

GEBELİKLE İLGİLİ SORUNLARI BULUNAN ANNE SERUMLARINDA VE KORDON SERUMLARINDA, ELİSA İLE HERPES SIMPLEX VİRUS-1 (HSV-1) IgG VE IgM'İN ARAŞTIRILMASI

Dr. Mehmet KIYAN*, Dr. Lügen CENGİZ**, Dr. A. Tevfik CENGİZ*, Dr. Fadıl KARA***

Dr. M. Şahin UĞUREL*, Dr. Hakan LEBLEBİCİOĞLU****

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

***TC. Sağlık Bakanlığı, Ankara Zübeyde Hanım Doğumevi

**** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmada, gebelik patolojileri bulunan 73 anne serumunda ve 73 yenidoğan kordon serumunda Elisa ile HSV-1 IgG ve IgM araştırılmıştır. Anne serumlarında HSV-1 IgM seropozitifliği 7/73 (%9.6), HSV-1 IgG seropozitifliği 71/73 (%97.3) olarak bulunmuş ve 26-40 yaş grubundaki 34 olgunun tamamında HSV-1 IgG pozitifliği saptanmıştır. Anne serumundaki HSV-1 IgM seronegatifliğinin 73/73 (%100) oranını verdiği anlaşılmıştır. HSV-1 IgM pozitif 7 annenin gebelikleri abortus (3), ölü doğum (1), anensefali (2), dolikosefali (1) bebek doğumu ile sonlanmıştır. Bu veriler HSV-2 genital enfeksiyonları yanında, özellikle gebelerde HSV-1 enfeksiyonlarına da önem verilmesi gereğini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Anne, yenidoğan, HSV-1 IgG, HSV-1 IgM, Elisa

SUMMARY

Detection of Herpes Simplex Virus-1 (HSV-1) IgG and IgM by Elisa in Cord Sera and in Mothers' Sera who have Problems with Pregnancy

In this study, HSV-1 IgG and IgM were detected by elisa in the sera of 73 mothers having obstetrical pathologies and in 73 newborns' sera. In mothers' sera HSV-1 IgG was found to be 7/73 (9.6 %) and HSV-1 IgM was 71/73 (97.3 %) seropositive. In 26-40 age group of all 34 cases HSV-1 IgG was positive. The HSV-1 IgG antibodies in mothers' sera were totally transmitted to the newborns and cord sera HSV-1 IgM seronegativity was 73/73 (100 %). The pregnancies of 7 HSV-1 IgM positive mothers terminated by abortion (3), stillbirth (1), anencephaly (2) and dolicocephaly (1). These data, note that besides HSV-2 genital infections, HSV-1 infections are also important.

Key Words : Mother, newborn, HSV-1 IgG, HSV-1 IgM, Elisa

GİRİŞ

Genital herpes enfeksiyonlarının çoğunda, HSV-2 izolmanı yapılmaktadır. HSV-1 ile enfekte oral sekresyonunun, genital organlara teması ile de, HSV-2 kliniğinde benzer enfeksiyonlar görülebilmektedir. Toplumda oral veya genital sekresyonlarla, asemptomatik ve periyodik olarak virus çıkarımı, herpes enfeksiyonlarının devamlılığında etkin olmaktadır

(1). Bu enfeksiyonlar çoğunlukla deri ve müköz membranlardaki (göz, ağız, boğaz ve genital organlar) çatlakların virusla kontaminasyonu ile gelişmekte ve organizmada latent duruma geçen virus, stres, menstrasyon, travma ve cinsel ilişkinin etkinliği ile rekürrens göstermektedir (2-4). Primer enfeksiyon genellikle herpetik gingivostomatit şeklinde olup ağızın müköz membranlarıyla mukoza-deri bileşiminde bir-

den çok vezikül varlığı ile karakterizedir. HSV-1, gingivostomatit, herpes labialis ve deri lezyonlarından otoinokülasyonla HSV-1 vulvovajinitleri ve diğer patolojilerde gelişebilmektedir.

Bu noktadan hareketle çalışmamızda düşük yapma, ölü veya anomalili bebek doğumu yapma gibi obstetrikle ilgili çeşitli sorunları bulunan bebeklerin kordon serumlarında HSV-1 IgG ve IgM antikörleri, Elisa ile araştırılmış ve bulgularımız anne-bebek ikilisinde, karşılıklı olarak değerlendirilmiştir.

MATERYAL VE METOD

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ile Sağlık Bakanlığı Zübeyde Hanım Doğumevi'ne ağrılarının başlaması veya çeşitli olumsuzluklar nedeniyle gelen 73 annenin serumu ve 73 kordon serumu çalışmaya alınmıştır. Bu annelerin bebeklerinde anensefali, polidaktili ve katarakt gibi anomaliler saptanmış, prematürite, postmatürite, abortus veya ölü doğumların değerlendirimi yapılmıştır.

Serumlar, test zamanına kadar -20° C'de dip-frizde saklanmış ve EL 9 microplate washer'dan oluşan Elisa cihazında test edilmiştir. Deneyler sırasında, Human-Herpes simplex virus-1 (HSV-1) Elisa-IgG (cat no: 51216) kitleri kullanılmış, test kiti önerilerine göre hareket edilerek cut-off ve ISR değerleri belirlenmiştir. HSV-1 IgM deneyi ise, Pharmacia Diagnostic Inc (Master lot no: 6944, factor: 0.5) Herpes simplex virus-type 1 IgM Elisa test kiti önerilerine göre yapılmıştır (5-10). ISR: Hasta serumu absorbansı: Cut-off değeri birden büyükse sonuç pozitif, birden küçükse negatiftir.

BULGULAR

Çalışma grubunun yaş grubu dağılımı belirlenmiş ve 73 olgudan 11'inin (%15.1) 18-20 yaş grubunda, 28'inin (%38.4) 21-25 yaş grubunda ve 24'ünün (% 32.9) 26-30 yaş grubunda olduğu anlaşılmış, 31-35 yaş grubunda 9 (% 12.3) , 36-40 yaş grubunda 1 olgunun bulunduğu gözlenmiştir (Tablo 1).

Bu tabloda görüldüğü gibi anne serumunda HSV-1 IgM seropozitifliği 7/73 (% 9.6) ve seronegatifliği 66/73 (% 90.4) şeklinde belirlenmiştir. HSV-1 IgG 71/73 (% 97.3) pozitif ve 2/73 (% 2.7) negatif oranlarını vermiş ve 26-40 yaş grubundaki 34 olgunun tamamında HSV-1 IgG pozitifliği saptanmıştır.

Tablo 2'de anne HSV-1 IgG ve IgM'nin karşılıklı incelenmesi yapılmıştır. Bu tabloda görüldüğü üzere HSV-1 IgG ve IgM, 6 olguda pozitif bulunmuş, 1 olguda HSV-1 IgG negatif iken, HSV-1 IgM pozitifliği gözlenmiştir.

Çalışmamızın bu bölümünde anne serumu ile kordon serumunda HSV-1 IgG bulguları değerlendirilmiş ve elde edilen sonuçlar tablo 3'de verilmiştir. Anne serumunun pozitiflik ve negatiflik oranları aynı şekilde kordon serumunda da elde edilmiştir.

Tablo 4'de anne ve kordon serumlarında HSV-1 IgM bulguları gözden geçirilmiştir.

Bu tabloda görüldüğü gibi, kordon serumu HSV-1 IgM seronegatifliği 73/73 (% 100) oranında bulunmuştur.

Çalışmada bebeklerin fizik muayeneleri yapılmış ve önemli klinik verileri not edilerek, gebelik sonuçları ile bulgularımız tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 1. Anne serumu HSV-1 IgG ve IgM antikörlerinin yaş grubuna dağılımı

Yaş grubu	HSV - 1 IgM		Toplam	HSV - 1 IgG		Toplam
	Pozitif	Negatif		Pozitif	Negatif	
18 - 20	2	9	11	10	1	11
21 - 25	2	26	28	27	1	28
26 - 30	1	23	24	24	-	24
31 - 35	1	8	9	-	-	9
36 - 40	1	-	1	1	-	1
Toplam	7	66	73	71	2	73

Tablo 2. Anne serumunda HSV-1 IgG ve IgM antikorlarının varlığı

Anne serumu HSV-1 IgG	Anne serumu HSV-1 IgM		Toplam
	pozitif	Negatif	
Pozitif	6	65	71
Negatif	1	1	2
Toplam	7	66	73

Tablo 3. Anne ve kordon serumunda HSV-1 IgG antikorlarının dağılımı

Anne serumu HSV-1 IgG	Kordon serumu HSV-1 IgG		Toplam
	Pozitif	Negatif	
Pozitif	71	-	71
Negatif	-	2	2
Toplam	71	2	73

Tablo 4. Anne ve kordon serumlarında HSV-1 IgM dağılımı

Anne serumu HSV- IgM	Kordon serumu HSV-1 IgM		Toplam
	Pozitif	Negatif	
Pozitif	-	7	7
Negatif	-	66	66
Toplam	-	73	73

Tablo 5. Gebelik patolojileri ve HSV-1 IgG - IgM bulguları

Gebelik sonucu	HSV-1 IgG				HSV-1 IgM			
	Anne		Bebek		Anne		Bebek	
	Poz.	Neg.	Poz.	Neg.	Poz.	Neg.	Poz.	Neg.
Prematürite	13	1	13	1	-	14	-	14
Postmatürite	1	-	1	-	-	1	-	1
İntrauterin gelişme geriliği	1	-	1	-	-	1	-	1
Abortus	26	-	26	-	3	23	-	26
Ölü doğum	16	1	16	1	1	16	-	17
Doğumsal anomaliler:								
a. Anansefali	7	-	7	-	2	5	-	7
b. Polidaktili	1	-	1	-	-	1	-	1
c. Hidrosefali	2	-	2	-	-	2	-	2
d. Katarakt	1	-	1	-	-	1	-	1
e. Dolikosefali	1	-	1	-	1	-	-	1
f. Tavşan dudak-kurt ağzı	1	-	1	-	-	1	-	1
g. Vertebra anomalisi	1	-	1	-	-	1	-	1
TOPLAM	71	2	71	2	7	66	-	73

Bazı bebeklerde birden çok patoloji saptanmış, ancak ağırlıklı bozukluk esas alınarak, doğumsal sorunların sınıflandırılması yapılmıştır.

TARTIŞMA

Bir ailede HSV infeksiyonu prevalansı, sosyoekonomik koşullarla yakından ilgili bulunmuştur. Sosyoekonomik düzeyin yüksek olduğu ortamlarında prevalans % 30-50 iken, düşük sosyoekonomik koşullarda bu oran % 100'e ulaşmaktadır. Ancak HSV-1 infeksiyonlarının % 90'ı asemptomatiktir ve çocuklarında bu infeksiyona yakalanmayanlar ileri yaşlarda risk grubuna girerler (11-13). HSV-2 rezervuarlarının az olduğu bölgelerde, genital herpesin büyük bir bölümünde HSV-1 sorumlu bulunmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde genital herpes infeksiyonlarının büyük bir bölümünden (% 70-90) HSV-2 sorumlu iken, Edingburg'da primer genital infeksiyonların % 61'inden HSV-1 sorumlu bulunmuştur. Bu oran Tokyo için % 89 olarak açıklanmıştır (3,14). HSV'nin kadın genital sisteminden asemptomatik yayılımı hem horizontal, hem de vertikal olarak ortaya çıkmakta ve % 50 oranlarına ulaşabilmektedir (15-19).

Bizim bu çalışmamızda anne-kordon serumlarında HSV-1 IgG seropozitivitesi 71/73 (% 97.3) ve seronegativitesi 2/73 (% 2.7) şeklinde saptanmıştır. Bu bulgu anne HSV-1 IgG antikörlerinin % 100 transplasenter geçişini yansıtmaktadır. HSV-1 IgG geçirilmiş infeksiyon işareti olarak değerlendirilmiş ve 18-40 yaş grubu kadınların, hayatlarının değişik dönemlerinde, HSV-1 ile karşılaşma oranlarının oldukça yüksek olduğu kanaatine varılmıştır. Gebelik patolojilerinin HSV-1 ile ilgisini göstermek üzere, aktif infeksiyon işareti olan HSV-1 IgM ölçümleri yapılmıştır. Bu annelerden 7'sinde HSV-1 IgM seropozitifliği gözlenmiş ve gebeliklerden 3'ünün abortus, 1'inin ölü doğumlu sonuçlandığı anlaşılmıştır. Bunların dışındaki 3 olgudan 2'sinin bebeğinde anensefali ve 1'inde dolikosefali anomalileri belirlenmiştir. Ancak bu annelerden doğan bebeklerin tümünde HSV-1 IgM negatif bulunmuştur. Bu bulgu gebelik patolojilerinin HSV-1 infeksiyonları ile ilgili olmadığına, bununla beraber anne seropozitifliğinin dikkat çekici olduğunu işaret etmektedir. Bu açıdan HSV-2 genital infeksiyonların yanında özellikle gebelerde HSV-1 infeksiyonlarına da yeterli önemin verilmesinde

yarar bulunmaktadır.

HSV, plasentadan geçerek fötüsü infekte etmekte ve konjenital infeksiyon yapabilmektedir. Kaya ve ark. (20), 16-41 yaş grubundan 1113 gebede Elisa ile HSV IgG ve IgM araştırmışlardır. Bunlardan 1001'inde (% 90) HSV IgG pozitifliği, 112'sinde (% 10) HSV IgG negatifliği gösterilmiştir. HSV IgG negatiflerden 55'inde HSV-IgM pozitifliği elde edilmiştir. Gebeliği ölü doğumla sonuçlanan 28 olgudan 21'inde (% 75) IgG pozitifliği ve IgG negatif 7 olgunun (% 25) tamamında HSV IgM negatifliği gözlenmiştir. Düşük yapan 147 olgudan 133'ünde HSV IgG pozitifliği (% 90.4) ve 14'ünde HSV IgG negatifliği bulunmuştur. Bu 14 olgudan 10'unda ise HSV IgM pozitif sonuç verilmiştir.

Prematürelde HSV-2 infeksiyonuna, miadında doğuma oranla daha sık rastlanmaktadır (13,21,22). Mikrosefali, korioretinit, mikroftalmi hepatosplenomegali ve düşük ağırlıklı bebek doğumları sıklıkla görülmektedir (23-25). Bizim bulgularımızda prematürite, postmatürite, abortus veya ölü doğum, anomalili bebek doğumu ile sonuçlanan gebeliklerde, TORCH etkenleri içinde herpes'inde hatırlanması gereğini yansıtmaktadır.

Doğum sırasında annenin taşıyıcı olduğuna dair yeterli kanıt olmadığında, neonatal HSV infeksiyonlu 291 yenidoğandan yalnızca 34'ünün annesinde (% 12) doğumda HSV lezyonları saptanmış, 55'inde (% 19) maternal genital herpes gözlenmiş ve 33'ünün (% 11) eşinde genital herpes bulunduğu anlaşılmıştır (27). İntrauterin HSV infeksiyon bulguları, doğum sırasında bebeklerin az bir bölümünde izlenebilmektedir (28). HSV-1 infekte bebeklerin % 25-30'unda saptanmasına karşın, erişkinlerin ancak % 5-10'unda gösterebilmiştir (27,28). Bu durum yeni doğanların personel veya aileden nazokomial yayılım yoluyla infeksiyonu aldıklarını düşündürmektedir.

Veziküler herpes'in klinik tanımı kolaydır. Yenidoğan HSV infeksiyonunun her 5.000-7.500 doğumda bir olduğu sanılmaktadır (29). Herpesin başlangıcında, dış genital yüzeye yayılmış halde, eritemli tabana oturmuş küçük multiple veziküller mevcuttur. Bu lezyonlar daha sonra papül, püstül ve ülseratif lezyonlara dönüşür. Lezyon bölgesinde ağrı, kaşıntı, vajinal veya üretral akıntı, dizüri, in-

günlük lenfadenopati ve servikste frajilite bulguları alınır (3,30). Tek veziküllü ve daha az ağrılı rekürrensler olabilir (3,4). Viral kültür yanında serolojik veriler de tanıya yardımcı olmaktadır.

Bizim çalışmamızdaki olgularda herhangi bir klinik bulgu saptanmamış, ancak klinik veriler not edilerek, serolojik inceleme yapılmıştır. Mertz ve

ark. (31), 38 eşte, serolojik yöntemlerle herpes infeksiyonlarını incelemişler ve % 65'inde sadece HSV-2 antikorlarını saptamışlardır. Bunlardan % 35'inde hem HSV-1, hem de HSV-2 antikorlarını göstermişlerdir. Bu nedenle Elisa ile IgG ve IgM ölçümleri yapılarak geçirilmiş veya aktif-reaktif HSV infeksiyonları ortaya konabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Mindel A, Allason-Jones E. Herpes infection in gynecology. Pract 1987; 231: 94.
2. Akan E. Herpes simpleks virus. Özel viroloji. Adana : Kemal Matbaası, 1978; 84-96.
3. Webb DH, Fife KH. Genital herpes simplex virus infection. Inf Dis Clin North Am 1987; 1:97.
4. Guinan ME, McCalman J, Kern ER. The course of untreated recurrent genital herpes simplex infection in 27 women. N Engl J Med 1981; 304: 759.
5. Pharmacia diagnostic Inc: Herpes simplex virus 1 IgM Elisa. 1989, Prospektüs
6. Virgo, Electro-nucleonics, Inc: Herpes simplex virus type 1 IgG Elisa. 1988, Prospektüs.
7. Booth JC, Hannington G, Bakır TMF. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay, radioimmunoassay, complement fixation, anticomplement immunofluorescence and passive haemagglutination techniques for detecting cytomegalovirus IgG antibody. J Clin Pathol 1982; 35: 1345.
8. Gillman SC, Docherty JJ. Detection of antibodies specific for herpes simplex virus in human sera by the enzyme-linked immunosorbent assay. J Infect Dis 1977; 136 (Suppl): 286.
9. Hayward AR, Herberger MJ, Groothuis J. Specific immunity after congenital or neonatal infection with cytomegalovirus or herpes simplex virus. J Immunol 1984; 133: 2469.
10. Nahmias AJ, Josey NE, Naib ZM. Antibodies to herpes virus hominis type 1 and 2 in humans. 1. Patients with genital herpetic infections. Am J Epidemiol 1970; 91: 359.
11. Corey L, Spear PG. Infectious with herpes simplex viruses. Part 1. N Engl J Med 1986; 314: 12.
12. Stanberry L. Herpes virus latency and recurrence. Prog Med Virol 1986; 33: 61.
13. Whitley RJ, Nahmias AJ, Visintine AM. The natural history of herpes simplex virus infection of mother and newborn. Pediatrics 1980; 66: 486.
14. Wheeler CE. The herpes simplex problem. J Am Acad Derm 1988; 18:1.
15. Adam E, Kaufman RH, Mirkovic RR. Persistence of virus shedding in asymptomatic women after recovery from herpes genitalis. Obstet Gynecol 1979; 54: 171.
16. Arvin A, Hensleigh PA, Prober CG. Failure of antepartum cultures to predict the infant's risk of exposure to herpes simplex virus at delivery. N Engl J Med 1986; 315: 796.
17. Barton SE, Davis JM, Moss VW. Asymptomatic shedding and subsequent transmission of genital herpes simplex virus. Genitourin Med 1987; 63: 102.
18. Brock BV, Selke S, Benedetti J. Frequency of asymptomatic shedding of herpes simplex virus in women with genital herpes. JAMA 1990; 263: 418.
19. Stenzel-Poore MP, Hallick LM, Fendrick JL. Herpes simplex virus shedding in genital secretions. Sex Transm Dis 1987; 14: 17.
20. Kaya İS, Dilmen U, Gökşin E, Laleli Y, Gebelik, ölü doğum ve düşüklerde sitomegalovirus, herpes ve sifiliz infeksiyonları. Doğa 1990; 14: 285.
21. Stango S, Whitley RJ: Herpes virus infections of pregnancy. N Engl Med 1988; 4: 4:1.
22. Chuang T-Y. Neonatal herpes: Incidence, prevention and consequences. Am J Prev Med 1988; 4: 1.
23. Albert G, Ploktin SA. A practical guide to the diagnosis of congenital infections in the newborn infant. Pediatr Clin North Am 1986; 33: 465.
24. Gibbs RS, Amstey MS, Sweet. Management of genital herpes infection in pregnancy. Obstet Gynecol 1980; 71: 779.
25. Hunter K, Stagno S, Capps E. Prenatal screening of pregnant women for infectious caused by cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpes virus, rubella and toxoplasma gondii. Am J Obstet Gynecol 1983; 145: 265.
26. Lissauer T, Jeffries D. Preventing neonatal herpes infection. Br J Obstet Gynecol 1989; 96: 1015.
27. Whitley RJ, Corey L, Arvin A. (NIAID Collaborative antiviral study group) : Changing presentation of herpes simplex virus infection in neonates. J Infect Gynecol 1988; 158: 109.
28. Hutto C, Arvin A, Jacobs R. Intrauterine herpes simplex virus infections. J Pediatr 1987; 110: 97.
29. Amstey MS. Virus infection in pregnancy. Orlando, Grune and Stratton Press, 1984.
30. Rose FB, Camp CJ. Genital herpes. Postgrad Med 1988; 84: 81.
31. Mertz GJ, Coombs RW, Ashley R. Transmission of genital herpes in couples with one symptomatic and one asymptomatic partner: A prospective study. J Infect Dis 1988; 157: 1169.