

بررسی سرولوژیک فراوانی عفونت ویروس هرپس سیمپلکس در موارد سقط جنین

محمد کریم رحیمی^{۱*}، مریم مهدلو^۲، سعید ذاکر بستان آبادی^۳، پروانه عدیمی^۳، اباسط میرزایی^۲، امیرعباس ارشدی^۲، زهرا طیبی^۲، مژگان معصومی^۳ و شیده پورخلیلی^۳

۱. متخصص میکروب شناسی، بخش میکروب شناسی، واحد پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی ۲. دانشجوی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران
۳. بخش میکروب شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

چکیده

عفونت اولیه ویروس هرپس سیمپلکس در دوران حاملگی سبب ناهنجاری‌های مادرزادی و حتی مرگ نوزاد می‌گردد. اثر ویروس هرپس سیمپلکس بر روی سقط جنین به طور یقین ثابت نشده است. در این مطالعه هدف ما بررسی نقش ویروس هرپس سیمپلکس بر روی سقط جنین به کمک سنجش آنتی‌بادی به روش الایزا می‌باشد. این پژوهش، یک مطالعه تحلیلی از نوع ارزیابی تست‌های آزمایشگاهی است. در این پژوهش، ۱۱۸ مورد از مادرانی که جنین خود را سقط کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفت. ۵ میلی‌لیتر از خون مادرانی که سقط جنین داشتند گرفته شد. سرم آن جداسازی گردید و به روش الایزا، آنتی‌بادی‌های ضد ویروس هرپس سیمپلکس از کلاس IgM یافت شد و در مجموع ۵ مورد (۵/۹٪) به عنوان مبتلا به عفونت حاد ویروس هرپس سیمپلکس تشخیص داده شد. یافته‌های فوق نشان می‌دهد که احتمالاً عفونت هرپس سیمپلکس با سقط جنین ارتباط دارد و ترجیحاً در سقط‌های بار اول دیده می‌شود و با سقط جنین تکراری رابطه‌ای ندارد.

واژگان کلیدی: کشت در رده‌های سلولی، تست الایزا، ویروس هرپس سیمپلکس، سقط جنین.

مقدمه

رشته‌های عصبی، پایین آمده و به صورت تبخال تظاهر می‌یابد (۱).

ویروس هرپس سیمپلکس بر روی بسیاری از محیط‌های کشت سلولی رشد می‌کند و در زیر میکروسکوپ، سلول‌هایی که توسط ویروس هرپس سیمپلکس آلوده شده‌اند بزرگ بوده و حاوی انکلوژ یون‌های داخل هسته‌ای می‌باشند. ویروس سبب نکروز سلولی و تشکیل پلاک می‌گردد.

ویروس هرپس سیمپلکس تیپ ۱ از طریق تماس معمولی با بزاق آلوده منتقل می‌شود و سبب بروز تبخال در اطراف دهان می‌گردد. هرپس سیمپلکس تیپ ۲ که هم از طریق جنسی و هم از طریق عفونت تناسلی مادر به جنین یا نوزاد منتقل می‌شود موجب بروز تبخال‌های

ویروس هرپس سیمپلکس از اعضای خانواده هرپس ویریده است که در بسیاری از گروه‌های جمعیتی از شایع‌ترین عفونت‌های ویروسی می‌باشد. این ویروس به سرعت تکثیر می‌یابد. انواع مختلفی از سلول‌ها را درگیر نموده و بسیار سیتولیتیک است. عفونت اولیه این ویروس در کودکان سنین ۱۸-۶ ماهگی اتفاق می‌افتد. ویروس از محل‌های اختلال در یکپارچگی پوست و غشاهای مخاطی وارد شده و در محل ورود تکثیر می‌یابد. سپس به غده‌های لنفاوی مجاور و گاهی گردش خون منتشر می‌شود. علاوه بر این، توسط پایانه‌های عصبی مجاور برداشته شده و از طریق آکسون‌های عصبی به گانگلیون‌های حسی مهاجرت می‌کند. در شکل نهفته در این گانگلیون‌ها باقی می‌ماند اما در هنگام اختلال در سیستم دفاعی میزبان در طول

در نمونه‌های سقط که از نظر عفونت ویروس هرپس سیمپلکس مثبت بودند. سقط جنین برای اولین بار اتفاق افتاده بود (۱۰۰٪). هیچ موردی از سقط تکراری مشاهده نشد (۰٪).

در مورد سن مادر و ابتلا به عفونت ارتباط معنی‌داری یافت نشد. میانگین سن مادر در موارد عفونت اثبات شده، ۳۱/۳ سال، در حالی که در بقیه موارد که از لحاظ عفونت، منفی بودند ۲۸ سال به دست آمد ($P > 0.05$).

در مطالعه R. CHOLME که در سال ۲۰۰۷ بر روی ۵۰ حاملگی که با ضایعات تبخال شبه پمفیگوس همراه بودند انجام گرفت افزایش معنی‌داری در شیوع تولد شیرخوارانی دیده شد که برای سن خود، کوچک‌تر از طبیعی بودند و مرگ و میر این شیرخواران نسبت به گروه کنترل بیشتر بود، در این مطالعه توصیه شد که جنین حاملگی‌هایی بهتر است در بخش‌های زایمانی انجام شود که امکانات NICU داشته باشند.

در مطالعه دیگری که توسط Anne Eskild در سال ۱۹۸۴ بر روی ۳۵۹۴۰ زن حامله انجام شد ارتباط عفونت ویروس هرپس سیمپلکس تیپ II در جریان حاملگی مورد بررسی قرار گرفت. هدف از این مطالعه، ارزیابی همراهی مرگ جنین با مقدار آنتی‌بادی بر ضد ویروس هرپس سیمپلکس در جریان حاملگی بود. در این مطالعه، ۲۹٪ از خانم‌هایی که سقط جنین داشتند و ۲۷٪ از مادران حامله گروه کنترل که سقط جنین نداشتند، آنتی‌بادی بر ضد ویروس هرپس سیمپلکس را در ۳ ماه اول حاملگی نشان دادند. مقدار آنتی‌بادی بر ضد ویروس، ارتباط معنی‌داری با مرگ جنین نداشت. این مطالعه نتوانست دلایلی را برای همراهی بین عفونت ویروس هرپس سیمپلکس در جریان حاملگی و مرگ جنین، نشان بدهد.

در مطالعه دیگری که توسط M. Hirose و همکاران انجام شد، ۲۲ مورد حاملگی، مورد مطالعه قرار گرفت و در آن‌ها ضایعات ویروس در حدود ۳ ماه بعد از زایمان نشان داده شد. آن‌ها پیشنهاد کردند که افزایش آنتی‌بادی بیشتر از $\frac{1}{8}$ در آزمایش ایمونوفلورسانس نشان دهنده احتمال بروز ضایعات بعد از زایمان است.

تناسلی می‌گردد. علاوه بر این، ویروس هرپس سیمپلکس، اغلب اعضای بدن مانند چشم، مغز، پوست و دستگاه تناسلی را درگیر نموده و سبب بیماری‌های مختلفی از قبیل انسفالیت هرپسی، کراتوکونژکتیویت، عقربک هرپسی، سقط عفونی و سقط خودبه‌خودی می‌شود (۲).

با توجه به این که سقط جنین، عواقب اجتماعی و اقتصادی زیادی را به دنبال دارد لذا شناسایی عوامل ایجاد کننده آن، اهمیت دارد. در این مطالعه، هدف ما بررسی نقش ویروس هرپس سیمپلکس در سقط جنین به روش اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌های سرم با کمک روش الایزا می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این پژوهش، یک مطالعه تحلیلی است. در این مطالعه جامعه آماری را خانم‌هایی تشکیل دادند که به علت سقط جنین به بیمارستان‌های تابعه واحد پزشکی (بیمارستان جواهری، بیمارستان بوعلی و امیرالمومنین) مراجعه کرده بودند. زمان سقط، سن، شغل، علائم مادر در هنگام مراجعه، تعداد موارد سقط و زایمان‌های قبلی، مثبت یا منفی بودن آنتی‌بادی از کلاس IgM در سرم خون مادران و موارد عفونت‌های داخل رحمی، متغیرهای مورد بررسی در این مطالعه بودند. تعداد ۱۱۸ مورد از مادرانی که سقط جنین داشتند در این پژوهش وارد شدند. روش نمونه‌گیری به صورت مستمر از ابتدای تحقیق تا رسیدن حجم نمونه به تعداد لازم انجام شد. ۵ میلی‌لیتر از خون وریدی در لوله آزمایش فاقد ماده ضد انعقاد گرفته شد.

این لوله‌های آزمایش برای جداسازی سرم مادر انتخاب شدند. تست الایزا به روش غیرمستقیم برای شناسایی آنتی‌بادی‌ها از کلاس IgM بر ضد آنتی‌ژن ویروس هرپس سیمپلکس بر روی سرم مادر انجام گردید.

نتایج و بحث

در این مطالعه، از ۱۱۸ مورد از مادرانی که جنین خود را سقط کرده بودند، در مجموع، ۵ مورد (۵/۹٪) به عنوان مبتلا به عفونت حاد یا اولیه ویروس هرپس سیمپلکس در نظر گرفته شد. از نظر تعداد دفعات سقط جنین، ۳۴ بیمار (۲۹٪)، سقط تکراری داشتند و در ۸۴ بیمار (۷۱٪)، سقط برای اولین بار اتفاق افتاده بود.

قرار گرفتند. دفع ویروس هرپس سیمپلکس تیپ - II توسط کشت نمونه های دهانه رحم و لب های فرج بررسی گردید و حضور آنتی ژن ویروس توسط تست ایمونو فلورسانس مستقیم (IFA) نشان داده شد. علاوه بر این، توسط تست الایزا وجود آنتی بادی ضد ویروس از کلاس IgM و کلاس IgG، در سرم اندازه گیری گردید. آنتی بادی های ضد ویروس هرپس سیمپلکس تیپ - II در ۸۲ مورد (۶۳/۱٪) از کلاس IgG و در ۱۸ مورد (۱۱/۳٪) از کلاس IgM، در مادران حامله یافت شد. در کشت از نونه های دهانه رحم و لب های فرج، فقط در ۳ مورد، ویروس جداسازی گردید در این مطالعه، نتیجه گرفته شد که برای کاهش دادن احتمال خطر تب خال نوزادان باید با استفاده از تست های سرولوژی، آنتی بادی های ضد ویروس هرپس سیمپلکس تیپ - II اندازه گیری شوند (۹). در مطالعه براون و همکاران (Brown ZA. et al) ، دفع بدون علامت ویروس هرپس سیمپلکس در شروع زایمان نشان داده شد و ارتباط آن با زایمان قبل از ترم، مطرح گردید (۱۰). در مطالعه کن جیز و همکاران (Gengiz et al.)، به روش الایزا، آنتی بادی های ضد ویروس هرپس سیمپلکس تیپ I و تیپ II را در خون بندناف و سرم مادرانی که عوارض حاملگی داشتند، نشان دادند (۱۱). در مطالعه راجندرا و همکاران (Rajendra B Surpam etal) در سال ۲۰۰۶، ۱۵۰ مادر با سابقه بروز عوارض حاملگی و ۷۵ زن مادر سالم با زایمان های طبیعی قبلی به روش الایزا از نظر آنتی بادی های ضد توکسوپلازما، سرخچه، سیتومگالوویروس و هرپس سیمپلکس (TORCH) بررسی شدند. مثبت شدن تست سرولوژی، ۱۴/۶۶٪ برای توکسوپلازما، ۴/۶۶٪ برای سرخچه، ۵/۳۳٪ برای سیتومگالوویروس و ۸/۶۶٪ برای ویروس هرپس سیمپلکس یافت شد. بیشترین موارد نوزاد (۸٪) در همراهی با عفونت های ویروس سرخچه و ویروس هرپس سیمپلکس مشاهده شد و بیشترین موارد ناهنجاری های مادرزادی (۹/۵۲٪) در عفونت ویروس هرپس سیمپلکس بود. در مجموع، مثبت شدن تست سرولوژی در مادرانی که سابقه حاملگی نا مطلوبی داشتند نسبت به گروه کنترل به میزان قابل توجهی بالاتر بود (P=۰/۰۰۰۶) در این مطالعه، ۱۳ مورد (۸/۶۶٪) از مادرانی که سقط جنین داشتند از نظر آنتی بادی ضد

در مطالعه دیگری که در سال ۱۹۷۹ توسط lawley و همکارانش انجام گرفت شیوع بالایی از مرگ و میر جنین (۳۸٪) در ۴۰ مورد از حاملگی هایی نشان داده شد که به روش ایمونولوژی، ابتلا به ویروس هرپس سیمپلکس در آنها اثبات شده بود.

در مطالعه‌ای که Joseph pardo در سال ۲۰۰۴ انجام داد ۴ مورد، مادران حامله مبتلا به عفونت اولیه ژنژیواستوماتیت هرپسی در جریان حاملگی مطالعه شدند. در هر ۴ مورد، نوزادانی با معیارهای طبیعی متولد شدند. در این مطالعه، نتیجه گرفته شد که ابتلا به این بیماری با عوارض نامطلوب جنینی همراهی ندارد و برای شناسایی میزان احتمال خطر عفونت ژنژیواستوماتیت در جریان حاملگی به نمونه‌ها و مطالعات بیشتری نیازمند است.

اما در مطالعه دیگری که توسط Ann Abbasi در سال ۱۹۹۷ انجام شد، ۱۸۰ مورد از خانم‌هایی که در سن باروری بودند به روش آنزیم ایمونواسی مورد بررسی قرار گرفتند. گروهی که سقط جنین داشتند و گروه کنترل، از نظر آنتی‌بادی کلاس IgG و IgM بر ضد ویروس هرپس سیمپلکس مورد بررسی قرار گرفتند. از این موارد، ۵۱/۶٪ از نظر آنتی‌بادی IgM و ۱۸/۳٪ از نظر IgG، مثبت بودند. در میان خانم‌هایی که سابقه سقط داشتند ۸/۷٪ از نظر IgM و ۲۵٪ از نظر IgG بر ضد ویروس هرپس سیمپلکس مثبت بودند، در حالی که خانم‌هایی که زایمان طبیعی داشتند ۳/۴٪ از نظر IgM و ۱۱/۴٪ از نظر IgG، مثبت بودند. براساس این داده‌ها نتیجه گرفته شد که بررسی غربالگری خانم‌ها در جریان حاملگی (از نظر آنتی‌بادی بر ضد ویروس هرپس سیمپلکس) در پیش‌بینی نتیجه حاملگی مفید است هم‌چنین خانم‌های حامله با سابقه سقط خود به خود که دلیلی برای آن یافت نمی‌شود بهتر است از نظر ابتلا به عفونت ویروس هرپس سیمپلکس فعال مورد آزمایش قرار بگیرند. در مطالعه‌ای که ما انجام دادیم ۵ مورد در تست الایزا از نظر آنتی بادی از کلاس IgM بر ضد ویروس هرپس سیمپلکس، مثبت بودند که ۵/۹٪ از نمونه‌های مورد مطالعه را تشکیل می‌دادند. این میزان نسبت به مطالعه فوق (۸/۷٪)، کم‌تر است.

در مطالعه Nizami Duran etal که در سال ۲۰۰۳ در ترکیه انجام شد. تعداد ۱۳۰ مادر حامله بدون علامت که سابقه ای از تب خال تناسلی را نداشتند مورد مطالعه

آماری با احتمال بیشتری عفونت شناسایی نشده و ویروس هرپس سیمپلکس را داشته اند اما چگونگی عملکرد آن در بروز سقط جنین یا زایمان زودرس مشخص نیست. در برخی از مطالعات، شواهدی وجود دارد که احتمالاً ویروس می تواند از جفت عبور نموده و به آن آسیب برساند و موجب افزایش احتمال خطر از دست رفتن حاملگی بشود (۱۷). در مطالعه براون و همکاران (Brown ZA et al) در سال ۱۹۹۷، نشان داده شد که ۲٪ از خانم ها و ویروس هرپس سیمپلکس تیپ I یا تیپ II را در هنگامی کسب می کنند که حامله هستند و احتمال عود بیماری در جریان حاملگی بیشتر است. بیشترین موارد انتقال مادر به جنین به علت وجود ویروس در جریان زایمان و انتقال آن از دستگاه تناسلی اتفاق می افتد (۱۸). در هنگامی که عفونت در نزدیکی زمان زایمان اتفاق می افتد، احتمال خطر بالایی برای انتقال در زمان زایمان وجود دارد. اگر آنتی بادی برضد ویروس هرپس سیمپلکس در مادر تولید نشده و به جنین منتقل نشده باشد، به این مفهوم خواهد بود که عفونت اولیه در مادر انتقال افتاده و شانس بروز عفونت نوزاد، بیشتر است (بی خطر بوده و در کاهش عود عفونت علامت دار و ویروس (۱۹). در مطالعه براکل هوست و همکاران (Brocklehurst et al) که در سال ۱۹۹۸ انجام گرفت نشان داده شد که تجویز آسیکلوویر خوراکی به مقدار ۲۰۰ میلی گرم، ۵ بار در روز در مقایسه با پلاسیبو، بی خطر بوده و در کاهش عود عفونت علامت دار و ویروس هرپس سیمپلکس در مادران حامله در نزدیکی زایمان موثر است (۲۰). مطالعات بیشتر، نشان داد که تجویز آسیکلوویر به میزان ۴۰۰ میلی گرم، ۳ بار در روز، احتمال نیاز به زایمان به روش سزارین را به میزان ۳ برابر کاهش می دهد (۲۱). اخیراً داروی والاسیکلوویر تولید شده است که در بدن به سرعت در کبد به آسیکلوویر تبدیل می شود. تجویز خوراکی این دارو در حدود ۲ تا ۳ برابر فراهم زیستی بالاتری دارد و طول - عمر پلاسمایی آن بیشتر است لذا دفعات مصرف روزانه آن کاهش می یابد به دو بار در روز می رسد (۲۲). وحتى اخیراً در مطالعه تیرینگ و داکلاس (Tyring SK, Douglas JM Jr)، نشان داده شده است که مصرف یک بار در روز والاسیکلوویر به همان اندازه، موثر بوده و توسط بیمار بهتر تحمل می شود (۲۳).

ویروس هرپس سیمپلکس، مثبت بودند اما این میزان در گروه کنترل (حاملگی طبیعی) در ۳ مورد (۴٪) مشاهده گردید (۱۲). مثبت شدند تست سرولوژیک هرپس سیمپلکس در سقط جنین (۸/۶۶٪) با مثبت شدن آنتی بادی بر ضد ویروس هرپس سیمپلکس از کلاس IgM در مطالعه ما (۵/۹٪) اندکی تفاوت دارد. در مطالعه هیتی و همکاران (Hitti j et al) در سال ۱۹۹۷، نشان داده شد که ابتلای هم زمان به عفونت و ویروس HIV موجب فعال شدن مجدد ویروس هرپس سیمپلکس در مادران حامله می شود. از میان ۶۰ مورد از مادرانی که زایمان کردند در ۸٪ از موارد، فعال شدن مجدد عفونت ویروس هرپس سیمپلکس یافت شد امل این میزان در گروه کنترل که عفونت هم زمان ویروس HIV را نداشتند ۲٪ بود (۱۳). در مطالعه اسکات و همکاران (Scot LL, et al) در سال ۱۹۹۶، نشان داده شد که مصرف داروی ضد ویروس آسیکلوویر در هیچ کدام از مراحل حاملگی موجب اثرات نامطلوب جنینی (در مقایسه با کنترل) نمی شود. در این مطالعه، آسیکلوویر به مقدار ۴۰۰ میلی گرم، سه بار در روز برای عفونت های اولیه ویروس هرپس سیمپلکس در جریان حاملگی مورد استفاده قرار گرفت و موجب کاهش نیاز به سزارین شد، بدون آنکه عوارض برای جنین داشته باشد (۱۴). علاوه بر این، در مطالعه فوق، درمان سرکوب گری توسط آسیکلوویر برای مادران حامله مبتلای به عفونت های مراجعه هرپس سیمپلکس از هفته ۳۷ حاملگی تا زمان زایمان (۴۰۰ میلی گرم، سربار در روز) توصیه شد. در مطالعه زکی و همکاران (Zaki et al)، در سال ۲۰۰۷، گفته شد که اخیراً شیوع عفونت های هرپس سیمپلکس تناسلی در کشورهای صنعتی و در حال توسعه، افزایش یافته است و در مادرانی که سابقه ای از سقط خود به خودی را دارند، شیوع عفونت های بدون علامت هرپس سیمپلکس تیپ II در دهانه رحم نسبت به گروه کنترل به میزان قابل توجهی، بالاتر است (۱۵). در مطالعه سیفاکیس و همکاران (Sifakis S et al) در سال ۱۹۹۸، ویروس هرپس سیمپلکس در مواد حاصل از سقط جنین به روش PGR شناسایی شد (۱۶). کریسی دانیل سون (Krissi Danielsson) در سال ۲۰۰۹ در یک مطالعه مروری به این نتیجه دست یافت که مادرانی که سقط های مکرر خود به خودی دارند از نظر ارتباط

تست سرولوژی برای ویروس هرپس سیمپلکس از ۳٪ تا ۱۲/۹٪ گزارش شده است. در این مطالعات پیشنهاد شده است که حاملگی می تواند ویروس نهفته را فعال نموده و موجب اختلال در حاملگی بشود (۲۶ و ۲۷).

براساس این مطالعه، ما پیشنهاد می کنیم که روش هایی برای کنترل و درمان مادران مبتلا به عفونت ویروس هرپس سیمپلکس در جریان حاملگی انجام گردد و خانم های حامله با سابقه سقط خودبه خودی از نظر ابتلا به عفونت هرپس سیمپلکس فعال، مورد آزمایش قرار گیرند.

منابع

1. Ernest Jawetz, Joseph L. Melnick, Ed (1997). A, Review of medical virology, 110-112.
2. Hom: Biology and infection. New York: Plenum Medical Book. (1991), 3th, ed, 543-632.
3. Holmes RC, Black MM. (1983). The specific dermatoses of pregnancy. J Am Acad dermatol, **8**: 405-12.
4. Anne Eskild, Anne-Lise Brau, Babill Stray Pol Jenum. (2005). Epstein-Barr virus infection during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcome. B JOG: An International Journal of obstetrics and Gynecology, **112**(12):1620-1642.
5. Hirose M., Akiyama T, Ichiki Y., (1997). Herpes Gestations: time course of the change in antibody titer after abortion. European Journal of dermatology. Volume 7, number 2.134-136.
6. Portonne J-, Hsl B.L., Verrand P. Herpes gestations factor react with the amniotic epithelial basement membrane, british journal of dermatology, **117**(2):147-154.
7. Joseph pardo, yariv yoger. (2004). Primry herpes simplex virus type 1 Gingivostomatitis during the second and third trimester of pregnancy. Fetal and pregnancy outcome Scandinavian Journal of Infective disease. **36**(3):179-181.
8. Ann Abbasi, (1997). Enzyme Immuno assay (EIA) specific of herpes simplex in women of child bearing Age shahed hos Karachi med dent coll june, **2**: 67-8.

شیوع جهانی عفونت ویروس هرپس سیمپلکس تیپ - II به صورت هشدار دهنده ای، بالا است. در ۲۰ درصد از خانم های حامله، آنتی بادی های ضد ویروس هرپس سیمپلکس تیپ II شناسایی شده است، اما تنها ۵٪ از موارد گزارش شده، سابقه ای از عفونت علامت دار را ذکر می کنند. در مادران حامله، افزایش تیتراژ در حدود ۲ تا ۳ برابر، بیشتر است (۲۴). در مطالعه استکنووهمکاران (Stagno S et al) در سال ۱۹۸۶، ویروس هرپس سیمپلکس و سیتومکالو ویروس هر دو به عنوان ویروس های منتقل شونده از راه رحم با مرگ و میر بالا معرفی شدند (۲۵). در مطالعات متفاوت، مثبت شدن

9. Nizami Duran, Fugen Yarkin, Cuneyt Evruke & Fatih koksai; (2004). Asymptomatic herpes simplex virus type 2 (HSV-2) infection among pregnant women in Turkey, Indian J Med Res, **120**:106-110.
10. Brown Z.A., Benedetti J., Selke S., Ashley R., Watts D.H., Corely L.; (1996). Asymptomatic maternal shedding of herpes simplex virus at the onset of labor: relationship to preterm labor. Obstet Gynecol, **87**: 483-8.
11. Cengiz L., Kiyan M, Kara F, Ugurel MS.; (1993). Detection of herpes simplex virus 1 and 2 IgG and IgM by ELISA in cord blood sera of mothers with pregnancy complications. Mikrobiyol Bul, **27**: 299-307.
12. Rajendra B. Surpam, Usha P. Kamlakar, P.K. Khadse, M.S. Qazi, Suresh V Jalgaonkar; (2006). Serological study for TORCH infections in woman with bad obstetric history; J Obstet Gynecol India. **56**(1): 41-43.
13. Hitti J., Watts D.H., Burchett S.K. (1997). Herpes simple Virus seropositivity and reactivation at delivery among pregnant women infected with human immunodeficiency virus-1; Am J. Obstet Gynecol, **177**: 450-454.
14. Scot L.L., Sanchez P.J., Jackson G.L. (1996). Acyclovir suppression to prevent cesarean delivery after first-episode genital herpes. Obstet gynecol; **87**: 69-73.
15. Zaki, Maysaa El-Sayed, Goda, Hossam; (2007). Relevance of Parvovirus B19, Herpes simplex virus 2, and Cytomegalovirus virologic Markers in maternal serum for Diagnosis of Unexplained Recurrent

Abortions; Arch pathol Lab Med. **131**: 956-960.

16. Sifakis S., Koantakis E., Koffa M., Ergazaki M., Spandiodos D.A.; (1998). Detection of Herpes simplex virus (HSV) in Aborted Material using the Polymerase Chain Reaction technique; Gynecol obstet invest, **45**: 109-115.

17. Krissi Danielsson; (2006). Can herpes cause miscarriage or later pregnancy loss/ herpes simplex virus and Epstein-Barr virus infections in pregnancy: consequences of neonatal or intrauterine infection. Reproductive Toxicology 2006.

18. Brown Z.A., Selke S., Zeh J., et al. (1997). The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. N Engl J Med; **337**: 509-15.

19. Brown Z.A., Benedetti J., Ashley R., et al. (1991). Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor. N Engl J Med; **324**: 1247-52.

20. Brocklehurst P., Kinghorn G., Carney O., et al. (1998). A randomized placebo controlled trial of suppressive acyclovir in late pregnancy in women with recurrent genital herpes infection. Br J obstet Gynaecol, **105**: 275-80.

21. Scott L.L., Sanchez P.J., Jackson G.L., et al. (1996). Acyclovir suppression to

prevent cesarean delivery after first-episode genital herpes. Obstet Gynecol; **87**: 69-73.

22. Kimberlin D.F., Weller S., Whitley R.J., et al. (1998). Pharmacokinetics of oral valacyclovir and acyclovir in late pregnancy. Am J Obstet Gynecol; **179**: 846-51.

23. Tyring S.K., Douglas J.M., Corey L., et al. (1998). A randomized, placebo-controlled comparison of oral valacyclovir and acyclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections. The valaciclovir international study Group. Arch Dermatol; **134**: 185-91.

24. Ashley R.L., Wald A. (1999). Genital herpes: review of the epidemic and potential use of type-specific serology. Clin microbiol Rev. **12**: 1-8.

25. Stagno S., Pass R.F., Coude G. (1986). Primary CMV infection in pregnancy, incidence, transmission to fetus and clinical syndrome. JAMA; **256**: 1904-8.

26. Hossain A., Bakir T.M., Ramia H.S. (1986). Immune status to congenital infection by TORCH agents in pregnant Saudi women. J Tropical Pediatrics; **32**: 84-6.

27. Seth P., Balaya S., Mahapatra L.N. (1971). Seroepidemiological study of rubella infection in female subjects of Delhi and its surrounding villages, Ind J Med Res.; **59**: 190-4.

Archive of SID