

## OBSTETRİK / OBSTETRICS

# Düşük veya Ölü Doğum Yapma, Prematürite Gibi Obstetrikle İlgili Sorunları Bulunan ve Konjenital Anomalili Doğum Yapan Annelerin ve Yenidoğanların Serumlarında, Elisa ile, Cytomegalovirus (CMV) IgG ve IgM Antikorlarının Araştırılması

THE SCREENING OF CYTOMEGALOVIRUS (CMV) IGG AND IGM ANTIBODIES, IN THE SERA OF MOTHERS WHO HAD OBSTETRICAL PROBLEMS LIKE ABORTUS, STILLBIRTH AND PREMATURITY AND BORN CHILDREN WITH CONGENITAL ANOMALIES AND IN THESE NEWBORNS' SERA BY ELISA

Prof.Dr.A.Tevfik CENGİZ\*, Yard.Doç.Dr.Mehmet KIYAN\*, Prof.Dr.Lügen CENGİZ\*\*, Dr.M.Şahin UĞUREL\*

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi \*Mikrobiyoloji ABD, "Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, ANKARA

### ÖZET

*Bu çalışmada; düşük, ölü veya anomalili doğum yapma ve prematürite gibi obstetrikle ilgili çeşitli sorunları bulunan anne serumlarında ve yenidoğan kordon serumlarında, Elisa ile CMV IgG-IgM antikor düzeyleri belirlenmiş ve sağlıklı grubun bulguları ile istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.*

Anne serumlarında CMV IgG 136/177 (% 76.8) ve CMV IgM 44/177 (%24.86) oranlarında seropozitif bulunmuştur. Anne serumunda CMV IgG pozitif 38 olguda CMV IgM'de pozitif çıkmıştır. Buda CMV antikorlarının aktif infeksiyondan koruyamadığının işareti olarak değerlendirilmiştir. Kordon serumunda CMV IgG, 116/136 (% 85.3) pozitif iken; CMV IgM, 30 olguda seropozitif bulunmuştur. Anne infeksiyonunun yenidoğana geçiş oranı 30/44 (% 68.1) olarak belirlenmiştir. Sağlıklı grupla gebelik patolojisi bulunan grup arasında  $p<0.001$  düzeyinde anlamlılık gözlenmiştir. Bu arada CMV IgM pozitif 44 aneden doğan bebeklerdeki anomaliler ve gebelik sonuçlarında gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Abortus, Ölü doğum, Prematürite, Konjenital anomaliler, CMV IgM, CMV IgG, ELISA

T Klin Jinekoloj Obst 1993, 3:98-104

**CMV**, insanlarda en sık konjenital infeksiyon yapan viral etken konumundadır (1). Dünyada endemik

Geliş Tarihi: 2.5.1992

Kabul Tarihi: 5.9.1992

Yazışma adresi: Prof.Dr.A.Tevfik CENGİZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Mikrobiyoloji ABD, ANKARA

Bu araştırma, Ankara Üniversitesi Rektörlüğü Araştırma Fonu'na desteklenmiştir.

### SUMMARY

*In this study, the CMV IgG and IgM antibody levels were determined in the sera of mothers who had various obstetrical problems like abortus, stillbirth and born children with anomalies and in these newborns' sera by Elisa, and the results were compared statistically with the healthy group.*

In mothers' sera CMV IgG 136/177 (76.8 %) and CMV IgM 44/177 (24.86 %) was found, respectively. In 38 subjects who were CMV IgG positive, CMV IgM was also positive. And this is accepted as the sign that CMV antibodies can not prevent from active infection. In cord sera, CMV IgG was positive in 116/136 (85.3 %) and in 30 subjects CMV IgM was found to be seropositive. The transmission rate of mothers' infection to newborn was 30/44 (68.1 %). Between the healthy group and the group who had pregnancy pathologies  $p<0.001$  and this had significance. Besides these, the anomalies of the newborn were born from 44 CMV IgM positive and pregnancy outcomes were scrutinized.

Key Words: Abortus, Stillbirth, Prematurite, Congenital anomalies, CMV IgM, CMV IgG, ELISA

Anatolian J Gynecol Obst 1993, 3:98-104

olup, tüm yenidoğanların ortalama %Tinde görülmektedir. Bununla birlikte konjenital **CMV** infeksiyon prevalansı, değişik toplum kesimlerinde, büyük oran farklılıkları gösterebilmektedir. (%0.2->%3) (2,3). Beklenilen aksine konjenital **CMV** infeksiyonu prevalansı ile önceden varolan maternal immünite arasında ters bir ilişki yerine, doğrudan bir ilişki mevcuttur. Bu durum maternal immünitenin gebelikte **CMV** reaktivasyonunu ve daha önemlisi fetüse geçişini önleyemediğini göstermektedir. (4, 5, 6). Bu yüzden konjenital infeksiyon

prevalansı, gelişmiş ülkelerin düşük sosyoekonomik sektörlerinde ve gelişmekte olan ülkelerde, daha yüksek düzeydedir. Konjenital CMV enfeksiyonu olan yenidoğanların yalnızca %5'i tipik sitomegalik inklüzyon hastalığı (CID) geçirirken, %5'inde de atipik hastalık bulguları görülmektedir. Bunların dışında geriye kalan %90 olguda ise doğumda hiçbir klinik bulgu görülmektedir (7,8).

Klinik olarak belirgin CMV enfeksiyonları özellikle RES ve SSS olmak üzere, çok sayıda organ tutulması ile karakterizedir. VVeller ve Hanshaw (9), yenidoğanda en sık rastlanılan anomalileri hepatomegali, mikrosefali, sarılık ve peteşiler olarak tanımlamıştır. Prenatal tutulumun ağırlığı; serebral kalsifikasyonu olan yada olmayan mikrosefali, intrauterin büyüme geriliği ve prematürite ile değerlendirilmektedir. Erkeklerde inguinal herni ve optik atrofi ile olan ya da olmayan korioretinit daha az oranda görülmektedir. Konjenital CMV enfeksiyonlarında difüz interstisyel pnömonitis sık görülmemektedir (10). Bu veriler CMV enfeksiyonlarının teratojenik olduğuna işaret etmektedir.

Biz de CMV enfeksiyonları ile ilgili çalışmamızın ikinci bölümünde obstetrikle ilgili çeşitli sorunları bulan anne serumlarında ve bebeklerin kordon serumlarında, Elisa ile CMV IgG-IgM antikor düzeylerini belirlemek ve sağlıklı grubun bulguları ile istatistiksel olarak karşılaştırmak istedik.

#### MATERYAL VE METOD

Bu araştırma düşük, ölü veya anomalili bebek doğumu yapma ve prematürite gibi obstetrikle ilgili çeşitli sorunları bulunan anne serumlarında ve bebek kordon serumlarında birlikte yürütülmüştür. A.Ü.Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ile Sağlık Bakanlığı Zübeyde Hanım Doğumevi'ne miadında gebelik veya çeşitli obstetrik sorunları ile başvuran annelerden 8-10 cc. venöz kan ve bebeklerden kordon kanı alınarak, steril koşullarda serumları ayrılmış ve çalışma anına kadar -20° de saklanmıştır.

Düşük, ölü veya anomalili bebek yapma ve prematürite gibi sorunlarla incelemeye alınan anne-bebek ikilisinde Elisa (Enzyme-linked immuno sorbent assay) ile CMV IgG ve IgM antikorlarına bakılmıştır. Bu ça-

lışmada Virgo Cytomegalovirus IgG Elisa (Electronucleonics Inc., Columbia MD) test kiti (Master lot number 5096, faktör: 0.35) ve Virgo Cytomegalovirus IgM Elisa (Electronucleonics, Inc. Columbia MD) test kitleri (Master Lot number: 6615, faktör: 0.30, Master lot number: 6921, aktör: 0.25, Master lot number: 4093, faktör: 0.40, Master lot number: 5129, faktör: 0.30) kullanılmıştır.

Bu testte pürifiye antijenler microassay plakları üzerine absorbe edilmekte, tamponla sulandırılmış serumlar, çukurcuklara eklenerek, bir kompleks oluşumu sağlanmaktadır. Tamponla yıkama, enzim substratı ve kromojen eklemeyen sonra, çukurcuklarda oluşan renklenme microplate okuyucuda, 490nm dalga boyunda değerlendirilmektedir. Romatoid faktör (RF) yalancı pozitif sonuçlara neden olabileceğinden, Elisa IgM pozitif olgularda, ayrıca Latex bakılmıştır (11, 12).

#### BULGULAR

Çalışmamızın ikinci bölümünde patolojik gebelik bulguları alınan anne-bebek ikilisinin CMV IgG ve CMV IgM bulguları gözden geçirilmiş ve değerlendirilmiştir. Tablo Tde ölü veya anomalili bebek doğumu yapan annelerin yaş gruplarına göre, CMV IgG ve CMV IgM bulguları not edilmiştir.

Düşük, ölü veya anomalili bebek doğumu yapma ve prematürite gibi gebelikle ilgili çeşitli sorunları bulunan 177 anne serumunda CMV IgG 136/177 (% 76.8) oranında pozitif ve 41/177 (%23.2) oranında negatif bulunmuştur. Anne serumunda CMV IgM seropozitifliği 44/177 (%24.86) seronegatifliği ise 133/177 (75.14) şeklinde belirlenmiştir. Bu grupta CMV IgM seropozitifliğinin istatistiksel analizinde ( $\chi^2$  -4.74,  $p>0.05$ ) değerleri ile yaş grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı, CMV IgG için ise ( $\chi^2$  -10.99,  $p<0.05$ ) ile yaş grubu farklılığının varlığı belirlenmiştir. 21-25 yaş grubu ile 31-36 yaş grubu arasında ( $\chi^2$  -9.21,  $P<0.01$ ) düzeyinde anlamlı farklılık saptanmıştır.

Sağlıklı bebek doğumu yapan 436 annenin CMV IgG bulguları, patolojik gebelik sonuçları alınan 177 anne CMV IgG bulguları ile karşılaştırıldığında ( $\chi^2$  »2.45,  $P>0.05$ ) değerlerine ulaşılmıştır. Bu iki grubun CMV IgM'si için ( $\chi^2$  -3.37 ve  $p>0.05$ ) değerleri elde edilmiştir.

Tablo 1. Ölü veya anomalili bebek doğumu yapan annelerin, yaş grubu dağılımına göre CMV IgG ve CMV IgM bulguları

Yaş Grubu	CMV IgG			CMV IgM		
	Pozitif	Negatif	Toplam	Pozitif	Negatif	Toplam
18-20	14	5	19	6	13	19
21-25	40	21	61	19	42	61
26-30	37	10	47	10	37	47
31-35	40	3	43	9	34	43
36-40	5	2	7	-	7	7
Toplam	136	41	177	44	133	177

Bu İki bulgumuz kontrol ve anomalili gruplar arasında CMV IgG ve CMV IgM pozitifliği açısından anlamlı farklılık olmadığını yansıtmaktadır.

Anne serumunda CMV IgG ve IgM antikorlarının varlığı irdelenmiş ve Tablo2'de özetlenmiştir.

Bu tabloda görüldüğü üzere anne serumunda CMV IgG pozitif iken 38 olguda CMV IgM pozitif çıkmıştır. Bu da CMV antikorlarının aktif infeksiyondan koruyamadığının işareti ve bulgusu olarak değerlendirilmiştir.

Anne serumu-kordon serumu CMV IgG bulguları Tablo 3'de, CMV IgM bulguları ise Tablo4'de gösterilmiştir.

Bu tabloda görüldüğü gibi CMV IgG'si pozitif 136 annenin 116 bebeğinde 116/136 (% 85.3) CMV IgG seropozitifliği gözlenmiş ve pasif transmisyon bulgusu olarak algılanmıştır. Anne-bebek ikilisinden 4Tinde CMV IgG negatif iken, 20 annede CMV-IgG pozitif, 20 bebekte CMV IgG negatif bulunmuştur.

Anne serumunda CMV-IgM seropozitifliği 44 olguda saptanırken, kordon serumunda 30 olarak belirlenmiştir. Anne infeksiyonunun bebeğe geçici 30/44 (%68.1) oranı vermiştir. Ancak 14 olgunun bebeğinde, belkide ölçülebilir düzeyde IgM saptanamamıştır.

Bu İki verinin istatistiksel incelemesinde anne kandan kordon kanına CMV IgG'nin geçişinin kontrol grubunda başka bir deyişle sağlıklı bebek doğumu ile sonuçlanan gebeliklerde, ölü veya anomalili bebek doğumu yapan gruba göre, anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Birinci grupta anneden bebeğe CMV IgG geçişi ( $\chi^2=325.71$ ,  $P<0.001$ ) ve ikinci grupta anneden bebeğe CMV IgG geçişi ( $\chi^2=97.73$ ,  $p<0.001$ ) istatistiksel değerlerini vermiş ve iki grubun karşılaştırımında,

$\chi^2=12.01$ ,  $p<0.001$  verisi ile istatistiksel anlamlılığa ulaşılmıştır. Bu bulgumuz CMV IgG'nin infeksiyondan tam koruma sağlamaması yanında, bu antikorun yokluğu ile birlikte konjenital patoloji riskinin arttığını yansıtmaması açısından, oldukça önemlidir. Zira CMV IgG infeksiyonunun virulansını azaltmakta veya infeksiyonu modifiye edebilmektedir.

Riskli gebeliği bulunan grupta ve CMV IgM pozitif annelerden doğan çocukların kordon serumunda CMV IgM'nin pozitiflik olasılığının çok yüksek olduğu anlaşılmıştır. Sağlıklı bebek doğumu yapan CMV IgM pozitif anneden doğan bebeğin kordon kanında CMV IgM'nin pozitif olma olasılığı ( $\chi^2=5.178$ ,  $p<0.001$ ) değerleri ile çok yüksek olarak saptanmıştır. Bu bulgu anne İnfeksiyonunun bebek infeksiyonu ile paralellik gösterdiğini yansıtmaktadır. Ölü veya anomalili bebek doğumu ile sonlanan gebeliklerde ise anneden bebeğe CMV infeksiyonunun geçişi, diğer bir söyleyişle CMV IgM pozitif anneden doğan bebeğin kordon serumunda CMV IgM'nin pozitif olma olasılığı ( $\chi^2=104.4$  ve  $p<0.001$ ) değerleri ile oldukça yüksek bulunmuştur. Bu iki verinin karşılaştırımında ( $\chi^2=6.5$ ,  $p<0.05$ ) farklılığı elde edilmiştir. Bu verimiz de anomalili grupta CMV IgM pozitif annelerden doğan çocukların kordon serumunda CMV IgM'nin pozitif çıkma olasılığının, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu yansıtmaktadır. Bu da gebelik patolojilerinin açıklanmasında, önemli bir veri niteliğinde değerlendirilmiştir.

Tablo 5'de ise kordon serumu CMV IgG ve CMV IgM bulguları verilmiştir.

Kordon serumunda CMV IgG ve IgM, 24 olguda birlikte pozitif ve 55 olguda birlikte negatif bulunmuştur. CMV IgG 92 kordon serumunda pozitif iken, CMV IgM negatifliği gözlenmiş, buna karşın 6 olguda CMV IgM pozitif iken CMV IgG seronegatifliği elde edilmiştir.

**Tablo 2.** Anne serumunda CMV IgG ve CMV IgM antikorlarının varlığı

Anne Serumu CMV IgG	Anne serumu CMV IgM		Toplam
	Pozitif	Negatif	
Pozitif	38	98	136
Negatif	6	35	41
Toplam	44	133	177

**Tablo 4.** Anne ve kordon serumunda CMV IgM antikorlarının dağılımı

Anne Serumu CMV IgM	Kordon serumu CMV IgM		Toplam
	Pozitif	Negatif	
Pozitif	30	14	44
Negatif	-	133	133
Toplam	30	147	177

**Tablo 3.** Anne ve kordon serumunda CMV IgG antikorlarının dağılımı

Anne Serumu CMV IgG	Kordon serumu CMV IgM		Toplam
	Pozitif	Negatif	
Pozitif	116	20	136
Negatif	-	41	41
Toplam	116	61	177

**Tablo 5.** Kordon serumu CMV IgG ve CMV IgM bulguları

Kordon Serumu CMV IgG	Kordon serumu CMV IgM		Toplam
	Pozitif	Negatif	
Pozitif	24	92	116
Negatif	6	55	61
Toplam	30	147	177

**Tablo 6.** Ölü veya anomalili bebek doğumu ile sonlanan gebeliklerde anne-bebek ikilisinin serumlarında CMV IgG ve CMV IgM bulguları

Obstetrikal patoloji ve anomali tipi	Anne serumu CMV				Kordon serumu CMV			
	IgG		IgM		IgG		IgM	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Hidrosefali	2	1	2	1	1	2	2	1
Bilateral katarakt	2	-	-	2	2	-	-	2
Anansefali	6	3	1	8	4	5	1	8
Intrauterin ölü doğum	43	8	19	32	38	13	14	37
Prematürite	27	8	9	26	25	10	3	32
Meningoencephaloell	6	-	4	2	5	1	1	5
Polyhidroamnios	1	1	-	2	1	1	-	2
AskJoz	5	-	-	5	4	1	-	5
Konjenital hidronefroz	-	2	1	1	-	2	1	1
Polidaktili-ekstremitedeformitesi	7	1	-	8	5	3	-	8
Toraks deformitesi	-	1	-	1	-	1	-	1
Abortus	49	19	13	55	47	21	8	60
Mikrosefali	1	-	-	1	1	-	-	1
Yarık damak	1	-	-	1	-	1	-	1
Tavşan dudak-kurt ağzı	2	-	-	2	2	-	-	2

Çalışmamızın bu bölümünde gebelikle ilgili patolojiler gözden geçirilmiş ve obstetrikal bozukluklarda CMV IgG ve CMV IgM'nin anne-çocuk ikilisindeki varlığı ve etkinliği ile ilgili sonuçlarımız, Tablo 6'da açıklanmıştır.

Bazı olgularda birden fazla pozitif bulgu varlığından dolayı, rakamsal fazlalık göze çarpmaktadır. Ancak her doğumsal anomali veya patolojik gebelik bulgusunda anne-bebek ikilisinin serumlarında CMV IgG ve CMV IgM antikorlarının irdelenmesi uygun bulunmuştur. CMV IgM, 44 anne ve 30 kordon serumunda pozitif bulunmuş ve aktif CMV enfeksiyon bulgusu olarak değerlendirilmiştir.

## TARTIŞMA

CMV, hem primer hem de reaktif maternal enfeksiyonlarda in-utero geçiş gösterebilmektedir. Çoğu popülasyonlarda CMV enfeksiyonu genellikle doğurganlık çağından önce edinildiğinden, muhtemelen en yaygın konjenital enfeksiyon kaynağı, immün gözüken kadınlarda reaktif enfeksiyonun in-utero transmisyonudur (4-5). Bu koşullar altında intrauterin transmisyon için virüsün kaynağı bugüne kadar kesinlikle tanımlanamamıştır. Latent olarak enfekte beyaz küreler, endometrial veya servikal hücreler, hatta maternal veya paternal germinal hücreler, muhtemel kaynaklardır (5, 13). Maternal immunité, fetal enfeksiyonu modifiye etmektedir. Yeni doğanda görülen jeneralize sitomegalik inklüzyon hastalığının çoğu, primer maternal enfeksiyon sonucu ortaya çıkmaktadır. In-utero enfeksiyondan kurtulan infantların %60'ı, maternal genital sistem veya sütle perinatal olarak enfekte olabilmektedir (14-18).

Bu çalışmada patolojik gebelik sonuçları alınan 177 anne serumunda CMV IgG %76.8 ve CMV IgM

%24.86 oranlarında seropozitiflik göstermiştir. Bu verilerin yaş dilimlerine dağılımı incelendiğinde, yaş ilerledikçe enfeksiyon riskinin de arttığı kanaatine varılmıştır. Bu çalışmanın 1 ve 2. gruplarının birlikte değerlendirilmesinde CMV IgG için 613 ve CMV IgM için 349 olgu serumunun incelendiği anlaşılmaktadır. Bu grupların istatistiksel analizlerinde ( $\chi^2=9.13$  ve  $p>0.05$ ) ve ( $\chi^2=5.01$  ve  $p>0.05$ ) değerleri ile yaş gruplarında CMV enfeksiyonu açısından önemli bir farklılık oluşmadığı görülmektedir. Ancak 18-20 yaş grubu ile 31-35 yaş grubu arasında ( $\chi^2=5.04$  ve  $p<0.05$ ), 21-25 yaş grubu ile 31-35 yaş grubu arasında ( $\chi^2=6.23$  ve  $p<0.05$ ) ve başka bir deyişle sadece 31-35 yaş grubunda ve 1. ve 2. gruptan anlamlı farklılık elde edilmiştir. Bu arada 36-40 yaş grubunda olgu sayısı azlığını vurgulama gereği duyulmuştur.

Gebelikte maternal immunité CMV'nin reaktivasyonunu, daha önemlisi fetüse geçişini önleyememektedir. Gerçekten düşük, ölü veya anomalili bebek doğumu yapma, prematürite gibi obstetrikle ilgili çeşitli sorunları bulunan 177 anneden CMV IgG'si pozitif 136 annenin varlığı ve bunlardan doğan bebeklerin 116'sında CMV IgG pozitifliği gözlenmiştir. Ancak bu bulgumuzun sağlıklı bebek doğumu yapan grubun CMV IgG bulguları ile karşılaştırılmasında, kontrol grubunda anneden kordon kanına CMV IgG geçişinin, anomalili gruptan anlamlı derecede yüksek olduğu sonucuna ulaşılmaktadır. Bu bulgumuzda, CMV IgG yokluğu ile birlikte konjenital riskin arttığını yansıtan, oldukça önemli ve anlamlı bir sonuç olarak algılanmıştır. Riskli gebeliği bulunan grupta ve CMV IgM pozitif annelerden doğanlarda kordon serumu CMV IgM'nin pozitif olabirliğinin de çok yüksek olduğu kanaatine varılmıştır. Bu da gebelik patolojilerinde CMV'nin etkinliğini göstermesi açısından oldukça önemli ve anlamlı bir bulgudur.

CMV ile doğumsal organ anomalilerinin arasındaki ilişkiyi gösteren bir çok çalışma raporu vardır. Bu çalışmaların çoğu retrospektif veya vak'a raporu şeklindedir. Erkek çocuklarda inguinal herni 3.bronşial ark anomalileri ve diş minesini bozuklukları, konjenital CMV enfeksiyonları ile ilgili, önemli anatomik bozukluklar olarak bildirilmiştir (19). Semptomatik konjenital CMV enfeksiyonu geçiren bebekler arasında mortalite %30 gibi yüksek olabilir ve ölüm neonatal dönemde ya da aylar sonra görülebilir (7). Buna karşın infantlar normal intellektüel gelişim de gösterebilmektedir. VVeller ve Hanshaw (9), tarafından tanımlanan 17 hastadan yalnızca 2'si, 14 ve 20 aylıkken normal bulunmuştur. Bir infantta korioretinit ve optik atrofi sonucu görme bozukluğu saptanmış, 14 infantta değişik derecelerden mental retardasyon gözlenmiş ve bazılarında nöbet şeklinde krizler, körlük, paraparezi ve dipleji gibi sekeller ortaya çıkmıştır. Bunlara ek olarak işitme, konuşma ve öğrenme bozuklukları da bildirilmiştir. Bu arada ortalama 100 kadar olguyu kapsayan çalışmalar da yapılmıştır (7,20). Genellikle mental retardasyon ve psikomotor gelişimde belirgin yavaşlama ile seyreden mikrosefali, çocukların yaklaşık %70'inde görülmüştür. Bunlara ek olarak çocukların %53'ünde sensorial işitme kaybı ve %14'ünde oküler anomaliler geliştiğine işaret edilmiştir. Çocukların %90'ında ciddi debilizan komplikasyonlar izlenmiştir. Çocukların yaşı ilerledikçe, işitme kaybının progressif olabileceği görülmüştür. VWilliamson ve ark (21), semptomatik konjenital CMV enfeksiyonu olan 17 hastayı içeren bir çalışmada, önceki anomalilere ek olarak, 14 çocukta ifade etme yeteneğinde gecikme bildirmişlerdir. Prospektif çalışmalar, bu çocukların en az %5 ve belki de %15'inin sensorinöral işitme kaybı, mikrosefali, motor defekler (spastik dipleji veya kuadropleji), mental retardasyon, korioretinit, ve dental defektler gibi gelişim anomalileri bakımından risk altında olduğunu kanıtlamaktadır (20). Bu anomaliler genellikle hayatın ilk 2 yılında ortaya çıkmakta, fakat progressif işitme kayıpları daha sonra da görülebilmektedir (3,22). Subklinik konjenital CMV enfeksiyonu ile doğan çocuklarda geç dönemde görülen en önemli tek anomali, sensorinöral işitme kaybıdır. Bu bozukluk olguların yaklaşık yarısında bilateral ve ciddi kominikasyon ve öğrenme güçlükleri doğuracak ağırlıkta (50-100 d.B) olmaktadır (23). Bu çocukların en az %25'inde işitme problemleri 1 yaşından sonra ortaya çıkmakta ya da bu yaşlarda ağırlaşmaktadır. Dolayısıyla konjenital CMV enfeksiyonu kanıtlanmış çocukların semptomatik olsun ya da olmasın, dikkatli ve seri odyometrik incelemeye alınmaları gerekmektedir (20). Subklinik CMV enfeksiyonu ile doğan çocukların %2-7'sinde, ilk 2 yılda çeşitli derecelerde mental retardasyon ve nöromusküler defektlerle seyreden mikrosefali geliştiği tahmin edilmektedir. Bu çocukların büyüdüğünde odaya çıkacak beyin hasarı ve buna bağlı öğrenme ve davranış güçlüklerinin sıklığı şu anda tam olarak bilinmemektedir. Asemptomatik konjenital CMV enfeksiyonunda korioretinit riski düşük olup, %1 dolay-

larında tahmin edilmektedir (20). Konjenital CMV enfeksiyonunda aynı zamanda, dikkat çekici oranlarda dental defektler gözlenmiştir. Klinik olarak diş yapısındaki bu defekt semptomatik enfeksiyonu olanlarda daha da ciddi görülmektedir. Semptomatik enfeksiyonlularda hemen hemen dişlerin tümü etkilenmektedir. Defekt, dişlerin jeneralize sarımtırak diskolorasyonu ile karakterizedir. Mine, opak ve belirgin olarak hipokalsifiyedir. Birçok olguda mine yoktur ve dişler aşınmaya, kırılmaya meyillidir. Mine defektlerinin kalıcı dişlerde gelişip gelişmeyeceği bilinmemektedir (19).

CMV enfeksiyonları için en önemli risk grubunu gebeler oluşturmaktadır. Konjenital enfeksiyonlar kendilerini intrauterin gelişme geriliği, mikrosefali, makrosefali anomalileri, hepatosplenomegali, peteşiler, katarakt ve glokom gibi belirtilerle gösterirler (24). Kaya ve ark (25) 1113 gebeden 952'sinde (%85.5) CMV IgG'yi pozitif ve 161'inde CMV IgG'yi negatif bulmuşlardır (%14.5). Bu negatif olgulardan 82'sinde IgM negatif ve 79'unda IgM pozitif olarak değerlendirilmiştir. Ölü doğum yapan 28 olgudan 21'inde (%75) CMV IgG pozitif ve 7'sinde (%25) IgG negatif bulunmuştur. CMV IgG negatif olgulardan 21'inde IgM negatif ve 5'inde IgM pozitif sonuç vermiştir. Düşük yapan 147 olguda ise CMV IgG 105 olguda (%71.4) pozitif ve 42 olguda (%28.6) negatif sonuç vermiştir. Bunlardan 14'ünde IgM negatif ve 28'inde IgM pozitif bulunmuştur. Tuncer ve ark (26), 109 anne ve 109 kordon serumunda Elisa ile CMV incelemesi yapmışlar ve anne serumlarından 32'sinde (%29.3) CMV IgG ve 13'ünde (%11.9) CMV IgM pozitifliğine işaret etmişlerdir. Bebeklerden 25'inde (%22.9) CMV IgG pozitifliğine karşın, tamamında CMV IgM negatifliğini göstermişlerdir.

Virüs, annede viremi yaparak intrauterin veya perinatal yoldan çocuğa geçtiği zaman CMV enfeksiyonu kliniği gelişmektedir. Bu yolla gelişen CMV enfeksiyonunda konjenital anomaliler (mikrosefali, obstrüktif hidrosefali, ventriküler septal defekt, Intrakranial periventriküler kalsifikasyon, korioretinitis, zeka geriliği, hepatosplenomegali, hepatosellüler ikter, bilateral duyu kaybı, kuadropleji, psikomotor gelişme geriliği), jeneralize sitomegalik inklüzyon hastalığı, interstiyel pnömoni, perikarditis, aseptik menenjit, akut hemolitik anemi, trombositopenik purpuralar oluşabilmektedir. Konjenital CMV enfeksiyonlu çocuklarla kontrol grubu arasında doğum ağırlıkları, gebelik yaşı ve oksipitofrontal kafa çevreleri arasında önemli farklılıklar bulunmuştur (27). Preece ve ark. (28), CMV enfeksiyonlu 50 çocuktan 3'ünde (%6) neonatal dönemde mikrosefali, distoni, stridor, takipne, ventriküler septal defekt ve ileri yaşlarda spastik kuadropleji, epilepsi, bilateral optik atrofi, boy ve ağırlık gelişmesinde gecikme, bilateral sensorinöral duyu kayıpları, konuşma gecikmesi, davranış bozuklukları, kas spastisitesi ve psikomotor gelişme geriliği bulgularını almışlardır.

Bir çalışmada 161 kadın 4 yıl boyunca idrardan virus çıkarımı yönünde incelenmiş ve postnatal dönemde, intrauterin CMV enfeksiyonlu 20 bebekteki bulgular not edilmiştir (8). Bu 20 çocuktan 8'inde mikrosefali, finde hidrosefali, 5'inde serebral kalsifikasyon 3'ünde spastisite, finde pulmoner valvüer stenoz ve 9'unda motor retardasyon saptanmıştır. İntrauterin sitomegalik inklüzyon hastalığı ortalama 21 ay devam eden hepatosplenomegali ve ortalama 10 devam eden splenomegali ve karaciğer fonksiyon testlerindeki değişimlerle incelenmiş ve 18 hastadan 11'inde 3 mg/100 ml'nin üstünde direkt bilirubinemi, 7 hastada anormal karaciğer histolojik bulguları alınmış (hepatitis, periportal fibrozis), klasik inklüzyon cisimciklerinin varlığı gösterilmiştir. Trombositopeni, peteşi, gastrointestinal hemoraji, pnömoni, bilateral inguinal herni, konjenital kalp hastalığı ve doğum ağırlığı azlığı bulguları ortaya konmuştur. Bu 20 çocuktan 10'unda idrar ve tükürükten CMV izolasyonları yapılmış ve 17'sinde CMV Complement Fixation (CF) antikoriarı gösterilmiştir (8).

Bizim çalışmamızda da gebelikle ilgili patolojiler gözden geçirilmiş ve obstetrikai bozukluklarda CMV IgG ve CMV IgM'nin anne-çocuk ikilisinde varlığı ve CMV enfeksiyonlarının etkinliği üzerinde durulmuştur. CMV IgM, 44 anne ve 30 kordon serumunda pozitif bulunmuş ve aktif CMV enfeksiyonu bulgusu olarak değerlendirilmiştir. Hidrosefalisi olan 2, anansefalii 1, konjenital hidronefrozu 1 bebeğin annelerinin serumlarında CMV IgM seropozitifliği saptanmıştır. Ölü bebek doğumu ile izlenen 19 annenin 14 bebeğinde ve prematürite sorunu saptanan 9 annenin 3 bebeğinde CMV IgM seropozitifliği elde edilmiştir. Bu sonuç gerçek seronegatiflik veya CMV IgM'nin henüz ölçülemeyecek düzeyde bulunduğu dönemle ilgili olabilir. Serokonversiyon, bu çalışma kapsamı dışındadır.

Bu çalışmamızın verileri,

1. CMV hem primer, hemde reaktif maternal enfeksiyonlarda, in-utero geçiş gösterebilmektedir. Bu enfeksiyonların varlığı CMV IgG ve CMV IgM ölçümleri ile serolojik olarak gösterebilmektedir.

2. Yaşla birlikte CMV enfeksiyon riski artmakta ve 31-35 yaş grubunda  $p < 0.05$  düzeyinde anlamlı bir üstünlük ortaya çıkmaktadır.

3. Sağlıklı bebek doğumu yapan kontrol grubunda CMV IgG'nin kordon serumunda bulunuş oranı, ölü veya anomalili bebek doğumu yapan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu da CMV IgG yokluğu ile birlikte, konjenital riskin arttığının ifadesi olarak değerlendirilmiştir.

4. CMV IgM pozitif annelerden doğan bebeklerde, CMV enfeksiyonu olabirliğinin daha yüksek olduğu anlaşılmıştır. Bu da gebelik patolojilerinde CMV'nin etkinliğini göstermesi açısından oldukça önemli ve anlamlı bir bulgudur.

5. CMV enfeksiyonları için en önemli risk grubunu gebeler oluşturmaktadır. CMV IgM pozitif annelerin gebelikleri çeşitli patolojilerle sonlanmışdır. Bu nedenle abortus, ölü ve anomalili bebek doğumu ile biten gebeliklerde aktif CMV enfeksiyonu üzerinde titizlikle durulmalıdır. Bu görüş anne ve çocuk sağlığı açısından ve ailedeki çeşitli sorunların önlenmesi yönünden, büyük önem taşımaktadır.

6. CMV IgG varlığına karşın, reaktif veya yeni enfeksiyonların gelişebilmesi, bu antikoriarın tam bir immünite geliştiremediğinin, yeterli koruma sağlayamadığının göstergesi niteliğinde bir bulgudur.

## KAYNAKLAR

1. Afford CA, Stagno S, Pass Rf, Huang ES. Epidemiology of cytomegalovirus. In: Nahmias AJ, Dowdie WR, Schinazi RF, eds. Herpes viruses and interdisciplinary perspective. 1981:159-171.
2. Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, Alford CA. Maternal cytomegalovirus infection and perinatal transmission. Clin Obstet Gynecol 1982; 25:563
3. Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, Alford CA. Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. Semin Perinatol 1983; 7:31
4. Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, Henderson RE, Moore EG, Walton PD, Alford CA. Congenital cytomegalovirus infection. The relative importance of primary and recurrent maternal infection. N Engl J Med 1982; 306:945
5. Stagno S, Reynolds DW, Huang ES, Thames SD, Smith RJ, Alford CA. Congenital cytomegalovirus infection occurrence in an immune population. N Engl J Med 1977; 296: 1254
6. Schopfer K, Lanber E, Krech U. Congenital cytomegalovirus infection in newborn infants of mothers infected before pregnancy. Arch Dis Child 1978; 53:536.
7. Pass RF, Stagno S, Myers GJ, Alford CA. Outcome of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Result of long term longitudinal follow-up. Pediatrics 1980; 66: 758.
8. Mc-Cracken GH, Shinefielk HR, Cobb K, Rausen AR, Dische MR, Eichenwald HF. Congenital cytomegalic inclusion disease a longitudinal study of 20 patient. Am J Dis Child 1969; 177:522
9. Welter TH, Hanshaw JB. Virological and clinical observations on cytomegalic inclusion disease. N Engl J Med 1964; 266:1233
10. Stagno S, Brasfield DM, Brown MD, Cassel GH, Pifer LL, Whitley RJ, Tiller RE. Infant pneumonitis associated with cytomegalovirus chlamydia, Pneumocystis and Ureaplasma: a prospective study. Pediatrics 1981; 68:322.
11. Virgo Elisa Cytomegalovirus IgG (Electronucleonics Inc, Columbia, MD), 1990 prospektüs.
12. Virgo Elisa Cytomegalovirus IgM (Electronucleonics, Inc, Columbia, Md), 1990, prospektüs.

13. Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD, Veren DA, Page F, Alford CA. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy: Incidence, transmission to fetus and clinical outcome. *Jama* 1986; 256:1904.
14. Alford CA, Hayes, K, Britt WJ Primary cytomegalovirus infection in pregnancy comparison of antibody responses to virus-encoded proteins between with and without intrauterine infection. *J Infect Dis* 1988; 148:917.
15. Gehrz RC, Marker SC, Knorr SO, Kalis JM, Balfour HH: Specific cell-mediated immune defect inactive cytomegalovirus infection of young children and their mothers. *Lancet* 1977; 2:844.
16. Pass RF, Stagno S, Britt WJ, Alford CA. Specific cell-mediated immunity and the natural history of congenital infection with cytomegalovirus. *J Infect Dis* 1983; 148:953
17. Reynolds DW, Reah PH, Pass RF, Alford CA. Specific cell mediated immunity in children with congenital and neonatal cytomegalovirus infection and their mothers. *J Infect Dis* 1979; 140:493.
18. Starr SE, Tolpin MD, Friedman HM, Paucker K, Plotkin SA. Impaired cellular immunity to cytomegalovirus in congenitally infected children and their mothers. *J Infect Dis* 1979; 140:500.
19. Stagno S, Pass RF, Thomas JP, Navia JM, Dworsky ME. Defects of tooth structure in congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 1982; 69:646.
20. Alford CA, Stagno S, Pass RF, Britt WJ. Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. *Rev infect Dis* 1990; 12(suppl):745.
21. Williamson WD, Desmond MM, Lafevers N, Tabor LH, Catlin FL, Weaver TG Symptomatic congenital cytomegalovirus: Disorders of language, learning and hearing. *Am J Dis Child* 1982; 136:902.
22. Salgal S, Lunyk O, Larke RPB, Chernesky MA. The outcome in children with congenital cytomegalovirus infection, a longitudinal follow-up study. *Am J Dis Child* 1982; 136:896.
23. Stagno S, Renolds DW, Amos CS, Dahle AJ, Mc Collister FP, Mohindra D, Ermocilla R, Alford CA. Auditory and visual defects resulting from symptomatic and subclinical congenital cytomegaloviral and toxoplasma infections. *Pediatrics* 1977; 59:669.
24. Alpert G, Plotkin SA: A practical guide to the diagnosis of congenital infections in the newborn infant. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33:465.
25. Kaya İS, Dilmen U, Gökşin E, Laleli Y: Gebelik, ölü doğum ve düşüklerde sitomegalovirus, herpes ve sifiliz enfeksiyonları. *Doğa* 1990; 14:285.
26. Tuncer İ, Bitirgen M, Şengil AZ, Sayman Z, Günaydın M, Baykan M, Fındık D. Anne ve yenidoğanda sitomegalovirus antikorlarının araştırılması. *SÜ Tıp Fak Der* 1990; 5:16.
27. Griffiths PD, Stagno S, Pass RF, Smith RJ, Alford CA. Congenital cytomegalovirus infection diagnostic and prognostic significance of the detection of specific immunoglobulin M antibodies in cord serum. *Pediatrics* 1982; 69:544.
28. Preece PM, Pearl KW, Peckham CS. Congenital cytomegalovirus infections. *Arch Dis Child* 1984; 59:1120.