko arriskurik fetuarengan edo jaioberriarengan, fetuaren neutropenia iragankorra salbu. Aziklobirren erabilpen segurua haurdunaldian balaziklobirra erabiltzeko balio dezake, baina horren esperientzia mugatuagoa da. Famziklobirra hartzea, ordea, debekatuta dago.

Haurdunaldian HGaren tratamendua jasotzeko funtsezko bi arrazoi daude. Horietariko bat larriagoa izan daitekeen primoinfekzioa tratatzea da, eta bestea, haurdunaldiaren bukaeran

errekurrentzia sintomatikoa edo eskrezio biral asintomatikoa ekiditea da, herpes neonatala saihesteko [151].

1.8.3.1 Primoinfekzioa edo lehen episodio ez primarioa

1.8.3.1.1 Haurdunaldiaren 1.-2. hiruhilabetea

Haurdunaldiaren lehen asteetan primoinfekzioa edo lehen episodio ez primarioaren ondorioz gerta daitezkeen erditze goiztiarra edo fetuaren malformazioen arriskua oso urria da, baina, hala ere, aziklobirra ahobidetik edo kasu larrietan bena barneko bidetik ematea gomendatzen da. Horrez gain, haurdunaldiaren 36. astetik erditze momentura arte aziklobirra edo balaziklobirrarekin tratamendu supresorea jasotzea komeni da. Pauta supresore honek eskrezio biral asintomatikoa gutxitu, erditze momentuan genitaletan lesioak agertzea ekiditu eta, bada, zesarea egitea saihesten du.

1.8.3.1.2 Haurdunaldiaren 3. hiruhilabetea

Jaioberriari HSBa transmititzeko arriskua oso altua izaten da jaiotze inguruan (%30-50), hortaz, primoinfekzioa tratatu ostean erditzera arte terapia supresorea jasotzea gomendatzen da. Horrez gain, erditzea baino 6 aste lehenago primoinfekzioa edo lehen episodio ez primarioa gertatzen bada zesarea burutzea aholkatzen da. Bestalde, garrantzitsua da birusaren transmisioa errazten duten praktikak edo tresneriak ekiditea, esate baterako, mintzen apurketaren denbora luzeegia, elektrodoen erabilera, etab.

1.8.3.2 Episodio errekkurrenteak

Birusa transmititzeko arriskua oso baxua izaten da agerraldi errekkurrenteetan (<%1), erditzea baginala izanik ere (%0-3). Hala ere, arruntagoa da emakumeak haurdunaldian zehar HGaren berriritze bat izatea eta, beraz, herpes neonatalaren kasu gehienak HGaren berriritzeei zor zaizkio. Agerraldi errekkurrenteak iraupen laburrekoak dira eta, egoera klinikoa onuragarria bada, tratamendu sintomatikoa (parasetamola analgesiarako eta serum gazitua lesioen garbiketarako) jasotzearekin nahikoa izan daiteke. Hori posible ez bada, errekkurrentzietarako aziklobirren ohiko tratamendua har daiteke eta terapia supresorea haurdunaldiaren 36. astetik aurrera. Halaber, errekkurrentziak dituzten haurdunetan ez da komeni genitaletako laginak biltzea erditze momentuan gerta daitezkeen eskrezio biral asintomatikoa auresateko.

1.8.3.3 Erditze-momentua

1.8.3.3.1 Primoinfekzioa edo lehen episodio ez primarioa

Erditze momentuan lesio genitalak behatzen badira edo erditzea baino 6 aste lehenago primoinfekzioa edo lehen episodio ez primarioa gertatzen bada zesarea burutzea aholkatzen da. Erditzea bide baginaletik gertatuko bada eta genitaletan lesioak baleude, bai amari bai jaioberriari bena barneko bidetik aziklobirra ematea gomendatzen da. Horrela, amaren jariakinetako karga birala murriztu eta birusaren transmisioaren arriskua gutxitzea lortzen da.

1.8.3.3.2 Episodio errekorrenteak

Erditze momentuan agerraldi errekorrente baten ondoriozko lesio genitalak agertzen badira zesarea burutzea gomendatzen da, nahiz eta birusa transmititzeko arriskua baxua izan (<%1). Izan ere, amarentzako arrisku handia suposatzen badu zesarea aurrera eramateak, genitaletan lesioak izan arren erditze baginala gomendatzen da. Erditze momentuan prozedura inbasiboak erabiltzeak—odol fetalaren laginak hartzea, fetuan elektrodoak jartzea, mintzak artifizialki apurtzea edo erditze baginala errazteko tresneria erabiltzea—, HSBa transmititzeko arriskua areagotzen du. Hala eta guztiz ere, HGaren agerraldi errekorrenteetan arrisku hori oso baxua da, beraz, behar den egoeratan erabili daitezke aipaturiko prozedurak.

Haurdunaldian gomendatzen diren tratamenduaren pautak azaltzen dira jarraian:

Primoinfekzioa edo lehen episodio ez primarioa

Haurdunaldiaren 1.-2. hiruhilabetea

Aziklobirra 400 mg a.b. 3 aldiz egunean 7-10 egun

edo

Aziklobirra 5 mg/kg b.b. 8 orduro 7-10 egun larria bada

eta

Aziklobirra 400 mg a.b. 3 aldiz egunean haurdunaldiaren 36. astetik aurrera

edo

Balaziklobirra 500 mg a.b. 2 aldiz egunean haurdunaldiaren 36. astetik aurrera

Haurdunaldiaren 3. hiruhilabetea

Aziklobirra 400 mg a.b. 3 aldiz egunean 7-10 egun

edo

Aziklobirra 5 mg/kg b.b. 8 orduro 7-10 egun larria bada

eta

Aziklobirra 400 mg a.b. 3 aldiz egunean erditze momentura arte

edo

Balaziklobirra 500 mg a.b. 2 aldiz egunean erditze momentura arte

Episodio errekurteak

Aziklobirra 400 mg a.b. 3 aldiz egunean 5 egun

eta

Aziklobirra 400 mg a.b. 3 aldiz egunean haurdunaldiaren 36. astetik aurrera

edo

Balaziklobirra 500 mg a.b. 2 aldiz egunean haurdunaldiaren 36. astetik aurrera

Erditze momentua
Primoinfekzioa edo lehen episodio ez primarioa

Zesarea erditze momentuan lesio genitalak behatzen badira edo erditzea baino 6 aste lehenago primoinfekzioa edo lehen episodio ez primarioa gertatzen bada

edo

Aziklobirra 5 mg/kg b.b. 8 orduko amari eta aziklobirra 20 mg/kg b.b. 8 orduko jaioberriari lesioak baleude erditze baginalean

Episodio errekurteak

Zesarea erditze momentuan lesio genitalak badaude

edo

Erditze baginala zesarea burutzeko arriskua oso altua bada

11. Taula. Herpes genitalaren tratamendua haurdunaldian. Iturria: Foley E et al. Management of Genital Herpes in Pregnancy. 2014.; ACOG. Management of herpes in pregnancy. ACOG practice bulletin 2007;82.

1..8.4 Herpes neonatalaren tratamendua

Herpes neonatalaren gaixotasun sakabanatua edo NSZaren kaltea badago, jaioberria bena barneko aziklobirrarekin 21 egunetan zehar tratatzea gomendatzen da. Gaixotasuna azal eta mukosetara mugatua badago, berriz, tratamenduaren iraupena 14 egunetako izaten da [151,190,193].

Herpes neonatalaren gaixotasun forma orotan bena barneko tratamendua amaitu ostean ahobideko aziklobirra 6 hilabetetan zehar mantentzea aholkatzen da. Terapia supresore horri esker, errekurteak maiztasuna murriztu eta pronostiko neurologikoa hobetu egiten da. Garrantzitsua da terapia horrek irauten duen bitartean jaioberriaren neutropenia iragankorra kontrolatzea eta aziklobirri erresistenteak diren HSBaren anduiak antzematea [143, 150, 153, 154].

Herpes neonatala	
Aldi neonatala	Aziklobirra 60 mg/kg b.b. 8 orduro 21 egun Aziklobirra 30-60 mg/kg b.b. 8 orduro 21 egun gaixotasun sakabanatua edo NSZaren kaltea badago
Aldi neonatalaren ostean	edo Aziklobirra 15-30 mg/kg b.b. 8 orduro 14 egun gaixotasun mugatuan eta Aziklobirra 300 mg/m ² a.b. 3 aldiz egunean edo 60 mg/kg/egun 4 dositan 6 hilabetetan zehar

12. Taula. Herpes neonatalaren tratamendua. Iturria eta moldaketa: Ramos Amador J. *Infecciones por virus del herpes simple 1 y 2. 2015; Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2015. [199,200]*

1.8.5 Immunogutxituaren tratamendua

Immunogutxituetan, GIBaren infekzioa dutenetan batez ere, HGaren lehen episodioan terapia antibiralaren eraginkortasuna neurtzen duten entsegu klinikoek datu nahikorik ez dago. Orokorrean, populazio orokorrean gomendatzen diren tratamendu pautak berdinak aholkatzen dira [193].

Errekurrentzia klinikoetan tratamenduaren iraupena gutxienez 5 egunetakoa izatea gomendatzen da eta immunogutxiagitasun larria dutenengan antibiralen dosia bikoiztu daiteke [190,193].

Gaixo hauetan ere, terapia supresoreak errekurrentzia klinikoek maiztasuna murrizten du. Hala ere, kontuan izan behar da GIBaren infekzioa dutenetan, ez dela gutxitzen GIBa zein HSB2a transmititzeko arriskua [193]. Hurrengoko taulan paziente immunogutxituetan gomendatzen diren tratamenduak agertzen dira:

Episodio errekurrenteak	
	Aziklobirra 400 mg a.b. 3 aldiz egunean 5-10 egun edo Balaziklobirra 1 g a.b. 2 aldiz egunean 5-10 egun edo Famziklobirra 500 mg a.b. 2 aldiz egunean 5-10 egun
Terapia supresorea	
	Aziklobirra 400-800 mg a.b. 2-3 aldiz egunean edo Balaziklobirra 500 mg a.b. 2 aldiz egunean (*) edo

Famziklobirra 500 mg a.b. 2 aldiz egunean

(*) Erantzun klinikorik lortzen ez bada, balaziklobirraren dosia bikoiztu daiteke eta hori nahikoa ez bada, famziklobirrarekin aldatu daiteke.

13. Taula. Immunogutxituetan herpes genitalaren tratamendua. Iturria eta moldaketa: Patel R, Alderson S, Geretti A, Nilsen A, Foley E, Lautenschlager S, et al. European guideline for the management of genital herpes, 2010. *Int J STD AIDS* 2011 Jan;22(1):1-10

1.8.6 Antibiralen aurreko erresistentzia

HGa duten paziente gehienak aziklobirra eta bere eratorriekin egokiro tratatzen dira. Aitzitik, klinika iraunkorra, sakabanatua eta tratamendu antibirala jaso arren errekurrentzia ugari dituzten gizabanakoek aziklobirrari erresistenteak diren HSBaren anduien infekzioa izan dezakete. Kasu berezi hauetan isolatutako birusari antibiralen aurreko sentsibilitate proba fenotipiko edo genotipikoak egin behar zaizkio.

Immunogutxituak ez diren gizabanakoetan aziklobirrari erresistenteak diren HSBen prebalentzia baxua da (%0,1-0,7) [191,201]; paziente immunogutxituetan, ordea, ohikoagoa izaten da andui erresistenteak antzematea (%3,5-10), hala nola, GIBaren infekzioa dutenetan (%3,5-7) eta organo solidoen transplantea jasotzen dutenetan (%2,5-10). Antibiralen aurreko erresistentziaren prebalentziarik altuena hezur-muinaren transplante alogenikoa jasotzen duten pazienteetan agertzen da (%30 arte) [201].

Erresistentzia garatzen den kasuen %95ean, aziklobirraren aurreko erresistentzia TK kodetzen duen genearen mutazioari zor zaio. Entzima hau ez da HSBaren erreplikaziorako ezinbestekoa eta birusen gehiengoa tartekatze edo delezioen bidezko TK-negatibo mutanteak (ekintza entzimatikorik gabekoak) edo TK-partzial mutanteak dira. Azken hauetan, mutazio puntualak direla medio, nukleosido naturalen eta antibiralen fosforilazioa murrizten da [202]. Aziklobirrari erresistenteak diren mutanteak TK birala behar duten beste antibiralei ere erresistenteak dira, pentziklobirra kasu. Hala ere, fosforilazioa behar ez duten farmakoei sentsibleak izaten jarraitzen dute, esate baterako, foskarnet eta zidofobirrari. Foskarneta aktiboa izateko ez du alde aurretik fosforilatua izan beharrik eta zidofobirra zeluletako entzimei esker fosforilatzen da eta ez birusaren fosforilasi bidez. Orokorrean, aziklobirrari erresistenteak diren TK mutanteek birulentzia, latentzia eta berraktibatze gaitasuna ahulduta izan ohi dute [191].

Noizean behin, DNA polimerasaren mutazioek antibiralen aurreko erresistentziaren kausa dira, eta kasu honetan, aziklobirra, pentziklobirra, foskarneta eta zidofobirra baliogabetu egiten dira. DNA polimerasaren *pol* genea ezinbestekoa da birusaren erreplikaziorako, eta mutazioak, beraz, selektiboagoak dira. Gainera, badirudi *pol* genearen zenbait mutazioei esker, antibiral

batzuei erresistentzia eta beste batzuen aurreko sentsibilitatea edo hipersentsibilitatea garatzen dela [191].

HSBaren aurkako aktibitate antibirala era kuantitatiboan neurtzeko metodo fenotipikoak erabiltzen dira. Horretarako birusaren hazkuntza aztergai den farmakoaren kontzentrazio gorakorretan burutzen da. Plaken eraketa murriztearen entsegua aukerako metodoa da eta HSBa aztertu beharreko antibiralarekin batera zelula-lerro batean inkubatu ostean, hazitako plaka biralak zenbatzean datza. Plaka biralen murrizketak kolorimetriaz edo mikroskopiaz neurtu daiteke. Birusaren TK aktibitatearen neurketa, ordea, autorradiografiak burutzen da. Metodo honetan isotopo erradioaktibo batekin (tritioa, H³) markatutako timina duen hazkuntza medioa erabiltzen da. Erreplikazio birala gertatzeko inkubazio-aldi baten ostean, infektaturiko zelula-lerroa errebelatu egiten da emultsio fotografikoz argazki-plaka batean. Ondoren, nukleotido erradioaktiboari dagozkion puntuak zenbatzen dira [201].

TK edo DNA polimerasa kodetzen duten geneetan mutazioak antzemateko metodo genotipikoak erabiltzen dira. Lortutako emaitza kualitatiboak interpretatzea zaila izaten da, TK genearen polimorfismo anitza eta erresistentzia biralarekin erlazionaturiko mutazioak bereizteko ezagutza handia behar delako [191,201]. Gaur egun, antibiralen aurreko erresistentzia eragiten duten mutazio berriak identifikatzen jarraitzen da [202].

Antibiralei erresistenteak diren HSBaren infekzioen tratamendu aukerak hurrengokoak dira:

Antibiralen aurreko erresistentzian tratamendua

Sistemikoa

Foskarnet 40-80 mg/kg b.b. 8 orduro 2-3 aste edo sendaketa klinikoa lortu arte

Zidofobir 5 mg/kg b.b. astero 2-3 aste edo sendaketa klinikoa lortu arte

Topikoa

Imikimod %5 gela egunean behin 5 egun

Zidofobir %1 gela egunean behin 5 egun (*)

Foskarnet %2,4 2 aldiz egunean sendaketa klinikoa lortu arte (*)

Trifluridina 8 orduro sendaketa klinikoa lortu arte (*)

(*) Konposatu topiko hauek prestakuntza farmazeutiko espezifikoak dira.

14. Taula. Herpes genitalaren tratamendua nukleosidoen analogoen aurreko erresistentzian. Moldaketa: Patel R et al. *European guideline for the management of genital herpes*, 2010. *Int J STD AIDS* 2011 Jan;22(1):1-10. Workowski KA et al. *Sexually transmitted diseases treatment guidelines (2015)*. *Reproductive Endocrinology* 2015;3(64):27-32. Andrei G et al. *Herpes simplex virus drug-resistance: new mutations and insights*. *Curr Opin Infect Dis* 2013 Dec;26(6):551-560.

1.8.7 Molekula antibiral berriak

Gaur egun, HSBaren infekzioari aurre egiteko garapen-fasean dauden bi molekula berri daude [203]. Amenamebir (ASP2151) eta pritelibir konposatuak birusaren erreplikaziorako ezinbestekoa den helikasa-primasa entzimaren inhibitzaileak dira. Entzima hau TK edo DNA polimerasari erresistenteak diren HSBaren anduiak tratatzeko iturri molekular egokia da. Aipaturiko antibiral berriak entsegu klinikoetako III eta II faseetan daude, hurrenez hurren. Momentuz, eskrezio biralaren murrizketarako eta HG errekurrentea duten pazienteetan sintomen iraupena laburtzeko eraginkorrak direla erakutsi dute [204,205].

1.8.8 Informazio eta aholku medikua

HGaren diagnostiko eta tratamenduaren momentuan bai pazienteari eta bai, nahi izanez gero, bere bikotekide edo kontaktu sexualei ere, hurrengoko datu eta aholkuak azaldu behar zaizkio [190,193]:

- Gaixotasunaren historia naturala, aldeztatik jakin ezin diren errekurrentzien agerraldiei erreparatuz–batez ere infekzioa HSB2ak eragin duenean– eta eskrezio biral asintomatikoa zer den azalduz.
- Infekzioaren aldien eta gaixotasunaren eboluzioaren araberako tratamendu pautak eta aukerak ezberdinak.
- Eskrezio biral asintomatikoan HSBa transmititzeko arriskua, batez ere primoinfekzioaren osteko lehen urtean.
- HSBaren infekzioa duten emakumeetan jaioberriari birusa transmititzeko eta herpes neonatala eragiteko arriskua.
- Bikotekide edo kontaktu sexualei HGari buruzko informazioa eta euren egoera serologikoa ezagutzeko posibilitateak jakinaraztea.
- Prebentzio-neurrien mugak ezagutzea, gizonezkoen preserbatiboa edo antibiralak hartzea, kasu.

1.9 Prebentzio-neurriak

HGa ekiditeko prebentzio-neurriak bestelako STGen antzekoak dira eta sexu segurua sustatzea ezinbestekoa da. Genitaletan edo aho inguruan lesioak behatzen badira edo gaixotasunaren ohiko sintomak sumatzen badira sexu jarduna saihestea komeni da sendaketa gertatu arte [72,112].

Prebentzio-neurri fisikoei dagokienez, gizonezko zein emakumezkoen preserbatiboa era egokian erabiltzeak HSBaren transmisio arriskua gutxitu egiten du [206,207], baina ez du guztiz deuseztatzen. Barrera metodoen babesetik at geratzen diren gorputzeko zonaldeak, nahiz eta lesiorik ez aurkeztu, infekzio-iturriak izan daitezke [208]. Bestalde, gizonezkoen erdaintzuzak ez du HSBaren infekzio genitala izateko arriskua guztiz murrizten [209,210].

Neurri kimikoei dagokienez, era supresorean antibiralak hartzeak partzialki gutxitzen du [194] infekzioa transmititzeko arriskua bikotekide edo kontaktu sexual serodiskordanteetan, kontaktu sexual anitzak dituztenetan eta gizonezko homosexualetan [190]. Azkenik, azken hamarkadetan, zenbait mikrobizida topiko baginal ikertu izan dira, esate baterako, HSBa inaktibatzen duten surfaktanteak edo detergenteak, baginako immunitate lokala sustatzen duten produktuak eta birusaren atxikidura eta fusioa zelula epitelialetara ekiditen duten konposatuak [211]. Tenofobirra gela %1ean, emaitza onuragarri gehien erakutsi dituen mikrobizida topikoa da. Orain dela gutxi, Hegoafrikako emakumeek parte hartu duten entsegu kliniko batean, koito inguruan tenofobir topikoaren aplikazioa eraginkorra izan da HSB2aren infekzio genitala saihesteko. Gainera, mikrobizida hau erabilgarria izan zitekeen beste STG biralak ekiditeko [212].

1.9.1 Txertaketa

Azken hamarkadetan, HSBaren bi moten sekuentziazio genomikoak eta infekzioaren edota erreurrentzien prebentziorako antigorputz neutralizanteen eta TLen erantzuna hobeto ezagutzeak ahalbidetu dute HSBaren aurkako txertoak garatzea. Txerto hauek HGa prebenitu eta tratatzeko helburua dute.

Txerto prebentiboek ostalariaren babes immunea eragiten dute birusaren eraginpean jarri aurretik. Txerto hauek, beraz, harreman sexualak izan ez dituzten nerabeei zuzenduta daude. Hala ere, HSBaren bi moten aurreko babesa eskaintzen duten txertoak adin txikiagoko populazioarentzat onuragarriak izan zitezkeen, HGa saihesteaz gain HSB1aren bestelako ehun eta organoen infekzioa ekidituko luketelako. Txerto prebentiboek sustatutako erantzun immune nagusia humoralak izan behar du [213].

Txerto terapeutikoei HSBaren infekzioa duten gizabanakoen sistema immunea suspertzen dute, HGaren erreurrentzien maiztasuna eta eskrezio biral asintomatikoa

murrizteko asmoz. Txerto mota hauek, beraz, HSBaren infekzioa dutenei—seropositiboak edo isolamendu birala dutenak— zuzenduta daude. Txertaketa terapeutikoak erantzun immune zelularra indartu behar du [213,214].

HSBaren aurkako txertaketa sistematikoari esker, banakako eta taldeko onurak lortuko lirateke, infekzio genitala izateko arrisku orokorra murriztuz (15. taula).

	Txerto prebentiboak	Txerto terapeutikoak
	HSB2aren arriskua duten	HSB2aren seropositiboak
Populazio xedea	seronegatiboak Nerabeak (*) Haurdunak	Nerabeak eta helduak Haurdunak
Helburua	Infekzioaren prebentzioa edo gaixotasunaren larritasuna murriztea	Infekzioa transmititzeko arriskua eta gaixotasunaren larritasuna murriztea
Aztertutako irizpideak	Infekzioa (serokonbertsioa) Gaixotasuna	Genitaletako jariaketa birala Errekurrentzia klinikoak Eskrezio biralaren murrizketa
Banakako onurak	Infekzioaren arriskua murriztea Eragin psikosozial negatiboa deuseztea GIBaren infekzio arriskua murriztea	Errekurrentzia klinikoen murrizketa Bikote edo kontaktu sexualei transmititzeko probabilitatea murriztea
Taldeko onurak	Transmisio-katea oztopatzea Transmisio bertikala murriztea Osasun gastuaren gutxitzea	Osasun gastuaren gutxitzea GIBaren infekzio arriskua murriztea Transmisio-katea oztopatzea Transmisio bertikala murriztea

(*) Txertoak HSB1aren infekzioa ekiditen badu, populazio xedea haurrak izan daitezke ere.

15. Taula. *Herpes genitalaren aurkako txerto prebentibo eta terapeutikoak. Iturria eta moldaketa: Johnston C et al. Current status and prospects for development of an HSV vaccine. Vaccine 2014;32(14):1553-1560.; Deal CD. HSV Vaccine Development: Current Progress and Future Directions. 2015. [215]*

1990eko hamarkadaz geroztik txerto prebentibo eta terapeutikoak garatzeko estrategia ezberdinak erabili izan dira, hala nola, glikoproteina purifikatuen edo errekonbinanteen azpiunitateak eta txerto bizi indargetuak [214]. Txerto hauetako bat, gD2 glikoproteinaren azpiunitate errekonbinantez eta MPL eta aluminio osagai laguntzaileez osatutakoa, *Herpevac* deritzon entsegu klinikoan aztertua izan zen. Lorturiko emaitzek aditzera eman zuten txertoak erantzun immune garrantzitsua eragiten zuela, eta beraz, eraginkorra izan zen emakume seronegatibo bikoitzetan —HSB1aren eta HSB2aren aurkako antigorputzik gabe— infekzioa

saihesteko. HSB1aren aurkako antigorputzak zituzten emakumezkoetan eta gizonezkoetan, berriz, ez zuen inolako babes immunologikorik eragin [216-218].

Txertoa	Laguntzailea	Fasea	Gizabanakoak Txerto prebentiboak	Emaitzak
Glikoproteina purifikatuak				
gB, gC, gG, gE, gD	Bat ere	I	HSB2 seronegatiboak (N=22)	Segurua
gB, gC, gG, gE, gD	Bat ere	II	HSB2 seronegatiboak, bikote diskordanteak (N=161)	gB2 eta gG2 aurkako immunogenizitate ahula Ezberdintasunik ez plazeboarekin alderatuz
Azpiunitate errekonbinanteak				
gD2, gB2 (Chiron)	MF-59	I/II	HSB2 seronegatiboak (N=137)	Segurua. Infekzio naturalean lorturiko antigorputz-maila berdina edo altuagoa
gD2, gB2 (Chiron)	MF-59	III	HSB2 seronegatiboak, bikote diskordanteak (N = 531); STGen kliniketako pazientek (N=1862)	Eraginkortasunik ez
gD2 (Herpevac)	MPL- aluminioa	II	HGaren klinikarik gabe (N=7460)	Segurua. Infekzio naturalean lorturiko gD2 aurkako antigorputz-maila altuagoa
gD2 (Herpevac)	MPL- aluminioa	III	Bikote diskordanteak: HSB1/HSB2 negatiboak (N=847) eta HSB2 negatiboak (N=1867)	Emakume seronegatibo bikoitzetan eraginkorra baina eraginkortasunik gabekoa emakume HSB1 seropositiboetan eta gizonezkoetan
gD2 (Herpevac)	MPL- aluminioa	III	Emakume seronegatibo bikoitzak (N=8323)	HSB1aren aurka eraginkorra baina ez HSB2aren aurka
Besteak				
gD2 DNA plasmidoa	Bat ere	I	HSB2 seronegatiboak (N=62)	Segurua. gD2 aurkako TL erantzuna dosi maximoa jaso zuen taldean
HSP-70/gB mugatua	Giza HSP-70	I	Seronegatibo bikoitzak, HLA-A*0201 (N=19)	Segurua. Aldaketa immunologikorik ez

Txerto terapeutikoak				
Inaktibatua				
HSB1 azpiunitatea		II/III	Herpes errekurrentea (N=42) >1 urteko infekzioa duten HSB2	Ezberdintasunik ez plazeboarekin alderatuz Segurua. Erantzun immune zelular eta humoralak.
HSB1aren birioi eratorria	Bat ere	II/III	seropositiboak eta urtean > 6 errekurrentziekin (N=316)	Errekurrentzien maiztasunaren murrizketa esanguratsurik ez baina bai larritasun klinikoarena
Azpiunitate errekonbinanteak				
gD2	MPL- aluminioa	II	HSB2 seropositiboak urtean 4-14 errekurrentziekin (N=98)	Eraginkorra errekurrentzien maiztasunaren murrizketan
gD2, gB2	MF-59	II	HSB2 seropositiboak urtean 4-14 errekurrentziekin (N=202)	Eraginkorra larritasunaren, iraupenaren eta lehenengoko errekurrentzia izan arteko denboraren murrizketan baina ez errekurrentzien maiztasunaren murrizketan
Bizi indargetuak				
gH genearen delezioa duen HSB2	Bat ere	III	HSB2 seropositiboak urtean > 6 errekurrentziekin (N=485)	Ezberdintasunik ez plazeboarekin alderatuz
ICP10ÄPK (UL39 delezioa)	Bat ere	I/II	Urtean > 5 errekurrentziekin (N=32)	Errekurrentzien maiztasunaren murrizketa

16. Taula. Herpes genitalaren aurkako antzinako txerto prebentibo eta terapeutikoak. Iturria eta moldaketa: Johnston C et al. Current status and prospects for development of an HSV vaccine. *Vaccine* 2014;32(14):1553-1560.

Gaur egun, zenbait ikerlan-talde entsegu klinikoetako I edota II faseetan dauden hautagaiak diren txertoak ebaluatzen ari dira. Txerto horiek indikazio terapeutikoa dute, hau da, HG errekkurrentea duten gizabanakoetan aztertzen dira eta txertoaren administrazioari loturiko kontrako efektuak eta eskrezio biralaren murrizketa neurtzea helburu dute [219].

Gen-003 txertoak gD2 azpiunitate errekonbinatuak eta ICP4 ditu osagai gisa. Azken molekula horrek, M2Matrix® laguntzaile indartsuarekin batera, CD8⁺ TLen erantzun immune zelularra eragiten du. Oraingoan, txerto honen azterketa II fasean dago eta HSBaren genitaleko jariatzea %50a murrizten dela erakutsi du. II fasean dagoen beste txertoa, *HerpV* deritzona alegia, HSB2aren 32 peptido antigenikoz, talka termikoaren 70 proteinaz eta QS-21 laguntzaileaz osatuta dago eta eskrezio birala %15 gutxitu du. Beste txerto baten konposaketa DNA plasmidoak (gD/UL46/UL4) eta Vaxfectin® laguntzaileak osatzen dute [220]. Azkenik, *HSV529* txertoan genetikoki eraldatutako HSB2aren anduia aurkitzen da eta bere helburua birusaren erreplikatzeko gaitasuna ahuldu edo desagertaraztea da. Txerto bizi indargetu bat denez gero, gizakietan erabiltzeko guztiz segurua izan behar du. Hori dela eta, entsegu kliniko bateko I fasean, kontrako efektuen agerpena neurtu zen infektaturiko eta infektatu gabeko gizabanakoetan. Beste entsegu kliniko batean, ostera, parte hartzaile seropositiboak biltzen ari dira balaziklobirra pautu supresorean eman ostean txertoaren eraginkortasuna baloratzeko [214,219-221] (17. taula).

Entsegu klinikoetan dauden txertoak				
Txertoa	Laguntzailea	Fasea	Gizabanakoak	Ebaluatutako irizpide nagusia
gD2-ICP4 azpiunitateak (GEN-003)	M2 Matrix®	II	> 1 urteko infekzioa eta urtean 3-9 errekurrentzia	Eskrezio birala
HSB2aren 32 peptidoak eta HSP-70 (HerpV)	QS-21	II	HSB2 seropositiboak eta urtean 1-9 errekurrentzia	Eskrezio birala
DNA gD/UL46/UL4 plasmidoa (SD2-Vaxfectin)	Vaxfectin®	I/II	≥ 1 urteko infekzioa eta urtean 2-9 errekurrentzia	Segurtasuna Eskrezio birala
UL5/UL29 mutazioa duen HSB2 (HSV529)	Bat ere	I	HSBaren infekzioa dutenak eta ez dutenak	Segurtasuna
UL5/UL29 mutazioa duen HSB2 (HSV529)	Bat ere	I	HSB2 seropositiboak HG errekurrentearekin	Segurtasuna Ehun genitaleko erantzun immunea

17. Taula. Herpes genitalerako entsegu klinikoetan dauden txertoak. Iturria eta moldaketa: Johnston C et al. Current status and prospects for development of an HSV vaccine. *Vaccine* 2014;32(14):1553-1560. Coleman JL, Shukla D. Recent advances in vaccine development for herpes simplex virus types I and II. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2013;9(4):729-735. WHO's Product Development for Vaccines Advisory Committee. Status of Vaccine Research and Development of Vaccines for Herpes Simplex Virus. WHO, PD-VAC 2015.

Aldi berean, esperimentuetako animalietan hautagaiak diren txerto berriak aztertzen ari dira. Konposatu hauek etorkizun handikoak dirudite, HSB1aren gB genea kodetzen duen bektorea duena edo sudur barneko aplikazioa duena, kasu [214,222] (18. taula). Oraindik orain, txerto tribalente bat garatu dute, HSB2aren gD glikoproteinaren aurkako antigorputzen ekoizpena bultzatzeaz gain, gC eta gE aurreko erantzun humoralak sustatzen duena, alegia. Azken bi molekula horiek, *Sarreran* aipatu den bezala, ostalariaren erantzun immuneari ihes egiteko gaitasuna ematen diote birusari. Fase aurreklinikoan emaitza onak azaldu ditu txerto horrek, makakoetan immunogenizitate altua eraginez eta akurien jariakin genitalatan erreplikatzeko gai den birusaren eskrezioa murriztuz [223].

Esperimentazioan dauden txertoak	
Txertoa	Fasea
ICPO mutaziodun HSB2 (ÄNLS)	
UL43, UL55, UL56, LAT mutaziodun HSB1 (HF10)	
gE deleziodun HSB2	
ã34.5, UL43.5, UL55-56 mutaziodun HSB2	
US10, US11, US12 (AD472)	
HSB2 gD gainartzaile negatiboa (CJ2-gD2)	Aurreklinikoa
Timidina kinasa mutaturia duen HSB2	
HSB2 inaktibatua MPL eta aluminioarekin	
HSB1 gB bektorea	
Sudur barneko HSB1 gB errekonbinantea	
HSB2 gD errekonbinantea	
HSB2 gD, gC, gE tribalentea	

18. Taula. Herpes genitalaren aurkako esperimentazioan dauden txertoak. Iturria eta moldaketa: Johnston C et al. Current status and prospects for development of an HSV vaccine. *Vaccine* 2014;32(14):1553-1560. WHO's Product Development for Vaccines Advisory Committee. Status of Vaccine Research and Development of Vaccines for Herpes Simplex Virus. WHO, PD-VAC 2015. Awasthi S, Hook L, Shaw C. An HSV-2 Trivalent Vaccine Is Immunogenic in Rhesus Macaques and Highly Efficacious in Guinea Pigs. *PLOS Pathogens*. 2017;13(1):e1006141.

HSBaren infekzioaren aurkako txertoak garatzea lan konplexua da oso, eta ikerlariak urte askotan zehar esfortzu handia egin arren, gaur egun oraindik ere, ez dago HGa prebenitzeko edo tratatzeko txertorik.

1.10 Azterlanaren justifikazioa

HGa munduan zabalpen gehien duen STGetariko bat da, gutxi gorabehera 500 milioi gizabanako gaixotasun honetaz kaltetuta baitaude munduan zehar. Ondorio fisiko, psikiko eta ekonomikoak izateaz gain, HGak GIBa transmititzeko arriskua handitzen du eta haurdunaldian herpes neonatalaren kausa izan daiteke. Gaur eguneko joera sozialak, demografikoak eta migratzaileak direla eta, STGak orotara eta HGa zehazki izateko arriskuan dagoen populazioak gora egiten jarraituko du [24,25].

HGaren kausarik nagusia HSB2a da, nahiz eta azken hamarkadetan HSB1aren infekzio genitalen kopurua ugartu egin den. Ohitura higienikoen hobekuntza eta familiaren guneko aldaketa sozialak direla medio, HSB1aren aho-ezpainetako infekzioa adin nagusiagoetara atzeratu da. Gertaera horiek, harreman sexualen hasiera goiztiarrekin batera, praktika orogenitalekin batez ere, HGaren aldaketa epidemiologikoa bultzatu dute [24,29,37-39].

Bi HSB motek azaleratutako HGaren gaixotasun klinikoa bereizezina da. Hala ere, funtsezkoa da infekzio genitala eragin duen HSB mota ezagutzea, transmisio-bideak, berrerritzeen maiztasuna eta birusa kutsatzeko arriskua ezberdina baita [61,78,137].

Espanian eta Euskal Autonomia Erkidegoan, informazio mikrobiologikoa errazten duten bi sistema daude, IMS eta EAEIMS, hurrenez hurren. Sistema horiek Mikrobiologiako Laborategi nagusietan lagin genitaletan isolatutako HSBaren jakinarazpenak jasotzen dituzte. Lortutako datuen arabera, azken 10-15 urteetan HG kasuen kopuruak gora egin du. Estatu mailan IMSk infekzio genitala eragin dezaketen bi HSB moten isolamenduak biltzen ditu; EAEIMSk, ordea, HSB2aren isolamenduak bakarrik, beraz, geure Autonomia Erkidegoan HGean HSB1ak duen eragina, intzidentzia-tasa eta eboluzioa ez dira ezagutzen [53,59].

HGari loturiko ezaugarri klinikoak eta arrisku-faktore sozial eta sexualak, hala nola, hezkuntza-maila, egoera zibila, joera sexuala, harreman sexualak hasteko adina, bikotekide edo kontaktu sexualen kopurua, praktika sexual motak, antisorgailuen erabilera, bestelako STGen aurrekariak, etab. seroprebalentzia ikerlanetan aztertuak izan dira batez ere [31,37,54-56,58]. Lagin genitaletan HSBa isolatu den gizataldeetan HGari buruzko informazio epidemiologiko esanguratsuen eta erabilgarrien lortu daiteke. Hala ere, egoera horretan egindako ikerketak urriak dira edo zaharkituak geratu dira gure ingurunean [51,52].

Arrazoi horiek direla medio eta HGaren inguruko ezagutza aberasteko asmoz, Bilbo-Basurtu Erakunde Sanitario Integratuan (Bilbo-Basurtu ESI) gaixotasun honi buruzko ikerketa epidemiologiko deskribatzailea egitea proposatu da lagin genitaletan isolatutako bi HSB moten intzidentzia eta eboluzioa ezagutzeko eta infektatutako gizabanakoen ezaugarri kliniko, epidemiologiko eta sexualak alderatzeko.

2. HELBURUAK

2.1 Helburu nagusiak

1. Herpes genitalaren azken urteetako intzidentziaren bilakaera zehaztea Bilbo-Basurtu ESI eremu geografikoan eta kaltetutako gizabanakoen ezaugarri soziodemografikoak eta praktika arriskutsuak identifikatzea.

2.2 Helburu sekundarioak

1. Lagin genitaletan herpes simple birus mota bakoitzaren proportzioa eta denboran zeharreko joera identifikatzea.
2. Herpes genitala duten pazienteen aspektu epidemiologikoak ezagutzea.
3. Herpes simple birus mota bakoitzaren ezaugarri epidemiologiko orokorrak, adierazpen eta forma klinikoak, praktika eta profil sexualak eta transmisio-bideak bereiztea.
4. Herpes genitalarekin erlazionaturiko STG ohikoenak aztertzea.
5. Herpes genitalaren diagnostikorako proba serologikoak baloratzea eta diagnostikatutako infekzioaren etaparekin alderatzea.
6. Herpes genitalarekin erlazionaturiko arrisku-faktoreak ebaluatzea eta faktore horien arabera infekzioa izateko probabilitatea azaltzea.

3. MATERIALA ETA METODOLOGIA

3.1 Ikerketaren diseinua

2004ko urtarrila eta 2015eko abendua bitartean, Bilbo-Basurtu ESIan dauden STGen kontsultetan zaindutako pazienteen lagin genitaletako herpes simple birusen isolamenduak eta ezaugarri soziodemografikoak eta sexualak aztertzeko, ikerketa epidemiologiko deskribatzaile erretrospektiboa diseinatu da.

3.1.1 Ikerketaren lagina

Aipaturiko ikerketa denbora-tartean Bilbo-Basurtu ESIko bi STGen kontsultetan, hau da, Basurtu Unibertsitate Ospitalean eta Bombero Etxaniz osasun-zentroan, zaindutako pazienteak bildu dira. Paziente horien lagin genitaletako herpes simple birusen isolamenduak, hazkuntza biralaz edo mikrobiologia molekularraz, Basurtu Unibertsitate Ospitaleko Mikrobiologia Kliniko eta Infekzioaren Kontroleko Zerbitzuaren laborategian burutu dira. STGen kontsultek osasun-estaldura eskaintzen diote Bilbo Hiriko populazioari, zeinak azterketa aldian, batezbesteko 349.150 biztanle izan dituen (Iturria: Eustat web gunea: www.eustat.es).

Ikerketan bildutako pazienteak Basurtu Unibertsitate Ospitaleko Mikrobiologia Kliniko eta Infekzioaren Kontroleko Zerbitzuaren laborategiko OMEGA[®] programarako InfOmega[®] (3.2 bertsioa) datu-basean egindako bilaketaren bidez lortu dira.

Bilaketa horretarako, kontuan hartu dira 2004ko urtarrilaren 1etik 2015eko abenduaren 31 arteko bi STGen kontsultetan jatorria zuten lagin genitaletako herpes simple birus bi moten isolamenduak. Ikerketarako kontuan hartu diren laginak zonalde genitaleko azal eta mukosetako lesioak—genitalak, uzkia eta eremu perianala, gluteoak, bizkarra eta izterrak— nerbio trigeminoak inerbaturiko aurpegiko zonaldea, eta pazienteen praktika sexualen arabera, exudatu uretralak, zerbikalak, ondestekoak eta faringeoak izan dira.

InfOmega[®] datu-basean erabilitako bilaketarako irizpideak hurrengokoak izan dira:

Mikrobiologia Modulua					
Data	01/01/2004 eta 31/12/2015 bitartean				
	Kodea	Definizioa			
Proba	1228	Hazkuntza birala			
	1804	Herpes simple birusen PCR			
Mikroorganismoa	HSV1	1 motatako herpes simple birusa			
	HSV2	2 motatako herpes simple birusa			
Zerbitzua	MICC	Basurtu	Unibertsitate	Ospitaleko	STGen
		kontsulta			
Helmuga	DSVS	Bombero	Etxaniz	osasan-zentroko	STGen
		kontsulta			

Modulu Orokorra (mikrobiologia molekularrerako soilik)					
Data	01/01/2004 eta 31/12/2015 bitartean				
	Kodea	Definizioa			
Proba	9132	1 motatako herpes simple birusaren DNA			
	9133	2 motatako herpes simple birusaren DNA			
Emaizta	P	Positiboa			
Zerbitzua	MICC	Basurtu	Unibertsitate	Ospitaleko	STGen
		kontsulta			
Helmuga	DSVS	Bombero	Etxaniz	osasan-zentroko	STGen
		kontsulta			

19. Taula. InfOmega® datu-basean erabilitako bilaketaren irizpideak.

3.1.2 Ikerketaren aldagaiak

Ikerketa burutzeko aukeratu diren aldagaiak Bilbo-Basurtu ESiko bi STGen kontsultetan gordetzen diren paperezko historia klinikoetatik abiatuta lortu dira eta Excel® formatuan sorturiko datu-basean antolatu eta elkartu dira. Pazientearen historia klinikoaren parte den Orri Epidemiologikoan agertzen dira bildutako daturik nagusienak (I eta II Eranskinak).

Paziente bakoitzarentzako eta aipaturiko ikerketaren denbora-tartean, datuen bilketa lagin genitaletan herpes simple birusaren lehen isolamenduaz geroztik burutu da. Birusaren lehen isolamendu hori herpes genitalaren *oraingo episodio* moduan islatu da.

Jarraian ikerketarako erabili diren aldagaiak deskribatzen dira.

3.1.3 Ezaugarri soziodemografikoak eta sexualak

- Sexua: gizonezkoa edo emakumezkoa.
- Adina: oraingo episodioan pazienteak duen adina.
- Jaioterria: Espainia, Europa, Amerika, Afrika eta Asia.
- Hezkuntza-maila: oinarrikoa, ertaina edo goi-mailakoa.
- STGen kontsulta: Basurtu Unibertsitate Ospitalea edo Bombero Etxaniz osasun-zentroa.
- Jatorria: pazienteak kontsultetara bere borondatez edo espezialitate mediku batetik bidalita, hau da, Atentzio Primarioa, Larrialdiak, Ginekologia eta Obstetria, Dermatologia edo beste batzuetatik eratorria den esan nahi du.
- Kontsultaren zioa: sintomatikoa pazienteak sintomak azaltzeagatik kontsultara joan bada edo asintomatikoa sintomarik izan ez badu. Azken kasu honetan kontsultara oraingo episodioan joatearen arrazoia zehazten da:
 - Borondatezko kontrola
 - Promiskuitatearengatik kontrola
 - Sendaketaren kontrola
 - STG batekin kontaktua
 - Arriskuko harreman sexuala
 - Proba batean positibo emateagatik STGen protokoloa
- Pazienteak esandako edo bere historia klinikoan azaldutako STG kliniko edo mikrobiologikoen aurrekariak:
 - Bat ere
 - GIBaren infekzioa
 - B hepatitis
 - C hepatitis
 - Luesa
 - *N. gonorrhoeae*
 - *C. trachomatis*
 - *Trichomonas vaginalis*
 - Kondiloma akuminatuak: kokapena (bulban, zakilan, uzkialdean, bata eta bestean, beste batzuk) eta papilomavirus mota (arrisku altukoa, arrisku baxukoa edo biak) zehaztuz.

- Emakumezkoetan zerbixeko aldaketa zitologikoa: aldaketa (SIL-LG, SIL-HG, kartzinoma) eta papilomavirus mota (arriku altukoa, arriku baxukoa edo biak) zehaztuz.
- Besteak: kandidiasi genitala, *G. vaginalis*, *Mycoplasma hominis* infekzioa, *Ureaplasma urealyticum* infekzioa, *Streptococcus agalactiae* infekzioa, *Molluscum contagiosum*, sarna, pubis-zorriak.
- Joera sexuala: heterosexuala, homosexuala edo bisexuala.
- Ohiko praktika sexualak: genitala, orala edota anala.
- Azken 12 hilabeteetako bikotekide edo kontaktu sexualen kopurua: bat ere, 1, 2-5, 6-10, 11-20 edo 20 baino gehiago.
- Azken harreman sexuala: oraingo episodiotik atzera (15 egun baino gutxiago, 15 egun-hilabete 1, 1-3 hilabete, 3-6 hilabete, 6 hilabete-urte 1 edo urte bat baino gehiago).
- Antisorgailuak:
 - Bat ere
 - Hesi-metodoak: preserbatiboa
 - Antisorgailu hormonalak: ahobidekoa, baginala (eraztun baginala), transdermikoa (txaplata), larruazalazpikoa (inplante hormonala)
 - Umetoki-barneko antisorgailuak: umetoki-barneko gailua (UBG)
 - Antisorgailu kirurgikoak: emakumeena (tronpen lotura) eta gizonena (basektomia)
 - Ez da egokia: pazienteak harreman sexualik izan ez duenean.
- Preserbatiboaren erabilera praktika sexual genital, oral edota analetan: ohikoa, aldizkakoa edo inoiz ere.
- Oraingo episodioa baino lehenagoko GIBaren infekzioaren egoera: ezezaguna, GIBaren aurreko serologia negatiboa, GIBaren aurreko serologia positiboa, GIBaren diagnostikoa oraingo episodioan.
- Profil sexuala: prostituzioan aritzea, prostituzioa erabiltzea, prostituzioan aritzen den bikotekide egonkorra izatea, prostituzioan aritu izanaren aurrekaria, bikotekide egonkorrarekin harreman sexualak izatea, noizbehinkako kontaktu sexualarekin harreman sexualak izatea, GIB positiboa den bikotekide egonkorrarekin harreman sexualak izatea, GIB positiboa den kontaktuarekin harreman sexualak izatea, odol-transfusioaren aurrekaria, droga parenteralen drogazalea izatea, droga parenteralen drogazale ohia, droga parenteralen drogazalea den bikotekide egonkorrarekin

harreman sexualak izatea, droga parenteralen drogazalea den kontaktuarekin harreman sexualak izatea.

- Aurrekari obstetrikokoak emakumezkoetan: haurdunaldi kopurua, eragindako edo berezko abortuaren aurrekariak.

3.1.4 Ezaugarri kliniko eta terapeutikoak

- Sintoma eta zeinuak: asintomatikoa, xixku eta ultzera mingarriak, disuria, pruritoa, sumina, iztaietako linfadenopatia, dispareunia, leukorrea, proktitisa, sukarra edota ondoeza orokorra edo bestelako sintomak.
- Azterketa fisikoa: aldaketarik ez, xixku eta ultzera mingarriak, supurazioa, bulbobaginitisa, zerbizitisa, balanopostitisa, meatitisa, leukorrea, iztaietako linfadenopatia edo bestelako zeinuak.
- Sintomatologiaren iraupena: egun-tarteetan adierazita (0-4, 5-10, 11-15, 15 baino gehiago).
- Antibioterapiaren aurrekariak: printzipio aktiboa zehaztuz (ezezaguna, antibirala, antifungikoa, antibiotiko topikoa, betalaktamikoa, makrolidoa, tetraziklina, kinolona, fosfomizina, metronidazola, kotrimoxazola edo konbinaketa) eta arrazoi espezifikatuz (ezezaguna, arnasbideen infekzioa, infekzio gastrointestinala, gernubidearen infekzioa, infekzio genitala edo STG, azal eta ehun bigunen infekzioa, hortzetako infekzioa edo automedikazioa).
- Lesio herpetikoen aurretiko kontaktua: oral, genitala edo ezezaguna.
- Transmisio-bide eta mekanismorik probableena: babestu gabeko bide baginal, oral edo analen harreman heterosexualak, homosexualak edo bisexualak.
- Herpes simple birusari positiboa den lagin mota: azal edo mukosako lesioa, exudatu uretrala, zerbikala, baginala, ondestekoa edo faringeoa.
- Azal eta mukosetako lesioen laginen kokapen anatomikoa.
- Adierazpen klinikoak, aurrekariak eta proba mikrobiologikoen emaitzak kontuan hartuz, diagnostikaturiko infekzioaren etapa: primoinfekzioa, lehen episodio ez primarioa edo berreritzea.
- Jasotako tratamendua: bat ere, aziklobirra, famziklobirra edo balaziklobirra, tratamenduaren iraupena egun-tarteetan espezifikatuz.
- Gaixoaren eboluzioa eta urteko berreritzeen kopurua: oraingo episodioaren eboluzioa onuragarria edo kaltegarria izan den azalduz eta urteko berreritzeen kopurua (bat ere, 1, 2-4, 6 edo 6 baino gehiago).

- Berreritze bakoitzaren serotipoa: aurreko episodioarekin bat datorren edo ez azalduz eta bat ez badator berreritzearen serotipoa zein den espezifikatuz.
- Jasotako tratamendu supresorea: oraingo episodioa baino lehen edo geroago jaso den determinatuz.
- Oraingo episodioaren diagnostiko mikrobiologikoaren data (hilabetea).
- Oraingo episodioarekin batera eta honen ondoren, klinikoki edo mikrobiologikoki diagnostikaturiko bestelako STGak:
 - Bat ere
 - GIBaren infekzioa
 - B hepatitis
 - C hepatitis
 - Luesa
 - *N. gonorrhoeae*
 - *C. trachomatis*
 - *T. vaginalis*
 - Kondiloma akuminatuak: kokapena (bulban, zakilan, uzkialdean, bata eta bestean, beste batzuk) eta papilomavirus mota (arrisku altukoa, arrisku baxukoa edo biak) zehaztuz.
 - Emakumezkoetan zerbixeko aldaketa zitologikoa: aldaketa (SIL-LG, SIL-HG, kartzinoma) eta papilomavirus mota (arrisku altukoa, arrisku baxukoa edo biak) zehaztuz.
 - Besteak: kandidiasi genitala, *G. vaginalis*, *M. hominis* infekzioa, *U. urealyticum* infekzioa, *S. agalactiae* infekzioa, *Molluscum contagiosum*, sarna, pubis-zorriak.

3.1.5 Ezaugarri mikrobiologikoak

- Aipaturiko laginetan buruturiko proba mikrobiologiko zuzenak:
 - Hazkuntza birala
 - Mikrobiologia molekularra
 - Bi teknikak
- Herpes single birusaren tipaketa eta berreritzeetako isolamenduekin bat etortzea.
- Oraingo episodioaren emaitza serologikoa: herpes single birus mota bakoitzaren IgM edo IgG antigorputzen emaitza positiboa edo negatiboa.

3.1.5.1 Laginen prozesatzea

Aipaturiko bi STGen kontsultetan, pazienteen lagin ezberdinak UTM™ (Copan Diagnostics, Murrieta, AEB) garraio medio unibertsaletan bildu ziren eta Basurtu Unibertsitate Ospitaleko Mikrobiologia Kliniko eta Infekzioaren Kontroleko Zerbitzuaren laborategian prozesatu ziren. Basurtu Unibertsitate Ospitaleko laginak jaso ziren egun berean landu ziren laborategian eta Bombero Etxaniz osasun-zentrotik eratorritakoak, berriz, 4 °C-tako tenperaturan mantendu eta garraiatu ziren laborategira heldu arte.

3.1.5.2 Metodo mikrobiologiko zuzenak

Ikertutako denboran zehar herpes genitala mikrobiologikoki baieztatzeko proba diagnostiko nagusia hazkuntza birala izan da. Teknika mikrobiologikoen aurrerapen teknologikoari esker, 2009. urtetik aurrera azal eta mukosetako lesioen eta exudatuaren laginetan herpes simple birusa detektatzeko mikrobiologia molekularra erabiltzen hasi zen. Proba diagnostiko hauek hazkuntza birala negatiboa izan den laginetan burutu izan dira.

3.1.5.2.1 Hazkuntza birala hodi konbentzionalen

3.1.5.2.1.1 Hodi konbentzionalen prestaketa

Hodi konbentzionalen zelula-hazkuntza prestatzeko Falcon flaskoetan zeuden Vircell® etxearen (Vircell, Granada, Espainia) MRC-5, A549 eta Vero zelula-lerroen tripsinizazioa burutu zen. Horretarako, Falcon flaskoen media dekantatu eta tripsina-EDTA (Lonza, Verviers, Belgika) soluzioaren 10 ml gehitu ziren.

Flaskoak 10 minututan zehar 37°C-tan inkubatu ostean, gomazko erraboila eta pipeta bat erabiliz, media xurgatu eta bota egin zen behin eta berriz, likidoaz hazkuntzaren gainazala kolpatuz, zelulak askatzeko eta esekidura homoginoa lortzeko helburuarekin.

Mikroskopia alderantzikatuaz zelulak piknotizatzen eta askatzen hasten zirela ikustean, tripsinizazioa gelditu egin zen. Horretarako aurretik desizoztutako eta deskonplementutako behi-serum fetala %10ean (Teknovas, S.A., Bizkaia, Espainia) eta Minimum Essential Medium Eagle (Lonza, Verviers, Belgika) 3 ml gehitu ziren Falcon flasko bakoitzean.

Ondoren, Minimum Essential Medium Eagle, behi-serum fetala %10ean eta nahasketa antibiotikoaren 30 ml gehitu ziren (30 hodi konbentzional prestatzeko) eta esekidura horretako 1 ml banatu zen hodi konbentzional bakoitzean.

Hodi konbentzionalak 5 gradutako inklinazioa zuten tentegailuetan kokatu ziren, eta tapoiak guztiz itxi barik, 37°C-ko tenperaturan eta CO₂ %5ean zuen atmosferadun berogailuan inkubatu ziren.

Inkubazioa 24-48 orduz mantendu zen, hodian behealdean zelula geruza bateratua eratu zen arte.

Hurrengo egunean, mikroskopio alderantzikatuaz zelula geruza eratu zela behatu osten, hodian medioa aldatu egin zen. Horretarako, aurreko medioa hodia irauliz bota zen eta mantentze-medioaren 1 ml gehitu zen (MEM + behi-serum fetala %2an + nahasketa antibiotikoa) (20. taula).

Prozedura guzti hau fluxu laminarreko kanpian burutu zen eta, medioen kutsadura ekiditeko, flaskoen ahoak eta hodiak Bunsen metxeroaz garretatu egin ziren prozeduraren pausu guztietan.

	Hazkuntza medioa	Mantentze-medioa
	MEM %10ean	MEM %2an
Behi-serum fetala	50 ml	10 ml
Bitaminak ¹	5 ml	5 ml
Aminoazidoak ²	5 ml	5 ml
Glutamina ³	5 ml	5 ml
Bankomizina ⁴	250 µL	250 µL
Gentamizina ⁵	2,5 ml	2,5 ml
B Anfoterizina ⁶	-	2 ml

20. Taula. Hazkuntza eta mantentze-medioen konposaketa. 1 MEM bitaminak (Gibco™, Life Technol, S.L.); 2 Aminoazido ez-esentzialak (HyClone™, Utah, AEB); 3 L-Glutamina (Lonza, Verviers, Belgika.); 4 Bankomizina (Pfizer, Madril, Espainia); 5 Gentamizina (Normon, Madril, Espainia); 6 B Anfoterizina (Gibco™, Life Technol, S.L.)

3.1.5.2.1.2 Hodian inokulazioa

Aztertu beharreko lagina zuen MTU garraio medioaren 200 µL hodi konbentzionalan inokulatu ziren. Azal edo mukosetako lesioen laginak MRC-5, A549 eta Vero zelula-lerroetan eta exudatu uretral, zerbikal, baginal, bulbar, ondestekoa eta faringea Vero zelula-lerroan inokulatu ziren.

Hodi konbentzionalak 5 gradutako inklinazioa zuten tentegailuetan kokatu eta 37°C-ko tenperaturan eta CO₂ %5ean duen atmosferadun berogailuan inkubatu ziren 7 egunetan zehar.

3.1.5.2.1.3 Hazkuntza konbentzionalen mantenua

Hodi konbentzionalak egunero behatu ziren mikroskopio alderantzikatuaz, zelula-lerroetan herpes simple birusaren efektu zitopatikoa bereizgarriaren zeinuak (zelulen borobiltzea,

geruza zelularren haustura eta progresio azkarra) agertzen ziren ikusteko, eta hazkuntzaren kutsadura edota efektu toxikoren bat antzemateko.

Birusaren efektu zitopatikoa behatzean geruza zelularra arraspatu egin zen birusaren identifikaziorako immunofluoreszentzia burutzeko.

7 egunetako inkubazio-denboraren ostean efektu zitopatikorik aurkeztu ez zuten laginak hazkuntza biral negatibo bezala informatu ziren.

3.1.5.2.1.4 Azpikulturak edo hazkuntzen pasea

Pipeta esteril batekin geruza zelularra arraspatu egin zen emeki eta suspentsioaren 200 µL zelula-lerro berdina eta mantentze-medioa zuen hodi konbentzional berri batera pasatu ziren.

Hodi berria datu demografiko egokiekin, pasearen zenbakiarekin eta datarekin errotulatu zen.

3.1.5.2.1.5 Immunofluoreszentzia tindaketaren bidezko hazkuntza biralaren identifikazioa eta tipaketa

Herpes simple birusaren efektu zitopatikoa iradokitzailea baieztatzeko eta birus motaren tipaketa egiteko IMAGEN™ Herpes Simplex Virus (HSV) (Oxoid, Hampshire, Erresuma Batua) immunofluoreszentzia zuzena fabrikatzailearen argibideak jarraitu ziren.

3.1.5.2.1.6 Immunofluoreszentzia tindaketa zuzenaren irakurketa eta interpretazioa

Immunofluoreszentziaren portan laginen eta kontrolen putzu banak behatu ziren eta zelula-hazkuntzaren zitoplasman agerturiko sagar berde koloreko fluoreszentzia positibotzat kontsideratu zen.

Horrez gain, fabrikatzailearen argibideei jarraituz eta proba balioztatzeko, kontrol positiboan zelula fluoreszenteak behatu ziren eta fluoreszentziaren gabezia kontrol negatiboan.

3.1.5.2.2 Mikrobiologia molekularren teknikak

3.1.5.2.2.1 2009-2012 garaia

3.1.5.2.2.1.1 DNAREN ERAUZKETA

Laginen DNAREN ERAUZKETARAKO NucliSens® easyMAG® (bioMérieux) plataforma erabili zen. Aparatu honek silizearen bidezko erauzketa edo BOOM® teknologia erabiltzen du DNAREN ERAUZKETARAKO barneko kontrola erabiliz.

Fabrikatzailearen argibideak jarraituz laginen MTU garraio medioaren 100 µl-tik 60 µl eluitu lortu ziren.

3.1.5.2.2.1.2 DNAREN ANPLIFIKAZIOA ETA DETEKZIOA

DNAREN anplifikaziorako erabili ziren errektiboak Affigene® HSV 1/2 tracer (bioMérieux) etxeakoak izan ziren eta denbora errealeko PCR Stratagene MX3000P (bioMérieux) termoziklatzailean burutu zen, Affigene® analisirako softwarea erabiliz.

3.1.5.2.2.1.3 Erreaktiboaren prestaketa

Denbora errealeko PCR egiteko erabilitako Affigene® errektiboak herpes simple birusen B glikoproteina kodetzen duen genearen UL-27 zatia detektatzen duten Scorpion® zundetan oinarritzen dira.

Anplifikaziorako errektiboaren prestaketarako entzimak, zebadoreak, nukleotidoak, barneko kontrola eta magnesioa daraman Master Mix nahastura prestatu zen hodi nahasgailuan, Master Mix/magnesio proportzioa 1:1 izan zelarik.

Nahastea irabiatu ostean, laburki zentrifugatu zen eta termoziklatzailearen hodiedetan, lagin bakoitzeko, 25 µl gehitu ziren. Ondoren, eluituaren beste 25 µl jarri ziren, termoziklatzailearen hodiedetako azken bolumena 50 µl-takoa izan arte. Horrez gain, kontrol negatibo eta positiboekin zegozkien hodiak prestatu ziren.

Erreaktibo eta eluitu nahasketa hori zuten hodiak estali eta termoziklatzailean sartu ziren.

3.1.5.2.2.1.4 Anplifikazioa eta irakurketa

Termoziklatzailean hurrengoko taulan zehaztutako programa eraili zen:

Ziklo kopurua	Temperatura	Denbora
1	37°C	5 min
	95°C	5 min
45	95°C	30 seg
	60°C	1 min
1	4°C	indefinitua

21. Taula. Affigene® errektiboekin erabilitako anplifikazio programa.

Lortutako emaitzen analisi kualitatiborako atalase-zikloa (Threshold Cycle edo Ct) ezarri zen, hau da, anplifikatuaren fluoreszentzia igorpenak muga minimo bat gainditzen dueneko ziklo kopurua. FAM fluoroforoaren Ct puntua 35,0 izan zen 1 motatako herpes simple birusaren detekziorako eta 34,0 2 motatako herpes simple birusaren detekziorako; barneko kontrolerako ROX fluoroforoaren Ct 32,0 izan zen. Detekzio-muga 219 (150-389) kopia/ml izan zen.

3.1.5.2.3 2012-2015 garaia

3.1.5.2.3.1 DNAREN ERAUZKETA

Laginen DNAREN erauzketarako MagNA Pure LC 2.0® (Roche) plataforma erabili zen. Aparatu honek laginaren material genetikoa askatu eta banatzeko mikropartikula magnetikoen teknologia erabiltzen du.

Laginaren MTU garraio medioaren 200 µl eta Diagenode® (Diagenode, Liège, Belgika) barneko kontrolaren 10 µl erabili ziren. Fabrikatzailearen argibideak jarraituz 50 µl eluitu lortu ziren.

3.1.5.2.3.2 DNAREN ERAUZKETA ETA ANPLIFIKAZIOA

DNAREN anplifikaziorako erabili ziren errektiboak Diagenode® (Palex) *Herpes simplex 1 and Herpes simplex 2* etxeakoak izan ziren eta denbora errealeko PCR Eco™ Real-Time PCR System (ILLUMINA®) termoziklatzailean burutu zen, EcoStudy (ILLUMINA®) analisirako softwarea erabiliz.

3.1.5.2.3.3 Erreaktiboaren prestaketa

Denbora errealeko PCR egiteko erabilitako Diagenode® (Palex) errektiboek herpes single birusen D glikoproteina kodetzen duen genearen zati bat detektatzen dute.

20 µl-ko azken bolumena zuen anplifikazio-nahasketa prestatzeko beharrezkoak ziren kantitateak hurrengoko taulan azaltzen dira:

Erreaktiboa	Bolumena
Master Mix	12,5 µl
HSB1 eta HSB2 primer eta zunda espezifikoak	2,5 µl
Barneko kontrolaren primer eta zunda espezifikoak	2,5 µl
Ura	2,5 µl

22. Taula. Diagenode® errektiboaren anplifikazio nahasketa.

Ondoren, anplifikaziorako mikropalakaren putzu bakoitzean anplifikazio-nahasketaren 20 µl eta laginaren eluituaren 5 µl gehitu ziren, azken bolumena 25 µl izan arte. Era berean, kontrol negatibo eta positiboaren putzuak prestatu ziren.

Mikroplaka xafra itsaskorrarekin zigilatu ostean termoziklatzailean sartu zen.

3.1.5.2.3.4 Anplifikazioa eta irakurketa

Termoziklatzailean hurrengoko taulan zehaztutako programa erabili zen:

Ziklo kopurua	Temperatura	Denbora
1	50°C	2 min
	95°C	10 min
45	95°C	15 seg
	60°C	1 min
1	4°C	indefinitua

23. Taula. Diagenode® errektiboekin erabilitako anplifikazio programa.

FAM fluoroforoaz 1 motatako herpes simple birusa detektatu zen eta *yellow dye* fluoroforoaz 2 motatako herpes simple birusa, Ct puntua 30 ziklo ingurukoa izan zelarik. Barneko kontrola Cy5 fluoroforoaz detektatu zen, 27 zikloko Ct puntuarekin.

3.1.5.3 Zeharkako metodo mikrobiologikoak

3.1.5.3.1 Antigorputzen detekzioa

HSB1 eta HSB2aren aurreko IgM eta IgG motatako antigorputzen detekzioa proba immunoentzimatiko ezberdinak erabiliz buru zen.

Horretarako, pazienteei 5-10 mL odol atera zitzaizen Vacutainer® (Becton Dickinson, Sparks, AEB) hodi biltzaileetan. Lagin hauek Basurtu Unibertsitate Ospitaleko Mikrobiologia Kliniko eta Infekzioaren Kontroleko Zerbitzuaren laborategian prozesatu ziren. Basurtu Unibertsitate Ospitaleko laginak jaso ziren egun berean landu ziren laborategian eta Bombero Etxaniz osasun-zentrotik eratorritakoak, berriz, 4 °C-tako tenperaturan mantendu eta garraiatu ziren laborategira heldu arte. Laborategian seruma banatzeko eta azterketa serologikoa burutzeko Vacutainer® hodiak zentrifugatu ziren.

3.1.5.3.1.1 2005-2009 garaia

HSB1 eta HSB2aren aurreko IgM eta IgG motatako antigorputz totalak eta HSB2aren aurreko IgG motatako antigorputz espezifikoak LIAISON® (DiaSorin, Vircelli, Italia) etxearen immunokimioluminiszentzia (CLIA, chemiluminescence immunoassays) sistema automatiko eta kualitatiboaren bidez detektatu ziren. Entsegu horretan gG1 eta gG2 antigeno errekonbinante espezifikoak kokatzen dira fase solidoaren partikula magnetikoen gainazaletan. Lehenengoko inkubazioan, laginean dauden antigorputzak fase solido horretara lotzen dira. Bigarren inkubazioan, isoluminolaren eratorri batekin konjugatua dagoen arratoien antigorputz

monoklonala fase solidoari loturik dagoen HSBaren aurkako antigorputzekin erreakzionatzen du. Inkubazio-aldi bakoitzaren ostean, lotu gabe dauden soberakinak deuseztatu egiten dira garbiketa-ziklo baten bidez. Ondoren, kimioluminiszentzia erreakzioa eragiten duten errektiboak gehitzen dira.

Seinale argitsua, hau da, antigorputz-isoluminol konjugatuaren kantitatea, fotomultiplikatuzaile batean eta argiaren unitate erlatiboetan (RLU, relative light units) neurtzen da. Seinale horrek laginean dauden antigorputzen kontzentrazioa indize deritzon balore jakin batean adierazten du.

Laginaren HSBen aurkako antigorputz total eta espezifikoaren presentzia eta gabezia ezberdintzeko mugako balorea 1 indizekoa da. Balore hori kontuan hartuz, 0,9 baino indize baxuagoko balorea zuten laginak negatibotzat hartu ziren eta 1,1 baino indize altuagoko balorea zutenak, berriz, positibotzat. 0,9 eta 1,1 indizeen arteko balorea zuten laginak zalantza-koak ziren eta, kasu hauetan, fabrikatzailearen argibideak jarraitu ziren.

HSB1 eta HSB2en aurreko IgM motatako antigorputz espezifikoak Viro-Immun® (Viro-Immun Labor-Diagnostika, Oberursel, Alemania) etxeko entzimoimmunoanlisi (ELISA) metodo kualitatibo ez-automatikoaz detektatu ziren. Metodo hau poliestireno gainazalean dagoen antigenoaren eta laginaren antigorputzaren arteko erreakzioan oinarritzen da. Viro-Immun® entseguan gG1 eta gG2 antigeno purifikatu espezifikoak erabiltzen dira.

Antigenoari loturik ez dauden immunoglobulinak garbiketa-prozesu baten bidez deuseztatzen dira. Hurrengoko pausu batean giza-aurkako globulinak antigeno-antigorputz konplexuarekin erreakzionatzen du eta lotzen ez dena garbiketen bidez desagertarazten da. Lotutako globulinak TMB sustratuarekin erreakzionatzen dute, eta geldialdirako soluzioa gehitu ostean, kolore urdineko erreakzioa horitu egiten da. Kolore horiaren intentsitatea dentsitate optikoetan (DO) neurtzen da eta laginaren antigorputzen kontzentrazioarekin zuzenki proportzionala da.

Fabrikatzailearen argibideei jarraituz, kontrol negatiboaren DO eta cut-off kontrolaren DOaren batuketa ebakipuntu bezala kontsideratu zen.

3.1.5.3.1.2 2010-2015 garaia

HSB1 eta HSB2aren aurreko IgM antigorputz totalak eta espezifikoak eta HSB2aren aurreko IgG antigorputz espezifikoak ELISA metodoaz detektatu ziren, Vircell® (Vircell, Granada, Espainia) etxearen erreaktiboak erabiliz eta Freedom EVOlyzer® (Alere™ Healthcare, L'Hospitalet de Llobregat, Bartzelona) sistema automatikoan emaitza kualitatiboen irakurketa eginez.

Vircell® erreaktiboek gG1 antigeno errekonbinantea erabiltzen dute HSB1aren detekzioarako eta gG2 antigeno purifikatua HSB2aren detekzioarako. Fabrikatzailearen argibideak jarraituz, 9 baino indize baxuagoko balorea zuten laginak negatibotzat hartu ziren eta 11 baino indize altuagoko balorea zutenak, berriz, positibotzat. 9 eta 11 indizeen arteko balorea zuten laginak zalantzak izan ziren.

HSB1 eta HSB2aren aurreko IgG antigorputz totalak CLIA metodoaz Immulite 2000® (Siemens Healthcare Diagnostic, Alemania) plataforma automatikoan detektatu ziren, Siemens (Siemens Healthcare Diagnostic, Alemania) etxearen erreaktiboak erabiliz. Entsegu honek partzialki purifikatutako gG1 eta gG2 antigenoak erabiltzen ditu. Fabrikatzailearen argibideak jarraituz, CLIA teknikan erabilitako indize balore berdinak kontuan hartuz interpretatu ziren lortutako emaitzak.

3.2 Emaitzen azterketa estatistikoa

Aldagai kualitatiboen azterketa deskribatzaileko frekuentziak eta ehunekoak erabili ziren eta aldagai kuantitatiboetarako batezbestekoak eta desbideratze estandarra (DE).

Aldagai kuantitatiboen eta bi kategoriadun aldagai kategorikoen artean harremanik ba ote den jakiteko Student-en T proba erabili zen aldagai kuantitatiboek banaketa normala baldin bazuten, edo Wilcoxon-en proba ez-parametrikoa aldagaien banaketak normaltasunaren irizpideak betetzen ez bazituen. Aldagai kuantitatiboen eta bi kategoria baino gehiagoko aldagai kualitatiboen arteko konparazioa egiteko bariantzaren analisisa erabili zen normaltasunaren baldintzak betetzen baziren, edo Kruskal-Wallis-en proba ez-parametrikoa kontrako kasuetan. Aldagai kategorikoen arteko harremana aztertzeko Chi karratuaren proba edo Fisher-en proba zehatza erabili dira.

HSB2ak eragindako herpes genitalaren agerpenari loturiko faktoreak aztertzeko, lehendabizi, erregresio logistikoaren ereduak erabiliz, aldagai bakoitzaren eragina aztertu zen aldagai bakarreko analisisa burutuz. Hori egin eta gero, aldagai anitzeko erregresio logistikoaren ereduak erabili ziren aldagaiek batera HSB2ak eragindako herpes genitalarekin zuten harremana aztertzeko. Horretarako, aldagai independente moduan aldagai bakarreko analisisan $p < 0,15$

balorea izan zutenak edo klinikoki interesgarriak zirenak aukeratu ziren. Aldagai anitzeko azken ereduan esangura estatistikoa erakutsi zutenak bakarrik erabili ziren. Datu horiek odds-ratio (OR) eta %95eko konfiantza-tarteekin (KT) aurkeztu dira. Horrez gain, ereduaren aurreratego ahalmena kurbaren azpialdeko azalerarekin, AUC edo ROC (receiver operating characteristic), aztertu zen [224].

Azterketa estatistiko orotan $p < 0,05$ balorea aurkeztu zuten emaitzak estatistikoki adierazgarriak kontsideratu ziren. Datu estatistikoak SAS for Windows statistical softwarean, 9.2 bertsioa (SAS Institute, Inc., Carey, NC) aztertu ziren.

3.3 Ikerlanaren mugak

Tesi honek zenbait muga aurkezten ditu. Alde batetik, ikerlanean bildutako populazioa Bilbo-Basurtu ESiko bi STGen kontsultetan zaindutako pazienteek osatzen dute. Hori dela eta, lortutako emaitzak ez dira Bilbo hiriaren populazio orokorraren guztiz adierazgarriak. Hala ere, ikerlanaren laginaren tamaina egokia izan da aurkeztutako helburuak bete eta aurkeztu ahal izateko. Beste alde batetik, ikerlanerako sujetuen bilketa aipaturiko bi kontsultetatik bidalitako lagin positiboak kontuan hartuz burutu da. Hori dela eta, proba mikrobiologiko negatiboak izan dituzten eta herpes genitalaren susmoa izan duten gaixoak ezin izan dira ikerlan honetan aztertu. Era berean, herpes genitala baieztatzeko bidali izan diren lagin guztiak ezin izan dira determinatu eta ezta lagin horien emaitza positibo eta negatiboen arteko proportzioa ere. Bukatzeko, ikerlanaren azken hiru urteetan gutxi gorabehera, pazienteen proportzio baten segimendua galdu egin da, herpes genitalaren oraingo episodioaren osteko aldagaien informazioari dagokionez: eboluzioa, berriritze klinikoaren kopurua, etorkizuneko tratamendu supresorea eta gero STGak. Galtze horren arrazoi nagusia ikerlana eta pazienteen segimendua 2015eko abenduan bukatzea da, hurrengoko urteetan pazienteen jarraipenik burutu ezin izan delarik. Bestalde, segimendua ezin egitearen funtsezko beste arrazoi bat, herpes genitalaren diagnostikoa eta tratamendua burutu ostean eta bestelako STGak baztertu eta gero, pazienteak Atentzio Primarioaren medikuarengana bidali izana da.

3.4 Alderdi etikoak

Ikerlan epidemiologiko erretrospektibo hau pazienteen historia klinikoetan dagoen informazioa jaso eta aztertzean oinarritu da. Beraz, ez zaie patienteei inolako prozedura edo tratamendu medikorik ezarri.

Historia klinikoetatik ateratako informazio eta datu guztiak konfidentzialak dira eta osasun-esparru profesionalean eta ikerlanaren helburuak betetzeko erabili izan dira bakarrik.

Ikerlanean bildutako pazienteen historia klinikoen informazioa eskuratu eta aztertu ahal izateko Basurtu Unibertsitate Ospitaleko Ikerkuntza Klinikoko Batzorde Etikoaren baimena eta onespina lortu da (III Eranskina).

Doktorego tesi honen autoreak inolako interes-gatazkarik ez duela aitortzen du.

4. EMAITZAK

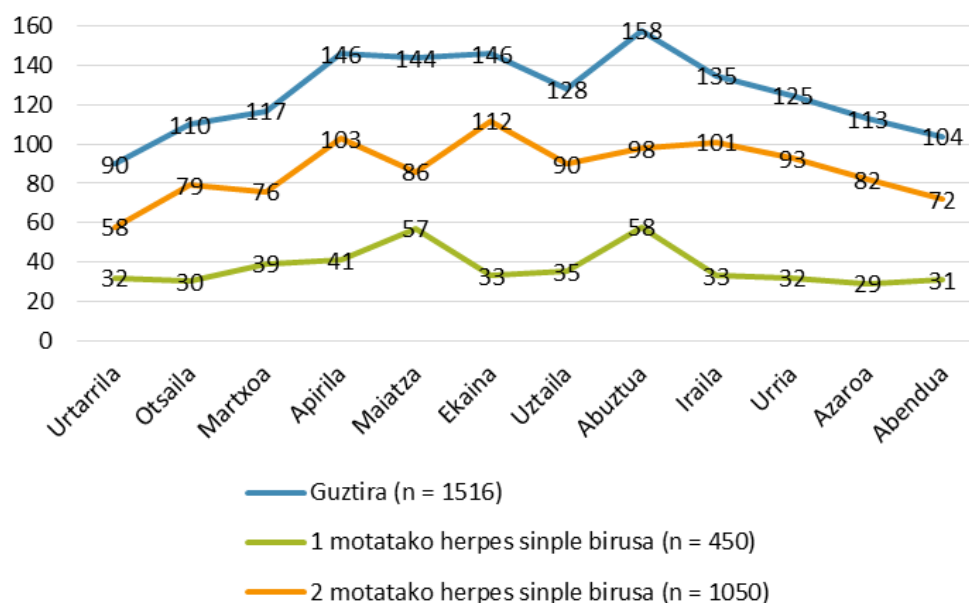
4.1 Herpes simple birusari positiboak diren laginak

Ikerlanean herpes genitala zuten 1.003 pazienteen 1.516 lagin lortu ziren. Gizabanakoen adina, sexua eta HSB1 eta HSB2ari positiboak diren laginen proportzioa 24. taulan ageri dira. Laginen %69,3 HSB2ari egokitu zaio eta %29,7 HSB1ari. 16 laginetan HSB1 eta HSB2aren aldibereko isolamendua lortu zen.

4.1.1 Urteroko eta hileroko banaketa

Lagin positiboek kopuruak mailakako igoera erakutsi du ikerlanak iraundu duen urteen eta urte-aldietan zehar (%3,4 2004an eta %13,4 2015ean; %20,4 lehen urte-aldian eta %48,5 azkenengoan) (24. taula).

Orokorrean, lagin gehienak geure ingurunean beroenak diren hilabeteetan aurkitu izan dira (apirila eta iraila bitartean). HSB1ari positiboak diren laginak oparagoak izan dira abuztuan (%12,86), maiatzean (%12,64) eta apirilean (%9,09), HSB2aren laginak, ordea, ekainean (%10,67), apirilean (%9,81) eta irailean (%9,62) (20. irudia).



20. Irudia. Herpes simple birusei positiboak diren laginen banaketa hilabeteetan zehar.

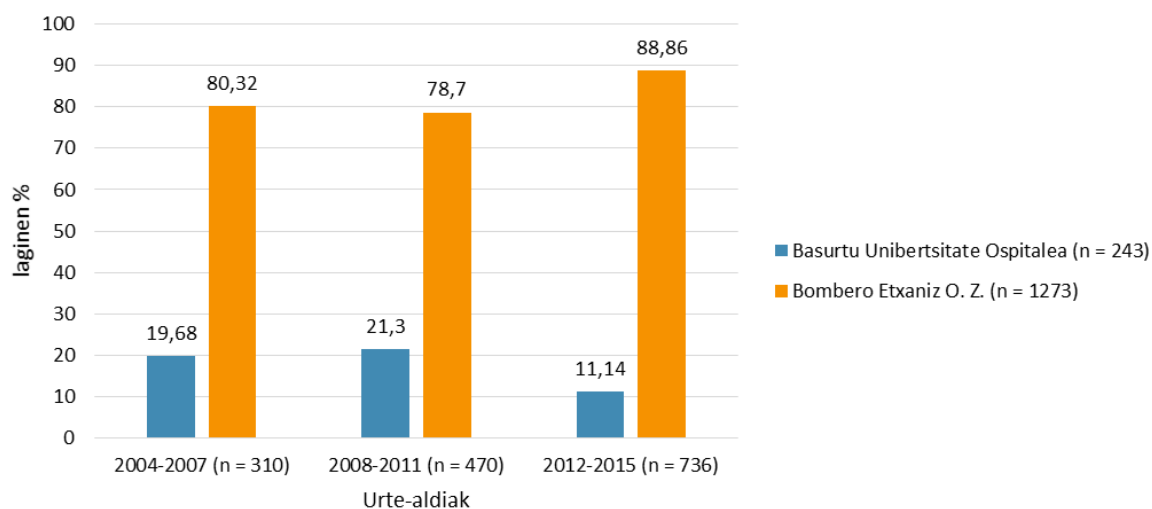
Urtea	n	Guztira			1 motatako herpes simple birusa			2 motatako herpes simple birusa		
		Batezbesteko adina (DE)	Gizona/Emakumea	n (%)	Batezbesteko adina (DE)	Gizona/Emakumea	n (%)	Batezbesteko adina (DE)	Gizona/Emakumea	
2004	52	33,32 (9,10)	26/26	9 (17,3)	27,55 (7,79)	3/6	43 (82,7)	34,53 (8,97)	23/20	
2005	72	33,69 (10,16)	34/38	17 (23,6)	31,64 (10,15)	6/11	55 (76,4)	34,32 (10,17)	28/27	
2006	103	29,70 (8,12)	36/67	38 (36,9)	25,50 (8,20)	8/30	65 (63,1)	32,16 (7,04)	28/37	
2007	83	32,54 (11,51)	40/43	21 (25,3)	24,42 (7,03)	6/15	62 (74,7)	35,29 (11,47)	34/28	
2004-2007	310	32 (9,86)	136/174	85 (27,4)	26,68 (8,59)	23/62	225 (72,6)	34,00 (9,57)	113/112	
2008	108	35,42 (10,91)	61/47	29 (26,9)	28,10 (6,20)	13/16	79 (73,1)	38,11 (11,06)	48/31	
2009	140	35,25 (10,45)	82/58	32 (22,9)	29,87 (10,23)	16/16	108 (77,1)	36,84 (10,01)	66/42	
2010	108	36,76 (9,57)	54/54	23 (21,3)	32,39 (10,27)	12/11	85 (78,7)	37,95 (9,07)	42/43	
2011	115	33,29 (9,76)	48/66	31 (27,7)	31,10 (8,67)	7/24	81 (72,3)	33,92 (10,12)	40/41	
2008-2011	470	35,16 (10,24)	245/225	115 (24,6)	30,26 (8,97)	48/67	353 (75,4)	36,72 (10,15)	196/157	
2012	160	34,89 (11,55)	84/76	57 (36,1)	29,64 (9,70)	21/36	101 (63,9)	37,63 (11,44)	63/38	
2013	183	31,24 (8,63)	86/97	68 (38,9)	28,04 (7,71)	25/43	107 (61,1)	33,34 (8,82)	59/48	
2014	190	34,63 (11,42)	94/96	60 (32,1)	28,85 (7,82)	30/30	127 (67,9)	37,00 (11,75)	63/64	
2015	203	33,83 (11,49)	120/83	65 (32,2)	28,23 (9,63)	41/24	137 (67,8)	36,46 (11,42)	78/59	
2012-2015	736	33,62 (10,92)	384/352	250 (34,6)	28,65 (8,71)	117/133	472 (65,4)	36,15 (11,06)	263/209	
Guztira	1.516	33,77 (10,56)	765/751	450 (29,7)	28,69 (8,12)	188/262	1050 (69,3)	35,88 (10,49)	572/478	

24. Taula. Herpes simple birus motaren arabeko urteen eta urte-aldien zeharreko laginen banaketa sexua eta batezbesteko adina kontuan hartuz.

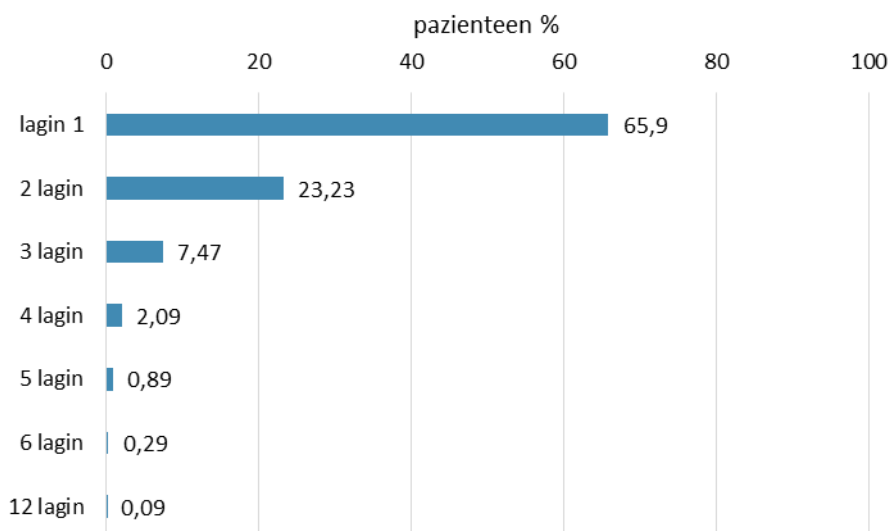
4.1.2 Ezaugarri soziodemografikoak

4.1.2.1 Osasun-zentroaren jatorria

Bombero Etxaniz osasun-zentrotik (O. Z.) eratorritako laginak ugarienak izan ziren (%83,92) eta desberdintasun adierazgarri hau ikerlanak iraundu zuen bitartean mantendu zen ($p < 0.0001$). Paziente gehienek lagin positibo bakar bat izan zuten (%65,90) (21. eta 22. irudiak).



21. Irudia. Laginen banaketa urte-aldien eta osasun-zentroaren jatorriaren arabera.



22. Irudia. Pazienteen proportzioa herpes simple birusei positiboak diren lagin-kopuruaren arabera (n = 1.003).

4.1.2.2 Sexua eta adina urte-aldien arabera

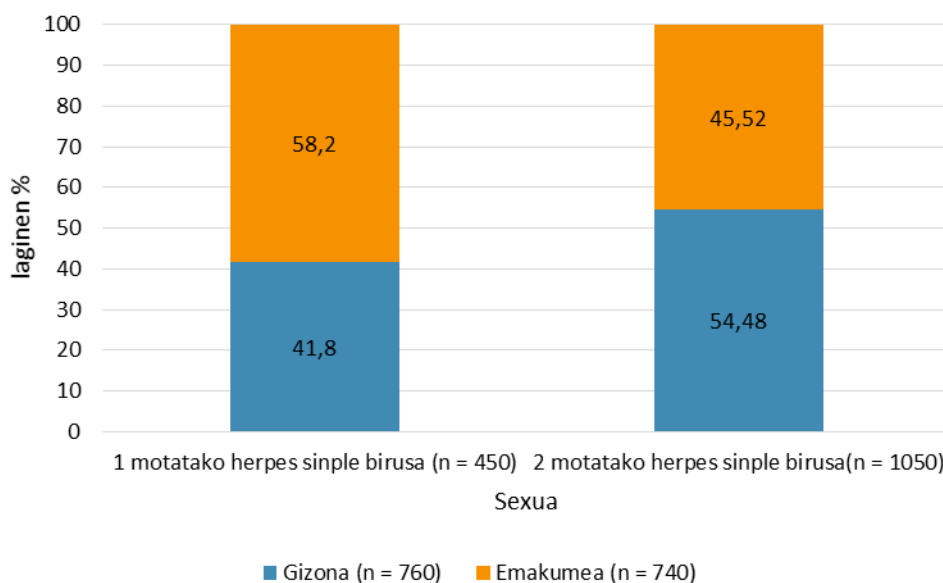
Ikerlanaren hiru urte-aldietan diferentzia adierazgarriak lortu dira lagin guztien eta birus mota bakoitzaren adinen batezbestekoak alderatzean. Lagin guztien eta HSB1ari positiboak ziren laginen sexua konparatzean desberdintasun adierazgarriak lortu dira hiru urte-aldietan ($p < 0,05$), ez ordea, HSB2ari positiboak ziren laginetan ($p = 0,3512$) (25. taula).

	Guztira n = 1.516			1 motatako herpes simple birusa n = 450			2 motatako herpes simple birusa n = 1.050		
	B.b. adina (DE)	Gizona n = 765	Emakumea n = 751	B.b. adina (DE)	Gizona n = 188	Emakumea n = 262	B.b. adina (DE)	Gizona n = 572	Emakumea n = 478
2004-	32	136	174	26,68	23	62	34,00	113	112
2007	(9,86)	(43,87)	(56,13)	(8,59)	(27,06)	(72,94)	(9,57)	(50,22)	(49,78)
2008-	35,16	245	225	30,26	48	67	36,72	196	157
2011	(10,24)	(52,23)	(47,77)	(8,97)	(42,24)	(57,76)	(10,15)	(55,52)	(44,48)
2012-	33,62	389	347	28,65	117	133	36,15	263	209
2015	(10,92)	(52,85)	(47,15)	(8,71)	(46,80)	(53,20)	(11,06)	(55,72)	(44,28)
<i>p balorea</i>	0,0002		0,0226	0,0193		0,0022	0,0075		0,3512

25. Taula. Herpes simple birus motaren eta urte-aldien arabeko laginen banaketa sexua eta batezbesteko adina kontuan hartuz. B.b.: bateztestekoa.

4.1.2.3 Sexua eta adina herpes simple birus motaren arabera

HSB1ari positiboak ziren laginak zituzten pazienteen batezbesteko adina esanguratsuki baxuagoa izan zen (28,69 urte (DE = 8,12)) HSB2aren laginen adinaren batezbestekoarekin alderatuz (35,88 urte (DE = 10,49)) ($p < 0,0001$). Horrez gain, HSB1aren isolamendua izan zuten laginak emakumezkoenak izan ziren batez ere (%58,20), HSB2ari positiboak ziren laginak, berriz, gizonezkoenak (%54,48) ($p < 0,0001$) (23. irudia).



23. Irudia. Herpes simple birusei positiboak diren laginen banaketa pazienteen sexuaren arabera.

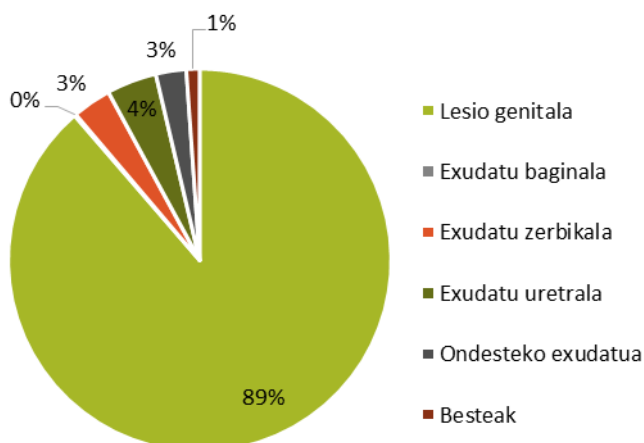
Pazienteen adinaren batezbestekoan eta sexuan aurkituriko desberdintasun adierazgarriak hiru urte-aldietan mantendu ziren, azken urte-aldiko sexuaren konparaketan, salbu ($p = 0,0762$) (26. taula).

	1 motatako herpes simple birusa	2 motatako herpes simple birusa	p	1 motatako herpes simple birusa		2 motatako herpes simple birusa		p
	n = 450	n = 1050		n = 450	n = 1050	n = 478	n = 478	
	B.b. adina (DE)	B.b. adina (DE)	balorea	Gizona n = 188	Emakumea n = 262	Gizona n = 572	Emakumea n = 478	balorea
2004-2007	26,68 (8,59)	34,00 (9,57)	< 0,0001	23 (27,06)	62 (72,94)	113 (50,22)	112 (49,78)	0,0002
2008-2011	30,26 (8,97)	36,72 (10,15)	< 0,0001	48 (42,24)	67 (57,76)	196 (55,52)	157 (44,48)	0,0130
2012-2015	28,65 (8,71)	36,15 (11,06)	< 0,0001	117 (46,80)	133 (53,20)	263 (55,72)	209 (44,28)	0,0762

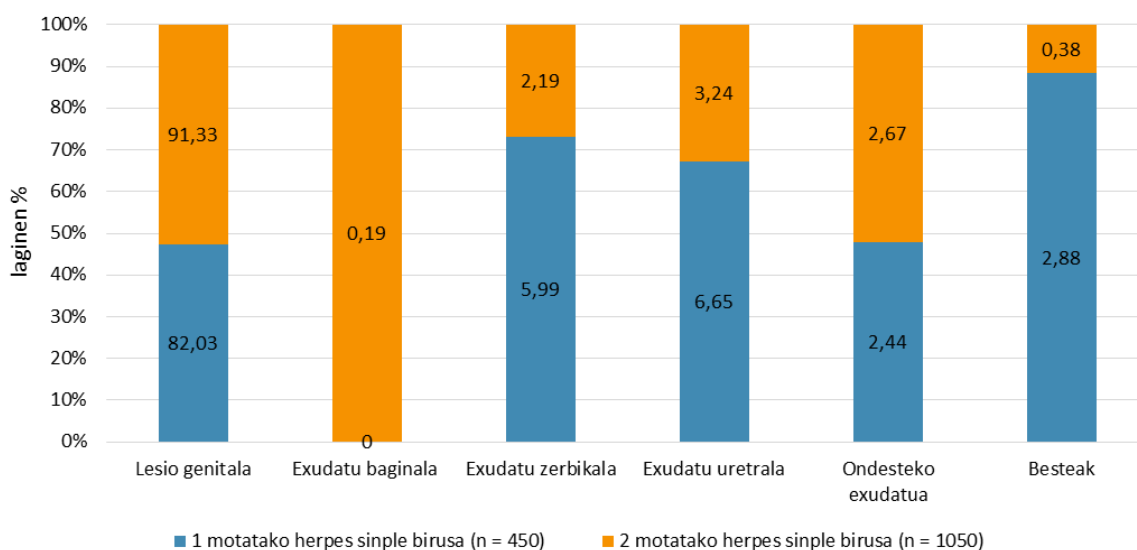
26. Taula. Pazienteen laginen banaketa sexua eta batezbesteko adina kontuan hartuz eta urte-aldien arabera. B.b.: bateztestekoa.

4.1.3 Lagin mota

Laginen gehiengoa lesio genitalak izan ziren (%88,73), exudatu uretrala (%4,22), zerbikala (%3,30) eta ondestekoa (%2,57) jarraiki (24. irudia). Laginetako 7 gernuak izan ziren, horietariko 5 HSB1ari positiboak eta 2 HSB2ari. Herpes simple birus motaren arabera lagin mota ezberdinak 25. irudian ageri dira ($p < 0,0001$).



24. Irudia. Herpes simple birusei positiboak diren lagin motak (n = 1.516).

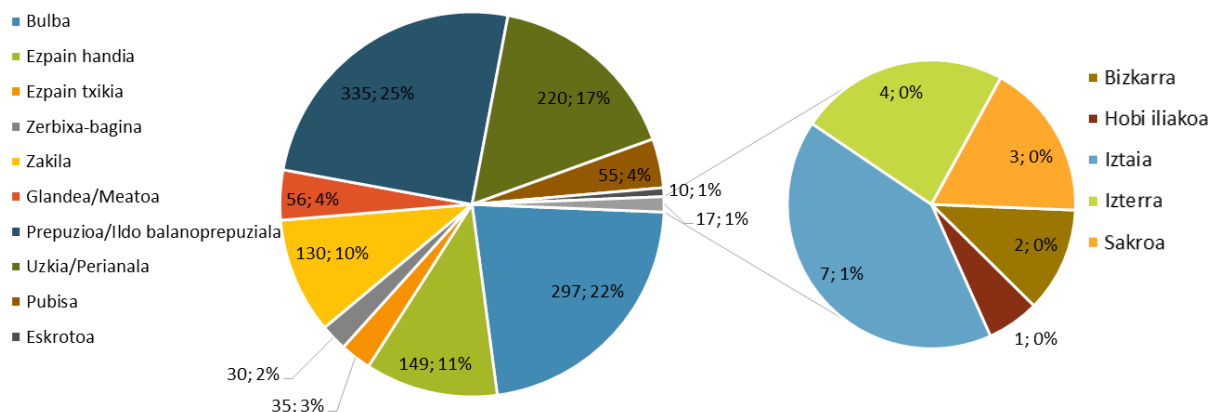


25. Irudia. Lagin motak herpes simple birus motaren arabera.

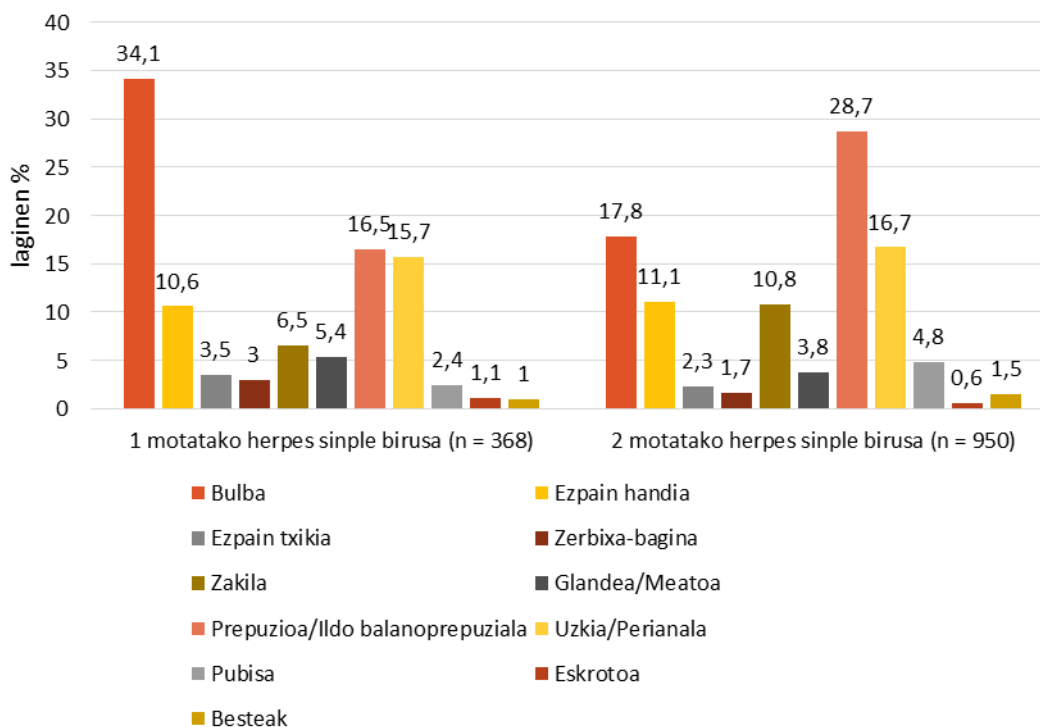
4.1.3.1 Azal eta mukosetako lesioen kokapen anatomikoa

HSB1ari positiboak ziren lesio herpetiko genitalen kokapen nagusia bulba izan zen (%34,10), prepuzioa eta ildo balanoprepuziala (%16,50) jarraiki; HSB2aren lesio genital ohikoenak, berriz, prepuzioa eta ildo balanoprepuziala (%28,70) eta bulba izan ziren (%17,80). Bi HSB motetan hirugarren kokapenik sarriena uzkia edo kokapen perianala izan zen (%15,70).

HSB1aren laginetan eta %16,80 HSB2aren laginetan). Herpes bipolarrari ez zegokien genital kanpoko kokapenak eta HSB motaren artean ez zen desberdintasun adierazgarririk lortu ($p = 0,761$). Genital kanpoko kokapenik usuenak iztaia (7 paziente) eta izterra (4 paziente) izan ziren (26. eta 27. irudiak).

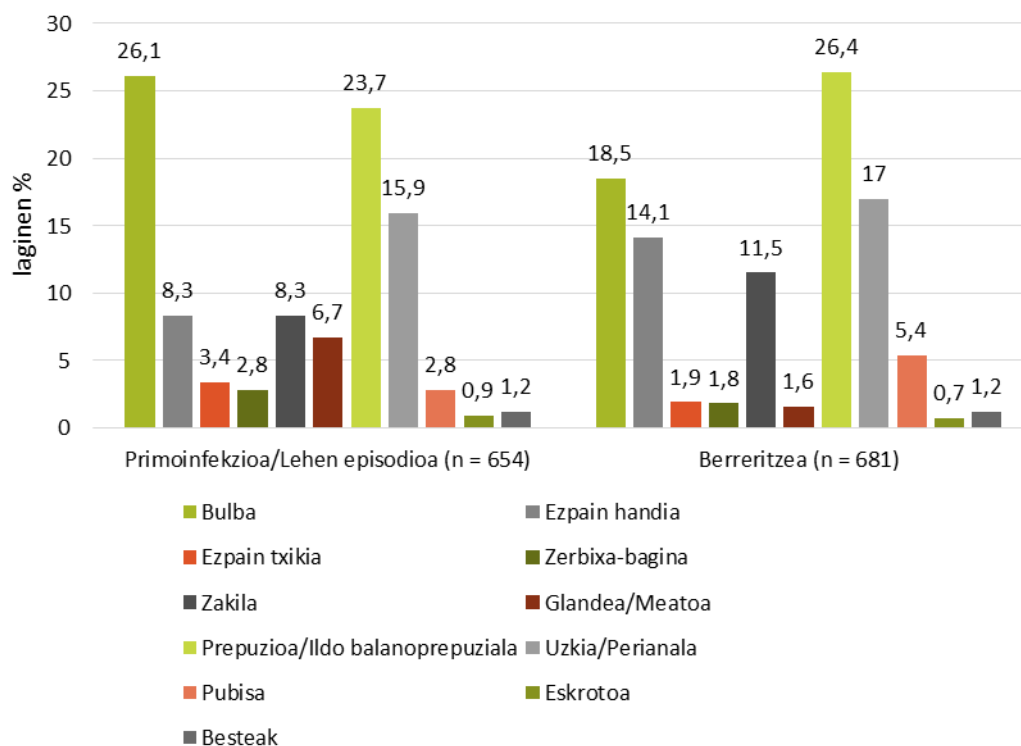


26. Irudia. Herpes simple birusei positiboak diren azal eta mukosetako lesioen kokapen anatomikoa (n = 1.334). Azpigrafikoan herpes bipolarrari ez dagokion genitalen kanpoko kokapenak ageri dira (n = 17).



27. Irudia. Herpes simple birus motaren araberako azal eta mukosetako lesioen kokapen anatomikoa (n = 1.318).

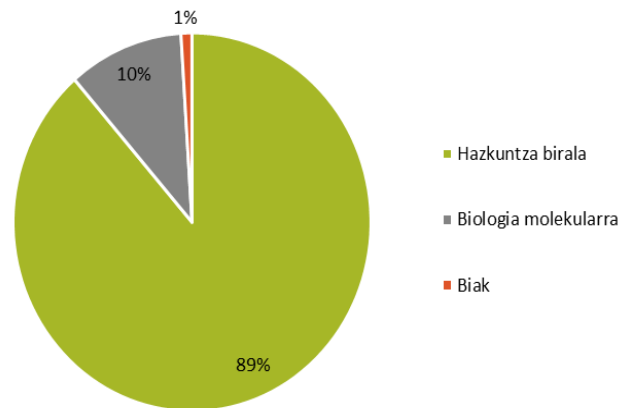
Herpes genitalaren etapari dagokionez, primoinfektzioa edo lehen episodioaren kokapenik ohikoena bulba (%26,10) izan zen, prepuzioa eta ildo balanoprepuziala (%23,70) jarraiki; herpes genitalaren berrerritzeetan, berriz, prepuzioa eta ildo balanoprepuziala (%26,40) eta bulba (%18,50). Bi etapatan hirugarren kokapenik sarriena uzkia edo kokapen perianala izan zen (%15,90 lehen episodioan eta %17,00 berrerritzeetan). Ez da kasu honetan ere desberdintasun adierazgarririk lortu herpes bipolarrari ez zegokien genital kanpoko kokapenak eta HSB motaren artean ($p = 0,306$) (28. irudia).



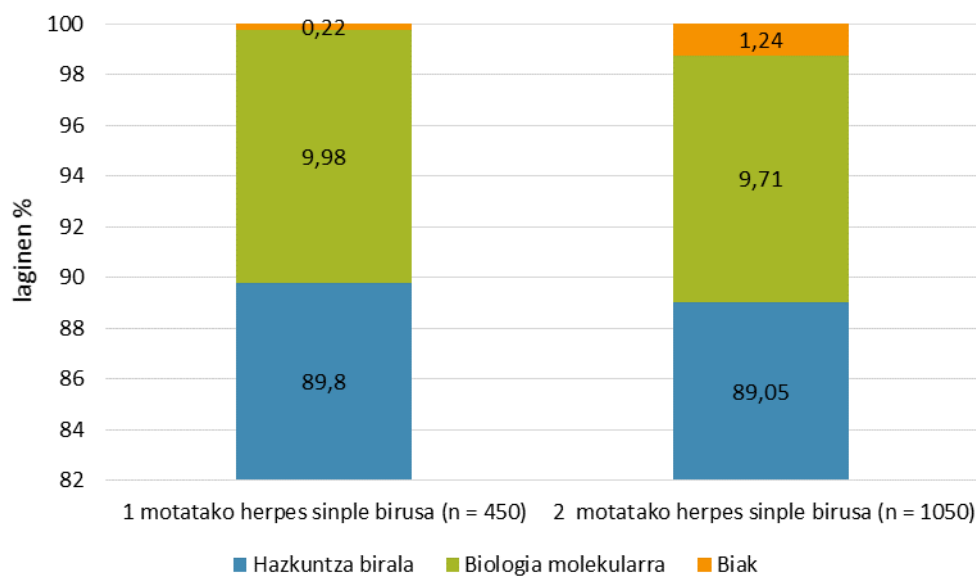
28. Irudia. Diagnostikatutako infekzio-aldiaren araberako azal eta mukosetako lesioen kokapen anatomikoa (n = 1.335).

4.1.4 Proba mikrobiologikoak

Herpes genitalaren eragilea isolatzeko hazkuntza birala izan da proba mikrobiologikorik erabiliena (%88,53) (29. irudia) eta ez da alde adierazgarririk lortu HSB motarekin alderatuz ($p = 0,1706$) (30. irudia). Azterketa estatistiko honetarako ez dira kontuan hartu bat ez datozen emaitzen laginak, HSB1 eta HSB2aren isolamendu mistoak direlako, alegia.

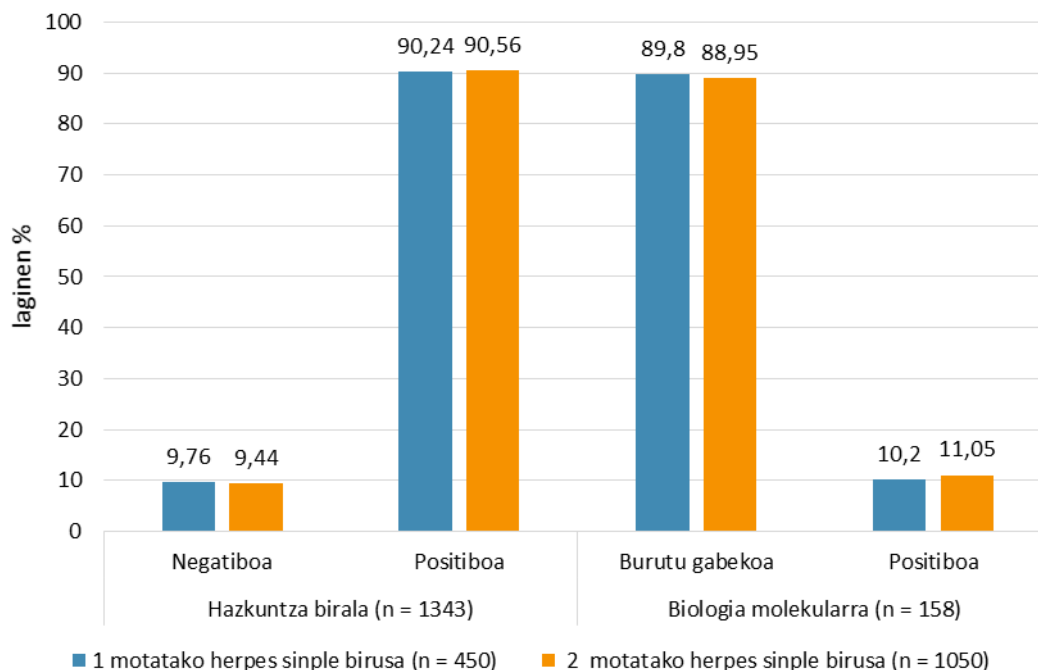


29. Irudia. Herpes simple birusen isolamendu eta detekzioarako proba mikrobiologikoak (n = 1.516).



30. Irudia. Herpes simple birus motaren arabeko proba mikrobiologikoak.

Ez da diferentzia estatistikorik eskuratu hazkuntza biralaren emaitza positibo edo negatiboen eta HSB motaren artean ($p = 0,8472$) ezta biologia molekularren tekniken emaitza positiboen eta HSB motaren artean ($p = 0,6274$) (31. irudia).



31. Irudia. Herpes simple birus motaren araberako proba mikrobiologikoen emaitzak.

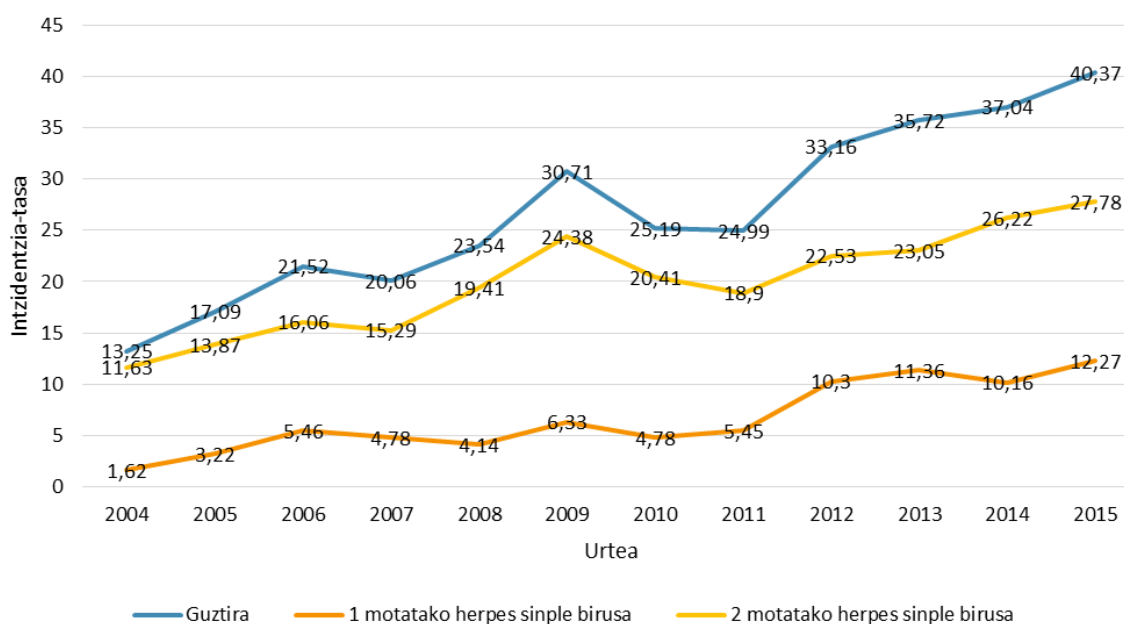
4.2 Herpes genitala duten pazienteak

Ikerlanean, guztira, 1.003 pazienteen (524 gizon eta 479 emakume) aldagaiak bildu eta aztertu dira. Pazienteen batezbesteko adina 34,35 urtekoa (DE = 10,6) izan zen eta gehiengoak, hau da, 745 gaixoeak (%74,30) HSB2ak eragindako herpes genitala aurkeztu zuten. 248 pazienteek HSB1agatiko herpes genitala izan zuten (%24,70) eta 10 pazienteek (%1) bi birus moten aldibereko infekzio genitala (27. taula).

4.2.1 Ezaugarri soziodemografikoak

4.2.1.1 Kasu kopurua eta intzidentzia-tasa

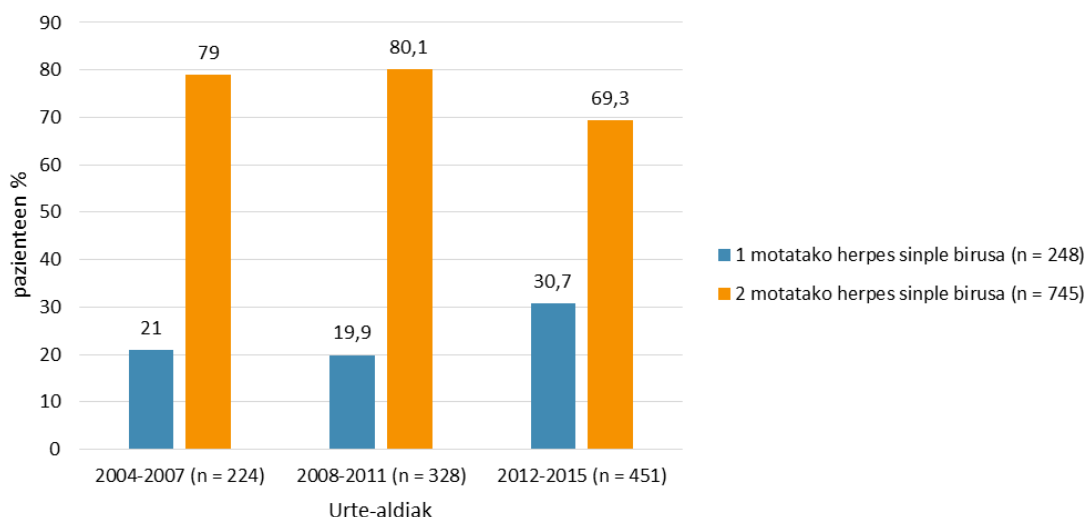
Laginen mailakako igoerari jarraituz, pazienteen kopuruak ere ikerlanak iraundu zuen urteen eta urte-aldietan zehar gora egin zuen (41 2004an eta 125 2015ean; 224 lehen urte-aldian eta 451 azkenengoan). Era honetan, Bilbo Hiriko 14 urte baino gehiagoko populazioa kontuan hartuz, herpes genitalaren intzidentzia-tasa orokorra urtean 100.000 biztanleko 13 kasutakoa izan zen 2004an eta 40 kasutakoa 2015ean (32. irudia).



32. Irudia. Herpes genitalaren intzidentzia-tasaren bilakaera.

HSB1ak eragindako herpes genitalaren intzidentzia-tasa kasu batekoa izan zen 2004an eta 12 kasutakoa 2015ean. HSB2aren infekzio genitala zuten pazienteei dagokienez, berriz, intzidentzia-tasa 11 kasutakoa izan zen 2004an eta 27 kasutakoa 2015ean (32. irudia).

Bestalde, HSB1aren infekzio genitala zuten pazienteen proportzio altuagoa antzeman zen azkeneko urte-aldian (%30,7) aurreko urte-aldiakin alderatuz (%21 2004-2007 urte-aldian eta %19,9 2012-2015 urte-aldian) (p = 0,001) (33. irudia).



33. Irudia. Pazienteen proportzioa herpes simple birus motaren eta urte-aldien arabera.

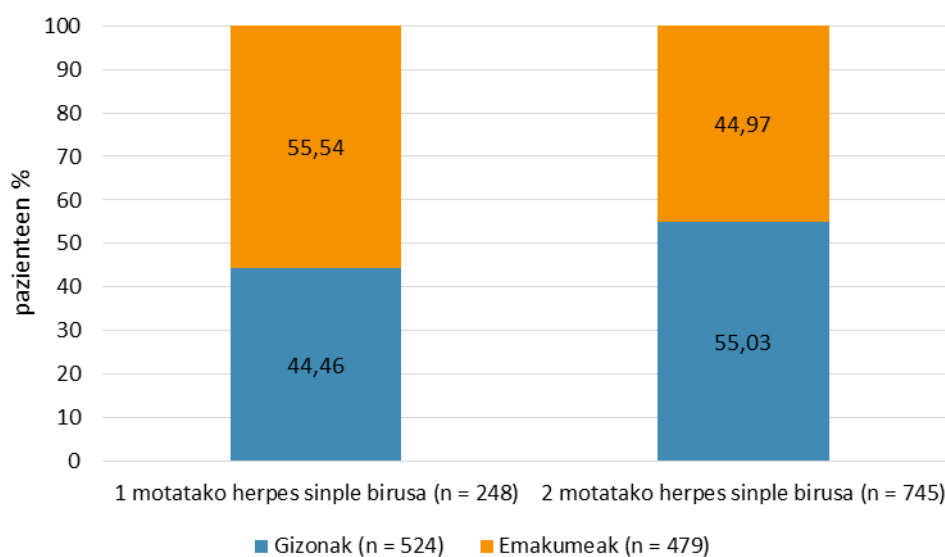
Urtea	n	Guztira		1 motatako herpes simple birusa			2 motatako herpes simple birusa		
		Batezbesteko adina (DE)	Gizona/Emakumea	n (%)	Batezbesteko adina (DE)	Gizona/Emakumea	n (%)	Batezbesteko adina (DE)	Gizona/Emakumea
2004	41	34,41 (9,55)	22/19	5 (12,2)	26,00 (5,95)	1/4	36 (87,8)	35,58 (9,41)	21/15
2005	53	34,20 (9,84)	29/24	10 (18,9)	30,10 (8,98)	4/6	43 (81,1)	35,16 (9,88)	25/18
2006	67	30,10 (7,96)	25/42	17 (25,4)	25,05 (7,95)	3/14	50 (74,6)	31,82 (7,27)	22/18
2007	63	32,71 (11,60)	31/32	15 (23,8)	25,80 (7,16)	5/10	48 (76,2)	34,87 (11,93)	26/22
2004-2007	224	32,59 (9,91)	107/117	47 (21)	26,46 (7,76)	13/34	177 (79)	34,22 (9,80)	94/83
2008	74	36,06 (10,60)	43/31	13 (17,6)	27,69 (6,86)	7/6	61 (82,4)	37,85 (10,43)	36/25
2009	97	35,29 (10,58)	56/41	20 (20,6)	29,20 (9,76)	9/11	77 (79,4)	36,88 (10,26)	47/30
2010	79	36,07 (9,53)	38/41	15 (19)	32,60 (10,09)	9/6	64 (81)	36,89 (9,29)	29/35
2011	78	33,07 (9,90)	36/42	17 (22,4)	29,94 (9,06)	4/13	59 (77,6)	33,69 (10,08)	31/28
2008-2011	328	35,13 (10,20)	173/155	65 (19,9)	29,87 (9,10)	29/36	261 (80,1)	36,39 (10,09)	143/118
2012	103	36,28 (12,06)	58/45	32 (31,4)	31,34 (10,79)	14/18	70 (68,6)	38,22 (11,86)	44/26
2013	110	32,41 (9,03)	60/50	35 (33)	29,00 (8,07)	17/18	71 (67)	34,14 (9,27)	42/29
2014	113	34,30 (11,37)	53/60	31 (27,9)	28,35 (7,46)	13/18	80 (72,1)	36,28 (11,76)	39/41
2015	125	35,61 (11,83)	73/52	38 (30,6)	29,76 (9,95)	24/14	86 (69,4)	38,18 (11,79)	48/38
2012-2015	451	34,66 (11,21)	244/207	136 (30,7)	29,61 (9,15)	68/68	307 (69,3)	36,76 (11,33)	173/134
Guztira	1.003	34,35 (10,64)	524/479	248 (24,7)	29,08 (8,95)	110/138	745 (74,3)	36,03 (10,59)	410/335

27. Taula. Herpes simple birus motaren araberako urteen eta urte-aldien zeharreko pazienteen banaketa sexua eta batezbesteko adina kontuan hartuz.

4.2.1.2 Sexua eta adina

Pazienteen %52,24 gizonezkoak izan ziren, maskulinitate-arrazoia 1,09 izanik. Gizabanakoen batezbesteko adin orokorra 34,35 urtekoa (DE = 10,6) izan zen.

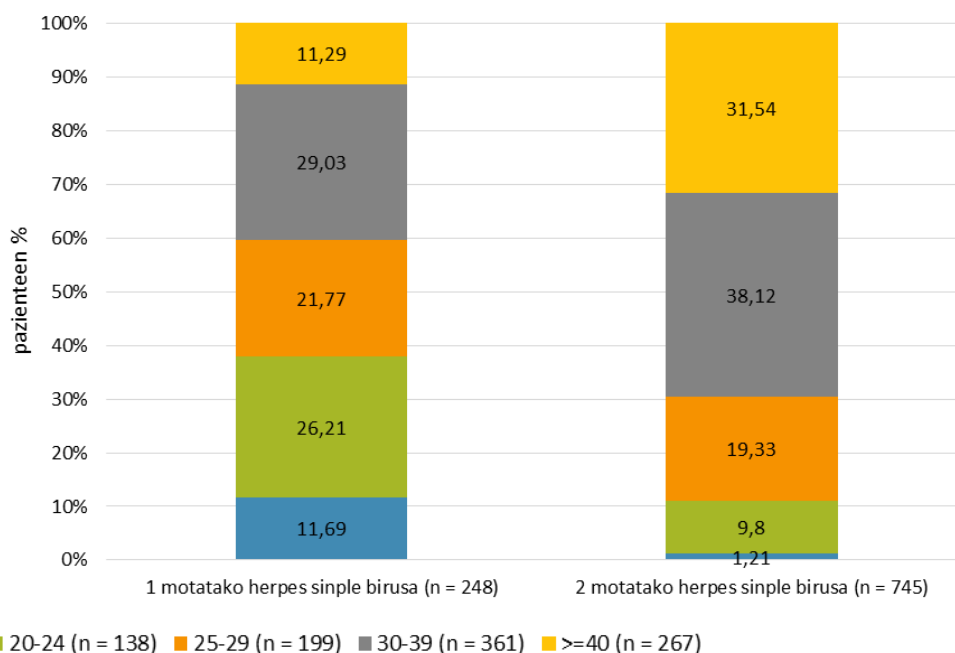
HSB2ak eragindako herpes genitala zuten pazienteen batezbesteko adina 36 urtekoa (DE = 10,6) izan zen eta gehiengoak gizonezkoak izan ziren (%55,03). HSB1aren infekzio genitala zutenak, berriz, emakumezkoak izan ziren batez ere (%55,54) eta batezbesteko 29 urte (DE = 8,9) zituzten. Adin eta sexuan lorturiko desberdintasun hauek adierazgarriak izan ziren ($p < 0,05$) (34. irudia).



34. Irudia. Pazienteen sexuaren banaketa herpes simple birus motaren arabera.

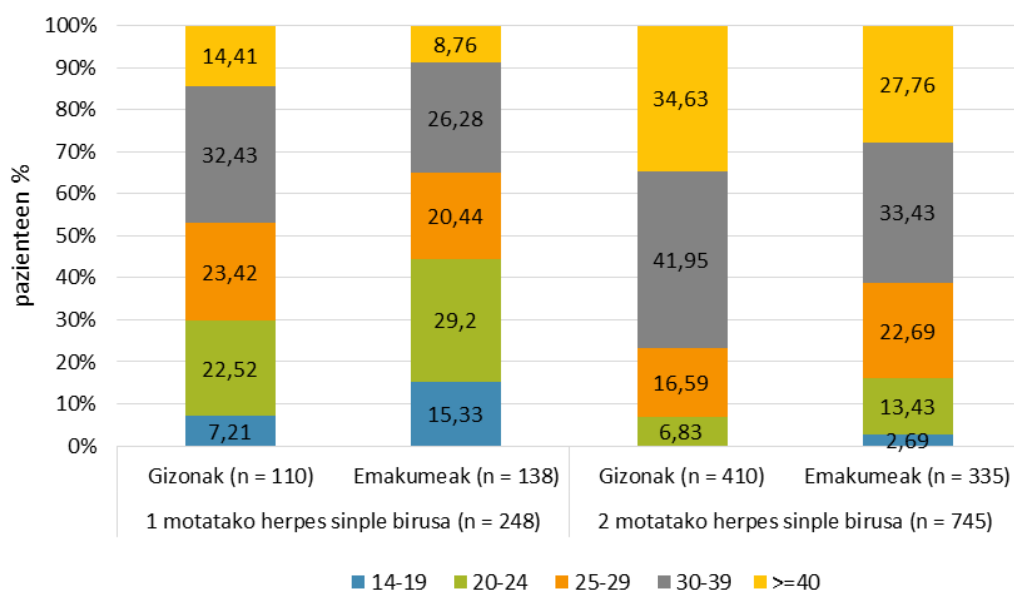
HSB1ak eragindako herpes genitala aurkeztu zuten pazienteen igoera emakumezko zein gizonezkoetan antzeman zen (27. taula), azken hauetan nabarmenagoa izanik igoera hori. HSB1aren infekzio genitala zuten gizonezkoen proportzioa lehen urte-aldian %27,66koa izan zen eta azken urte-aldian %50,00ekoa. Ezberdintasun hori adierazgarria izan zen emakumezkoekin alderatuz ($p = 0,029$). HSB2ak eragindako herpes genitala zuten pazienteetan ez zen emaitza adierazgarririk lortu ($p > 0,05$).

Bi sexuetan HSB1ak eragindako herpes genitala zuen gehiengoak 20-39 urte bitarteko adina zuen eta 25 urte baino gehiagoko adina HSB2aren infekzio genitala zuenak ($p < 0,0001$) (35. irudia).



35. Irudia. Adin-tarteen banaketa herpes simple birus motaren arabera.

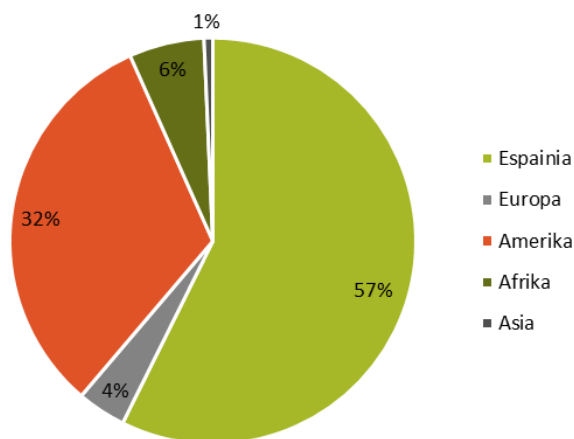
HSB1ak eragindako herpes genitala zuten pazienteetan ez zen desberdintasun adierazgarririk lortu adin-tarteen banaketari dagokionez ($p=0,1214$). HSB2aren infekzioa zuten adin-tarte guztietan emakumezkoak izan ziren nagusi, azken adin-tarteetan izan ezik; 30-39 urte bitartean (%41,95) eta 40 urte baino nagusiagokoetan (%34,63) ugariagoak izan ziren gizonezkoak ($p < 0,0001$) (36. irudia).



36. Irudia. Adin-tarteen banaketa sexua eta herpes simple birus motaren arabera.

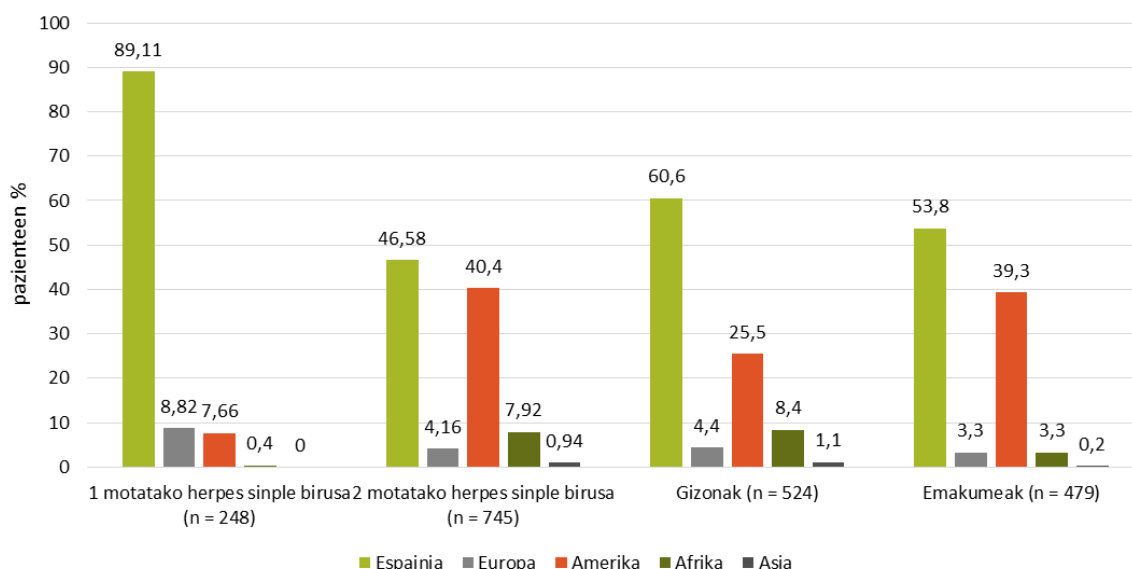
4.2.1.3 Jaioterria eta hezkuntza-maila

Pazienteen gehiengoa Espainian jaio zen (%57,33) eta Amerika izan zen bigarren jaioterri usuena (%32,10) (37. irudia). Amerikarren artean, Ipar Amerikako bi paziente izan ezik, gainontzekoak Hego Amerikakoak izan ziren. Herrialde latinoamerikar sarrienak Kolonbia (86 paziente), Bolibia (63 paziente) eta Brasil (51 paziente) izan ziren.



37. Irudia. Jaioterriaren banaketa (n =1.003).

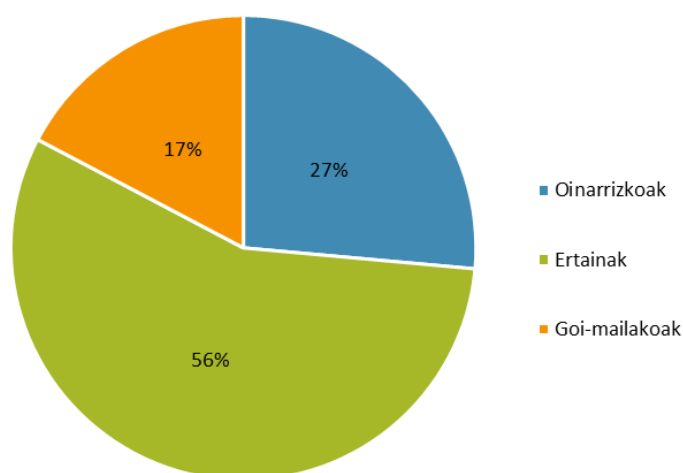
HSB1aren infekzioa zuten gaixoen %89,11 autoktonoak izan ziren, HSB2aren herpes genitala zuten gizabanako autoktonoak %46,58 izan ziren bitartean eta Hego Amerikan jaiotakoak %40,40 (p < 0,0001).



38. Irudia. Jaioterriaren banaketa sexua eta herpes sinple birus motaren arabera.

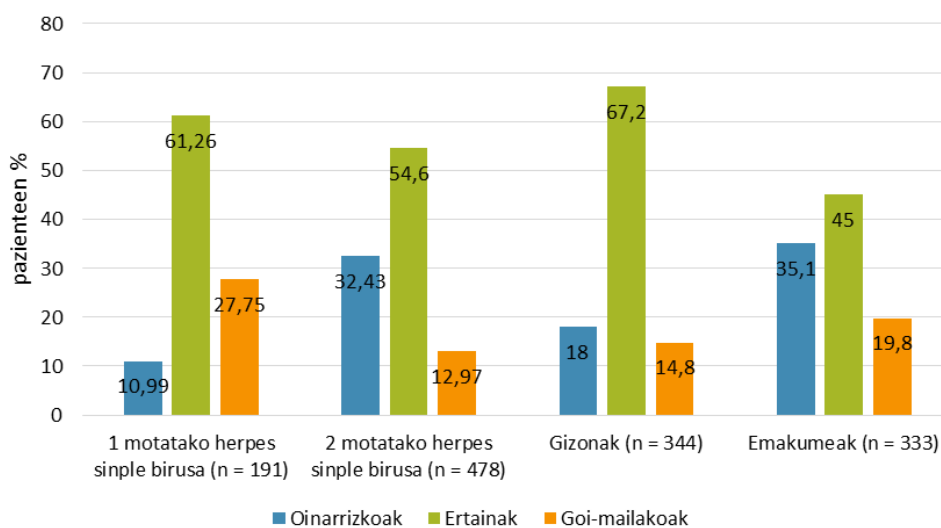
Autoktonoen proportzioa altuagoa izan zen gizonezkoen artean (%60,60) eta Amerikan jaio zirenen artean, berriz, emakumezkoak ohikoagoak izan ziren (%39,30) ($p < 0,0001$) (38. irudia).

Hezkuntza-mailari dagokionez, 677 gizabanakoen (%67,49) informazioa lortu zen soilik. Paziente horien gehiengoak hezkuntza-maila ertaina adierazi zuen (%56,28) (39. irudia), nahiz eta HSB2ak eragindako herpes genitala zutenen artean oinarrizko hezkuntza-maila zuten pazienteak ohikoagoak izan (%32,43) eta HSB1aren infekzioa zutenen artean goi-mailako hezkuntza maila zutenak (%27,75) ($p < 0,0001$) (40. irudia).



39. Irudia. Hezkuntza-mailaren banaketa ($n = 677$).

Hezkuntza-maila ertaina zutenen artean ohikoagoak izan ziren gizonezkoak (%67,20), emakumezkoek proportzio altuagoa erakutsi zuten bitartean oinarrizko mailan (%35,10) eta goi-mailan (%19,80) ($p < 0,0001$) (40. irudia).

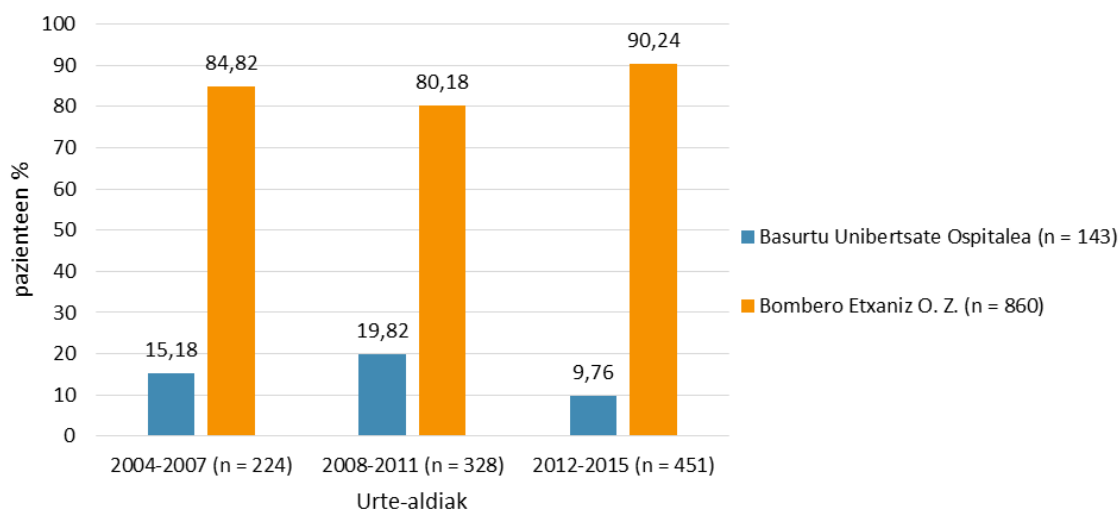


40. Irudia. Hezkuntza-mailaren banaketa sexua eta herpes simple birus motaren arabera.

4.2.1.4 Anamnesia eta miaketa fisikoaren ezaugarriak

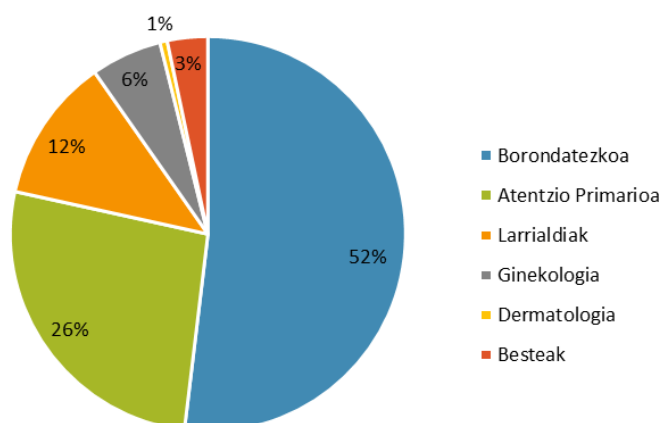
4.2.1.4.1 Osasun-zentroaren jatorria eta zergatikoa

Paziente gehienak Bombero Etxaniz O. Z.-aren STGen kontsultara abiatu ziren (%85,74) eta ezberdintasun adierazgarri hau ikerlanak iraundu zuen bitartean mantendu zen ($p = 0,0003$) (41. irudia).



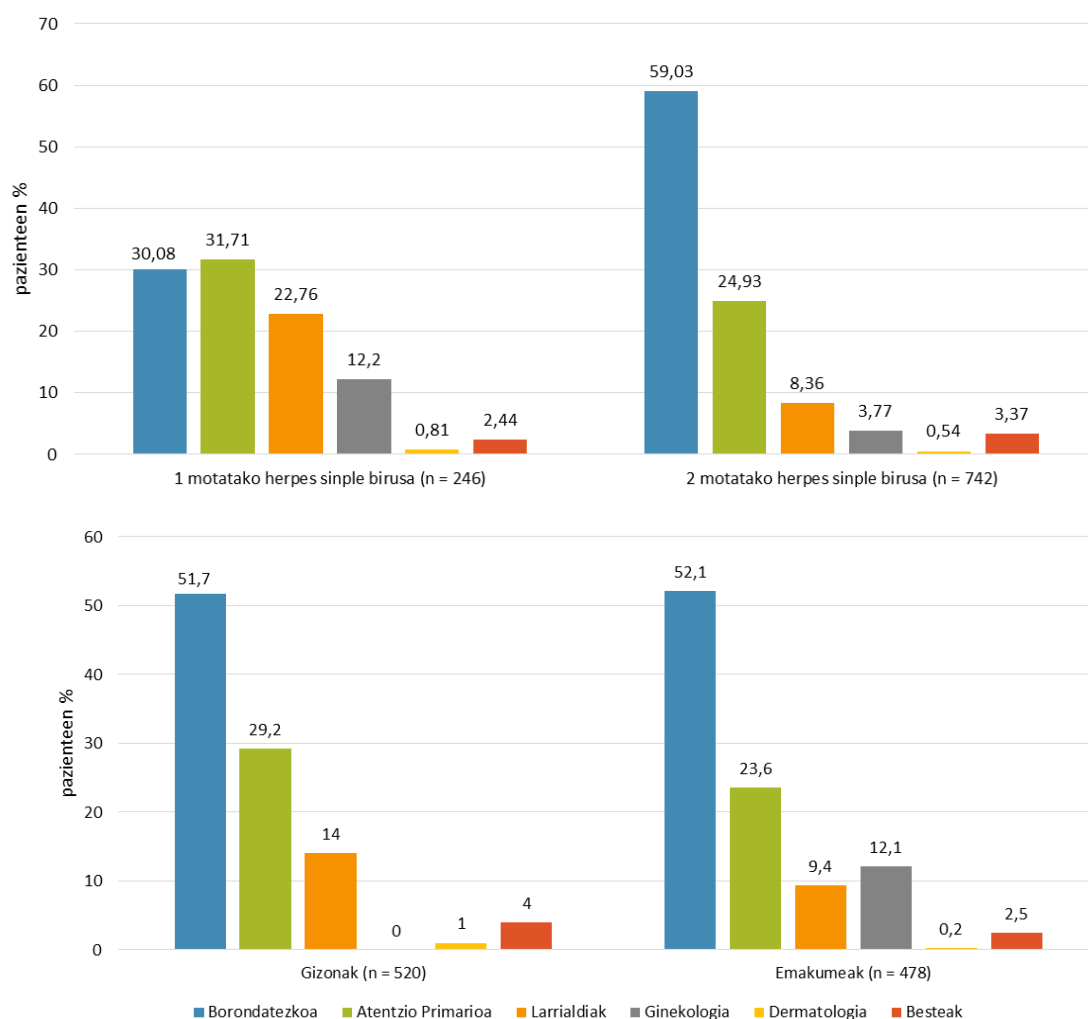
41. Irudia. Osasun-zentroaren jatorria urte-aldien arabera.

Pazienteen jatorriari dagokionez, gehienak borondatez joan ziren STGen kontsultetara (%51,90), bigarren postua Atentzio Primarioari zegokiolarik (%26,60) (42. irudia).



42. Irudia. Pazienteen jatorriaren banaketa (n = 998).

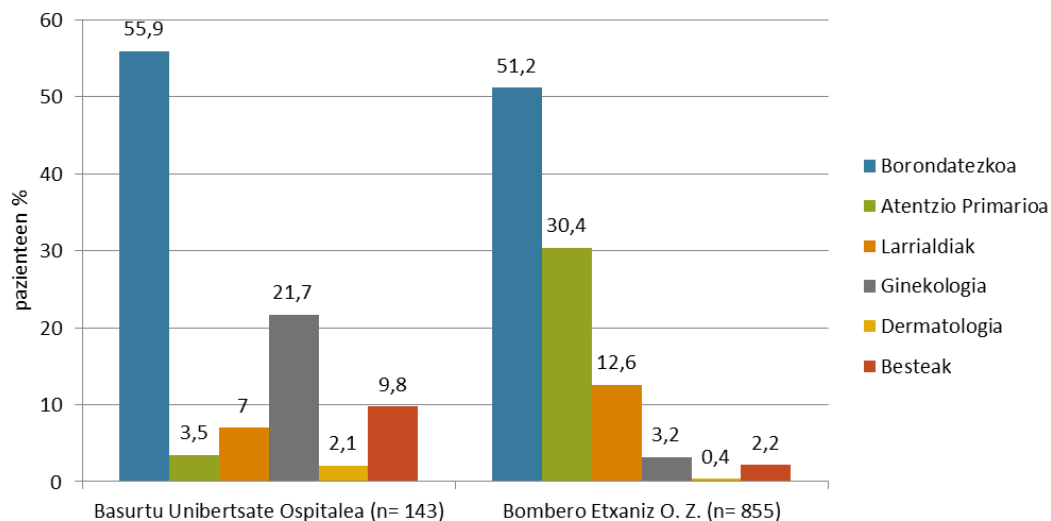
Banaketa hori HSB2ak eragindako herpes genitala zuten pazienteetan aurkitu zen ere; hala ere, HSB1aren infekzioa zutenen artean altuagoa izan zen Atentzio Primariotik eratorritako pazienteen proportzioa (%31,71) borondatez joan ziren pazienteekin alderatuz (%30,08) ($p < 0,0001$) (43. irudia).



43. Irudia. Jatorriaren banaketa sexuaren eta herpes simple birus motaren arabera.

Pazienteen sexua kontuan hartuz, emakumezkoak maizago joan ziren borondatez STGen kontsultetara (%52,10) gizonezkoekin alderatuz. Azken hauek ugariagoak izan ziren, emakumezkoekin konparatuz, Atentzio Primarioa (% 29,20) eta Larrialdiak (%14,00) zerbitzuen jatorrietan ($p < 0,0001$) (43. irudia).

Desberdintasun adierazgarriak lortu ziren STGen kontsultaren arabeko pazienteen jatorrian. Basurto Unibertsitate Ospitaleko kontsultara joan ziren pazienteen jatorriko ohikoenak borondatezkoa (%55,90) eta Ginekologia zerbitzua (%21,70) izan ziren. Bombero Etxaniz O. Z.-ko kontsultara joan ziren pazienteak Atentzio Primariotik (%30,40) eta Larrialdietatik (%12,60) eratorriak izan ziren batez ere ($p < 0,0001$) (44. irudia).



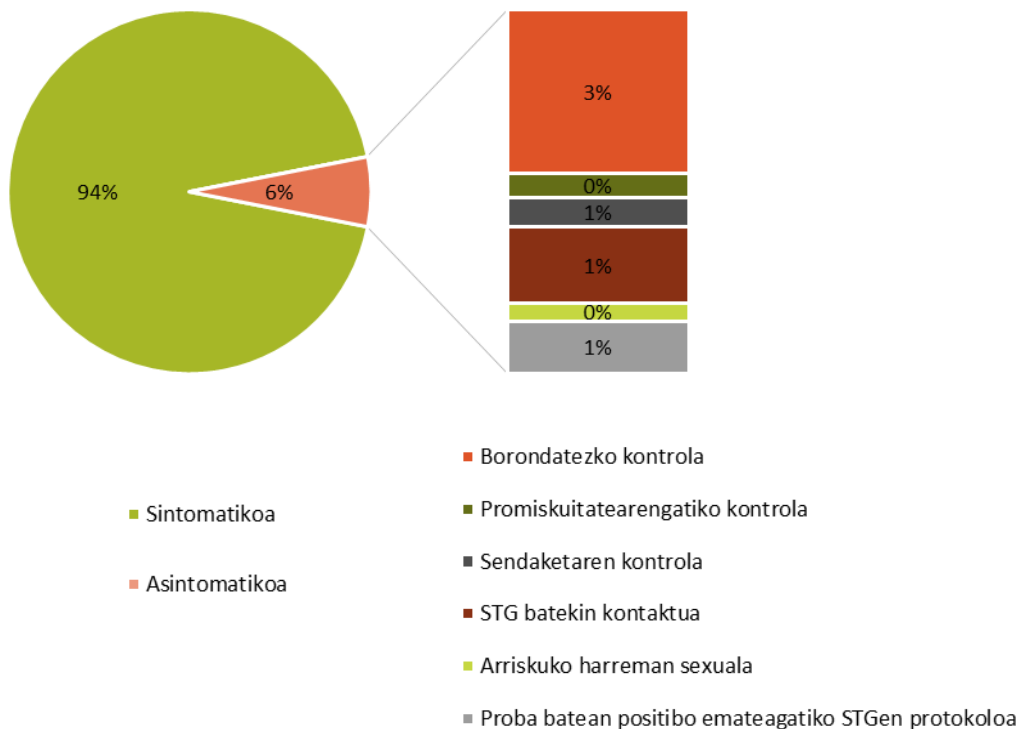
44. Irudia. Pazienteen jatorria osasun-zentroen arabera (n = 998).

4.2.1.5 Aurrekari obstetrikoak

Herpes genitala zuten emakumezkoen %55,69k (465 emakumetatik 259) gutxienez haurdunaldi bat izan zuen eta horietatik 10 haurdun zeuden herpes genitalaren oraingo episodiodia aurkeztu zuten momentu berean, desberdintasun adierazgarririk aurkitu ez zelarik infekzio genitala eragindako HSB motaren konparaketan ($p = 0,2938$). Emakumeen %15,69k (465 emakumetatik 73) berezko abortuaren aurrekariak izan zituen eta %20,04k (464 emakumetatik 93) eragindako abortuaren aurrekariak.

4.2.1.6 Kontsultaren zioa

Paziente gehienek adierazpen klinikoak aurkeztu zituzten (%93,81) herpes genitalaren diagnostikoaren momentuan. Paziente asintomatikoen kontsultaren arrazoiak 45. irudian ageri dira.

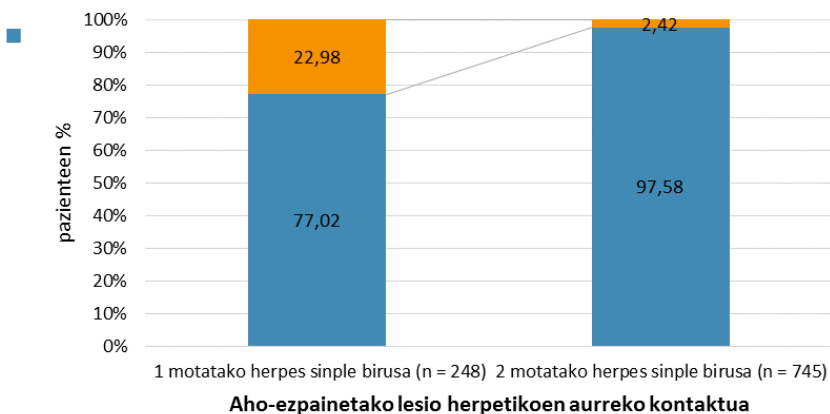


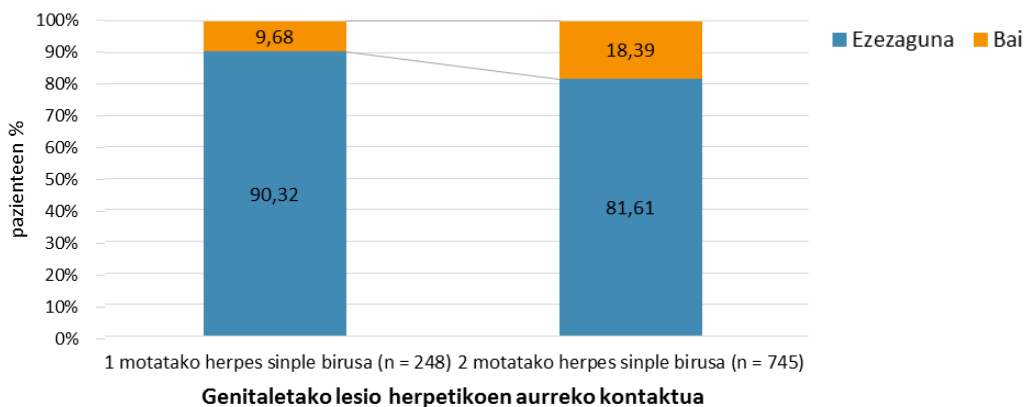
45. Irudia. Kotsultaren arrazoiaren banaketa (n = 1.003). Azpigrafikoan paziente asintomatikoen kotsultaren arrazoiak ageri dira (n = 62).

Ez zen desberdintasun adierazgarririk lortu HSB motaren eta sexuaren arabeko kotsultaren arrazoiaren konparaketan.

4.2.1.7 Lesio herpetikoekin aurreko kontaktua

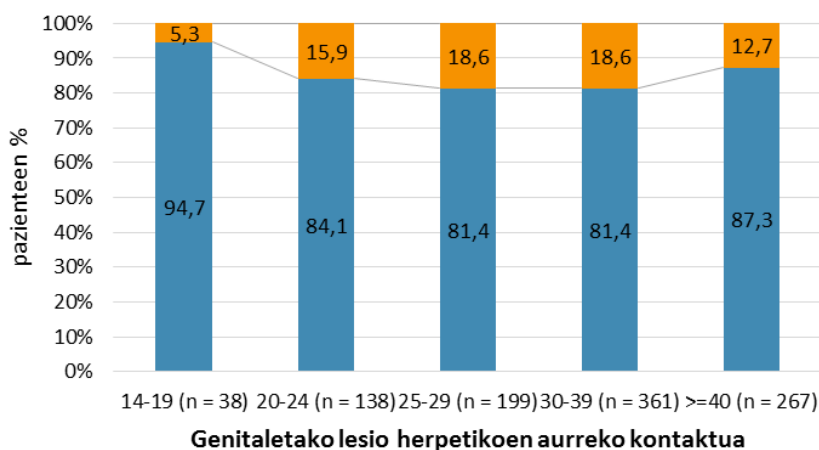
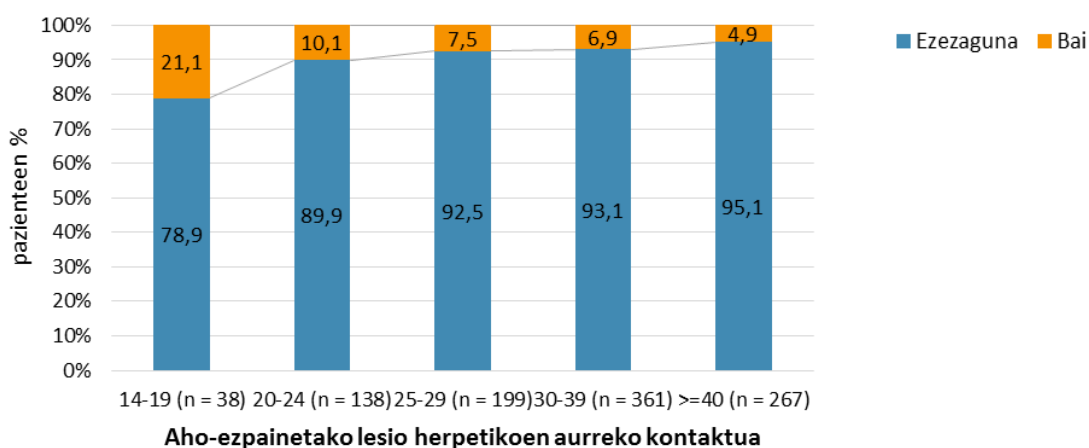
HSB1ak eragindako herpes genitala zutenen %22,98k bikotekidearen aho-ezpainetako lesioekin ukipena izan zutela adierazi zuten ($p < 0,0001$); HSB2aren infekzioa zutenen %18,39k, ordea, genitaleetako lesio herpetikoekin izan zuten kontaktua lehenago ($p = 0,0013$) (46. irudia).





46. Irudia. Lesio herpetikoen aurreko kontaktua herpes simple birus motaren arabera.

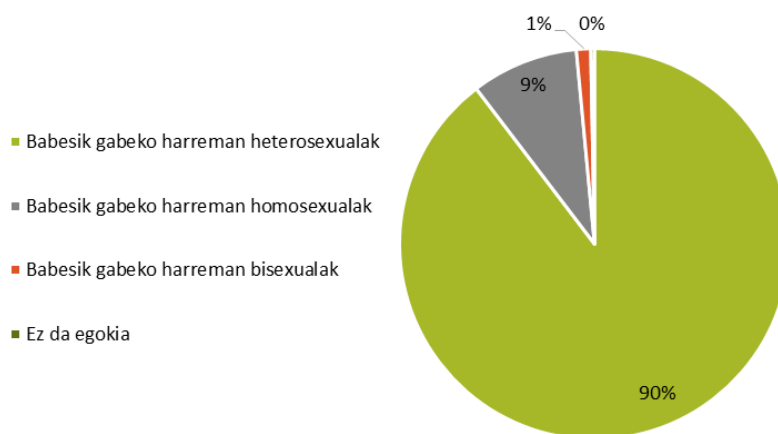
Paziente gazteenek, 14-19 urte bitartekoen %21,10 eta 20-24 adin-tartekoen %10,10, bikotekideen aho-ezpainetako lesio herpetikoekin aurreko kontaktua adierazi zuten ($p = 0,006$). Ez zen desberdintasun adierazgarririk lortu genitaletako lesio herpetikoen kontaktuaren aurrekaria eta adin-tarteen konparaketan ($p = 0,090$) (47. irudia).



47. Irudia. Lesio herpetikoen aurreko kontaktua adin-tarteen arabera.

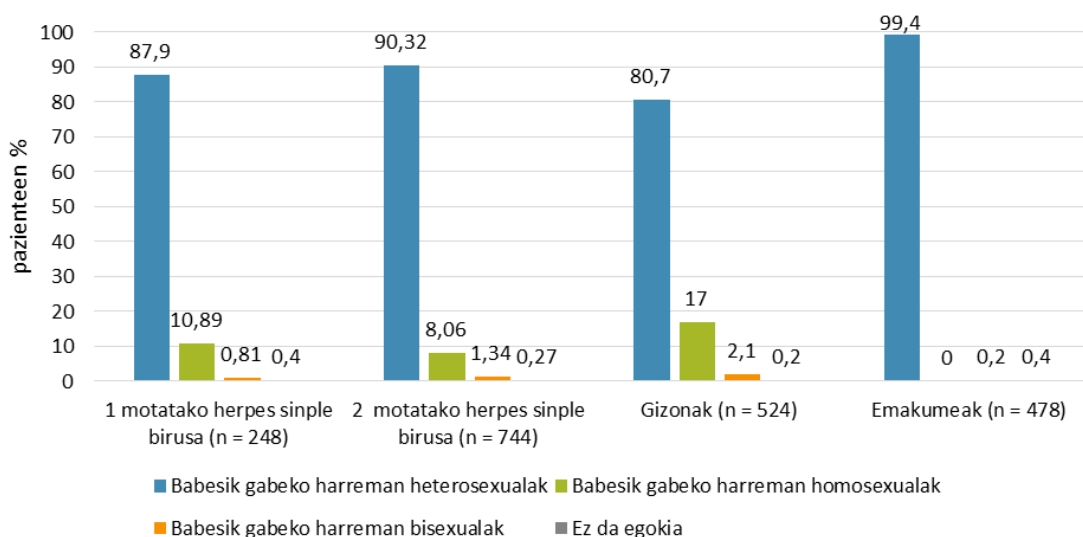
4.2.1.8 Transmisio-bide eta mekanismorik ohikoenak

Herpes genitala transmititzeko biderik nagusia babesik gabeko harreman sexual heterosexualak (%89,62) izan ziren, HSB motaren arabera desberdintasun adierazgarririk lortu gabe ($p = 0,499$) (48. irudia).



48. Irudia. Transmisio-mekanismo nagusien banaketa ($n = 1.002$).

Aitzitik, pazienteen sexua eta herpes genitala transmititzeko mekanismoak kontuan hartuz ezberdintasun esanguratsuak lortu ziren. Gizonezkoetan transmisio-mekanismorik ohikoena babesik gabeko harreman heterosexualak izan ziren (%80,70), babesik gabeko harreman homosexualak (%17,00) jarraiki. Emakumezkoetan, aldiz, babesik gabeko harreman heterosexualak (%99,40) herpes genitalaren transmisio-mekanismorik usuena izan zen ($p < 0,0001$) (49. irudia).



49. Irudia. Transmisio-mekanismo nagusien banaketa herpes simple birus motaren eta sexuaren arabera.

HSB2ak eragindako herpes genitala zuten pazienteetan transmisio-biderik ohikoena baginala (%99,85) izan zen eta HSB1aren infekzioa zutenetan, berriz, bide orala (%95,51) ($p < 0,0001$). Ez zen desberdintasun adierazgarririk lortu transmisio-bide anala eta infekzio genitala eragin zuen HSB motaren arteko konparaketan ($p = 0,3462$) (28. taula).

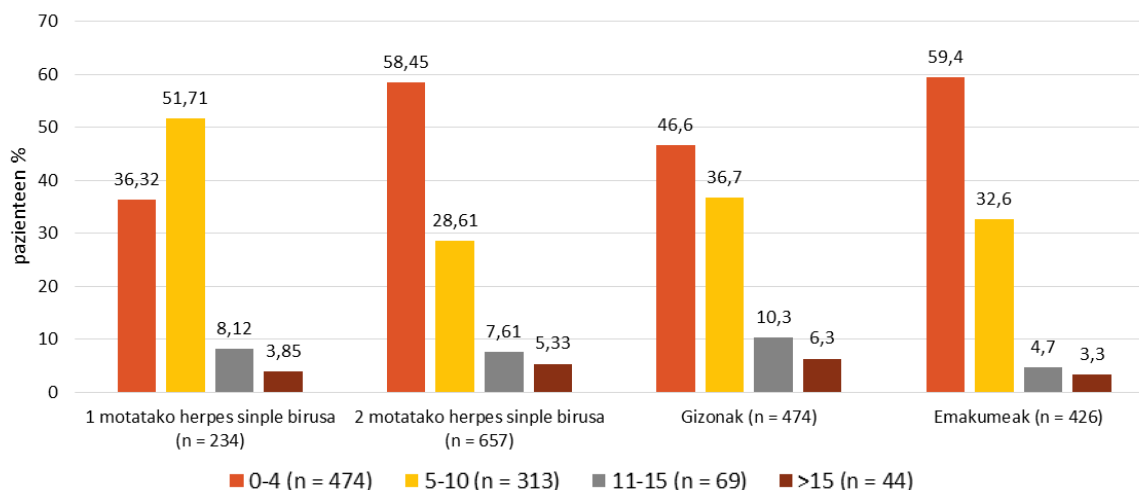
	Guztira	1 motatako herpes simple birusa	2 motatako herpes simple birusa	<i>p balorea</i>	Gizonak	Emakumeak	<i>p balorea</i>
Baginala	n = 896	n = 220	n = 668		n = 427	n = 469	
Ez	9 (1,00)	8 (3,64)	1 (0,15)		3 (0,70)	6 (1,30)	
Bai	887 (99,00)	212 (96,36)	667 (99,85)	< 0,0001	424 (99,30)	463 (98,70)	0,510
Orala	n = 964	n = 245	n = 598		n = 506	n = 458	
Ez	123 (12,76)	11 (4,49)	111 (15,66)		80 (15,80)	43 (9,40)	
Bai	841 (87,24)	234 (95,51)	598 (84,34)	< 0,0001	426 (84,20)	415 (90,60)	0,003
Anala	n = 969	n = 245	n = 714		n = 510	n = 459	
Ez	690 (71,21)	180 (73,47)	502 (70,31)		355 (69,60)	335 (73,00)	
Bai	279 (28,79)	65 (26,53)	212 (29,69)	0,3462	155 (30,40)	124 (27,00)	0,246

28. Taula. Transmisio-bide nagusien banaketa herpes simple birus motaren eta sexuaren arabera.

Pazienteen generoa kontuan hartuz, praktika sexual oraletan bakarrik aurkitu ziren ezberdintasun adierazgarriak, emakumezkoetan ohikoagoa izanik transmisio-bide hori (%90,60) ($p = 0,003$) (28. taula).

4.2.1.9 Sintomen iraupena eta antibioterapiaren aurrekariak

HSB2aren infekzio genitala zuten paziente gehienak sintomak jasan eta 0-4 egun bitartean abiatu ziren kontsultara (%58,45) eta HSB1ak eragindako herpes genitala zuten pazienteak, ordea, adierazpen klinikoen iraupen luzeagoa pairatu ostean, 5 eta 10 egun bitartean, hain zuzen ere (%51,71) ($p < 0,0001$) (50. irudia). Sintomatologiaren iraupenaren batezbestekoa eta HSB motaren arteko konparaketan ere desberdintasun adierazgarriak lortu ziren. HSB2agatiko herpes genitala zuten gaixoen sintomen batezbesteko iraupena laburragoa izan zen (1,59 egun) HSB1aren infekzio genitala zutenekin alderatuz (1,79 egun) ($p < 0,0001$) (29. taula).



50. Irudia. Sintomen iraupenaren egun-tarteen banaketa herpes simple birus motaren eta sexuaren arabera.

Adierazpen klinikoaren eta pazienteen sexuaren arteko konparaketan, emakumezkoen %59,40k sintomen iraupen laburra aurkeztu zuen, 0 eta 4 egun bitartekoa, gizonezkoekin alderatuz. Azken hauek, ugariagoak izan ziren 5 egunetik aurrerako sintomen iraupenean ($p < 0,0001$) (50. irudia). Gizonezkoetan herpes genitalaren sintomen iraupenaren batezbestekoa 7 egunekoa izan zen gutxi gorabehera, emakumezkoen batezbestekoa, 5 egun inguru, baino zertxobait altuagoa ($p < 0,0001$) (29. taula).

	Iraupena egunetan	<i>p</i> balorea
	Batezbestekoa (DE)	
1 motatako herpes simple birusa n = 234	1,79 (0,75)	< 0,0001
2 motatako herpes simple birusa n = 657	1,59 (0,84)	
Gizonak n = 474	7,37 (10,99)	< 0,0001
Emakumeak n = 426	5,17 (6,01)	

29. Taula. Sintomen iraupenaren batezbestekoa eta desbideratze estandarra (DE) herpes simple birus motaren eta sexuaren arabera.

Pazienteen %16,88k herpes genitalaren oraingo episodioa baino 14 egun lehenago antimikrobiano bat hartu zuen gutxienez, infekzio genitala edo STG baten susmoagatik (%38,69), batez ere. Antibiotiko motarik erabiliena betalaktamikoak (%34,15) izan ziren. Ez zen desberdintasun adierazgarririk lortu HSB motaren arabera (30. eta 31. taulak).

	Guztira n = 164	1 motatako herpes simple	2 motatako herpes simple	<i>p balorea</i>
		birusa n = 70	birusa n = 93	
Ezezaguna	3 (1,83)	1 (1,43)	2 (2,15)	
Antibiralak	14 (8,54)	6 (8,57)	8 (8,60)	
Antifungiko topikoak	29 (17,68)	9 (12,86)	20 (21,51)	
Antibiotiko topikoak	7 (4,27)	2 (2,86)	5 (5,38)	
Betalaktamikoak	56 (34,15)	22 (31,43)	33 (35,48)	0,1544
Makrolidoak	3 (1,83)	1 (1,43)	2 (2,15)	
Tetraziklinak	1 (0,61)	1 (1,43)	0	
Kinolonak	10 (6,10)	2 (2,86)	8 (8,60)	
Fosfomizina	19 (11,59)	13 (18,57)	6 (6,45)	
Metronidazola	1 (0,61)	1 (1,43)	0	
Kotrimoxazola	1 (0,61)	0	1 (1,08)	
Konbinaketa	20 (12,20)	12 (17,14)	8 (8,60)	

30. Taula. Herpes genitalaren oraingo episodio baino lehenago jasotako antimikrobiano motak.

	Guztira n = 168	1 motatako herpes	2 motatako herpes	<i>p balorea</i>
		simple birusa n = 70	simple birusa n = 97	
Ezezaguna	12 (7,14)	5 (7,14)	7 (7,22)	
Arnasbideko infekzioak	26 (15,48)	12 (17,14)	14 (14,43)	
Infekzio gastrointestinalak	1 (0,60)	0	1 (1,03)	
Gernubideko infekzioak	30 (17,86)	15 (21,43)	15 (15,46)	
Infekzio genitalak edo STG	65 (38,69)	33 (47,14)	32 (32,99)	0,0535
Azal eta ehun bigunetako infekzioak	2 (1,19)	0	2 (2,06)	
Hortzetako infekzioak	4 (2,38)	1 (1,43)	3 (3,09)	
Automedikazioa	28 (16,67)	4 (5,71)	23 (23,71)	

31. Taula. Herpes genitalaren oraingo episodioa baino lehenago antimikrobianoak jasotzearen arrazoi nagusiak.

4.2.1.10 Sintomak eta zeinu fisikoak herpes simple birus motaren arabera

HSB1 eta HSB2aren infekzioa zuten pazienteen sintomarik ohikoena eremu genitaleko ultzera eta xixkuen lesio mingarriak izan ziren (%83,47 eta %85,48, hurrenez hurren). Herpes genitalaren bestelako sintoma adierazgarriak, hala nola, sumina (%37,10), iztaietako limfadenopatia (%29,03), pruritoa (%26,61), disuria (%13,71) eta sukarra eta ondoeza bezalako sintoma sistemikoak (%10,89) arruntagoak izan ziren HSB1ak eragindako herpes genitala zuten pazienteetan ($p < 0,05$).

Organo sexualen miaketa eta azterketa fisiko orokorrari dagokienez, aurkikuntzarik nabarmenenak eremu genitaleko ultzera eta xixkuen lesioak izan ziren (%95,97 HSB1aren infekzioan eta %94,90 HSB2aren infekzioan), iztaietako limfadenopatiaren haztapena jarraiki, HSB1aren infekzioa zuten pazienteetan batez ere (%35,89) ($p < 0,0001$). HSB1ak eragindako herpes genitala zuten emakumezkoetan ohikoak izan ziren zerbizitisa (17 paziente) eta bulbobaginitisa (8 paziente) ($p < 0,05$) (51. irudia).

4.2.1.11 Sintomak eta zeinu fisikoak infekzioaren etaparen arabera

Herpes genitalaren primoinfekzioa edo lehen episodioaren sintoma eta zeinu fisikorik arruntenak zonalde genitaleko ultzera eta xixkuen lesio mingarriak (%82,40), sumina (%32,10), iztaietako limfadenopatiaren haztapena (sintomen %24,60 eta zeinuen %32,10), disuria (%11,80) eta sukarra eta ondoeza zeinu sistemikoak izan ziren (%9,90) ($p < 0,0001$). Horrez gain, herpes genitalaren lehen episodioa zuten emakumezkoetan ohikoak izan ziren bai sintoma zein zeinu gisa leukorrea (%11,50 eta %5,70, hurrenez hurren) eta zerbizitisa (%5,90), berrerritzeekin alderatuz, ezberdintasun hau adierazgarria izan zelarik ($p < 0,0001$).

Herpes genitalaren berrerritzeetan genitaleko xixku eta ultzera mingarriak sarriagoak izan ziren (%97,50) ($p < 0,0001$) (52. irudia).

Infekzioaren etapa eta HSB mota bakoitzaren arteko konparaketan, HSB1ak eragindako herpes genitalaren lehen episodioa aurkeztu zuten pazienteetan esanguratsuki sarriagoak izan ziren sumina (%40,50), iztaietako limfadenopatiak (%36,40), disuria (%16,40) eta sukarra eta ondoeza bezalako sintoma sistemikoak (%13,80). Iztaietako limfadenopatiaren haztapena (%43,10) HSB1aren infekzioaren lehen episodioaren zeinurik ohikoena izan zen xixku eta ultzera mingarrien ostean (%95,40) ($p < 0,0001$). HSB1arengatik herpes genitalaren bestelako sintoma eta zeinuen eta diagnostikaturiko infekzioaren etapen artean ez zen desberdintasun adierazgarri gehiagorik lortu (53. irudia).

HSB2ak eragindako herpes genitalaren lehen episodioa aurkeztu zuten pazienteetan esanguratsuki maizagoak izan ziren disuria (%8,70), supurazioa (%7,60), iztaietako limfadenopatia (%16,20) eta sukarra eta ondoeza (%6,90) ($p < 0,05$). Gainera, HSB2arengatiko lehen episodioa zuten emakumezkoetan ohikoak izan ziren bai sintoma zein zeinu gisa leukorrea (%10,80% eta %6,80, hurrenez hurren) eta zerbizitisa (%4,30), aurkikuntza hauek estatistikoki esanguratsuak izan zirelarik berreritzeekin alderatuz ($p < 0,05$). HSB2ak eragindako herpes genitalaren lehen episodioa izan zuten 3 pazienteek sintoma neurologikoak azaldu zituzten, hala nola, beheko gorputz-adarretako parestesiak eta hipoestesiak, hemiparesia eta HSB2aren ondoriozko meningitis aseptikoa.

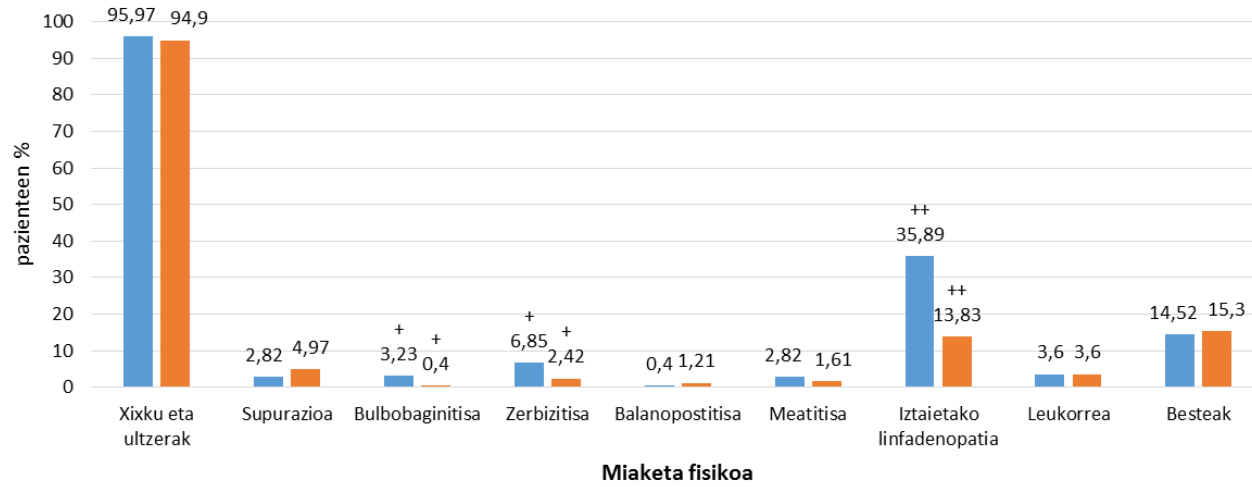
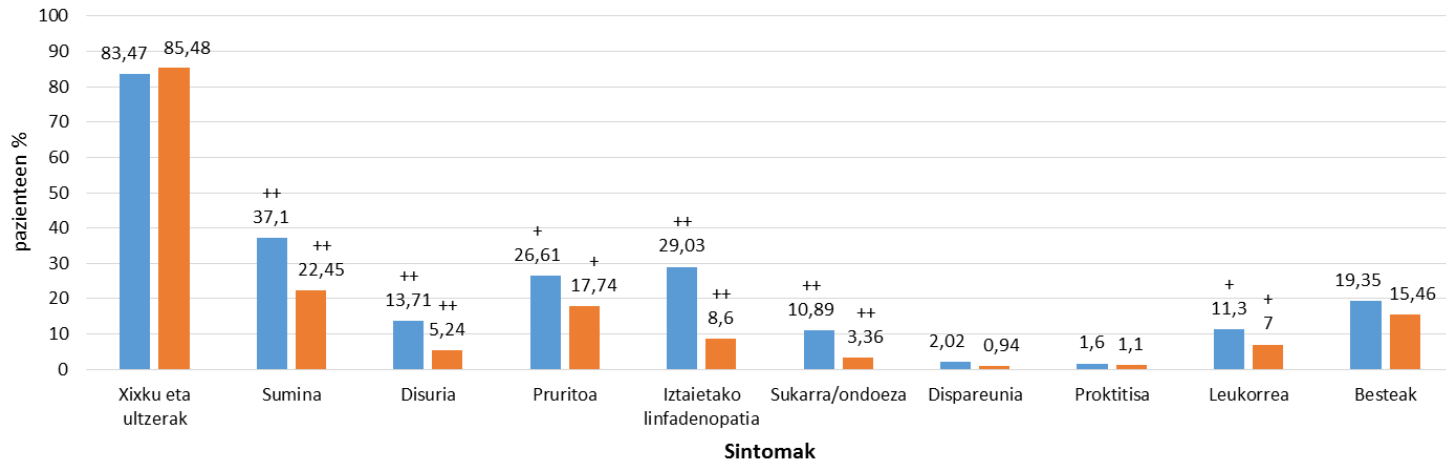
HSB2aren berreritzeetan arruntagoak izan ziren primoinfekzioekin alderatuz genitaleko ultzera eta xixku mingarriak (%97,40) ($p < 0,05$) (54. irudia).

4.2.1.12 Sintoma eta zeinu fisikoak sexuaren arabera

Gizonezkoetan arruntagoak izan ziren disuria (%9,20), meatitisa (%3,40) eta proktitisa (%2,30) emakumezkoekin alderatuz ($p < 0,05$); azken hauetan ohikoagoak izan ziren pruritoa (%25,50) eta dispareunia (%2,30) ($p < 0,05$). Eremu genitaleko ultzera eta xixkuen lesio mingarrien agerpena, herpes genitalaren sintoma eta zeinurik ugariena, antzekoa izan zen bi sexuetan ($p > 0,05$) (55. irudia).

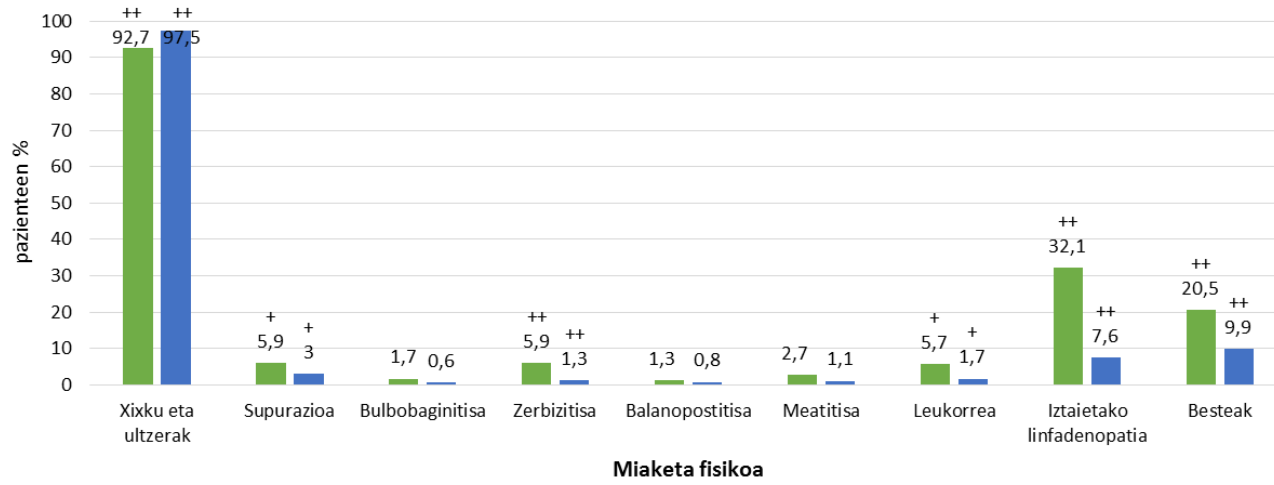
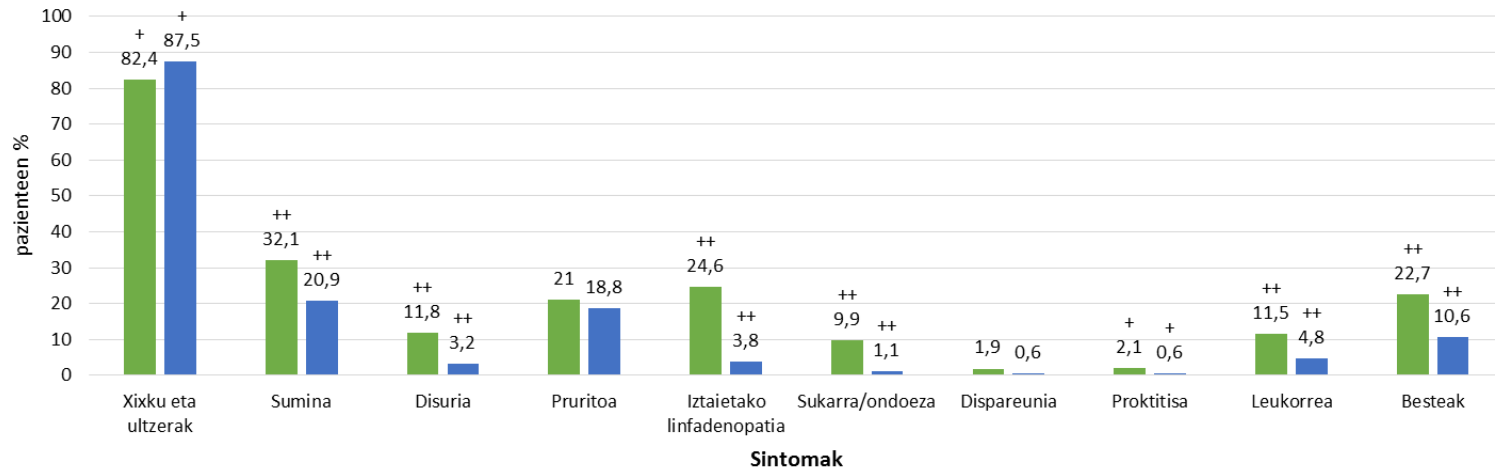
HSB1ak eragindako herpes genitala izan zuten pazienteen artean, gizonezkoek esanguratsuki maizago pairatu zuten disuria (%20,00), meatitisa (%6,40) eta proktitisa (%3,60), emakumezkoetan ohikoagoa izan zelarik pruritoa (%32,60) ($p < 0,05$) (56. irudia).

HSB2aren infekzioa zuten pazienteetan, gizonezkoek ere esanguratsuki maiztasun altuagoz azaldu zituzten genitaleko xixku eta ultzera mingarriak (%87,80) eta iztaietako limfadenopatiak miaketa fisikoan (%14,10), emakumezkoekin alderatuz ($p < 0,05$) (57. irudia).



■ 1 motatako herpes simple birusa (n = 248) ■ 2 motatako herpes simple birusa (n = 745)

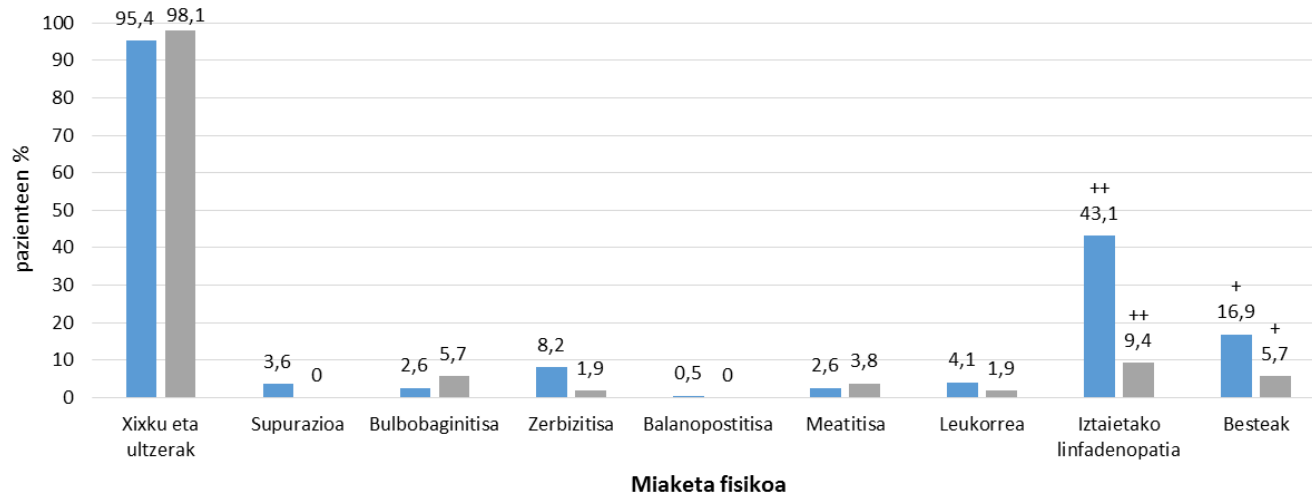
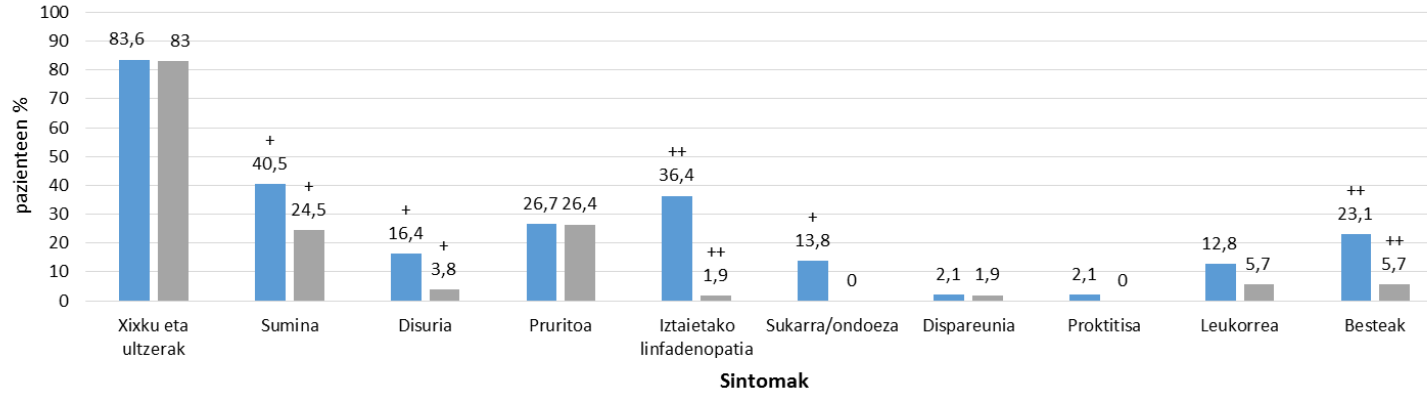
51. Irudia. Sintoma eta zeinu fisikoak herpes simple birus motaren arabera. +: $p < 0.05$; ++: $p < 0.0001$.



■ Lehen episodioa (n = 477) ■ Berrerritza (n = 526)

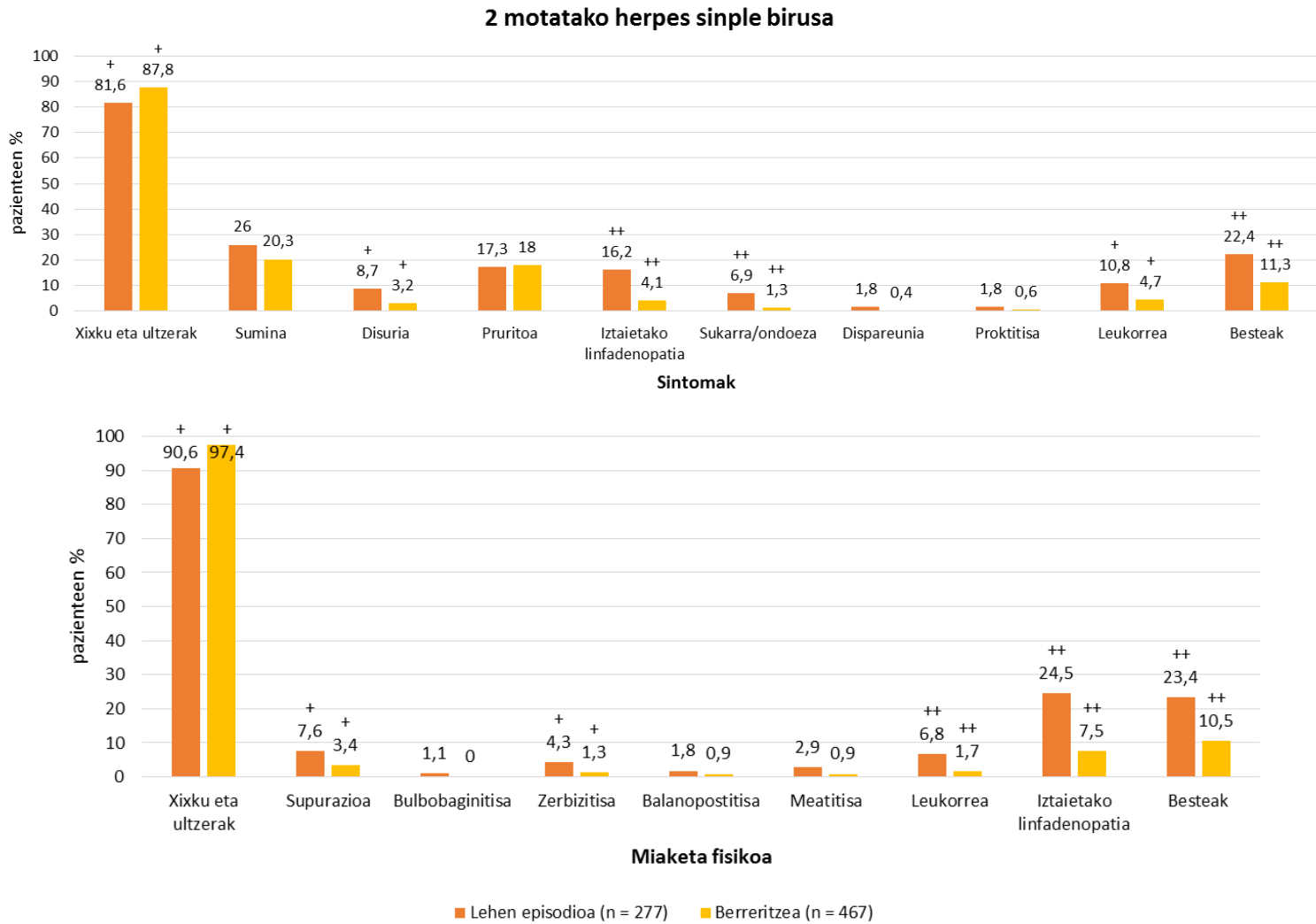
52. Irudia. Sintoma eta zeinu fisikoa infekzioaren etapan arabera. +: $p < 0.05$; ++: $p < 0.0001$.

1 motatako herpes simple birusa

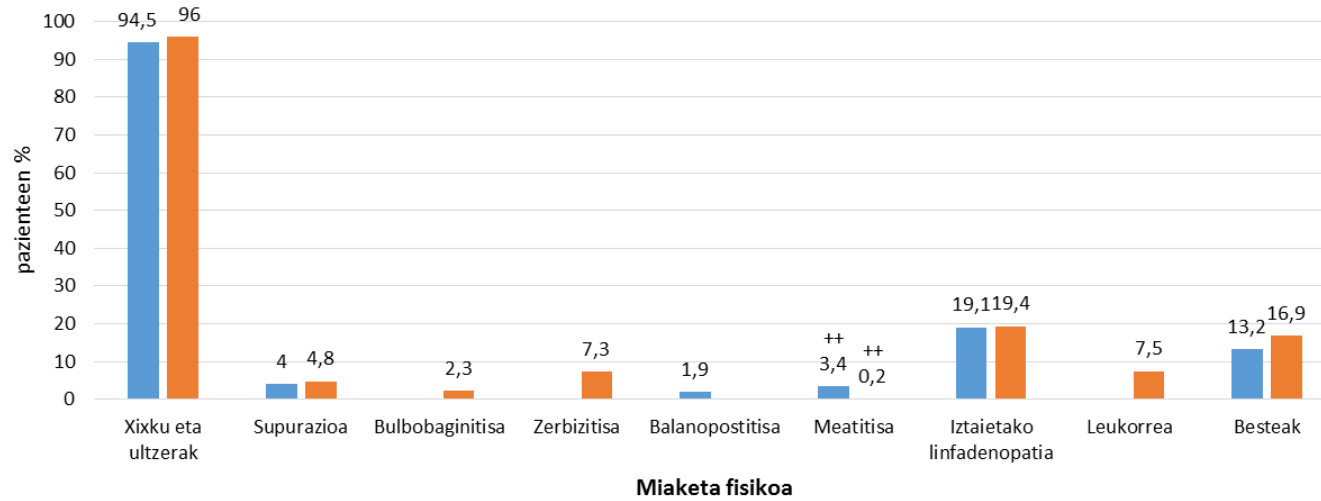
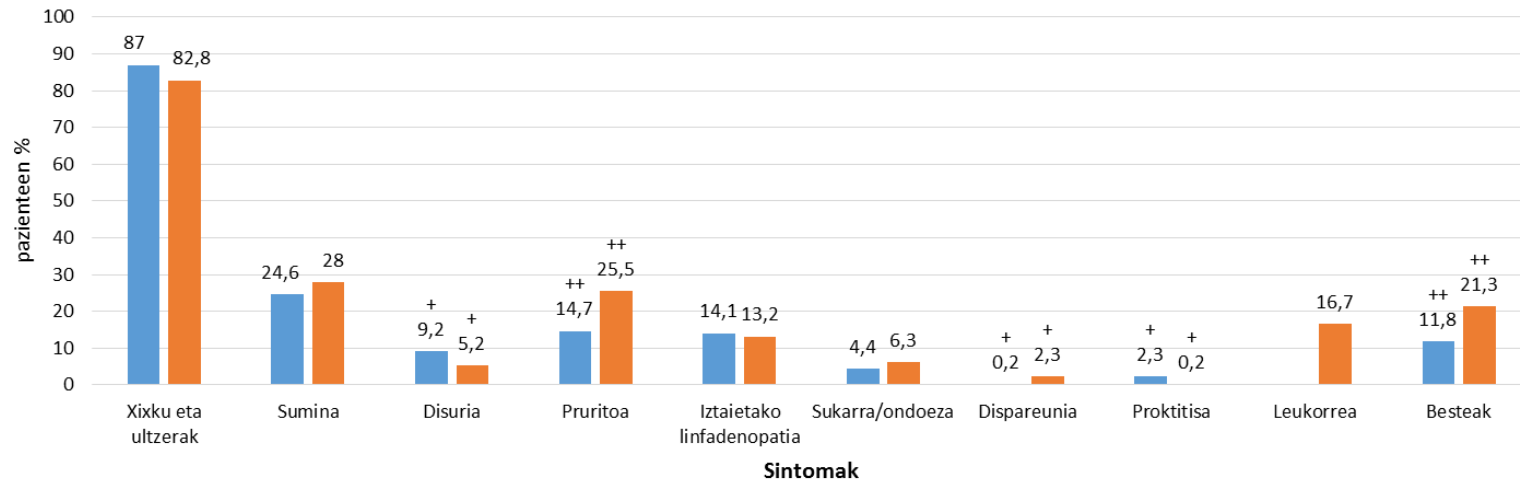


■ Lehen episodioa (n = 195) ■ Bererritzea (n = 53)

53. Irudia. 1 motatako herpes simple birusagatiko herpes genitala duten pazienteen sintoma eta zeinu fisikoak infekzioaren etapan arabera. +: p < 0.05; ++: p < 0.0001.



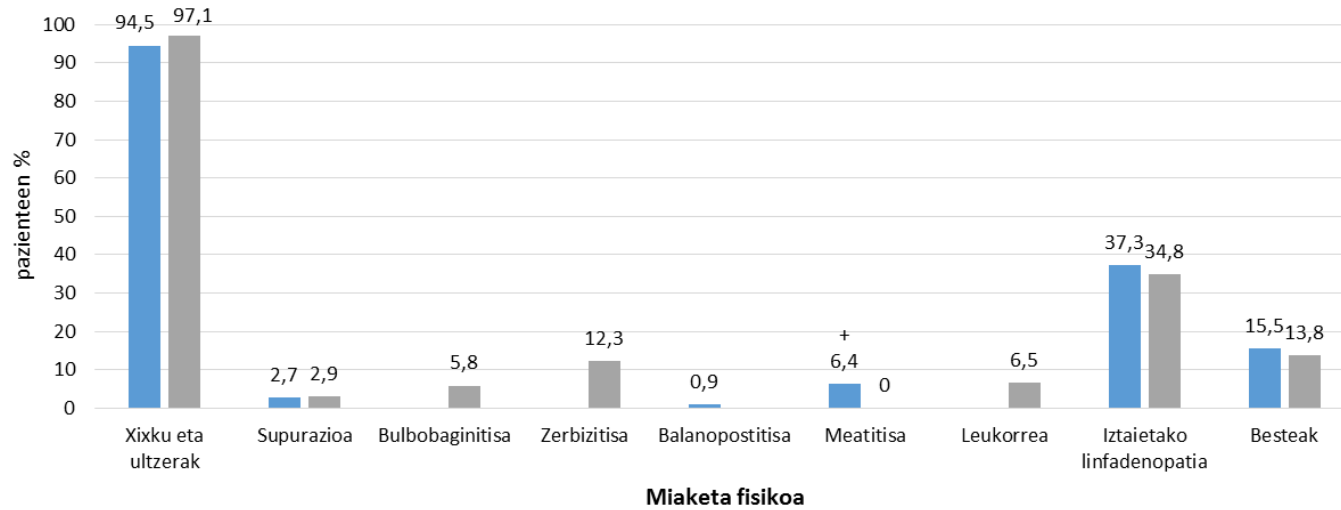
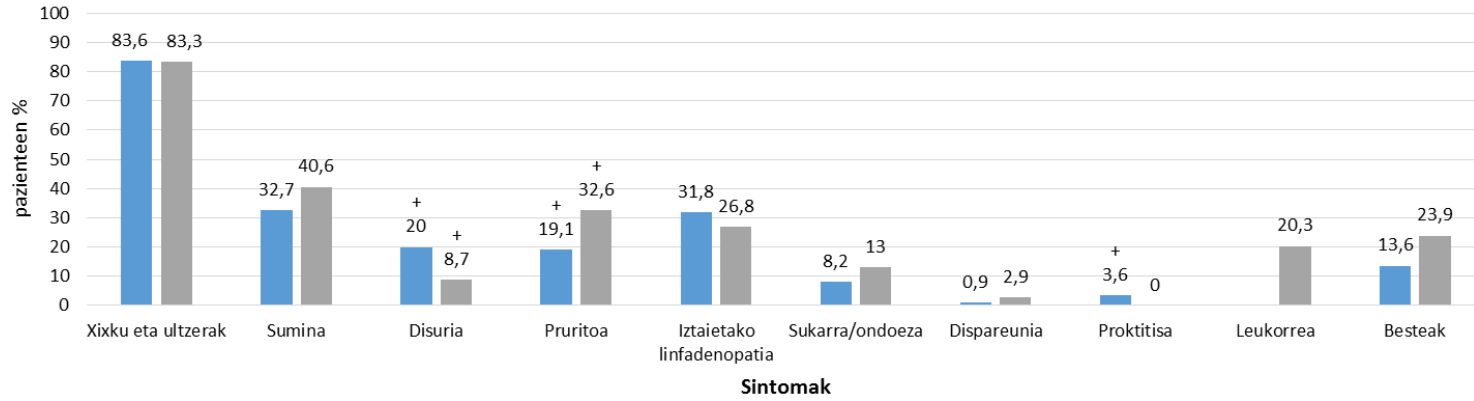
54. Irudia. 2 motatako herpes simple birusagatiko herpes genitala duten pazienteen sintoma eta zeinu fisikoak infekzioaren etapan arabera. +: $p < 0.05$; ++: $p < 0.0001$.



■ Gizonak (n = 524) ■ Emakumeak (n = 478)

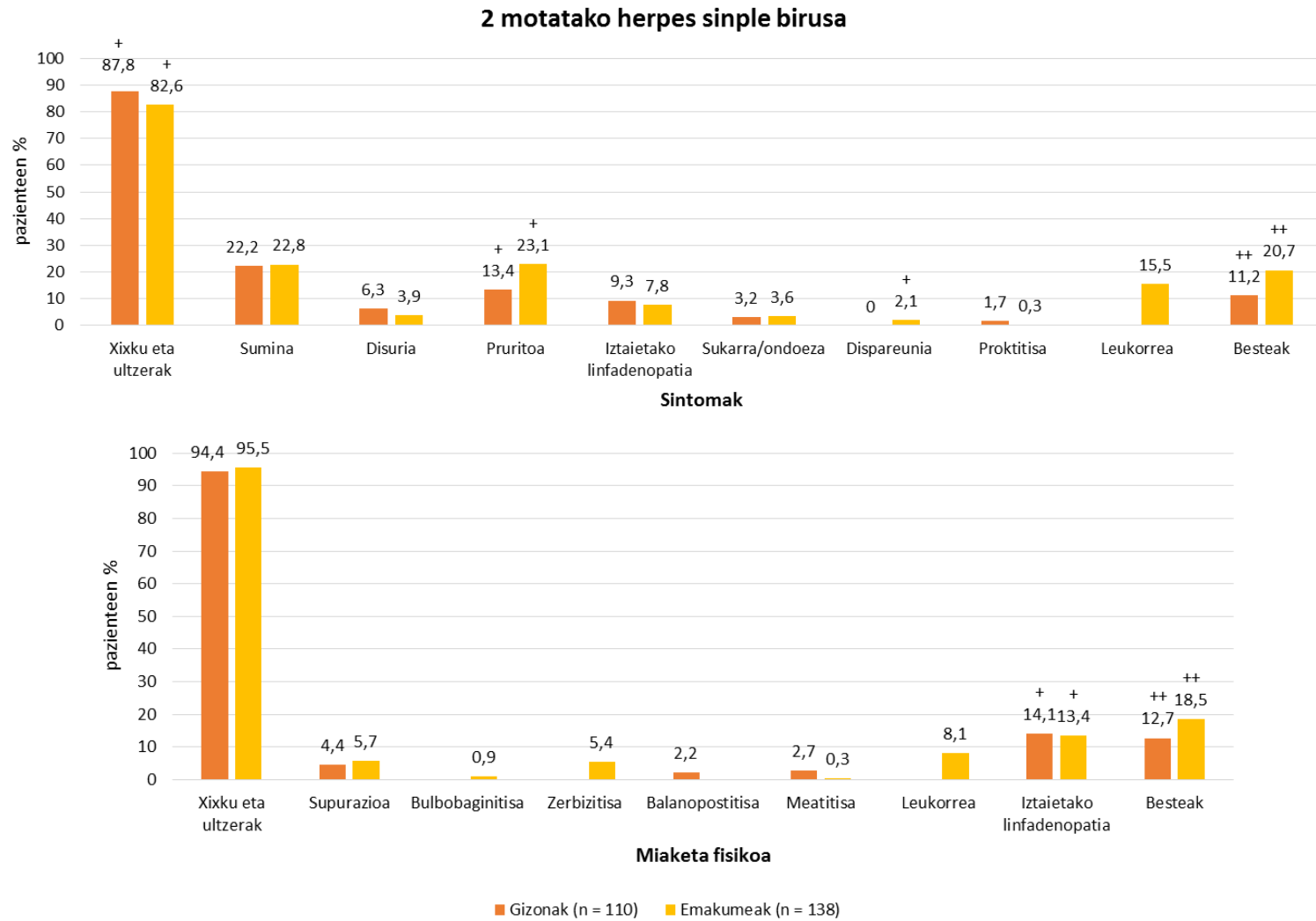
55. Irudia. Sintoma eta zeinu fisikoak sexuaren arabera. +: $p < 0.05$; ++: $p < 0.0001$.

1 motatako herpes simple birusa



■ Gizonak (n = 110) ■ Emakumeak (n = 138)

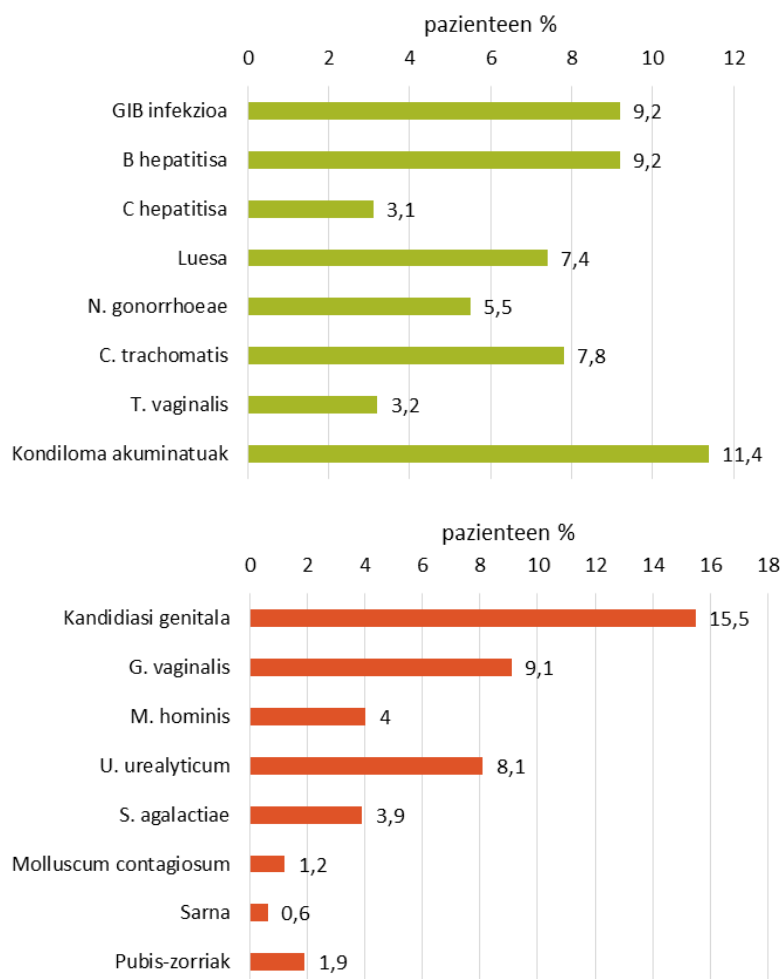
56. Irudia. 1 motatako herpes simple birusagatiko herpes genitala duten pazienteen sintoma eta zeinu fisikoak sexuaren arabera. +: $p < 0.05$; ++: $p < 0.0001$.



57. Irudia. 2 motatako herpes simple birusagatiko herpes genitala duten pazienteen sintoma eta zeinu fisikoak sexuaren arabera. +: $p < 0.05$; ++: $p < 0.0001$.

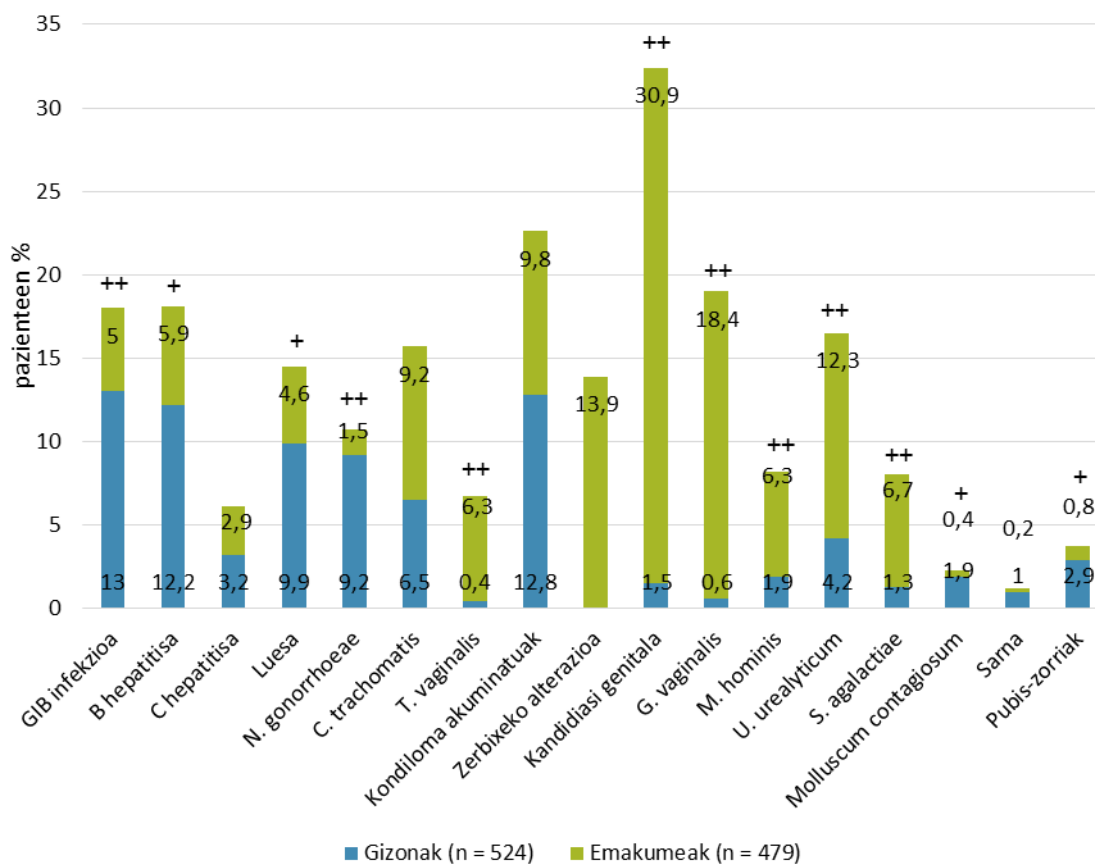
4.2.1.13 Sexu-transmisiozko gaixotasunen eta infekzio genitalen aurrekariak

Pazienteen %48,70ak (488 paziente) STGen edo infekzio genitalen aurrekariren bat gutxienez izan zuen. Aurrekari hauen banaketa 58. irudian ageri da.



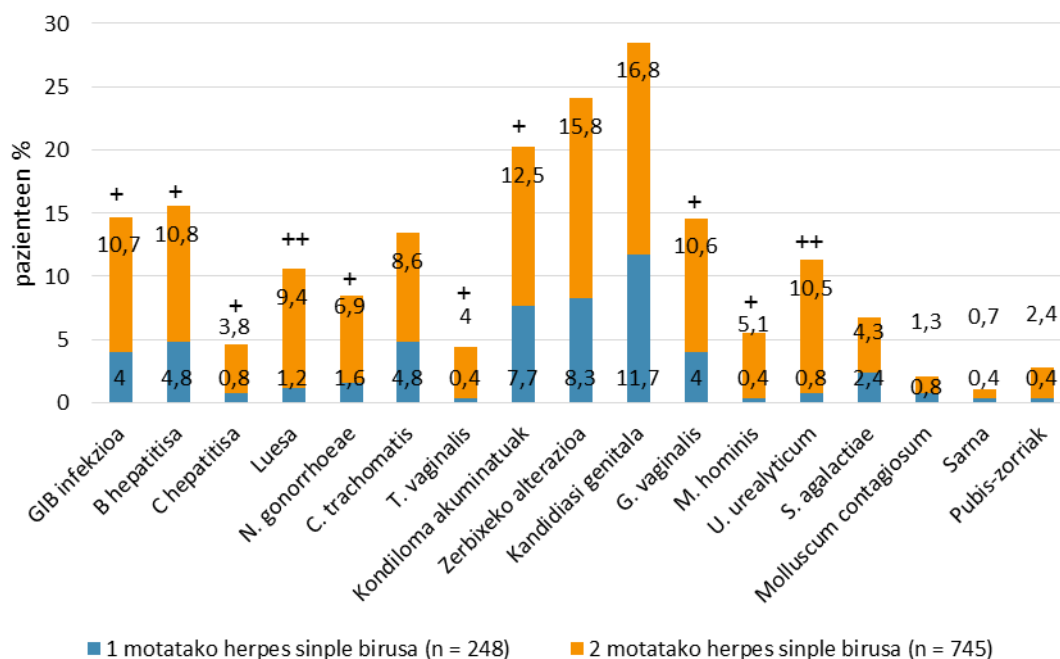
58. Irudia. Sexu-transmisiozko gaixotasunen eta infekzio genitalen aurrekarien banaketa.

GIB infekzioa (%13,00), B hepatitis (%12,20), luesa (%9,90), *N. gonorrhoeae* infekzioa (%9,20), *Molluscum contagiosum* (%1,90) eta pubis-zorriak (%2,90) esanguratsuki arruntagoak izan ziren gizonezkoetan emakumezkoetan baino ($p < 0,05$). Azken hauetan, berriz, *T. vaginalis* infekzioa (%6,30), kandidiasi genitala (%30,90), *G. vaginalis* infekzioa (%18,40), *M. hominis* (%6,30), *U. urealyticum* (%12,30), eta *S. agalactiae* infekzioa (%6,70) sarriagoak izan ziren ($p < 0,05$). Ez zen desberdintasun adierazgarri gehiagorik lortu bestelako STG eta pazienteen generoaren arteko konparaketan (59. irudia).



59. Irudia. Sexu-transmisiozko gaixotasunen eta infekzio genitalen aurrekarien banaketa sexuaren arabera. +: $p < 0.05$; ++: $p < 0.0001$.

HSB2aren infekzioa izan zuten gizabanakoek esanguratsuki honako STGen aurrekariak adierazi zituzten maiztasun altuenetik baxuenera: kondiloma akuminatuak (%12,48), GIB infekzioa (%10,74), B hepatitis (%10,75), luesa (%9,40), *N. gonorrhoeae* infekzioa (%6,85), *T. vaginalis* infekzioa (%4,03), C hepatitis (%3,76) eta pubis-zorriak (%2,42). Aurrekari hauek, HSB1aren infekzioa zuten pazienteekin alderatuz, estatistikoki adierazgarriak suertatu ziren ($p < 0,05$). Azken paziente hauetan, aurreko STG ohikoenak kondiloma akuminatuak (19 paziente), *C. trachomatis* infekzioa (12 paziente), B hepatitis (12 paziente) eta GIB infekzioa (10 paziente) izan ziren. Traktu genitaleko bestelako gaixotasun infekziosoak ere esanguratsuki ohikoagoak izan ziren HSB2ak eragindako herpes genitala zuten pazienteetan (%30,87), hala nola, *G. vaginalis* infekzioa (%10,60), *M. hominis* (%5,10) eta *U. urealyticum* (%10,47) ($p < 0,05$) (60. irudia).



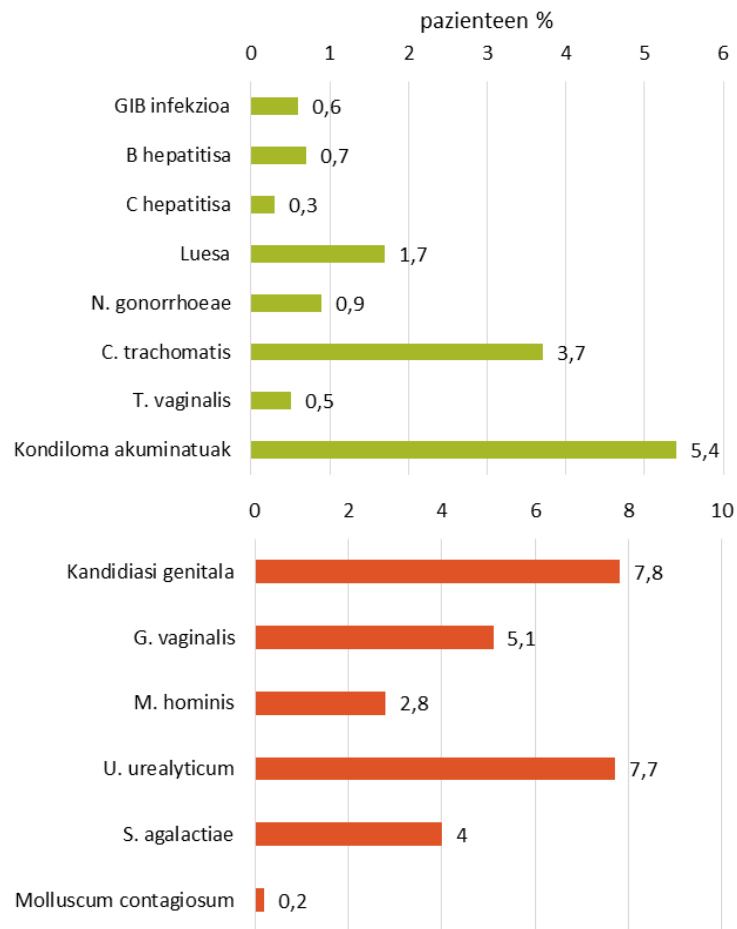
60. Irudia. Sexu-transmisiozko gaixotasunen eta infekzio genitalen aurrekarien banaketa herpes simple birus motaren arabera. +: $p < 0.05$; ++: $p < 0.0001$.

Kondiloma akuminatuen kokapen ohikoenak zakila (36 paziente), perianala (27 paziente) eta bulbarra (26 paziente) izan ziren.

267 emakumezkoetan (%55,85) zerbixeko minbizia prebenitzeko edo garaiz detektatzeko baheketaren emaitzak aztertu ziren. 38 pazienteek ehun zerbikalean asaldura histologikoa azaldu zuten Papanicolau proban. Bethesda sistema kontuan hartuz, asaldura histologikorik usuena SIL-LG (19 paziente) izan zen, eta maiztasun baxuagoan, SIL-HG (13 paziente) eta kartzinoma inbasiboa (5 paziente). GPBaren tipaketa asaldura zerbikala aurkeztu zuten 18 emakumetan jakin izan zen, ohikoa izanik arrisku altuko eta baxuko GPBen aldibereko detekzioa (11 paziente). Herpes genitala eragindako HSB mota kontuan hartuz ez zen desberdintasun adierazgarririk aurkitu ($p > 0,05$).

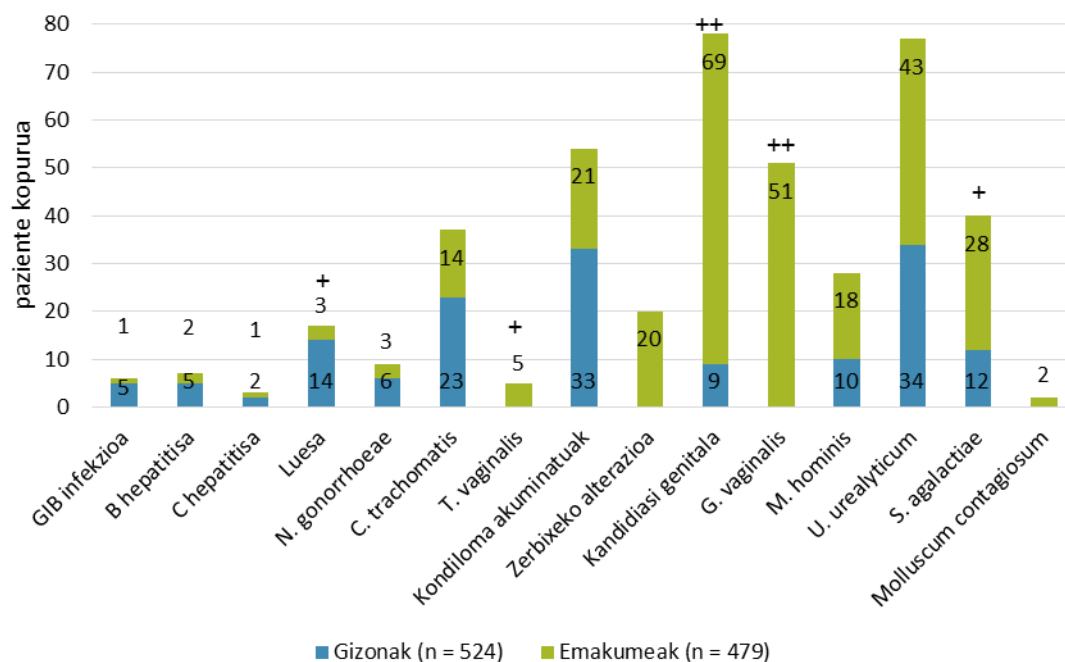
4.2.1.14 Sexu-transmisiozko gaixotasun eta infekzio genital konkomitanteak

Herpes genitala diagnostikatu zen momentuan pazienteen %29,74k (298 paziente) beste STG edo infekzio genitalaren diagnostikoa izan zuen. 61. irudian infekzio hauen proportzioa ageri da.



61. Irudia. Sexu-transmisiozko gaixotasun eta infekzio genital konkomitanteen banaketa.

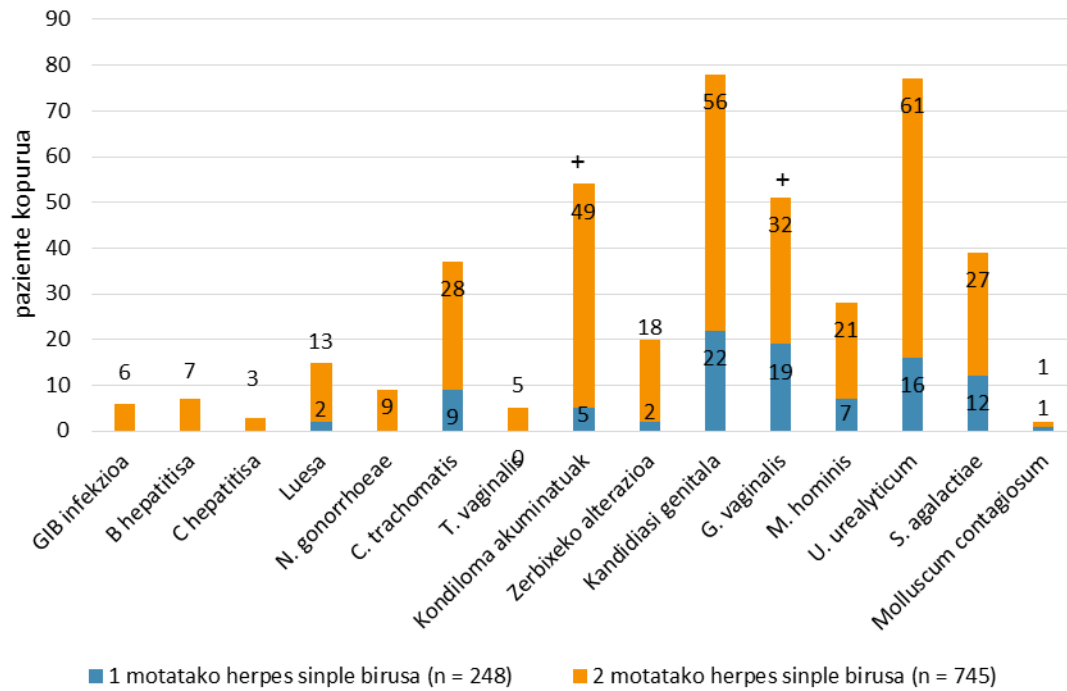
Luesa (14 paziente) bakarrik izan zen esanguratsuki maizagoa gizonezkoetan ($p = 0,012$). Emakumezkoetan, ordea, ohikoagoak izan ziren *T. vaginalis* infekzioa (5 paziente), kandidiasi genitala (69 paziente), *G. vaginalis* infekzioa (51 paziente) eta *S. agalactiae* infekzioa (28 paziente) ($p < 0,05$). Ez zen desberdintasun adierazgarririk lortu bestelako aldibereko STGen eta pazienteen generoaren arteko konparaketan (62. irudia).



62. Irudia. Sexu-transmisiozko gaixotasun eta infekzio genital konkomitanteen banaketa sexuaren arabera. +: $p < 0.05$; ++: $p < 0.0001$.

HSB2ak eragindako herpes genitala zuten pazienteetan ugariagoak izan ziren STGak kondiloma akuminatuak (49 paziente), *C. trachomatis* infekzioa (28 paziente) eta luesa (13 paziente) izan ziren. HSB1aren infekzioa zuten pazienteetan *C. trachomatis* infekzioa (9 paziente), kondiloma akuminatuak (5 paziente) eta luesa (2 paziente) izan ziren STG konkomitanteak. Hala ere, desberdintasun estatistiko adierazgarria bakarrik lortu zen kondiloma akuminatuen kasuan, ohikoagoak izan baitziren HSB2aren infekzio genitala zuten pazienteetan ($p = 0,0061$).

Pazienteen %20,68 traktu genitaleko bestelako infekzioak azaldu zituen, batik bat, kandidiasi genitala (%7,79), *U. urealyticum* infekzioa (%7,69) eta *G. vaginalis* infekzioa (%5,09). Azken gaixotasun infekzioso hau proportzionalki (%7,72) ugariagoa izan zen HSB1ak eragindako herpes genitala zuten pazienteetan ($p = 0,0357$) (63. irudia).



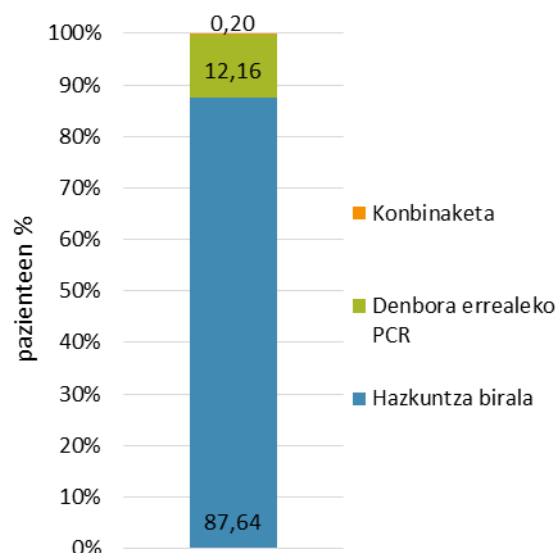
63. Irudia. Sexu-transmisiozko gaixotasun eta infekzio genital konkomitanteen banaketa herpes simple birus motaren arabera. +: $p < 0.05$; ++: $p < 0.0001$.

Kondiloma akuminatuaren kokapen ohikoenak perianala (18 paziente), zakila (16 paziente) eta bulbarra (8 paziente) izan ziren.

105 emakumeri (%21,96) zerbixeko minbiziaren baheketa burutu zitzaizen eta horietatik 20 emakumek asaldura histologikoa azaldu zuten Papanicolauren proban. Aurkitutako asaldurak SIL-LG (11 emakume) eta SIL-HG (8 emakume) izan ziren. GPBaren tipaketa 6 emakumetan lortu zen, arrisku baxuko (2), altuko (2) eta bien (2) banaketa berdina izanik.

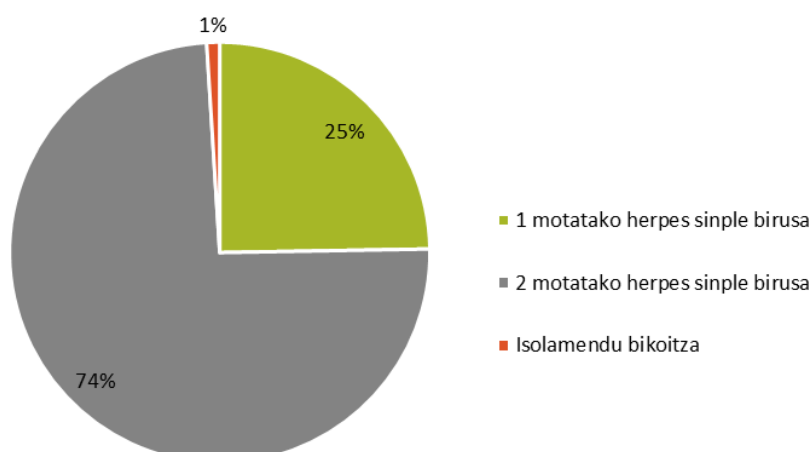
4.2.1.15 Diagnostiko mikrobiologikoa

Herpes genitalaren diagnostiko mikrobiologikorako laginik ugariena lesio genitala (%87,95) izan zen eta hazkuntza birala (%87,64) proba mikrobiologikorik erabiliena birus mota bat zein bestearen isolamendurako ($p = 0,0832$) (64. irudia).



64. Irudia. Herpes sinple birus motaren identifikaziorako burututako proba mikrobiologikoak ($n = 1.003$).

Emitza mikrobiologikoei eta birusaren tipaketari dagokienez, pazienteen %74,30ak HSB2ak eragindako herpes genitala aurkeztu zuen eta %24,70ak HSB1ak sortutakoa. 10 pazienteetan HSB1a eta HSB2a aldi berean isolatu zen (65. irudia).

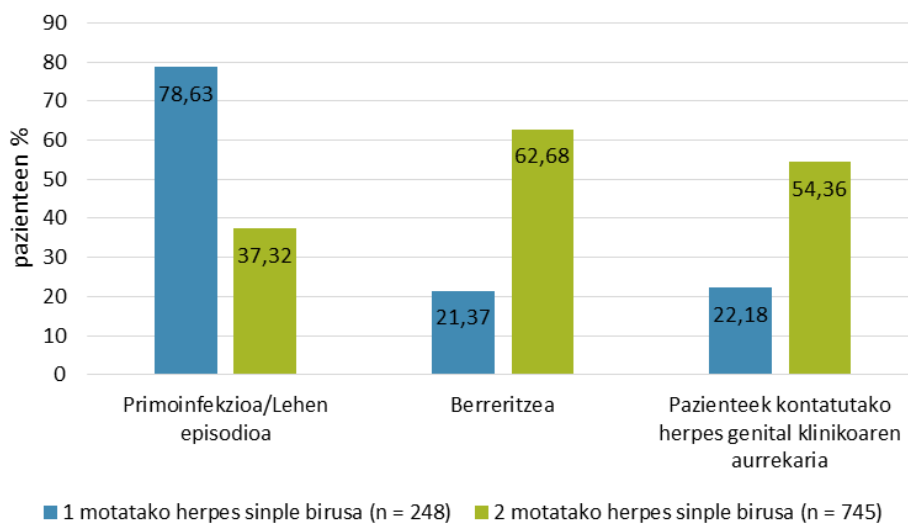


65. Irudia. Herpes genitala eragin duten herpes sinple birus moten banaketa ($n = 1.003$).

4.2.1.16 Diagnostikatutako infekzioaren etapa

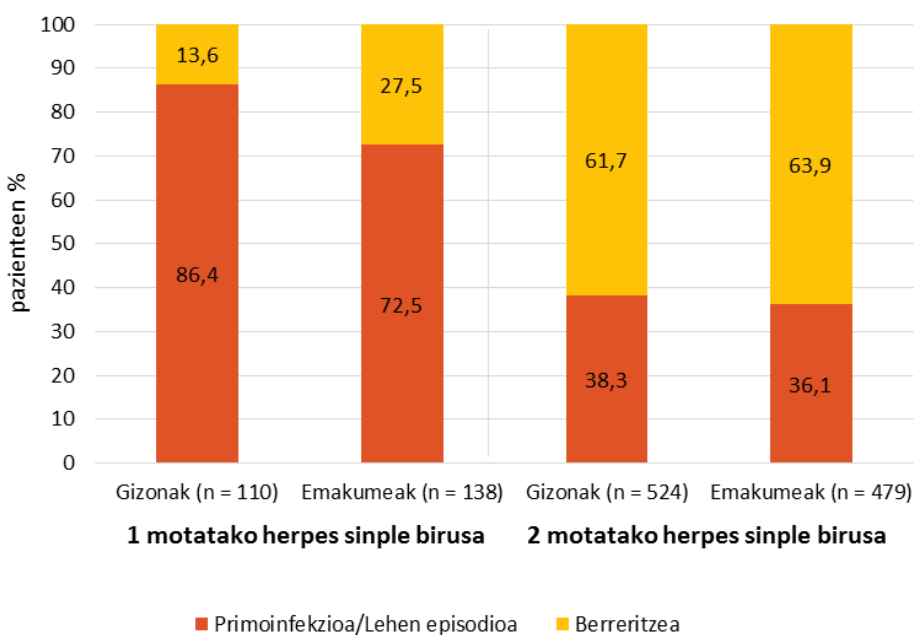
Herpes genitalaren oraingo episodioan diagnostikatutako etapari dagokionez, desberdintasun adierazgarriak lortu ziren HSB motaren arabera. Pazienteen sintomatologia eta aurrekariak kontuan hartuz, %52,44 herpes genitalaren berrerritze batengatik abiatu zen STGen kontsultara, gehienak HSB2aren infekzio genitalarekin (%62,68). Berrerritze klinikoa azaldu zuten pazienteen %2,79 (28 paziente) aurretik diagnostiko mikrobiologikoa zuen. Pazienteen %47,56ak herpes genitalaren lehen episodioa aurkeztu zuen eta horietatik %78,63 HSB1aren

infekzioari egokitu zitaion ($p < 0,0001$). Lehen episodio klinikoa azaldu zuten 4 pazienteek bi birus motek eragindako infekzio genitala izan zuten (66. irudia).



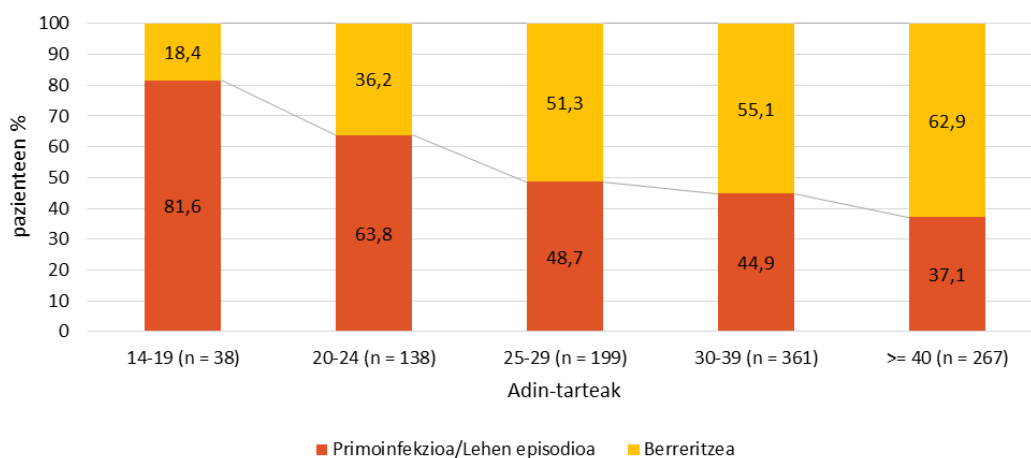
66. Irudia. Diagnostikatutako infekzioaren etapa eta pazienteek kontatutako herpes genital klinikoaren aurrekaria herpes simple birus motaren arabera (n = 1.003).

Ez zen desberdintasun adierazgarririk lortu herpes genitalaren etaparen eta pazienteen sexuaren arteko konparaketan ($p = 0,569$), HSB motaren arabera analisiaren salbu. Izan ere, HSB1aren infekzioa zuten gizabanakoen artean, gizonezkoak ugariagoak izan ziren lehen episodio klinikoaren diagnostikoan (%86,40) emakumezkoekin alderatuz (%72,50) ($p = 0,008$). HSB2ak eragindako herpes genitala zuten pazienteetan, ordea, ez zen alde esanguratsurik lortu bi generoen arteko konparaketan ($p=0,337$) (67. irudia).



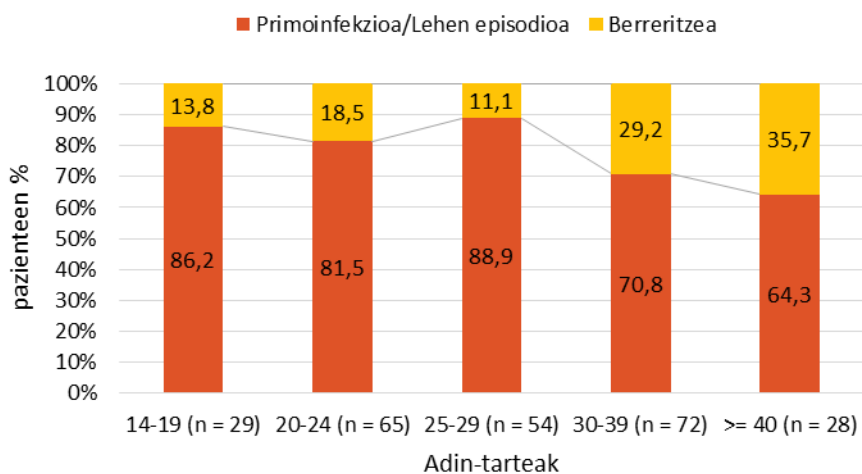
67. Irudia. Diagnostikatutako infekzioaren etapa herpes simple birus motaren eta sexuaren arabera.

Adin-tarteak kontuan hartuz, pazienteen adina handitu ahala herpes genitalaren berriritzeen proportzioak goranzko joera hartzen du, eta alderantziz, lehen episodioaren diagnostikoak beheranzko joera ($p < 0,0001$) (68. irudia).

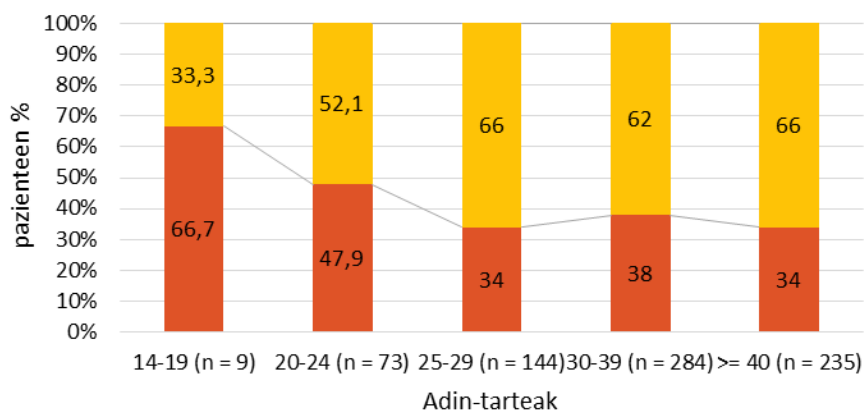


68. Irudia. Diagnostikatutako infekzioaren etapa adin-tarteen arabera.

Herpes genitala eragindako HSB motaren araberako analisisian, HSB1aren infekzioa zuten pazienteetan desberdintasun adierazgarriak agertu ziren. 30 urte baino gutxiagoko adin-tartean herpes genitalaren primoinfekzio edo lehen episodioaren proportzioak altuagoak izan ziren ($p = 0,030$) (69. irudia).



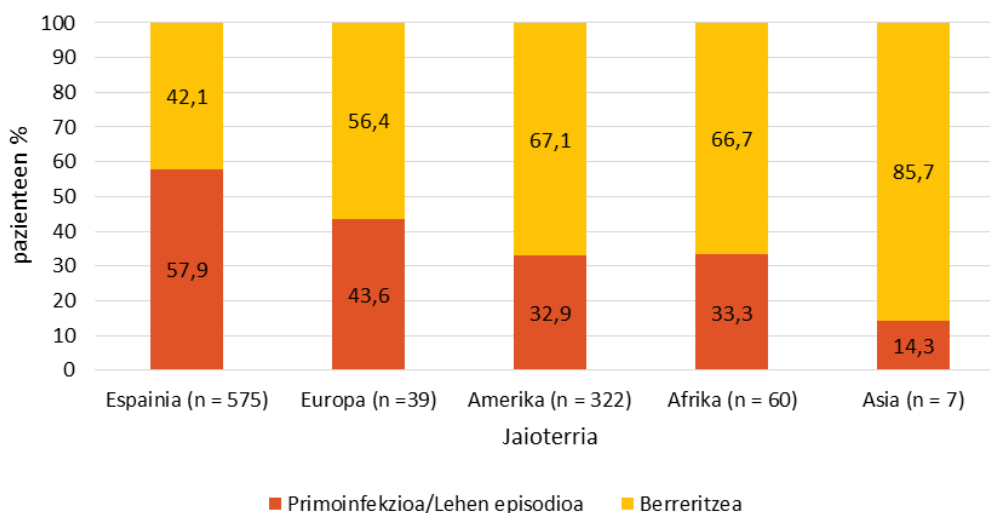
1 motatako herpes simple birusa



2 motatako herpes simple birusa

69. Irudia. Diagnostikatutako infekzioaren etapa adin-tarteak eta herpes simple birus motaren arabera.

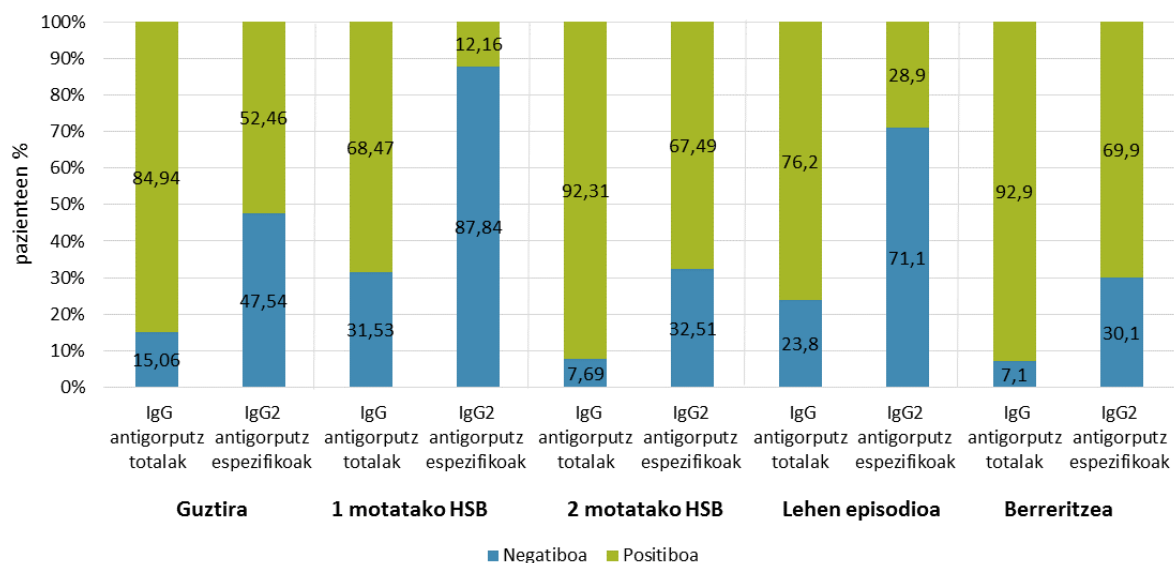
Pazienteen jaioterriari dagokionez, herpes genitalaren primoinfekzioa edo lehen episodioa azaldu zuten gehienak autoktonoak izan ziren (%57,90) eta berriritzeak izan zituztenak, berriz, Amerikakoak (%67,10) izan ziren batez ere ($p < 0,0001$) (70. irudia).



70. Irudia. Diagnostikatutako infekzioaren etapa jaioterriaren arabera (n = 1.003).

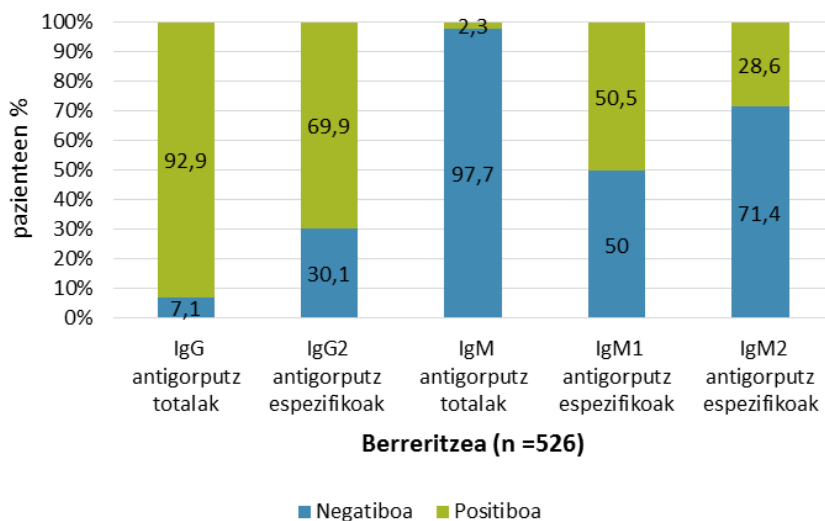
4.2.1.17 Serologia

Pazienteen %39,08an (392 gaixo), HSBaren aurreko antigorputzen detekzioa burutu zen, IgG antigorputz totalen (352 paziente) eta HSB2aren aurkako IgG antigorputz espezifikoaren (284 paziente) determinazioa, batik bat (71. irudia).



71. Irudia. IgG antigorputz totalen eta IgG2 espezifikoaren emaitza positibo eta negatiboak herpes simple birus motaren eta diagnostikatutako herpes genitalaren etaparen arabera. 1 motatako HSB: 1 motatako herpes simple birusa; 2 motatako HSB: 2 motatako herpes simple birusa.

HSB2ak eragindako infekzioa zuten paziente gehienek IgG antigorputz totalak (216 gaixo, %92,31) eta HSB2aren aurkako IgG antigorputz espezifikoak (137 gaixo, %67,49) aurkeztu zituzten, herpes genitalaren berreritzeak izanik batez ere ($p < 0,0001$). Ez zen desberdintasun adierazgarriarik lortu beste antigorputzen eta diagnostikatutako herpes genitalaren etaparen artean (72. irudia).



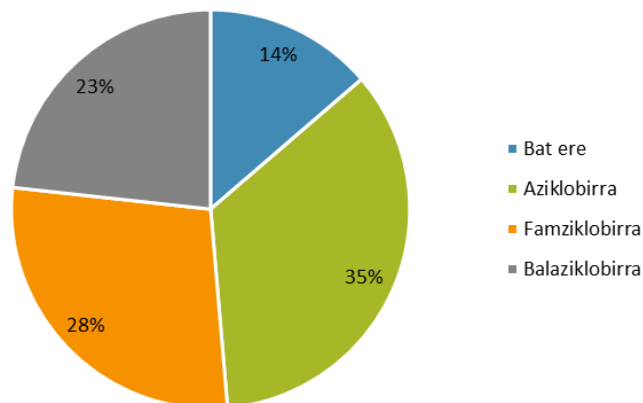
72. Irudia. Antigorputz total eta espezifikoaren proportzioa herpes genitalaren etaparen arabera.

Herpes genitalaren lehen episodioa izan zuten pazienteetan emaitza serologikoak aztertu ziren. Azterketa honi jarraituz, HSB1aren lehen episodioa izan zuten 34 paziente (IgG antigorputz total negatiboekin) eta HSB2aren infekzioa zuten 45 paziente (IgG antigorputz total eta HSB2aren aurkako IgG antigorputz espezifiko negatiboekin edo IgG antigorputz total

positiboak HSB2aren aurkako IgG antigorputz espezifiko negatiboekin) serologikoki primoinfekzio herpetiko moduan baloratu ziren. Bi motatako HSBaren infekzioa zuten 3 paziente HSB2aren primoinfekziotzat hartu ziren, IgG antigorputz totalak positiboak eta IgM antigorputz totalak eta HSB2aren aurkako IgG antigorputz espezifikoak negatiboak aurkezteagatik. Ezaugarri bereko paziente 1 HSB1aren primoinfekziotzat hartu zen, IgG antigorputz totalak eta HSB2aren aurkako IgG antigorputz espezifikoak positiboak eta IgM antigorputz totalak negatiboak izateagatik.

4.2.1.18 Tratamendua eta eboluzioa

Pazienteen %13,70ak ez zuen tratamendu antibiralik jaso. Gainontzekoetan aziklobirra izan zen (%34,37) (73. irudia) antibiralen artean erabiliena eta ez zen ezberdintasun adierazgarririk lortu HSB motaren arabera ($p = 0,2818$) ezta pazienteen adinaren arabera ere ($p = 0,062$).

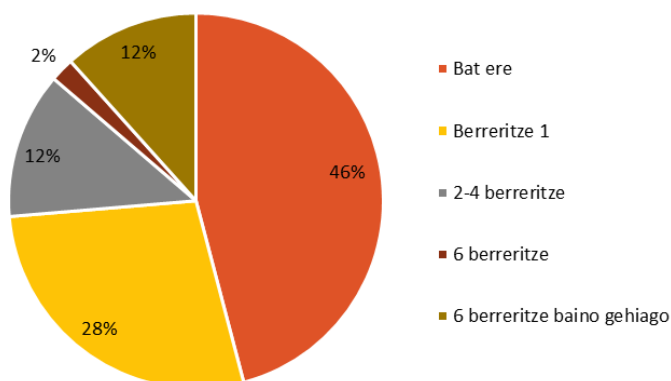


73. Irudia. Herpes genitalaren tratamendurako ezarritako antibiral motaren banaketa ($n = 993$).

Pazienteek jasotako tratamendu antibiralaren ohiko iraupena 5 eta 10 egun bitartekoa izan zen (%98,83) eta gaixotasunaren bilakaera klinikoa ona izan zen kasu gehienetan (%98,37). Ez zen ezberdintasun adierazgarririk lortu HSB motaren ezta pazienteen sexuaren arabera ($p > 0,05$).

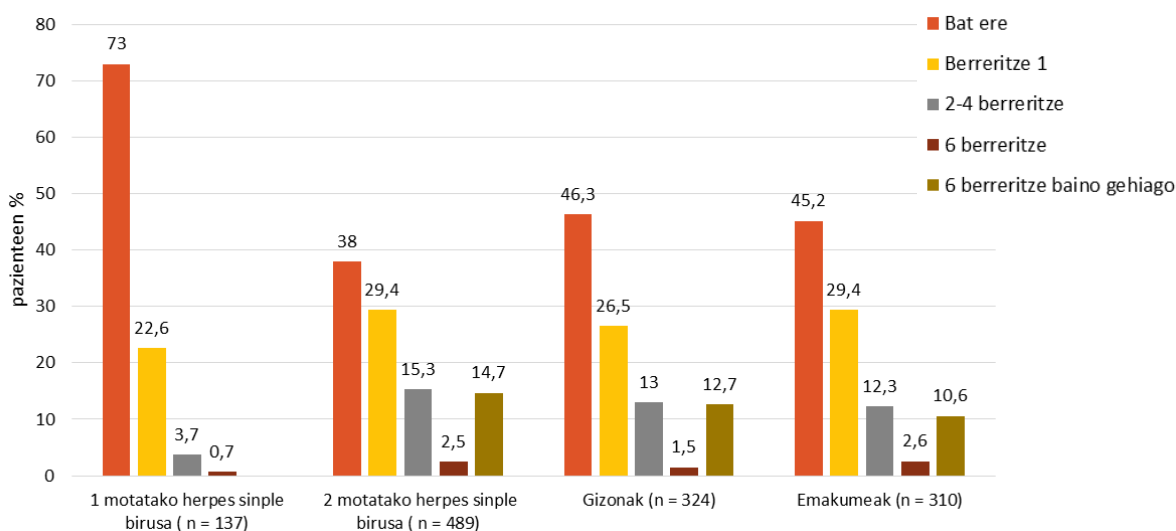
4.2.1.19 Berreritzeen kopurua

Herpes genitalaren geroko berreritzeen kopuruari buruzko informazioa ez zen pazienteen %36,78an eskuratu (74. irudia).



74. Irudia. Herpes genitalaren oraingo episodioa eta geroko berrerritzeen kopurua urteko (n = 634).

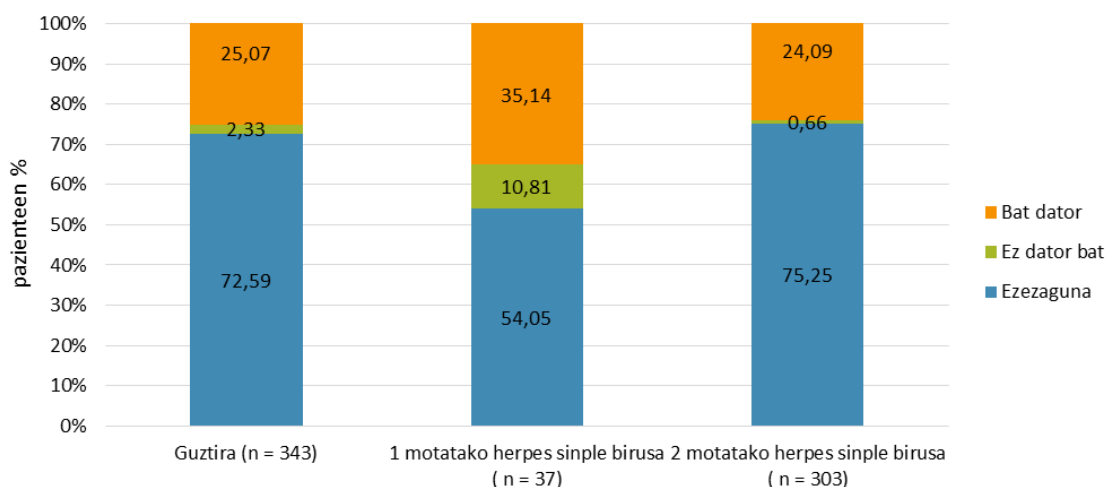
Herpes genitalaren berrerritze gehien izan zuten pazienteak HSB2aren infekzio genitala zutenak izan ziren, maiztasun altuenetik baxuenera, berrerritze bakarra urtean (%29,45), 2-4 berrerritze (%15,34) eta 6 berrerritze baino gehiago (%14,72). HSB1aren infekzioa izan zuten gehienek, ordea, ez zuten geroko berrerritze klinikorik izan (%72,99). Bi HSB moten artean aurkitutako desberdintasun hauek adierazgarriak izan ziren ($p < 0,0001$). Ez zen ezberdintasun esanguratsurik lortu, berriz, urteko berrerritzeen kopurua eta pazienteen sexuaren artean ($p = 0,748$) (75. irudia).



75. Irudia. Urteko berrerritzeen kopuruaren banaketa herpes simple birus motaren eta sexuaren arabera.

Urtean berrerritze bat gutxienez izan zuten paziente gehienetan ez zen HSBaren isolamendurik ezta tipaketarik burutu (%72,59). HSBaren isolamendua erdietsi zen kasuetan

(%27,40), lortutako HSB motaren emaitza herpes genitalaren aurreko agerraldiarenarekin bat egin zuen gehienetan (% 25,07) (76. irudia).



76. Irudia. Berreritzearen emaitza mikrobiologikoa herpes simple birus motaren arabera ($p < 0.0001$).

		Hasierako herpes simple birus mota		
		HSB1	HSB2	HSB1/HSB2
Geroko herpes simple birus mota	HSB1	0	0	0
	HSB2	2	0	2
	HSB1/HSB2	2	2	1

32. Taula. Berreritze klinikoetan bat ez datozen isolamenduak, hasierako eta geroko herpes simple birus motak alderatuz. Bat ez datozen isolamendu gehienak bi birus moten detekzio mistoei dagokie.

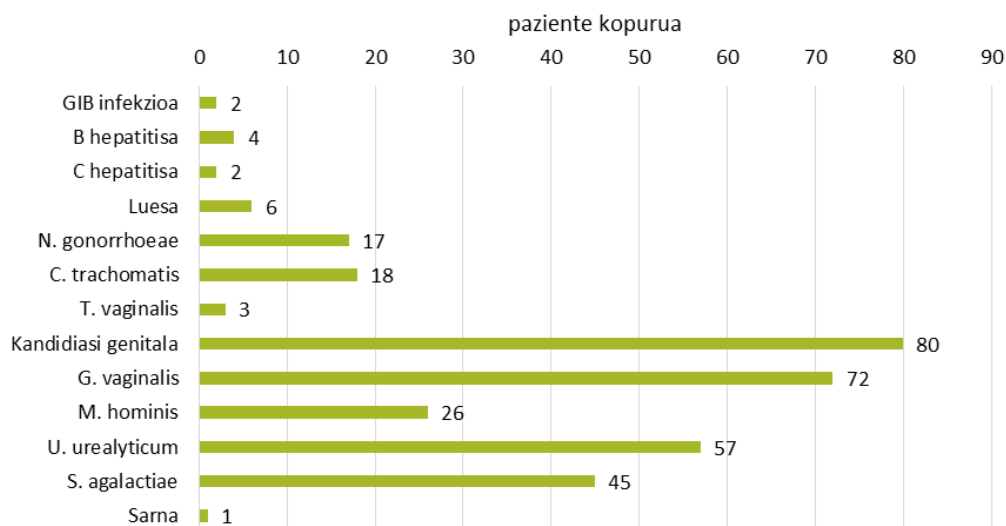
4.2.1.20 Tratamendu supresorea

Pazienteen gehiengoak, hau da, 1.003 gaixoetatik 995ak (%99,20) ez zuen oraingo herpes genitalaren episodiodia baino lehen tratamendu supresorerik jaso.

Geroko tratamendu supresoreari buruzko datuak 590 pazienteetan (%58,82) eskuratu ziren, eta horietatik gehienek, 509k (%86,27), ez zuten tratamendu hura jaso. Tratamendu supresorea hartu zuten 81 pazienteetatik 79k HSB2aren infekzioa izan zuten eta batek bakarrik HSB1aren herpes genitala. Ezberdintasun nabarmen hau estatistikoki adierazgarria suertatu zen ($p < 0,0001$).

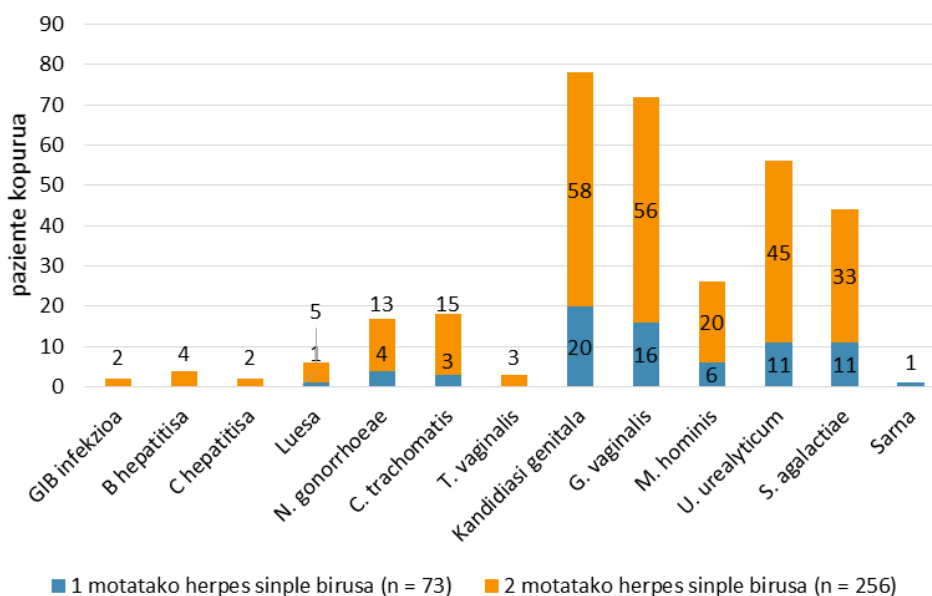
4.2.1.21 Geroko sexu-transmisiozko gaixotasunak eta infekzio genitalak

Oraingo herpes genitalaren agerraldiaren ostean eta ikerlanak iraundu zuen epean honako STGak diagnostikatu ziren, maiztasun altuenetik baxuenera: *C. trachomatis* infekzioa (18 paziente), *N. gonorrhoeae* infekzioa (17 paziente), luesa (6 paziente), B hepatitis (4 paziente) eta *T. vaginalis* infekzioa (3 paziente) (77. irudia).



77. Irudia. Herpes genitalaren oraingo episodioaren ostean diagnostikatutako sexu-transmisiozko gaixotasunak eta beste infekzio genitalak (n = 333).

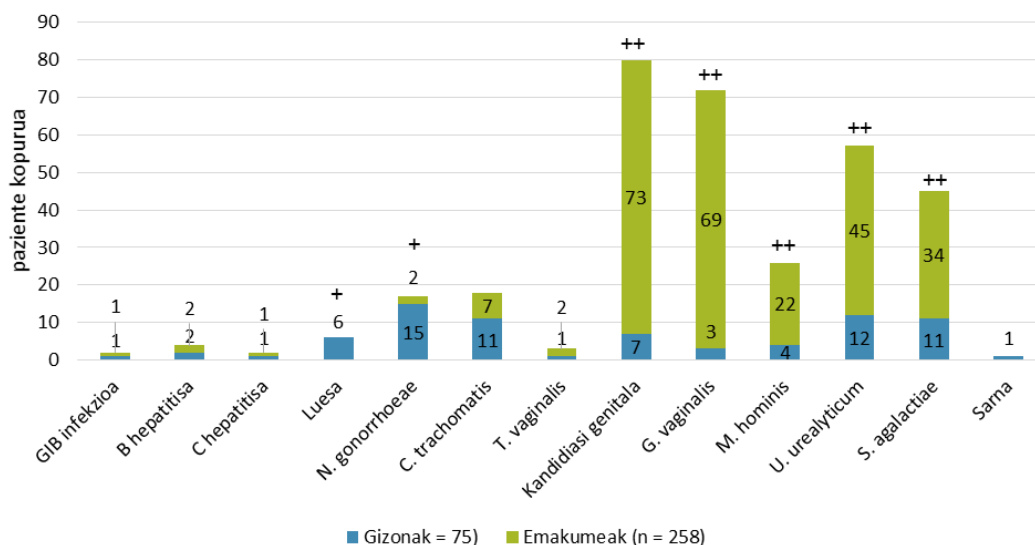
Infekzio gehienak HSB2aren herpes genitala zuten pazienteetan diagnostikatu ziren eta ez zen desberdintasun adierazgarriarik aurkitu HSB1aren infekzioa zuten pazienteekin alderatuz ($p > 0.05$) (78. irudia).



78. Irudia. Geroko sexu-transmisiozko gaixotasunak eta beste infekzio genitalak herpes simple birus motaren arabera.

Luesa (6 paziente) eta *N. gonorrhoeae* infekzioa (15 paziente) esanguratsuki ugariagoak izan ziren gizonezkoetan ($p < 0,05$). Emakumezkoetan, ordea, kandidiasi genitala (73 paziente), *G. vaginalis* infekzioa (69 paziente), *M. hominis* (22 paziente), *U. urealyticum* (45 paziente) eta *S.*

agalactiae (34 paziente) maizagoak izan ziren ($p < 0,05$). Ez zen ezberdintasun adierazgarririk lortu bestelako infekzio genitalen eta pazienteen generoen arteko konparaketan (79. irudia).

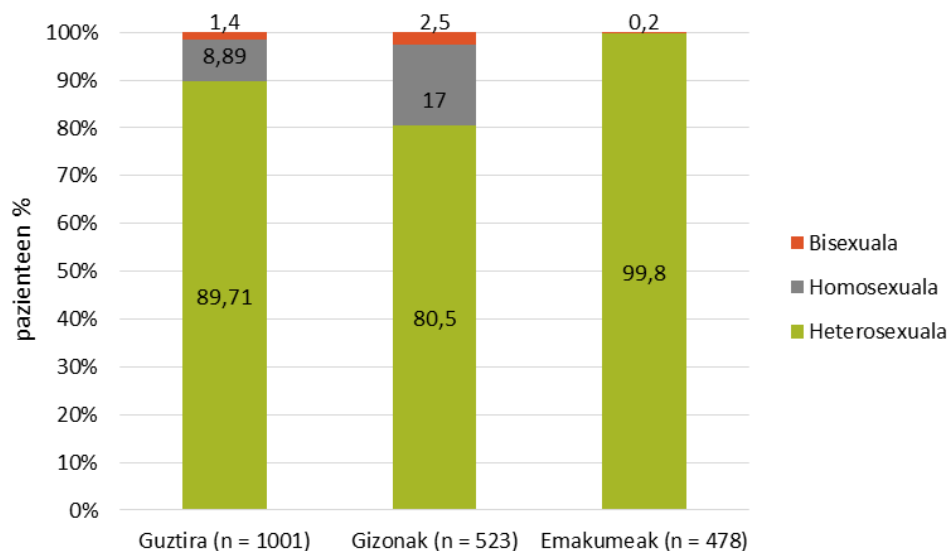


79. Irudia. Geroko sexu-transmisiozko gaixotasunak eta beste infekzio genitalak sexuaren arabera. +: $p < 0.05$; ++: $p < 0.0001$.

4.2.2. Profil sexuala eta arrisku-faktoreak

4.2.2.1 Joera sexuala eta praktika sexual motak

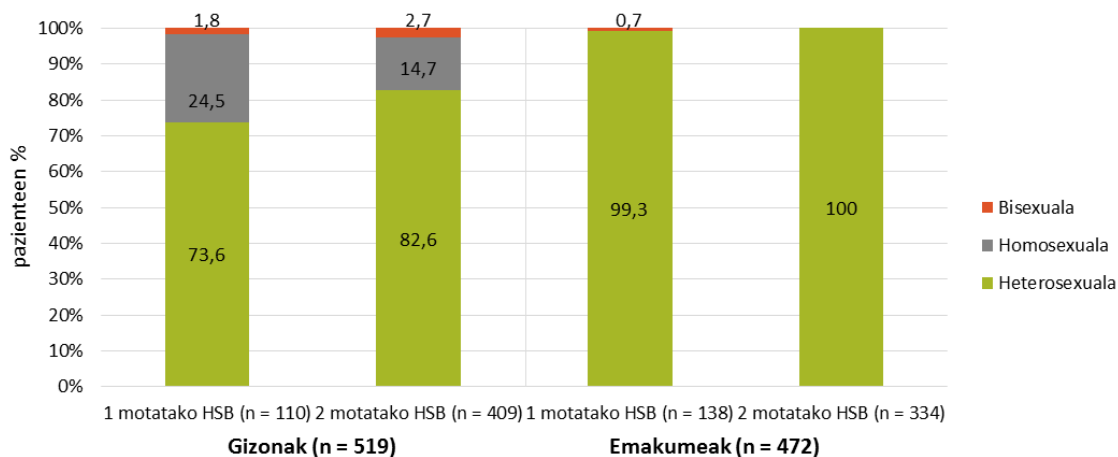
Pazienteen %89,71 heterosexualak izan ziren, emakumezkoak batez ere (%99,80). Homosexualak gaixoen %8,89 izan ziren, guzti horiek gizonak izanik (%17,00) ($p < 0,0001$) (80. irudia). Ez zen desberdintasun adierazgarririk lortu HSB mota kontuan hartuz ($p = 0,3858$).



80. Irudia. Joera sexuala sexuaren arabera.

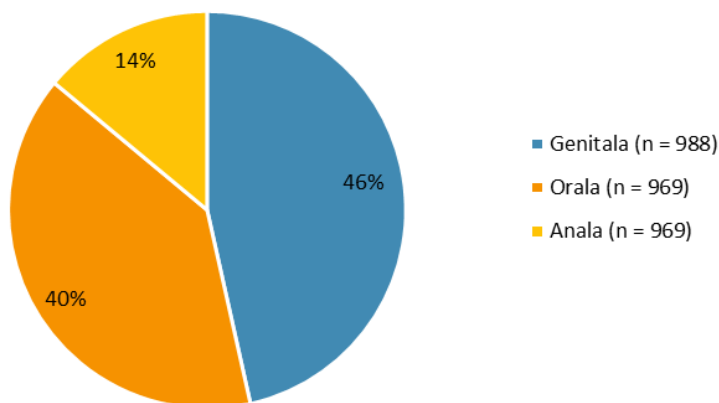
Genero-talde bakoitzean egindako analisi estratifikatuan, berriz, ezberdintasun esanguratsuak aurkitu ziren HSB mota bien arteko konparaketan. Gizonezko heterosexualak proportzio altuagoan aurkeztu zuten HSB2aren herpes genitala (%82,60) eta homosexualak,

berriaz, ugariagoak izan ziren HSB1aren infekzioa izan zuten paziente gizonezkoetan (%24,50) ($p = 0,046$). Emakumezkoetan ez zen desberdintasun estatistikorik lortu ($p = 0,292$) (81. irudia).



81. Irudia. Joera sexuala sexuaren eta herpes simple birus motaren arabera.

Pazienteek adierazitako ohiko praktika sexuarek dagokienez (figura 82), ez zen desberdintasun adierazgarririk lortu HSB moten eta praktika genital eta analen artean ($p > 0,05$). Dena den, jardun sexual orala maizagoa izan zen HSB1aren infekzio genitala izan zuten pazienteetan (%93,90), eta ezberdintasun hau estatistikoki esanguratsua izan zen ($p < 0,0001$) (33. taula).



82. Irudia. Pazienteek azaldutako praktika sexual mota ohikoenak.

	1 motatako herpes simple birusa	2 motatako herpes simple birusa	<i>p balorea</i>	Gizonak	Emakumeak	<i>p balorea</i>
Genitala	242/247 (97,98)	724/731 (99,04)	0,1914	516/517 (99,80)	460/471 (97,70)	0,002
Orala	231/246 (93,90)	590/713 (82,75)	< 0,0001	421/507 (83,00)	409/462 (88,50)	0,017
Anala	65/246 (26,42)	225/713 (31,56)	0,1306	164/508 (32,30)	129/461 (28,00)	0,161

33. Taula. Praktika sexualak herpes simple birus mota eta sexuaren arabera.

Pazienteen sexuaren eta ohiko praktika sexualen arteko analisi estratifikatuan, gizonezkoek orokorrean harreman sexual genital gehiago izan zituzten (%99,80) emakumezkoekin konparatuz (%97,70) ($p = 0,002$); praktika sexual oralak, ordea, ohikoagoak izan ziren emakumeetan (%88,50) ($p = 0,017$) (33. taula).

Alde hauek HSB2aren herpes genitala zuten pazienteetan aurkitutakoen antzekoak izan ziren. HSB1aren infekzio genitala zuten gizabanakoetan, berriz, praktika sexual analak ugariagoak izan ziren gizonezkoetan (%36,70) emakumezkoekin alderatuz (%18,20) ($p = 0,001$) (34. taula).

	1 motatako herpes simple birusa		<i>p balorea</i>	2 motatako herpes simple birusa		<i>p balorea</i>
	Gizonak	Emakumeak		Gizonak	Emakumeak	
Genitala	110/110 (100,00)	132/137 (96,40)	0,067	402/403 (99,80)	322/328 (98,20)	0,050
Orala	105/109 (96,30)	126/137 (92,00)	0,187	312/394 (79,20)	278/713 (87,10)	0,005
Anala	40/109 (36,70)	25/137 (18,20)	0,001	122/395 (30,90)	103/318 (32,40)	0,668

34. Taula. Herpes simple birus mota bakoitzean praktika sexualen analisi estratifikatua sexuaren arabera.

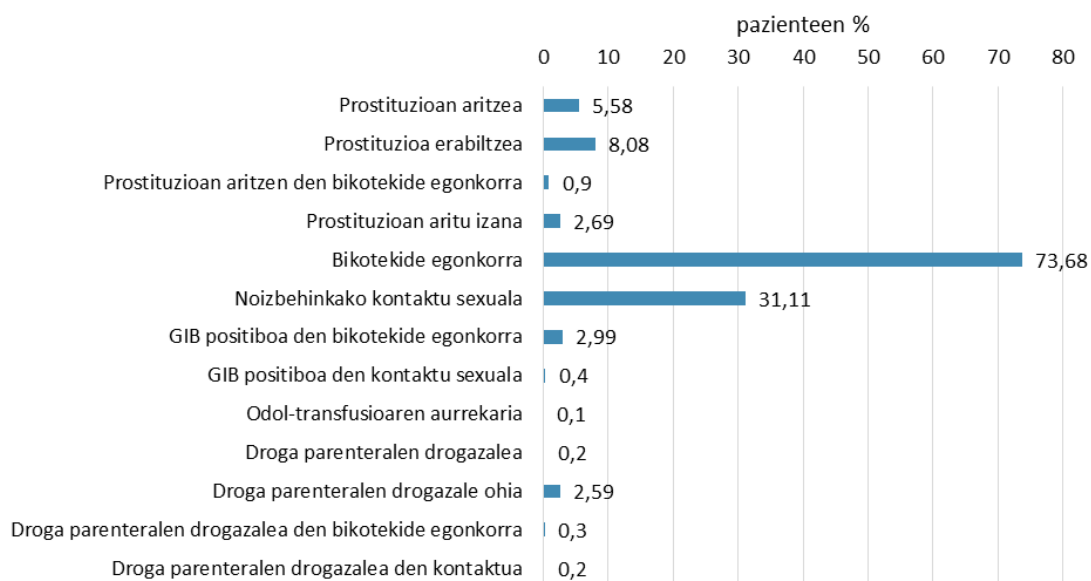
35. taulan pazienteek adierazitako ohiko praktika sexualen eta joera sexualen arteko konparaketa azaltzen da.

	Heterosexuala n = 898	Homosexuala n = 89	Bisexuala n = 14	p balorea
Genitala	873 (98,90)	89 (100,00)	14 (100,00)	0,555
Orala	728 (84,30)	88 (98,90)	14 (100,00)	< 0,0001
Anala	192 (22,20)	88 (98,90)	13 (92,90)	< 0,0001
1 motatako herpes simple birusa n = 248				
	Heterosexuala n = 218	Homosexuala n = 27	Bisexuala n = 3	p balorea
Genitala	212 (97,70)	27 (100,00)	3 (100,00)	0,703
Orala	201 (93,10)	27 (100,00)	3 (100,00)	0,330
Anala	36 (16,70)	26 (96,30)	3 (100,00)	< 0,0001
2 motatako herpes simple birusa n = 743				
	Heterosexuala n = 672	Homosexuala n = 60	Bisexuala n = 11	p balorea
Genitala	653 (99,20)	60 (100,00)	11 (100,00)	0,762
Orala	520 (81,30)	59 (98,30)	11 (100,00)	0,001
Anala	155 (24,20)	60 (100,00)	10 (90,90)	< 0,0001

35. Taula. Praktika sexualen analisi estratifikatua joera sexuala eta herpes simple birus motaren arabera.

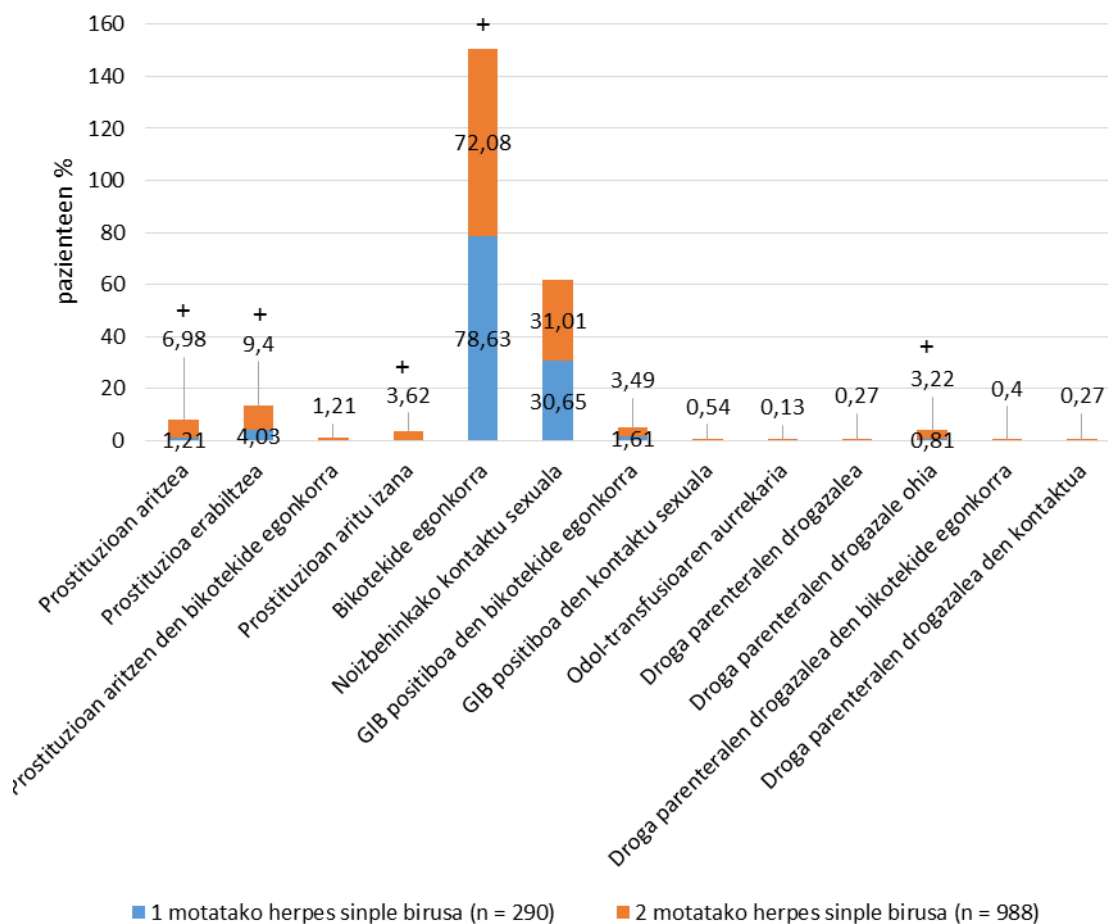
4.2.2.2 Profil sexuala

Herpes genitala izan zuten pazienteetan, STGak eskuratzeko arriskutsuak izan zitezkeen profil sexual arruntenak bikotekide egonkorra izatea (%73,68) eta noizbehinkako kontaktu sexuala izatea (%31,11) izan ziren (83. irudia).



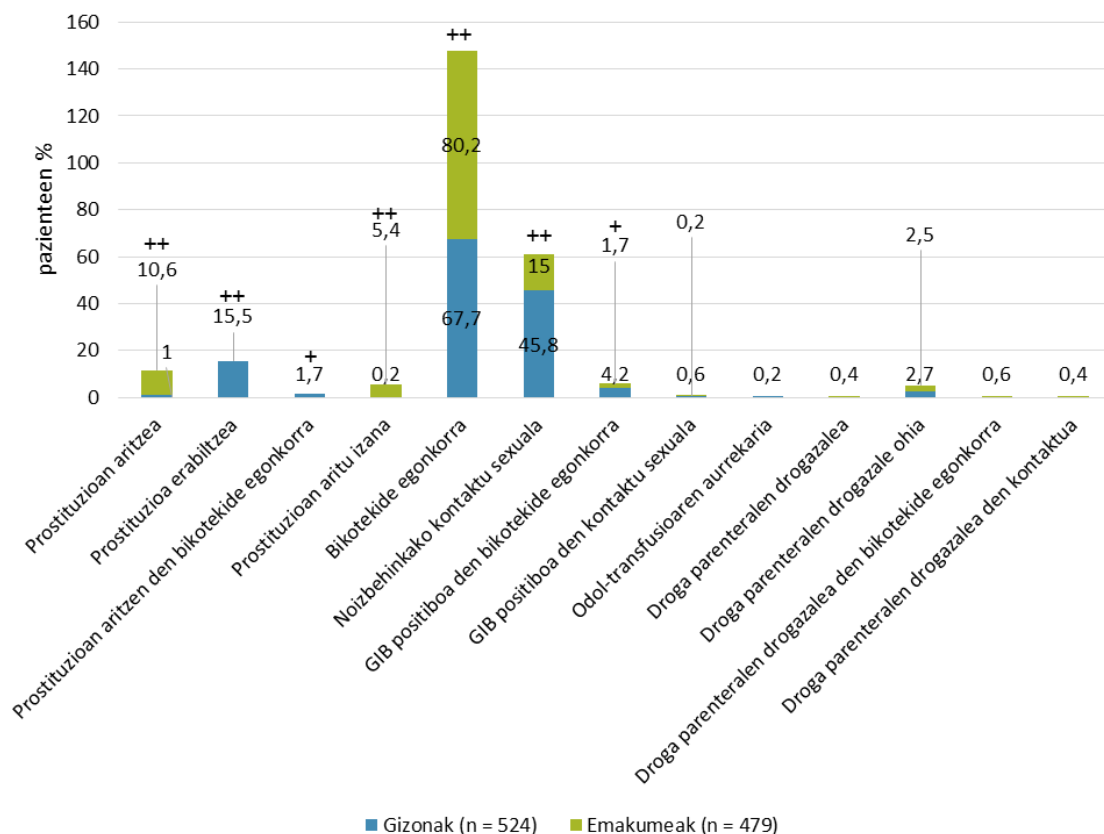
83. Irudia. Profil sexualak (n = 1.292).

Profil sexual jakin batzuk, hala nola, prostituzioa erabiltzea (%9,40), prostituzioan aritzea (%6,98), prostituzioan aritu izana (%3,62) eta droga parenteralen drogazale ohia izatea (%3,22) HSB2ak eragindako herpes genitala izan zuten pazienteetan sarriagoak izan ziren. Emaizta hauek estatistikoki adierazgarriak suertatu ziren ($p < 0,05$) (84. irudia).



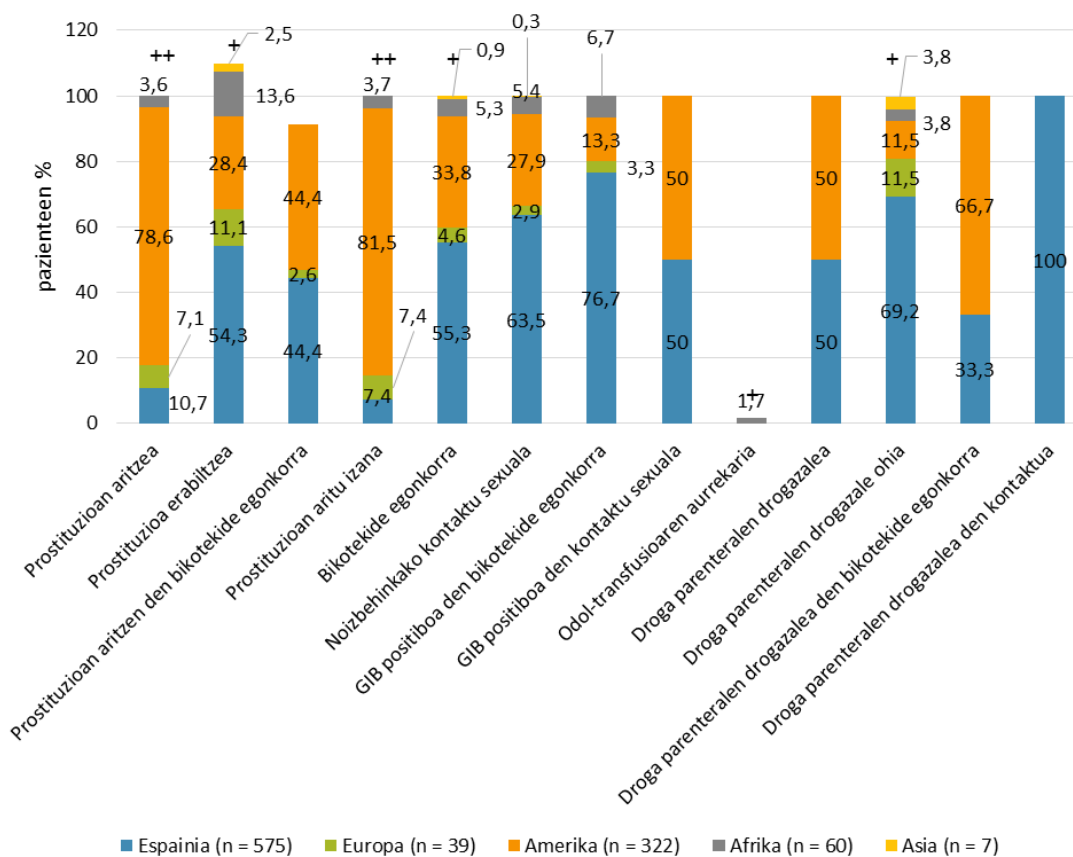
84. Irudia. Profil sexualen banaketa herpes simple birus motaren arabera. +: $p < 0,05$; ++: $p < 0,0001$.

Pazienteen generoa kontuan hartuz, noizbehinkako kontaktu sexuala izatea (%45,80), prostituzioa erabiltzea (%15,50), GIB positiboa den bikotekide egonkorra izatea (%4,20) eta prostituzioan aritzen den bikote egonkorra izatea (%1,70) ugariagoak izan ziren gizonezkoetan. Emakumezkoetan, berriz, maizagoak izan ziren bikotekide egonkorra izatea (%80,20), prostituzioan aritzea (%10,60) eta prostituzioan aritu izanaren aurrekaria (%5,40) bezalako profil sexualak ($p < 0,05$) (85. irudia).



85. Irudia. Profil sexualen banaketa sexuaren arabera. +: $p < 0.05$; ++: $p < 0.0001$.

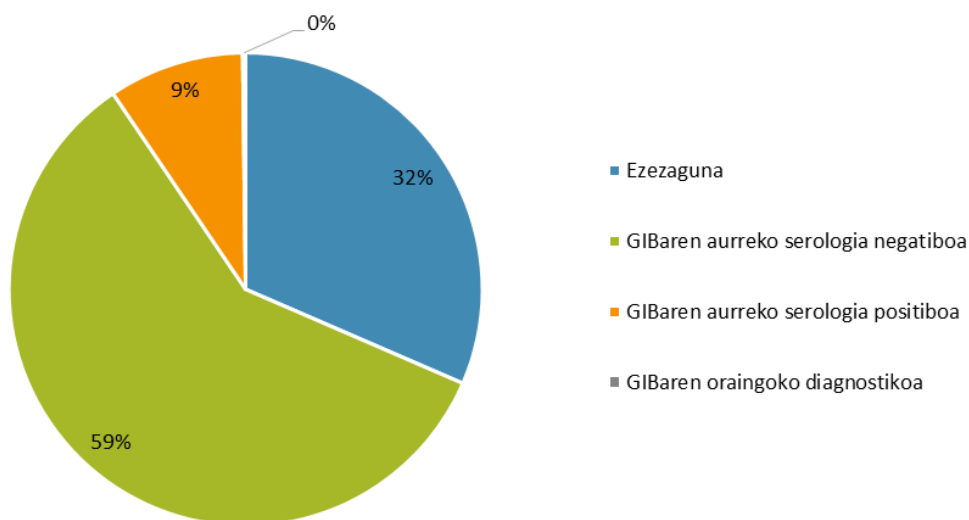
Pazienteen jaioterriari dagokionez, Hego Amerikan jaio ziren pazienteetan ugariagoak izan ziren prostituzioan aritzea (%78,60) eta prostituzioan aritu izanaren aurrekaria (%81,50) moduko profil sexualak ($p < 0,0001$); droga parenteralen drogazaletasunaren aurrekaria (%55,30) eta prostituzioa erabiltzea (%54,30), ordea, proportzio altuagoan agertu ziren paziente autoktonoetan ($p < 0,05$) (86. irudia).



86. Irudia. Profil sexualen banaketa jaioterriaren arabera. +: $p < 0.05$; ++: $p < 0.0001$.

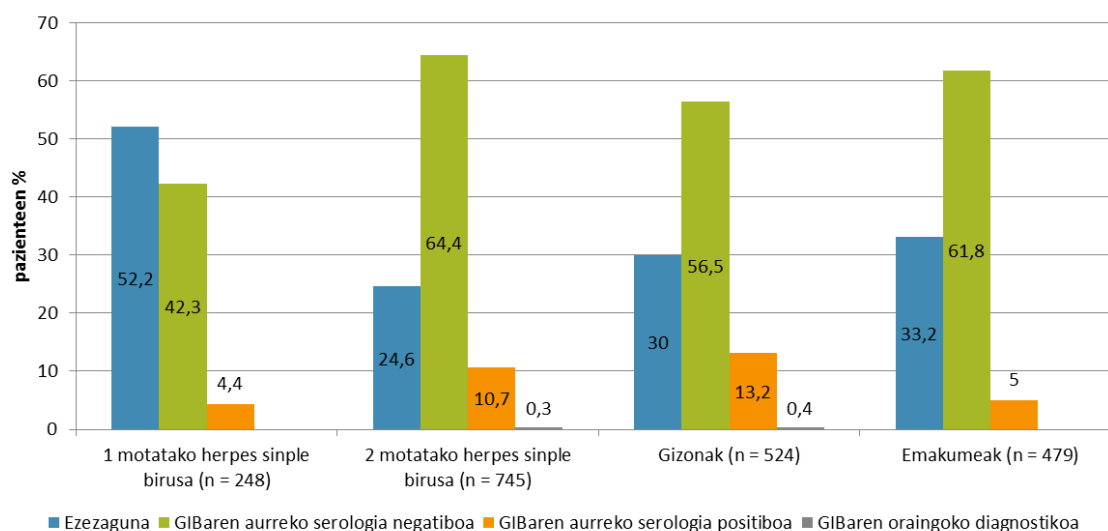
4.2.2.3 GIBaren infekzioaren egoera

GIBaren infekzioaren egoerari dagokionez, pazienteen %59,02k bazekien alde aurretik infekzio hori ez zuela (87. irudia).



87. Irudia. GIBaren infekzioaren aurrekariak (n = 1.001).

Herpes genitala eragin zuen HSB mota kontuan hartuz, HSB1aren infekzioa zuten pazienteen %53,23ak ez zekien GIBaren infekzioa zuenik edo ez, HSB2aren herpes genitala zuten %64,43ak, berriz, bazekien alde aurretik egindako proba serologikoen bidez GIBaren infekziorik ez zuela ($p < 0,0001$) (88. irudia).

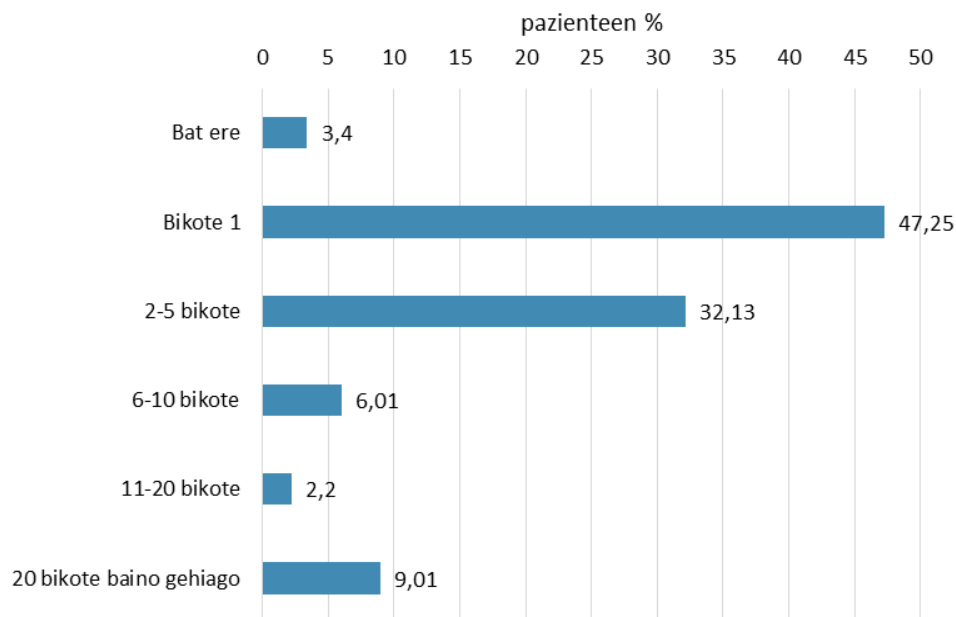


88. Irudia. GIBaren infekzioaren aurrekariak herpes simple birus motaren eta sexuaren arabera.

Pazienteen generoari jarraituz, emakumezkoetan GIBaren infekzioaren aurreko egoera ezezaguna zen pazienteen proportzioa (%33,20) eta GIBaren infekziorik ez zutela bazekitenen proportzioa (%61,80) altuagoak izan ziren gizonezkoekin alderatuz. Azken hauetan ohikoagoa izan zen aurretik GIBaren infekzioa zutela jakitea (%13,20) ($p < 0,0001$) (88. irudia).

4.2.2.4 Bikotekide edo kontaktu sexualen kopurua eta azken harreman sexuala

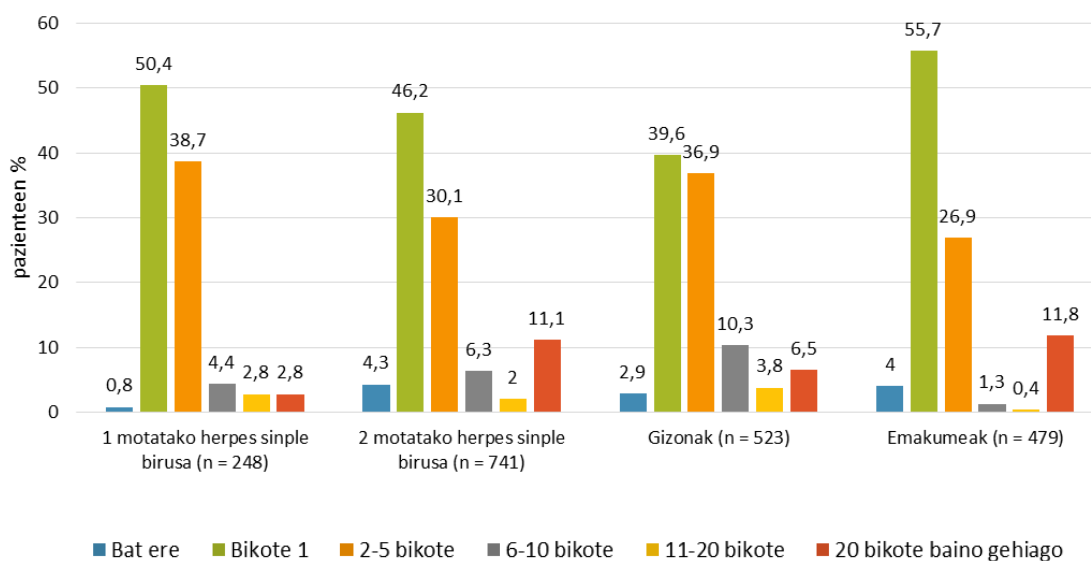
Azken urtean pazienteek izan zuten bikotekide edo kontaktu sexualen kopuruari dagokionez, gehiengoak bikote edo kontaktu bakarra izan zuen (%47,25), 2 eta 5 bitarteko bikote-kopurua jarraiki (%32,13) (89. irudia).



89. Irudia. Bikotekide edo kontaktu sexualen kopurua azken 12 hilabeteetan (n = 999).

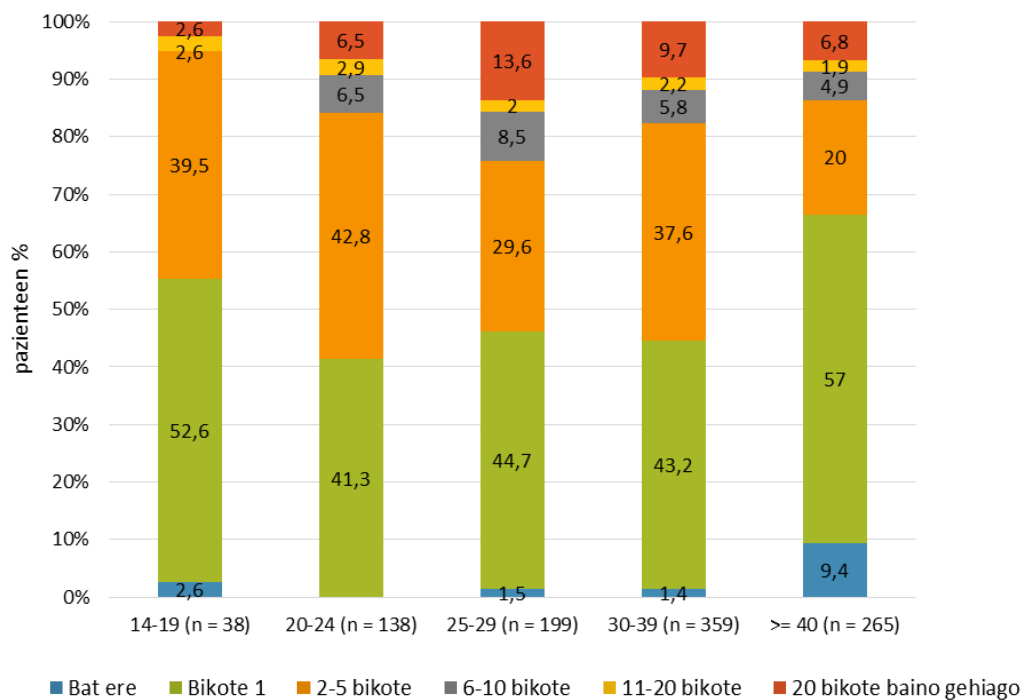
HSB1aren herpes genitala izan zuten pazienteen artean ere ohikoagoa izan zen 5 bikotekide baino gutxiago izatea; HSB2aren infekzio genitala zuten gaixoen artean, aldiz, 20 bikotekide baino gehiago izatea ugariagoa izan zen aurrekoekin alderatuz (%11,07) ($p < 0,0001$).

Pazienteen sexua kontuan harturik, emakumezkoen artean bikotekiderik ez zutenak (%4,00), bikote bakarra zutenak (%55,70) eta 20 bikote baino gehiago zutenak (%11,80) ugariagoak izan ziren proportzionalki gizonezkoekin alderatuz ($p < 0,0001$) (90. irudia).



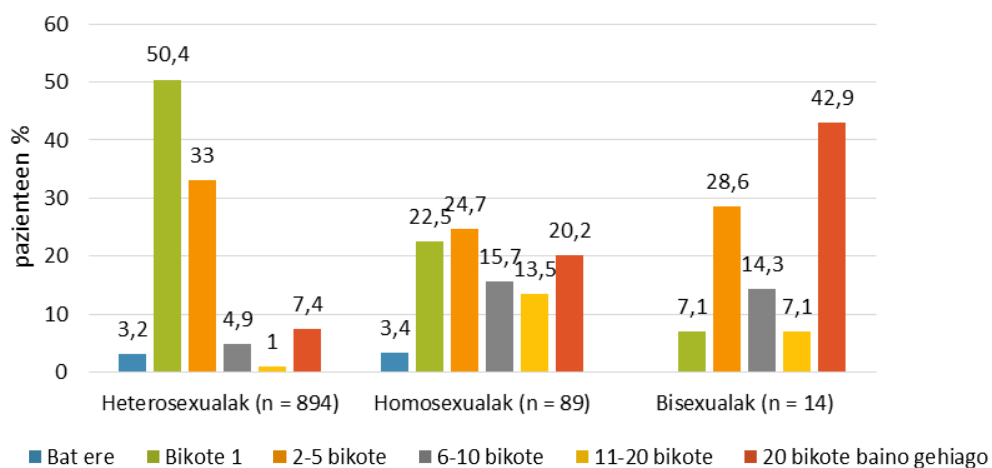
90. Irudia. Bikotekide edo kontaktu sexualen kopurua herpes simple birus motaren eta sexuaren arabera.

Adin-tarteen araberako bikotekideen kopuruaren banaketari dagokionez, adin-tarte guztietan paziente gehienek bikote bakarra edo 2 eta 5 bitarteko bikotekide kopurua izan zuten. Gainontzeko bikotekide-kopuruen mailak ohikoagoak izan ziren 25 eta 39 urte bitartean, 20 bikote baino gehiagoren proportzioa altuena izanik 25 eta 29 urte bitartean (%13,60) ($p < 0,0001$) (91. irudia).



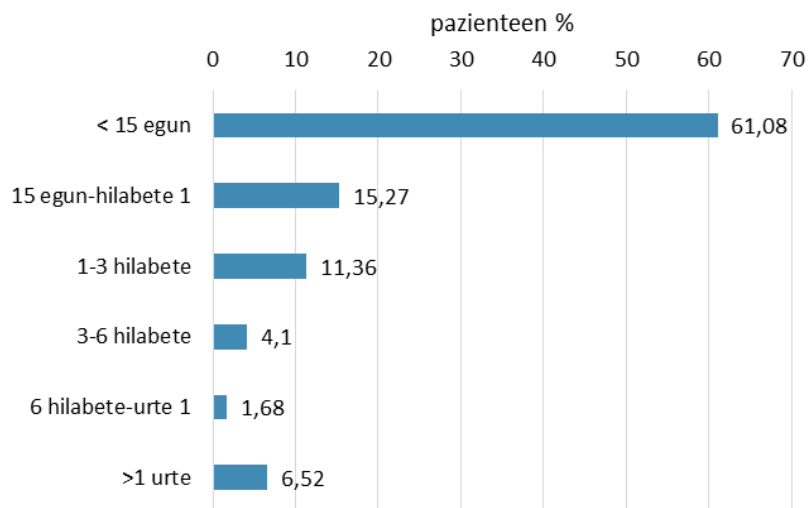
91. Irudia. Bikotekide edo kontaktu sexualen kopurua adin-tarteen arabera.

Joera sexualari dagokionez, heterosexualen artean bikote bakarra izatea (%50,40) eta 2 eta 5 bikote artean izatea (%33,00) izan zen arruntena. Praktika homosexualak zituztenen artean, berriz, ugariagoak izan ziren 6 eta 10 bikote (%15,70) eta 11 eta 20 bikote (%13,50) zituzten pazienteak. Azkenik, joera bisexuala zutenak izan ziren azken urtean 20 bikote baino gehiago izan zuten gehiengoak (%42,90) ($p < 0,0001$) (92. irudia).

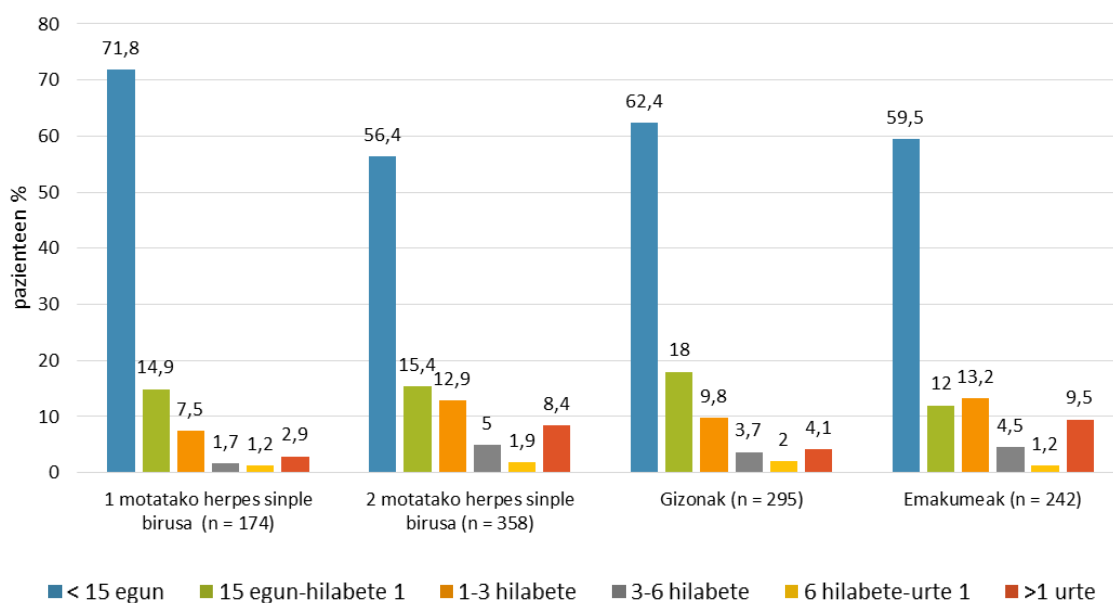


92. Irudia. Bikotekide edo kontaktu sexualen kopurua joera sexualaren arabera.

Pazienteen %53,54an azken harreman sexuala noiz gertatu zen jakin zen. Horietatik %61,08k herpes genitalaren agerraldia izan eta 15 egun baino gutxiagotan izan zuen azken harreman sexuala (93. irudia.), batez ere HSB1aren infekzioa zutenen artean (%71,84) eta gizonezkoetan (%62,40) ($p < 0,05$) (94. irudia).

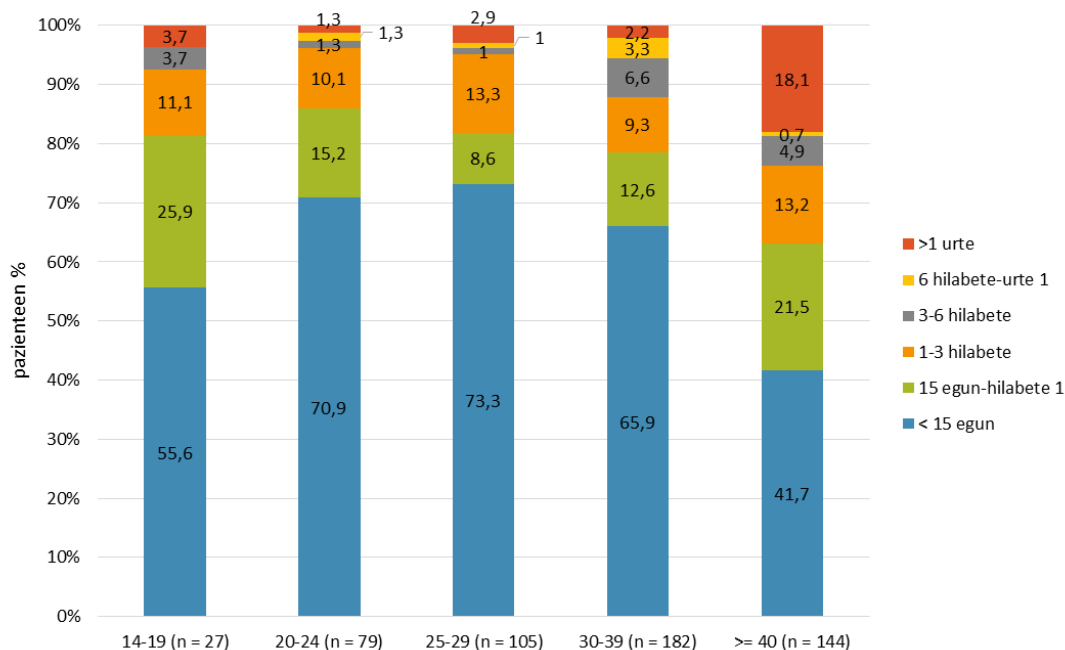


93. Irudia. Azken harreman sexuala herpes genitalaren oraingo episodiotik atzera (n = 537).



94. Irudia. Azken harreman sexuala herpes simple birus motaren eta sexuaren arabera.

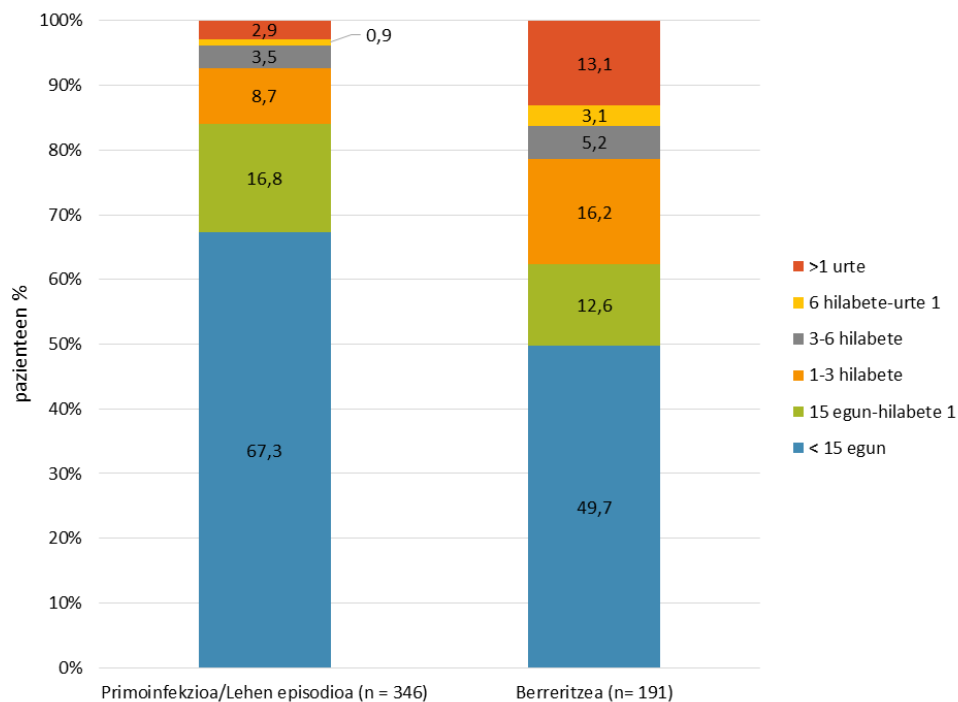
Adin-tarteak kontuan hartuz, herpes genitalaren agerraldia izan eta 15 egun baino gutxiagotan azken harreman sexuala izan zutenak ugariagoak izan ziren 20 eta 24 urte (%70,90) eta 25 eta 29 urte bitartean (%73,30) ($p < 0,0001$) (95. irudia).



95. Irudia. Azken harreman sexuala adin-tarteen arabera.

Ez zen desberdintasun adierazgarririk lortu azken harreman sexuala eta pazienteen joera sexualaren arteko konparaketan ($p = 0,331$).

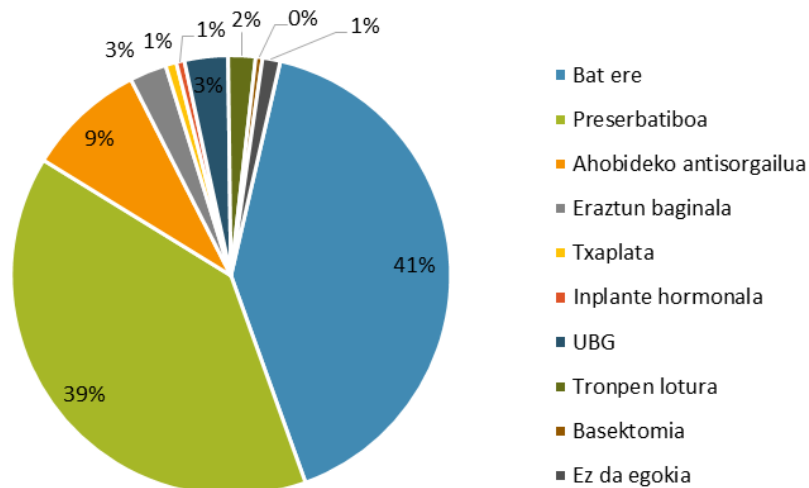
Diagnostikaturiko herpes genitalaren etapa kontuan hartuz, lehen episodioa izan zuten pazienteen %67,30ak azken 15 egunetan izan zuten azken harreman sexuala, ezberdintasun hau estatistikoki adierazgarria izan zelarik berrerritzeak izan zituztenekin alderatuz (%49,70) ($p < 0,0001$) eta iraunkorra, ordea, bi HSB motetan ($p < 0,05$) (96. irudia).



96. Irudia. Azken harreman sexuala herpes genitalaren etaparen arabera.

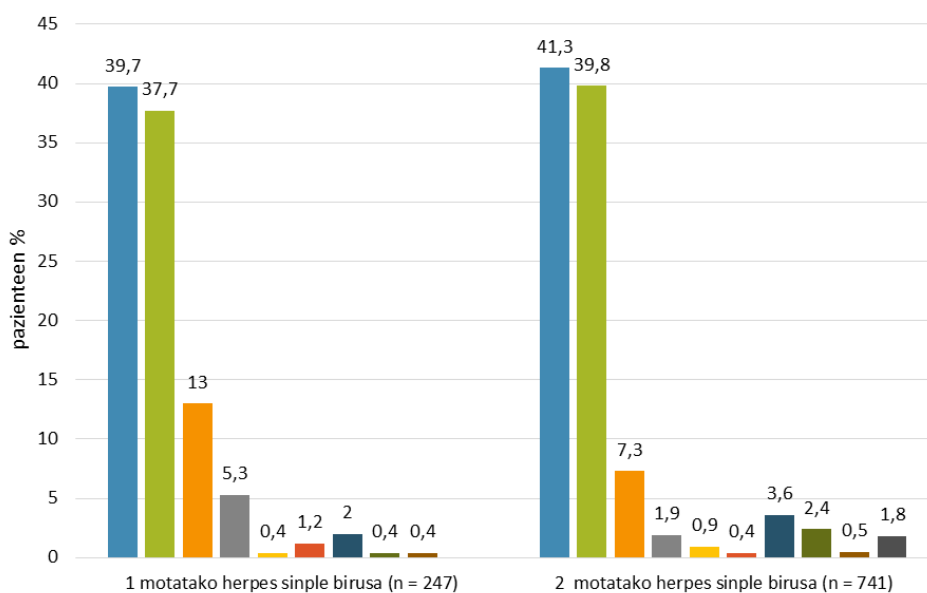
4.2.2.5 Antisorgailu metodoak

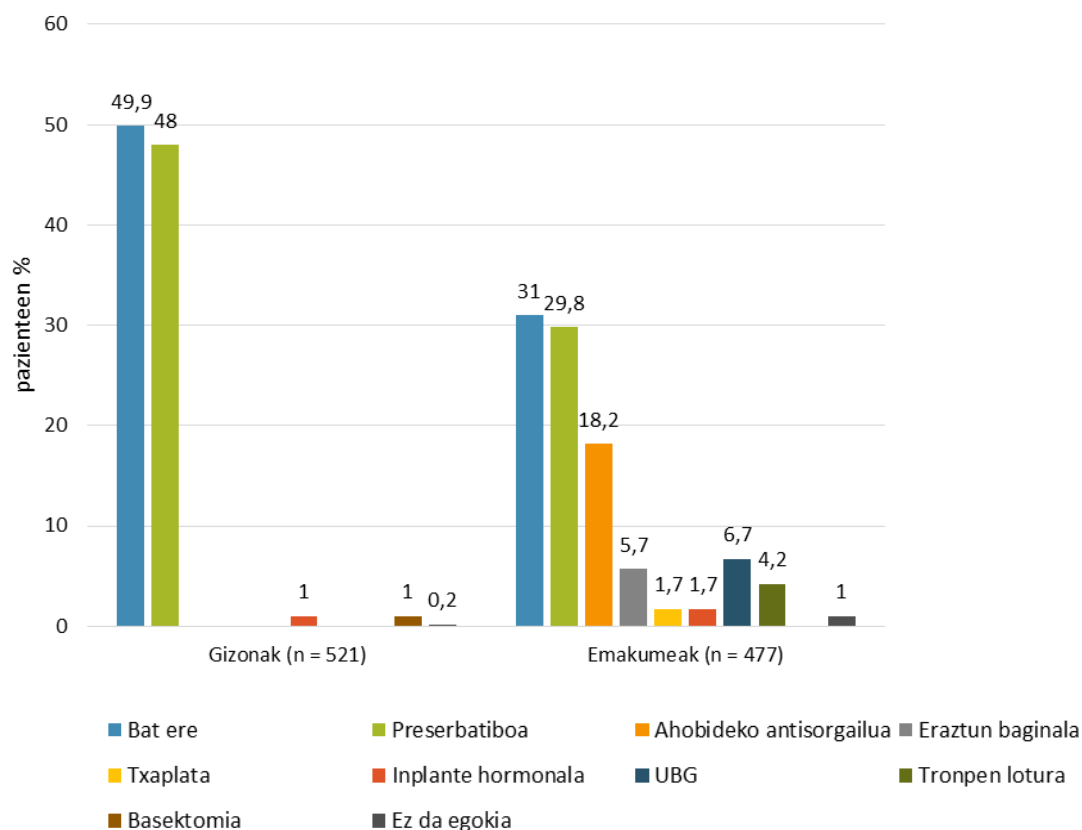
Pazienteen gehiengoak ez zuen inolako antisorgailu metodorik erabiltzen (%40,88), eta sistemaren bat erabili zutenen artean preserbatiboa (%39,28) izan zen usuena (97. irudia).



97. Irudia. Antisorgailu-metodoen banaketa (n = 998).

HSB2ak eragindako herpes genitala zutenen artean, inolako antisorgailurik erabiltzen ez zutenak (%41,30), preserbatiboa erabiltzen zutenak (%39,81), umetoki barneko antisorgailuak zituztenak (%3,64) eta emakumezkoen antisorgailu kirurgikoa zutenak (%2,43) proportzionalki ugariagoak izan ziren HSB1aren infekzioa zutenekin alderatuz. Azken hauetan ahobideko (%12,96) eta baginako (%5,26) antisorgailu hormonalak ohikoagoak izan ziren (p = 0,0012) (98. irudia).

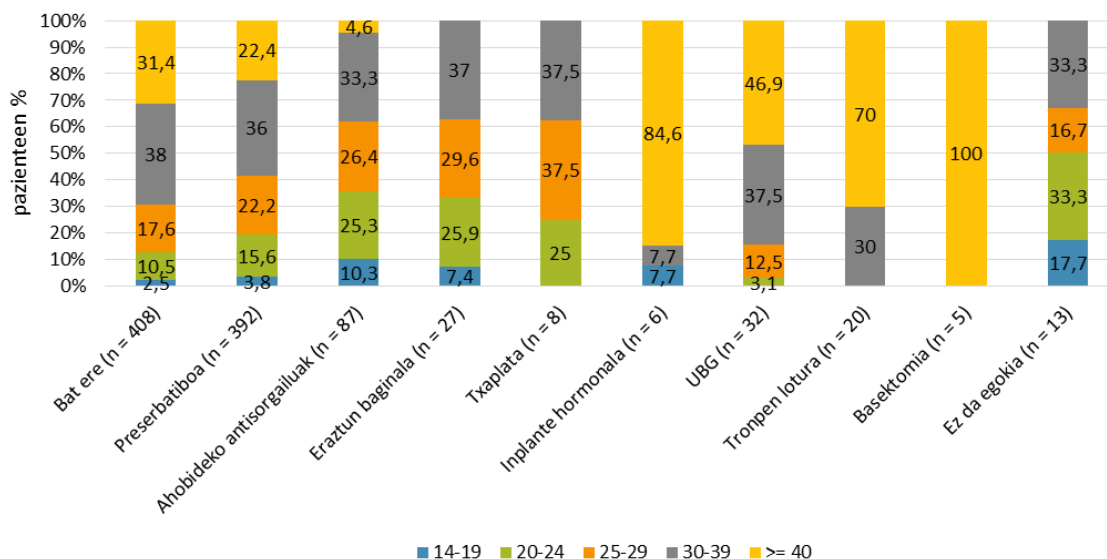




98. Irudia. Antisorgailu-metodoen banaketa herpes simple birus motaren eta sexuaren arabera.

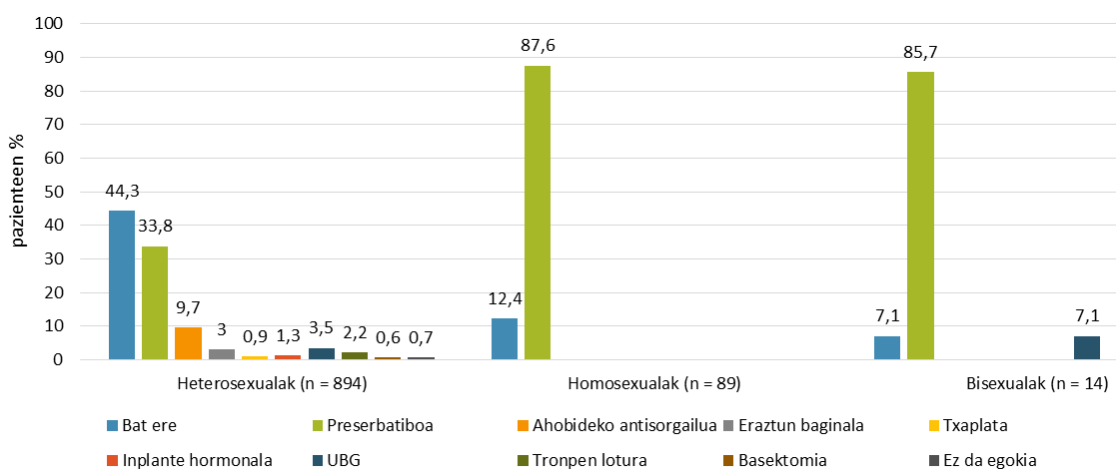
Gizonezkoetan, maizagoak izan ziren antisorgailuak erabiltzen ez zituztenak (%49,90) eta preserbatiboaren erabiltzeak (%48,00) emakumezkoekin alderatuz ($p < 0,0001$) (98. irudia).

Pazienteen adina kontuan hartuz, antisorgailurik erabiltzen ez zituztenak 30 eta 39 urte bitartekoak (%38,00) eta 40 urte edo nagusiagoak (%31,40) izan ziren batez ere. Antisorgailu mota nagusienak, hala nola, preserbatiboa (%36,00), ahobideko (%33,30) eta baginako antisorgailuak (%37,00) ugariagoak izan ziren 30 eta 39 urte bitartean ere. Umetoki barneko antisorgailuak (%46,90), emakumezkoen (%70,00) eta gizonezkoen (%100,00) antisorgailu kirurgikoak eta azalazpiko antisorgailu hormonalak (%84,60) sarriagoak izan ziren 40 urte edo nagusiagoak ziren pazienteetan ($p < 0,0001$) (99. irudia).



99. Irudia. Antisorgailu-metodoen banaketa adin-tartean arabera.

Heterossexualen artean arrunta izan zen antisorgailurik ez erabiltzea (%44,30) beste joera sexuarekin alderatuz; izan ere, homosexualak (%87,60) eta bisexualak (%85,70) preserbatiboa erabili ohi zuten ($p < 0,0001$) (100. irudia).



100. Irudia. Antisorgailu-metodoen banaketa joera sexualaren arabera.

Ez zen desberdintasun adierazgarririk lortu preserbatiboaren ohiko erabilera eta praktika sexual baginal eta analen artean ($p > 0,05$). Praktika sexual oraletan, berriz, batez ere HSB1aren infekzioa zutenetan (%90,17), ugariagoa zen HSB2aren herpes genitala zutenekin alderatuz preserbatiborik inoiz ere ez erabiltzea. Azken paziente horiek preserbatiboa erabili ohi zuten praktika sexual oraletan (%10,76). Emaitza horiek estatistikoki esanguratsuak suertatu ziren ($p < 0,0001$).

Pazienteen generoa kontuan hartuz, emakumezkoek maiztasun altuagoan erabili ohi zuten preserbatiboa praktika sexual baginaletan (%25,20) eta oraletan (%12,70), gizonezkoekin konparatuz ($p < 0,05$). Harreman sexual analetan, ordea, preserbatiboaren ohiko (%35,40) eta aldizkako (%30,50) erabilera maizagoa izan zen gizonezkoetan emakumezkoetan baino ($p < 0,0001$) (36. taula).

	1 motatako herpes simple birusa	2 motatako herpes simple birusa	<i>p balorea</i>	Gizonak	Emakumeak	<i>p balorea</i>
Baginala	n = 216	n = 660		n = 423	n = 460	
Inoiz ere n = 504	131 (60,65)	370 (56,06)		248 (58,60)	370 (55,70)	
Aldizkako n = 186	44 (20,37)	140 (21,21)	0,4272	98 (23,20)	88 (19,10)	0,030
Ohikoa n = 193	41 (18,98)	150 (22,73)		77 (18,20)	116 (25,20)	
Orala	n = 234	n = 604		n = 429	n = 417	
Inoiz ere n = 681	211 (90,17)	464 (76,82)		359 (83,70)	322 (77,20)	
Aldizkako n = 89	13 (5,56)	75 (12,42)	< 0,0001	47 (11,00)	42 (10,10)	0,001
Ohikoa n = 76	10 (4,27)	65 (10,76)		23 (5,40)	53 (12,70)	
Anala	n = 65	n = 225		n = 164	n = 128	
Inoiz ere n = 131	24 (36,92)	107 (47,56)		56 (34,10)	75 (58,60)	
Aldizkako n = 73	20 (30,77)	52 (23,11)	0,2722	50 (30,50)	23 (18,00)	< 0,0001
Ohikoa n = 88	21 (32,31)	66 (29,33)		58 (35,40)	30 (23,40)	

36. Taula. Preserbatiboaren erabilera herpes simple birus motaren eta sexuaren arabera.

Pazienteen adinaren arabera, preserbatiboaren ohiko erabilera eta praktika sexual baginalen arteko konparaketan bakarrik lortu ziren desberdintasun adierazgarriak. Preserbatiboa inoiz ere ez erabiltzea arruntena baldin bazen ere adin-tarte orotan, maiztasunari begira preserbatiboaren ohiko erabilera bigarrena izan zen 14 eta 19 urte (%32,40), 25 eta 29

urte (%25,90) eta 30 eta 39 urte (%22,00) bitartekoetan, gainontzeko adin-tarteekin alderatuz ($p = 0,047$) (37. taula).

	Adin-tarteak					<i>p</i> <i>balorea</i>
	14-19	20-24	25-29	30-39	>= 40	
Baginala	n = 34	n = 127	n = 185	n = 314	n = 223	
Inoiz ez n = 504	15 (44,10)	67 (52,80)	93 (50,30)	181 (57,60)	148 (66,40)	
Aldizkakoa n = 186	8 (23,50)	31 (24,40)	44 (23,80)	64 (20,40)	39 (17,50)	0,047
Ohikoa n = 193	11 (32,40)	29 (22,80)	48 (25,90)	69 (22,00)	36 (16,10)	
Orala	n = 32	n = 123	n = 176	n = 316	n = 199	
Inoiz ez n = 681	29 (90,60)	98 (79,70)	131 (74,40)	263 (83,20)	160 (80,40)	
Aldizkakoa n = 89	2 (6,30)	14 (11,40)	21 (11,90)	27 (8,50)	25 (12,60)	0,204
Ohikoa n = 76	1 (3,10)	11 (8,90)	24 (13,60)	26 (8,20)	14 (7,00)	
Anala	n = 6	n = 37	n = 59	n = 119	n = 71	
Inoiz ez n = 131	3 (50,00)	19 (51,40)	27 (45,80)	47 (39,50)	35 (49,30)	
Aldizkakoa n = 73	2 (33,30)	10 (27,00)	16 (27,10)	26 (21,80)	19 (26,80)	0,477
Ohikoa n = 88	1 (16,70)	8 (21,60)	16 (27,10)	46 (38,70)7	17 (23,90)	

37. Taula. Preserbatiboaren erabilera adin-tarteen arabera.

Pazienteen joera sexualari dagokionez, heterosexualetan ugariagoa izan zen harreman sexual baginaletan (%57,70) eta analetan (%63,50) inoiz ere ez erabiltzea preserbatiboa, homosexualekin (%8,00 praktika analetan) eta bisexualekin (%21,40 harreman baginaletan eta %15,40 praktika analetan) alderatuz ($p < 0,05$).

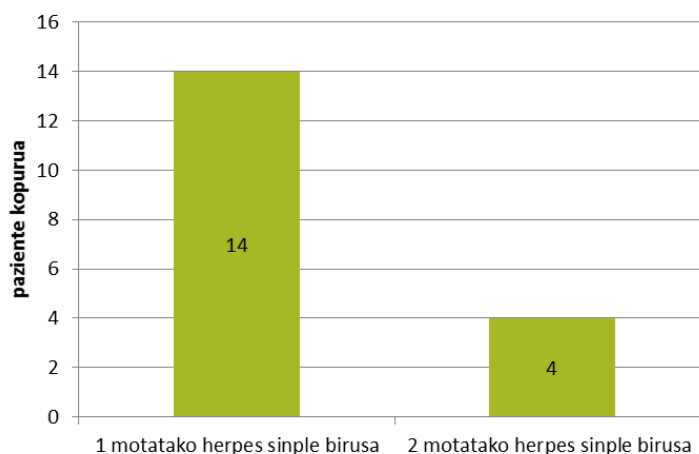
Ez zen desberdintasun adierazgarririk lortu praktika sexual oraletako preserbatiboaren erabilera eta pazienteen joera sexualaren arteko konparaketan ($p = 0,940$) (38. taula).

	Heterosexuala	Homosexuala	Bisexuala	<i>p balorea</i>
Baginala	n = 869	n = 0	n = 14	
Inoiz ez n = 504	501 (57,70)	-	3 (21,40)	
Aldizkakoa n = 181	181 (20,80)	-	5 (35,70)	0,024
Ohikoa n = 187	187 (21,50)	-	6 (42,90)	
Orala	n = 744	n = 88	n = 14	
Inoiz ez n = 681	600 (80,60)	71 (80,70)	10 (71,40)	
Aldizkakoa n = 89	78 (10,50)	9 (10,20)	2 (14,30)	0,940
Ohikoa n = 76	66 (8,90)	8 (9,10)	2 (14,30)	
Anala	n = 192	n = 87	n = 13	
Inoiz ez n = 131	122 (63,50)	7 (8,00)	2 (15,40)	
Aldizkakoa n = 73	39 (20,30)	29 (33,30)	5 (38,50)	< 0,0001
Ohikoa n = 88	31 (16,10)	51 (58,60)	6 (46,20)	

38. Taula. Preserbatiboaren erabilera joera sexualaren arabera.

4.2.3 Herpes bipolarra

Paziente guztietatik 18k (%1,79) herpes bipolar sintomatikoa aurkeztu zuten, HSB1ak eragindako infekzioagatik batik bat (101. irudia); desberdintasun hori estatistikoki adierazgarria suertatu zen ($p < 0,0001$). 11 paziente emakumeak izan ziren, 26 urteko batezbesteko adinarekin (DE = 9,78) orotara.



101. Irudia. Herpes bipolarrean herpes simple birus moten banaketa.

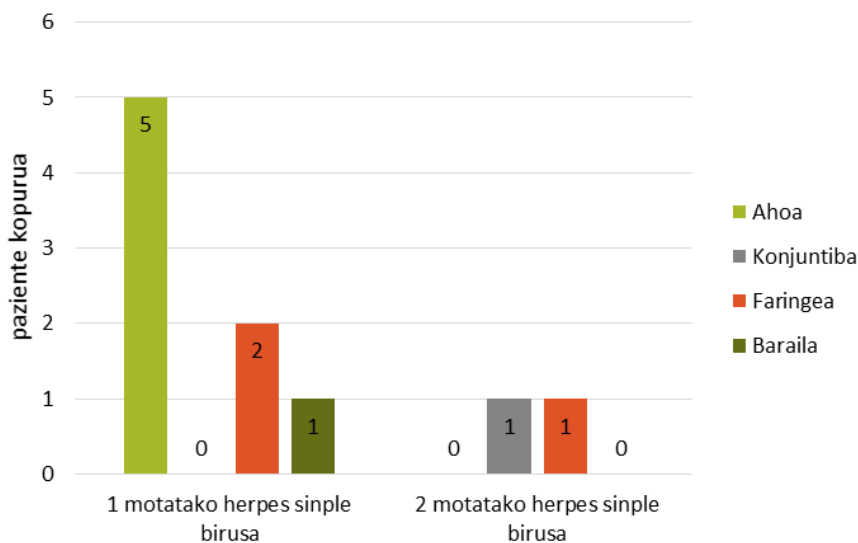
17 paziente Bombero Etxaniz O. Z.-ko STGen kontsultara abiatu ziren Larrialdietako zerbitzutik eratorriak gehienbat (7 paziente). Herpes bipolarra aurkeztu zuten 12 paziente ikerlanaren azken urte-aldian agertu ziren eta 14 Espainian jaio ziren. 8 pazienteek hezkuntza-maila ertaina zutela adierazi zuten.

Paziente guztien kontsultaren arrazoia sintomatikoa izan zen eta adierazpen klinikoen iraupena 5 eta 10 egun bitartekoa izan zen 13 gaixoetan. Sintomatologiari dagokionez, herpes genitalaren klinika aurkezteaz gain, 8 pazienteek aho-barrunbean ultzera mingarriak azaldu zituzten faringitisarekin, eta konjuntibitisaren sintomekin batera horietariko batean. Miaketa fisikoan aurkitutako adierazpen klinikoen informazioa herpes bipolarra izan zuten 15 pazienteetan eskuratu zen. Horietatik 13 pazienteetan lesio herpetikoak behatu ziren aho-barrunbean eta nerbio trigeminoak inerbatutako aurpegiaren zonaldean kalteak sumatu ziren, hala nola, konjuntibitisa paziente batean eta kokotseko lesio herpetikoak beste batean.

Herpes bipolarraren kasu guztiak lehen episodio klinikoak izan ziren, eta proba serologikoen arabera—HSBaren aurkako antigorputzen detekzioa 12 pazienteetan burutu zen—, 5 primoinfekzioak (IgG eta IgM motatako antigorputz totalak negatiboak) eta beste 5 lehen episodio ez primarioak (IgG motatako antigorputz totalak positiboak) izan ziren.

5 pazienteek aurretik aho-ezpainetako lesio herpetikoekin kontaktua izan zutela adierazi zuten eta batek genitaletako lesio herpetikoekin. Horrez gain, 11 pazienteek herpes genitalaren oraingo agerraldia izan eta 15 egun baino gutxiagotan izan zuten azken harreman sexuala.

Genital kanpoko lesioen baieztapen mikrobiologikoa 10 pazienteetan burutu zen, kasu guztietan hazkuntza biralaz eta HSB1ari positiboak suertatuz gehienbat ($p=0,120$) (102. irudia).



102. Irudia. Genital kanpoko lesioen banaketa herpes simple birus motaren arabera.

Herpes bipolarra izan zuten 9 pazienteek aziklobirra jaso zuten tratamendu antibiral gisa eta beste 9k famziklobirra, bilakaera klinikoa ona izanik kasu guztietan.

Bestelako STGen aurrekariei dagokienez, paziente batek bulbako kondiloma akuminatuak izan zituen eta beste batek kandidiasi genitala. STGen diagnostiko konkomitanteen artean, paziente bat *C. trachomatis* infekzioaz diagnostikatu zen eta beste 5 bestelako infekzio genitalaz: kandidiasi genitala eta *G. vaginalis* paziente batean, *G. vaginalis* beste 2 gaixoetan, *U.*

urelayticum infekzioa beste batean eta kandidiasi genitala eta *U. urelayticum* infekzioa beste paziente batean.

Paziente guztien joera sexuala heterosexuala izan zen, 15 gaixoek bikotekide egonkorra zuten eta 10 pazienteek ez zuten inolako antisorgailu metodorik erabiltzen.

4.2.4 Aldibereko 1 motatako eta 2 motatako herpes simple birusengatiko herpes genitala

Herpes genitala aurkeztu zuten 10 pazienteetan HSB1 eta HSB2 birusak genitaletako lagin berean isolatu ziren. Horietatik 6 emakumezkoak izan ziren, 40 urteko batezbesteko adinarekin (DE=10) orotara.

6 paziente Bombero Etxaniz O. Z.-ko STGen kontsultara abiatu ziren, borondatez (6 paziente) batik bat. 8 paziente ikerlanaren azkeneko urte-aldian agertu ziren eta 6 Espainian jaio ziren. Hezkuntza-maila ertaina adierazi zuten 3 pazienteek eta beste 3k oinarrizkoa. 8 pazienteren joera sexuala heterosexuala izan zen eta 2rena homosexuala, 5 pazienteek bikotekide egonkorra zutelarik.

Paziente guztien kontsultaren arrazoa sintomatikoa izan zen, adierazpen klinikoen iraupena 0 eta 4 egun bitartekoa izanik 5 gizabanakoetan. Pazienteen gehiengoak (9 paziente) xixku eta ultzera mingarriak aurkeztu zituen. Diagnostiko mikrobiologikorako lagina lesio genitala izan zen kasu guztietan eta horietatik 6 biologia molekularren teknikak erabiliz baieztatu zen eta 4 hazkuntza biralaz.

HSB1 eta HSB2aren aldibereko isolamendua izan zuten 6 pazienteek herpes genitalaren berrerritza azaldu zuten eta 4k lehen episodio klinikoa. Tratamendu antibiralari dagokionez, 5 gizabanakok aziklobirra jaso zuten, 3k balaziklobirra eta batek famziklobirra. 9 pazienteetan bilakaera klinikoa ona izan zen.

Beste STGen aurrekarien artean, 2 pazienteek kondiloma akuminatuak izan zituztela adierazi zuten, beste 2k GIB infekzioa eta beste 2k *C. trachomatis* infekzioa. Aipatzekoa da 2 gaixoetan luesaren diagnostiko konkomitantea egin zela.

4.3 Aldagai nagusien laburpen deskribatzailea

	Guztira n = 1.003 n (%)	1 motatako herpes simple birusa n = 248 n (%)	2 motatako herpes simple birusa n = 745 n (%)
Sexua			
Gizona	524 (52,24)	110 (44,46)	410 (55,03)
Emakumea	479 (47,76)	138 (55,54)	335 (44,97)
Batezbesteko adina (DE)	34,35 (10,64)	29,08 (8,95)	36,03 (10,59)
Jaioterrria			
Autoktonoa	575 (57,33)	221 (89,11)	347 (46,58)
Atzeritarra	428 (42,67)	27 (10,89)	398 (53,42)
Hezkuntza-maila			
Oinarrizkoa	179 (26,44)	21 (10,99)	155 (32,43)
Ertaina	381 (56,28)	117 (51,26)	261 (54,60)
Goi-mailakoa	117 (17,28)	53 (27,75)	62 (12,97)
STGen kontsulta			
Basurtu Unibertsitate Ospitalea	143 (14,26)	52 (20,97)	87 (11,68)
Bombero Etxaniz osasun-zentroa	860 (85,74)	196 (79,03)	658 (88,32)
STGen aurrekariak			
GIB infekzioa	92 (9,2)	10 (4,03)	80 (10,74)
B hepatitisia	92 (9,2)	12 (4,84)	80 (10,75)
C hepatitisia	31 (3,1)	2 (0,81)	28 (3,76)
Luesa	74 (7,4)	3 (1,21)	70 (9,40)
<i>N. gonorrhoeae</i>	55 (5,5)	4 (1,61)	51 (6,85)
<i>C. trachomatis</i>	78 (7,8)	12 (4,84)	64 (8,60)
<i>T. vaginalis</i>	32 (3,2)	1 (0,40)	30 (4,03)
Kondiloma akuminatuak	114 (11,4)	19 (7,66)	93 (12,48)
<i>Molluscum contagiosum</i>	12 (1,2)	2 (0,81)	10 (1,34)
Pubis-zorriak	19 (1,9)	1 (0,40)	18 (2,42)
Sarna	6 (0,6)	1 (0,40)	5 (0,67)
Infekzioaren etapa			
Primoinfekzioa/Lehen episodioa	477 (47,56)	195 (78,63)	278 (37,32)
Berreritzea	526 (52,44)	53 (21,37)	467 (62,68)
Lesio herpetikoen aurreko kontaktua			
Aho-ezpainetakoa	75 (7,48)	57 (22,98)	18 (2,42)
Genitala	162 (16,15)	24 (9,68)	137 (18,39)
Herpes bipolarra	18 (1,79)	14 (77,78)	4 (22,22)
STG konkomitanteak			
GIB infekzioa	6 (0,6)	0	6 (0,81)
B hepatitisia	7 (0,7)	0	7 (0,94)

C hepatitis	3 (0,3)	0	3 (0,40)
Luesa	17 (1,7)	2 (0,81)	13 (1,75)
<i>N. gonorrhoeae</i>	9 (0,9)	0	9 (1,22)
<i>C. trachomatis</i>	37 (3,7)	9 (3,69)	28 (3,79)
<i>T. vaginalis</i>	5 (0,5)	0	5 (0,68)
Kondiloma akuminatuak	54 (5,4)	5 (2,02)	49 (6,58)
<i>Molluscum contagiosum</i>	2 (0,2)	1 (0,41)	1 (0,13)
Joera sexuala			
Heterosexuala	898 (89,71)	218 (87,90)	672 (90,44)
Homosexuala	89 (8,89)	27 (10,89)	60 (8,08)
Bisexuala	14 (1,40)	3 (1,21)	11 (1,48)
Ohiko praktika sexualak			
Genitalak	976 (98,79)	242 (97,98)	724 (99,04)
Oralak	830 (85,65)	231 (93,90)	590 (82,75)
Analak	293 (30,24)	65 (26,42)	225 (31,56)
Profil sexuala			
Bikotekide egonkorra	739 (73,68)	195 (78,63)	537 (72,08)
Noizbehinkako kontaktu sexuala	312 (31,11)	76 (30,65)	231 (31,01)
Prostituzioan aritzea	56 (5,58)	3 (1,21)	52 (6,98)
Prostituzioa erabiltzea	81 (8,08)	10 (4,03)	70 (9,40)
Azken urteko bikotekide kopurua			
Bat ere	34 (3,40)	2 (0,81)	32 (4,32)
Bikote 1	472 (47,25)	125 (50,40)	342 (46,15)
2-5 bikote	321 (32,13)	96 (38,71)	223 (30,09)
> 6 bikote	172 (17,22)	25 (10,08)	144 (19,43)
Azken harreman sexuala			
< 15 egun	328 (61,08)	125 (71,84)	202 (56,42)
> 15 egun	209 (38,93)	49 (28,15)	156 (43,58)
Antisorgailu metodoak			
Bat ere	408 (40,88)	98 (39,68)	306 (41,30)
Preserbatiboa	392 (39,28)	93 (37,65)	295 (39,81)
Besteak	198 (19,84)	56 (22,65)	140 (18,88)

39. Taula. Herpes genitala duten pazienteen ezaugarri nagusien laburpena (n = 1.003).

4.4 HSB2ak eragindako herpes genitalarekin erlazionaturiko arrisku-faktoreen aldagai bakarreko analisisia

	OR (% 95 KT)	p balorea
Sexua (gizona)	1,54 (1,15-2,05)	0,004
Batezbesteko adina	1,09 (1,07-1,11)	< 0,0001
Jaioterria (atzerritarra)	9,39 (6,14-14,36)	< 0,0001
STGen aurrekariak		
GIB infekzioa	2,86 (1,46-5,62)	0,001
B hepatitisa	2,37 (1,27-4,43)	0,005
C hepatitisa	4,81 (1,14-20,34)	0,019
Luesa	8,47 (2,64-27,12)	< 0,0001
<i>N. gonorrhoeae</i>	4,49 (1,61-12,55)	0,002
<i>Trichomonas vaginalis</i>	10,38 (1,41-76,18)	0,004
Kondiloma akuminatuak	1,72 (1,03-2,88)	0,038
<i>G. vaginalis</i>	2,82 (1,44-5,44)	0,002
<i>M. hominis</i>	13,28 (1,81-97,20)	0,001
<i>U. urealyticum</i>	14,38 (3,51-58,98)	< 0,0001
Ezaugarri klinikoak		
Infekzioaren etapa (berreritzea)	6,18 (4,41-8,67)	< 0,0001
Herpes bipolarra	0,09 (0,03-0,28)	< 0,0001
Berreritzeen kopurua (2 edo gehiago)	10,52 (4,54-24,36)	< 0,0001
Aho-ezpainetako herpesarekin kontaktua	0,08 (0,05-0,14)	< 0,0001
Herpes genitalarekin kontaktua	2,10 (1,33-3,33)	0,001
Profil sexuala		
Praktika sexual oral	0,31 (0,18-0,54)	< 0,0001
Prostituzioan aritzea	6,13 (1,90-19,80)	0,001
Prostituzioa erabiltzea	2,47 (1,25-4,87)	0,007
Prostituzioan aritu izana	1,35 (1,30-1,40)	0,002
Bikotekide egonkorra	0,70 (0,50-0,99)	0,046
Droga parenteralen drogazale ohia	4,09 (0,96-17-45)	0,039

40. Taula. 2 motatako herpes simple birusak eragindako herpes genitalarekin erlazionaturiko arrisku-faktoreen aldagai bakarreko analisisia.

Aldagai bakarreko analisisian HSB2ak eragindako herpes genitalarekin erlazionaturiko faktore soziodemografiko adierazgarriak (n = 745) sexua, adina eta jaioterria izan ziren. Gizonezkoek HSB2aren herpes genitala izateko 1,54 (%95 KT 1,15-2,05) arrisku altuagoa izan

zuten emakumezkoek baino eta paziente atzerritarrek HSB2aren herpes genitala izateko 9,39 (%95 KT 6,14-14,36) arrisku altuagoa autoktonoekin alderatuz.

Bestelako STGen aurrekarietarako dagokienez, HSB2ak eragindako herpes genitala izateko arriskuak honakoak izan ziren STG bakoitzean, balore altuenetik baxuenera: *T. vaginalis* infekzioa, luesa, *N. gonorrhoeae* infekzioa eta GIB infekzioa, 10,38 (%95 KT 1,41-76,18), 8,47 (%95 KT 2,64-27,12), 4,49 (%95 KT 1,61-12,55) eta 2,86 (%95 KT 1,46-5,62), hurrenez hurren.

Diagnostikaturiko infekzioaren etapari dagokionez, herpes genitalaren berreritzaiek HSB2aren herpes genitala izateko 6,18 (%95 KT 4,41-8,67) arrisku altuagoa aurkeztu zuen, eta urtean 2 edo errekurrentzia gehiago pairatzeak HSB2aren infekzio genitala izateko 10,52 (%95 KT 4,54-24,36) arrisku altuagoa. Aurretik genitaletako lesio herpetikoekin kontaktua izateak HSB2aren herpes genitala izateko 2,10 (%95 KT 1,33-3,33) arrisku altuagoa suposatu zuen.

Prostituzioan aritzea, prostituzioa erabiltzea eta prostituzioan aritu izanaren aurrekaria izatea bezalako profil sexualak 6,13 (%95 KT 1,90-19,80), 2,47 (%95 KT 1,25-4,87) eta 1,35 (%95 KT 1,30-1,40) arrisku altuagoa aurkeztu zuten, hurrenez hurren, HSB2aren herpes genitala izateko.

Hala eta guztiz ere, herpes bipolarren aurkezpen klinikoa (OR 0,09 (%95 KT 0,03-0,28)), praktika sexual oralak (OR 0,31 (%95 KT 0,18-0,54)), aurretik aho-ezpainetako lesio herpetikoekin kontaktua izatea (OR 0,08 (%95 KT 0,05-0,14)) eta bikotekide egonkorra izatea (OR 0,70 (%95 KT 0,50-0,99)) HSB2aren herpes genitala izateko faktore babesleak izan ziren.

4.5 HSB2ak eragindako herpes genitalarekin erlazionaturiko arrisku-faktoreen aldagai anitzeko analisisia

	Aldagai bakarreko analisisia		Aldagai anitzeko analisisia	
	OR (%95 KT)	p balorea	OR (%95 KT)	p balorea
Sexua (gizona)	1,54 (1,15-2,05)	0,0045	-	-
Batezbesteko adina	1,09 (1,07-1,11)	< 0,0001	1,08 (1,06-1,10)	< 0,0001
Jaioterria				
Autoktonoa	Ref.	-	Ref.	-
Atzerritarra	9,39 (6,14-14,36)	< 0,0001	8,26 (5,22-13,06)	< 0,0001
STGen aurrekariak				
GIB infekzioa	2,86 (1,46-5,62)	0,0022	-	-
B hepatitisia	2,37 (1,27-4,43)	0,0068	-	-
C hepatitisia	4,81 (1,14-20,34)	0,0327	-	-

Luesa	8,47 (2,64-27,12)	0,0003	-	-
<i>N. gonorrhoeae</i>	4,49 (1,61-12,55)	0,0042	3,91 (1,20-12,73)	0.0235
<i>C. trachomatis</i>	1,85 (0,98-3,49)	0,0570	-	-
<i>Trichomonas vaginalis</i>	10,36 (1,41-76,18)	0,0217	-	-
Kondiloma akuminatuak	1,72 (1,03-2,88)	0,0395	-	-
Herpes genitalaren aurrekari klinikoa	4,18 (2,99-5,83)	< 0,0001	2,92 (1,98-4,31)	< 0.0001
Ohiko praktika sexualak				
Genitalak	2,14 (0,67-6,80)	0,198	-	-
Oralak	0,31 (0,18-0,54)	< 0,0001	-	-
Analak	1,29 (0,93-1,78)	0,1312	-	-
Joera sexuala				
Heterosexuala	Ref.	-	Ref.	-
Homosexuala	0,72 (0,45-1,16)	0,1806	-	-
Bisexuala	1,19 (0,33-4,30)	0,7914	-	-
Azken urteko bikotekide kopurua				
Bat ere	Ref.	-	Ref.	-
Bikote 1	0,17 (0,04-0,72)	0,0165	-	-
2-5 bikote	0,15 (0,03-0,62)	0,3084	-	-
> 6 bikote	0,36 (0,08-1,60)	0,0020	-	-
Lesio herpetikoen aurreko kontaktua				
Aho-ezpainetakoa	0,08 (0,05-0,14)	< 0,0001	0,14 (0,08-0,27)	< 0.0001
Genitala	2,10 (1,33-3,33)	0,0015	2,14 (1,26-3,64)	0.0051
Prostituzioaren profil sexuala	3,54 (1,96-6,39)	< 0,0001	2,08 (1,06-4,08)	0.0328

AUC = 0,865

41. Taula. 2 motatako herpes simple birusak eragindako herpes genitalarekin erlazionaturiko arrisku-faktoreen aldagai anitzeko analisisia.

Aldagai anitzeko analisisirako aukeratutako aldagaien artean, HSB2ak eragindako herpes genitala izateko arrisku altuagoarekin independienteki erlazionaturiko aldagaiak adina (OR 1,08 (%95 KT 1,06-1,10); $p < 0,0001$), jaioterri atzerritarra (OR 8,26 (%95 KT 5,22-13,06); $p < 0,0001$), *N. gonorrhoeae* infekzioaren aurrekaria (OR 3,91 (%95 KT 1,20-12,73); $p = 0,0235$), gutxienez herpes genitalaren agerraldi kliniko bat izatea (OR 2,92 (%95 KT 1,98-4,31); $p < 0,0001$), aurretik genitaletako lesio herpetikoekin kontaktua izatea (OR 2,14 (%95 KT 1,26-3,64); $p = 0,0051$) eta prostituzioarekin erlazionaturiko profil sexuala (OR 2,08 (%95 KT 1,06-4,08); $p = 0,0328$) izan ziren. Alabaina, aurretik aho-ezpainetako lesio herpetikoekin kontaktua izatea HSB2aren herpes

genitala izateko arrisku baxuagoarekin independenteki erlazionatu zen (OR 0,14 (%95 KT 0,08-0,27); $p < 0,0001$).

Eredu honen kurbaren azpialdeko azaleraren balorea 0,865 izan zen.

5. EZTABAIDA

5.1 Herpes genitalaren intzidentzia eta bilakaera

HGa ultzera genitalen kausa usuena da garapen bidean dauden herrialdeetan [24,25] eta mundu osoko herrialde garatuetan ondorio ekonomiko larriak dituen osasun publikoaren arazo garrantzitsuenetariko bat da [225-227]. Argitalpen ezberdinek aditzera ematen dutenaren arabera, HGaren intzidentzia areagotzen ari da azken hamarkadetan, bai maila internazionalan [24,25,29,47,48,225,228-230,239-243], bai estatu-mailan [53] eta baita maila autonomikoan ere [59]. Ikerlan honek irautu duen bitartean, HGa izan duten 1.003 pazienteren 1.516 lagin positibo lortu izan dira. Kaltetutako gizabanakoen kopuruak, aipaturiko datuen antzera, gora egin du 41 kasuetatik 2004 urtean 125 kasuetara 2015ean. Era honetan HGaren intzidentzia-tasa urtean 100.000 biztanleko 13 kasutakoa izan da 2004 urtean eta 40 kasutakoa 2015ean.

HSB2a HGaren eragilerik nagusia da, gaixotasunaren hiru laurdenak suposatzen dituelarik [39,40,45,231]. Ikerlan honetan bildutako 1.003 pazienteetatik %75 inguru HSB2aren infekzio genitalaz diagnostikatuak izan dira eta gainontzekoa HSB1aren infekzio genitalaz. Azken hiru hamarkadetan HSB1ak eragindako HGaren intzidentzia handitu egin da munduko garatutako herrialde ezberdinetan. AEBetan HSB1aren HGaren lehen episodioen diagnostikoak gora egin du %31tik 1993 urtean %78ra 2001ean [232]. Europako eta Asiako beste herrialdeetan HSB1ak eragindako infekzio genitalarekin erlazionaturiko aldaketa epidemiologiko hau ere suertatu da, nahiz eta zenbait aldakortasun geografiko agertu [233-234]. Eskozian, 15 urtetako ikerketa batean, 1986-1988 eta 1998-2000 hirurtekoetan HSB1ari positiboak ziren laginen proportzioa %33tik %56ra handitu zen [235] eta Finlandian 1994-1996 eta 2000-2002 urteetan proportzioa %19tik %26ra [45]. Australiako bi hiri garrantzitsuetan egindako azterlanek aditzera ematen dutenez, hazkuntza birala eta biologia molekularra proba mikrobiologikoak erabiliz, HSB1ak eragindako HGa pairatzen duten pazienteen proportzioa 1980 urtean %16 ingurukoa zen [39] eta %42koa 2004-2006 denboraldian [236]. Espainian, jakinarazitako HSB1aren infekzio genitalen kasuak nahiko egonkor mantentzen dira [53], nahiz eta 1995-2003 denboraldian Palma Mallorcakoan egindako ikerketan, lagin genitaletan isolatutako HSB1aren ehunekoa %33 arte igo azken urtean [51]. Madrilen antzeko emaitzak lortu ziren 1995-1998 denboraldian, HSB1aren infekzio genitala zuten pazienteen proportzioa %30 ingurukoa izanik [237]. Euskal Autonomia Erkidegoan EAEIMSk genitaleto laginetan buruturiko HSB2aren detekzioen edo isolamenduen jakinarazpenak soilik biltzen ditu. Hori dela eta, gure ingurunean HSB1aren infekzio genitalaren informazio epidemiologikoa ez da ezagutzen [59]. Ikerlan honetan HSB1ak eragindako HGa duten pazienteen proportzioak gora egiten du ere %12tik lehen urtean %31ra heldu arte 2015ean.

HSB1ak eragindako infekzioaren aldeko aldaketa epidemiologikoa bultzatu duten faktoreen artean, haurtzaroko HSB1aren seroprebalentziaren murrizketa dago. AEBetan murrizte hori populazio gaztearengan, 14 eta 19 urte bitartekoengan batez ere gertatu da, %42,6tik 1976-1980 denboraldian %31,1era iritsi arte 2005-2010 denboraldian [29]. Europako herrialde ezberdinetan antzeko emaitzak lortu izan dira [238,239]. Ingalaterran 10-14 adineko gazteetan HSB1aren aurkako antigorputzen prebalentziak behera egin zuen %34tik 1986-1987 denboraldian %24 arte 1994-1995 urteetan [240]. Espainian, 1993. urtean, HSB1aren prebalentzia 14-17 adineko populazioan %46koa zen [241]. Populazio orokorrean maila sozioekonomikoaren garapenak, ohitura higienikoen hobekuntzak eta familia muinaren aldaketa sozialak HSB1aren infekzioa adin nagusiagoetara atzeratu dute. Bizitzaren lehen urteetan pairatu ohi den aho-ezpainetako HSB1aren infekzioak HSB mota berdinatutako infekzio genitala saihesten du era partzial batean eta maila oso baxuan HSB2aren aurrean [31,36,242]. Infekzio hura izateko arriskuan dauden nerabe eta gazteen gorakadak eta sexu harremanen hasiera goiztiarrek, batez ere praktika orogenitalek [38,40,42], HSB1ak eragindako HGa duten gizabanakoen proportzioak gora egitea erraztu dute [243]. Aho-ezpainetako herpesaren presentzian izandako praktika sexual orogenitalek edo, maiztasun altuagoz, listuaren aldizkako HSB1aren eskrezio biral asintomatikoek birus mota honen infekzio genitalean parte hartzen dute [244].

Ikerlan honetako HSBarri positiboak diren laginen urtean zeharreko banaketari dagokionez, lagin kopururik altuena bigarren eta hirugarren hiruhilekoetan kokatzen da batik bat, gure ingurunean hilabeterik berotsuenetan, hain zuzen ere. Urtaroko aldakortasun hau beste azterlanetan aurkitutako emaitzen antzekoa da. Horietariko batean HGa zuten pazienteen kopururik altuena martxoa eta ekaina bitartean topatu zen [245] eta bestean hirugarren eta laugarren hiruhilekoetan [246].

5.2 Ezaugarri epidemiologikoak

Epidemiologikoki HGa gainontzeko sexu-transmisiozko gaixotasunengandik ezberdintzen da bere izaera infekzioso kronikoa dela eta. Bilakaera klinikoan gaixoak aldeztatik jakin ezin dituen birusaren berraktibazio ugariak pairatzen ditu, zeinak birusaren transmisioa eragiten duten gainontzeko gizabanakoetan. Sexu-transmisiozko infekzio bakterianoak eta GIBaren infekzioa arrisku populazio-talde jakinetan ohikoak izaten dira, HGaren birusak, berriz, populazio-maila orokorrakoak eta homogeneoagoak lortzen ditu [247].

HSB1ak edo HSB2ak eragindako infekzio genitala ez da klinikoki ezberdintzen. Hala ere, gaixotasunaren bilakaera kliniko eta zenbait ezaugarri epidemiologiko desberdinak dira bi birus

motetan. Alde horiek direla eta, interesgarria da HGaren azterketa eta ebaluazio orokorra egitea, eta baita bi birus moten arteko konparaketa burutzea ere.

Ikerlan honetan gizabanakoen batezbesteko adina 34 urtekoa izan da, beste azterlanetan aurkitutakoen antzerakoa [42,45], eta gizonezkoen proportzioa emakumezkoena baino zertxobait altuagoa. HGa duten gaixoen artean aurkitutako gizonezkoen nagusitasun hori Parisko [42] eta Finlandiako [45] STGen zentroetan burututako antzeko azterlanetan ere nabarmendu da. Hala ere, infekzio genitala eragin duen HSB motaren arabera ezberdintasunak agertu dira pazienteen sexuari eta adinari dagokienez. HSB2ak eragindako HGa duten pazienteen gehiengoak gizonezkoak dira eta batezbesteko adin altuagoa dute HSB1aren infekzioa dutenekin alderatuz; datu epidemiologiko hauek bestelako azterlanek aditzera emandakoekin bat egiten dute [40,45,231]. Aldagai bakarreko analisi estatistikoan gizonezkoek HSB2aren HGa izateko arrisku altuagoa aurkezten dute eta adina arrisku horren aldagai independenteetako bat da. Horrek zera esan nahi du, urte bateko igoera bakoitzeko HSB2aren HGa izateko arriskua 1,08 dela, hain zuzen ere.

HSB1ak eragindako HGa dutenak emakume gazteak dira batez ere eta talde honen ezaugarri nagusia datu epidemiologiko hori izan ohi da [37,39,42,45,46,232,233,235]. Löwhagen *et al.* aditzera ematen dutenez, emakumezkoetan praktika sexual oral harkorra arruntagoa izaten da gizonezkoetan baino, eta hori dela eta HSB1aren infekzio genitala ohikoagoa izaten da emakumetan. Horrez gain, gizon eta emakumeen artean dauden ezberdintasun anatomiko eta histologikoek, esate baterako emakumeen mukosa genitala sentikorragoa izatea infekzio mota hauen aurrean, bi generoen artean dauden aldeak eragiten dituzte HSB1aren infekzio genitala dutenengan [248].

Hala ere, ikerlan honetan HSB1ak eragindako HGa duten pazienteen kopuruaren gorakada nabarmenagoa izan da gizonezkoetan. Datu esanguratsu hau Australian Tran *et al.* argitaratutako azterlanean ere sumatu zuten [39]. Alabaina, beste ikerketa batzuen arabera HSB1aren HGa duten pazienteen proportzioaren igoera denboran zehar bai emakumezkoetan [45] eta bai bi sexuetan era berean gertatzen da ere [232]. Ikerketa horiek populazio-talde ezberdinetan burutu direnez gero lortutako emaitza horien artean diferentziak agertzen dira.

Paziente gehienak Bombero Etxaniz O. Z.-ko STGen kontsultara abiatu dira, borondatez edo euren kabuz, batez ere, eta Atentzio Primarioa izan da bigarren jatorririk usuena. HSB2ak eragindako HGa duten pazienteen eratorria ere oso antzekoa izan da, HSB1aren infekzio genitala dutenak, berriz, Atentzio Primariotik bidalita etorri dira STGen kontsultetara, batik bat. HSB2aren HGa duten pazienteak bestelako STGen aurrekariak sarriago izaten dituztenez gero, kontsultarekin eta bertako kideekin harremanetan jartzera ohituago daude, eta beraz, hori izan daiteke aurkikuntza horien arrazoietako bat.

Gainontzeko jatorriak kontuan hartuz, Basurtu Unibertsitate Ospitaleko STGen kontsultan Ginekologia zerbitzutik eratorritako paziente gehiago zaintzen dira Bombero Etxaniz O. Z.-aren kontsultarekin alderatuz. Azken kontsulta honetan Atentzio Primariotik eta Larrialdietatik bidalitako pazienteak zaintzen dira maiztasun handiagoz. Basurtu Unibertsitate Ospitaleko STGen kontsultaren kokapena ospitalearen gune berdinean, STGak dituzten pazienteak egokiro diagnostikatu eta tratatzeko protokoloak egotea eta zerbitzu ezberdinen arteko komunikazio eraginkorrak izan daitezke emaitza horiek azaldu ditzaketen arrazoi nagusiak. Aitzitik, Bombero Etxaniz O. Z.-aren kontsultak Atentzio Primarioko gainontzeko anbulatorio eta osasun-zentroekin interrelazio estua du eta, hortaz, baita Larrialdietako zerbitzuan lan egiten duten medikuekin ere.

Jaioterriari dagokionez, paziente gehienak autoktonoak dira, bigarren jaioterririk usuena Hego Amerika izan delarik. Autoktonoen taldean HSB1aren infekzioa dutenak eta gizonezkoak ugariagoak dira. Hego Amerikan jaio direnen artean, HSB2aren herpes genitala duten pazienteen proportzio altua aipagarria da oso. Izan ere, Espainiatik kanpoko jaioterrria HSB2ak eragindako HGa izateko arrisku altuagoarekin erlazionaturiko aldagai independienteetariko bat da. Datu honek mundu-mailan argitaratutakoarekin bat egiten du [25] eta baita AEBetan egindako HSB2aren seroprebalentzia azterketetan aurkitutako arrazen arteko ezberdintasunekin, zeinetan populazio hispanoa bigarren arraza ohikoa den arraza beltz ez-hispanoaren ondoren [30,37].

Ikerlaneko gaixo gehienek hezkuntza-maila ertaina dutela adierazi dute, aitzitik oinarrizko hezkuntza-maila dutenen proportzioa HSB2aren infekzioa duten pazienteetan altuagoa da HSB1aren HGa dutenekin alderatuz. Era berean, goi-mailako hezkuntza dutenen portzentajea altuagoa da HSB1aren HGa duten gizabanakoen artean. Datu hauek beste ikerketetan azaldutakoen antzekoak dira [31,249] eta, tesi honetan aurkitutako desberdintasunak HSB2aren infekzioa dutenen artean atzerritar edo etorkin gehiago egoteagatik izan daiteke.

Nieuwenhuis *et al.* [40] artikuluan aditzera ematen denez, infekzio genitala eragin duten HSB motaren eta pazienteen joera sexualaren artean ez dago estatistikoki adierazgarria den ezberdintasunik. Tesiko paziente gehienek joera heterosexuala adierazi dute, batez ere emakumezkoak. Bestalde, homosexual guztiak gizonezkoak izan dira eta HSB1aren infekzio genitala ohikoena izan da haien artean. Azken aurkikuntza hau argitaratutako artikulua askotan aipatzen da ere [42,236,250].

Ikerlan honetan bildutako pazienteen joera sexuala kontuan hartuz, beraz, HGaren transmisio-mekanismo nagusia babesik gabeko harreman sexual heterosexualak izatean datza. Birusaren transmisiorako ohiko bidea, HSB2aren infekzio genitala duten pazienteetan, baginala izan da eta HSB1aren HGa duten gizabanakoetan, berriz, bide orala. Azken datu honi

erreparatuz, eta beste ikerketa batzuetan argitaratutakoarekin bat eginez [38,40,244,248], praktika sexual oralak maizago jarduten dira emakumezkoetan eta HSB1aren HGa duten kideetan.

Ez da praktika sexual analen eta HSB motaren artean ezberdintasun adierazgarririk lortu, Australian Ryder *et al.* autoreek aditzera eman duten legez [236] eta AEBetan Lafferty *et al.* egileen ikerlana ez bezala, zeinetan praktika sexual analak izateak HSB1aren HGa izateko arriskua handitzen duen [38]. Hala ere, tesi honetako HSB1ak eragindako HGa duten gaixoen taldean, praktika sexual analak esanguratsuki ugariagoak dira gizonezkoetan emakumezkoetan baino. Datu hau azaltzearen arrazoia gizonezko homosexualen artean HSB1aren HGa duten proportzio altua izan daiteke.

Lehen aipatu bezala, praktika orogenitalen hasiera goiztiarra HSB1ak eragindako HGa izateko arrisku-faktore bat da. Ikerlan honetan, HSB1aren infekzio genitala duten pazienteek, 25 urte baino gazteagoak bereziki, aurretik euren lagun sexualaren aho-ezpainetako lesio herpetikoekin kontaktua izan dutela adierazten dute. HSB2aren HGa dutenek, ordea, genitaletako lesio herpetikoekin kontaktua izan dutela aipatzen dute. Aldagai anitzeko analisian, azken datu hau, HSB2aren HGa izateko arrisku altuagoarekin independienteki erlazonaturiko aldagaietako bat da. Aurretik aho-ezpainetako lesio herpetikoekin kontaktua izatea, berriz, HSB2aren infekzio genitala izateko arrisku baxuagoarekin erlazonatzen da. Aurkikuntza honi jarraituz, tesi honen antzeko ezaugarriak dituen Löwhagen *et al.* egileen azterlanean, aho-ezpainetako herpesaren aurrekaria esanguratsuki ugariagoa izan zen HSB1aren infekzioa zuten gizabanakoen kontaktu sexualetan [248]. Horrez gain, Cherpes *et al.* autoreen arabera, HSB1aren aurrean seronegatiboak diren emakumezkoetan praktika sexual oral harkorrak izatea, birusa genitaletara transmititzeko berebiziko arrisku-faktorea da [244]. Alabaina, Janier *et al.* ikerlanean ez zuten bi birus moten eta lesio herpetikoen aurretiko kontaktuaren arteko ezberdintasunik aurkitu [42]. Beraz, garrantzitsua da pazienteei ohartaraztea, lesioak agerikoak izan ala ez, HGa sorrarazten duen birusa transmititzeko bide ezberdinak daudela eta preserbatiboa bezalako hesi-metodoak erabili behar direla edozein motatako praktika sexualetan.

HGaren diagnostiko mikrobiologikorako lagin mota nagusia lesio genitala izan da. Hala ere, aipagarria da HSBari positiboak izandako 7 lagin gertu izan direla, lagin mota urrienetariko bat ikerlan honetan baina HGaren diagnostikorako guztiz baliagarria [176], bereziki, lesio herpetikorik bistaratu gabe, pazienteak disuria, polakiuria eta sumina bezalako gertubide baxuko sintomak azaltzen baditu. Diagnostikorako burutu den proba mikrobiologikorik erabiliena hazkuntza birala izan da, HSB motaren arabera ezberdintasun adierazgarririk lortu ez

delarik. Hazkuntza biralaren emaitza positibo edo negatiboen proportzioak biologia molekularren teknikekin eta HSB motekin alderatuz ere ez da ezberdintasun esanguratsurik lortu. Hortaz, datu hauek adierazten dute, proba bat ala bestea erabili arren eskuratutako emaitza mikrobiologikoak ez direla HSB motaren arabera aldatzen.

Ikerlan honetan genitaleko lesio herpetikoen kokapenaren eta infekzioa eragin duen birus motaren artean ezberdintasun adierazgarriak lortu dira. HSB1aren infekzio genitala duten lesioen kokapen nagusia bulba da, ildo balanoprepuziala jarraiki; HSB2ari positiboak diren lesioena, ordea, ildo balanoprepuziala lehenik eta bulba bigarrenez dira. Ezberdintasun hauek agertzearen arrazoa pazienteen generoan datza. Izan ere, HSB1ak eragindako HGa duten emakumezkoen proportzioa altuagoa da eta gizonezkoak, berriz, ugariagoak dira HSB2aren HGaren kasuan [51,251]. Bi birus motetan, lesio genitalen hirugarren kokapen usuena uzkie edo perianala izan da.

HGaren infekzioaren etapa kontuan hartuz, primoinfekzioaren edo lehen episodio klinikoaren lesio genitalen kokapen ohikoena bulba izan da, ildo balanoprepuziala jarraiki; HGaren berrerritze sintomatikoetako lesioena, ildo balanoprepuziala lehenik eta bulba bigarrenez dira. Lehen episodioetan HSB1ak eragindako HGaren proportzioa altuagoa da, eta berrerritzeetan, berriz, HSB2aren infekzio genitalak ugariagoak dira. Datu horiek HGaren etapa bakoitza alderatuz aurkitutako ezberdintasun adierazgarrien arrazoiak izan daitezke. HGaren bi etapetan, lesio genitalen hirugarren kokapen ohikoena uzkie edo perianala izan da.

HGa duten pazienteen sintomatologiaren iraupenari dagokionez, HSB2aren infekzio genitala dutenek kontsultara iritsi arte bilakaera laburragoa izaten dute HSB1aren HGa dutenekin alderatuz. Alde adierazgarri hau HSB2aren infekzio genitalean errekurrentzia klinikoaren kopuru altuagatik izan daiteke. Izan ere, berrerritze gehiago pairatzen dituzten pazienteak HGaren sintomak hobeto ezagutzen dituzte eta, horregatik, maiztasun handiagoz eta arinago abiatzen dira kontsultara. Horrez aparte, sintomen iraupenaren eta pazienteen sexuaren artean ezberdintasun esanguratsuek lortu dira. Emakumezkoek adierazpen klinikoaren iraupen laburragoa izaten dute kontsultara joaten diren arte gizonezkoekin konparatuz. Aurkikuntza horrek AEBetan argitaratutako azterlan batekin bat egiten du, zeinetan HGa zuten gizonezkoak emakumezkoak baino beranduago joaten ziren kontsultara. Hala ere, ez zuten ezberdintasunik topatu sintomen iraupenaren eta infekzio genitala eragindako HSB motaren arteko konparaketan [46].

HGaren sintomatologia lokala zein sistemikoa kontuan hartuz, ezin dira bi HSB mota bata bestearengandik bereiztu, klinikoki bereizi ezinak direlako bi infekzioak. HGaren adierazpen klinikorik ohikoena genitaleko xixku eta ultzera mingarrien agerpena izaten da. Hala ere, ikerlan honetan genitaleko lesioez gain, sumina, pruritoa, disuria, iztaietako linfadenopatia

mingarriak eta sukarra eta ondoeza bezalako sintomak maizago azaldu dira HSB1aren infekzio genitala duten pazienteetan. HGaren lehen episodioa diagnostikotzat izan dutenetan ere, antzeko emaitzak lortu dira, ziur aski HSB1aren HGa dutenetan ohikoagoa delako etapa hura. Adierazpen kliniko horiez gain, emakumezkoetan, HGaren lehen episodio klinikoan, batez ere HSB2ak eragindako kasuetan, ugariagoak dira leukorrea eta zerbizitisa berreritzeekin alderatuz. Sintoma edo zeinu hauek, beraz, lagungarriak izan daitezke alde aurretik HGaren agerraldirik izan ez dituen gaixo batean HGaren lehen episodioaren diagnostikoa egiteko. Gizonezkoetan, emakumezkoekin konparatuz, disuria eta meatitisa sarriago azaltzen diren sintoma lokalak dira. Aipagarria da ere, proktitisa ugariagoa dela HSB1aren infekzio genitala duten gizonezkoetan, praktika sexual analak dituzten homosexualekin erlazionatuta batik bat.

Beste azterlan batzuetan argitaratutako aurkikuntzekin bat eginez, HGaren lehen episodio klinikoan, primoinfekzioan batez ere, sintoma lokal eta sistemikoak larriagoak izaten dira [137]. Lehen episodio klinikoan HSB1aren HGa duten pazienteen proportzioa altuagoa denez gero, adierazpen klinikoak ikusgarriagoak izaten dira gaixo hauetan. Bernstein *et al.* ikerlanean, ez zuten ezberdintasun edo harreman adierazgarriak aurkitu HGaren sintomatologiaren eta HSB motaren artean [37]. Bestalde, Richards *et al.* autoreek aditzera eman zuten, gizonezkoen sintoma nagusia genitaletako lesioak izan ziren eta emakumezkoetan, ordea, genitalen zonaldeko mina [46].

HGaren ondorioz agertu daitezkeen konplikazioei dagokienez, tesi honetan HSB2ak eragindako HGaren lehen episodioa izan duten 3 pazienteek sintoma neurologikoak azaldu dituzte ere. Infekzio genitalarekin erlazionaturiko konplikazioen tasa altua ez bada ere eta kalte neurologikoak berez sendatzen diren arren [61], nerbio-sistema zentralaren infekzioaren diagnostiko baten aurrean, HSB2aren meningoentzefalitisa kasu, infekzio genitala konplikazio horren eragilea izan dela baieztatu edo deuseztatzea funtsezkoa da.

HSBaren aurkako antigorputzen detekzioa pazienteen heren batean burutu da, batez ere IgG motatako antigorputz totalen eta HSB2aren aurreko IgG antigorputz espezifikoaren analisia. HSB2aren HGa izan duten gaixo gehienek aipaturiko antigorputzak azaldu dituzte, HGaren berreritze klinikoekin bat eginez batik bat. Primoinfekzio herpetiko genitala HGa eragin duen birusaren isolamendua edo detekzioarekin batera birus mota baten edo bestearen aurkako IgG motatako antigorputzik ez izatea da, IgM antigorputzak positiboak izanik edo ez. Infekzioaren etapa goiztiar hori, HSB1aren HGa duten 34 pazienteetan eta HSB2aren infekzio genitala duten 45 gaixoetan soilik baieztatu da.

Tesiaren *Sarreran* azaldu den bezala, HSBaren aurkako antigorputzak antzemateak HGaren diagnostikoa egiteko baliagarria da oso, HSBaren infekzio genitalaren susmoa dagoenean eta metodo mikrobiologiko zuzenak burutu ezin direnean edota horiek emaitza negatiboa ematen

dutenean, batez ere. Horrez gain, HGaren lehen episodio batean, pazienteak birusaren aurrean duen egoera immunologikoa ezagutzeak primoinfekzioa edo lehen episodio ez primarioa den zehazten laguntzen du eta, beraz, tratamendua egokitzea ahalbidetzen du. Populazio orokorrean HSBaren proba serologikoak egitea gomendatzen ez bada ere, STGen kontsultara doan pazientea arrisku-talde bateko kide bezala kontsideratuz, lehen bisitan bi birus moten aurreko profil serologikoa izateak infekzioa diagnostikatzeko errazten du sintomak aurkeztu ez arren. Gainera, aurretiko informazio epidemiologiko horrek, anamnesian eskuratutako datuekin batera, beste STGak izateko arriskua ebaluatzeko aukera ematen du.

Ikerlanean bildutako 18 pazienteek herpes bipolar sintomatikoa aurkeztu dute, eremu genitaleko eta nerbio trigeminoak inerbaturiko aurpegiko aldibereko lesio herpetikoak, hain zuzen ere. Kaltetutako gaixo gehienek HSB1ak eragindako HGaren diagnostikoa izan dute eta horietariko 5 pazienteek ahozpainetako lesio herpetikoekin eta batek genitaleko lesioekin kontaktua izan dutela adierazi dute. Genitalen kanpoko lesioen baieztapen mikrobiologikoa 10 gizabanakoetan burutu da, HSB1ari positiboak izanik lesio horien gehiengoa. Herpes bipolarren adierazpen klinikoei dagokienez, 8 pazienteek aho-barrunbean ultzera mingarriak nabaritu dituztela eta faringitisaren eta konjuntibitisaren sintomak izan dituztela adierazi dute. Miaketa fisikoan, aho-barrunbeko lesio herpetikoak 13 gaixoetan behatu dira, beste batean konjuntibitisaren zeinuak eta azkenengo batean lesio herpetikoak kokotsean.

Herpes bipolarren inguruan tesi honetan aurkitutako informazioari dagokionez, bestelako ikerlanek ere adierazten dute bi HSB motek gaitasuna dutela aipaturiko gorputzeko bi zonaldeak, hau da, orofaziala eta genitala, aldi berean infektatzeko, adierazpen kliniko primarioak eta errekurteak sorrarazteko eta eskrezio biral asintomatikoaren aldiak eragiteko [105,252-255]. Fenomeno hau gune anatomiko batean edo bestean birusa autoinokulatzegatik edo primoinfekzioan gertatzen den biremiagatik gauzatzen da [253]; pazienteak, beraz, bi birus motetarako edo mota baterako seronegatiiboak izan ohi dira. Ikerlanean azaldutako herpes bipolarren kasu guztiak lehen episodio kliniko gisa diagnostikatuak izan dira, eta emaitza serologikoen arabera, horietariko 5 primoinfekzioa eta beste 5 lehen episodio ez primarioa izan dira. Sukarra bezalako sintoma sistemikoaren agerpenak herpes bipolarra biremiaren ondorioz gertatzen dela iradokitzen du, eta adierazpen sistemikoak agerikoak ez direnean, aldiz, autoinokulazioaren posibilitatea gailendu egiten da [103,105,254]. HSB2ak aho-mailan infektatzeko eta berraktibatze gaitasun baxuagoa du bertako kontrol immunologiko zorrotzagatik, eta hori dela eta, herpes bipolarra duten pazienteen laginetan HSB2aren isolamendua urria izaten da [255]. Aipaturiko gorputzeko bi zonalde anatomikoetan lesio herpetikoak agertu edota eskrezio biral asintomatikoa gertatzen denez gero, infektaturiko

gaixoari ohartarazi behar zaio bide ezberdinetatik birusa transmititu dezakeela, baita aldi asintomatikoetan ere [254]. Bestalde, medikuak gaixoari anamnesi egokia egiteko eta miaketa fisikoan foku ezberdinak, sexu-transmisiozkoak izan ala ez, aztertzeko HGaren klinika bipolarra ezagutzera lagungarria da [252,256].

Genitaletako lesio herpetikoen aurrekariak, aurkeztutako sintomatologia eta emaitza serologikoak kontuan hartuz, diagnostikatutako HGaren infekzioaren etapa aldakorra da infekzio genitala eragin duen HSB motaren arabera. Gaixoen %52k HGaren berreritzea aurkeztu du, HSB2aren infekzio genitala dutenak batez ere. Aldagai bakarreko analisisian HGaren berreritzea izateak HSB2aren infekzio genitala izateko 6,18 arrisku altuagoa suposatzen du eta HGaren episodio klinikoaren aurrekaria independienteki erlazionatzen da HSB2aren HGa izateko arrisku altuagoarekin aldagai anitzeko analisisian. HGaren lehen episodio klinikoa pairatzen duten pazienteak, aldiz, HSB1aren infekzio genitala dute batik bat. Aurkitutako ezaugarri hauek argitaratutako zenbait azterlanetan ere aipatzen dira [38,40,234].

HSB motaren araberrako analisi estratifikatuan, HSB1ak eragindako HGaren lehen episodio klinikoa duten pazienteak 30 urte baino gazteagoak diren gizonezkoak dira bereziki. Sexu horren nagusitasuna talde horretan, lehenago aipatu den bezala, gizonezko homosexual gehienak HSB1aren infekzio genitala dutelako izan daiteke. Lafferty *et al.* egileek aipatu bezala, gizonezko homosexualen taldean lorturiko emaitzak, tesi honetan aurkitutakoen oso antzekoak dira, nahiz eta euren laginaren tamaina txikiagoa baina ikerlan honen berdintsua izan [38]. Beste alde batetik, Nilsen *et al.* ikerketan bezala [234], HSB1aren berreritze klinikoak bi aldiz ohikoagoak dira emakumezkoetan gizonezkoetan baino. Pazienteen jaioterria eta HGaren etapari dagokionez, primoinfekzioa edo lehen episodioa izan duten gaixo gehienak autoktonoak dira, talde horretan HSB1aren infekzioa dutenen proportzioa altua delako.

HGaren oraingo episodioa eta geroko berreritzeen kopuruari buruzko informazioa ezin izan da pazienteen %40an gutxi gorabehera eskuratu. Gaixo asko HGaren geroko jarraipena egiteko Atentzio Primarioko medikuarengana bidali zenez eta ikerlanaren azken bi urtetako pazienteen ondorengo bilakaera laburragoa suertatu zenez datu horien galera gertatu da.

HSB2aren infekzioa duten gaixoak berreritze klinikoaren kopurua altuagoa izan dutenak dira, horietatik %15ek, esate baterako, urtean 6 berreritze baino gehiago izan dituzte. Aldagai bakarreko analisisian urtean 2 edo errekurrentzia kliniko gehiago pairatzeak HSB2aren infekzio genitala izateko 10,52 arrisku altuagoa suposatzen du. HSB1ak eragindako HGa duten %73 pazienteek, ordea, ez du ondorengo inolako berreritzerik izan. Emaitza horiek beste lan batzuetan argitaratu direnen antzekoak dira [251], Benedetti *et al.* autoreen azterlanean esaterako [257], HSB2aren HGa duten pazienteek urtean batezbesteko 5 errekurrentzia izaten dituzte eta HSB1aren infekzio genitala dutenek, berriz, urtean berreritze bakarra. Ikerlan horretako egileek

zera ondorioztatzen dute, HSB1ak eragindako HGa duten gaixoek berrerritze-tasa baxuagoa dutela.

Urtean gutxienez HGaren berrerritze kliniko bat izan duten paziente gehienetan ez da HSBaren tipaketa burutu. Izan ere, kasu batzuetan emaitza mikrobiologikoa negatiboa izan da edo ez da lagin klinikorik eskuratu berrerritzearen HSBaren tipaketa egiteko. HSB mota baieztatu den kasu gehienetan lortutako emaitza hasierako episodioan isolatutako birus mota berdinarekin bat egiten du. Aitzitik, emaitza mikrobiologiko ezberdina lortu den kasuetan, hasierako HSB motarekin zerikusirik ez duen berrinfekzio baten ondorioa izan daiteke, eta honelako egoera gehienak bai hasierako zein geroko HSBaren isolamendua mistoa izaten denean gertatzen da. Izan ere, bi HSB motek gaitasuna dute kokapen anatomiko berdina infektatu eta bertan mantentzeko, momentu konkretu batean HSB motetako bat antzematen delarik eta beste une batean aurrekoaren desberdina den beste HSB mota. Sucato *et al.* azterlanean, autoreak ohartu ziren aldi berean bi HSB motek eragindako HGa zuten sei gizabanakoetatik bostek HSB2aren berrinfekzio bat izan zutela hasierako HSB1aren infekzio genitalaren ostean. Azterlan horren egileek zera ondorioztatu zuten, HSB mota edo andui desberdinen gaininfekzioa leku anatomiko berdinean, kasu honetan eremu genitalean, gizakietan gertatzea erabat posiblea dela, esperimentazioko animaliekin frogatu den bezala [258]. Garrantzitsua da, hortaz, infekzio genitala sorrarazi duen HSB mota zehaztea, batez ere gaixotasunaren bilakaera atipikoa denean edo aldakorra bihurtzen denean denboran zehar. Adibidez, berrinfekzio bat gertatu dela susmatu beharko litzateke HSB1aren HGa duen paziente batean, zeinetan urtean errekurrentzia kliniko bat ere edo oso gutxi espero diren, eta berrerritzeen tasak denbora laburrean gora egiten badu.

Tesian, agindutako antibiral motarik ugariena aziklobirra izan da eta ia pazienteen %15ak ez du inolako tratamendu antibiralik jaso. Terapia farmakologikoa ez ematearen arrazoietakoa bat lesio genitalak atipikoak zirelako edo HGa iradokitzen ez zutelako izan zitekeen. Kasu horietan, HGaren diagnostikoa frogatzeko beraz, baieztapen mikrobiologikoa behar izan zen. Beste arrazoietakoa bat lesioen larritasuna eta bilakaera izan zen, hau da, kasu batzuetan lesioak gutxienekoak eta kalte sintomatikorik gabekoak izan ziren eta beste batzuetan lesioak oso eboluzionatuak eta sendaketa fasean zeuden. Egoera horietan, bada, ez zegoen zertan tratamendu antibirala hasi beharrik.

Oraingo HGaren episodioaren ostean 81 pazienteek tratamendu supresorea jaso behar izan dute, horietatik 79 HSB2ak eragindako HGa dutelarik. Lehen aipatu den bezala, HSB2aren infekzio genitala duten gaixoek berrerritze kliniko gehiago pairatzen dituztenez gero, arruntagoa izaten da paziente horietan terapia supresorea ezartzea.

HGa duten pazienteen arrisku-faktore sexualen aurrekariei dagokienez, profil sexual nagusia bikotekide sexual egonkorra izatea da. Hala ere, infekzio genitala eragin duen HSB motaren eta gaixoen sexuaren arabera desberdintasunak aurkitu dira. Prostituzioarekin erlasionaturiko profilak (prostibuzioaren erabilera, prostituzioan aritzea eta prostituzioan aritu izanaren aurrekaria) eta droga parenteralen drogazale ohia izatea HSB2aren HGa duten gizabanakoetan ohikoagoak dira. Aldagai anitzeko analisisian, bada, prostituzioarekin erlasionaturiko profil sexuala HSB2aren HGa izateko arrisku altuagoarekin erlasionaturiko aldagai independenteetariko bat da.

Horrez gain, gizonezkoetan arruntagoa da noizbehinkako kontaktu sexualak izatea emakumezkoekin alderatuz, eta azken hauek, bikotekide egonkorra dutela adierazi ohi dute. Prostituzioan aritzea eta prostituzioan aritu izanaren aurrekaria adierazgarriak diren proportzio baxuetan azaltzen dira emakumezkoetan. Era berean, van de Laar *et al.* egileek prostituzioan jarduten zuten emakumezkoek HSB2ak eragindako HGa izateko arrisku altuagoa zutela ohartu ziren [259].

Prostituzioaren bezero diren gizonezkoen proportzioa %16 izatera heldu da tesi honetan, zifra hori Balaeva *et al.* ikerlanean aurkitutakoaren antzekoa izanik. Lan horretan profil sexual horren eta HSB2aren aurrean seropositiboak ziren gizonezkoen artean harreman esanguratsua topatu zuten [249]. Prostituzioan aritzea eta iraganean prostituzioan aritu izana portzentaje handia suposatzen dute ere Hego Amerikan jaiotako pazienteetan.

HGa duten pazienteen bikote edo kontaktu sexualen kopuruari dagokionez aniztasun handia aurkitu da. Tarterik ugariena bikote edo kontaktu bakarra lehenik eta 2 eta 5 bitarteko kontaktu sexualak bigarrenez izan dira. Banaketa hau HSB1aren HGa dutenetan eta joera heterosexuala duten gaixoetan behatu da, batik bat. Bikotekide anitzak izatea ohikoagoa da homosexualetan eta bisexualetan. Aipagarria da ere, urtean 20 kontaktu sexual baino gehiago dituzten pazienteen proportzioa nabaria dela HSB2aren infekzioa dutenetan eta emakumezkoetan, prostituzioarekin erlasionaturiko profil sexuala duten gizabanakoengatik ziur aski, ugariagoak baitira HSB2aren HGa duten gaixoetan eta emakumeetan. Seroprebalentzia ikerketa batzuen arabera bizitzan zehar bikotekide kopuru handiagoa duten gizabanakoek HSB2aren aurreko seropositibitate altuagoa izaten dute [31,36,249], nahiz eta Cherpes *et al.* azterlanean, bizitzan zehar 5 edo bikotekide sexual gehiago izan zituzten emakumezkoek HSB1aren seroprebalentzia altuagoa erakutsi [244].

Pazienteek adierazitako azken harreman sexuala, oraingo HGaren episodio klinikotik atzera egunetan neurtu dena, gaixoen %54an jakin izan da. Gehiengoek 15 egun baino gutxiagotan izan dutela adierazi dute. Datu hau esanguratsua izan da gizonezkoetan eta

HSB1aren infekzioa dutenetan, eta hortaz, 20 eta 29 urte bitartekoetan eta HGaren lehen episodio klinikoa izan duten pazienteetan.

HGa duten paziente gehienek ez dute antisorgailurik erabiltzen, batez ere joera heterosexuala duten gaixoek. Gainontzekoek preserbatiboa erabili ohi dute, praktika homosexualak eta bisexualak dituztenek batik bat. Adin-taldeen araberako analisian, adin-tarte guztietan erabiltzen den antisorgailurik nagusia hesi-metodoa da, nahiz eta urteak aurrera egin ahala bere erabilera murriztuz joaten den. Ahobideko eta baginako antisorgailu hormonalak erabiltzen dituzten 30 urte baino gazteagoak diren emakumezkoen proportzio altua aztertuz, sexu-transmisiozko infekzioak izateko arriskua paziente horietan handitu egiten dela argitzea funtsezkoa da.

Preserbatiboaren erabilerari dagokionez, praktika sexual oralak dituzten gaixoek, HSB1aren HGa dutenak batez ere, ez dute inoiz preserbatiboa erabiltzen. Alabaina, emakumezkoek harreman sexual oraletan preserbatiboaren erabilera ohikoa izaten dute printzipalki gizonezkoekin alderatuz. Hori dela eta, emakumezkoetan HSB1ak eragindako HGa izateko, babesik gabeko praktika sexual oral harkorra transmisio-bide garrantzitsua dela ondoriozta daiteke.

Gizonezkoek, joera heterosexuala dutenek batez ere, ez dute inoiz preserbatiborik erabiltzen praktika sexual baginaletan. Gizon homosexualak, ordea, hesi-metodoak erabili ohi dituzte normalean harreman sexual analetarako. Pazienteen joera sexuala kontuan hartuz, ez da ezberdintasun adierazgarririk lortu praktika sexual oralaren eta preserbatiboaren erabileraren artean. Ryder *et al.* ikerlanean ere ez zituzten ezberdintasun horiek aurkitu praktika sexual baginal eta analen kasuan [236].

Rana *et al.* egileek buruturiko ikerketan, HGarenaldi sintomatiko zein asintomatikoetan, pazienteen preserbatiboaren erabilera praktika sexual baginal, oral eta analetan baxua izan zen [260] eta Kubako STGen klinika batean zaindutako gizonezkoetan egindako azterlan batean, preserbatiboa ez erabiltzeak lesio genitaletan HSB2 isolatzeko arrisku-faktorea zela ondorioztatu zuten [261].

Tesi honetako pazienteen %50 inguru gutxienez STG edo infekzio genital baten aurrekariak ditu. Gizonezkoetan ugariagoak dira GIBaren infekzioa, B hepatitis, luesa, *N. gonorrhoeae* infekzioa, *Molluscum contagiosum* eta pubis-zorriak.

Emakumezkoetan, aldiz, *T. vaginalis*, kandidiasi genitala, *G. vaginalis*, *M. hominis*, *U. urealyticum* eta *S. agalactiae* dira infekziorik usuenak. Emaizta hauek bat egiten dute bulbobaginitisaren kausarik ohikoenekin, hala nola, kandidiasia, trikomoniasia eta baginosi bakterianoa [262,263]. *M. hominis*, *U. urealyticum* eta *S. agalactiae* gernu eta aparatu genitaleko mikrobiotaren mikroorganismo komentsalak izan ohi dira eta euren prebalentzia

altuagoa izaten da emakumezkoetan. Hori dela eta, gernu edo genitaletako laginetan bakterio horiek detektatzeak ez du zertan infekzio genitalaren eragileak direnik adierazi behar, baizik eta tokiko disbiosia [264,265]. *Sarreran* aipatu den bezala, disbiosi hauek HSBaren infekzio genitala erraztu dezakete, eta era berean, azken honek mukosa genitaleko desoreka ekologikoa eragin [87,88].

HSB1aren infekzio genitala dutenekin alderatuz, HSB2ak eragindako HGa duten pazienteetan sarriagoak dira kondiloma akuminatuak, GIBaren infekzioa, B hepatitis, luesa, *N. gonorrhoeae* infekzioa, *T. vaginalis* infekzioa, C hepatitis eta pubis-zorriak. Aurrekari infekzioso guzti horietatik, aldagai anitzeko analisian, *N. gonorrhoeae* infekzioaren aurrekaria da HSB2aren HGa izateko arrisku altuagoarekin erlazionatzen den aldagai indpendientea. Emaiza hau van de Laar *et al.* autoreek HSB2aren seroprebalentzia ikerketan ere aurkitu zuten [259] eta bestelako azterlanek ere aditzera ematen dutenez, infekzio genitala eragin duen HSB motaren arabera ezberdintasunak badaude. Nieuwenhuis *et al.* ikerlanean, aurretik diagnostikaturiko beste STGak bikoiztu egiten ziren HSB2ak sorrarazitako HGa zuten pazienteetan [40] eta Gottlieb *et al.* seroprebalentzia ikerketan luesa, *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* eta *T. vaginalis* infekzioak HSB2aren infekzio genitalarekin erlazionatu ziren [31]. Beste zenbait ikerlanetan STGen aurrekariak ugariagoak izan ziren ere gaixo hauetan [32,249,266,267]. Hala ere, antzeko ezaugarriak dituzten azterlan batzuetan, HSB2aren seropositiboak ziren gizabanakoak bestelako STGen aurrekariak izan bazituzten ere, aurkikuntzak ez ziren estatistikoki esanguratsuak izan [42,54,58,251].

HSB1ak eragindako HGa duten gizabanakoetan, desberdintasun adierazgarriak lortu ez diren arren, kondiloma akuminatuak *C. trachomatis* infekzioa, B hepatitis eta GIBaren infekzioa aurretik diagnostikaturiko STG ugariak izan dira. Cherpes *et al.* autoreen azterlanaren aldagai bakarreko analisian, *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* eta *T. vaginalis* infekzioak HSB1aren seropositiboak ziren gaixoekin erlazionatu ziren [244]. Traktu genitaleko beste gaixotasun infekziosoak, nahitaez sexu-transmisiozkoak ez direnak, esate baterako, *G. vaginalis*, *M. hominis* eta *U. urealyticum* infekzioak sarriago aurkitu dira HSB2ak eragindako HGa duten pazienteetan.

GIBaren infekzioaren aurrekariari dagokionez, HGa duten pazienteen %60 gutxi gorabehera, HSB2aren infekzio genitala dutenak batez ere, bazekiten alde aurretik buruturiko proba mikrobiologikoengatik GIBaren infekziorik ez zutela. HSB1aren HGa duten gaixoen erdia baino gehiagok, ordea, ez zekien infekzio hura zuenik edo ez. Gai horren inguruan jakitun ziren gizonezkoen proportzioa altuagoa da emakumezkoekin alderatuz gero. Datu honen arrazoi nagusia GIBaren infekzioaren aurrekariak dituzten gizonezkoak emakumezkoak baino ugariagoak direlako da.

HGa diagnostikatu den momentu berean, pazienteen %30ak beste STG edo infekzio genitalen diagnostikoa izan du, sarrienak orokorrean, kondiloma akuminatuak, *C. trachomatis* infekzioa eta luesa izan direlarik. Azken hau esanguratsuki ugariagoa izan zen gaixotasun konkomitante bakarria izan zen gizonezkoetan. Emakumezkoetan, berriz *T. vaginalis* infekzioa, kandidiasi genitala, *G. vaginalis* eta *S. agalactiae* infekzioak maizago diagnostikatu dira. HGa eragin duen HSB mota kontuan hartuz, desberdintasun adierazgarriak bakarrik lortu dira kondiloma akuminatuen kasuan, askoz ugariagoak HSB2aren infekzioa duten pazienteetan. Nieuwenhuis *et al.* azterlanean HGarekin batera diagnostikaturiko STGen eta HSB moten artean ez zuten desberdintasun adierazgarriak lortu [40].

Emakumeen %56an zerbixeko minbiziaren baheketaren alde aurreko informazioa eskuratu da eta %22an HGaren diagnostikoaren momentu berdinean. Beste ikerlanetan kartzinoma ezkatatsua, neoplasia intraepiteliala edo zerbizitisa duten gaixoetan HSB2aren seroprebalentzia altuagoa aurkitu izan dute emakume osasuntsuekin konparatuz [130,131]. Tesi honetan, ordea, ez da desberdintasun adierazgarriak lortu HGa eragin duen HSB motak kontuan hartuz.

Ikerlanak iraundu duen bitartean, oraingo HGaren episodioaren ostean diagnostikaturiko STG ohikoenak *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, luesa, B hepatitis eta *T. vaginalis* infekzioa izan dira. Gaixotasun horietako gehienak HSB2aren HGa duten pazienteetan antzeman dira batez ere, ezberdintasun adierazgarriak topatu ez delarik HSB1aren infekzioa duten gaixoekin alderatuz. Alabaina, pazienteen sexuaren araberrako analisian, luesa eta *N. gonorrhoeae* infekzioa esanguratsuki ugariagoak izan dira gizonezkoetan. Kandidiasi genitala, *G. vaginalis*, *M. hominis*, *U. urealyticum* eta *S. agalactiae* infekzioak, aldiz, sarriagoak dira emakumezkoetan.

Hamar pazienteek HSB1 eta HSB2aren isolamendu mistoa duten HGa aurkeztu dute. Horietariko 6 emakumeak dira, orotara 40 urteko batezbesteko adinarekin. Baieztapen mikrobiologikorako lagina kasu guztietan lesio genitala izan da, horietariko 6etan biologia molekularren teknikak erabili direlarik. 6 pazienteek HGaren berrerritze sintomatikoa azaldu dute eta 4k lehen episodio klinikoa. Aznar *et al.* ikerlanean, lagin genital eta faringeoetan infekzio mistoa izan zuten lau paziente aurkeztu zituzten, HSBaren isolamendu guztietatik %7 suposatu zutelarik [268]. Tesi honetan, HSBaren infekzio genital mistoa izan duten pazienteak orotara %1 izatera iritsi dira bakarrik, aurreko portzentajearekin alderatuz nahiko zifra baxua baina, hala ere, azpimarratu beharrekoa. Aipaturiko ikerlan horretan, infekzio mistoa izan zuten bi pazienteek lehen episodio ez primarioa izan zuten, horietariko bat HSB2aren primoinfekzio bezala diagnostikatu izan zelarik birus mota horren aurkako antigorputzak ez detektatzeagatik [268]. Tesi honetan, infekzio genital mistoa duten 7 pazienteetan egoera immunologikoaren berri izan da. HGaren lehen episodioa izan duten horietatik, 3 gaixok HSB2aren primoinfekziotzat

konsideratu dira, HSB2aren aurkako IgG motako antigorputz espezifikoak ez dituztelako, eta paziente bakarra HSB1aren primoinfekzio bezala. Kasu guztietan IgM motatako antigorputz totalak negatiboak dira eta IgM espezifikoen detekzioa ez da burutu. HSB1aren primoinfekzio bezala kontuan harturiko paziente horren diagnostiko hori, beraz, eztabaidagarria da. Gaixo hauen beste STGen aurrekariak ere aipatzekoak dira, kondiloma akuminatuak 2 pazienteetan, GIBaren infekzioa beste 2etan eta *C. trachomatis* infekzioa azken 2 gaixoetan. Horrez gain, infekzio mistoa antzeman zen momentuan 2 gizabanakok luesaren diagnostiko konkomitantea izan dute. Lehen aipaturiko ikerlanean, bi birus moten infekzio genital mistoa izan duten bi pazienteetan *N. gonorrhoeae* eta *C. trachomatis* infekzioen diagnostiko konkomitantea burutu zen [268].

Tesian lorturiko emaitzen eztabaida aztertu ostean, interesgarria izango litzateke, IMSn gauzatzen den era berean, EAEIMSn herpes simple birusaren jakinarazpenetan lagin genitaletako HSB1aren isolamenduak ere gehitzea, infekzio genital horren prebalentzia eta populazio orokorrean eragiten duen inpaktua ezagutu ahal izateko.

Era berean, seroprebalentzia inkesta bat aurrera eramatea baliagarria izango litzateke, hau da, populazio orokorrean bi herpes simple birus moten inguruko ikerketa obserbatzional deskribatzaile eta transbertsala burutzea, munduko beste herrialde garatuetan egin den bezala. Inkesta honi esker, birus hauek sorrarazitako infekzioen informazio epidemiologikoa eta gizabanako immune eta ez-immuneen prebalentzia eskuratu ahalko litzateke, infektaturiko populazio- edo adin-talde konkrituak identifikatuz.

6. ONDORIOAK

1. Bilbo hiriko ESI Bilbo-Basurtu eremuan herpes genitala duten 1.003 gaixoetatik %74,30ak HSB2ak eragindako infekzio genitala aurkeztu du eta %24,70ak HSB1ak sortutakoa, pazienteen intzidentzia-tasa hirukoiztu egin delarik ikertutako denboran zehar.

2. HSB1ak eragindako herpes genitala duten pazienteen kopuruak goranzko joera azaldu du, gizonezkoetan bereziki, eta joera hori, HSB2aren infekzio genitala izan duten gizabanakoekin alderatuz, nabarmenagoa izan da.

3. Herpes genitala duten pazienteen ezaugarri soziodemografiko nagusiak honako hauek dira: gizonezkoak, 34 urteko batezbesteko adina, autoktonoak, hezkuntza-maila ertainekoak eta Bombero Etxaniz osasun-zentroko STGen kontsultetan zaindutakoak. Pazienteetan aurkitutako arrisku-faktore sexualik ugariak joera heterosexuala, bikotekide egonkorra izatea, azken urtean kontaktu edo bikote bakarra izatea, herpes genitalaren agerraldia izan baino 15 egun lehenago azken harreman sexuala izatea eta inolako antisorgailu metodorik ez erabiltzea izan dira. Herpes genitalaren episodio edo agerraldi gehienak berreritze klinikoak izan dira, genitaletako xixku eta ultzera mingarriekin azaldutakoak batik bat, aziklobirraz tratatutakoak eta ondorengo errekkurentziarik gabekoak.

4. HSB2ak eragindako herpes genitala duten pazienteen ezaugarri epidemiologikoak HSB1aren infekzioa duten gizabanakoen ezberdinak dira. Gehienak gizonezkoak dira, 25 urte baino nagusiagoak, oinarritzko hezkuntza-mailakoak eta atzerritarrak, hegoamerikarrak batez ere. Talde honen infekzioaren etapa ohikoa berreritze klinikoa da, sintomen iraupena luzeagoa eta ondorengo errekkurentzia klinikoen kopurua altuagoa izanik. Prostituzioarekin erlasionaturiko profil sexuala eta kontaktu sexualen genitaletako lesio herpetikoekin aurreko kontaktua ohikoagoak dira HSB2aren herpes genitala dutenengan.

5. HSB1ak eragindako herpes genitala duten paziente gehienak emakumezkoak, 25 urte baino gazteagoak, autoktonoak eta goi-mailako hezkuntzadunak dira. Lehen episodio klinikoa edota primoinfekzioa talde honen bereizgarria da eta lesio herpetikoez gain, sumina, disuria, izaietako limfadenopatia, adierazpen kliniko sistemikoak eta herpes bipolarra ugariagoak dira HSB1aren infekzioa dutenengan. Kontakutu sexualen aho-ezpainetako lesio herpetikoekin aurreko kontaktua, praktika sexual oralak eta joera homosexuala gizonezkoetan ohikoagoak dira talde honetan.

6. Kondiloma akuminatuak, GIB infekzioa, B hepatitis, *N. gonorrhoeae* infekzioa, *T. vaginalis* infekzioa, C hepatitis eta pubis-zorriak HSB2ak eragindako herpes genitala duten pazienteetan esanguratsuki maizagoak dira.

7. HSBaren aurkako antigorputzen detekzioa pazienteen heren batean burutu da eta horri esker, herpes genitalaren berriritzeen diagnostikoa batez ere baieztatzea lortu da. Herpes genitalaren primoinfekzioa HSB1aren herpes genitala duten 34 pazienteetan eta HSB2aren infekzioa duten 45 gaixoetan ziurtatu da. Pazienteak duen HSBaren aurkako egoera immunologikoa ezagutzeak, erabaki terapeutiko egokia hartzea eta informazio epidemiologikoa eskuratzea ahalbidetzen du. Proba serologikoak herpes genitalaren diagnostikorako funtsezko azterketa osagarriak dira.

8. HSB2aren herpes genitala izateko arrisku altuagoa suposatzen duten aldagai independenteak adina, Espainiatik kanpoko jaioterria, *N. gonorrhoeae* infekzioa, gutxienez aldez aurretik herpes genitalaren agerraldi bat izatea, genitaletako lesio herpetikoekin aurreko kontaktua eta prostituzioarekin erlazionaturiko profil sexuala dira. kontaktu sexualen aho-ezpainetako lesio herpetikoekin aurreko kontaktua izatea HSB2aren herpes genitala izateko arrisku baxuagoarekin erlazionatu da.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Maradona Hidalgo J. Historia de las enfermedades infecciosas. 1st ed. Oviedo: Ediciones Universidad de Oviedo; 2010.
2. Stanberry L. Understanding herpes. 2nd ed. Jackson: University Press of Mississippi; 1998.
3. Wertheim JO, Smith MD, Smith DM, Scheffler K, Kosakovsky Pond SL. Evolutionary origins of human herpes simplex viruses 1 and 2. *Mol Biol Evol* 2014 Sep;31(9):2356-2364.
4. Kolb AW, Ané C, Brandt CR. Using HSV-1 genome phylogenetics to track past human migrations. *PLoS One* 2013;8(10):e76267.
5. Gentry GA, Lowe M, Alford G, Nevins R. Sequence analyses of herpesviral enzymes suggest an ancient origin for human sexual behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988 Apr;85(8):2658-2661.
6. Roizman B, Whitley RJ. The nine ages of herpes simplex virus. *HERPES-CAMBRIDGE*-2001;8(1):23-26.
7. Romano A, Gertz S. Herpes (Shalbeket) in judaic sources: a synopsis of a book in preparation. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* (1985) 1988;11(1-2):29-30.
8. Romero H, Ramírez B, López S, Lepe L, Tapia P, Jiménez A. La medicina en las culturas de la antigüedad. *Analizando las Historias de Herodoto. An Med (Mex)* 2010;55(2):102.
9. Evans AS. *Viral infections of humans: epidemiology and control.* : Springer Science & Business Media; 2013.
10. Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J, Cerroni L, Heymann W, Callen J. *Dermatology*, vol. 2. 2012.
11. Parish LC, Gschnait F. *Sexually transmitted diseases: a guide for clinicians.* : Springer Science & Business Media; 2012.
12. Magán MC. *La salud según Galeno: Estudio introductorio, traducción de la obra, notas, bibliografía y análisis terminológico sobre la salud y la enfermedad.* : Universitat de Lleida; 2015.
13. Angela A. *Amor y sexo en la antigua Roma.* 1st ed. Madrid: La Esfera de los Libros; 2015.
14. Kaplan A. *The herpesviruses.* 1st ed. New York: Academic Press Inc.; 1973.
15. Shakespeare W. *La tragedia de Romeo y Julieta.* 1st ed. Madrid: Promoción y Ediciones, Club Internacional del Libro; 1988.
16. Olmos L. *Infecciones herpéticas.* 2015; Available at: http://www.dermocosmos.com/espanol/articulos/herpes_1.php. Accessed julio, 2015.
17. Payne L. *With Words and Knives. Learning Medical Dispassion in Early Modern England* 2007:142-143.

18. Astruc J. Tratado de las enfermedades venéreas... Madrid: Benito Cano; 1791.
19. Díaz RMD, Garcés MH, Arenal MM. Los tres grandes. Primera parte: Robert Willan (1757-1812). *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2002;93(5):344-346.
20. Bateman T. A Practical Synopsis of Cutaneous Diseases: According to the Arrangement of Dr. Willan. : Longman, Rees, Orme, Brown & Green; 1829.
21. Douglass M. Skin diseases. New Delhi: B. Jain Publishers Ltd.; 1995.
22. Herpes: The New Sexual Leprosy. *Time* 1980 1980/07/28;4(116):76.
23. PubMed - Genital herpes. 2015; Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=genital+herpes>. Accessed diciembre, 2015.
24. Looker KJ, Magaret AS, May MT, Turner KM, Vickerman P, Gottlieb SL, et al. Global and Regional Estimates of Prevalent and Incident Herpes Simplex Virus Type 1 Infections in 2012. *PloS one* 2015;10(10):e0140765.
25. Looker KJ, Magaret AS, Turner KM, Vickerman P, Gottlieb SL, Newman LM. Global estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 2 infections in 2012. *PLoS One* 2015 Jan 21;10(1):e114989.
26. Smith JS, Robinson NJ. Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review. *J Infect Dis* 2002 Oct 15;186 Suppl 1:S3-28.
27. Fanfair RN, Zaidi A, Taylor LD, Xu F, Gottlieb S, Markowitz L. Trends in seroprevalence of herpes simplex virus type 2 among non-Hispanic blacks and non-Hispanic whites aged 14 to 49 years--United States, 1988 to 2010. *Sex 2*
28. Xu F, Sternberg MR, Kottiri BJ, McQuillan GM, Lee FK, Nahmias AJ, et al. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA* 2006;296(8):964-973.
29. Bradley H, Markowitz LE, Gibson T, McQuillan GM. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2--United States, 1999-2010. *J Infect Dis* 2014 Feb 1;209(3):325-333.
30. Fleming DT, McQuillan GM, Johnson RE, Nahmias AJ, Aral SO, Lee FK, et al. Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. *N Engl J Med* 1997;337(16):1105-1111.
31. Gottlieb SL, Douglas JM, Jr, Schmid DS, Bolan G, Iatesta M, Malotte CK, et al. Seroprevalence and correlates of herpes simplex virus type 2 infection in five sexually transmitted-disease clinics. *J Infect Dis* 2002 Nov 15;186(10):1381-1389.
32. Patel P, Bush T, Mayer KH, Desai S, Henry K, Overton ET, et al. Prevalence and risk factors associated with herpes simplex virus-2 infection in a contemporary cohort of HIV-infected persons in the United States. *Sex Transm Dis* 2012 Feb;39(2):154-160.

33. Russell DB, Tabrizi SN, Russell JM, Garland SM. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 in HIV-infected and uninfected homosexual men in a primary care setting. *Journal of Clinical Virology* 2001;22(3):305-313.
34. Kenyon C, Buyze J, Colebunders R. Classification of incidence and prevalence of certain sexually transmitted infections by world regions. *International Journal of Infectious Diseases* 2014;18:73-80.
35. Nakku-Joloba E, Kambugu F, Wasubire J, Kimeze J, Salata R, Albert JM, et al. Sero-prevalence of herpes simplex type 2 virus (HSV-2) and HIV infection in Kampala, Uganda. *African health sciences* 2015;14(4):782-789.
36. Xu F, Schillinger JA, Sternberg MR, Johnson RE, Lee FK, Nahmias AJ, et al. Seroprevalence and coinfection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in the United States, 1988-1994. *J Infect Dis* 2002 Apr 15;185(8):1019-1024.
37. Bernstein DI, Bellamy AR, Hook EW, 3rd, Levin MJ, Wald A, Ewell MG, et al. Epidemiology, clinical presentation, and antibody response to primary infection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in young women. *Clin Infect Dis* 2013 Feb;56(3):344-351.
38. Lafferty WE, Downey L, Celum C, Wald A. Herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes: impact on surveillance and prevention. *J Infect Dis* 2000 Apr;181(4):1454-1457.
39. Tran T, Druce JD, Catton MC, Kelly H, Birch CJ. Changing epidemiology of genital herpes simplex virus infection in Melbourne, Australia, between 1980 and 2003. *Sex Transm Infect* 2004 Aug;80(4):277-279.
40. Nieuwenhuis RF, van Doornum GJ, Mulder PG, Neumann H, van der Meijden, Willem I. Importance of herpes simplex virus type-1 (HSV-1) in primary genital herpes. *Acta Derm Venereol* 2006;86(2):129-134.
41. Cowan FM, Copas A, Johnson AM, Ashley R, Corey L, Mindel A. Herpes simplex virus type 1 infection: a sexually transmitted infection of adolescence? *Sex Transm Infect* 2002 Oct;78(5):346-348.
42. Janier M, Scieux C, Meouchi R, Tournoux C, Porcher R, Maillard A, et al. Virological, serological and epidemiological study of 255 consecutive cases of genital herpes in a sexually transmitted disease clinic of Paris (France): a prospective study. *Int J STD AIDS* 2006 Jan;17(1):44-49.
43. Pebody RG, Andrews N, Brown D, Gopal R, De Melker H, Francois G, et al. The seroepidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in Europe. *Sex Transm Infect* 2004 Jun;80(3):185-191.

44. Kortekangas-Savolainen O, Orhanen E, Puodinketo T, Vuorinen T. Epidemiology of genital herpes simplex virus type 1 and 2 infections in southwestern Finland during a 10-year period (2003-2012). *Sex Transm Dis* 2014 Apr;41(4):268-271.
45. Kortekangas-Savolainen O, Vuorinen T. Trends in herpes simplex virus type 1 and 2 infections among patients diagnosed with genital herpes in a Finnish sexually transmitted disease clinic, 1994-2002. *Sex Transm Dis* 2007 Jan;34(1):37-40.
46. Richards J, Krantz E, Selke S, Wald A. Healthcare seeking and sexual behavior among patients with symptomatic newly acquired genital herpes. *Sex Transm Dis* 2008 Dec;35(12):1015-1021.
47. Wallace L, Nicholson D, Cullen B, Goldberg DJ, Eastick K. Genital herpes simplex, genital chlamydia and gonorrhoea infection in Scotland: laboratory diagnoses 2003 – 2012. *HPS Weekly Report* 2013;47(34):287-294.
48. Trends in genital herpes infections, England: 2002-2011. *Health Protection Report* 2012;6(48).
49. Hill C, McKinney E, Lowndes C, Munro H, Murphy G, Parry J, et al. Epidemiology of herpes simplex virus types 2 and 1 amongst men who have sex with men attending sexual health clinics in England and Wales: implications for HIV prevention and management. *Special Edition: HIV/AIDS and other sexually transmitted infections (STD) in men who have sex with men (MSM)* 2009:38.
50. Díaz A, Díez M, Cano R. Vigilancia epidemiológica de las infecciones de transmisión sexual, 1995-2010. *Boletín epidemiológico semanal* 2012;20(7):63-69.
51. Reina J, Gutiérrez O, de Gopegui ER, Padilla E. Incidencia de infecciones genitales causadas por el virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) durante el período 1995-2003. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(8):482-484.
52. García M, Velasco L, Sobrino L, Lucas P, Soler P, Llacer A, et al. Infección genital por el virus herpes simple. *Sistema de información microbiológica. España. Años 2000-2008.* 2011;19(1).
53. *Sistema de Información Microbiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe anual del Sistema de Información Microbiológica 2000-2015.* Madrid.
54. Patnaik P, Herrero R, Morrow RA, MuNoz N, Bosch FX, Bayo S, et al. Type-specific seroprevalence of herpes simplex virus type 2 and associated risk factors in middle-aged women from 6 countries: the IARC multicentric study. *Sex Transm Dis* 2007;34(12):1019-1024.
55. De Ory F, Pachon I, Echevarria J, Ramírez R. Seroepidemiological study of herpes simplex virus in the female population in the autonomous region of Madrid, Spain. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 1999;18(9):678-680.

56. Ory Fd, Echevarría JM, Pachón I, Ramírez R. Seroprevalencia frente al virus herpes simplex tipo 2 en población adulta de la Comunidad de Madrid. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2000;18(8):420-421.
57. Garcia-Corbeira P, Dal-Ré R, Aguilar L, Granizo JJ, Garcia-de-Lomas J. Is sexual transmission an important pattern for herpes simplex type 2 virus seroconversion in the Spanish general population? *J Med Virol* 1999;59(2):194-197.
58. Varela JA, Garcia-Corbeira P, AGÜANELL MV, Boceta R, Ballesteros J, Aguilar L, et al. Herpes simplex virus type 2 seroepidemiology in Spain: prevalence and seroconversion rate among sexually transmitted disease clinic attendees. *Sex Transm Dis* 2001;28(1):47-50.
59. Sistema de Información Microbiológica de la Comunidad Autónoma del País Vasco. Vigilancia Epidemiológica. Informe anual del Sistema de Información Microbiológica 2004-2014. Eusko Jaurlaritza-Gobierno Vasco.
60. Lamb RA, Krug R, Knipe D. *Fields virology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins Publishers; 2001.
61. Zuckerman AJ. *Principles and practice of clinical virology*. 5th ed. Great Britain: John Wiley & Sons; 2009.
62. Carter J, Saunders VA. *Virology: principles and applications*. 1st ed. England: John Wiley & Sons; 2007.
63. Brooks G. Jawetz, Melnick y Adelberg: *Microbiología médica*. 25th ed. Mexico: McGraw Hill; 2011.
64. Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, et al. *Human herpesviruses: biology, therapy, and immunoprophylaxis*. 1st ed.: Cambridge University Press; 2007.
65. Ryan K, Ray C. *Sherris medical microbiology: an introduction to infectious diseases*. 4th ed. USA: McGraw Hall; 2004.
66. Steiner I, Kennedy PG, Pachner AR. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. *The Lancet Neurology* 2007;6(11):1015-1028.
67. Gupta A, Gartner J, Sethupathy P, Hatzigeorgiou A, Fraser N. Anti-apoptotic function of a microRNA encoded by the HSV-1 latency-associated transcript. *Nature* 2006;442(7098):82-85.
68. Kent JR, Kang W, Miller CG, Fraser NW. Herpes simplex virus latency-associated transcript gene function. *J Neurovirol* 2003;9(3):285-290.
69. Hofstetter AM, Rosenthal SL, Stanberry LR. Current thinking on genital herpes. *Curr Opin Infect Dis* 2014 Feb;27(1):75-83.

70. Laurent R. Herpès. EMC-Tratado de Medicina 2005;9(3):1-8.
71. Aznar Martín J. Diagnóstico serológico de las infecciones por el virus del herpes simple. Control Calidad SEIMC Revisiones temáticas 2002.
72. Brugha R, Keersmaekers K, Renton A, Meheus A. Genital herpes infection: a review. *Int J Epidemiol* 1997 Aug;26(4):698-709.
73. Schiffer JT, Corey L. Rapid host immune response and viral dynamics in herpes simplex virus-2 infection. *Nat Med* 2013;19(3):280-288.
74. Fainboim L, Geffner J. Introducción a la inmunología humana. 5th ed.: Ed. Médica Panamericana; 2005.
75. Chan T, Barra NG, Lee AJ, Ashkar AA. Innate and adaptive immunity against herpes simplex virus type 2 in the genital mucosa. *J Reprod Immunol* 2011;88(2):210-218.
76. Camarena J, Nogueira J. Diagnóstico serológico de las Infecciones por los virus herpes simplex. Control Calidad SEIMC Revisiones temáticas 1999.
77. Khanna KM, Lepisto AJ, Decman V, Hendricks RL. Immune control of herpes simplex virus during latency. *Curr Opin Immunol* 2004;16(4):463-469.
78. Johnston C, Zhu J, Jing L, Laing KJ, McClurkan CM, Klock A, et al. Virologic and immunologic evidence of multifocal genital herpes simplex virus 2 infection. *J Virol* 2014 May;88(9):4921-4931.
79. Tata S, Johnston C, Huang ML, Selke S, Magaret A, Corey L, et al. Overlapping reactivations of herpes simplex virus type 2 in the genital and perianal mucosa. *J Infect Dis* 2010 Feb 15;201(4):499-504.
80. Iwasaki A. Antiviral immune responses in the genital tract: clues for vaccines. *Nature Reviews Immunology* 2010;10(10):699-711.
81. Ross MH, Pawlina W. Histología. 5th ed.: Ed. Médica Panamericana; 2007.
82. Pennell LM, Galligan CL, Fish EN. Sex affects immunity. *J Autoimmun* 2012;38(2):J282-J291.
83. Smith PD, MacDonald TT, Blumberg RS. Principles of mucosal immunology. 1st ed.: Garland Science; 2013.
84. Brotman RM, Ravel J, Bavoil PM, Gravitt PE, Ghanem KG. Microbiome, sex hormones, and immune responses in the reproductive tract: challenges for vaccine development against sexually transmitted infections. *Vaccine* 2014;32(14):1543-1552.

85. Wira CR, Rodriguez-Garcia M, Shen Z, Patel M, Fahey JV. The Role of Sex Hormones and the Tissue Environment in Immune Protection Against HIV in the Female Reproductive Tract. *American Journal of Reproductive Immunology* 2014;72(2):171-181.
86. Brotman RM. Vaginal microbiome and sexually transmitted infections: an epidemiologic perspective. *J Clin Invest* 2011 Dec;121(12):4610-4617.
87. Kaul R, Nagelkerke NJ, Kimani J, Ngugi E, Bwayo JJ, Macdonald KS, et al. Prevalent herpes simplex virus type 2 infection is associated with altered vaginal flora and an increased susceptibility to multiple sexually transmitted infections. *J Infect Dis* 2007 Dec 1;196(11):1692-1697.
88. Masese L, Baeten JM, Richardson BA, Bukusi E, John-Stewart G, Jaoko W, et al. Incident herpes simplex virus type 2 infection increases the risk of subsequent episodes of bacterial vaginosis. *J Infect Dis* 2014 Apr 1;209(7):1023-1027.
89. Nardis C, Mosca L, Mastromarino P. Vaginal microbiota and viral sexually transmitted diseases. *Ann Ig* 2013;25(5):443-456.
90. Mändar R. Microbiota of male genital tract: impact on the health of man and his partner. *Pharmacological Research* 2013;69(1):32-41.
91. Mestecky J, Lamm ME, Ogra PL, Strober W, Bienenstock J, McGhee JR, et al. *Mucosal immunology*. 3rd ed.: Academic Press; 2005.
92. Smiley JR. Herpes simplex virus virion host shutoff protein: immune evasion mediated by a viral RNase? *J Virol* 2004 Feb;78(3):1063-1068.
93. Murphy JA, Duerst RJ, Smith TJ, Morrison LA. Herpes simplex virus type 2 virion host shutoff protein regulates alpha/beta interferon but not adaptive immune responses during primary infection in vivo. *J Virol* 2003 Sep;77(17):9337-9345.
94. Melchjorsen J, Matikainen S, Paludan SR. Activation and evasion of innate antiviral immunity by herpes simplex virus. *Viruses* 2009;1(3):737-759.
95. Retamal-Díaz AR, Suazo PA, Garrido I, Kalergis AM, González PA. Evasión de la respuesta inmune por virus herpes simplex. *Revista chilena de infectología* 2015;32(1):84-96.
96. Lubinski JM, Jiang M, Hook L, Chang Y, Sarver C, Mastellos D, et al. Herpes simplex virus type 1 evades the effects of antibody and complement in vivo. *J Virol* 2002 Sep;76(18):9232-9241.
97. Hook LM, Lubinski JM, Jiang M, Pangburn MK, Friedman HM. Herpes simplex virus type 1 and 2 glycoprotein C prevents complement-mediated neutralization induced by natural immunoglobulin M antibody. *J Virol* 2006;80(8):4038-4046.

98. Viejo-Borbolla A, Martinez-Martin N, Nel HJ, Rueda P, Martin R, Blanco S, et al. Enhancement of chemokine function as an immunomodulatory strategy employed by human herpesviruses. *PLoS Pathog* 2012 Feb;8(2):e1002497.
99. Requena L, Requena C. Histopathology of the more common viral skin infections. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* 2010;101(3):201-216.
100. Tallon B. Herpes virus infection pathology. 2015; Available at: <http://www.dermnetnz.org/pathology/herpes-virus-path.html>, 2015.
101. Worrell JT, Cockerell CJ. Histopathology of peripheral nerves in cutaneous herpesvirus infection. *Am J Dermatopathol* 1997;19(2):133-137.
102. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins y Cotran Patología estructural y funcional. 7th ed. España: Elsevier; 2008.
103. Marcus B. Herpes simplex: autoinoculation versus dissemination. *Acta Dermatovenerologica Croatica* 2005;13(4):0-0.
104. Ribes JA, Steele AD, Seabolt JP, Baker DJ. Six-year study of the incidence of herpes in genital and nongenital cultures in a central Kentucky medical center patient population. *J Clin Microbiol* 2001 Sep;39(9):3321-3325.
105. Osio A, Fremont G, Petit A, Scieux C, Dubertret L, Janier M, et al. An unusual bipolar primary herpes simplex virus 1 infection. *Journal of Clinical Virology* 2008;43(2):230-232.
106. Wald A, Zeh J, Selke S, Warren T, Ashley R, Corey L. Genital shedding of herpes simplex virus among men. *J Infect Dis* 2002 Oct 15;186 Suppl 1:S34-9.
107. Tronstein E, Johnston C, Huang M, Selke S, Magaret A, Warren T, et al. Genital shedding of herpes simplex virus among symptomatic and asymptomatic persons with HSV-2 infection. *JAMA* 2011;305(14):1441-1449.
108. Money D, Steben M, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical practice guidelines: Genital herpes: gynaecological aspects. Number 207, April 2008. *Int J Gynaecol Obstet* 2009 Feb;104(2):162-166.
109. Wald A, Zeh J, Selke S, Warren T, Ryncarz AJ, Ashley R, et al. Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. *N Engl J Med* 2000;342(12):844-850.
110. Koelle DM, Benedetti J, Langenberg A, Corey L. Asymptomatic reactivation of herpes simplex virus in women after the first episode of genital herpes. *Ann Intern Med* 1992;116(6):433-437.

111. Engelberg R, Carrell D, Krantz E, Corey L, Wald A. Natural history of genital herpes simplex virus type 1 infection. *Sex Transm Dis* 2003;30(2):174-177.
112. Mertz GJ. Asymptomatic shedding of herpes simplex virus 1 and 2: implications for prevention of transmission. *J Infect Dis* 2008 Oct 15;198(8):1098-1100.
113. Phipps W, Saracino M, Magaret A, Selke S, Remington M, Huang ML, et al. Persistent genital herpes simplex virus-2 shedding years following the first clinical episode. *J Infect Dis* 2011 Jan 15;203(2):180-187.
114. Garland SM, Steben M. Genital herpes. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2014;28(7):1098-1110.
115. Simmons A. Clinical manifestations and treatment considerations of herpes simplex virus infection. *J Infect Dis* 2002 Oct 15;186 Suppl 1:S71-7.
116. Croughan WS, Behbehani AM. Comparative study of inactivation of herpes simplex virus types 1 and 2 by commonly used antiseptic agents. *J Clin Microbiol* 1988 Feb;26(2):213-215.
117. Rius C, Binefa G, Casabona J. Epidemiología de la infección por el VIH/sida y su relación con otras infecciones de transmisión sexual. Perspectivas de futuro. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(7):419-429.
118. Renzi C, Douglas JM, Foster M, Critchlow CW, Ashley-Morrow R, Buchbinder SP, et al. Herpes simplex virus type 2 infection as a risk factor for human immunodeficiency virus acquisition in men who have sex with men. *J Infect Dis*. 2003;187(1):19-25.
119. Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, Cross PL, Whitworth JA, Hayes RJ. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS* 2006;20(1):73-83.
120. Abu-Raddad LJ, Magaret AS, Celum C, Wald A, Longini Jr IM, Self SG, et al. Genital herpes has played a more important role than any other sexually transmitted infection in driving HIV prevalence in Africa. *PloS one* 2008;3(5):e2230.
121. Tan DH, Kaul R, Walsmley S. Left out but not forgotten: Should closer attention be paid to coinfection with herpes simplex virus type 1 and HIV? *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2009 Spring;20(1):e1-7.
122. Van de Perre P, Segondy M, Foulongne V, Ouedraogo A, Konate I, Huraux J, et al. Herpes simplex virus and HIV-1: deciphering viral synergy. *The Lancet infectious diseases* 2008;8(8):490-497.
123. Jong MA, de Witte L, Taylor ME, Geijtenbeek TB. Herpes simplex virus type 2 enhances HIV-1 susceptibility by affecting Langerhans cell function. *J Immunol* 2010 Aug 1;185(3):1633-1641.

124. Stefanidou M, Ramos I, Mas Casullo V, Trepanier JB, Rosenbaum S, Fernandez-Sesma A, et al. Herpes simplex virus 2 (HSV-2) prevents dendritic cell maturation, induces apoptosis, and triggers release of proinflammatory cytokines: potential links to HSV-HIV synergy. *J Virol* 2013 Feb;87(3):1443-1453.
125. Glynn JR, Biraro S, Weiss HA. Herpes simplex virus type 2: a key role in HIV incidence. *AIDS* 2009 Jul 31;23(12):1595-1598.
126. Hoots BE, Hudgens MG, Cole SR, King CC, Klein RS, Mayer KH, et al. Lack of association of herpes simplex virus type 2 seropositivity with the progression of HIV infection in the HERS cohort. *Am J Epidemiol* 2011 Apr 1;173(7):837-844.
127. Augenbraun M, Corey L, Reichelderfer P, Wright DJ, Burns D, Koelle DM, et al. Herpes simplex virus shedding and plasma human immunodeficiency virus RNA levels in coinfecting women. *Clin Infect Dis* 2001 Sep 15;33(6):885-890.
128. Rebbapragada A, Wachihi C, Pettengell C, Sunderji S, Huibner S, Jaoko W, et al. Negative mucosal synergy between Herpes simplex type 2 and HIV in the female genital tract. *AIDS* 2007 Mar 12;21(5):589-598.
129. Alberts CJ, Schim van der Loeff MF, Papenfuss MR, da Silva RJ, Villa LL, Lazcano-Ponce E, et al. Association of Chlamydia trachomatis infection and herpes simplex virus type 2 serostatus with genital human papillomavirus infection in men: the HPV in men study. *Sex Transm Dis* 2013 Jun;40(6):508-515.
130. Cao S, Gan Y, Dong X, Lu Z. Herpes simplex virus type 2 and the risk of cervical cancer: a meta-analysis of observational studies. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290(6):1059-1066.
131. Zhao Y, Cao X, Zheng Y, Tang J, Cai W, Wang H, et al. Relationship between cervical disease and infection with human papillomavirus types 16 and 18, and herpes simplex virus 1 and 2. *J Med Virol* 2012;84(12):1920-1927.
132. DiPaolo JA, Woodworth CD, Coutlée F, Zimonin DB, Bryant J, Kessous A. Relationship of stable integration of herpes simplex virus-2 BglIII N subfragmentXho2 to malignant transformation of human papillomavirus-immortalized cervical keratinocytes. *International journal of cancer* 1998;76(6):865-871.
133. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Munoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, et al. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002 Nov 6;94(21):1604-1613.
134. Deka S, Vanover J, Sun J, Kintner J, Whittimore J, Schoborg RV. An early event in the herpes simplex virus type-2 replication cycle is sufficient to induce Chlamydia trachomatis persistence. *Cell Microbiol* 2007;9(3):725-737.

135. Sauerbrei A. Optimal management of genital herpes: current perspectives. *Infection and Drug Resistance* 2016;9:129.
136. Albrecht M, Hirsch M, McGovern B. Epidemiology, clinical manifestations and diagnosis of genital herpes simplex virus infection. *UpToDate* 2011.
137. Kimberlin D, Rouse D. Genital herpes. *N Engl J Med* 2004;350:1970-7 2004(350):1970-1977.
138. Klausner JD, Kohn R, Kent C. Etiology of clinical proctitis among men who have sex with men. *Clinical infectious diseases* 2004;38(2):300-302.
139. Bissessor M, Fairley CK, Read T, Denham I, Bradshaw C, Chen M. The etiology of infectious proctitis in men who have sex with men differs according to HIV status. *Sex Transm Dis* 2013;40(10):768-770.
140. Johnston C, Corey L. Current Concepts for Genital Herpes Simplex Virus Infection: Diagnostics and Pathogenesis of Genital Tract Shedding. *Clin Microbiol Rev* 2016 Jan;29(1):149-161.
141. Whitley RJ, Kimberlin DW, Roizman B. Herpes simplex viruses. *Clinical Infectious Diseases* 1998:541-553.
142. Gardella C, Brown Z. Prevention of neonatal herpes. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2011;118(2):187-192.
143. Pinninti SG, Kimberlin DW. Management of neonatal herpes simplex virus infection and exposure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014 May;99(3):F240-4.
144. Flagg EW, Weinstock H. Incidence of neonatal herpes simplex virus infections in the United States, 2006. *Pediatrics* 2011 Jan;127(1):e1-8.
145. Mahnert N, Roberts SW, Laibl VR, Sheffield JS, Wendel GD. The incidence of neonatal herpes infection. *Obstet Gynecol* 2007;196(5):e55-e56.
146. Corey L, Wald A. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 2009;361(14):1376-1385.
147. Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex infection. *Clin Microbiol Rev* 2004 Jan;17(1):1-13.
148. Kimberlin DW. Herpes simplex virus infections in neonates and early childhood. *Seminars in pediatric infectious diseases: Elsevier*; 2005.
149. Money D, Steben M, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical practice guidelines: Guidelines for the management of herpes simplex virus in pregnancy. Number 208, June 2008. *Int J Gynaecol Obstet* 2009 Feb;104(2):167-171.

150. Jaiyeoba O, Amaya MI, Soper DE, Kilby JM. Preventing neonatal transmission of herpes simplex virus. *Clin Obstet Gynecol* 2012 Jun;55(2):510-520.
151. Martín J, Villalón G, Jordá E. Actualización en el tratamiento del herpes genital. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2009;100(1):22-32.
152. Khong TY, Malcomson RD. *Keeling's Fetal and Neonatal Pathology*. 5th ed.: Springer; 2015.
153. James SH, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infection: epidemiology and treatment. *Clin Perinatol* 2015;42(1):47-59.
154. Thompson C, Whitley R. Neonatal herpes simplex virus infections: where are we now? *Hot Topics in Infection and Immunity in Children VII*. 1st ed.: Springer; 2011. p. 221-230.
155. Hanjani NM, Foster DC, Scott GA, Mercurio MG. A genital mass due to herpes simplex virus in a renal transplant recipient. *J Low Genit Tract Dis* 2007 Jul;11(3):173-176.
156. Shim TN, Minhas S, Muneer A, Bunker CB. Atypical presentation of genital herpes simplex (HSV-2) in two patients with chronic lymphocytic leukemia. *Acta Derm Venereol* 2014;94(2):246-247.
157. Mosunjac M, Park J, Wang YF, Tadros T, Siddiqui M, Bagirov M, et al. Genital and perianal herpes simplex simulating neoplasia in patients with AIDS. *AIDS Patient Care STDS* 2009;23(3):153-158.
158. Monteagudo B, López-Mouriño V, Ordóñez P, Durana C, de Las Heras C, Cacharrón J. Úlceras herpéticas perianales en un paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana no diagnosticado previamente. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2006;97(7):479-480.
159. Gatell J. *Guía práctica del SIDA: clínica, diagnóstico y tratamiento*. 1st ed.: Antares; 2015.
160. Wain EM, Antony F, Appleton MA, Whittaker SJ, Robson A. Genital herpes masquerading as a cutaneous T-cell lymphoma: a report of two cases. *J Cutan Pathol* 2008;35(8):770-773.
161. Reyes-Corcho A, Bouza-Jiménez Y. Síndrome de reconstitución inmunológica asociado al virus de la inmunodeficiencia humana y sida. Estado del arte. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2010;28(2):110-121.
162. Lestre SIA, João A, Carvalho C, Serrão VV. Hypertrophic perianal herpes successfully treated with imiquimod. *An Bras Dermatol* 2011;86(6):1185-1188.
163. Tangjitgamol S, Loharamtaweethong K, Thawaramara T, Chanpanitkitchot S. Vulvar pseudoepitheliomatous hyperplasia associated with herpes simplex virus type II mimicking cancer in an immunocompromised patient. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40(1):255-258.

164. Simonsen M, Nahas SC, Silva Filho, Edesio Vieira da, Araújo SEA, Kiss DR, Nahas CSR. Atypical perianal herpes simplex infection in HIV-positive patients. *Clinics* 2008;63(1):143-146.
165. Schimming TT, Griewank KG, Esser S, Schadendorf D, Hillen U. Angioplasmacellular hyperplasia - a new histopathologic clue for anogenital herpes simplex recidivans in immunocompromised patients? *Am J Dermatopathol* 2014 Oct;36(10):822-826.
166. Green J, Kocsis A. Psychological factors in recurrent genital herpes. *Genitourin Med* 1997 Aug;73(4):253-258.
167. Goldmeier D, Johnson A, Byrne M, Barton S. Psychosocial implications of recurrent genital herpes simplex virus infection. *Genitourin Med* 1988 Oct;64(5):327-330.
168. Carney O, Ross E, Bunker C, Ikkos G, Mindel A. A prospective study of the psychological impact on patients with a first episode of genital herpes. *Genitourin Med* 1994 Feb;70(1):40-45.
169. Alexander L, Naisbett B. Patient and physician partnerships in managing genital herpes. *J Infect Dis* 2002;186(Supplement 1):S57-S65.
170. Patel R, Tying S, Strand A, Price M, Grant D. Impact of suppressive antiviral therapy on the health related quality of life of patients with recurrent genital herpes infection. *Sex Transm Infect* 1999;75(6):398-402.
171. Merin A, Pachankis JE. The psychological impact of genital herpes stigma. *J Health Psychol* 2011 Jan;16(1):80-90.
172. Keogan M. Clinical Immunology Review Series: an approach to the patient with recurrent orogenital ulceration, including Behçet's syndrome. *Clinical & Experimental Immunology* 2009;156(1):1-11.
173. Rubio P, Baquedano L, Gil E, Lapresta M. Úlcera genital aguda en paciente adolescente. *Revista chilena de obstetricia y ginecología* 2012;77(6):450-452.
174. Navarro D, Navalpotro D, Fraile O. Actualización en el diagnóstico del herpes genital. *Control Calidad SEIMC Revisiones temáticas* 2006.
175. Anderson NW, Buchan BW, Ledebner NA. Light microscopy, culture, molecular, and serologic methods for detection of herpes simplex virus. *J Clin Microbiol* 2014 Jan;52(1):2-8.
176. LeGoff J, Pere H, Belec L. Diagnosis of genital herpes simplex virus infection in the clinical laboratory. *Virol J* 2014 May 12;11:83-422X-11-83.
177. Singh A, Preiksaitis J, Ferenczy A, Romanowski B. The laboratory diagnosis of herpes simplex virus infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005 Mar;16(2):92-98.
178. Geretti AM. Genital herpes. *Sex Transm Infect* 2006 Dec;82 Suppl 4:iv31-4.

179. Messeguer F, Agusti-Mejias A, Agusti P, Alegre V. La utilidad del test de Tzanck para confirmar el diagnóstico de herpes cutáneo. *SEMERGEN-Medicina de Familia* 2012;38(3):199-200.
180. Folkers E, Oranje AP, Duivenvoorden JN, van der Veen JP, Rijlaarsdam JU, Emsbroek JA. Tzanck smear in diagnosing genital herpes. *Genitourin Med* 1988 Aug;64(4):249-254.
181. Ozcan A, Senol M, Saglam H, Seyhan M, Durmaz R, Aktas E, et al. Comparison of the Tzanck test and polymerase chain reaction in the diagnosis of cutaneous herpes simplex and varicella zoster virus infections. *Int J Dermatol* 2007;46(11):1177-1179.
182. Forbes B. *Diagnóstico microbiológico*. 12th ed. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana; 2009.
183. Rojas González A. *Virología : aplicaciones del cultivo celular en el diagnóstico de virología*. 1st ed. Barcelona: Serper; 1994.
184. Leland DS, Ginocchio CC. Role of cell culture for virus detection in the age of technology. *Clin Microbiol Rev* 2007 Jan;20(1):49-78.
185. Schmutzhard J, Riedel HM, Wirgart BZ, Grillner L. Detection of herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2 and varicella-zoster virus in skin lesions. Comparison of real-time PCR, nested PCR and virus isolation. *Journal of clinical virology* 2004;29(2):120-126.
186. Wald A, Huang ML, Carrell D, Selke S, Corey L. Polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus (HSV) DNA on mucosal surfaces: comparison with HSV isolation in cell culture. *J Infect Dis* 2003 Nov 1;188(9):1345-1351.
187. Domeika M, Bashmakova M, Savicheva A, Kolomiec N, Sokolovskiy E, Hallén A, et al. Guidelines for the laboratory diagnosis of genital herpes in eastern European countries. *Euro surveill* 2010;15(44):1-7.
188. Rose L, Herra C, Crowley B. Evaluation of real-time polymerase chain reaction assays for the detection of herpes simplex virus in swab specimens. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2008;27(9):857-861.
189. Ramaswamy M, McDonald C, Smith M, Thomas D, Maxwell S, Tenant-Flowers M, et al. Diagnosis of genital herpes by real time PCR in routine clinical practice. *Sex Transm Infect* 2004 Oct;80(5):406-410.
190. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines (2015). *Reproductive Endocrinology* 2015;3(64):27-32.
191. Rodríguez JÁG, Sánchez JEG. *Antimicrobianos en medicina*. 2nd ed. España: Prous Science; 2006.

192. Field HJ, Vere Hodge RA. Recent developments in anti-herpesvirus drugs. *Br Med Bull* 2013;106:213-249.
193. Patel R, Alderson S, Geretti A, Nilsen A, Foley E, Lautenschlager S, et al. European guideline for the management of genital herpes, 2010. *Int J STD AIDS* 2011 Jan;22(1):1-10.
194. Gupta R, Wald A, Krantz E, Selke S, Warren T, Vargas-Cortes M, et al. Valacyclovir and acyclovir for suppression of shedding of herpes simplex virus in the genital tract. *J Infect Dis* 2004 Oct 15;190(8):1374-1381.
195. Patel R, Bodsworth NJ, Woolley P, Peters B, Vejlsgaard G, Saari S, et al. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection: a placebo controlled study of once daily therapy. International Valaciclovir HSV Study Group. *Genitourin Med* 1997 Apr;73(2):105-109.
196. Corey L, Wald A, Patel R, Sacks SL, Tyring SK, Warren T, et al. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 2004;350(1):11-20.
197. Foley E, Clarke E, Beckett V, Harrison S, Pillai A, FitzGerald M, et al. Management of Genital Herpes in Pregnancy. 2014.
198. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Management of herpes in pregnancy. ACOG practice bulletin 2007;82.
199. Ramos Amador J. Infecciones por virus del herpes simple 1 y 2. 2015; Available at: <http://www.guia-abe.es/temas-clinicos-infecciones-por-virus-del-herpes-simple-1-y-2>.
200. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2015. Aciclovir. Disponible en: <http://www.pediamecum.es>. Consultado en diciembre 2015.
201. Piret J, Boivin G. Resistance of herpes simplex viruses to nucleoside analogues: mechanisms, prevalence, and management. *Antimicrob Agents Chemother* 2011 Feb;55(2):459-472.
202. Andrei G, Snoeck R. Herpes simplex virus drug-resistance: new mutations and insights. *Curr Opin Infect Dis* 2013 Dec;26(6):551-560.
203. Birkmann A, Zimmermann H. HSV antivirals—current and future treatment options. *Current opinion in virology* 2016;18:9-13.
204. Tyring S, Wald A, Zadeikis N, Dhadda S, Takenouchi K, Rorig R. ASP2151 for the treatment of genital herpes: a randomized, double-blind, placebo- and valacyclovir-controlled, dose-finding study. *J Infect Dis* 2012 Apr 1;205(7):1100-1110.
205. Wald A, Corey L, Timmler B, Magaret A, Warren T, Tyring S, et al. Helicase—primase inhibitor pritelivir for HSV-2 infection. *N Engl J Med* 2014;370(3):201-210.

206. Magaret AS, Mujugira A, Hughes JP, Lingappa J, Bukusi EA, DeBruyn G, et al. Effect of Condom Use on Per-act HSV-2 Transmission Risk in HIV-1, HSV-2-discordant Couples. *Clin Infect Dis* 2016 Feb 15;62(4):456-461.
207. Martin ET, Krantz E, Gottlieb SL, Magaret AS, Langenberg A, Stanberry L, et al. A pooled analysis of the effect of condoms in preventing HSV-2 acquisition. *Arch Intern Med* 2009;169(13):1233-1240.
208. Wald A, Langenberg AG, Link K, Izu AE, Ashley R, Warren T, et al. Effect of condoms on reducing the transmission of herpes simplex virus type 2 from men to women. *JAMA* 2001;285(24):3100-3106.
209. Tobian AA, Serwadda D, Quinn TC, Kigozi G, Gravitt PE, Laeyendecker O, et al. Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. *N Engl J Med* 2009;360(13):1298-1309.
210. Weiss HA, Thomas SL, Munabi SK, Hayes RJ. Male circumcision and risk of syphilis, chancroid, and genital herpes: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2006 Apr;82(2):101-9; discussion 110.
211. Keller MJ, Tuyama A, Carlucci MJ, Herold BC. Topical microbicides for the prevention of genital herpes infection. *J Antimicrob Chemother* 2005 Apr;55(4):420-423.
212. Abdool Karim SS, Abdool Karim Q, Kharsany AB, Baxter C, Grobler AC, Werner L, et al. Tenofovir gel for the prevention of herpes simplex virus type 2 infection. *N Engl J Med* 2015;373(6):530-539.
213. Awasthi S, Friedman HM. Status of prophylactic and therapeutic genital herpes vaccines. *Current opinion in virology* 2014;6:6-12.
214. Johnston C, Koelle DM, Wald A. Current status and prospects for development of an HSV vaccine. *Vaccine* 2014;32(14):1553-1560.
215. Deal CD. HSV Vaccine Development: Current Progress and Future Directions. 2015.
216. Stanberry LR, Spruance SL, Cunningham AL, Bernstein DI, Mindel A, Sacks S, et al. Glycoprotein-D–adjuvant vaccine to prevent genital herpes. *N Engl J Med* 2002;347(21):1652-1661.
217. Belshe RB, Leone PA, Bernstein DI, Wald A, Levin MJ, Stapleton JT, et al. Efficacy results of a trial of a herpes simplex vaccine. *N Engl J Med* 2012;366(1):34-43.
218. Bernstein DI, Aoki FY, Tyring SK, Stanberry LR, St-Pierre C, Shafran SD, et al. Safety and immunogenicity of glycoprotein D-adjuvant genital herpes vaccine. *Clin Infect Dis* 2005 May 1;40(9):1271-1281.

219. Clinical Trials: A service of the U.S. National Institutes of Health. 2016; Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>. Johnston C, Koelle DM, Wald A. HSV-2: in pursuit of a vaccine. *J Clin Invest* 2011 Dec;121(12):4600-4609.
220. Johnston C, Gottlieb SL, Wald A. Status of vaccine research and development of vaccines for herpes simplex virus. *Vaccine* 2016;34(26):2948-2952.
221. Coleman JL, Shukla D. Recent advances in vaccine development for herpes simplex virus types I and II. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2013;9(4):729-735.
222. WHO's Product Development for Vaccines Advisory Committee. Status of Vaccine Research and Development of Vaccines for Herpes Simplex Virus. WHO, PD-VAC 2015.
223. Awasthi S, Hook L, Shaw C. An HSV-2 Trivalent Vaccine Is Immunogenic in Rhesus Macaques and Highly Efficacious in Guinea Pigs. *PLOS Pathogens*. 2017;13(1):e1006141.
224. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143:29-36.
225. Tao G, Kassler WJ, Rein DB. Medical care expenditures for genital herpes in the United States. *Sex Transm Dis* 2000;27(1):32-38.
226. Weinstock H, Berman S, Cates W. Sexually transmitted diseases among American youth: incidence and prevalence estimates, 2000. *Perspectives on sexual and reproductive health* 2004;36(1):6-10.
227. Aslam M, Kropp RY, Jayaraman G, Dinner K, Wong T, Steben M. Genital herpes in Canada: Deciphering the hidden epidemic. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 2012;23(1):e6-e9.
228. Weinstock H, Berman S, Cates W. Sexually Transmitted Diseases Among American Youth: Incidence and Prevalence Estimates, 2000. *Perspectives on Sexual and Reproductive Health*. 2004;36(1):6-10.
229. Ross JD, Smith IW, Elton RA. The epidemiology of herpes simplex types 1 and 2 infection of the genital tract in Edinburgh 1978-1991. *Genitourin Med* 1993 Oct;69(5):381-383.
230. Pebody R. The seroepidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in Europe. *Sexually Transmitted Infections*. 2004;80(3):185-191.
231. Buxbaum S, Geers M, Gross G, Schöfer H, Rabenau H, Doerr H. Epidemiology of herpes simplex virus types 1 and 2 in Germany: what has changed?. *Medical Microbiology and Immunology*. 2003;192(3):177-181.
232. Roberts CM, Pfister JR, Spear SJ. Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes infection in college students. *Sex Transm Dis* 2003;30(10):797-800.


233. Samra Z, Scherf E, Dan M. Herpes Simplex Virus Type 1 Is the Prevailing Cause of Genital Herpes in the Tel Aviv Area, Israel. *Sexually Transmitted Diseases*. 2003;30(10):794-796.
234. Nilsen Amyrmel H. Changing trends in genital herpes simplex virus infection in Bergen, Norway. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2000;79(8):693-696.
235. Scoular A, Norrie J, Gillespie G, Mir N, Carman WF. Longitudinal study of genital infection by herpes simplex virus type 1 in Western Scotland over 15 years. *BMJ* 2002 Jun 8;324(7350):1366-1367.
236. Ryder N, Jin F, McNulty A, Grulich A, Donovan B. Increasing role of herpes simplex virus type 1 in first-episode anogenital herpes in heterosexual women and younger men who have sex with men, 1992-2006. *Sexually Transmitted Infections*. 2009;85(6):416-419.
237. González-Escalada A, Prieto C, Maldonado S, Babiano M, Otero J. Frecuencia de la infección genital por virus herpes simple tipo 1 en mujeres. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999;17:424.
238. Sauerbrei A, Schmitt S, Scheper T, Brandstädt A, Saschenbrecker S, Motz M, et al. Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in Thuringia, Germany, 1999 to 2006. *Euro Surveill* 2011;16(44):1-7.
239. Woestenberg P, Tjhe J, de Melker H, van der Klis F, van Bergen J, van der Sande M et al. Herpes simplex virus type 1 and type 2 in the Netherlands: seroprevalence, risk factors and changes during a 12-year period. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1).
240. Vyse AJ, Gay NJ, Slomka MJ, Gopal R, Gibbs T, Morgan-Capner P, et al. The burden of infection with HSV-1 and HSV-2 in England and Wales: implications for the changing epidemiology of genital herpes. *Sex Transm Infect* 2000 Jun;76(3):183-187.
241. Gil A, González A, Dal-Ré R, Ortega P, Dominguez V. Prevalence of antibodies against varicella zoster, herpes simplex (types 1 and 2), hepatitis B and hepatitis A viruses among Spanish adolescents. *Journal of Infection*. 1998;36(1):53-56.
242. uligo B, Torri A, Grilli G, Tanzi E, Palù G. Seroprevalence and seroincidence of herpes simplex virus type 1 and herpes simplex virus type 2 infections in a cohort of adolescents in Italy. *Sex Transm Dis* 2004;31(10):608-610.
243. Abedi Kiasari B, Zare Tooranposhti Z. The Changing Epidemiology of Herpes Simplex Virus Type 1 Infection: The Associated Effects on the Incidence of Ocular Herpes. *Archives of Razi Institute* 2016;71(2):125-134.
244. Cherpes TL, Meyn LA, Hillier SL. Cunnilingus and vaginal intercourse are risk factors for herpes simplex virus type 1 acquisition in women. *Sex Transm Dis* 2005;32(2):84-89.

245. Wright RJudson F. Relative and seasonal incidences of the sexually transmitted diseases. A two-year statistical review. *Sexually Transmitted Infections*. 1978;54(6):433-440.
246. Schofield C. Seasonal variations in the reported incidence of sexually transmitted diseases in Scotland (1972-76). *Sexually Transmitted Infections*. 1979;55(3):218-222.
247. Abu-Raddad LJ, Magaret AS, Celum C, Wald A, Longini Jr IM, Self SG, et al. Genital herpes has played a more important role than any other sexually transmitted infection in driving HIV prevalence in Africa. *PloS one* 2008;3(5):e2230.
248. Lowhagen G. First episodes of genital herpes in a Swedish STD population: a study of epidemiology and transmission by the use of herpes simplex virus (HSV) typing and specific serology. *Sexually Transmitted Infections*. 2000;76(3):179-182.
249. Balaeva T, Grjibovski AM, Sidorenkov O, Samodova O, Firsova N, Sannikov A, et al. Seroprevalence and correlates of herpes simplex virus type 2 infection among young adults in Arkhangelsk, Northwest Russia: a population-based cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases* 2016;16(1):616.
250. Cowan FM, Copas A, Johnson AM, Ashley R, Corey L, Mindel A. Herpes simplex virus type 1 infection: a sexually transmitted infection of adolescence? *Sex Transm Infect* 2002 Oct;78(5):346-348.
251. Solomon L, Cannon MJ, Reyes M, Graber JM, Wetherall NT, Reeves WC, et al. Epidemiology of recurrent genital herpes simplex virus types 1 and 2. *Sex Transm Infect* 2003 Dec;79(6):456-459.
252. Embil J, Manuel F, McFarlane E. Concurrent Oral and Genital Infection with an Identical Strain of Herpes Simplex Virus Type I. *Sexually Transmitted Diseases*. 1981;8(2):70-72.
253. Kim H, Meier A, Huang M, Kuntz S, Selke S, Celum C et al. Oral Herpes Simplex Virus Type 2 Reactivation in HIV-Positive and -Negative Men. *The Journal of Infectious Diseases*. 2006;194(4):420-427.
254. Miller R, Whittington W, Coleman R, Nigida S. Acquisition of Concomitant Oral and Genital Infection with Herpes Simplex Virus Type 2. *Sexually Transmitted Diseases*. 1987;14(1):41-43.
255. Wald A. Oral shedding of herpes simplex virus type 2. *Sexually Transmitted Infections*. 2004;80(4):272-276.
256. Maroñas-Jiménez L, Menis D, Delgado-Márquez A, Zarco-Olivo C, Ortiz de Frutos F. Primary herpes simplex infection with genital and extra-genital lesions mimicking disseminated gonococcal disease. *Br J Dermatol* 2015;172(1):278-280.

257. Benedetti JK, Zeh J, Corey L. Clinical reactivation of genital herpes simplex virus infection decreases in frequency over time. *Ann Intern Med* 1999;131(1):14-20.
258. Sucato G, Wald A, Wakabayashi E, Vieira J, Corey L. Evidence of latency and reactivation of both herpes simplex virus (HSV)-1 and HSV-2 in the genital region. *J Infect Dis* 1998 Apr;177(4):1069-1072.
259. van de Laar M, Termorshuizen F, Slomka M, van Doornum G, Ossewaarde J, Brown D et al. Prevalence and correlates of herpes simplex virus type 2 infection: evaluation of behavioural risk factors. *International Journal of Epidemiology*. 1998;27(1):127-134.
260. Rana RK, Pimenta JM, Rosenberg DM, Warren T, Sekhin S, Cook SF, et al. Sexual behaviour and condom use among individuals with a history of symptomatic genital herpes. *Sex Transm Infect* 2006 Feb;82(1):69-74.
261. Noda AA, Blanco O, Correa C, Perez L, Kouri V, Rodriguez I. Etiology of Genital Ulcer Disease in Male Patients Attending a Sexually Transmitted Diseases Clinic: First Assessment in Cuba. *Sex Transm Dis* 2016 Aug;43(8):494-497.
262. 1. Peñas Espinar C, Navarro Sánchez-Ortiz M, Olmo Montes F, Muniáin Ezcurra M, Suárez Barrenechea A. Protocolo diagnóstico y terapéutico de las vaginitis infecciosas: vulvovaginitis candidiásica, tricomoniasis y vaginosis bacteriana. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2014;11(51):3029-3032.
263. Sobel J, Barbieri R, Eckler K. Approach to women with symptoms of vaginitis. *UpToDate* 2016.
264. Acosta B, Codina MG, Matas L, Meseguer MA. Diagnóstico microbiológico de las infecciones por *Mycoplasma spp.* y *Ureaplasma spp.* Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología. 2011.
265. Baum S, Sexton D, Edwards M. *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* infections. *UpToDate* 2016.
266. Kucera P, Gerber S, Marques-Vidal P, Meylan P. Seroepidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in pregnant women in Switzerland: an obstetric clinic based study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2012;160(1):13-17.
267. Cowan F, Johnson A, Ashley R, Corey L, Mindel A. Antibody to herpes simplex virus type 2 as serological marker of sexual lifestyle in populations. *BMJ*. 1994;309(6965):1325-1329.
268. Aznar J, Lomas M, Rodríguez-Pichardo A, Pascual A, Perea E. Herpes genital de etiología mixta. *Enf Infecc y Microbiol Clin*. 1989;7(5).

8. ERANSKINAK

I ERANSKINA: Bombero Etzaniz osasun-zentroko STGen kontsultaren Orri Epidemiologikoa

 <p>Osakidetza Servicio vasco de salud</p> <p>Bizkaiko Osasun Zuzendaritza Dirección de Salud de Vizcaya</p>	SEKUI TRASMISIOZKO GAIXOTASUNEN ERITEGIA			N.º Historiala.....	
	CENTRO DE ENFERMEDADES DE TRASMISION SEXUAL				
	Deiturak Apellidos.....		Data Fecha.....		
	Izena Nombre.....	Adina Edad.....	Sexua Sexo.....	E. Zibilia Est. Civil.....	
Helbidea Dirección.....		Herria Localidad.....		Tfnua: Tfno.....	
Ogibidea Profesión.....	Lan Egoera Situac. Laboral.....		Inkeketak Estudios.....		

1 REMITIDO POR: **ESPONTANEAMENTE:**

2 ANTECEDENTES:

ALERGIAS MEDICAMENTOSAS:	EMBARAZOS:
ENFERM. CRONICAS:	MENSTRUACION:
INFEC. GENITO-URINARIAS:	FUR:
ETS. ANTERIORES:	ANTICONCEPTIVOS: Diu. <input type="checkbox"/>
OTROS DATOS:	Píldora <input type="checkbox"/> Preservativo <input type="checkbox"/>
	Diafragma <input type="checkbox"/> Otros <input type="checkbox"/>

3 DATOS CLINICOS: MOTIVO CONSULTA: Sintomas Contacto Susp. Control Otros

SINTOMAS GENITALES: No Sí Duración..... Constantes Intermitentes Supuración

 Disur. Tenesm. Escozor Quemazón Prurito

FLUJO: Aumentado No Sí Cambio de aspecto No Sí Cual:..... Olor No Sí Polaquiuria

 Dolor bajo vientre Dispareunia Hematuria Dolor testic.

LESIONES GENITALES: No Sí Úlcera Erosión Vesícula Verruga Eritema

ADENOPATIAS: No Sí Unilaterales Bilaterales Duras Dolorosas

OTROS SINTOMAS: No Sí Conjuntivitis Proctitis Faringitis Artralgias

 Fiebre Diarrea Lesion. cután. Pérdida peso Cefalea

OTRAS OBSERVACIONES:

4 DATOS EPIDEMIOLOGICOS:

HETEROSEXUAL <input type="checkbox"/>	Último contacto sexual	Toxicomanías I. V. <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí
MOMOSEXUAL <input type="checkbox"/>	Pareja habitual	Producto..... Dosis.....
BISEXUAL <input type="checkbox"/>	Parejas último mes	Jeringuillas propias <input type="checkbox"/> Comunes <input type="checkbox"/>
PROSTITUCION <input type="checkbox"/>	Parejas último año	Hepatitis <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí
ACTIVIDAD: GENITAL <input type="checkbox"/>	Contactos con prostitutas <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí	Desde cuando
ORAL <input type="checkbox"/>	Periodicidad	Marcadores
ANAL <input type="checkbox"/>	Último contacto	Viajes (1 año)
OTROS <input type="checkbox"/>	Contactos con diagnóst. Sida <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí	Antibióticos recibidos
PRESERVATIVO <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí	Últimas 2 semanas <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí
 <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí	Últimas 24 horas <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí
 <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí	Producto (S)
Ac. Anti HTLV III Realizado <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí	Grupo Riesgo <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí	Dosis
 <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -	Motivo

5 DATOS EXPLORATORIOS:

GENITALES: PENE..... ESCROTO.....

 VULVA - VAGINA.....

 CERVIX..... RECTO.....

 PIEL..... VELLO.....

ADENOPATIAS:

EXTRAGENITALES:

6 RESUMEN:

.....

.....

.....

7 DIAGNOSTICO PRESUNCION: 1)

2)

3)

8 LABORATORIO:

	Fecha	Resultado	Fecha	Resultado	Fecha	Resultado
URETRA: GRAM						
CULTIVO						
CLAMIDIA						
ENDOCERVIX: FRESCO						
VAGINA: GRAM						
CULTIVO						
CLAMIDIA						
TRICOMONAS						
HONGOS						
CAMPO OSCURO						
RECTO: CULTIVO						
OTROS						
LESIONES: CULTIVO						
OTROS						
CULTIVO HERPES:						
SEROLOGIA: RPR						
FTA-ABS						
MARCADORES HEPATITIS:						
OTRAS PETICIONES:						

9 TRATAMIENTO:

PRODUCTO:		DOSIS	DURACION
1)		
2)		
3)		
4)		

10 DIAGNOSTICO DEFINITIVO:

.....

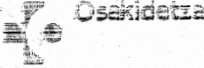
.....


.....

.....

.....

II ERANSKINA: Basurto Unibertsitate Ospitaleko STGen kontsultaren Orri Epidemiologikoa





MIKROBIOLOGIA ZERBITZUA
SERVICIO DE MICROBIOLOGIA
STG Laborategia - Laboratorio de ETS
Avenida Montevideo 19 - 48013 BILBAO
Teléfono y Fax 94 400 8017

Fayue adu le enketak
 correspondiente al episodio o
 episodio n.º de episodio

MOTIVO DE CONSULTA (Solo marcar 1)

<input type="checkbox"/> Control asintomático / voluntario	<input type="checkbox"/> Controlado ITS	<input type="checkbox"/> Controlado asintomático	<input type="checkbox"/> Sospecha contacto ITS / Rel. sexual de riesgo	<input type="checkbox"/> Control prenatal / embarazo	<input type="checkbox"/> Otros	<input type="checkbox"/> Test de curación / erradicación	<input type="checkbox"/> Reserva ITS	<input type="checkbox"/> Planificación familiar
--	---	--	--	--	--------------------------------	--	--------------------------------------	---

Otros motivos de consulta: _____

ETS PREVIAS

<input type="checkbox"/> Ningún episodio previo	<input type="checkbox"/> <i>Tricomonas vaginalis</i>	<input type="checkbox"/> Infección por VHS	<input type="checkbox"/> Hepatitis C	<input type="checkbox"/> Sífilis (duración MENOR 2 a)	<input type="checkbox"/> Sama	<input type="checkbox"/> Supuración (sin especificar)	<input type="checkbox"/> <i>M. hominis / U. urealyticum</i>	<input type="checkbox"/> Úlcera genital (sin especificar)	<input type="checkbox"/> Hepatitis D	<input type="checkbox"/> Sífilis (duración MAYOR 2 a)	<input type="checkbox"/> Pediculosis	<input type="checkbox"/> <i>N. gonorrhoeae</i>	<input type="checkbox"/> Infección por Sirep. grupo B	<input type="checkbox"/> Hepatitis A	<input type="checkbox"/> Condilomas / Infección HPV	<input type="checkbox"/> Infección VIH	<input type="checkbox"/> Epididimitis / Orquitis	<input type="checkbox"/> <i>C. trachomatis</i>	<input type="checkbox"/> Vulvovaginitis Candida spp.	<input type="checkbox"/> Hepatitis B	<input type="checkbox"/> Vaginosis	<input type="checkbox"/> Enl. Inflammatoria Pévica
---	--	--	--------------------------------------	---	-------------------------------	---	---	---	--------------------------------------	---	--------------------------------------	--	---	--------------------------------------	---	--	--	--	--	--------------------------------------	------------------------------------	--

DATOS ADICIONALES EPISODIO ACTUAL

<input type="checkbox"/> Prostitución actual o en el último año	<input type="checkbox"/> Automedicación	<input type="checkbox"/> Tto. antimicrobiano previo	<input type="checkbox"/> Otros
---	---	---	--------------------------------

Datos adicionales del episodio actual: _____

SÍNTOMAS EPISODIO ACTUAL

<input type="checkbox"/> Asintomático	<input type="checkbox"/> Supuración	<input type="checkbox"/> Disuria	<input type="checkbox"/> Verruga	<input type="checkbox"/> Artritis	<input type="checkbox"/> Conjuntivitis	<input type="checkbox"/> Metrorragia	<input type="checkbox"/> Leucorrea	<input type="checkbox"/> Balanitis	<input type="checkbox"/> Poliquituria	<input type="checkbox"/> Edema	<input type="checkbox"/> Artralgia	<input type="checkbox"/> Erupción / Rash cutáneo	<input type="checkbox"/> Prostatitis	<input type="checkbox"/> Prurito	<input type="checkbox"/> Dolor pélvico	<input type="checkbox"/> Tenesmo	<input type="checkbox"/> Inflamación	<input type="checkbox"/> Alopecia	<input type="checkbox"/> Faringitis	<input type="checkbox"/> No consta	<input type="checkbox"/> Mal olor	<input type="checkbox"/> Balanitis	<input type="checkbox"/> Lesión	<input type="checkbox"/> Dolor abdominal	<input type="checkbox"/> Bultoma / Ganglio	<input type="checkbox"/> Fiebre	<input type="checkbox"/> Otros
---------------------------------------	-------------------------------------	----------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------	--	--------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	---------------------------------------	--------------------------------	------------------------------------	--	--------------------------------------	----------------------------------	--	----------------------------------	--------------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------	------------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------	---------------------------------	--	--	---------------------------------	--------------------------------

Otros síntomas: _____

EXPLORACIÓN ACTUAL

<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Supuración	<input type="checkbox"/> Vesicula	<input type="checkbox"/> Fribilidad cervical	<input type="checkbox"/> Enl. inflamatoria Pévica	<input type="checkbox"/> Artritis	<input type="checkbox"/> Condiloma lata	<input type="checkbox"/> Faringitis	<input type="checkbox"/> Lesión de rascado en piel	<input type="checkbox"/> Rash palmo - plantar	<input type="checkbox"/> Flujo anormal	<input type="checkbox"/> Balanitis	<input type="checkbox"/> Úlcera	<input type="checkbox"/> Ectopía	<input type="checkbox"/> Verruga	<input type="checkbox"/> Alopecia	<input type="checkbox"/> Displasia de cervix	<input type="checkbox"/> Forúnculo	<input type="checkbox"/> Proctitis	<input type="checkbox"/> Rash cutáneo	<input type="checkbox"/> Vulvitis	<input type="checkbox"/> Postitis	<input type="checkbox"/> Chancro	<input type="checkbox"/> Dolor movilización	<input type="checkbox"/> Condiloma acuminado	<input type="checkbox"/> Bartolinitis	<input type="checkbox"/> Epididimitis	<input type="checkbox"/> Meatitis	<input type="checkbox"/> Prostatitis	<input type="checkbox"/> No consta	<input type="checkbox"/> Vaginitis	<input type="checkbox"/> Abrasion	<input type="checkbox"/> Cefalitis	<input type="checkbox"/> Molestia anejas	<input type="checkbox"/> Linfadenopatia	<input type="checkbox"/> Dolor próstata	<input type="checkbox"/> Erosion	<input type="checkbox"/> Hipertrofia de próstata	<input type="checkbox"/> Parche mucoso	<input type="checkbox"/> Otros
---------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------------	--	---	-----------------------------------	---	-------------------------------------	--	---	--	------------------------------------	---------------------------------	----------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------	--	------------------------------------	------------------------------------	---------------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	---	--	---------------------------------------	---------------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------	--	---	---	----------------------------------	--	--	--------------------------------

Otros hallazgos en la exploración: _____

HABITOS SEXUALES

Hábitos sexuales

<input type="checkbox"/> Genital	<input type="checkbox"/> Oral	<input type="checkbox"/> Anal	<input type="checkbox"/> No consta / No contesta
----------------------------------	-------------------------------	-------------------------------	--

Preferencias sexuales

<input type="checkbox"/> Heterossexual	<input type="checkbox"/> Bisexual	<input type="checkbox"/> Homosexual	<input type="checkbox"/> No consta / No contesta
--	-----------------------------------	-------------------------------------	--

Parejas en los 12 últimos meses

<input type="checkbox"/> 0 parejas	<input type="checkbox"/> De 11 a 20 parejas	<input type="checkbox"/> 1 pareja	<input type="checkbox"/> Más de 20 parejas	<input type="checkbox"/> De 2 a 5 parejas	<input type="checkbox"/> Nunca ha tenido rel. Sexuales	<input type="checkbox"/> De 6 a 10 parejas	<input type="checkbox"/> No consta / No contesta
------------------------------------	---	-----------------------------------	--	---	--	--	--

Anticoncepción

<input type="checkbox"/> Píldora	<input type="checkbox"/> Anillo vaginal	<input type="checkbox"/> DIU	<input type="checkbox"/> Preservativo	<input type="checkbox"/> Ligadura	<input type="checkbox"/> No realiza	<input type="checkbox"/> Vasedomia	<input type="checkbox"/> Otros
----------------------------------	---	------------------------------	---------------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------	------------------------------------	--------------------------------

Uso preservativo genital (vaginal / anal)

<input type="checkbox"/> Habitualmente	<input type="checkbox"/> Ocasionalmente	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> No consta / No contesta
--	---	--------------------------------	--

Uso preservativo oral

<input type="checkbox"/> Habitualmente	<input type="checkbox"/> Ocasionalmente	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> No consta / No contesta
--	---	--------------------------------	--

Situación previa VIH

<input type="checkbox"/> VIH previo positivo	<input type="checkbox"/> VIH diagnosticado en este episodio	<input type="checkbox"/> VIH negativo	<input type="checkbox"/> Situación previa desconocida
--	---	---------------------------------------	---

Perfil de riesgo

<input type="checkbox"/> Ejercicio prostitución	<input type="checkbox"/> Rel. sexuales con pareja estable VIH	<input type="checkbox"/> Rel. sexuales con contacto VIH (+)	<input type="checkbox"/> Rel. sexuales con pareja estable ADVP	<input type="checkbox"/> Rel. sexuales con pareja estable	<input type="checkbox"/> Transmisión previa	<input type="checkbox"/> Rel. sexuales con contacto ADVP	<input type="checkbox"/> Con perfil no incluido
---	---	---	--	---	---	--	---

Mecanismo probable de transmisión

<input type="checkbox"/> Rel. heterosexuales no protegidas	<input type="checkbox"/> Vaginal	<input type="checkbox"/> Rel. bisexuales no protegidas	<input type="checkbox"/> Anal	<input type="checkbox"/> Rel. homosexuales no protegidas	<input type="checkbox"/> Oral	<input type="checkbox"/> No consta
--	----------------------------------	--	-------------------------------	--	-------------------------------	------------------------------------

Última menstruación en mujeres

<input type="checkbox"/> Menos de 7 días	<input type="checkbox"/> Entre 7 y 14 días	<input type="checkbox"/> Mayor de 14 días	<input type="checkbox"/> Menopausa
--	--	---	------------------------------------

Última rel. sexual: [] [] [] [] Última rel. sexual diferente: [] [] [] [] Nº de parejas estable: [] [] Nº de parejas en los últimos 12 meses: [] []

Nº embarazos: [] Edad último hij: [] [] Nº abortos: [] Naturales: [] Provocados: []

PETICIONES REALIZADAS EN EL EPISODIO ACTUAL

- | | | | |
|---|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> Croyal | <input type="checkbox"/> Vulvar | <input type="checkbox"/> Vagina | <input type="checkbox"/> Sincovitis |
| <input type="checkbox"/> Retzi | <input type="checkbox"/> Faringeo | <input type="checkbox"/> Genas | <input type="checkbox"/> Ulcera (1ª muestra) |
| <input type="checkbox"/> Ulcera (1ª muestra) | <input type="checkbox"/> Ulcera (2ª muestra) | <input type="checkbox"/> Lesión (1ª muestra) | <input type="checkbox"/> Lesión (2ª muestra) |
| <input type="checkbox"/> Lesión (2ª muestra) | <input type="checkbox"/> Chancro | <input type="checkbox"/> Semen | <input type="checkbox"/> Orina |
| <input type="checkbox"/> Orina tras masaje prostático | <input type="checkbox"/> Aspirado ganglionar | <input type="checkbox"/> Displasia rectal | <input type="checkbox"/> Biopsia (otras localizaciones) |
| <input type="checkbox"/> Escomas dérmicas | <input type="checkbox"/> Serología Iges | <input type="checkbox"/> Serología Hepatitis B | <input type="checkbox"/> Serología Hepatitis C |
| <input type="checkbox"/> Serología VIH | <input type="checkbox"/> Serología <i>C. trachomatis</i> | <input type="checkbox"/> Serología Hepatitis A | <input type="checkbox"/> Serología Hepatitis D |
| <input type="checkbox"/> Biquímica | <input type="checkbox"/> Hematimetría | <input type="checkbox"/> Carga viral | <input type="checkbox"/> Poblaciones Intitides |
| <input type="checkbox"/> Tipado HPV | <input type="checkbox"/> Visualización parásitos | <input type="checkbox"/> Cras-serologías | <input type="checkbox"/> Otros cultivos |
| <input type="checkbox"/> Otras peticiones | | | |

OTRAS PETICIONES DEL EPISODIO ACTUAL

DIAGNOSTICO DEL EPISODIO ACTUAL

- | | | | |
|--|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> Normal | <input type="checkbox"/> Uretritis sin filar en el varón | <input type="checkbox"/> Infección por <i>N. gonorrhoeae</i> | <input type="checkbox"/> Infección por <i>N. gonorrhoeae</i> (R) |
| <input type="checkbox"/> Infección por <i>C. trachomatis</i> | <input type="checkbox"/> Infección por <i>T. vaginalis</i> | <input type="checkbox"/> Infección por <i>M. genitalium</i> | <input type="checkbox"/> Uretritis por <i>U. urealyticum</i> |
| <input type="checkbox"/> Infección por Strep. grupo B | <input type="checkbox"/> Vulvovaginitis <i>Candida</i> spp. | <input type="checkbox"/> Candidiasis de repetición | <input type="checkbox"/> Vaginosis |
| <input type="checkbox"/> Infección por VHS (primer episodio) | <input type="checkbox"/> Infección por VHS (recidiva) | <input type="checkbox"/> Condilomas / Infección HPV (primer episodio) | <input type="checkbox"/> Condilomas / Infección HPV (recidiva) |
| <input type="checkbox"/> Hepatitis A (aguda) | <input type="checkbox"/> Hepatitis B (aguda) | <input type="checkbox"/> Hepatitis B (crónica) | <input type="checkbox"/> Hepatitis C |
| <input type="checkbox"/> Hepatitis D | <input type="checkbox"/> Infección VIH | <input type="checkbox"/> Sífilis primaria | <input type="checkbox"/> Sífilis secundaria |
| <input type="checkbox"/> Sífilis terciaria | <input type="checkbox"/> Sífilis latente precoz | <input type="checkbox"/> Sífilis latente tardía | <input type="checkbox"/> Sífilis indeterminada |
| <input type="checkbox"/> Ent. Inflammatoria Pélvica | <input type="checkbox"/> Cervicitis mucopurulenta | <input type="checkbox"/> Linfogranuloma venéreo | <input type="checkbox"/> Chancroide |
| <input type="checkbox"/> Donovanosis | <input type="checkbox"/> Pediculosis (Ladillas) | <input type="checkbox"/> Sama | <input type="checkbox"/> No evidencia ITS |

TRATAMIENTO DEL EPISODIO ACTUAL

- | | | | |
|---|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> Ceftriaxona 250 mg i.m. | <input type="checkbox"/> Ceftriaxona 500 mg, i.m. | <input type="checkbox"/> Ceftixima 400 mg (monodosis) | <input type="checkbox"/> Azitromicina 1 gr. (monodosis) |
| <input type="checkbox"/> Doxiciclina 100 mg /12 h/7 días | <input type="checkbox"/> Doxiciclina 100 mg /12h/10días | <input type="checkbox"/> Doxiciclina 100 mg /12h/14días | <input type="checkbox"/> Doxiciclina 100 mg /12h/21días |
| <input type="checkbox"/> Tetraciclina 100 mg /12 h/7 días | <input type="checkbox"/> Tetraciclina 100 mg /12h/10días | <input type="checkbox"/> Tetraciclina 100 mg /12h/14días | <input type="checkbox"/> Tetraciclina 100 mg /12h/21días |
| <input type="checkbox"/> Eritromicina 500 mg /6 h/7 días | <input type="checkbox"/> Eritromicina 500 mg /6 h/10días | <input type="checkbox"/> Eritromicina 500 mg /6 h/14días | <input type="checkbox"/> Eritromicina 500 mg /6 h/21días |
| <input type="checkbox"/> Benzotazol 2.4 M UI | <input type="checkbox"/> Benzotazol 2.4 MUI (2 semanas) | <input type="checkbox"/> Benzotazol 2.4 MUI (3 semanas) | <input type="checkbox"/> Ampicilina 3.5 & 1 gr. probenecid |
| <input type="checkbox"/> Amoxiciclina 500 mg/6 h/ 7 días | <input type="checkbox"/> Amoxiciclina 500 mg/8 h/ 10 días | <input type="checkbox"/> Eritromicina pomada ocular 0.5 | <input type="checkbox"/> Tetraciclina pomada ocular 0.5 |
| <input type="checkbox"/> Aciclovir 200 mg/5 h/7-10 días | <input type="checkbox"/> Aciclovir 400 mg/ 8 h/7-10 días | <input type="checkbox"/> Valaciclovir 1 gr/12 h/7-10 días | <input type="checkbox"/> Fanciclovir 250 mg/8 h/7-10 días |
| <input type="checkbox"/> Aciclovir 400 mg/12 h/6 mese | <input type="checkbox"/> Valaciclovir 500 mg/24 h/6 meses | <input type="checkbox"/> Valaciclovir 1 gr/24 h/6 meses | <input type="checkbox"/> Fanciclovir 250 mg/12 h/6 meses |
| <input type="checkbox"/> Acido trichloroacético | <input type="checkbox"/> Podofilino | <input type="checkbox"/> Imiquimod (Aldara®) | <input type="checkbox"/> Crioterapia |
| <input type="checkbox"/> Clotrimazol | <input type="checkbox"/> Clotrimazol | <input type="checkbox"/> Fluconazol 150 mg (monodosis) | <input type="checkbox"/> Fluconazol (terapia continuada) |
| <input type="checkbox"/> Miconazol | <input type="checkbox"/> Itraconazol | <input type="checkbox"/> Terconazol | <input type="checkbox"/> Tioconazol |
| <input type="checkbox"/> Viconazol 300 mg/24 h/14 días | <input type="checkbox"/> Acido bórico 600 mg (comp. veg.) | <input type="checkbox"/> Clindamicina 300 mg/12 h/7 días | <input type="checkbox"/> Clindamicina crema al 2% |
| <input type="checkbox"/> Metronidazol 2 gr. /1 día | <input type="checkbox"/> Metronidazol 500 mg/12 h/7 días | <input type="checkbox"/> Tinidazol (monodosis) | <input type="checkbox"/> Lindane |
| <input type="checkbox"/> Permetrina | <input type="checkbox"/> Sulfisozazol 500mg/6 h/ 10 días | <input type="checkbox"/> Ciprotaxona 500 mg (monodosis) | <input type="checkbox"/> Ofloxacina 400 mg (monodosis) |
| <input type="checkbox"/> Ofloxacina 400 mg/12 h/7 días | <input type="checkbox"/> Otros | | |

OTROS TRATAMIENTOS PAUTADOS EN EL EPISODIO ACTUAL

III ERANSKINA: Historia klinikoak ikusteko eskaera

Osakidetza  *08/02/2016*

IKERKUNTZA KLINIKOKO BATZORDE ETIKOA (IKBE)
COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (CEIC)

HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTO
HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTO

AZTERLANA DELA-ETA HISTORIA KLINIKOAK IKUSTEKO ESKAERA
SOLICITUD DE REVISIÓN DE HISTORIAS CLINICAS PARA ESTUDIO

Azterlanaren helburua:

Eskatu beharreko historia-zenbakiak:

Arduraduna

Zerbitzua:

Elkargokide-zk.:

1. Pertsona orok du bere osasunari buruzko datuen izaera konfidentziala errespetatzeko eskubidea.

41/2002 Legearen 7. artikuluko 1. atala. Legeak pazienteen autonomia eta osasunari buruzko informazioaren eta dokumentazioaren arloko eskubideak eta betebeharrak arautzen ditu.

2. Dagozkien funtzioak betetzean, historia klinikoko datuetarako sarbidea duten pertsonak datuok isilean gordetzeko obligazioa dute.

41/2002 Legearen 16. artikuluko 6. atala.

3. Helburu judizialak, epidemiologikoak edo osasun publikoaren, ikerkuntzaren edo irakaskuntzaren arloko helburuak direla-eta, historia klinikoa kontsultatu ahal izateko, pazientearen identifikazio pertsonaleko datuak izaera klinikoko datuetatik bereizi beharko dira

41/2002 Legearen 16. artikuluko 3. Atala

4. Irakaskuntza- edo ikerkuntza-helburuak direla-eta, historia klinikoetatik lortutako informazioa erabiltzean, ateratako datuak ezingo dira inoiz identifikatu dagozkien pertsonekin, bereziki, azterlanei eta argitalpenei dagokienez.

Historia Klinikoa Erabiltzeko Araudiaren 5. kapituluko 7. puntua (Basurto Ospitalea)

Azaroaren 25eko 272/1986 Dekretuaren 7. artikuluko b atala (EHAA)

5. Arau-urratze larritzat hartzen da pertsonen konfidentzialtasuna eta intimitatea garantizatzeke betebeharra ez betetzea.

Euskadiko Antolamendu Sanitarioari buruzko Ekainaren 26ko 8/1997 Legearen 36. artikuluko 3b atala.

Data eta sinadura xxxxxxxx

Bi ale aurkeztu: (Izaskun Basurto. Ikerkuntza Klinikoari buruzko Batzorde Etikoen idazkaria. Ikerkuntza-unitatea. Jado Pabiloia, 4. solairua).

Zigilatutako kopia bat itzulikoa da, interesatuak Artxiboan aurkezteko, eta eskatutako historietan sartu ahal izateko.

HUB_JUN_2013
Reg. 220

Objetivo del estudio: *Tesis doctoral: estudio descriptivo sobre el herpes genital (2004-2015)*

Número de Historias a solicitar: *1005*

Responsable: *NIKELE NACHO AIZPURUA*

Servicio: *MICROBIOLOGIA*

Nº de colegiado: *4811494*

1. Toda persona tiene derecho a que se respete el carácter confidencial de los datos referentes a su salud.

Artículo 7, apartado 1 de la Ley 41/2002, reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

2. El personal que accede a los datos de la Historia Clínica en el ejercicio de sus funciones queda sujeto al deber de secreto.

Artículo 16, apartado 6 de la Ley 41/2002.

3. El acceso a la Historia Clínica con fines judiciales, epidemiológicos, de salud pública, de investigación o de docencia obliga a preservar los datos de identificación del paciente separados de los de carácter clínico-asistencial.

Artículo 16, apartado 3 de la Ley 41/2002

4. La información obtenida de la consulta a las Historias Clínicas con fines de docencia o investigación deberá de utilizarse de forma que no sea posible la identificación entre los datos extraídos y las personas de quienes proceden, especialmente en lo que se refiere a la elaboración de trabajos y publicaciones.

Capítulo 5, punto 7, del Reglamento de Uso de la Historia Clínica. Hospital de Basurto.

Artículo 16, apartado 2, del Decreto 38/2012, de 13 de marzo, sobre Historia Clínica... (B.O.P.V.).

5. Se considera infracción grave el incumplimiento del deber de garantizar la confidencialidad y la intimidad de las personas.

Artículo 36, apartado 3b de la Ley 8/ 1997, de 28 de marzo, de Ordenación Sanitaria de Euskadi.

Fecha y firma xxxxxxxx

Entregar por duplicado a: (Izaskun Basurto. Secretaria del CEIC. Unidad de Investigación. Pabellón Jado, 4ª planta).

Se devolverá una de las copias selladas, para poder ser entregada por el interesado en Archivo y acceder así a las historias solicitadas.

Nikele *02/02/2016*

