

## HERPES SIMPLEX VIRUS (HVS) VE İNFEKSİYONLAR!

A. Tefvik CENGİZ \* Lügen CENGİZ \*\* Mehmet KIYAN \*\*\* M. Şahin UĞURER \*\*\*\*

Anahtar kelimeler: Herpes Simple\* Virus, infeksiyon (HSV)'nin

Key Words: Herpes simplex virus, infection.

### ÖZET

Bu yazımızda Herpes simplex virus (HSV)'nin özellikleri, dayanıklılığı üzerinde durulmuş ve HSV infeksiyonlarının klinik laboratuvar bulguları özetlenmiştir.

### SUMMARY

#### Herpes Simplex Virus (HVS) and Infections

In this article, the specification of Herpes Simplex Virus (HSV) has been mentioned and clinical-laboratorical findings of HSV infections has been summarized.

### GİRİŞ

Herpesviridae familyası son zamanlarda 3 alt familyaya ayrılmıştır.

Bunlar 1- Alfa herpesvirinae

2- Beta herpesvirinae

3- Gama herpesvirinae olup

Alfa herpesvirinae içinde:

a- Herpes simplex virus tip 1 (Human Herpes virus 1)

b- Herpes simplex virus tip 2 (Human Herpes virus 2)

c- Varicella-Zoster virus (Human Herpes virus 3) bulunur.

Sitolitik olan bu viruslar hızlı üreme ve nöronlarda latent infeksiyon yapma eğilimindedirler.

Beta herpesvirinae içinde bulunan Cytomegalovirus (CMV), human herpes virus 5 olarak isimlendirilmektedir. Epstein-Barr virus (Human herpes virus 4) ise gama herpesvirinae subgrubu içindedir. Human B lenfotropik virus (HBLV) yeni bir herpes virus olarak açıklanmış ve lenfoproliferatif bozukluklar gösteren hastalardan izole edilen Human herpes virus 6 olarak isimlendirilmiştir (1.2.3.4) Tablo 1'de Human herpes virusların sınıflandırılması görülmektedir (5)

\* A.Ü. Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Prof. Dr.

\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi, Kadın Hst. ve Doğum Anabilim Dalı Prof. Dr.

\*\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yrd. Doç. Dr.

\*\*\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Araş. Görev. Dr.

**Tablo 1: Human Herpes Virusların Sınıflandırılması.**

SUBFAMİLYA	BİYOLOJİK ÖZELLİKLER			ÖRNEKLER	
	Üreme Siklusu	Sitopatoloji	Latent İnfeksiyonlar	Resmi Adı	Mutad Adı
Alfa Herpes Varinae	Kısa	Sitolitik	Nöronlar	Human Herpes Virus 1	Herpes simplex Virus tip 1
				Human Herpes Virus 2	Herpes Simplex Virus tip 2
				Human Herpes Virus 3	Varicella - Zoster Virus
Beta Herpes Virinae	Uzun	Stomegalik	Glandlar Böbrekler	Human Herpes Virus 5	Cytomegalovirus
Gama Herpes Virinae	Değişken	Lenfoproliferatif	Lenfoid doku	Human Herpes Virus 4	Epstein - Barr virus

x Human B- Lenfotropik Virus (Human Herpes Virus 6) hakkında yeterince bilgi yoktur.

Herpes viruslar, morfolojileri genellikle birbirine benzeyen, büyük viruslardır. Virion 180-200 nm. çapında ve sferik olup, kapsid simetrisi ikosahedraldir. Kapsid orta kısmında yaklaşık 4 nm. çapında bir boşluk bulunur. Bu yapı 9.5x12.5 nm. çapında hekzagonal 162 kapsomerden oluşmaktadır. Bu kapsidin çevresinde tegument olarak adlandırılan, granüler bir zon bulunmaktadır. Genomu çift zincirli DNA yapısındadır. Virionda 30'dan fazla protein olup, lipid zarfında viral glikoproteinler ve Fc reseptörleri vardır. Herpes virus eter ve koloraforma duyarlı olup, nükleusta partiküller halinde toplanmış, intranükleer ve eozinofilik inklüzyon cisimcikleri oluşturur (1,2,4,6).

Ganglionların latent virus infeksiyonlarına yol açan alfa herpes virinae 12-19 saat gibi kısa üreme siklusuna sahiptir. Beta herpesler ise 24 saat gibi daha uzun bir üreme siklusu gösterirler. Tükrük bezi ve diğer organlarda latent infeksiyonlar oluştururlar. DNA'larının mol ağırlığı 130-150x10<sup>6</sup> dalton olup alfa ve gama herpes (85-110x10<sup>6</sup>) daha fazladır. Lenfoblastoid hücrelerde üreyen gama herpesvirinae'ler latent lenfoid doku infeksiyonu meydana getirir. Bu intranükleer DNA virusleri konağın hayatı boyunca devam eden latent bir infeksiyon oluştururlar ve herhangi bir stimülüsle aktive olurlar (7,8,9).

Herpes virus partiküllerinin çapı 180-200 nm kadar olup, 4 temel yapı göstermektedir:

1- DNA'dan oluşan öz kısmı: 75 nm. çapında çift sarmallı DNA'dan oluşur. DNA'nın mol ağırlığı 1x10<sup>6</sup> daltondur. Herpes simplex virus tip 1'in C + G oranı %67, tip 2'nin %69'dur. Tip 1 ve tip 2'nin DNA'ları hibridizasyonla %50 oranında homoloğluk göstermektedir.

2- İkosahedral yapıda 95-105 nm. çapında bir kapsid vardır. Kapsid 9.5x125 nm. çapında 162 hekzagonal kapsomerden oluşmaktadır.

3- Tegument: Kapsül çevresindeki granüler zondur.

4- Nükleokapsidi çevreleyen, 8-10 nm. uzunluğunda ve 8 nm. kalınlığında, periyodik kısa çıkıntılara sahip, 4-5 nm. kalınlığında lipoprotein membran şeklindeki zarf virusa 150 nm'lik bir büyüklük kazandırır. Virionların çoğunun zarfı yoktur ve çıplak olan bu partiküller 100 nm. çapında görülür. Pürifiye virusun %70'i protein, %7'si DNA ve %20'si lipit, %2'si karbonhidrattır. Az miktarda polyamine kapsar (7,8,9,10,11,12,13).

Herpes simplex virus infeksiyonunun en göze çarpan özelliği, virusun insanda latent duruma geçme eğilimi ve düzensiz aralıklarla aktivitesini tekrarlamasıdır. Herpes simplex virus infeksiyonları çoğunlukla deri ve müköz membranlardaki (göz, ağız, boğaz, genital organlar) çatlakların HSV ile kontaminasyonu sonucu oluşur. Serumda antikor bulunmasına karşı ateş, travma, ameliyat, güneş ışınları (U.V.), ilaçlar, heyecan ve menstrüasyon gibi faktörlerin etkisi ile infeksiyon yeniden ortaya çıkar (7).

Primer infeksiyon genellikle herpetik gingivostomatit şeklindedir. Ağızın müköz membranı ile mukoza ve derinin birleşme yerinde birçok vezikülün bulunması ile karakterizedir. Genital lezyonlar vücudun diğer yerlerinde bulunan HSV tip-1'in otoinokülasyonu ile oluşabilir, fakat daha çok cinsel temas sırasında HSV tip-2'nin serviks ve penise implantasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Derideki veziküllerde intranükleer inklüzyon cisimcikleri (Lipshütz cisimcikleri) gözlenir.

Herpes virus infeksiyonlarının klinik formları:

- 1- Akut herpetik gingivostomatit: Yanak mukozası, dil, yumuşak damak ve dudaklarda lezyonlar mevcuttur.
- 2- Herpes labialis
- 3- Keratokonjonktivitis (kornea iltihabı)
- 4- Virütik dermatozlar
- 5- Vulvovaginitis: Bu klinik tablonun %70-90'ı HSV tip-2 ile oluşmaktadır. HSV tip-1, olguların ancak %10-30'undan sorumludur ve oral-genital temas sonucu meydana gelir.
- 6- Menengoensefalit ve ensefalit
- 7- Neonatal infeksiyonlar: İntrauterin infeksiyonlar meydana gelmekte ise de, daha çok bebekler virusu annenin infekte doğum kanalından geçerken veya kısa bir süre önce annenin genital infeksiyonunun retrograt yayılımı ile olmaktadır.

Herpes virus infeksiyonlarında klinik materyalden virus izolmanı (Vero hücre kültürü, CV-1 Embrionik insan fibroblast hücre kültürü), viral antijenlerin gösterilmesi veya spesifik serum antikor cevabının ölçülmesi tanıya yardımcıdır. Ancak serolojik testler virus izolasyonuna göre daha az duyarlıdır. Kompleman birleşmesi deneyinde 4 kat veya daha fazla titre artışının tesbiti primer infeksiyonlar için değerlidir.

Doğada doğal olarak bulunan HSV infeksiyonları ırk ve cinsiyet ayrımı yapmaksızın, yılın bütün mevsimlerinde tüm dünyada yaygın olarak görülür (14,15). Yüzmil-

yon Amerikalının HSV ile infekte olacağı söylenmektedir, son bilgilere göre cinsel olarak aktif erkek ve kadınlarda her beş kişiden birinde genital herpes olduğu iddia edilmektedir (15,16).

HSV, ıslak giysi, plastik ve düşük klorlu suda 4 saat yaşayabilir. Ancak bulaş için derinin keratin tabakasında veya müköz membranda zedelenme olması gerekmektedir. HSV bazı medikal işlemlerde bulaşabilmektedir. (17,18,19,20,21,22,23,24).

Genital herpes ilk olarak 1972'de Britanya'da cinsel temas ile geçen hastalık kliniklerinden toplanan 4501 olguyla tanımlanmıştır. Her yıl rapor edilen olgu sayısı artarak 1984'de 19869'u bulmuştur. Bu olguların yarısından birazı kadınlarda görülmüştür. İnsidanstaki görünür artma, kısmen hastalığın daha iyi tanınıp duyulmasına (hem medikal, hemde non-medikal olarak) bağlı olabilir, artışın büyüklüğü, önemli bir gerçeği yansıtmaktadır. Benzer artışlar ABD ve birçok Avrupa Ülkesinde de rapor edilmiştir (25).

Primer herpes ağrı, disüri, ateş, halsizlik ve grip benzeri belirtileri ortaya çıkarır. Ağrılı inguinal lenfadenomegali vardır. Genital lezyonlar, vezikül şeklinde başlar, hızla ülser olan bu lezyonlar kabuklanarak iyileşir. Genellikle birden fazla yüzeyi tutan ülserler geniş bir yüzeyi tutarlar. Erkeklerde penis, kadınlarda ise vulva, perine ve serviks sıklıkla tutulur. Servikte herpesin görünümü çok değişkendir (25). Hastaların enaz yarısında, daha kısa süreli ve hafif seyirli tekrarlamalar görülür. Sistemik belirtiler çok seyrek. Primer herpestekine benzer veziküller, ülseratif ve kabuklanma fazları görülür. HSV tip-2 infeksiyonları, HSV tip-1'e göre daha sık tekrarlanmalar göstermektedir (25).

Herpes virus'un kişiyi infekte edebilmesi için önce duyarlı bir müköz membrana ulaşması gerekir. İnkübasyon süresi 1-45 gün (ortalama 6 gün) arasında olup, çok değişkendir. Kadınlarda infekte bir erkekte bir kerelik ilişkiyle bulaşma oranı %100'e yaklaşır (26).

İlk başlangıç herpesinin en göze batan özelliği, eritemli tabana oturmuş küçük multipl veziküllerin, geniş bir dış genital yüzyine yayılmış halde bulunmasıdır. Papüller süratle ilerleyerek büyük püstüller ve ülseratif lezyonlar oluşturacak şekilde birleşir. Atipik herpetik lezyonlar şankroid, sifiliz, travma gibi diğer genital ülserasyonlar sebebiyle karıştırılabilir (27). Ancak, ABD'de en sık görülen ülserasyon sebebi genital heprestir.

Lezyon bölgesinde ağrı duyulması kuraldır. Diğer lokal belirtiler kaşıntı, vajinal veya üretral akıntı ve disüridir. Disüri kadınlarda daha şiddetlidir. Hastaların dörtte üçünde hastalığın gidişi sırasında yeni lezyonlar oluşur, yavaşça küçülen ağrılı inguinal aedenopati siktir. Penis ve mons pubis gibi kuru yerlerde lezyon kabuklanabilir, nemli sahalarda ise lezyonlar püstül veya ülserden epitelize dokuya ilerleme gösterir. Kadınlarda % 90'ında serviks görünümü anormaldir. Ektoservikte ekstensif lezyonlu diffüz kanayabilir (fajilite) ve ağır nekrotizan servisit görülür (28).

Primer HSV infeksiyonu hem sistemik, hemde lokal hastalıkla karakterizedir. Ağır myaljiler, başağrısı ve fotofobi az sayıdaki genital lezyonla orantısız şekilde ortaya

çıkabilir (28).

Primer herpeste komplikasyon olarak aseptik menenjit, ekstragenital lezyonlar ve mantar vajinitinin insidansında artma sayılabilir (28). İlk kez genital herpes simplex tip-2 infeksiyonu geçiren hastaların yaklaşık %90'ında rekürrens görülür. Hastaların çoğunda yılda yaklaşık 5 ila 8 rekürrens görülür (27). Bunda stres, menstruasyon ve cinsel ilişkinin başlatıcı rol oynadığı görülmektedir. Ortalama iyileşme süresi 8 gün olan bu lezyonlar tek olma ve daha az ağrı yapma eğilimindedir (29). Primer Herpestekinin tersine sistemik belirtiler sık değildir. Bir çok hastada görülen ve birkaç saatle 1-2 gün arasında süren prodromal fazda sakral dermatomal nevralji görülürki, kalçalara ve pelvise yayılım oldukça rahatsız edici bir ağrıdır. Hemen hiçbir zaman servikal veya vajinal lezyon gözlenmez. Tekrarlayıcı lezyonlar intravajinal değil, eksternaldir. Tıpkı oral lezyonların ağız içinde çıkmak yerine ağız çevresinde çıkması gibi (29). Rekürren lezyonlar kadınlarda, erkeğe göre daha ağrılıdır. (14,30,34)

Hastalığın bulaşmasıyla ilgili bilgilerin yetersizliği genital herpes simplex virus infeksiyonunun cinsel yolla yayılımına durduracak stratejilerin geliştirilmesini engellemektedir (32).

Hastalığın yayılması ile ilgili bilgilerin yorumlanması şu sebeplerle çok karışık bir hal almıştır:

1- HSV tip-1 ve HSV tip-2'ye karşı oluşan antikor cevabında, çapraz reaksiyonlara tipe özgü cevap ile karışması (5,33,34,35).

2- Aynı tipten izole edilen değişik suşların DNA'larının birbirinden ayırtetmek için gerekli restriction endonükleaz analizinin kullanımının kısıtlı olması (37,38,39,40).

3- Asemptomatik veya tanınmayan semptomatik infeksiyonun genital HSV tip-2 infeksiyonlu kişiler arasında yaygın bulunması (41,42).

Genital herpes infeksiyonunu bulaştıranların 1/3'ünün semptomatik fakat farfedilmemiş HSV infeksiyonu olduğu, 1/3'ünün seropozitif fakat asemptomatik olduğu, 1/3'ünün ise genital herpes infeksiyonu bulundurduklarını bilmelerine rağmen hastalığı asemptomatik devrelerinde bulaştırdığı gösterilmiştir (42).

İnfanattan HSV infeksiyonu ne kadar erken saptanır ve tedavi edilirse prognoz o kadar iyidir. Olguların %75'i dissemine sistemik bir infeksiyona veya S.S.S. hastalığına dönüşmektedir (43). Bunların %20'sinden fazlasında başlangıçta veziküller bulunmaktadır. İlk haftanın sonunda veya 2. hafta süresince nonspesifik hastalık bulguları veya bakteriyel sepsisi olan infantlardan şüphelenilmelidir. İnfantta pnömoni gibi lokal bir infeksiyonda bulunabilir (44).

Genital herpesin acyclovir antiviral maddesi ile tedavisi önerilmektedir. Primer infeksiyonu olan erişkinlerde acyclovir, semptomların uzamasını ve virusun yayılmasını azaltmaktadır. Gebe olmayan kadınlarda tedavi esasen primer genital herpes için uygulanmaktadır. Rekürren genital infeksiyonda acyclovir virus salınımını yalnızca minimum olarak azaltmasına karşın, sık rekürrenlerin baskılanmasında da

kullanılabilir.

Fetus için muhtemel zararlı etkilerinden dolayı gebelerde çok nadir kullanılmakta ve bu amaç için lisansa sahip değildir (45). Bu arada acyclovir ile başarılı şekilde tedavi görmüş ve herhangi maternal veya fetal kötü bir etki saptanmamış, jeneralle herpes infeksiyonu olan gebe kadınlarla ilgili olgularda bildirilmiştir (46).

#### KAYNAKLAR

1. Akan A. Epstein-Barr Virus (EBV). Genel ve Özel Viroloji, 2. Baskı, Türkiye Klinikleri Yayınevi, Ankara, 1989 S.:194.
2. Ginsberg HS: Herpes viruses. Davis BD, Dulbecco r, Eisen HW, Ginsberg HS (Ed.): Microbiology. Fourth Ed. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1990, p.:929
3. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA: Herpes viruses. in : Medical microbiology Eighteenth edition, Perentice-Hall International Inc., USA, 1989, p:397.
4. Watson DH: The herpes viruses. In: Topley and Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunity. (Ed.: Brown, Wilson GJ), Seventh ed.
5. 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 17:153, 1985.
6. Krugman S, Katz SI, Gershon AA, Wilfert CM: Epstein-Barr virus infections. In: Infectious diseases of children. Eight edition., The Mosby company, St. Louis, 1985, p.:58
7. Akan E: Genel ve Özel Viroloji. Türkiye Klinikleri Yayınevi, Ankara, 1989 s.: 162-178
8. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA: Herpes virus diseases. Review of Medical Virology pp.: 341-366, 1987.
9. Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR: Herpes virus infection. Herpes simplex. Principles and Practice of Clinical Virology. 1987, pp:3-51.
10. Hirsch MS: Herpes simplex virus. Infection Diseases and their etiologic agents. Part 3. pp:1144-1153, 1989
11. Mandell GI, Douglas RG, Benett JE: Herpesviridia. In: Principles and Practice of Infectious diseases. 3 th ed. 1990, pp:144-1200
12. McGeoh P, Dalrymple M: Structures of HSV type 1. Genes required for replication of virus DNA. J Virol 44:444-453, 1988.
13. Straus SE: Introduction to herpes viridae infections disease of their etiologic agents part:3 1989, pp:1139-1144
14. Corey L, Adams HG, Brown ZA, et al.: Genital herpes simplex virus infections: Clinical manifestations, course and complications. Ann Intern Med 98: 958, 1983.
15. Mertz GJ: Diagnosis and treatment of genital herpes infections. Infect Dis Clin North Am 1:341, 1987.
16. Davis LE, Redman JC, Skipper BJ, et al.: Natural history of frequent recurrences of herpes simplex labialis. Oral Surg 66:5, 1988.
17. Douglas JM, Corey L: Fomite and herpes simplex viruses: A case of nonvenereal transmission. JAMA 250:3093, 1983.
18. Dummer JS, Armstrong S, Somers J: Transmission of herpes simplex virus by fecal transplantation. J Infect dis 155:202, 1987.
19. Hudson AD: Herpes simplex virus and CPR training: Reducing the risk of cross-infection Emerg Med Clin North Am 13:1108, 1984.
20. Larson J, Bryson YJ: Fomites and herpes simplex during CPR training. Ann Ophthalmol 16:64, 1984.

21. Mannis MJ, Wendel RT: Transmission of herpes simplex during CPR training. *Ann Ophthalmol* 16:64, 1984.
22. Nerukar LS, West F, May M, et al: Survival of herpes simplex virus in water collected from hot tubs in spa facilities and on plastic surfaces. *JAMA* 250: 3081, 1983.
23. VanDyke RB, Spector SA: Transmission of herpes simplex virus type 1 to a newborn infant during endotracheal suctioning. *Pediatr Infect Dis* 3:L53, 1984.
24. Wheeler CE Jr: The herpes simplex problem. *J Am Acad Derm* 18:1, 1988.
25. Mindel A, Allason-Jones E: Herpes infection in gynaecology. *Pract* 231:94, 1987.
26. Straus SE, Rooney JF, Sever JL, et al: Herpes simplex virus infection: Biology, treatment and prevention. *Ann Intern Med* 103:404, 1985.
27. Webb DH, Fife KH: Genital herpes simplex virus infections. *Infect Dis Clin North Am* 1:97, 1987.
28. Rose FB, Camp CJ: Genital herpes. *Postgraduate Med* 84:81, 1988.
29. Guinan ME, MacCalman J, Kern ER, et al.: The course of untreated recurrent genital herpes simplex infection in 27 women. *N Eng J Med* 304: 759, 1981
30. Knox SR, Corey L, Blough HA, et al: Historical finding in subjects from a high socioeconomic group who have genital infections with herpes simplex virus. *Sex Transm Dis* 9:15, 1982.
31. Luby ED, Klinge V: Genital herpes: A pervasive psychosocial disorder. *Arch Dermatol* 121:494, 1985.
32. Merts GJ, Coombs RW, Ashley R, Jourden J, Remington M, Winter C, Fahlander A, Guinan M, Ducey H, Corey L: Transmission of genital herpes in couples with one symptomatic and one asymptomatic partner: A prospective study. *Infect Dis* 157: 1169, 1988.
33. Bernstein DI, Bryson YI, Lowett MA: Antibody response to type common and type unique epitopes of herpes simplex virus polypeptides. *J Med Virol* 15: 251, 1985.
34. Nahmas AJ, Losey WE, Nais ZM, Luce CF, Duffey A: Antibodies to herpes virus hominis types 1 and 2 in humans in patients with genital herpes infections. *Am J Epidemiol* 94: 539, 1970.
35. Rewls ME, Iwamoto K, Adam F, Metrick II: Measurement of antibodies to herpes virus type 1 and 2 in human sera. *J Immunol* 140: 299, 1970.
36. Sherlock CH, Ashley RI, Shurtleff MIK, Mack KD, Corey L: Type specificity of complement fixing antibody against herpes simplex virus type 2 AG-4 early antigen in patients with asymptomatic infection. *J Clin Microbiol* 24:1093, 1986.
37. 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* 147:163, 1983.
38. Lakeman AD, Wakmias AJ, Whitley RJ: Analysis of DNA from recurrent genital herpes simplex virus isolates by restriction endonuclease digestion. *Sex Transm Dis* 13:61, 1989.
39. Maitland N, Smith IW, Penthenen JF, Robertson DHH, Joney KW: Restriction endonuclease analysis of DNA from genital isolates of herpes simplex virus type 2. *Infect Immun* 38:834, 1982.
40. Smith IW, Maitland NJ, Peutnerer JF, Robertson DHH: Restriction enzyme analysis of herpes virus-2 DNA (Letter) *Lancet* 2:1424, 1981.
41. Bernstein DI, Lowett MA, Bryson YJ: Serologic analysis of first-episode non primary genital herpes simplex virus infection. Presence of type 2 antibody in acute serum samples. *Am J Med* 77: 1055, 1984.
42. Mertz GJ, Schmidt O, Jourden JL, Guinan ME, Remington ML, Fahlander A, Winter C, Holmes KK, Corey L: Frequency of acquisition of first-episode genital infection with herpes simp-

lex virus from symptomatic and asymptomatic source contacts. Sex Transm dis 12:33, 1985.

43. Whitley RJ, Nahmias AJ, Visintine AM, Fleming CL, Alford CA: The natural history of herpes simplex virus infection of mother and newborn Pediatrics 66:489, 1980.
44. Lissaur TJ, Shaw RJ, Underhill G: Neonatal herpes simplex pneumonia Arch Dis Child 59: 669, 1984.
45. Lissaur T, Jeffries D: Preventing neonatal herpes infection. Brit J Obstet Gynaecol 96: 1015, 1989.
46. Hankey GJ, Bucens MP, Chambers JSW: Herpes simplex encephalitis in third trimester of pregnancy: Successful outcome for mother and child. Neurology 37: 1534, 1987.