

Obstetrik ile İlgili Sorunları Bulunan Annelerin Serumunda ve Bebeklerinin Kordon Serumlarında Elisa ile HSV-2 IgG ve IgM Antikorlarının Araştırılması

HSV-2 IgG AND IgM ANTIBODIES BY ELISA IN THE SERA OF THE FETAL CORD AND IN THE SERA OF THE MOTHERS WITH OBSTETRIC PROBLEMS

Lügen CENGİZ*, A.Tevfik CENGİZ**, Orhan GELİŞEN***, Mehmet KIYAN****, Fadıl KARA*****, GİŞtar DOLAPÇI*****

* Prof.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
** Prof.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD,
*** Uzm.Dr.SSK. Etlik Doğumevi,
**** Doç.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD,
***** Uzm.Dr.Sağlık Bakanlığı Zübeyde Hanım Doğumevi,
***** Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, ANKARA

Özet

Amaç: Prematüre (14), postmatür (!) ve intrauterin gelişme geriliği olan (!) veya ölü (17) ve anomalili (14) doğan, gebeliği abortusla sonuçlanan (26) toplam 73 anne-bek ikilisinin serumlarında, elisa ile HSV-2 IgG ve IgM aranması ve karşılıklı olarak sonuçların irdelenmesi.

Çalışmanın yapıldığı yer: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Materyal ve Metod: Bu çalışmada doğum ağrıların başlanması veya düşük yapına nedeniyle başvuran, değişik yaş gruplarından 73 anne ve 73 kordon serumunda elisa ile, HSV-2 IgG ve IgM antikorları aranmıştır. Bu amaçla HSV-2 IgG ve IgM elisa test kitleri kullanılmış ve deneyler test kriterlerinin önerilerine göre yapılmıştır.

Bulgular: Bu annelerde 65/73 (%89.04) oranında HSV-2 IgG ve 6/73 (%8.22) oranında HSV-2 IgM seropozitivitesi saptanmıştır. Kordon serumlarında ise bu oranlar 65/73 (%89.04) ve 2/73 (%2.74) şeklinde belirlenmiştir.

Sonuç: Abortusyapan iki annede ve düşük materyalinde HSV-2 IgM seropozitivitesi, bu patolojilerdeki HSV-2 etkinliği ile açıklanmış ve 4 annede de HSV-2 IgM varlığı, aktifin-feksiyon bulgusu olarak not edilmiştir. HSV-2 IgG ve IgM dağılımı, değişik yaş gruplarında incelenmiş ve antikor varlığı-yaş grubu arasında önemli bir farklılık gözlenmemiştir. Bu arada HSV-2 IgG'nin plasenter geçişinin tam olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Obstetrik, Anne, Bebek, Serum HSV-2, IgG, IgM

TKlin Jinekoloj Obst 1997, 7:210-215

Geliş Tarihi: 11.04.1997

Yazışma Adresi: Dr.Lügen CENGİZ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
ANKARA

Summary

Objective: To investigate HSV-2 IgG and IgM with elisa in sera of 73 mothers whose pregnancies have been resulted with prematurity (14), postmaturity (1), intrauterin immaturity (J), stillbirth (17), congenital anomaly (14) and abortus (26) and in sera of their babies' cord.

Institution: Ankara University Medical School, Department of Microbiology and Clinical Microbiology.

Material and Method: In this study we have investigated HSV-2 IgG and IgM antibody with elisa in the sera of 73 mothers who had delivery pain and spontan abortus and their babies cord sera. For this purpose HSV-2 IgG and IgM elisa test kits are used.

Findings: In mother the ratio of seropositivity of HSV-2 IgG was found 65/73 (89.04%) and the ratio of seropositivity of HSV-2 IgM was found 6/73 (8.22%), in babies' cord sera, the ratio of seropositivity was found 65/73 (89.04%) and 2/73 (2.74%), respectively.

Results: The seropositivity of HSV-2 IgM in sera of 2 mothers whose pregnancies resulted with abortus and their fetus was explained with the effect of HSV-2 in the pathology. The presence of HSV-2 IgM in the sera of 4 mothers has shown active infection. The distribution of HSV-2 IgM and IgG has been investigated at the different age groups and from the point of presence of antibodies there was no significant difference between age groups. Meanwhile it was determined that HSV-2 IgG passes through the placenta entirely.

Key Words: Obstetric, Mother, Baby, Seiiim HSV-2, IgG, IgM

TKlin J Gynecol Obst 1997, 7:210-215

HSV infeksiyonları genellikle asemptomatik seyretmekte, akkiz ve neonatal (konjenital, natal veya postnatal) formları bulunmaktadır. Virus, plasentadan geçerek, fetusu infekte edebilmekte ve böylece intrauterin konjenital infeksiyonlar ortaya çıkmaktadır (1,2). Neonatal HSV infeksiyonlarının çoğu ise, doğum sırasında anneden viral bulaşla meydana gelmektedir. Doğum sırasında annenin primer infeksiyonu varsa, yenidoğanın riski en yüksek olmakta, rekürren infeksiyonda ise bu risk muhtemelen daha düşük düzeylerde seyretmektedir (3,4). Génital herpesli olgularda spontan abortus ve prematüre bebek doğum oranları oldukça yüksek bulunmuştur. Yenidoğanın HSV infeksiyonu nadir görülmekle birlikte, infekte bebekler, yüksek mortalité ve morbiditeye sahiptir. Neonatal herpes olgularının %75'i HSV-2 infeksiyonu olarak izlenmektedir (5-7).

Primer génital herpesin klinik tanısı, veziküler fazda genellikle kolay olmaktadır. Bu olgularda kesin tam ise, viral kültürlerle gerçekleştirilmekte, bu arada serolojiden de yararlanılmaktadır. HSV infeksiyonlarında hem humoral, hem de sellüler immunité söz konusudur (8-11). Primer herpes infeksiyonlarında, 14-21 gün içinde, özgün antikorlar ortaya çıkmakta, bu antikorlar nötralizasyon testi, radioimmünassay (RIA) ve kompleman birleşmesi reaksiyonu (KBR) ile saptanabilmektedir. Génital herpes infeksiyonlarının serolojik tanı araçlarından birisi de elisa'dır (12-15).

Biz de bu çalışmamızda elisa ile, prematür, postmatür, ölü veya anomalili bebek doğumu yapan veya abortus sorunu bulunan annelerin serumlarında ve bebeklerinin kordon serumlarında, elisa ile, HSV-2 IgG ve IgM antikorlarını araştırmayı ve karşılıklı olarak sonuçlarımızı irdelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada doğum ağrılarının başlaması veya düşük yapma nedeniyle başvuran, değişik yaş gruplarından 73 anne ve 73 kordon serumunda elisa ile, HSV-2 IgG ve IgM antikorları aranmıştır. Bu amaçla HSV-2 IgG ve IgM elisa test kitleri kullanılmış ve deneyler test kitlerinin önerilerine göre yapılmıştır.

Bulgular

Anne serumu HSV-2 IgG ve IgM bulguları Tablo 1'de verilmiştir. Bu çalışmada 73 olgudan 11'inin (%15.06) 18-20 yaş grubunda, 28'inin (%38.36) 21-25 yaş grubunda ve 24'ünün (%32.88) 26-30 yaş grubunda olduğu anlaşılmış, 31-35 yaş grubunda 9 (%12.33), 36-40 yaş grubunda 1 (%1.37) olgunun bulunduğu gözlenmiştir. Bu dağılım içinde 18-20 yaş grubunda 2/11 (%18.18) ve 21-25 yaş grubunda 3/28 (%10.71) oranında HSV-2 IgM pozitifliği belirlenmiştir. Bu arada 26-30 yaş grubundaki bir olguda (%4.16) seropozitivite saptanmıştır. Bu tabloda görüldüğü üzere HSV-2 IgG 18-20 yaş gmbunda 8/11 (%72.73), 21-25 yaş grubunda 25/28 (%89.3), 26-30 yaş gmbunda 23/24 (%95.87) ve 31-35 yaş grubunda 8/9 (%88.88) oranlarında pozitif bulunmuştur. 36-40 yaş grubunda bulunan bir olguda da HSV-2 IgG seropozitivitesi görülmüştür. Bu bulgularımız HSV-2 IgG ve IgM pozitifliğini yansıtmaktadır.

Anne serumunda HSV-2 IgG ve IgM antikorlarının varlığı, karşılıklı olarak araştırılmış ve Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu tabloda görüldüğü üzere, anne serumunda HSV-2 IgG 65/73 (%89.04) oranında pozitif ve 8/73 (%10.96) oranında negatif bulunmuştur. Anne serumunda HSV-2 IgM pozitiflik oranı 6/73 (%8.22), negatiflik oranı 67/73 (%91.78) olarak belirlenmiştir.

Tablo 1. Anne serumu HSV-2 IgG ve IgM antikorlarının yaş gruplarına dağılımı

Yaş grubu	HSV-2 IgM			HSV-2 IgG		
	Pozitif	Negatif	Toplam	Pozitif	Negatif	Toplam
18-20	2	9	11	8	3	11
21-25	3	25	28	25	3	28
26-30	1	23	24	23	1	24
31-35	-	9	9	8	1	9
36-40	-	1	1	1	-	1
40-üzeri	-	-	-	-	-	-
Toplam	6	67	73	65	8	73

Tablo 2. Anne serumunda HSV-2 IgG ve IgM antikorlarının varlığı

Anne serumu HSV-2 IgG	Anne serumu HSV-2 IgM		Toplam
	Pozitif	Negatif	
Pozitif	6	59	65
Negatif	-	8	8
Toplam	6	67	73

Tablo 3. Anne kordon serumunda HSV-2 IgG antikorlarının varlığı

Anne serumu HSV-2 IgG	Kordon serumu HSV-2 IgG		Toplam
	Pozitif	Negatif	
Pozitif	65	-	65
Negatif	-	8	8
Toplam	65	8	73

Çalışmamızın bu bölümünde anne serumu ile kordon serumunda HSV-2 IgG bulguları değerlendirilmiş ve elde edilen sonuçlar Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3'de görüldüğü üzere anne serumunda HSV-2 IgG 65/73 (%89.04) oranında pozitif iken, kordon serumunda da aynı oranı vermiştir (%89.04). HSV-2 IgG anne serumunda % 10.96 oranında negatif iken, kordon serumunda da 8/73 (% 10.96) oranında negatif bulunmuştur.

Anne-kordon serumunda HSV-2 IgM antikorlarımızın dağılımı Tablo 4'de özetlenmiştir.

Bu tabloda görüldüğü üzere anne serumunda HSV-2 IgM pozitiflik oranı 6/73 (%8.22), HSV-2 IgM negatiflik oranı 67/73 (%91.78) iken. bu oranlar kordon serumunda sırasıyla, 2/73 (%2.74) ve 71/73 (%97.26) olarak bulunmuştur.

Çalışmada bebeklerin fizik muayeneleri yapılmış ve ilgili Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanının da iştiraki ile önemli klinik veriler not edilmiştir. Bebeklerin bir çoğunda birden çok pozitif bulgu saptanmış, ancak değerlendirme kolaylığı olması açısından, en belirgin bulgu esas alınarak, gerekli tesbitler yapılmıştır. Bu konu ile ilgili bulgularımız Tablo 5'de verilmiştir.

Tartışma

HSV öncelikle epitel hücrelerinde çoğalmakta ve daha sonra retrograd aksone! taşınma ile, in Iekte ganglionun duyu ganglionlarına giderek, latent hale geçmektedir. Reaktivasyon sırasında virüs, nöron boyunca aşağıya geri inerek, epitel hücrelerinde klinik atağı başlatmaktadır. Bu tekrarlar da hücresel bağışıklığın baskılanması, lokal trav-

Tablo 4. Anne kordon serumunda HSV-2 IgM antikorlarının dağılımı

Anne serumu HSV-2 IgM	Kordon serumu HSV-2 IgM		Toplam
	Pozitif	Negatif	
Pozitif	2	4	6
Negatif	-	67	67
Toplam	2	71	73

Tablo 5. Gebelik patolojileri ve HSV-2 IgG-IgM bulguları

Gebelik bulgusu	HSV-2 IgG				HSV-2 IgM			
	Anne		Bebek		Anne		Bebek	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Prematür	12	2	12	2	-	14	-	14
Postmatür	-	1	-	1	-	1	-	1
Gelişme geriliği	1	-	1	-	-	1	-	1
Abortus	24	2	24	2	2	24	2	24
Ölü doğum	15	2	15	2	3	14	-	17
Anensefali	7	-	7	-	1	6	-	7
Polidaktili	-	1	-	1	-	1	-	1
Hidrocefali	7	-	2	-	-	2	-	9
Katarakt	1	-	1	-	-	1	-	1
Dolikosefali	1	-	1	-	-	1	-	1
Tavşan du.-Kurt ağız	1	-	1	-	-	1	-	1
Vertebra anomalisi	1	-	1	-	-	1	-	1
Toplam	65	8	65	8	6	67	2	71

ma, stres ve menstruasyon gibi faktörler etkin olmaktadır (8). Bu yolla primer ve rekürren genital herpes ortaya çıkmaktadır. Bir toplum için gebelik öncesi ve gebelik sırasında HSV-2 infeksiyonları, bebekler için, önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Konjenital HSV infeksiyon riski, primer infeksiyonlu annelerde belirgin olarak artmaktadır. Gebeliğin erken döneminde, primer genital herpesi olan kadınlarda, spontan abortus oranı da artmaktadır. Neonatal herpes olarak bildirilen olguların çoğunluğunu prematüre bebekler oluşturmaktadır (1,2,16,17).

Hastalığın yayılması ile ilgili mevcut verilerin yorumlanması, şu nedenlerle çok karışık bir durum almaktadır:

a. HSV-1'de HSV-2'ye karşı oluşan antikor cevabında, çapraz reaksiyonların, tipe özgü cevap ile karışabilmesi (18-22),

b. Değişik DNA'lan birbirinden ayırt etmek için gerekli restriction endonuclease analizinin kullanımının kısıtlı olması (23-26),

c. Genital HSV-2 infeksiyonlu kişiler arasında asemptomatik veya tanınmayan semptomatik infeksiyonun yaygın bulunuşu (27,28).

Genital herpesi bulaştıranların 1/3'ünün semptomatik fakat farkedilmemiş HSV infeksiyonlular olduğu, 1/3'ünün seropozitif-aseptomatiklerden meydana geldiği ve geriye kalan 1/3'ünün ise genital herpesli oldukları bilinmelerine karşın, asemptomatik dönemlerinde bulaştırıcı duruma girenler olduğu gösterilmiştir (28). Kadın genital sisteminde HSV'nin asemptomatik yayılanı hem horizontal, hem de vertikal olmaktadır (29). Ne var ki, asemptomatik yayılımın sıklığı ve eşlik eden risk faktörleri hakkında, çok az şey bilinmektedir (30). Birçok araştırma, genital herpes infeksiyonu olan kadınlarda serviksten asemptomatik virus yayılanının nadir olmadığını gösterirken, bazıları bu kadınlar arasında virus çıkarımının %50 oranlarına vardığını bildirmektedir (31-35). Rekürren genital HSV-2 infeksiyonlu 26 ve HSV-1 infeksiyonlu bir olmak üzere 27 kadında, genital sistemden asemptomatik viral yayılan 7 kadında gösterilmiştir (%26). Bunlardan 11'inde asemptomatik yayılım epizodu gözlenmiş, 5'inde yalnızca vulva bölgesinden, 5'inde yalnızca servikovajinal bölgeden ve birinde hem serviks, hem de vulvadan virus izole edilmiştir. Asemptomatik vulvar ve servikal

yayılım sıklığı benzer bulunmuştur. Asemptomatik yayılanda bazı risk faktörlerinin de göz önünde tutulması gerekmektedir. HSV'nin asemptomatik yayılanda bazı risk faktörlerinin de göz önünde tutulması gerekmektedir. HSV'nin asemptomatik yayılanının tesbiti, numune alma sıklığı ve genital HSV'nin ilk epizodunun başlangıç zamanı ile yakından ilişkilidir. 50 günden daha fazla ara ile numune alınan 5-6 kadında asemptomatik yayılan epizodları belirlenmiş, 50'den az ara ile kültür alınan 21 kadından 2'sinde yayılan görülmüştür ($p<01$). 100 günden fazla ara ile numune alınan 3 kadının hepsinde asemptomatik yayılım saptanırken, 25 günden daha az ara ile numune alınan 18 kadından ancak birinde asemptomatik yayılan görülmüştür. Yaş, ırk, kontraseptif kullanımı, menstruasyon ve semptomatik rekürrenslerin sıklığı ile asemptomatik viral yayılım arasında korelasyon saptanamamıştır. Rekürren genital infeksiyon hikayesi olan kadınlarda, eğer asemptomatik iseler, doğumda önceki 4 hafta boyunca haftalık kültür almanın yararlı olmadığına işaret edilmiştir (29,30,36). Prober ve ark. (37), rekürren genital herpes hikayesi olan kadınlardan vajinal yolla doğan bebeklerdeki neonatal HSV infeksiyon riskinin, çok düşük olduğunu ve rekürren herpes hikayesi olan bütün kadınlarda sezaryenin rutin olarak uygulanmaması gerektiğini vurgulamışlardır. Bu yazarlar doğum başlangıcında genital bölgede herpetik lezyonları bulunan kadınlarda sezaryen yapılmasını önermektedirler.

Schultz ve ark. (38), HSV için yüksek risk altındaki bir grup gebe kadın üzerinde yaptıkları çalışmalarında, neonatal herpes geçişim araştırmışlardır. Çalışma grubu; daha önce genital herpes hikayesi olan 59, gebeliği sırasında ilk herpes epizodu gözlenen 11 ve seksüel partnerinde genital herpes hikayesi olan 16 kadından oluşmuştur. Olgulardan periyodik aralıklarla hem serolojik çalışma için serum, hem de HSV izolasyonu için kültürler alınmıştır. Gebeliğin 34. haftasından itibaren eküvyonla alınan haftalık örnekler ile, toplam 86 olgunun sadece 21'inde HSV izole edilmiştir. Hem semptomatik olgularda, hem de asemptomatik olgulardan 3'ünde HSV-2 predominant olarak bulunmuştur. Sadece 6 olguda doğum sırasında HSV saçılanı saptanmıştır.

1. Gebelik sırasında HSV izolasyonunun yapılması, doğumda HSV saçılanı için büyük bir risk göstergesi değildir.

2. Olguların hemen hemen tamamında, doğum sırasında HSV saçılımı, herpesin semptomatik epizodları sırasında HSV saçılımı, herpesin semptomatik epizodları sırasında meydana gelmiştir ki, bu da doktor tarafından aktif lezyonun varlığıyla kolaylıkla tanımlanmıştır.

Bir kadında doğumda aktif genital herpes varsa, infant için risk primer infeksiyonda, rekürren infeksiyona nazaran daha büyüktür. Bunun nedeni muhtemelen primer infeksiyonda serviksin daha sık tutulması, virüsün daha yüksek titrede ve daha uzun süreli bulunması ve primer infeksiyonu olan kadınlardan doğan infantlarda, nötralizan antikorların genellikle bulunmamasıdır (36,37).

Herpes infeksiyonu aşağıdaki kriterlerden en azından üçü mevcut olduğu takdirde, primer olarak kabul edilmektedir (39):

1. İki gün veya daha uzun zamandır devam eden baş ağrısı, myalji gibi sistemik semptomlar,

2. Çok sayıda bilateral dağılım gösteren genital lezyonlar, 16 günü aşkın süredir devam eden orta şiddette ağrı ve irritasyon,

3. Parmaklar, kalçalar ve orofarenks gibi genital bölgelerin uzağında HSV cilt lezyonları.

Primer infeksiyon için gerekli kriterlere sahip 15 kadından birisi düşük yapmış, infantlardan 5'i erken doğmuş, 2'sinde neonatal herpes gelişmiştir. Sekonder herpesi olan kadınlardan hiçbirisinde perinatal komplikasyon gelişmemiş ve neonatal herpes gözlenmemiştir (39).

Bizim çalışmamızda, elisa ile HSV-2 IgG ve IgM aranmıştır. HSV-2 IgG geçirilmiş infeksiyon bulgusu olarak değerlendirilmiş, spesifik IgM aktif infeksiyon işareti sayılmıştır. Anne serumunda HSV-2 IgG %89.04 oranında pozitif ve % 10.96 oranında negatif bulunmuştur. Bu bulgu HSV-2 infeksiyonlarının sıklığı yanında, séronégatif önemli bir risk grubunun varlığını da yansıtmaktadır. Nitekim anne serumunda HSV-2 IgM pozitiflik oranı 6/73 (%8.22) olarak bulunmuştur. Böylece bu 6 annede aktif HSV-2 infeksiyonu serolojik olarak gösterilmiştir. HSV-2 IgM pozitif 6 kadından 2'si abortus yapmış, 3 olgunun gebeliği ölü doğumla sonuçlanmış ve anensefalili bebek doğuran bir olguda da HSV-2 IgM pozitif bulunmuştur. Bu 6 olgunun bebeklerinde kordon serumu IgM bulguları irdelenmiş ve düşükle sonuçlanan iki olguda HSV-

2 IgM pozitifliği saptanmıştır. Bu bulgumuz "düşük" olgularında, diğer patolojilerin olasılığına karşın doğumu tanısı ile incelenen 4 kordon serumunda HSV-2 IgM negatif bulunmuştur. Bu négativité aktif HSV-2 infeksiyonu veya ölçülebilir düzeyde antikor yokluğu ile açıklanabilecek bir durum olarak değerlendirilmiştir. Şüphesiz bu patolojilerde, diğer etkin faktörlerin de araştırılması gerekmektedir. Çalışma grubumuzda değişik patolojiler tesbit edilmiş ve Tablo 5'de gösterilmiştir. HSV-2 IgG pozitif annelerin bebeklerinde de HSV-2 IgG aynı oranda pozitif bulunmuş ve bu bulgu anneden plasenter geçişin varlığı ile açıklanmıştır. Ancak HSV-2 IgG negatif olguların tamamında HSV-2 IgM de negatif bulunmuş ve bu antikorların infeksiyondan korumadaki etkinlikleri hakkında yeterli veri sağlanamamıştır. Bu veriler ölü veya anomalili bebek doğumlarında HSV-2'nin de hatırlanması ve araştırılması gereğini vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Curver GA, Arnoldi SH, Abel DM et al. Asymptomatic neonatal contamination with herpes simplex virus. J Perinatal 1988; 8:14.
2. Hutto C, Arvin A, Jacobs R et al. Intrauterine herpes simplex virus infections. J Pediatr 1987; 110:87.
3. Corey L, Spear PG. Infectious with herpes simplex viruses. Part I. N Eng J Med 1986; 314:1.
4. Corey L, Spear PG. Infectious with herpes simplex viruses. Part II. N Eng J Med 1986; 314:12.
5. Chuang TY. Neonatal herpes: Incidence, prevention and consequences. Am J Prev Med 1988; 4:1.
6. Stagno H, Whitley RJ. Herpes virus infections of pregnancy. N Eng J Med 1985; 313:1327.
7. Brown ZA, Benedetti J, Selke S et al. Asymptomatic maternal shedding of herpes simplex virus at the onset of labor: Relationship to preterm labor. Obstet Gynecol 1996; 87(4):483.
8. Mindel A, Allason-Jones E. Herpes infection in gynaecology. Pract 1987; 231:94.
9. Mertens T, Eggers HJ. Chronic herpes simplex virus and Varicella-Zoster virus infection. J Virol Meth 1988; 21:61.
10. Straus SE. Treatment of persistent active herpes virus infections. J Virol Meth 1988; 21:305.
11. Straus SE, Takiff HE, Mindel S. Suppression of frequently recurring genital herpes: A placebo-controlled double-blind trial of oral acyclovir. N Eng J Med 1984; 310:1545.
12. Corey L, Adams H, Brown Z. Genital herpes simplex virus infections: Clinical manifestations, course and complications. Ann Intern Med 1983; 98:958.
13. Corey L, Fike K.H, Benedetti JK. Intravenous acyclovir for the treatment of primary genital herpes. Ann Intern Med 1983; 98:914.

14. Davis LE, Redman JK, Skipper BJ et al. Natural history of frequent recurrences of genital herpes simplex labialis. *Oral Surg* 1988; 66:5.
15. Gold D, Corey L. Treatment of herpes simplex virus infections. *Clin Lab Med* 1987; 7:4.
16. Amstey MS, Monif ORG. Genital herpes virus infection in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1971; 44:394.
17. Anra G, Ecevit İZ. Neonatal herpes simplex virus infeksiyonu. *Katkı Pediatr Derg* 1988; 9:351.
18. Ashley R, Benedetti I, Corey L. Humoral immune response to HSV-1 and HSV-2 viral proteins in patients with primary genital herpes. *J Med Virol* 1985; 17:153.
19. Bernstein DI, Bryson YI, Lowett MA. Antibody response to type common and type unique epitopes to herpes simplex virus polypeptides. *J Med Virol* 1985; 15:251.
20. Nahmias AJ, Josey WE, Nais ZM et al. Antibodies to herpes virus hominis type 1 and 2 in humans in patient with genital herpes infections. *Am J Epidemiol* 1970; 94:539.
21. Rawls ME, Iwamoto K, Adam F et al. Measurement of antibodies to herpes virus type 1 and 2 in human sera. *J Immunol* 1970; 140:299.
22. Sherlock CH, Ashley RI, Shurtleff MK et al. Type specificity of complement fixing antibody against herpes simplex virus type 2 AG-4 early antigen in patterns with a symptomatic infection. *J Clin Microbiol* 1986; 24:1093.
23. Fife KH, Schmidt O, Remington M, Corey L. Primary and recurrent concomitant genital infection with herpes simplex virus types 1 and 2. *J Infect Dis* 1983; 147:163.
24. Lakeman AD, Nahmias AJ, Whitley RJ. Analysis of DNA from recurrent genital herpes simplex virus isolates by restriction endonuclease digestion. *Sex Transm Dis* 1989; 13:61.
25. Maitland NI, Smith IW, Peutherer JF et al. Restriction endonuclease analysis of DNA from genital isolates of herpes simplex virus type 2. *Infect Immun* 1982; 38:834.
26. Smith IW, Maitland NJ, Peutherer JF et al. Restriction enzyme analysis of herpes virus-2 DNA (letter) *Lancet* 1981; 2:1424.
27. Bernstein DI, Lowett MA, Bryson YI. Serologic analysis of first episode non-primary genital herpes simplex virus infection: Presence of type-2 antibody in acute serum samples. *Am J Med* 1984; 77:1055.
28. Mertz GJ, Schmidt O, Jourdan JL et al. Frequency of acquisition of first-episode genital infection with herpes simplex virus from symptomatic and asymptomatic source contacts. *Sex Transm Dis* 1985; 12:33.
29. Arvin A, Hensleigh PA, Prober CG et al. Failure of antepartum cultures to predict the infants risk of exposure to herpes simplex virus at delivery. *N Eng J Med* 1986; 315:796.
30. Brock BV, Salke S, Benedetti J et al. Frequency of asymptomatic shedding of herpes simplex virus in women with genital herpes. *JAMA* 1990; 263:418.
31. Adams E, Kauffman RH, Mirkovic RR et al. Persistence of virus shedding in asymptomatic women after recovery from herpes genitalis. *Obstet Gynecol* 1979; 54:171.
32. Barton SE, Davis JM, Moss VW et al. Asymptomatic shedding and subsequent transmission of genital herpes simplex virus. *Genitourin Med* 1987; 63:102.
33. Barton SE, Wright LK, Link CM et al. Screening to detect asymptomatic shedding of herpes simplex virus in women with recurrent genital herpes. *Genitourin Med* 1986; 62:181.
34. Rattray MD, Corey L, Reeves WC et al. Recurrent genital herpes among women. Symptomatic and asymptomatic viral shedding. *Br J Vener Dis* 1978; 54:262.
35. Stenzel Poore MP, Hallick LM, Fendrick JL et al. Herpes simplex virus shedding in genital secretions. *Sex Trans Dis* 1987; 14:17.
36. Lissauer T, Jeffries D. Preventing neonatal herpes infection. *Brit J Obstet Gynaecol* 1989; 96:1015.
37. Prober CG, Sullender WM, Yasukawa LL et al. Low risk of herpes simplex virus infections in neonates exposed to the virus at the time of delivery to mothers with recurrent genital herpes simplex virus infection. *N Eng J Med* 1987; 316:240.
38. Schultz R, Suarez M, Saavedra T. Follow-up of pregnant women at high risk of transmitting herpes simplex virus. *Bull Pan Am Health Organ* 1994; 28(2): 163.
39. Brown ZA, Vontver LA, Benedetti J et al. Effects on infants of a first episode of genital herpes during pregnancy. *N Eng J Med* 1987; 317:1246.