

عفونت‌های ناشی از ویروس هرپس سیمپلکس

دکتر حسین حاتمی، دکتر مریم حاتمی

تا به حال صدها هرپس ویروس (HSV)^۱ در طبیعت، یافت شده است که قادر به ایجاد عفونت یا بیماری در بسیاری از حیوانات هستند ولی از بین آنها فقط ۸ هرپس ویروس، به طور طبیعی در انسان نیز بیماریزا واقع می‌شوند که عبارتند از هرپس سیمپلکس نوع ۱ و ۲، ویروس آبله مرغان، ویروس سایتومگال، ویروس ابشتین بار، هرپس ویروس انسانی تایپ ۶ و ۷ و ۸ (عامل سارکوم کاپوزی). بعضی از این ویروس‌ها، از جمله هرپس سیمپلکس، سایتومگال، ابشتین بار و عامل سارکوم کاپوزی از طریق تماس جنسی هم منتقل می‌شوند و برخی از این‌ها نظیر هرپس سیمپلکس، وریسلا زوستر و سایتومگال، عفونت داخل رحمی نیز به بار می‌آورند. در این گفتار به اپیدمیولوژی بالینی و کنترل عفونت‌های ناشی از ویروس هرپس سیمپلکس، می‌پردازیم.

عفونت ناشی از ویروس هرپس سیمپلکس، از طیف گسترده‌ای برخوردار است، به طوری که ممکن است باعث ایجاد تبخال ساده خودمحدود شونده یا منگوانسفالیت، کشنده بشود که در واقع از این نظر به عنوان شایع‌ترین عامل منفرد مولد آنسفالیت مرگ‌بار، به حساب می‌آید. از طرف دیگر قادر به ایجاد عفونت نوزادی در نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به عفونت هرپسی ژنیتال می‌باشد و تظاهرات بسیار شدید آن در زمینه نقص شدید ایمنی هم بر کسی پوشیده نیست و این در حالیست که پیشگیری و درمان آن در بعضی از موارد امکان‌پذیر است.

سبب‌شناسی

ویروس هرپس سیمپلکس، نوعی DNA ویروس از جنس ویروس‌های هرپس و از خانواده هرپتوویریده می‌باشد که مخزنی جز انسان ندارد و تظاهرات بالینی ناشی از نوع ۱ و ۲ دامنه وسیعی داشته از عفونت بدون علامت و تبخال ساده گرفته تا آنسفالیت کشنده، متغیر است.

اپیدمیولوژی توصیفی و وقوع بیماری

دوره نهفتگی

دوره کمون بیماری، حدود ۲ تا ۱۲ روز است.

سیر طبیعی

تماس با ویروس هرپس سیمپلکس در محل خراش پوستی یا مخاطها موجب ورود ویروس به بدن و تکثیر در

¹ Herpes simplex virus

سلول‌های اپیدرم و درم می‌شود و چه علائم موضعی مشخصی ایجاد کند یا ننماید، تکثیر ویروس به اندازه‌ای که بتواند انتهای اعصاب حسی و اتونوم را آلوده کند، صورت می‌گیرد. سپس ویروس هرپس یا با احتمال بیشتر، نوکلئوکاپسید ویروس، از طریق آکسون‌ها به جسم سلولی اعصاب در گانگلیون‌ها می‌رسد و به حالت نهفته در می‌آید. البته مدت زمان لازم جهت انتقال ویروس و رسیدن به محل ذکر شده در انسان مشخص نمی‌باشد.

شایع‌ترین تظاهرات حمله اولیه HSV شامل ژنئویاستوماتیت و فارنژیت است که در سنین کودکی و در بالغین جوان مشاهده می‌شود و باعث ایجاد تب، کسالت، میالژی، عدم توانایی در خوردن غذا، بی‌قراری و آدنوپاتی گردنی می‌شود و این علائم به مدت ۱۴-۳ روز ادامه می‌یابد و به طور کلی در اولین حمله بیماری ناشی از HSV در میزبانی که فاقد آنتی‌بادی ضد این ویروس است، علائم بالینی به نحو شایعی شامل علائم و نشانه‌های عمومی و گرفتاری مخاطی و خارج مخاطی است. دوره این علائم طولانی‌تر بوده، ویروس را به مدت بیشتری می‌توان از ضایعات جدا نمود و احتمال بروز عوارض نیز افزون‌تر می‌باشد. البته هر دو ویروس نوع ۱ و ۲ قادر به ایجاد عفونت‌های دستگاه تناسلی و دهان هستند و ضایعات اولیه آن‌ها غیرقابل افتراق می‌باشد ولی تعداد موارد فعالیت مجدد آن‌ها به محل آناتومی و نوع ویروس، بستگی دارد به طوری که میزان فعالیت مجدد HSV نوع ۲، در ژنیتال ۱۰-۸ برابر ویروس نوع ۱ می‌باشد. این ویروس‌ها در گانگلیون اعصاب و از جمله در گانگلیون‌های عصب پنجم و ساکرال به صورت نهفته در می‌آیند و سپس تحت تاثیر عوامل مختلفی مجدداً فعال می‌گردند. به عنوان مثال، در ۷۰-۵۰ درصد افرادی که حائز آنتی‌کر ضد HSV هستند و ریشه عصب پنجم آن‌ها دستکاری می‌گردد و در ۱۵-۱۰ درصد افرادی که دندانشان کشیده می‌شود، حدود سه روز بعد از این اعمال، تبخال ایجاد می‌گردد. لازم به ذکر است که شایع‌ترین تظاهر ناشی از فعالیت مجدد HSV، تبخال است ولی در زمینه نقایص ایمنی، باعث گرفتاری شدید پوستی - مخاطی و نکروز و خونریزی نیز می‌شود.

عفونت‌های هرپسی، در اغلب موارد، عود می‌کند ولی علائم بیماری در حملات بعدی، خفیف‌تر از حمله اول می‌باشد و به استثناء عفونت مادرزادی در مواردی که بیماری در زمینه ایمنی سالم، ایجاد شود تنها به ندرت ممکن است باعث بروز عوارض خطیری گردد.

تشخیص و درمان به موقع کراتیت هرپسی از بروز عوارض شدید بیماری جلوگیری می‌کند. در صورتی که موارد شدید بیماری با آسیکلوویر، درمان شود میزان بقای بیماران در حدود ۷۰ درصد، با ویدارا بین ۵۰ درصد و بدون درمان ۵۰-۳۰ درصد خواهد بود. پیش‌آگهی بیماری درمان نشده در زمینه نقایص ایمنی مطلوب نمی‌باشد.

عود عفونت‌های هرپسی، به وسیله هر دو نوع ویروس، ممکن است حاصل شود. البته فاصله عودها از چند هفته یکبار تا چند ماه یکبار متغیر می‌باشد. در بیش از ۸۰٪ افرادی که برای اولین بار دچار عفونت ژنیتال شده‌اند بیماری مجدداً عود می‌کند و به نحو شایعی باعث گرفتاری ژنیتال‌های خارجی می‌گردد. گرچه اکثر عودها ناشی از فعال شدن ویروس‌های نهفته است ولی عفونت مجدد از منابع خارجی نیز در بعضی از موارد دیده می‌شود. محل اختفای ویروس نوع یک، بیشتر در عقده‌های عصب سه قلو و محل اختفای ویروس نوع ۲ در عقده‌های لومبوساکره می‌باشد. ابتلاء به عفونت ناشی از ویروس هرپس نوع ۲ بر میزان بروز عفونت ناشی از HIV نیز می‌افزاید.

۳- انتشار جغرافیایی

الف- وضعیت جهانی و منطقه‌ای بیماری

طبق تخمین سازمان جهانی بهداشت، در گزارش سال ۲۰۱۶، حدود ۶۷٪ مردم جهان در سنین کمتر از ۵۰ سالگی، دچار عفونت هرپسی نوع ۱ و ۱۱٪ افراد ۴۹-۱۵ ساله جهان نیز دچار عفونت ناشی از ویروس نوع ۲ گردیده‌اند. عفونت ناشی از ویروس هرپس سیمپلکس آنقدر شایع است که می‌توان آن را جزو عفونت‌های بومی هر منطقه‌ای از جهان به حساب آورد و ضمناً جمعیت بالغ هر منطقه‌ای را از نظر ایمونولوژی می‌توان به افراد هرپتیک و غیرهرپتیک طبقه‌بندی نمود. میزان عفونت که براساس وجود آنتی‌بادی‌های ضد ویروس در بدن تعیین می‌شود از منطقه‌ای به منطقه دیگر، متفاوت و از ۳۶ تا ۹۶ درصد طی مطالعات مختلف، گزارش شده است و مستقیماً در رابطه با میزان تماس، تراکم جمعیت و گروه‌های سنی مختلف می‌باشد و به طور کل بیش از ۶۰٪ جمعیت بالای ۵-۶ سال با ویروس هرپس تماس یافته و آنتی‌بادی ضد ویروس هرپس سیمپلکس در سرم بیش از ۹۰٪ بزرگسالان، یافت می‌شود. بنابراین افراد هرپتیک، افرادی هستند که قبلاً دچار عفونت هرپسی شده و آنتی‌بادی‌های ضد این ویروس با عیار بالایی در بدن آن‌ها وجود دارد. البته وجود آنتی‌بادی، صرفاً به مفهوم تماس قبلی با این ویروس است و به معنی مصونیت کامل در مقابل آن نمی‌باشد.

ب- وضعیت بیماری در ایران

متأسفانه مطالعه قابل استنادی در این زمینه صورت نگرفته است. طی مطالعه محدودی که در استان اصفهان انجام شده است شیوع سرمی هرپس نوع ۲، ۸٪ گزارش شده است ولی در مطالعه مشابهی که در گرگان انجام شده است این رقم را ۴/۹ درصد به دست آورده و در مطالعه‌ای که در کرمان بر روی ۹۶۶ نفر از اهداء کنندگان خون، انجام شده است شیوع سرمی هرپس نوع ۲ حدود ۲/۷ درصد و هرپس نوع ۱ بالغ بر ۴۹ درصد بیان شده است.

روند زمانی

عفونت‌های هرپسی، روند زمانی خاصی ندارند و این روند، بیشتر تحت تاثیر عوامل زمینه ساز بروز یا فعالیت مجدد این‌گونه عفونت‌ها است.

تاثیر سن، جنس و شغل و موقعیت اجتماعی

عفونت اولیه ناشی از ویروس‌های نوع ۱ معمولاً در سنین قبل از پنج سالگی، ایجاد می‌شود در حالی که عفونت‌های ناشی از ویروس‌های نوع ۲ به نحو شایعی در سنین حداکثر فعالیت جنسی، یعنی ۴۰-۱۵ سالگی مشاهده می‌گردد.

تاثیر عوامل مساعد کننده

۱- عوامل فیزیکی ۲- تب ۳- استرس‌های روانی ۴- ضربه موضعی ۵- دستکاری عصب سه قلو ۶- تابش نور خورشید ۷- قاعدگی ۸- سن (افراد مسن تر بیشتر دچار عود عفونت‌های هرپسی و از جمله عفونت تناسلی می‌شوند) از جمله عوامل مساعد کننده هستند.

حساسیت و مقاومت در مقابل بیماری

پاسخ‌های ایمنی میزبان در کسب عفونت هرپسی، شدت عفونت و فراوانی عودهای بعدی دخالت دارد و هر دو بازوی ایمنی سلولی و هومورال در این مورد دخیل می‌باشد ولی میزبان‌های سازش‌کاری که دچار نقص بازوی سلولی هستند نسبت به افرادی که مبتلا به نقص بازوی هومورال می‌باشند، به عفونت شدیدتری مبتلا می‌گردند. آنتی‌بادی IgG به آسانی از سد جفتی عبور می‌کند و اغلب شیرخوارانی که از مادران هرپتیک متولد می‌شوند در چند ماهه اول بعد از تولد، در مقابل عفونت‌های هرپسی، مقاومند و این‌گونه عفونت‌ها در ماه‌های اول بعد از تولد، نادر می‌باشد. به‌نظر می‌رسد در صورتی که آنتی‌بادی‌های ضد ویروس، قبل از تماس با ویروس، در بدن موجود باشد از بروز عفونت، جلوگیری می‌نماید. در ماه‌های ششم تا هفتم بعد از تولد، اغلب آنتی‌بادی‌های مادری، در بدن شیرخواران محو می‌شود و از آن پس کودکان در مقابل عفونت‌های هرپسی، حساس بوده با کسب این‌گونه عفونت‌ها در بدن آن‌ها آنتی‌بادی تولید می‌شود. البته حدود ۷۰ درصد عفونت‌های هرپسی نوزادان، ناشی از ویروس نوع ۲ است و معمولاً طی تماس نوزاد با ترشحات واژینال به هنگام زایمان ایجاد می‌شود و این نوزادان ممکن است دچار بیماری پوستی، چشمی یا دهانی شوند و یا دچار آنسفالیت و عفونت منتشر گردند. افزایش واضح در میزان بروز عفونت‌های ناشی از ویروس نوع ۲ در کشورهای پیشرفته، بی‌ارتباط با بهبود وضع بهداشت فردی و کاهش عفونت‌های ناشی از ویروس نوع ۱ نمی‌باشد زیرا ایمنی متقاطع که در اثر عفونت ناشی از این نوع حاصل می‌شود در جوامع مورد بحث، به علت کاهش بروز عفونت‌های ناشی از نوع ۱ حاصل نمی‌گردد.

میزان حملات ثانویه

ویروس هرپس سیمپلکس، به آسانی از فردی به فرد دیگر منتقل نمی‌شود.

منابع و مخازن، نحوه انتقال بیماری و دوره قابلیت سرایت

این ویروس از درجه عفونت‌زایی بالایی برخوردار است و طی تماس نزدیک پوستی از بیماران، به کارکنان حرفه‌های پزشکی (هرپس انگشتان)، از مادر به جنین و از کشتی گیران به یکدیگر منتقل می‌شود. HSV، از طریق هوا و ذرات قطره‌ای و نیز از طریق دست‌ها آلوده پرستاران از فردی به فرد دیگر منتقل می‌گردد. گزارشی مبنی بر انتقال ویروس از حیوانات به انسان ارائه نشده است ولی ممکن است عفونت انسان به بعضی از حیوانات منتقل گردد. نقش بوسه و سایر تماس‌های جنسی، در انتقال بیماری، آنقدر واضح است که این ویروس را ویروس عشق نیز نامیده‌اند. تماس نزدیک بدن، آن‌گونه که در موقع کشتی‌گیری اتفاق می‌افتد باعث بروز هرپس پوست بدن می‌گردد و به هرپس گلا دیاتورها موسوم می‌باشد. انتقال این ویروس، از انسانی به انسان دیگر به وسیله اشیاء غیرزنده‌ای نظیر لوازم آرایش، گزارش نشده است حتی اگر بتوان ویروس را از این وسایل جدا نمود.

این ویروس به عنوان یکی از عوامل عفونت‌های بیمارستانی، شناخته شده است زیرا شواهد چندی دال بر بروز پارونیشی در بین پرسنل بیمارستانی که با ضایعات هرپسی تماس داشته و مخصوصاً در آنهایی که از بیماران

جراحی اعصاب، مراقبت می‌نموده‌اند، گزارش گردیده است. بیماران نیز ممکن است عفونت را از یکدیگر کسب نمایند و انتقال آزمایشگاهی نیز گزارش شده است.

راه اصلی ورود ویروس هرپس، به بدن، برای نوع یک، معمولاً دهان و برای نوع ۲ دستگاه تناسلی است ولی با این حال هر یک از این نوع‌ها، می‌توانند مستقیماً وارد چشم، بخش‌هایی از پوست بدن، حفره دهانی و یا نواحی تناسلی شوند و هرپس تناسلی می‌تواند در موقع تولد نوزاد، به نقاط مختلف پوست بدن منتقل شود. عفونت هرپسی آنورکتال طی مقاربت مقعدی یا تماس دهانی مقعدی ایجاد می‌شود و اکثراً ناشی از هرپس سیمپلکس نوع ۲ می‌باشد و عفونت اولیه در حدود ۳-۲ هفته ادامه می‌یابد. عفونت‌های هرپسی طی دوران علامت‌دار بالینی، شدیداً مسری هستند ولی قابلیت سرایت آنها حتی در موارد بدون علامت نیز با شدت کمتری ادامه می‌یابد.

پیشگیری و کنترل

پیشگیری اولیه

- آموزش بهداشت، به منظور کاهش انتقال و رعایت بهداشت فردی
- اجتناب از آلودگی پوست مبتلایان به اگزما
- استفاده از دستکش به وسیله پرسنل بهداشتی، به هنگام تماس مستقیم با ضایعات بالقوه آلوده
- استفاده از کاندوم در صورتی که یکی از شرکای جنسی، مبتلا به ضایعات هرپسی فعال باشد و یا سابقه عودهای مکرر، وجود داشته باشد
- جلوگیری از تماس بیماران مبتلا به عفونت‌های هرپسی با نوزادان و کودکان مبتلا به اگزما یا سوختگی و مبتلایان به نقایص ایمنی و ایزولاسیون بیماران مبتلا به عفونت منتشر
- در صورت وجود علائم بالینی هرپس تناسلی، در زن بارداری که به زودی وضع حمل خواهد کرد مشروط بر این که هنوز کیسه آب، پاره نشده باشد عمل سزارین، توصیه می‌شود ولی در صورت پارگی کیسه آب، اقدام نامطمئنی به حساب می‌آید. با این حال به منظور جلوگیری از تماس طولانی مدت جنین در حال تولد، با ویروس هرپس، لازم است هرچه سریع‌تر با زایمان طبیعی یا عمل سزارین، به بارداری خاتمه داده شود. لازم به تاکید است که عمل سزارین، صرفاً زمانی قابل توصیه است که ضایعات فعال هرپسی، به هنگام زایمان وجود داشته باشد.
- کنترل انگیزه‌هایی که موجب بی بندوباری‌های جنسی و به‌ویژه همجنس‌بازی می‌شود و می‌تواند نقش به‌سزایی در کاهش شیوع عفونت‌های هرپسی داشته باشد.
- بیمارانی که در معرض خطر شدیدی هستند نظیر آنهایی که آنتی‌بادی ویروس هرپس در بدنشان موجود بوده و بایستی تحت عمل پیوند استخوان قرار گیرند، باید تحت پوشش کمپروویلاکسی با داروهای ضد ویروسی و مخصوصاً آسیکلوویر قرار گیرند تا از بروز حمله مجدد بیماری در آنها جلوگیری شود. تاثیر آسیکلوویر تزریقی یا خوراکی در پیشگیری از فعال شدن HSV در میزبان‌های سازش‌کاری که آنتی‌بادی آنها مثبت

است و تحت درمان لوسمی حاد قرار می‌گیرند و یا به علت پیوند عضو، داروهای سیتوتوکسیک، دریافت می‌نمایند به اثبات رسیده است. گرچه مصرف آسیکلوویر، در پیشگیری از عودهای بعدی هرپس تناسلی موثر می‌باشد ولی در پیشگیری از بروز عفونت اولیه در افراد تماس یافته، توصیه نمی‌شود. ایزولاسیون تماسی در مورد اشکال نوزادی و منتشر یا ضایعات شدید اولیه، توصیه شده است. در ضایعات عود کرده و مترشح، مراقبت از ترشحات لازم است. بیماران مبتلا به ضایعات هرپسی نباید با نوزادان، کودکان مبتلا به اگزما یا سوختگی و مبتلایان به نقص ایمنی، تماس داشته باشند.

پیشگیری ثانویه

الف - تشخیص به موقع

به وسیله آزمون مولکولی PCR امکانپذیر است و هرچند از کشت ویروس نیز می‌توان به منظور تایید تشخیص، استفاده کرد ولی حساسیت آن سه تا چهار برابر کمتر از آزمون مولکولی است.

ب - درمان زودرس

جهت درمان چهره‌های بالینی مختلف هرپس سیمپلکس از آسیکلوویر، والسیکلوویر و فامسیکلوویر استفاده می‌شود. به طوری که آنسفالیت هرپسی با آسیکلوویر با دوز بالا و به مدت دو سه هفته و عفونت ژنیتال اعم از عفونت اولیه و یا ضایعات عودکننده نیز با همین دارو و موارد مقاوم به آسیکلوویر را با یکی از دو داروی فوسکارنت^۱ یا سایدوفوویر^۲ درمان می‌نمایند. حمله اول هرپس ژنیتال را می‌توان با درمان خوراکی آسیکلوویر به مقدار ۴۰۰ میلی‌گرم، ۳ بار در روز و به مدت ۷-۱۰ روز یا ۲۰۰ میلی‌گرم، پنج بار در روز و به مدت ۷-۱۰ روز، یا فامسیکلوویر به مقدار ۲۵۰ میلی‌گرم، ۳ بار در روز به مدت ۷-۱۰ روز و یا والاسیکلوویر، درمان نمود.

درمان سرکوبگر هرپس ژنیتال، با درمان خوراکی به یکی از روش‌های زیر انجام می‌شود:

- آسیکلوویر: ۴۰۰ میلی‌گرم، ۳ بار در روز، به مدت ۵ روز
- آسیکلوویر: ۸۰۰ میلی‌گرم، ۲ بار در روز، به مدت ۵ روز
- آسیکلوویر: ۸۰۰ میلی‌گرم، ۳ بار در روز، به مدت ۲ روز
- والاسیکلوویر: ۵۰۰ میلی‌گرم، ۲ بار در روز، به مدت ۳ روز
- والاسیکلوویر: ۱ گرم، یک بار در روز، به مدت ۵ روز
- فامسیکلوویر: ۱۲۵ میلی‌گرم، ۲ بار در روز، به مدت ۵ روز
- فامسیکلوویر: ۱ گرم در روز، ۲ بار در روز، به مدت ۱ روز
- فامسیکلوویر: یک دوز ۵۰۰ میلی‌گرمی و سپس ۲۵۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز به مدت ۲ روز

^۱ Foscarnet

^۲ Cidofovir

پیشگیری ثالثیه

ترمیم جراحی ضایعات احتمالی، در پیشگیری ثالثیه انجام می شود.

منابع

1. WHO, Herpes simplex virus, Fact sheet , January 2016. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs400/en/> . [Last accessed June, 2016].
2. Jeffrey I. Cohen. Introduction to Herpesviridae, In: Mandell ,Douglas, Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed., 2015, PP. 1707-12.
3. Joshua T. Schiffer , Lawrence Corey, Herpes Simplex Virus, In: Mandell ,Douglas, Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed., 2015, PP. 1713-30.
4. Lawrence Corey. Herpes Simplex Virus Infections, In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th ed. 2015, pp. 1175-83.
5. WHO, Sexually transmitted infections, Fact sheet N°110, Revised December 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/en/> . [Last accessed June, 2016].
6. CDC, Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015, Recommendations and Reports, June 5, 2015 / 64(RR3);1-137. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6403.pdf>. [Last accessed June, 2016].
7. Michael F. Rein, Approach to the Patient with a Sexually Transmitted Disease, Goldman, Bennett, Cecil Textbook of Medicine, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 23rd edition, 2008, pp. 2147-2150.
8. Heymann DL, editor. Control of communicable diseases manual. 19th ed. Washington, DC: American Public Health Association; 2008. pp. 300-304.
9. Weatherall, Ledingham, Warrell . Oxford Textbook of Medicine; Oxford Publications third edition, 1996.
10. Paul D. Hoeprich, M. Golin Jordan, Infectious Diseases, fifth edition , Lippencott Company, 1994.
11. Sexually Transmitted Diseases in the tropics; Clinical Tropical Medicine and Communicable Diseases , vol. 2 No 1 April 1987.
12. Holmes, Mardh, Sparling, Wiesner ; Sexually Transmitted Diseases McGraw-Hill Company , 1984 .
13. J. Chin & J. Man; Global Surveillance and forecasting of AIDS, Bulletin of the WHO, volume 67, No 1, 1987 .
14. Judith Falloon-Janie Eddy ...; Human Immunodeficiency Virus Infection in Children, the Journal of Pediatrics, Volume 114 Number 1 January 1989.
15. Weekly Epidemiological Record; WHO, No 14, 1991.
16. Brett J. Cassens; Preventive medicine and public health, 2nd edition, 1991, PP. 100-126 .
17. Steve Kohl; Herpes Simplex Virus: Feigin and Cherry Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 4th edition, volume2, 1998, PP. 1703-26
18. Bernard J. Bradin ; Epidemiology of Infection in Pregnancy, Reviews of Infectious Diseases, vol. 7 No. 5 September-October 1985.

۱۹. عرب زاده ع م، فکری ع، شمس الدینی س، ظهور ع، شیوع سرمی آنتی بادی هرپس تایپ ۲ در اهدا کنندگان خون در سال ۱۳۸۰

، مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دوره دهم، شماره ۱، ۱۳۸۱، ص ۵۳-۹.

۲۰. ممتاز ح، رضائیان ع، یعقوبی ر، قاسمی دهکردی پ. بررسی مولکولی فراوانی ویروس هرپس سیمپلکس تایپ ۲ در استانهای اصفهان و چهارمحال و بختیاری در سال ۱۳۸۸، مجله میکروب شناسی پزشکی ایران، سال سوّم، شماره ۴، زمستان ۱۳۸۸، ص ۴۶-۵۲.

۲۱. هدایت س م، سعیدی م، بهنام پور ن. سرواپیدمیولوژی ویروس هرپس تایپ ۲ در شهرستان گرگان، مجله علوم آزمایشگاهی، دوره اول، شماره ۲، پاییز و زمستان ۱۳۸۶، ص ۱۴-۱۹.