

#

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi
11(4) 227-231 (2004)



Gebe Kadınlarda Herpes simplex Virus Tip-1 Ve 2, IgG ve IgM Antikorlarının, ELISA ile Araştırılması⁺

S.Aslıhan Cengiz*, Lügen Cengiz**, Ebru Us***, A.Tevfik Cengiz***

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD.Ankara

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

*** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD.Ankara

Amaç: Gebe kadınların serumlarında, kontrol amaçlı olarak, ELISA ile, Herpes simplex Virus (HSV) tip 1 ve 2 IgG ve IgM antikorlarının araştırılması,

Gereç ve Yöntem: Değişik gebelik haftalarında bulunan bir grup gebe kadından, steril koşullarda 8-10 ml venöz kan alınmış ve bekletilmeksizin Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Seroloji laboratuvarında serumları ayrılmıştır. EL-9 Microplate Reader'de Virotech, Trinity-Biotech, Meddens ve Novum-Diagnostica test kitlelerinin önerilerine göre deneyler yapılmıştır.

Bulgular: Gebelerde HSV-1 IgG pozitifliği %74 (71/96) bulundu. HSV-1 IgM ise bir olguda pozitif olarak saptandı. HSV-2 IgG %62.5 ve IgM %11.5 oranlarında pozitiflik gösterdi. HSV-2 IgM seropozitifliğinin 15-30 yaşları arasında toplandığı görüldü.

Sonuçlar: Bir toplum için gebelik öncesi ve gebelik sonrası HSV enfeksiyonları, özellikle bebekler için önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Bu nedenle gebelerde HSV-1 ve 2 göstergelerinin araştırılmasının yararı açıktır.

Anahtar Kelimeler: Gebeler, Herpes simpleks virus, ELISA, Antikor

Detection of Herpes simplex Virus type-1 and 2 (HSV-1 and HSV-2) IgG and IgM Antibodies with ELISA in Sera of Pregnant Women

Objective: Detection of Herpes Simplex Virus type-1 and 2 (HSV-1 and HSV-2) IgG and IgM Antibodies with ELISA in the sera of pregnant women.

Material and Method: 8-10 ml venous blood were taken from 96 pregnant women in different periods of their pregnancies and centrifuged in Department of Microbiology, Ankara University Faculty of Medicine, Laboratory of serology. The tests were performed in accordance with test guides and the results were read in EL-9 Microplate reader.

Results: HSV-1 IgG was positive in 71/96 (%74) women. HSV-1 IgM was positive in only one women. HSV-2 IgG was positive in %62.5 (60/96) and IgM in %11.5 (11/96) women. The HSV-2 IgM seropositivity was seen between 15-30 years of age.

Conclusions: In a community the HSV infection before and after the pregnancy is an important health problem especially for infants. Therefore, it is useful to investigate the HSV-1 and 2 antibodies in the pregnant women's sera.

Key Words: Pregnants, Herpes simplex virus, ELISA, Antibody

+ XXX. *Türk Mikrobiyoloji Kongre'sinde (30 Eylül-5 Ekim 2002, Kemer-Antalya) poster bildirisi olarak sunulmuştur.*

Herpes simplex virus (HSV) çift sarmal DNA içeren zarflı bir virüstür. Bu virüsün enfeksiyonları genelde asemptomatik seyretmekte, akkiz veya neonatal (konjenital, natal veya postnatal) klinik şekilleri bulunmaktadır. Plasentadan geçen virüs fetusu infekte edebilmekte ve böylece intrauterin, konjenital enfeksiyonlar ortaya çıkmaktadır. HSV tip 1 ve 2 arasında yüksek bir homoloji bulunmaktadır.¹⁻⁴ Neonatal enfeksiyonlar genelde doğum sırasında anneden viral bulaşla meydana gelmekte ve çoğundan HSV-2 sorumlu olmaktadır.^{5,6}

HSV'un sinir sisteminde replike olma ve asemptomatik-latent enfeksiyon yapma gibi önemli iki biyolojik özelliği bulunmaktadır. Dünya nüfusunun %60-95'inin herpesviridae ailesinin bir veya daha fazla üyesi tarafından infekte edilmiş durumda olduğu bildirilmektedir.⁷ HSV-1 serokonversiyonu genellikle hayatın ilk 5. yılında oluşur ve yetişkinlik döneminde bireylerin %80'inde HSV antikor pozitifliği gözlenir.⁸ HSV-1 primer olarak orofarengeal yerleşimlidir. Ancak genital herpes de oluşturabildiğine işaret edilmektedir.^{8,9} Genital ve neonatal HSV enfeksiyonlarının %70-80'inden HSV-2'nin ve geriye kalanından da HSV-1'in sorumlu olduğu düşünülmektedir.¹⁰ 1980'li yıllarda genital herpes olgularının %90'ından fazlasından HSV-2'nin sorumlu olduğuna işaret edilmiştir.^{11,12} Ancak aynı yıllarda İngiltere, Japonya ve Amerika'nın bazı kesimlerinde HSV-1'in etkinliğini de gösteren çalışma sonuçları da bildirilmiştir.¹³⁻¹⁶ Amerika ve İskandinavya'daki gebe kadınların %30'unda HSV-2 seropozitifliği bildirilmektedir. Kadınlarda semptomatik genital herpes oranı ise %2-5 kadardır.¹⁷ Neonatal HSV-2 enfeksiyon riski, annede doğum sırasında aktif enfeksiyon varlığında söz konusu olmaktadır.¹⁸ Doğum sırasında annede primer enfeksiyon varlığında (risk %33), rekürren (risk %3) ve asemptomatik enfeksiyona göre, neonatal enfeksiyon riski değişik oranlarda bildirilmektedir. ABD'de 2500 canlı doğumda bir görülürken, Avustralya'da 13000 canlı doğumda bir ortaya çıkmaktadır.⁸

Akut enfeksiyondan sonra bölgesel lenf bezlerine ilerleyen virüs, döküntüler oluşturmaktadır. Veziküller püstülleşerek, göbek şekli aldıktan sonra kabuklaşmaktadır. Orofarengeal herpes, trigeminal ganglionu etkilerken, genital herpes sakral gangliyonu yönelmektedir. Tetragrad aksonal yolla duyu ganglionlarına giden HSV, latent hale geçerek varlığını sürdürmektedir. Güneş ışığı, beden ısısının yükselmesi, menstruasyon, stres ve lokal deri travması, virüs replikasyonunu yeniden başlatabilmektedir.^{9,19,20}

Primer genital herpes terimi, önceden HSV-1 ve 2 antikorları bulunmayan enfeksiyonlar için kullanılmaktadır. Rekürren olgular ise homolog HSV-2 tipine karşı antikor varlığında ortaya çıkan enfeksiyonları kapsamaktadır. HSV enfeksiyonlarının akut dönem hümmoral yanıtında IgM tipi antikorlar oluşmaktadır. HSV-IgM primer enfeksiyon, reinfeksiyon veya latent enfeksiyonun reaktivasyonunu göstermektedir. Akut ve konvesan

dönemlerde alınan serum örneklerinde IgG serokonversiyonunun saptanması da primer enfeksiyonun doğrulanmasına yardımcı olmaktadır.

İnfeksiyon zamanının belirlenmesine yardımcı olan IgG avidite testleri, tek bir serum örneği ile primer enfeksiyonla reaktivasyon/reinfeksiyon ayırımına olanak verebilmektedir. Primer enfeksiyondan sonra oluşan erken spesifik IgG yanıtı, düşük aviditeli antikorlar içerirken, birkaç ay sonra avidite olgunlaşmaktadır. Bu nedenle IgG aviditesi primer enfeksiyonu, rekürren veya non-primer ilk epizod genital herpes enfeksiyonundan ayırmada önemli bir serolojik gösterge olabilmektedir.²¹ HSV enfeksiyonlarının tanısında Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) yönteminden de yararlanılmaktadır.²²

Biz de bu çalışmamızda 18-40 yaş diliminde bulunan gebe kadınların serumlarında, ELISA ile HSV-1 ve 2 IgG-IgM antikorlarını araştırarak, yaş grupları, gestasyonel yaş ve gebelik sayısı ile seropozitivite ilişkisini inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na ilk muayene veya kontrol amacıyla başvuran 96 gebe kadının serumunda yürütüldü.

Gebeliğin değişik haftalarında bulunan bu kadınlardan, steril koşullarda 8-10 ml venöz kan alındı, bekletilmeksizin, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Seroloji laboratuvarlarında serumları ayrıldı. Bu serumlar test zamanına kadar -20°C'de derin dondurucuda saklandı.

EL-9 Microplate Reader'de Virotech, Trinity-Biotech, Meddens ve Novum-Diagnostica HSV-1 ve 2 IgG-IgM test kitlelerinin önerilerine göre deneyler yapıldı. Latex slide yöntemine göre romatoid faktör aranarak, yalancı IgM seropozitiflik olasılığı gözden geçirildi.²³⁻²⁶

BULGULAR

Gebe kadınların serumlarında HSV 1 ve 2 IgG ile IgM antikorlarının yaş gruplarına göre dağılımı, Tablo 1'de verilmiştir.

Gebe Kadınlarda Herpes simplex Virus Tip-1 Ve 2, IgG ve IgM Antikorlarının, ELISA İle Araştırılması#

Tablo 1. Gebe kadınların serumlarında HSV-1 ve 2 IgG ile IgM antikorlarının yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grubu	HSV-1				Toplam	HSV-2				Toplam
	IgG		IgM			IgG		IgM		
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif		Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	
15-20	10	4	-	14	14	7	7	4	10	14
21-25	27	7	-	34	34	22	12	3	31	34
26-30	15	8	1	22	23	14	9	4	19	23
31-35	11	4	-	15	15	9	6	-	15	15
36-40	8	2	-	10	10	8	2	-	10	10
Toplam	71	25	1	95	96	60	36	11	85	96

Bu tabloda görüldüğü üzere HSV-2 IgM seropozitifliği 15-30 yaş grubunda toplanmıştır (11 olgu). Bu gebelerde HSV-1 IgG %74 (71/96) seropozitif ve %26 (25/96) seronegatif bulunmuştur. HSV-1 IgM ise 1 olguda seropozitiflik göstermiş ve HSV-1 IgG'si negatif olduğundan aktif enfeksiyon bulgusu olarak not edilmiştir. Tablo 2'de HSV-1 IgG ve IgM'nin karşılıklı irdelenmesine yer verilmiştir.

Tablo 2. Gebe kadınların serumlarında HSV-1 IgG ve IgM antikorlarının karşılıklı olarak incelenmesi

HSV-1 IgG	HSV-1 IgM		Toplam
	Pozitif	Negatif	
Pozitif	-	71	71
Negatif	1	24	25
Toplam	1	95	96

HSV-2 IgG %62.5 (60/96) ve HSV-2 IgM %11.5 (11/96) pozitiflik oranları elde edilmiştir. Bu konudaki bulgularımız Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Gebe kadınların serumlarında HSV-2 IgG ve IgM antikorlarının karşılıklı olarak incelenmesi

HSV-2 IgG	HSV-2 IgM		Toplam
	Pozitif	Negatif	
Pozitif	-	60	60
Negatif	11	25	36
Toplam	11	85	96

Gestasyonel yaşa göre HSV-1 ve 2 IgG-IgM bulguları için Tablo 4, gebelik sayısına göre HSV-1 ve 2 serolojik bulguları için Tablo 5 düzenlenmiştir.

İnsan herpes virüsleri; alfa herpes virüsler (HSV-1, HSV-2 ve Varicella-zoster virus, VZV-1), beta herpes virüsler (Human Cytomegalovirus, HCMV; Human Herpes virus tip 6, HHV-6; Human Herpes virus tip 7, HHV-7) ve gamma herpes virüsler (Epstein-Barr virus, EBV; Human Herpes virus tip 8, HHV-8) şeklinde sınıflandırılmaktadır.^{27,28} Bunlardan HSV-1 herpes labialis, akut gingivostomatitis, egzema herpeticum, keratokojuktivit, akut herpetik meningoensefalit kliniğini yapmaktadır.^{7,8,19,29-31} Umans ve ark.³² HSV-1 pnömonilerini tanımlamışlardır. Krause ve ark.³³ gingivostomatitisi ve

uzamış stridoru olan iki çocuğun subglottal ülserlerinden ve laringeal lezyonlarından HSV-1 izolmanı yapmışlardır. HSV-1'un akut epiglottitis laringotrakeitis yaptığına da işaret edilmektedir.³⁴⁻³⁷ Primer HSV-1 enfeksiyonu genellikle herpetik gingivostomatit şeklinde ortaya çıkmakta, ağzın müköz membranıyla mukoz-deri bileşiminde birden çok vezikülle karakterize lezyonlar görülmektedir. HSV-1 gingivostomatit, herpes labialis ve deri lezyonlarından otoinokülasyonla HSV-1 vulvovajinitleri ve diğer genital patolojiler de gelişebilmektedir.

HSV enfeksiyonunun en çok korkulan sonucu neonatal herpestir. Uterus içi, intrapartum veya postnatal bulaşla gelişir.⁸ Neonatal enfeksiyon, genellikle genital herpesli anneden vajinal yoldan doğum sırasında gerçekleşir. Konjenital HSV enfeksiyonları ise tüm neonatal HSV enfeksiyonlarının yaklaşık %4-6'sı kadardır. Bunların dışında doğumdan sonra örneğin eller aracılığı ile orolabial HSV enfeksiyonundan yenidoğan bulaşları da söz konusu olabilmektedir.^{8,17-19}

HSV enfeksiyonu gebe olmayan kadınlarda olduğu gibi gebelikte de sık görülmektedir. Ancak rekürrens oranı gebelerde daha yüksek olup, gebelik haftaları ile birlikte daha da artmaktadır. İlk trimesterde spontan abortus ve geç 2. trimesterle 3. trimesterde preterm doğum, intrauterin gelişme geriliği meydana gelebilmektedir. Term sırasında gebe bir kadının genital traktusundan HSV ekskresyon prevalansı %0.3-1 arasında değişmektedir.³⁸ Doğum sırasında annenin taşıyıcı olduğuna dair yeterli kanıt olmadığından, HSV enfeksiyonlarının yarısından çoğu engellenememektedir.³⁹ Örneğin HSV enfeksiyonlu 291 yenidoğanda yalnızca 34'ünün (%12) annesinde doğum sırasında HSV lezyonları saptanmış, 55'inde maternal genital herpes gözlenmiş, 33'ünün eşinde de genital herpes bulunduğu anlaşılmıştır.⁴⁰ HSV-1, infekte bebeklerin %25-30'unda saptanmasına karşın, genital enfeksiyonu olan erişkinlerin ancak %5-10'unda gösterilebilmektedir.^{40,41} Gebe kadınlarda genital herpes prevalansı büyük değişiklik göstermektedir.⁴² ABD'de genital herpes prevalansı %19 olarak açıklanmıştır.⁴³

Tablo 4. Gestasyon yaşına göre HSV-1 ve 2 IgG-IgM bulguları

Gebelik haftası	HSV-1					HSV-2				
	IgG		IgM		Toplam	IgG		IgM		Toplam
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif		Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	
1-10	8	1	-	9	9	8	1	-	9	9
11-20	18	9	-	27	27	15	12	4	23	27
21-30	26	9	-	35	35	20	15	6	29	35
31-40	19	6	1	24	25	17	8	1	24	25
Toplam	71	25	1	95	96	60	36	11	85	96

Tablo 5. Gebelik sayısına göre HSV-1 ve 2 IgG-IgM antikorlarının dağılımı

Gebelik sayısı	HSV-1					HSV-2				
	IgG		IgM		Toplam	IgG		IgM		Toplam
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif		Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	
1	25	9	-	34	34	23	11	6	28	34
2	24	7	-	31	31	20	11	3	28	31
3	14	6	1	19	20	11	9	2	18	20
4	4	2	-	6	6	2	4	-	6	6
5 ve üstü	4	1	-	5	5	4	1	-	5	5
Toplam	71	25	1	95	96	60	36	11	85	96

HSV-1 ve 2 IgM pozitif tüm serumlarda romatoid faktör aranmış ve tamamında romatoid faktör negatif bulunmuştur.

TARTIŞMA

Bizim bu çalışmamızın kapsamına giren gebeler, değişik gebelik haftalarında bulunan, sağlıklı ve herpes kliniğini çağrıştıran herhangi bir sorunu olmayan kadınlardan oluşmaktadır. Kontrol amaçlı olarak incelemeye alınmışlardır. Bu olgularda HSV-1 IgG %74 seropozitif bulunurken, HSV-1 IgM olgulardan birinde pozitiflik göstermiştir. HSV-2 için IgG %62.5 ve IgM %11.5 pozitiflik oranlarını vermiştir. HSV-1 veya 2 IgM pozitif bulunan olguların tamamında IgG negatifliği gözlenmiştir. Bu verilerin gebelik haftalarına ve gebelik sayısına göre önemli bir farklılık taşımadığı anlaşılmıştır.

Arseven ve ark.⁴⁴'nün bir çalışmasında 296 gebe kadının serumunda HSV-1 ve 2 IgG-IgM antikorları, ELISA ile araştırılmış ve HSV-1 IgG %89, HSV-2 IgG %37 seropozitifliği açıklanmıştır. Bu olguların 24'ünde (%8.11) HSV-1 IgG-IgM, 16'sında (%5.4) HSV-2 IgG-IgM seropozitifliği gözlenmiştir. Sadece HSV-1 IgM pozitif bulgu elde edilmemiş ancak olguların 4'ünde (%1.35) sadece HSV-2 IgM pozitifliği not edilmiştir. Bizim çalışmamızda da HSV-1 ve 2 IgG-IgM seropozitifliği bulunmamış ancak olgulardan 1'inde sadece HSV-1 IgM (%1.04) ve 11'inde sadece HSV-2 IgM (%11.46) pozitifliğine ulaşılmıştır. Çalışma gruplarının farklılığı ile ilgili olarak HSV-2 IgM seropozitifliğinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak Arseven ve ark.⁴⁴'nün

çalışmasında HSV-1 IgG seropozitifliği %97 iken, HSV-2 IgG seropozitifliği %44'de kalmıştır. Bu araştırmacılar yaşla birlikte HSV-1 ve 2 IgG seropozitifliğinin arttığına işaret etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da yaşa bağlı olarak HSV-1 ve 2 seropozitifliğinin fazlaştığı gözlenmiştir. Cengiz ve ark.⁴⁵ doğum yapmış 73 anneden 65'inde (%89.04) HSV-2 IgG ve 6'sında (%8.22) HSV-2 IgM seropozitifliğini bildirmektedir. Bu annelerin bebeklerinin kordon serumlarında ise HSV-2 IgG, %89.04 oranında pozitif bulunmuş ve IgG geçişinin tam olduğu bildirilmiştir. Kıyan ve ark.⁴⁶ yeni doğum yapmış annelerde HSV-1 IgG (%97.3) ve HSV-1 IgM (%9.6) pozitifliğini saptamışlardır. Bu çalışma grubunun gebelik sonuçlarında çeşitli olumsuzlukların bulunduğu bildirilmektedir. Kaya ve ark.⁴⁷ 16-41 yaş grubundan 1113 gebede ELISA ile HSV IgG ve IgM antikorlarını araştırmışlar ve 1001'inde (%90) HSV IgG pozitifliği 112'sinde (%10) HSV IgM pozitifliği saptamışlardır.

Biz de bu çalışmamızda ELISA ile bir grup gebede HSV-1 ve 2 IgG ve IgM antikor varlığını araştırdık. Kolay ve özgül bir teknik olan ELISA ile HSV-1 ve 2 serolojik göstergelerinin belirlenmesinin önemi üzerinde durduk.

KAYNAKLAR

1. Banks TA, Rouse BT. Herpes viruses-immune escape arthritis? Clin Infect Dis 1992; 14(4):933-41.
2. Kohl S. Neonatal Herpes simplex virus infection. Clinics in Perinatology 1997; 24(1): 129-50.
3. Carver JA, Arnoldi SH, Abel DM, Olson LC, Hall RT. Asymptomatic neonatal contamination with Herpes simplex virus. J. Perinatol 1988; 8(1): 14-6.
4. Hutto C, Arvin A, Jacobs R, et al. Intrauterine herpes simplex virus infections. J Pediatr 1987; 110(1):97-101.
5. Chuang TY. Neonatal herpes: incidence, prevention, and consequences. Am J Prev Med 1988;4(1):47-53.

Gebe Kadınlarda Herpes simplex Virus Tip-1 Ve 2, IgG ve IgM Antikorlarının, ELISA İle Araştırılması#

6. Brown ZA, Benedetti J, Selke S, Ashley R, Watts DH, Corey L. Asymptomatic maternal shedding of herpes simplex virus at the onset of labor: relationship to preterm labor. *Obstet Gynecol* 1996;87(4):483-8.
7. Simmons A. Clinical manifestations and treatment considerations of herpes simplex virus infection. *J Infect Dis* 2002; 186 Suppl 1:71-7.
8. Dwyer DE, Cunningham AL. 10: Herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *Med J Aust* 2002;177(5):267-73.
9. Kinghorn GR. Epidemiology of genital herpes. *J Int Med Res* 1994;22 Suppl 1:14A-23A.
10. Enders G, Risse B, Zauke M, Bolley I, Knotek F. Seroprevalence study of herpes simplex virus type 2 among pregnant women in Germany using a type-specific enzyme immunoassay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17(12):870-2.
11. Benedetti J, Corey L, Ashley R. Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection. *Ann Intern Med* 1994; 121(11):847-54.
12. Benedetti JK, Zeh J, Selke S, Corey. Frequency and reactivation of nongenital lesions among patients with genital herpes simplex virus. *Am J Med* 1995; 98(3):237-42.
13. Tayal SC, Pattman RS. High prevalence of herpes simplex virus type 1 in female anogenital herpes simplex in Newcastle upon Tyne 1983-92. *Int J STD AIDS* 1994; 5(5):359-61.
14. Ishiguro T, Ozaki Y, Matsunami M, Funakoshi S. Clinical and virological features of herpes genitalis in Japanese women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 61(2):173-6.
15. Nilsen A, Myrmed H. Changing trends in genital herpes simplex virus infection in Bergen, Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79(8):693-6.
16. Gagnon JH, Simon W. The sexual scripting of oral genital contacts. *Arch Sex Behav* 1987; 16(1):1-25.
17. Alanen A, Hukkanen V. Herpes simplex virus DNA in amniotic fluid without neonatal infection. *Clin Infect Dis*. 2000; 30(2):363-7.
18. Eskild A, Jeansson S, Stray-Pedersen B. Herpes simplex virus type-2 infection in pregnancy: no risk of fetal death: results from a nested case-control study within 35,940 women. *BJOG* 2002; 109(9):1030-5.
19. Fleming DT, McQuillan GM, Johnson RE, et al. Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. *N Engl J Med* 1997 16;337(16):1105-11.
20. Mindel A, Allason-Jones E. Herpes infection in gynaecology. *Practitioner* 1987 ;231(1423):94-8.
21. Hashido M, Inouye S, Kawana T. Differentiation of primary from nonprimary genital herpes infections by a herpes simplex virus-specific immunoglobulin G avidity assay. *J Clin Microbiol* 1997; 35(7):1766-8.
22. Coleman RM, Pereira L, Bailey PD, et al. Determination of herpes simplex virus type-specific antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1983;18(2):287-91.
23. Virotech: Herpes simplex virus 1 Enzyme Virotech GmbH Löwenplatz 5, 65428. Rüsselsheim, FRG
24. Novum Diagnostica: Herpes simplex virus-1 IgM Elisa: Novum Diagnostica, GmbH, Germany.
25. Trinity Biotech: Captia-Herpes simplex virus 2 IgG-IgM. Trinity-biotech USA, Jamestown, New York
26. Meddens Diagnostics B.V: Herpes simplex virus IgM. Netherlands.X
27. Hirsh MS. Herpes simplex virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ed(s). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone. New York 1995: 1336-45.
28. Arvin AM, Prober CG: Herpes simplex viruses. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, ed(s). *Manual of Clinical Microbiology*. American Society for Microbiology, Washington, D.C. 1995:876-883.
29. van Gelderen BE, Van der Lelij A, Treffers WF, van der Gaag R. Detection of herpes simplex virus type 1, 2 and varicella zoster virus DNA in recipient corneal buttons. *Br J Ophthalmol* 2000;84(11):1238-43.
30. Krause I, Schonfeld T, Ben-Ari J, Offer I, Garty BZ. Prolonged croup due to herpes simplex virus infection. *Eur J Pediatr* 1998;157(7):567-9.
31. Forbes BA, Sahn DF, Weissfeld AS. *Laboratory methods in basic virology*. Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology: 11. ed. St. Louis: Mosby, Inc. 2002.
32. Umans U, Golding RP, Duraku S, Manoliu RA. Herpes simplex virus 1 pneumonia: conventional chest radiograph pattern. *Eur Radiol* 2001;11(6):990-4.
33. Krause I, Schonfeld T, Ben-Ari J, Offer I, Garty BZ. Prolonged croup due to herpes simplex virus infection. *Eur J Pediatr*.1998;157(7):567-9.
34. Bogger-Goren S. Acute epiglottitis caused by herpes simplex virus. *Pediatr Infect Dis J*. 1987;6(12):1133-4.
35. Nyquist AC, Rotbart HA, Cotton M, et al. Acyclovir-resistant neonatal herpes simplex virus infection of the larynx. *J Pediatr* 1994;124(6):967-71.
36. Sherry MK, Klainer AS, Wolff M, Gerhard H. Herpetic tracheobronchitis. *Ann Intern Med* 1988;109(3):229-33.
37. Yeh V, Hopp ML, Goldstein NS, Meyer RD. Herpes simplex chronic laryngitis and vocal cord lesions in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994 Sep;103(9):726-31.
38. Brown ZA, Benedetti J, Ashley R, Burchett S, Selke S, Berry S, Vontver LA, Corey L. Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor. *N Engl J Med* 1991;324(18):1247-52.
39. Lissauer T, Jeffries D. Preventing neonatal herpes infection. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96(9):1015-8.
40. Whitley RJ, Corey L, Arvin A, et al. Changing presentation of herpes simplex virus infection in neonates. *J Infect Dis* 1988;158(1):109-16.
41. Hutto C, Arvin A, Jacobs R, et al. Intrauterine herpes simplex virus infections. *J Pediatr* 1987;110(1):97-101.
42. Nahmias AJ, Keyserling HL, Kerrick CM. Herpes simplex. In: Remington JS, Klein JO, ed(s). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Philadelphia: WB Saunders 1983: 638.
43. Johnson RE, Nahmias AJ, Magder LS, Lee FK, Brooks CA, Snowden CB. A seroepidemiologic survey of the prevalence of herpes simplex virus type 2 infection in the United States. *N Engl J Med* 1989;321(1):7-12.
44. Arseven G, Tuncel E, Tuncel Ş, Sönmez E, Gülen AK: Hamile kadınlarda HSV-1 ve HSV-2 antikorlarının dağılımı, *Mikrobiyol Bül* 1992; 26:359-366.
45. Cengiz L, Cengiz AT, Gelişen O, Kıyan M, Kara F, Dolapçı Gİ. Obstetrikle ilgili sorunları bulunan annelerin serumlarında ve bebeklerinin kordon serumlarında Elisa ile HSV-2 IgG ve IgM antikorlarının araştırılması. *T Klin J Gynecol Obst* 1997; 7: 210-215.
46. Kıyan M, Cengiz L, Cengiz AT, et al. Gebelikte ilgili sorunları bulunan anne serumlarında ve kordon serumlarında, Elisa ile Herpes simplex virus-1 (HSV-1) IgG ve IgM'nin araştırılması. *S.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 1992; 8 (4): 573-577.
47. Kaya İS, Dilmen U, Gökşin E, LaleliY. Gebelik, ölü doğum ve düşüklerde sitomegalovirus, herpes ve sifiliz infeksiyonları. *DOGA* 1990; 14:285.

Yazışma Adresi:

Dr. S. Aslıhan CENGİZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Ankara

Tel : 312 431 1695

Fax : 312 435 5363

E-Posta : ascengiz13@hotmail.com