

## HERPES SIMPLEX VIRUS (HSV) İNFEKSİYONLARINDA KLİNİK TANI, TEDAVİ VE KORUNMA

Lügen CENGİZ\*, A.Tevfik CENGİZ\*\*, Mehmet KIYAN\*\*, Şahin UĞUREL\*\*, M.Murat AKSOY\*\*

*Anahtar Kelimeler: Herpes simplex virus, infeksiyon*

*Key Words: Herpes simplex virus, infection*

### ÖZET:

Bu yazıda, Herpes simplex virus (HSV) infeksiyonları üzerinde durulmuş ve primer infeksiyon, latent infeksiyon, asemptomatik virus atılımı ile rekürrens bulguları gözden geçirilmiştir. Bu arada akut gingivo-stomatit, keratokonjontivit, vulvovajinit ve neonatal formları kliniği özetlenmiş, tedavi ve korunma prensipleri açıklanmıştır.

### SUMMARY:

#### Clinical Diagnosis, Treatment and Prevention in Herpes Simplex Virus (HSV) Infection

In this article, Herpes simplex virus (HSV) infections are emphasized Primary infections, latent infections, spreading of the virus by asymptomatic patients and findings of recurrence are looked over. Meanwhile, clinical findings of gingivostomatitis, keratoconjunctivitis, vulvovaginitis and neonatal forms are summarized, principles of treatment and prevention are defined.

### GİRİŞ:

Herpes Simplex virusu (HBV), oral yolla veya cinsel ilişki ile yayılan, bulaşıcı viral infeksiyonlardan sorumludur. Bu virusların sebep olduğu hastalıklar, minör infeksiyonlar ve soğuk duyarlılığından, ölümcül ensefalite kadar değişir (1,2,3). HSV infeksiyonunun en göze çarpan özelliği, virusun insanda latent duruma geçme eğilimi ve düzensiz aralıklarla aktivitesini tekrarlamasıdır. HSV infeksiyonları çoğunlukla deri ve müköz membranlar (göz, ağız, boğaz, genital organlar)'daki çatlakların virusla kontaminasyonu sonucu oluşur. Serumda antikor bulunmasına karşın, ateş, travma, heyecan ve menstürasyon gibi faktörlerin etkisi ile infeksiyon yeni-

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D, Prof Dr.

\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji A.B.D, Prof, Dr.

den ortaya çıkar (4,5). Hayatın 1. yılında anneden geçen antikorlar HSV infeksiyonlarına karşı kısmi bağışıklık sağlar, bu pasif bağışıklığın kaybindan sonra HSV-1 infekte şahsın tükürüğü ile bulaşır (2,6). Bir ailede HSV-1 infeksiyon prevalansı, ailenin sosya-ekonomik koşullarıyla yakından ilişkilidir. Yüksek sosyo-ekonomik koşullarda yaşayan çocuklarda bu oran %30-50 iken, düşük sosyo-ekonomik koşullarda yaşayan çocuklarda prevalans %100'e yaklaşır. Ancak HSV-1 primer infeksiyonlarının %90'ı asemptomatiktir. Çocukluklarında HSV infeksiyonuna yakalanmayanlar, ileride daha fazla hastalığa yakalanma olasılığına sahiptir (6,7,8).

Primer infeksiyon genellikle herpetik gingivostomatie şeklindedir. Ağızın müköz membranı ile mukoza ve derinin birleşme yerinde birçok vezikül bulunması ile karakterizedir. Genital lezyonlar, vücudun diğer yerlerinde bulunan HSV-1'in otoinokülasyonu ile oluşabilir. Fakat daha çok cinsel temas sonucunda HSV-2'nin serviks veya penise implantasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Derideki veziküllerde intranükleer inklüzyon cisimcikleri (Lipchütz cisimcikleri) gözlenir. Epidemiyolojik çalışmalarla HSV-2 nötralizan antikorlarına adolesan öncesi dönemde rastlanmadığı, adolesan ve genç erişkinde cinsel ilişkiyle hızla arttığı kanıtlanmıştır. Cinsel ilişki ve partner sayısını artmasıyla, riskde artmaktadır. İnfeksiyon bir kez kazanıldıktan sonra, ömür boyu süreciğinden, bulaştırıcı rezervuar sürekli artmaktadır (9,10), HSV-2 hastaların %75'inde başlangıçta asemptomatik bir zaman görülür (11). Amerika Birleşik Devletleri (USA)'nda HSV-2 infeksiyonları genellikle cinsel ilişki ile sonradan kazanılır, HSV-1 infeksiyonları böyle değildir. Ancak HSV-2 rezervuarlarının az olduğu bölgelerde genital herpes infeksiyonlarının büyük bir bölümünde HSV-1 sorumludur. USA'da genital herpes infeksiyonlarının %70-90'ından HSV-2 sorumlu iken, Edinburg'da primer genital infeksiyonların %61'inden HSV-1 sorumludur. Tokyo'da %89 oranında görülür (2). HSV-1 ve HSV-2 aynı dermatomdan izole edilebilir (3).

Virusla karşılaştıktan 2-26 gün (ortalama 6-8 gün) sonra semptomatik primer klinik infeksiyonlardan %15 oranında HSV-2 sorumludur. Kalan %75 HSV-2 hastalarında primer klinik belirti görülmez. Primer infeksiyonda semptom olup olmadığı ile ilişkisiz olarak virus parçacıkları uygun bir gangliyona ulaşana kadar, afferent sinirler boyunca ilerlerler. Viruslar, oral infeksiyonlarda trigeminal gangliyonlara, genital infeksiyonlarda sakral gangliyonlara göç ederler. Birkez alındıktan sonra, hastalar virüsü ömür boyu taşırlar. Bazı hastalarda virus tükürük ve genitaler yoluyla atılmaya başladığında, zaman zaman, subklinik reaktivasyonlar görülür. Virus konak gangliyonlarda reaktive olursa, tekrarlayan klinik belirtiler ortaya çıkar (10,12,13,14,15).

**Herpes virus infeksiyonlarının 4 klinik evresi vardır:**

**a- Primer infeksiyon:** Virus deriden veya müköz membranlardan geçerek, vücuda girdiği şahısta nötralizan antikorlar yoksa, o şahıs virusa duyarlıdır. HSV-2 infeksiyonlarının %25'inde uzun süren, şiddetli semptomlu faz ortaya çıkar. Hastaların %75'inde ise subklinik veya asemptomatik primer faz görülür. Asemptomatik infeksiyon HSV-1 için %90 oranındadır. Semptomatik primer fazdaki hastalar 14 gün

içinde infeksiyöz hale gelirler ve 2-6 haftada semptomlar görülür (1,2,16,17,18,19,20).

b- Latent dönem: Virus, konağa girdikten sonra gangliyone göç etmeden lokal olarak çoğalır, göç 48 saat içinde başlar. Viral antikor titresi ancak göçten sonra yükselmeye başlar. Bu latent faz asemptomatiktir (2,7,8).

c- Asemptomatik virus atılımı: Değişken latent periyodu takiben, bazı hastalar, aralıklı olarak kendilerinde semptom görülmezsizin akti virüs parçacıkları çıkarırlar. Böyle bir yerde tükürük, üretra, serviks veya meniden pozitif herpes kültürleri elde edilir. Asemptomatik virus atılımı, çalışan kadınların %2-10, erkeklerin %2-15'inde görülmüştür (3,8,17,21).

d- Tekrarlama: Herpes ile infekte hastaların yarısı, semptomatik tekrarlamalara maruz kalmaktadır. Tekrarlamaların sıklığı, değişkendir. Bir ay veya bir sene içinde, birkaç tekrar görülebilir. Hastalar primer herpes infeksiyonlarında 14, tekrarlamalarda 7 gün virus çıkarırlar (2,8,11,13,15,17,21,22).

Herpes simplex virus infeksiyonlarının klinik formları:

1- Akut herpetik gingivostomatit: Yanak mukozası, dil, yumaşak damak ve dudaklarda lezyonlar mevcuttur.

2- Herpes labialis,

3- Keratokonjonktivitis (Kornea iltihabı)

4- Virütik dermatozlar,

5- Vulvovajinitis: Bu klinik tablonun %70-90'ı HSV-2 ile oluşmaktadır. HSV-1 ancak olguların %10-30'undan sorumludur ve oral-genital temas sonucu meydana gelir.

6- Meningoensefalit ve ensefalit: Herpetik ensefalit lokalize veya dissemine herpesreste görülebilir. Dissemine hastalığı olanların %50'sinde santral sinir sistemi tutumu vardır. Veziküller deri lezyonları ve mukoza lezyonları olan yeni doğanlarda ensefalitin mortalitesi daha düşüktür (6,7,10,23). Primer infeksiyonla birlikte ağır klinik gidişli olguların %10 kadarında, kendiliğinden geçen, viral menenjit görülebilir (24).

7- Neonatal infeksiyonlar, intrauterin infeksiyonlar meydana gelmekte ise de, daha çok bebekler virüsü annenin infekte doğum kanalında geçerken veya kısa bir süre önce annenin genital infeksiyonunun retrograd yayılımı ile almaktadır (25,26,27,28). Semptomatik olsun veya olmasın primer infeksiyon neonatal olarak ters etki yapar. Eğer gebeliğin ilk 20 haftasında yakalanmışsa ölü doğum, spontan abortus ve kenjenital malformasyonlarda artışlar olur. Primer herpes 3. trimesterde olursa erken doğum (prematürite) görülür (16,29).

Genital herpes infeksiyonlarının %25'i primer infeksiyon şeklindedir ve semptomlar kadınlarda daha şiddetlidir. 2-26 günlük bir inkübasyondan sonra genital organlarda yanma hissi, sonra kızarma ve şişme meydana gelir. Baş ve sırt ağrısı, yaygın artralji, ateş, ebdimunel ağrı, genel kırgınlık hali vardır. Hemen hemen bütün kadınlarda disüri vardır. İdrar yapma ağrı ve acı verdiği için istemli olarak veya

mesanede bulunan herpetik veziküller nedeniyle mekanik olarak idrar tutulması olur. Daha az sıklıkla virusun otonom sinir sistemine girmesiyle de tutulma olabilir. İnguinal adenopati vardır. Lezyonlar labia major, minorda, kasıklarda, vajinal mukazada, serviks ve perianal bölgede görülür. Erkek hastalarda da peniste ve üretral kanalda izlenir (1,8,10,16,17,19,30). Kadınlarda veziküllerle beraber çok bol mukoid vajinal akıntı olur. Mantarlar veya sekonder bakteriyel infeksiyonlar, birinci hafta sonunda gelişir (3,11). Kadın ve erkeklerdeki veziküller yerlerini derin ülserlere bırakabilir. Kuru bölgelerde ise kuruyarak, kabuklanır. Primer semptomatik herpes infeksiyonlarında 1. hafta çok şiddetli poliradikülitis tablosu meydana gelir. Virus afferent sinirler boyunca göç eder. Üretral gangliyonlara ulaşarak, burada ömür boyu kalır (11,18,20,22,31,32). İlk tekrar atağı sırasında hasta ağrı, yanma, uyuşma, hafif renk kaybı, genitalerde parestezi, daha sonrada eritem görülür. Ödem primer genital herpeste görülür. Eritem tabanında küçük veziküller oluşmaya başlar. Tekrarda oluşan veziküller daha küçüktür, tek taraflı ve az sayıdadır. Bazı veziküller ülserleşir ve 1. gün sonunda üzerinde kabuk oluşur veya veziküller püstül haline dönüşür, sonra kabuklanır. Lezyonlar 2 saat 10 gün arasında iyileşir ve genellikle iz bırakmaz (9,15,30,33).

HVS infeksiyonlarında intradermal veziküller halinde, kutanöz lezyonlar görülür. Balonlaşma viral veziküllerin karakteristiğidir (14,22,32,34). Teşhis genel olarak klinik bulgularla konur. Büyük veziküller primer infeksiyonda olur. Ateş ve genel hastalık hali primer, lokal semptomlar rekürren infeksiyonlarda görülür. HSV lezyonları bazen atipik olur. Sifiliz, şankr, atipik genital siğil, allerjik reaksiyon veya travmayla karşılaştırılabilir. (1,8,16,21,35,36). Cinsel olarak aktif bir hastada dış genitalerde görülen veziküller, püstüller veya ülseratif lezyonlar, özellikle tekrarlayıcı ise tanı için yeterlidir (4).

Genital herpesin tedavisi yoktur; semptomatik tedavi yapılır. Primer genital herpes çok ağrılı olmasına karşın özellikle 1. haftada analjezik önerilmez (3,19,36,37). Non-steroidal, anti-inflamatuvar ilaçların yeterli dozda verilmesi, tedavi için gereklidir. Bu ajanlar ağrı ve ateşi azaltır. Kadınlarda labiada ödem, ülseratif lezyonlar ve ağrı olur. Erkeklerde de peniste aynı şikayetler görülür. Aşağıdaki uygulamalar rahatlatma sağlar (1,2,3,8,16,17,19,30,37).

- Günde 4-6 kez uygulanan Burow solüsyonu, soğuk kompres,
- Topikal anestetikler (topikal lidocaine),
- Ilık banyo,
- Genital bölgeye buz torbası,
- Candida infeksiyonu varsa antifungal uygulanması,

Primer ve rekürren HSV infeksiyonlarında etkili olduğu bilinen tek ürün acyclovir'dir (2,7,8,16,24,30,38). Sistemik semptomları, şiddetli lezyonları azaltır. Rekürren infeksiyonlarda virus atılımına etkilidir (13,35,36,38,39). 10 gün süresince 5x200 mgr./gün primer genital herpeste kullanılır. Çok şiddetli olgularda i.v. uygulanabilir (36,37). 5 gün 8 saatte bir mgr./kg'lık tedaviyi oral acyclovir lezyon iyileşmesini hızlandırır (13,14,39). Virus atılımını ve semptomları azaltır (16,17,19,22,32,42).

Genital herpes hastalarının çok az bir kısmı bir senede 6 veya daha fazla olmak üzere rekkürens gösterir. Acyclovir ile günlük supresif tedavinin rekkürensleri azalttığı gösterilmiştir. FAO günde 3 kez yapılan supresif tedavinin, 6 ay sürmesine izin vermektedir (22, 33, 34, 43).

HSV enfeksiyonlu hastaların aşağıdakileri bilmesi gerekir:

- 1- Hastalık ömür boyu sürer (16, 33)
- 2- Tekrarlar, herhangi bir zamanda olabilir (7, 44)
- 3- Rükürren enfeksiyonlar, reinfeksiyon değildir (11)
- 4- Hasta bir seneden beri aynı şahısla ilişkide bulunuyorsa, eşin daha önceden hasta olma ihtimali yüksektir ve semptomatik rekkürensler herhangi bir zamanda görülebilir (3, 6, 11, 30).
- 5- Önceden infekte olmuş kişi, lezyon veya semptomlar olmaksızın virus bulaştırabilir. Bu kişi hastalıktaki primer enfeksiyondan sorumludur (3, 12, 17, 30).
- 6- Kondom kullanımı, virus bulaşımını engeller (17).
- 7- Çeşitli koşullar lezyon rekürrensini uyarır. Bu lezyonların saptanması ve rekkürenslerin ortadan kaldırılması gerekir (30, 33).
- 8- Lezyon olsun veya olmasın HSV'li hasta, heran bulaştırıcıdır. Depresyon, herpes sendromunun major komponentidir. İnfeksiyonu kapalı hastalar azalmış kendine güven, utanç, suçluluk gibi duygular ve bir daha asla normal cinsel aktiviteye dönemeyecekleri gibi korkular hissetmektedirler. Bu gibi durumlara karşı duyarlı olmak, hasta bakımının kritik yönünü oluşturur.

HSV'nin geçişi genellikle asemptomatik virus yayılımı ile olduğundan salgın sırasında cinsel pehrizin fazla anlamı yoktur. Kondomun invitro etkinliği gösterilmiş olmasına rağmen, cilt temasında görülmeyen lezyondan bile geçiş olabilmektedir. Acyclovir kullanımı virus yayılımını tam olarak durdurmaz, geçici olarak önlediği de ispat edilmemiştir. HSV enfeksiyonlarında korunmada monogomi ve partnerin seçilmesi en önemli faktördür (6, 8, 15, 33).

Gebelikte rekürren herpes yeni doğana geçen virusun geçiş potansiyeline bağlıdır (45). Son yıllarda bir araştırmacı 36. haftadan başlayarak herpes hikayesi olan veya HSV riski altında olan bütün gebe kadınlardan kültür alınmasını önermektedir (6, 29, 45). Virus çıkarımı olan veya aktif lezyonu bulunan hastalarda sezeryan yapılmasını öneren yaklaşımlar artık kabul görmemektedir (12, 16, 30, 45). Hastanın HSV açısından takibi için alınan kültürlerin HSV'nin neonantal geçmesi sırasında bir ilişki yoktur ve bu işin mali portresi çok yüksektir (2, 3, 45).

Gebe hastalarda şu durumlarda kontrol yapılmalıdır (45).

1- Eğer hastada aktif lezyon varsa, kültürle doğrulanmalıdır. Ancak doğum sırasında lezyon yoksa, doğum normal yapılabilir.

2- Hastalık gözlem kültürleri HSV hikayesi olan kadınlarda lezyon yoksa artık önerilmemektedir.

Gebelik döneminde meydana gelen HSV enfeksiyonunun tedavisi genellikle ilaç-

sız ve semptomatiktir. Acyclovir, hayvanlarda teratojenik olmamasına rağmen, insanlarda kontrollü bir çalışma yoktur. Ancak hayatı tehdit eden ve yaygın infeksiyonlarda 3. trimestre kullanışlıdır. Ancak rutin kullanımı yoktur (29, 39).

Neonatal HSV infeksiyonları genital infeksiyonların artmasına paralel olarak artmaktadır (1, 7, 10, 33). ABD'de insidansı canlı doğumlarda 1/7500 veya yılda 500 olgudur (19). Genellikle anneden geçen virus ya daha önce rüptüre olmuş membranlardan (6), ya da doğum sırasında infekte doğum kanalından (29) geçer. Serviksten asemptomatik viral yayılım prevalansı % 00.1-0.4'dür. Çocuğun virusu reküren infeksiyonlardan alma ihtimali % 00.8 iken annede primer infeksiyon varsa bu oran % 50'ye çıkmaktadır (14, 19, 29). İnfeksiyon aynı zamanda yeni doğanın saçlı derisine konan elektrodlar, forseps veya aile bireylerinin çocuğu tutmasıyla geçebilir.

Bundan dolayı çocuğu herpes lezyonlarından korumak ve direkt teması önlemek gerekir (6, 13, 46). Neonatal herpes olgularının % 75'i HSV-2 infeksiyonudur. Prematürlerde miadında doğuma oranla 4 kat daha sık görülür. Plasentadan geçen antikolar bir ölçüde koruma sağlarlar. Dissemine herpeste bu antikolara rastlanmaz (1, 6, 29, 45). İnfekte yeni doğanların 2/3'ü lokalize herpes infeksiyonu gösterir. Deri mukoza, gözler ve santral sinir sistemi (SSS) etkilenir. Deride grup halinde veziküller görülür. Gözde keratokonjonktivit veya konjonktivit görülebilir (7, 10). İnfekte yeni doğanların 1/3'ünde ise yaygın neonatal herpes görülür. 1-2 haftaya kadar belirgin hale geçmez. Erken belirtiler ateş, anoreksi, kusma ve letarjidir. Lokalize hastalıktan farkı derinin ve mukozanın infeksiyondan etkilenmemesidir. Karaciğer, akciğer, adrenellar ve gastrointestinal sistem genellikle en çok etkilenen organlardır. Dissemine intravasküler koagülasyon gelişebilir. Mortalite % 60-70'dir. Yaşayanların % 50'sinde belirgin ve kalıcı sekeller gözlenir. Mikroselali, mental retardasyon, şuur bozuklukları, mikroftalmi, retinal displasi, korioretinit, menenjit, ensefalit, apne ve koma görülebilir (1, 6, 7, 10, 29).

Primer herpestekinin tersine sistemik yan belirtiler sık değildir. Birçok hastada görülen ve birkaç saatle, 1-2 gün arasında süren prodromal fazda sakral dermatomal nevralsi görülür ki, kalçalara ve plevize yayılan, oldukça rahatsız edici bir ağrıdır. Hemen hiçbir zaman servikal veya vajinal lezyon gözlenmez. Tekrarlayıcı lezyonlar, intravajinal değil eksternaldır. (Tıpkı oral lezyonların ağız içinde çıkması yerine ağız çevresinde çıkması gibi) (47). Rekküren lezyonlar, kadınlarda, erkeklere göre daha ağırlıdır (1, 48, 49).

Yeni doğanda ensefalit veya dissemine hastalık birkez gelişirse, antiviral tedavi, mortaliteyi ancak % 75'den % 40'a düşürebilmekte ve ancak sağ kalanların 1/3'ü 1 yaşında normal fonksiyonlarını yapabilmektedir (50). Bu bulguların ışığı altında, klinik bulguların ortaya çıkmasını beklemektense infantlara profllaktik olarak acyclovir vermek tercih edilmeli gibi görünmektedir. Profllaksi, artmış, HSV infeksiyonu riskine sahip bebeklere uygulanabilir. Annede reküren genital herpes hikayesi varsa veya doğumda aktif lezyon saptanmışsa infantlara en azından hayatın ilk ayı süresince acyclovir verilmelidir. Ancak yeni doğanda profllaktik acyclovirin gü-

venirliđi tam olarak bilinmemektedir (51).

Aseptomatik genital herpes geçiren kadınların % 4-14'ünde aseptomatik virus çıkarımı olduğu belirlenmiştir (47, 52). İnfeksiyonun önlenmesinin temelinde lezyonlardan veya genital sekresyonlarla temastan kaçınmak yatmaktadır (53). Virus izole edilen liseli kız öğrencilerin % 20'sinde infeksiyonun belirgin olmadığı anlaşılmıştır (54). Hastalara herpes lezyonunun ne olduğu konusunda eğitmek ve aktif lezyonlu olanların cinsel aktivitelerine ara vermelerini önlemek gerekir (52, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61).

#### KAYNAKLAR

1. Corey L, Adam H, Brown Z: Genital herpes simplex virus infection: Clinical Manifestations, course and complications. *Ann Intren Med* 98: 958, 1983.
2. Webb DH, Fife KH: Genital herpes simplex virus infectious. *Infect Dis Clin North am* 1:1, 1987.
3. Wheeler CE Jr: The herpes simplex problem. *J Am Acad Derm.* 18: 1, 1988.
4. Rose FB, Camp CJ: Genital herpes. *Postgraduate Med* 84:81, 1988.
5. Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR: Herpes virus infection. Herpes simplex. Principles and practice of Clinical Virology. pp: 3-51, 1987.
6. Whitley RJ, Nahmias AJ, Visintine AK: The natural history of herpes simplex virus infection of mother and newborn. *Pediatrics* 66: 489, 1980.
7. Corey L, Spear PG: Infections with herpes simplex viruses, pat ı. *N Eng J Med* 314: 11, 1986.
8. Stanberry L. Herpes virus latency and recurrence. *Prog Med Virol* 33. 61. 1986.
9. Adams HG, Benson EA, Alexander E: Genital herpetic infection in man and women: Clinical course and effect of topical adenine arabinoside. *J Infect Dis* 133 (Suppl.): A, 1976.
10. Corey L, Spear PG: Infections with herpes simplex viruses, part II. *N Eng J Med* 314: 12, 1986.
11. Swenson RM: Herpes simplex virus genital infectious. *Clin Ther* 8: 2, 1986.
12. Davis LE, Redman JC, Skipper BJ, et al: Natural history of frequent recurrences of herpes simplex labialis. *Oral Surg* 66: 5, 1988.
13. Douglas JM, Critchlow C, Benedetti J: A double - blind study of oral acyclovir for suppression of recurrences of genital herpes simpex virus infection. *N Eng J Med* 310: 1551, 1984.
14. Mertens T, Eggers HJ: Chronic herpes simplex virus and varicella - Zoster Virus infection. *J Virol Meth* 21: 61, 1988.
15. Reichman RC, Bedger GJ, Mertz GJ: Treatment of recurrent genital herpes simplex infectious with oral acyclovir: A Controlled trial. *JAMA* 251: 2103, 1984.
16. Breslin E: Genital herpes simplex. *Nurs Clin Nourt Am* 23: 4, 1988.
17. Corey L: First - episode, recurrent and asymptomatic herpes simplex infection. *J Am Acad Derm* 18: 1, 1988.
18. Corey L: Fife KH, Benedetti J: Intravenous acyclovir for the treatment of primary genital persep. *Ann Intern Med* 98: 914, 1983.
19. Mertz GJ: Diagnosis and Treatment of genital herpes infections. *Infect Dis Clin North Am* 1: 341, 1987.
20. Mindel A, Fehirty a, Hindley D: Prophylactic oral acyclovir in recurrent genital herpes. *Lancet* 11: 57, 1984.
21. Reeves WC, Corey L, Adams HG: Risk of recurrence after first episodes of genital herpes. Relationship to HSV type and antibody response. *N Engl J Med* 305: 315, 1981.



22. Straus SE: Introductions to herpesviridae. Infectious disease of their etiologic agents. Part 3 pp: 1139 - 1144, 1989.
23. Hankey GJ, Bucens MR, Chambers JSW: Herpes simplex encephalitis in third trimester of pregnancy: Successful outcome for mother and child..
24. Mindel A, Alliason - Jones E: Herpes infection in gynaecomogy. Parct 231: 94. 1987.
25. Akan E. Herpesvirus familyası, Herpesviridea: Genel ve Özel Viroloji kitabında s: 162 - 178, Türkiye Klinikleri Yayınevi, Ankara, 2. Baskı. 1989.
26. Hirsch MS: Herpes simplex virus infection diseases and their etiologic agents. Part 3, pp: 1144 - 1153, 1989.
27. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA: Herpes virus diseases. pp: 341 - 366 In: Review of Medical Virology 1987.
28. Straus SE: Introductions herpesviridae. Infectious disease of their etiologic agents. Part 3 pp: 1139 - 1144, 1989.
29. Stagno H, Whitley RJ: Herpes virus infectious of pregnancy. N Engl J Med 313: 1327, 1985.
30. Lafferty W: Genital herpes: Recommendations for comprehensive care. Post Grad Med 83: 2, 1988.
31. Mindel A, Adler MW, Sutherland S: Intravenous acyclovir treatment for primary genital herpes. Lancet, 1982.
32. Straus SE, Takiff HE, Mindell S: Suppression of frevuently recurring genital herpes: A Placebo - controlled double - blind trial of oral acyclovir. N Engl J Med 310: 1545, 1984.
33. Gold D, Corey L: Treatment of herpes simplex virus infections. Clin Lab Med 7: 4, 1987.
34. Burns WH, Santos GW, Leitman PS: Isolation and characterization of resistant herpes simplex virus after acyclovir therapy. Lancet 1: 421, 1982.
35. Bryson YJ, Dillon M, Lovett M: Treatment of first episodes of genital herpes simplex virus with oral acyclovir: A randomized double - blind controlled tria in normal subjects. N eng J Med 308: 916, 1983.
36. Corey L, Benedetti J, Critchlow C: Treatment of primary first episode genital herpes simplex virus infections with acyclovir: Results of topical intravenous and oral therapy. J Antimicrob Chemother 12 (Suppl. B) 79, 1983.
37. Sacks SL: The role of oral acyclovir in the management of genital herpes simplex Can Med Assoc J L 36: 701, 1987.
38. Guinan ME: Oral acyclovir fo: treatment and suppression of genital herpes simplex virus infection, JAMA 255: 13, 1986.
39. Baker DA, Milch PO: Acyclovir for genital simplex virus infections A review. J Repord Med 31: 5, 1986.
40. Mertz GJ, Critchlow CW, Benedetti J: Double - blind placebo controlled trial of oral acyclovir in first - episode genital herpes simplex virus infection. JAMA 252: 1147, 1984.
41. Laskin OL, Longstreth JA, Whelton A: Effect of renal failure on the pharmacokinetics of acyclovir. Am J Med 73 (IA): 197, 1982.
42. Lehrman SW, Douglas JM, Corey L, et al: Recurrent genital herpes and suppressive oral acyclovir therapy: Relation between clinical outcome and invitro drug sensitivity. Ann Intern Med 104: 786, 1986.
43. Crumpacker CS, Schnipper LE, Marlowe SI: Resistance to antiviral drugs of herpes simplex virus isolated form a patient treated with acyclovir. N Eng J Med 306: 1313, 1982.
44. Raborn GW, McGaw WT, Grace M, et al.: Treatment of herpes labialis with acyclovir. Am J Med 85: 39, 1988.
45. Chuang T-Y: Neonatal herpes: Incidence, prevention and consequences. Am J Prev Med 4: 1, 1988.



46. Larson T, Bryson YJ: Fomites and herpes simplex virus. *J infect Dis* 151: 746, 1985.
47. Guinan ME, Maccalman J, Kevin ER, et al: The course of untreated recurrent genital herpes simplex virus. *J infect* in 27 women. *N Eng J Med* 304: 759, 1981.
48. Knox SR, Corey L, Blough HA, et al: Historical findings in subjects from a high socio-economic group who have genital infections with herpes simplex virus. *Sex Trans Dis* 9: 15, 1982.
49. Ruby ED, Klinge V: Genital herpes: A pervasive psychosocial disorder. *Arch Dermatol* 121: 494, 1985.
50. Whitley RJ, Yeager A, Kartus P, Bryson Y, Connor JD, Nahmias AJ, Soong SJ: (NIADID Collaborative Antiviral Study Group) Neonatal herpes simplex infection: Follow-up evaluation of vidarabine therapy. *pediatrics* 72: 778, 1983.
51. Lissauer T, Jeffries D: Preventing neonatal herpes infection. *Br J Obstet Gynaecol* 96: 1015, 1989.
52. Guinan ME, Wolisky SM, Reichman RC: Epidemiology of genital herpes simplex virus infection. *Epidemiol Rev* 7: 127, 1985.
53. Corey L, Holmes KK: Genital herpes simplex virus infections: Current concepts in diagnosis, therapy and prevention. *Ann Intern Med* 98: 973, 1983.
54. McCaughtry ML, Fleagle GS, Docherty JJ: Inapparent genital herpes simplex virus infection in college women. *J med Virol* 10: 283, 1982.
55. Aral SO, Cates W Jr, Jenkins WC: Genital herpes does knowledge lead to action? *Am J Public Health* 75: 69, 1985.
56. Barton IG, Kinghorn GR, Najem S, et al: Incidence of herpes simplex virus types 1 and 2 isolates in patients with herpes genitalis in Sheffield. *Br J Vener Dis* 58: 44, 1982.
57. Bernstein DI, Lovett MA, Bryson YJ: Serologic analysis of first - episode nonprimary genital herpes simplex virus infection: Presence of type-2 antibody in acute serum samples. *Am J Med* 77: 1055, 1984.
58. Ruby ED, Klinge V: Genital herpes: A pervasive psychosocial disorder. *Arch Dermatol* 121: 494, 1985.
59. Straus SE, Rooney JF, Sever JL, et al.: Herpes simplex virus infection: Biology, treatment and prevention. *Ann Intern Med* 103: 404, 1985.
60. Effects on infants of a first episode of genital herpes during pregnancy. *N Eng J Med* 317: 1246, 1987.
61. Neuirkar LS, West F, May M, et al.: Survival of herpes simplex virus in water specimens collected from hot tubs in spas and on plastic surfaces. *JAMA* 250: 3081, 1983.