

Gebelik ve Herpes Simpleks Virüs Enfeksiyonları

HERPES SIMPLEX VIRUS INFECTIONS IN PREGNANCY

Murat SÖNMEZER*, Lügen CENGİZ*, Korhan KAHRAMAN*

* Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ANKARA

Özet

Seksüel olarak geçiş gösteren hastalıkların insidansında izlenen artışa paralel olarak genital herpes enfeksiyonları da artmaktadır. Özellikle reproduktif yaştaki kadınlar yüksek enfeksiyon riskine sahiptir. Gebelik sırasında oluşan enfeksiyon neonatal enfeksiyon ile sonuçlanabileceğinden dolayı önemli klinik etkilere sahiptir. Genital herpes sıklıkla benign bir durum olmakla birlikte, rekürren özelliği nedeni ile önemlidir. Son zamanlarda genital herpes lezyonlarından artan oranda herpes simpleks virus (HSV) tip 1 izole edilmektedir. Son yıllarda, gebelik dönemi de dahil olmak üzere, süpresif antiviral tedavi veya immunomodülatör kullanımı ile rekürrenslerin önlenmesine doğru bir yönelim söz konusudur. Bu makalede HSV epidemiyolojisi, HSV tanı yöntemleri, viral dökülmeyi de içeren klinik özellikler, gebelik sırasında antiviral tedavi ve uygun doğum yöntemi ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Herpes simpleks virus, Gebelik, Viral geçiş, Neonatal enfeksiyon

T Klin Jinekoloj Obst 2003, 13:72-80

Summary

The incidence of genital herpes infections has been increasing, parallel to that of sexually transmitted diseases. Reproductive aged women face the greatest risk, and infection during pregnancy brings about challenging problems that may subsequently leads to neonatal infection. Genital herpes, usually a benign infection, has nevertheless an important psychological impact by its recurrent character. The incidence of herpes simplex virus (HSV) 1 in genital lesions has also increased. There is a strong trend towards the prevention of recurrences using suppressive antiviral treatment or modulating the immune system. This paper reviews epidemiology, details of HSV diagnosis, clinical features including the impact of viral shedding, antiviral treatment during pregnancy and mode of delivery.

Key Words: Herpes simplex virus, Pregnancy, Viral transmission, Neonatal infection

T Klin J Gynecol Obst 2003, 13:72-80

“Herpes” tanımı Hipokrat zamanına kadar uzanmaktadır. Herpes virüsünün en önemli özelliği lokal sinir uçlarından dorsal ganglialar boyunca ilerleyebilmesi ve reaktivasyon tetiklenene kadar latent olarak dorsal ganglialarda kalabilmesidir. “Herpes” teriminin latince anlamı, “ağır ağır ilerleme”, virüsün bu özelliğini tam olarak tanımlamaktadır.

Herpes virüsler çift sarmal DNA içeren zarflı virüslerdir ve bu grupta varicella, CMV, EBV gibi virüsler de bulunmaktadır. Lipid zarfı içinde gömülmüş virüs tarafından kodlanan bir çok glikoprotein bulunmaktadır (gB, gD, gE, v.b). Bu glikoproteinler virüs açısından fonksiyonel önem taşıyan hücre penetrasyonunda (gB, gD), ve kompleman (gC) ya da insan IgG Fc kısmına bağlanarak (gE,gI) virüs immün kaçma mekanizmalarında görev almaktadır (1). Ayrıca, immünglobulin bağımlı viral nötralizasyon ve antikor bağımlı hücrel sitotoksitate aracılığı ile virüs ile enfekte hücrelerin antikor-hedefli yıkımı gibi major konak immün reaksiyonlar glikoprotein

hedeflere karşı yönlendirilmiştir (2). HSV 1 ile HSV 2 arasında oldukça yüksek bir homoloji bulunmakla birlikte, gG gibi belirgin glikoproteinler konak immün yanıtını belirleyebilecek ölçüde fark yaratabilmektedir (3).

HSV enfeksiyonu, diğer herpesvirüsler gibi, akut enfeksiyon ile karakterizedir (neonatal dönem hariç). Aynı zamanda veya kısa süre sonra virüs rejyonal sinir ganglionlarına ilerleyerek rejyonal sinir ganglionlarını enfekte eder ve böylece latent enfeksiyon oluşur. Birinci safhada virüs yakın temas aracılığı ile lezyonlar veya mukozal sekresyonlar (saliva, servikal sekresyon) ile bulaşırken, respiratuar damlacıklar ile de bulaşma olmaktadır. Önceki bilgilerin aksine, viral bulaşmanın semptomatik reaktivasyon sırasında daha yüksek olduğu bilinmekle birlikte, asemptomatik dönemlerde de olduğu bilinmektedir.

Virüsün inkubasyon dönemi 2-10 gün kadardır. Daha sonra rejyonal lenf nodlarına doğru ilerleyen virüs ağırlı lenfadenopatiye neden olur. İnokulasyon bölgesinde ağrı,

hassasiyet, parestezi ve yanmayı ateş ve baş ağrısı takip eder. Gruplaşmış veziküller eritamatoz zemin üzerinde izlenirken, daha sonra göbek şeklini alarak erozyona uğrar ve kabuklaşır. Bu dönemde lezyonlar reküren döneme göre çok sayıdadır ve dağınık bir haldedir (4). Reküren herpes bunun aksine daha hafiftir ve primer enfeksiyondan daha kısa sürelidir. Güneş ışığı, ateş, menstruasyon, stres, lokal deri travması virüsün reaktivasyonuna neden olabilir. Sistemik semptomlar ve lenfadenopati nadirdir. Rekürenslerin sıklığı anatomik bölge dışında viral tipe de bağlıdır. Genital herpes labial herpestan daha sık rekürens gösterir, ayrıca HSV tip 2 daha sık rekürens gösterir. Heterolog viral antikor varlığı, cinsiyet, sellüler, immun yanıtın durumu ve ilk episodun şiddeti rekürensi etkileyen diğer nedenlerdendir (5,6). HSV 1 yılda yaklaşık 1 rekürens gösterirken, HSV2 yaklaşık 4 rekürens göstermektedir.⁵ Heterolog virüs tipi ile daha önce oluşmuş enfeksiyon rekürens sıklığını düşürmektedir. Tek başına rekürensi etkileyen en önemli faktör ilk epizodun şiddetidir (5).

Genital herpes enfeksiyonu antikor durumuna göre 3 kategoride incelenmektedir: *primer enfeksiyon, ilk episod primer olmayan enfeksiyon ve reaktivasyonlar*. Bu enfeksiyonlardan herhangi biri klinik lezyonların ve prodromal semptomların izlendiği semptomatik şekilde, veya görülebilir semptomların ve klinik bulguların olmadığı ancak viral dökülmenin izlendiği asemptomatik şekilde oluşabilir. Fizyolojik stres, artmış HIV enfeksiyon riski ve perinatal transmisyon bu ağırlı hastalığı komplike edebilir (7).

İlk HSV enfeksiyonu daha önce HSV tip 1 veya 2'ye karşı seronegatif olan bir konakta oluşan primer enfeksiyon şeklinde, veya heterolog HSV ile enfekte olmuş bir bireyde non-primer enfeksiyon şeklinde oluşabilir (HSV 1 enfeksiyonu geçirmiş ve HSV 1 immün yanıtı olan bir kadında yeni HSV 2 enfeksiyonu). İlk nonprimer enfeksiyon sıklıkla gerçek primer enfeksiyondan daha az şiddette olmaktadır. Çiftler üzerinde yapılmış çalışmalarda heterolog immün yanıtın HSV 2 geçişi üzerinde kısmi bir koruma sağlayabileceği gösterilmiştir. HSV 1 antikor pozitif olan çiftlerde HSV 2 seronegatif olan kadına geçiş oranı %19 olarak saptanırken, HSV 1 antikor negatif olanlarda bu oran %32 olarak bildirilmektedir (8). Burada da belirtildiği gibi insanlardan ve hayvanlardan elde edilen verilerde tip spesifik, veya fonksiyonel pasif olarak kazanılmış antikorların (nötralize edici veya ADCC ile yönlendirilmiş) neonatal HSV'ya karşı bir miktar koruma sağlayacağı öne sürülmektedir (9).

HSV deri, müköz membranlar ile daha az sıklıkta özafagus ve beyini etkilemektedir. Ancak hem HSV 1, hem de HSV 2'nin bulaşması için mukozal membranlar veya yaralanmış deri gibi duyarlı bölgelerden fiziksel temas yeterlidir, yani genital kontakt şart değildir. Örneğin

orolabial bir lezyonun varlığında duyarlı bir partnerin genital bölgesine HSV 1 transmisyonu oluşabilir. Deri lezyonları sıklıkla orolabial, genital ve anorektal alanlarda lokalizedir. HSV 1 serotipi sıklıkla primer olarak orofaringeal iken, tip 2 serotipi primer olarak genitaldir. Fakat yine de HSV 1 genital lezyonlarda, HSV 2 oral lezyonlarda bulunabilir. Orofasyal herpes trigeminal gangionu etkilerken, genital herpes sakral ganglionu etkilemektedir.

A. Tanı

Herpes enfeksiyonlarının tanısı için geliştirilmiş birçok test vardır, ancak çoğu zaman klinik olarak şüphelenilmediği için tanı sıklıkla kaçırılmaktadır. Lezyonlar sıklıkla atipik görünümde olduğu için klinik tanının yanlış yapılma olasılığı yüksektir. Küçük, eritamatoz bir zemin üzerinde gruplaşma eğiliminde olan veziküller daha sonra püstülleşir, göbek şeklini alır ve kabuklaşır. Genital herpes lezyonu küçük bir fissür, açık bir yara, ağrısız bir ülser, küçük bir eritem alanı veya görülebilir lezyon yokluğunda küçük bir irtasyon alanı şeklinde izlenebilir.

Veziküller olağan dışı bölgelerde ve olağan dışı şekillerde oluşur ise ileri derecede şüpheli olmak ve tanısal testlere başvurmak gerekebilir. Herpes enfeksiyon tanısının konulmasında en sık başvurulan tanısal testler sensitivitesi %65 gibi düşük bir oranda da olsa "pap smear" ve "Tzank" testidir (10). Mikroskop altında incelendiğinde herpetik veziküllerden elde edilmiş enfekte epitel hücreleri tipik karakteristik özellikler gösterirler. Nükleer değişiklikler temiz bir halo ile çevrelenmiş (Cowdry tip A hücreleri) merkezi olarak yerleşmiş eozinofilik kitleleri içermektedir. Hücreler perinükleer buzlu cam görünümüne sahiptir. Enfekte hücreler ayrıca herpes enfeksiyonu için tipik olan çok nükleuslu dev hücreler oluştururlar. Yine de bu hücresel değişiklikler sadece herpes simplek virüslerde izlenmez, özellikle "Tzank testi" HSV ile varicella-zoster virüsünün ayrımında kullanılamaz. Deri, karaciğer ya da beyinden alınan biyopsi örneklerinin direkt immünfloresans incelemesi virüsün daha spesifik olarak saptanmasına olanak tanır. İndirekt immünfloresans ile serum örneklerinde IgG düzeylerinde 4 kat artış primer herpes tanısını koydurur. Ancak serolojik testler ile HSV 1 ile 2 ayrımı tam olarak yapılamamaktadır. "Western Blot" ve glikoprotein "immuneseyleri" daha spesifiktir, ancak kısıtlı sayıdaki araştırma laboratuvarında mevcuttur.

Herpes enfeksiyonunun tanısında en önemli yöntem kültürdür. Ancak viral dökülme lezyonlardan çok daha kısa süreli olduğundan kültürün sensitivitesi bu kısa dönem ile sınırlıdır (11). İlk episod lezyon varlığında sensitivite yaklaşık olarak %80, reküren enfeksiyonda ise %40 dolaylarındadır. Kültür sensitivitesinin en yüksek olduğu

dönem lezyonun hala veziküler veya püstüler yapıda olduğu lezyonun ilk belirmesinden sonraki 72 saat içerisinde. Bu nedenle hastalar negatif kültürün HSV yokluğu anlamına gelmediği konusunda bilgilendirilmelidir. DNA polimeraz zincir reaksiyonu kültürün yerini alma eğilimindedir ve lezyon varlığında 6.8 gün süre ile virüsün saptanmasına olanak tanır ki, bu kültür ile karşılaştırıldığında oldukça uzun bir süredir (2.6 gün) (12). DNA polimeraz zincir reaksiyonu aynı zamanda asemptomatik viral dökülmenin saptanmasında da daha etkindir (13).

B. HSV 1 Enfeksiyonları

Herpes labialis, akut gingivostomatit, egzema herpetikum (üst solunum yolu enfeksiyonu), keratokonjunktivit, akut herpetik meningoensefalit, inokulasyon herpesi, eritema multiforme enfeksiyonlarından sorumludur.

C. HSV II Enfeksiyonları ve Genital Herpes Enfeksiyonu

On iki yaşından büyük Amerikalıların 1/5'inde, birçoğu farkında olmasa da, seksüel olarak geçiş gösteren hastalık bulunmaktadır ve genital herpes 1970'lerden bu güne beyaz ırkta 5 kat kadar artmıştır (10). "Centers for Disease Control and Prevention" (CDC) 50 milyon kişinin genital herpesle sahip olduğunu ve yıllık herpes kazanım oranının %2-4 olduğunu bildirmektedir (600,000 yeni vaka/yıl) (14).

Genital herpes sıklığı gittikçe artan ve yaygın olarak gözlenen seksüel geçiş gösteren bir hastalıktır (4). HSV 2 virüsü sıklıkla penis, vulva ve rektumu etkilemektedir ve genital enfeksiyon diğer vücut bölgelerindeki enfeksiyonlara benzemektedir. HSV enfeksiyonu seksüel partner sayısına paralel olarak artmaktadır. Reprodüktif yaştaki kadınların %5'inde klinik olarak aktif hastalık izlenirken, %75'inde ise subklinik enfeksiyon izlenmektedir (15). Hem erkek hem de asemptomatik kadın bireyler virüsü bulaştırabilme özelliğine sahiptir.

Farklı HSV serotipleri ile oluşturulan genital enfeksiyonların oranları ile ilişkili değişik sayılar verilmektedir. Klasik olarak genital enfeksiyonların büyük bir kısmından (1980'li yıllarda >%90) tip 2 herpesin sorumlu olduğu bilinmektedir (5,16). Benedetti ve arkadaşları iki ayrı çalışmada HSV 2 ile genital herpes enfeksiyonu oranlarını %85 dolaylarında vermiştir (5). Ancak aynı yıllar içinde HSV 1 serotipi de İngiltere, Japonya ve Amerika'nın bazı kesimlerinde vakaların büyük bir kısmında etken olarak saptanmaya başlanmıştır (%20-60 arasında) (17,18). Yazıların bir çoğunda HSV 1'in genital enfeksiyonlardaki oranı kadınlarda erkeklerden daha yüksek olarak bildirilmiştir. Yakın zamanda yapılmış bir başka çalışmada ilk episod veya rekürren genital

enfeksiyonlarda HSV 2'den HSV 1'e doğru anlamlı bir gidiş izlenmiştir (19). Aynı çalışmada HSV 1 ile genital enfeksiyon oranı <21 yaş grubunda %70-91 arasında verilirken, >30 yaş grubunda %30 olarak verilmektedir.

Farklı viral tipler ile oluşan genital enfeksiyon oranlarında izlenen bu değişim trendi, özellikle geliştirilen aşıların çoğunun tip 2'ye karşı olması nedeni ile önemli etkilere sahiptir (20). Şu an genital herpes enfeksiyonu açısından HSV tip 2 Avustralya ve Amerika'da ana etken olarak kabul edilse de, bazı Amerika kesimlerinden, Batı Avrupa ve Japonya'dan oldukça yüksek HSV tip 1 oranları bildirilmektedir. Ancak yine de kısıtlı sayıdaki bazı çalışmalarda HSV tip 1 insidansının azaldığı bildirilmektedir (21). Artan orosekseül ilişki insidansının HSV 1 ile oluşan genital enfeksiyonlardaki artış oranlarında etken oynayabileceği tahmin edilmektedir (22). HSV serotipinde izlenen bu değişim tipler arasındaki prognoz farklılığı nedeni ile önemlidir. HSV 1 antikörlerinin HSV tip 2'ye karşı kısmi koruma sağladığı bilinmektedir. Eğer HSV 1 vakalarının oranının yükselmesi yaş-spesifik HSV 1 seroprevalansındaki düşüş ile ilişkili ise genital herpes enfeksiyonlarının toplam sayısının arttığı düşünülebilir. Ayrıca HSV 1 nedeni ile klinik olarak daha az sayıda rekürren enfeksiyonların oluşması da söz konusu olacaktır.

HSV tip 2 enfeksiyonunun ilk episodunu HSV tip 1 ile oluşan enfeksiyondan daha şiddetli ve yaygın semptomlara neden olabilir ve sistemik semptomlar görülebilir. İnkübasyon dönemi 2-10 gün kadardır ve viral dökülme 15 gün kadar sürebilir. Genel semptomlar dışında disüri, yoğun vajinal ve üretral akıntı da görülebilir. Sekonder bakteriyel ve mantar enfeksiyonları da nadir değildir ve 2-4 hafta kadar devam edebilir. HSV 1'e karşı var olan çapraz immünite enfeksiyon sürecini 6 haftadan 2-3 haftaya kadar indirebilir. Nötralizan antikör titreleri 2-3 hafta içerisinde ciddi olarak artmaktadır. Enfekte olan bireylerin birçoğunda hiçbir zaman klinik hastalık bulguları gelişmeyecektir. Ancak, hastaların %50'si bir genital herpes reaktivasyon epizodu göstermektedir (23). Reaktif enfeksiyon sıklık ve şiddeti 2-3 haftada birden 4-6 ayda bire kadar değişmektedir. Rekürrens; ilk epizodu uzun olan hastalarda ve genç hastalarda daha yaygındır, ayrıca erkeklerde kadınlara oranla 2 kat daha fazladır. Reaktivasyon atakları primer enfeksiyona oranla daha kısa süreli ve şiddeti daha azdır. Herpes simpleks virüsün en korkulan sonucu ise neonatal herpes enfeksiyonudur.

"Primer genital herpes enfeksiyonu" terimi sıklıkla genital herpes lezyonunun ilk oluşumu için kullanılmaktadır. *Ancak bu terim sadece daha önceden HSV 1 ve 2 antikörleri bulunmayan hastalarda izlenen enfeksiyonlar için kullanılmalıdır.* Relatif olarak az sayıda

hasta bu kategoriye uymaktadır. Primer enfeksiyonun klasik klinik prezentasyonu sıklıkla 2-6 haftadan daha fazla devam eden yaygın, bilateral genital lezyonlar, uzak lezyonlar ve yorgunluk, letarji, ateş ve lenfadenopati gibi sistemik semptomların varlığı ile karakterizedir (5,24,25). Ancak primer enfeksiyonun sıklıkla asemptomatik seyredeceği unutulmamalıdır. Daha sık olarak orjinal genital herpes “ilk episod primer olmayan enfeksiyon” şeklinde daha doğru olarak sınıflandırılmaktadır. Bu hastalar zaten HSV tip 1’e karşı heterolog immün yanıya sahiptir. Klinik prezentasyon primer enfeksiyonun klasik şekline benzeyebilir veya hastalarda hiçbir semptom ya da lezyon izlenmeyebilir. Reküren salgınlar homolog HSV tipine (tip 2) karşı antikor varlığında ortaya çıkan enfeksiyonlar olarak tanımlanmaktadır. Reaktif enfeksiyonu olan kadınlar sıklıkla daha önce var olan klinik herpes enfeksiyonu ile uyumlu öykü vermektedir. Ancak diğer birçok hasta başlangıçta asemptomatik olarak enfekte olmakta ve latent enfeksiyon reaktif olana kadar genital lezyona ait herhangi bir öykü vermemektedir. Rekürenslerin yaklaşık %25’i lezyonlar herhangi bir ağrı veya diğer semptomlara neden olmadığı için hasta tarafından tanınmamaktadır.

D. Gebelikte HSV Enfeksiyonu

Gebe olmayan kadınlarda olduğu gibi gebelikte de HSV enfeksiyonu yaygın olarak görülmektedir. Gebe bir kadında genital herpes, gebe olmayan bir kadında olduğu gibi aynı benign ve “self-limited” yapıya sahiptir. Ancak, rekürens oranı gebe bir kadında daha yüksektir ve gestasyonel hafta ile birlikte artar. 1970’li yılların sonlarında reproduktif yaştaki kadınlarda HSV prevalansı beyaz ve zenciler için sırası ile %20 ve %50 olarak bildirilmiştir (26). Bu oran cinsel eğitimlerin HIV transmisyonunu azaltmak amacı ile güvenli cinsel ilişki önerdiği 1980’li yılların sonlarına doğru %35-60’lere kadar yükselmiştir (26). Bu bilgi genital HSV enfeksiyonun ABD’de oldukça yaygın olduğunu ortaya koymaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde de aynı bilgiler alınmaktadır (27).

Genital HSV enfeksiyonu öyküsü kadınların %75’inde gebeliğin herhangi bir döneminde atak oluşmaktadır, doğum anında atak oluşma riski ise %11-14’tür. Gebelik sırasında primer ilk episod genital herpesi olan bir kadında doğum anında atak riski %36’dır. Gebelik öncesinde genital herpesle sahip olan kadınlarda doğumda risk; yılda < 6 episod geçiren kadınlarda %13, yılda >6 episod geçiren kadınlarda ise %25 olarak bildirilmektedir (28). Primer enfeksiyon bazı olağan dışı vakalarda herpetik menenjit, hepatit veya dissemine herpesle yol açabilecek kadar şiddetlidir. İlk trimesterde spontan abortus oluşabilir, ancak herpesle bağlı embriyopati izlenmemiştir. Geç 2.

trimester ile 3. trimesterde preterm doğum, IUGR ve fetusa transplental geçiş gözlenmektedir.

Term sırasında gebe bir kadının genital traktusundan HSV ekskresyon prevalansı %0.3-%1 arasında değişmektedir (29). Neonatal HSV enfeksiyon oranı ise sadece 3500 canlı doğumda 1 olarak verilmektedir. Bu düşük oran fetusu potansiyel olarak yıkıcı bir etkiye sahip olan hastalıktan koruyan ciddi konak immün mekanizmalarının varlığını ortaya koymaktadır (30). Bu nedenle gebe bir kadından çocuğa HSV transmisyon oranı ile ilişkili faktörlerin ortaya konması oldukça ciddi bir öneme sahiptir.

Primer maternal enfeksiyon genital traktan yüksek konsantrasyonlarda uzamış virüs ekskresyonu ile ilişkilidir ki, bu fetus için artmış riski göstermektedir. Gerçekten bir çok prospektif çalışmada maternal primer enfeksiyon veya ilk genital enfeksiyon epizodunu takiben fetal enfeksiyon riski vajinal yolla doğan bebeklerde %33-50 arasında bildirilmektedir (31). Bunun aksine reküren enfeksiyon sadece birkaç gün süren viral ekskresyon ile ilişkilidir ve fetal enfeksiyon riski %3’den daha fazla değildir. Ancak yine de, reküren genital herpes enfeksiyonu olan kadınlar fetusun genital sekresyonlara maruz kalmasını önlemek amacı ile sıklıkla sezaryen ile doğurtulmaktadır. Bu nedenle reküren enfeksiyon geçirdiği bilinen kadınlarla, primer ya da ilk hastalık epizoduna sahip olan kadınlarda doğum şeklini içeren tedavi yönetleri tamamen farklı stratejiler içermektedir. Çiftlerin HSV serotip durumu gebe bir kadında yeni HSV enfeksiyonlarının gelişimi açısından en önemli risk faktörüdür. Çiftlerin serolojik tip açısından incelendiği bir çalışmada %27 oranında serotip uyumsuzluğu saptanmıştır. Bu oranın %10’unu HSV2 seropozitif erkek ile seronegatif gebe kadın oluşturmaktadır ve 8 çiftten 1 kadın HSV 2 serotipine dönüşmüştür (32).

E. Herpes Simpleks Virüsler ve Asiklovir

Asiklovir, HSV enfeksiyonuna sahip olan gebe kadınların tedavisinde uygulanmaktadır. Asiklovir [9-(2hidroksietoksi metil) guanin], 1974 yılında adenozin deaminazı inhibe eden antikanser ilaçların üretilmesi ile ilişkili bir program sırasında sentezlenmiştir.³³ Bir sıklık guanozin analogu olan asiklovirin in vitro olarak özellikle HSV ve VZV olmak üzere herpesvirüslere karşı antiviral aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır.³⁴ Virüs spesifik timidin kinaz enzimi asikloviri monofosfat derivetivine fosforile eder. Bu olay enfekte olmamış hücrelerde önemli ölçüde oluşmamaktadır. Asiklovir daha sonra sellüler enzimler aracılığı ile trifosfat derivetivine fosforile edilmektedir. Asiklovir trifosfat viral DNA polimeraz enzimini bağlayarak, DNA zincir terminatörü gibi görev yapar.^{33,34} Asiklovir HSV ile enfekte hücreler tarafından selektif olarak alındığı için, asiklovir trifosfat konsantrasyonu enfekte olmamış hücrelere göre enfekte

olmuş hücrelerde 40-100 kat daha fazladır. Ayrıca, viral DNA polimeraz enzimi asiklovir trifosfat enzimi için sellüler DNA polimeraz enzimine oranla 10-30 kat daha fazla afinite göstermektedir (33,34). Enfekte hücrelerde yüksek konsantrasyonda aktif trifosfat metabolitinin varlığına ek olarak viral polimeraz enziminin yüksek afinitesi normal konak hücrelerde asiklovirin oldukça düşük toksisiteye yol açmasına neden olmaktadır.

Asiklovir mükemmel bir güvenlik aralığına sahiptir ve iyi tolere edilmektedir (35). Asiklovirin major yan etkisi böbrek fonksiyonlarının bozulmasıdır. Asiklovirin yüksek doz bolus enjeksiyonu ilacın renal tübüllerde kristalizasyonuna neden olur. Nadiren akut tübüler nekroza, daha yaygın olarak da serum kreatinin düzeyinde reversibl yükselmeye neden olur. Dehidratasyon, daha önceden var olan böbrek yetmezliği ve yüksek asiklovir dozları renal toksisite için risk faktörleridir. Herpes zoster için yüksek dozlarda asiklovir alan hastaların %50'sinde bir miktar serum kreatinin yükselmesi izlenmektedir (36). Başka çalışmalarda daha düşük oranlarda renal yetmezlikten bahsedilmektedir. İntravenöz asiklovir uygulanmasını takiben SSS toksisitesi bildirilmiştir (37). Yeni doğanda iv asiklovir toksisitesi bildirilmemiştir, ancak oral asiklovir ile nötropeni ilişkisi bildirilmiştir (38).

Asiklovir bir nükleosid analogu olduğundan hem viral hem de konak hücre DNA'sına entegre olabilir. Potansiyel karsinojen, mutajen ve teratojen etkileri yaygın olarak çalışılmıştır. Asiklovirin insanlarda karsinojen olduğunu gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Bazı hayvan çalışmalarında normal dozların 30 katında asiklovirin ekstremiteler-tomurcuk esylerinde teratojen olabileceği gösterilirken, başka hayvan çalışmalarında asiklovirin teratojenik olmadığı bildirilmiştir (35). Asiklovir Ames testinde belirgin mutajen etki göstermemiştir, ancak kafeine benzer şekilde kromozomal mutajenik olayları indüklediği gösterilmiştir (39). Asiklovirin gebelikte kullanım güvenilirliğinin ortaya konması ve prenatal dönemde tüm oral asiklovire maruz kalımlar ile ilişkili bilgi elde etmek amacıyla bir "Acyclovir in Pregnancy Registry" oluşturulmuştur. Çalışma 1129 kadını kapsamaktadır. 712 infant ilk trimesterde, 241 infant 3. trimesterde asiklovire maruz kalmıştır. Monitorize edilmiş total gebelik sayısı oldukça düşük olsa da, anne veya fetus için anlamlı bir gösterilmemiştir (40). Ayrıca yanlışlıkla yüksek doz asiklovir alan infantlarda ters bir etki saptanmamıştır (41). Asiklovirin gebelikteki güvenilirliği bu nedenle, ilacın selektif bazı durumlarda kullanılmış olması gerçeğine rağmen, tartışmasız olarak ortaya konabilmiş değildir. Asiklovirin plasentayı geçerek, amniyotik sıvıda konsantrasyon olması nedeni ile fetusta renal toksisiteye neden olabileceği gerçeği ile ilişkili geçerli şüpheler bulunmaktadır, ancak kanıtlanabilmiş değildir. Ancak bu yüksek konsantrasyon asendan enfeksiyona karşı virusidal bir bariyer oluşturarak fetusu korumaktadır (42).

F. Viral Dökülme (Shedding)

Duyarlı partnerin virüs tarafından enfekte olmasına neden olan viral "shedding" herpes enfeksiyonunun gelişimi sırasında herhangi bir dönemde izlenebilir (43). Birçok kişi transmisyonun ilk episod veya rekürren enfeksiyon varlığında, sadece lezyon var ise oluşabileceğini düşünmektedir. Viral ekskresyon karıncalanma, sızlanma, yanma, kaşıntı ve ağrı gibi semptomların veya diğer nöraljilerin izlendiği prodromal dönemde de oluşabilir (44). Ancak yine de, görülebilir bir lezyonun veya prodromal semptomların yokluğunda da (<%1 gün) oluşabileceği öne sürülmektedir (yılıda 3 gün) (45). Ancak talihsiz bir şekilde doktorların bir çoğu görülebilir lezyon olmadığı anlarda korunmasız seksüel ilişkinin viral bulaşmayı etkilemeyeceği konusunda hastalarını yanlış bilgilendirmektedir.

Asemptomatik viral dökülme primer enfeksiyon, ilk episod primer olmayan enfeksiyon ve reaktif enfeksiyon sırasında oluşabilmektedir. Tanım olarak "asemptomatik viral shedding", klinik lezyon veya semptom yokluğunda oluşan virüs dökülmesi olarak kabul edilmektedir. İlk enfeksiyonu takiben asemptomatik viral "shedding" %1 oranda oluşmaktadır ve 24-36 saat kadar sürer (enfeksiyondan sonraki ilk aylardaki günlerin yaklaşık olarak %5'inde). Asemptomatik olarak virüs döken hastaların %80'inden daha fazlasında daha önce klinik olarak farkedilen bir enfeksiyonun olmaması dikkat çekicidir (25).

Duyarlı partnerin virüs tarafından enfekte olmasını engellemek amacıyla sürekli kondom kullanımı önerilmektedir. Bu özellikle duyarlı partner gebe ise önerilmektedir. Aslında gebelik sırasında virüs gebelik dışındaki gibi davranmaktadır. Ancak gebeliğin hormonal değişikliklerinin gebenin virüse karşı duyarlılığını artırabileceği ve enfeksiyonun gebe kadında daha şiddetli seyredebileceği de öne sürülmektedir (46).

HSV 2 seropozitif erkek partner gebe kadın için ciddi bir genital enfeksiyon kaynağıdır. Genital enfeksiyonu olan erkek bir hastadan HSV 2 seronegatif kadına enfeksiyon geçiş oranı %10-20 oranındadır.³² Seronegatif bir gebeye HSV geçişini önlemek amacıyla kullanılan stratejiler arasında yer alan kondom rutin olarak önerilse de %100 güvenilir değildir. Seksüel partnerin süpresif asiklovir tedavisi hem semptomatik hem de asemptomatik rekürrens oranını azaltabilir. Ancak, yine de asiklovir süpresif tedavisine rağmen rekürrenlerin oluştuğu gösterilmiştir (47).

G. Neonatal Enfeksiyon

Herpes simpleks virüsün en korkulan sonucu neonatal herpes enfeksiyonudur. Ancak inisidans düşüktür. Oranlar ABD'de 100,000 canlı doğumda 50, İngiltere'de 100,000 canlı doğumda 3, İsveç'te ise 100,000 canlı doğum 6 olarak verilmektedir (48). Tedavi yapılmaz ise dissemine

enfeksiyona sahip olan infantların %50-80'i ölecek, yaşayan infantların ise %40'ı persistan oküler enfeksiyona sahip olacaktır. Neonatal herpes enfeksiyonu infantın canlı virüs ile temasta bulunması ile oluşmakta ve lokalize enfeksiyon, santral sinir sistemi enfeksiyonu veya generalize enfeksiyon şeklinde görülebilmektedir. Genel olarak bu temas doğum kanalı aracılığı ile intrapartum dönemde oluşmaktadır. İlk genital HSV atağının doğuma yakın bir dönemde görüldüğü hastalarda neonatal geçiş oranı en yüksek düzeydedir. Ancak, birçok vaka orolabial herpes, "herpetic whitlow" ve diğer bölgelerdeki lezyonlar aracılığı ile doğumdan sonra virüsü almaktadır. Ayrıca infantlar inutero olarak da serviks ve vulvadan asendan enfeksiyon aracılığı ile veya transplasental olarak enfeksiyonu alabilir. Her ikisi de primer enfeksiyon sırasında, ilk viral salgın ile ilişkili yüksek lokal ve sistemik viral yük nedeni ile, daha sık oluşmaktadır. Ancak şanssız bir şekilde neonatal bulaşma özellikle primer enfeksiyon sırasında gözlenen asemptomatik viral "shedding" sırasında da oluşabilmektedir.

Vajinal olarak gerçekleştirilen bir doğumda neonatal enfeksiyon oranları ilk epizoda enfeksiyona ait lezyon var ise (primer veya nonprimer) %50, ilk epizod enfeksiyon asemptomatik ise %33, reküren enfeksiyon varlığında %4, lezyon veya semptom yok ise %0.04 olarak bildirilmektedir (29).

H. Gebelikte Herpes ve Doğum Şekli

1970'lerin sonları ile 80'li yıllarda genital herpes enfeksiyonu olan asemptomatik kadınlardan en son haftalarda kültürler alınır, pozitif ise sezaryen ile doğum önerilirdi. Ancak, doğum öncesinde alınan haftalık kültürler ile doğum anında hangi gebenin asemptomatik olarak virüs döktüğü belirlenmemektedir. Ancak daha sonra ilginç bir şekilde, gebelik öncesindeki haftalarda asemptomatik olarak virüs döken hastaların hiçbirinin doğum anında virüs dökmemediği, doğum anında virüs döken gebelerden ise hiçbirinde daha önceki kültürlerin pozitif olarak saptanmadığı izlenmiştir.

Gebelikte asemptomatik viral shedding insidansı gebelik dışı bir dönemden farklı değildir. Virüs asemptomatik kadınların %1'inde doğum sırasında genital traktustan elde edilebilir. Genital herpes enfeksiyonu olan kadınlarda "viral shedding" olayı %51 oranda subklinik olarak gerçekleşir. HSV 1 ile enfeksiyon var ise hastaların %33'üne "viral shedding" asemptomattır. HSV 2 ile enfekte kadınların %2'si virüs dökerken, HSV 1 ile enfekte olan kadınlarda bu oran %0.7'dir. HSV 2 serolojisine sahip olan kadınların sadece %20'si semptomattır. Bu hastaların %60'ı HSV enfeksiyonu ile ilişkili bulgulara sahiptir. Ancak, hastalar bu konuda

eğitilmez ise bunların HSV ile indüklenmiş semptomlar olduğunu fark edemeyebilirler.

Doğum şekli ile herpes enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi belirleyebilmek için viral dökülme olayını tam olarak ortaya koymak gerekmektedir. Viral dökülme klinik enfeksiyonun erken günlerinde sıklıkla da prodromal dönemde gerçekleşir, tipik olarak enfeksiyon bitiminden önce durur ve lezyon epitelize olduktan sonra yeni bir reaktivasyon olmadıkça devam etmez (25). Klinik enfeksiyon sonrası asemptomatik "viral shedding" incelendiğinde primer enfeksiyonu takip eden ilk birkaç ayda viral shedding olasılığı %4-5 kadardır. Daha sonra %1-2'ye kadar düşer. Viral dökülme epizodları tipik olarak 24-48 saat gibi kısa sürelidir (49). Asemptomatik dökülme epizodları normalde oldukça nadirdir ve klinik rekürens döneminde semptomaların oluşumundan önceki 7 gün içinde siktir. Asemptomatik dökülme epizodlarında virüs sayısı klinik olarak belirgin enfeksiyona oranla çok daha azdır. Gerçekten, reküren herpes enfeksiyonları sırasında maternal antikorların plasental geçişi nedeni ile %3 dolaylarında fetal koruma sağlanmaktadır (4). Lokalize enfeksiyon asiklovir ile tedavi edildiğinde survival oranları %90 dolaylarındadır.

Sonuç olarak lezyon iyileşmeden önce viral dökülme durmaktadır, asemptomatik reaktivasyon sıklığı oldukça düşüktür, asemptomatik reaktivasyonda viral titre oldukça düşüktür ve HSV Ig G plasentayı geçerek fetal koruma sağlamaktadır. Bu bilgiler ışığında HSV enfeksiyon öyküsü olan ancak, görülebilir lezyonu olmayan kadınlarda vajinal yol ile doğan bir infantta neonatal herpes enfeksiyonu gelişme riskinin oldukça düşük olacağını söylemek olasıdır. 1988 yılında American Collage of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) herpes için doğum önerilerinde bulunmuştur. Hasta doğum için geldiğinde belirli genital lezyon veya ilişkili prodromal semptomlar var ise membranların ne zaman rüptüre olduğuna bakılmaksızın sezaryen doğumu, görülebilir lezyon, ve prodromal semptomlar yok ise vajinal doğum önerilmektedir (25,29). Bu öneriler sonrasında genital herpes öyküsü olan kadınlarda sezaryen ile doğum oranları %50'den %17'ye kadar düşmüştür, ancak neonatal herpes oranlarında artış saptanmamıştır. Reküren enfeksiyon nedeni ile sezaryen yapılan bir çok hasta, aslında bu hastalarda viral "shedding" insidansı düşük olduğundan gerçek anlamda gereksiz yere abdominal yol ile doğurtulmuştur. Ayrıca, abdominal olarak doğurtulan infantların %3'ünde sezaryen neonatal geçişi önleyememektedir (50).

I. Gebelikte Herpes ve Antiviral Tedavi

Kullanılan mevcut ilaçlar asiklovir, famsiklovir ve valasiklovirdir. Kullanılan ilaçlar ile geçerli bir takım sorular vardır; ilaçlar doğum anındaki klinik rekürenslerin

süpresyonunda etkin midir? Olası mutajenite ve teratojenite oranları nedir? Asiklovir kullanımı sırasında tam anlamı ile ne olmaktadır? Bazı araştırmacılar klinik reaktivasyonların asiklovir tedavisi ile birlikte asemptomatik viral dökülmeye dönüştüğünü belirtmektedir. Eğer bu gerçekleşiyor ise asiklovir süpresyonu vajinal bir doğumda fetusun HSV'ye maruz kalma olasılığını arttıracaktır. Asiklovir semptomatik rekürens oranını azaltarak sezaryen insidanında azalma oluşturmaktadır mıdır? İlk klinik çalışmalarda asiklovir süpresyonunun semptomatik rekürensleri azaltmakta birlikte, asemptomatik "viral shedding" üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (11). Ancak yeni yeni klinik çalışmalarda asemptomatik viral dökülmeyi de azalttığına yönelik bulgular elde edilmiştir (51). Süpresif asiklovir tedavisi yılda >6 reaktivasyon gösteren hastalarda rekürens sıklığını düşürmektedir. Bu tedavi doğum anındaki rekürens riskini azaltmak ve böylece de sezaryen oranını düşürmek amacı ile önerilmektedir (11). Özellikle gebelik sırasında ilk kez genital herpes enfeksiyonu geçiren kadınlarda doğum anında klinik rekürens insidansı ve sezaryen gereksinimi asiklovir tedavisi ile azalmaktadır (52). Gebelik öncesi dönemde genital herpes enfeksiyonu geçiren kadınlarda asiklovir süpresyon tedavisinin yararı şüphelidir. Bulgular doğum anında semptomatik reaktivasyonların azaldığını göstermekle birlikte (%50) randomize çalışmalardaki hasta sayıları istatistiksel bir sonuç çıkarmak için yetersizdir (53).

J. Asiklovir Tedavisi "Cost Effectivite" midir?

Gebeliğin son birkaç haftasında genital herpes enfeksiyon öyküsü olan bütün gebeleri asiklovir ile tedavi etmek gerekli midir?

Klinik olarak belirgin genital herpes öyküsü olan tüm kadınlara gebeliğin son bir kaç haftasında süpresif asiklovir tedavisi uygulayarak doğum anında sadece lezyon saptanan hastalar için sezaryen yapmayı içeren bir tedavi politikası, asiklovir tedavisi uygulamadan sezaryenin gerçekleştirildiği bir politikaya göre daha "cost-effective" bulunmuştur (54,55). Ayrıca, doğum anında rekürens lezyonlar için asiklovir tedavisi ile birlikte sezaryen uygulamak, sadece sezaryen uygulamasını içeren politikaya göre neonatal herpes insidansını daha fazla azaltmaktadır. Rekürens genital lezyonların varlığında süpresif asiklovir tedavisi ile birlikte vajinal doğum, asiklovir süpresyon tedavisi uygulamadan sezaryen ile gerçekleştirilen doğuma göre daha "cost-effective"dir (55). Yaygın genital rekürens herpes hastalığı olan kadınlarda, ilk kez hastalık geçirdiği kanıtlanmış olan hastalarda ve primer enfeksiyonu olan kadınlarda profilaksi düşünülmelidir (enfeksiyon oranı %50'dir). Önerilen doz gebeliğin 37-38. haftalarından başlayarak 800-1200 mg/gün po olarak önerilmektedir (56).

K. İnvazif Girişimler

Doğum anında rekürens enfeksiyon saptanır ise

invaziv girişimler kesinlikle önerilmez. Ancak, fetal skalp monitorizasyonu yapılsa dahi rekürens enfeksiyon varlığında neonatal enfeksiyon riski düşüktür. Skalp monitorizasyonu doğum sırasında rekürens genital HSV enfeksiyonu var ise de önerilmez. Yaygın genital rekürens herpes hastalığı olan kadınlarda, ilk kez hastalık geçirdiği kanıtlanmış olan hastalarda ve primer enfeksiyonu olan kadınlarda profilaksi düşünülmelidir (enfeksiyon oranı %50'dir). Önerilen doz gebeliğin 37-38. haftalarından başlayarak 800-1200 mg/gün po olarak önerilmektedir (56).

L. Diğer İlaçlar

Valasiklovir: Asiklovirin öncül formudur ve vücutta %100 asiklovire dönüşür. Bu formülasyonun avantajı daha düşük dozlarda daha yüksek asiklovir etkinliğinin elde edilebilmesidir

Pensiklovir ve Famsiklovir: Famsiklovir pensiklovirin öncül formudur. Asiklovirden daha uzun hücre içi yarılanma ömrüne sahiptir. Gebelikte asiklovir ile benzer etkinliğe sahiptir. Ancak gebelikte güvenilirlik ile ilişkili kapsamlı veri yoktur. Uzun yarılanma ömrü nedeni ile fetus doğumdan önce yeterli fetal terapötik değerlere ulaşılır ise fetal neonatal hastalığın tedavisi için kullanılabilir.

Topikal İlaçlar

Topikal ilaçlar da denenmiş ancak herpes salgınlarını önlemede yeterli kadar etkin bulunmamıştır. Trifluridine (viroptic %1) topikal oftalmolojik preparattır. Pensiklovir %1 ve asiklovir %5 herpes labialis tedavisinde kullanılan topikal preparatlardır. Rekürens herpes labialisin önlenmesinde en etkin olanı %1'lik pensiklovirdir. Rekürens genital herpes enfeksiyonları için bir sitozin monofosfat analogu olan cidofovir ile ilişkili çalışmalar umut verici bir şekilde devam etmektedir.

M. Aşılar

Yıllardır çalışmalar devam etmektedir, ancak yararı gösterilememiştir. HSV'ye karşı ümmün yanıt komplikedir ve virüs kazanımı ve hastalık rekürens ile ilişkili olaylar sadece immün mekanizmalar ile açıklanamamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Banks TA, Rouse BT. Herpes Viruses: Immune Escape Artists? Clin Infect Dis 1992;14:933.
2. Corey L, Spear PG. Infections with herpes simplex virus. N Eng J Med 1986;314:686, 749.
3. Kohl S. Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. Clinics in Perinatology. 1997;24(1):129.
4. Fleming D, McQuillan GM, Johnson RE. Herpes simplex virus type II in United States, 1976 to 1994. N Eng J Med 1997;337:1105.
5. Benedetti J, Corey L, Ashley RL. Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection. Ann Intern Med 1994;121:847.

6. Kinghorn GR. Epidemiology of Genital Herpes. *J Int Med Res* 1994;22(suppl 11):14A.
7. Leib DA, Bogard CL, Kosz-Vnenchak M. A deletion mutant of the latency associated transcript of herpes simplex virus type 1 reactivations from the latent state with reduced frequency. *J Virol* 1989;63:2893.
8. Mertz GJ, Benedetti J, Ashley R. Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. *Ann Intern Med* 1992;116:197.
9. Kohl S. Role of antibody-dependent cellular cytotoxicity in defense against herpes simplex virus infection. *Reviews of Infectious Diseases* 1991;13:108.
10. Nadelman CM, Newcomer VD. Herpes Simplex Virus Infections. *Postgraduate Medicine* 2000;107(3):189.
11. Straus SE, Seidlen M, Takiff H. effects of acyclovir treatment on symptomatic and asymptomatic virus shedding in recurrent genital herpes. *Sex Trans Dis* 1989;16:107.
12. Cone RW, Hobson AC, Palmer J. Extended duration of herpes simplex virus DNA in genital lesions detected by polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1991;164:757.
13. Cone RW, Hobson AC, Brown Z. Frequent detection of genital herpes simplex virus DNA by polymerase chain reaction among pregnant women. *JAMA* 1994;272:792.
14. Brown Z, Dudley M, Habif T. Audio forum on herpes simplex virus: patient counseling. *Scientific Exchange. Inc*, Nov 1996.
15. Prober CG, Corey L, Brown ZA. The management of pregnancies complicated by genital infections with herpes simplex virus. *Clin Infect Dis* 1992;15:1031.
16. Benedetti J, Zeh J, Selke S, Corey L. Frequency and reactivation of nongenital lesions among patients with genital herpes simplex virus. *Am J Med* 1995;98:237.
17. Tayal SC, Patmann RS. High prevalence of herpes simplex virus type 1 in female anogenital herpes simplex in New Castle upon Tyne 1983-92. *Int J STD AIDS* 1994;5(5):359.
18. Ishiguro T, Ozaki Y, Matsunami M, Funakoshi S. Clinical and virological features of herpes genitalis in Japanese women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982;61:173.
19. Nilsen A, Myrmel H. Changing trends in genital herpes simplex infection in Bergen, Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:693.
20. Corey L. The current trend in genital herpes. *Progress and prevention. Sex Transm Dis* 1994;21(suppl):538.
21. Gibson JJ, Hornung CA, Alaxander GR, Lee FK, Potts WA, Nahmias AJ. A cross-sectional study of herpes simplex virus types 1 and 2 in college students: occurrence and determinations on infection. *J Infect Dis* 1990;162:306.
22. Gagnon JH, Simon WS. The sexual scripting of oral genital contacts. *Arch Sex Behav* 1987;16(1):1.
23. Habif TB. *Clinical Dermatology*, 3d ed. Mosby-Year Book, 1996:306.
24. Maccato M. Herpes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:869.
25. Prober CG. Herpetic vaginitis in 1993. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:177.
26. Johnson RE, Nahmias AJ, Magder LS. A seroepidemiologic survey of the prevalence of herpes simplex virus type 2 infection in the United States. *N Eng J Med* 1989;321:7.
27. Nahmias AJ, Lee FK, Bechman-Nahmias S. Seroepidemiological and sociological patterns of herpes simplex virus infection in the world. *Scand J Infect Dis* 1990;69:19.
28. Frenkel LM, Brown ZA, Bryson YJ. Clinical reactivation of herpes simplex type 2 in infection in seropositive women with no history of genital herpes. *Ann Intern Med* 1993;118:414.
29. Brown ZA, Benedetti J, Ashley R. Neonatal herpes virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor. *N Eng J Med* 1991;324:1247.
30. Kimberlin DW, Kimberlin DF, Whitley RJ. The treatment, management and prevention of neonatal herpes simplex virus infections. In Stanberry L (ed): *Perinatal HSV infections*. Sussex, UK, John Wiley&Sons, 1996:209.
31. Whitley RJ, Kimberlin DW. Treatment of Viral Infections During Pregnancy and Neonatal Period. *Infectious In Perinatology* 1997;24(1):267.
32. Kulhanjian JA, Soroush V, Au DS. Identification of women at unsuspected risk of primary infection with herpes simplex virus type 2 during pregnancy. *N Eng J Med* 1992;326:916.
33. Schaeffer HJ, Beauchamp L, deMiranda P. 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine activity against viruses of the herpes group. *Nature* 1978;272:583.
34. Elion GB, Furman PA, Fyfe JA. Selectivity of action of an antiherpetic agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977;74:5716.
35. Dorsky DI, Crumpacker CS. Drugs five years later: Acyclovir. *Ann Intern Med* 1987;107:859.
36. Bean B, Aepli D. Adverse effects of high dose intravenous acyclovir in ambulatory patients with acute herpes zoster. *J Infect Dis* 1985;151:362.
37. Wade KC, Meyers JD. Neurologic symptoms associated with parenteral acyclovir treatment after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1983;98:921.
38. Kimberlin D, Powell D, Gruber W. Administration of oral acyclovir suppressive therapy following neonatal herpes simplex virus disease limited to the skin, eyes, and mouth. Results of a phase I/II trial. *Pediatr Infect Dis* 1996;15:247.
39. Gnann JW, Barton NH, Whitley RJ. Acyclovir: developmental aspects and clinical applications. *Evaluations of new drugs. Pharmacotherapy* 1983;3:275.
40. Andrews EB, Tilson HH, Hurin BA. Acyclovir in Pregnancy Registry. An observational epidemiological approach. *Am J Med* 1988;85(suppl 2A):123.
41. Mc Donald LK, Corey L, Mendelmann PM, Opheim KE. Lack of toxicity in two cases of neonatal acyclovir overdose. *Pediatr Infect Dis* 1989;8:529.
42. Kimberlin DF, Weller S, Andrews WW. Valaciclovir pharmacokinetics in late pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:S12.
43. Mertz GJ, Schmidt D, Jourden JL. Frequency of acquisition of first episode genital infection with herpes simplex virus from asymptomatic source contacts. *Sex Transm Dis* 1985;12:33.
44. Mertz GJ, Benedetti J, Ashley R. Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. *Ann Intern Med* 1992;116:197.
45. Prober GC. Herpetic vaginitis in 1993. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:177.
46. Whaley KJ, Barratt ZA, Zeitlin L. Nonoxynol-9 protects mice against vaginal transmission of genital herpes infections. *J Infect Dis* 1993;168:1009.
47. Starus SE, Takiff HE, Seidlin M. Suppression of frequently recurring genital herpes. Placebo-controlled double blind trial of oral acyclovir. *N Eng J Med* 1984;310:1545.
48. Mindel A, Taylor J, Tideman RL. Neonatal herpes prevention: a minor public health problem in some communities. *Sex Transm Inf* 2000;76:287.
49. 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;116:433.
50. Roberts SW, Cox SM, Dax J, Wendel GD, Leveno KJ. Genital herpes during pregnancy: no lesions, no cesarean. *Obstet Gynecol* 1995;85:261.
51. Wald A, Zeh J, Barnum G, Davis LG, Corey L. Suppression of subclinical shedding of herpes simplex virus type 2 with acyclovir. *Ann Intern Med* 1996;124:8.

52. Scott LL, Hollier LM, Jackson GL, Sanchez PJ, Blaum A, Wendel GD. Acyclovir suppression to prevent cesarean delivery after first episode genital herpes simplex infection. Am J Obstet Gynecol 1998;178:S21.
53. Brocklehurst P, Kinghorn G, Carney O. A randomized placebo-controlled trial of suppressive acyclovir in late pregnancy in women with recurrent genital herpes infection. Br J Obstet Gynecol 1998;105:275.
54. Scott LL, Alexander JA. A cost comparison of acyclovir suppression versus no medical therapy for recurrent genital herpes in pregnancy. Am J Perinatol 1998;15:57.
55. Randolph AG, Hartshorn RM, Washington AE. Acyclovir prophylaxis in late pregnancy to prevent neonatal herpes: a cost effective analysis. Obstet Gynecol 1997;88:603.

56. Frenkel LM, Brown ZA, Bryson YJ. Pharmacokinetics of acyclovir in term human pregnancy and neonate. Am J Obstet Gynecol 1991;164:569.

Geliş Tarihi: 13.12.2002

Yazışma Adresi: Murat SÖNMEZER
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ANKARA
msonmezer@hotmail.com