

ANNE VE YENİ DOĞANDA SİTOMEGALOVİRUS ANTİKORLARININ ARAŞTIRILMASI

Dr. İnci TUNCER **, Dr. Mehmet BİTİRGEN **, Dr. A. Zeki ŞENGİL *,
Dr. Zeki SAYMAN ***, Dr. Murat GÜNAYDIN *,
Dr. Mahmut BAYKAN *, Dr. Duygu FINDIK *

ÖZET

Doğum yapan 109 anne ve onlara ait 109 bebeğin kordon kan örneklerinde CMV antikorları ELISA yöntemi ile çalışıldı. Annelere ait serumlardan 32'sinde (%29.3) CMV IgG ve 13'ünde (%11.9) CMV IgM pozitifliği saptandı. Bebeklerde ise 25'inde (%22.9) CMV IgG pozitif bulundu. CMV IgM bebeklerin hepsinde negatif olmasına rağmen, annelerdeki %11.9 oranında CMV IgM pozitifliği bebeklerinde risk olduğunu düşündürmektedir.

SUMMARY

The Investigation of Cytomegalovirus (CMV) Antibody of The Delivered Mothers and Their Newborn Infants

Sera were obtained from 109 mothers who were in labor and from the umbilical cord of their newborn babies. CMV antibodies of the samples were determined by ELISA technique. These findings revealed that the serum of 32 (29.3%) and 13 (11.9%) mothers were CMV IgG and IgM positive, respectively. The serum of 25 (22.9%) newborn babies showed CMV IgG positive responses. Although, CMV specific IgM response was not found in the serum of the newborn babies, but 11.9% CMV specific IgM positive response of the mothers implied health risk for the babies.

GİRİŞ

Tüm dünyada oldukça sık görülen CMV enfeksiyonu intrauterin fötüs ölümü veya çeşitli konjenital anomalilere neden olması yönünden büyük önem taşımaktadır (1, 2, 3, 4).

CMV Herpes grubuna dahil olup, DNA içerir. Bu virusun enfeksiyonlarının çoğunlukla inaperan geçtiğinin bilinmesine rağmen, son yıllarda yapılan çalışmalarda konjenital viral enfeksiyonların önemli bir kısmını oluşturduğu belirtilmektedir (1, 2, 3, 15).

Erişkinlerde CMV antikorlarına sık raslanır. Kan transfüzyonundan sonra virüsün inküasyon periyodu 30-40 gün olup, kanda bol virüs ve yüksek seviyede CMV antikorları bulunur. Bu durumda iken hastaların periferik kan lökositlerinden virüs izole edilebilir (1, 2, 6).

CMV'li gebe kadınların çoğu gebeliğinin son trimestrinde cervix'inde virüsü bulundurur ve böylece doğum sırasında bebeklerini infekte edebilir. Bebeklerde, plasental geçiş nedeni ile, IgG titresinin yüksek olmasına rağmen, idrarından 8-12 hafta süre ile virüs çıkartırlar (4, 5, 12, 17).

Hastalığın tanısı direk virüs izolasyon tekniklerinin her laboratuvarında yapılamaması nedeni ile serolojik olarak antikor varlığının gösterilmesi şeklinde yapılmaktadır. Bunun için IFA, IHA, CF, Nt, RIA ve ELISA testleri kullanılmaktadır. Son geliştirilen ve duyarlı testlerden biri olan ELISA ile serumda spesifik IgM ve IgG türü antikorları göstermekle

* S.Ü.T.F. Mikrobiyoloji ve Kl. Mikrobiyoloji A.B.D.

** S.Ü.T.F. Enfeksiyon Hastalıkları A.B.D.

*** S.S.Y.B. Doğum ve Çocuk Bakımevi

infeksiyonun seyri hakkında fikir edinebilmektedir.

Buradan hareketle çalışmamızda anneler ve onların bebeklerinde spesifik CMV IgM ve IgG seviyelerini belirlemeyi ve görülme sıklığını tartışmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

S.S.Y.B. Konya Doğum ve Çocuk Bakımevinde doğum yapan 109 kadından 2-4 ml. direk venöz kan alındı. aynı annelerin bebeklerinin kordon kanları da direk kuru steril tüplere alındı. Serumlar ayrılarak, çalışmaya kadar -20°C'da saklandı.

CMV'e karşı antikor tayininde Labsystems (Helsinki-FINLAND) ELISA test kiti kullanıldı. Serum dilüsyonları ve test çalışmaları firmadan temin edilen prosedüre göre yapıldı. Sonuçlar 405 nm'de fotometrik olarak belirlendi ve absorbans değerleri kontrol kuyucukları ile değerlendirilerek Enzim İmmün Ünitesi (EIU) tayin edildi. CMV spesifik IgM için 39 EIU'dan düşük değerler negatif, 40 EIU'ne eşit ve büyük değerler pozitif olarak kabul edildi. CMV spesifik IgG için 49 EIU'den düşük değerler negatif, 50 EIU'ne eşit veya büyük değerler pozitif olarak alındı.

CMV IgM pozitif çıkan serumların RF pozitifliğine de bakıldı

BULGULAR

Toplam 218 serum çalışmaya dahil edilmiştir. 109'u anne, 109'u bunların bebeklerinin serumu olup, annelerde yaş gruplandırılması yapılmıştır. CMV IgG 32 (%29.3) annede pozitif iken, CMV IgM 13 (%11.9) annede pozitif bulunmuştur. CMV IgG pozitifliği 25 (%22.9) bebekte saptanırken, CMV IgM bebeklerin hepsinde negatif bulunmuştur (Tablo: 1).

TABLO 1

109 anne ve 109 bebeğin CMV IgG ve CMV IgM değerleri

	SEROPOZİTİFLİK	
	IgG (%)	IgM (%)
Anne	32 (29.3)	13 (11.9)
Bebek	25 (22.9)	-

IgG pozitifliği anne yaş grupları ile karşılaştırıldığında 25-34 yaşlar arasında daha yüksek (%35.7) oranda saptanmıştır (Tablo: 2).

IgM pozitif çıkan serumlarda RF değerleri negatif bulunmuştur.

TABLO 2

109 annede seropozitifliğin yaşla ilişkisi

Yaş	İncelenen örnek sayısı	Seropozitiflik	
		IgG(%)	IgM (%)
15-24	74	20(27.2)	9(12.2)
25-34	28	10(35.7)	4(14.3)
35 ve üzeri	7	2(28.6)	-

TARTIŞMA

Toplumda asemptomatik olarak seyreden ve çok yaygın olarak görülen latent CMV enfeksiyonu gebelik döneminde sıklıkla reaktivasyon göstermektedir. Gebelik dönemindeki primer enfeksiyonda veya reaktivasyona bağlı enfeksiyonda plasenta ve fötüs de etkilenmektedir (1, 4, 5, 6). Annede ya da yeni doğanda CMV enfeksiyonunun laboratuvar tanısı için çeşitli virolojik ve immünolojik yöntemler kullanılmaktadır. Bunların en hassas ve sık kullanılanı ELISA ve RIA'dır (7, 10, 16, 16, 19). Demler ve ark. (10) yaptıkları klinik ve eksperimental çalışmalarda ELISA'nın RIA'dan daha duyarlı olduğunu da vurgulamışlardır.

Günhan (3) Ege bölgesinde yaptığı epidemiyolojik bir çalışmada %80 oranında CMV antikor pozitifliği bulunduğunu bildirmiş, Kanra (17) ise gebe annelerde CMV antikor seviyesinin daha yüksek olduğunu ileri sürmüştür. Çeşitli bölgelerde, farklı sosyoekonomik yapıya sahip toplumlardaki gebe kadınlarda yapılan araştırmalarda CMV seropozitiflik insidansı %40-90 arasında değişen oranlarda bulunmuştur (8, 13, 14, 15, 16). Ayrıca, seropozitif gebe kadınların %10-20'sinde her yıl tekrarlayan CMV enfeksiyonu geliştirdiği de ileri sürülmüştür (5).

Bizim bulgularımızda doğum yapan annelerin %29.3'ünde spesifik CMV IgG, %11.9'unda IgM antikorlarının varlığı tesbit edilmiştir. Çeşitli çalışmalarda bulunan değerlerin birbirinden farklı olması, CMV antikor varlığının; bölgelere, sosyoekonomik yapıya ve gebelikle ilgili çeşitli faktörlere bağlı olarak değiştiğini göstermiştir.

Doer (18) ilk CMV antikor artışının gelişmiş ülkelerde 3-5 yaşlarındaki çocukların %20 sinde görüldüğünü, ikinci önemli artışın ise seksüel aktivitenin başlaması ile ortaya çıktığını bildirmiş, çocuk doğurma yaşındaki kadınların %50'sinde CMV antikorları bulunduğunu savunmuştur. Diğer bazı araştırmacılar da gebe kadınların yaşının 25'in altında olmasının bir risk faktörü olduğunu, antikor titrelerinin daha düşük bulunduğunu ve bunlarda yaklaşık %30 oranında CMV ile enfekte bebek doğumları görüldüğünü bildirmişlerdir (5, 9, 18). Yapılan bir çalışmada ise, gebe kadınlarda CMV antikorlarının insidansını, İngiliz kadınlarında 15-24 yaş grubunda %56, 25-34 yaş grubunda %59 ve 35-45 yaş grubunda ise %64 oranında bulduklarını, buna karşılık Asya göçmeni gebe kadınlarda en çok %94 oranında 25-34 yaş grubunda CMV antikor saptadıklarını bildirmişlerdir, ayrıca 15-24 yaş grubundaki göçmen kadınlarda CMV antikor pozitiflik oranı %86, 35-45 yaş grubunda %89 bulmuşlardır (16).

Bizim bulgularımızda annelerin yaş gruplarına göre CMV antikor varlığının dağılımı; 15-24 yaş grubunda %27, 25-34 yaş grubunda %35.7 ve 35 yaşın üzerinde %28.6 olarak bulunmuştur. Doğurganlığın başladığı ilk yaş grubunda antikor seviyesinin düşük olması, diğer araştırmacılarında ileri sürdüğü gibi, bu dönemde annelerin CMV enfeksiyonuna yatkınlığını göstermektedir.

İlk yapılan çalışmalarda, primer maternal CMV enfeksiyonlarında vakaların yaklaşık %50'sinin intrauterin enfeksiyonla sonuçlandığı bildirilmiştir. Ancak bu oran maternal immünitenin varlığında %1'e kadar düşmektedir (18, 21). Maternal seropozitivite ile konjenital CMV enfeksiyon insidansı arasında direk bir ilişkinin varlığı da ortaya konmuştur (4). Gebe annelerde spesifik IgM pozitifliği halinde ise vertikal CMV enfeksiyonu üç kat daha fazla olabilmektedir (8). Spesifik Ig M seropozitifliğinin saptanması hem primer hem de rekürrent enfeksiyon markeri olarak da önemlidir (20). Griffiths ve Baboonian (11) kontrol ettikleri 617 kordon kanından yalnız birinde spesifik

CMV IgM antikorunu tesbit edebildiklerini rapor etmişlerdir. Demmler ve ark. (10) ise kordon kanında CMV IgM antikorlarını değerlendirmede ELISA tekniğinin hassasiyetinin yetmemesi nedeniyle CMV IgM antikorlarını değerlendiremediklerini bildirmişlerdir.

Bizim bulgularımızda test edilen kordon kanlarının hepsinde IgM negatif bulunmuştur. Bunlardaki IgG oranı ise %11.9 olarak saptanmıştır. Bebeklerde IgM'in negatif olması ELISA ile tesbit edilememesi yanında, asemptomatik ya da infeksiyonun olmadığına işaret ise de, annelerdeki %11.9 oranında IgM pozitifliği bebeklerin de risk altında olduklarını dűřündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Morris DJ.: Congenital cytomegalovirus infections. Br. Med. J. 40, 581-8, 1987.
2. Andersen H.K., Brostrom K, Hansen B, Leehoy J, Pedersen M, Osterbale O, Felsager U, Mogensen S.: A Prospective Study on the Incidence and Significance of Congenital Cytomegalovirus Infections. Acta. Pediatr. Scand. 68, 329-36, 1979.
3. Günhan C.: Ege Bölgesinde Sitomegalovirüs (CMV) Enfeksiyonunun Epidemiyolojik Durumu, E.Ü. Tıp Fak. Mec. 10, 425-8, 1971.
4. Hunter K, Stagno S, Capps E, Smith RJ.: Prenatal Screening of Pregnant Women for Infections Caused by Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, Herpesvirus, Rubella and Toxoplasma gondii. Am. J. Obstet. Gynecol. 145, 269-73, 1983.
5. Yow MD, Williamson DW, Leeds LJ, Thompson P, Woodward RM, Walms BF, Lester JW, Six HR, Griffiths PD.: Epidemiology of Cytomegalovirus Infection in Mothers and Their Infants. Am. J. Obstet. Gynecol. 158, 1189-95, 1988.
6. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA.: Review of Medical Microbiology. Seventeenth Ed., Appleton-Lange, U.S.A., pp 508-10, 1987.
7. Mac Donald H, Tobin JO: Congenital Cytomegalovirus infection: A Collaborative Study on Epidemiological, Clinical and Laboratory Findings. Develop. Med. Child. Neurol., 20, 471-82, 1978.
8. Sererat MN, Schifano JV, Lau P, Beikert E, Bhumbra NA, Nankervis GA: Evaluation of Cytomegalovirus (CMV) Antibody Screening Tests for Blood Donors. Am. J. Clin. Pathol., 86, 523-6, 1986.
9. Cengiz C, Kıyan S.: Sitomegalovirüs (CMV) Enfeksiyonunun Anne ve Fetüs İçin Önemi. Uludađ Ü. Tıp Fak. Der. 2, 229-34, 1983.
10. Demmler G J, Six H R, Hurst SM, Yow MD.: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for the Detection of IgM-Class Antibodies to Cytomegalovirus. J. Infect. Dis., 153, 1152-5, 1986.
11. Griffiths P D, Baboonian C.: Intra-Uterine Transmission of Cytomegalovirus in Women known to be Immune Before Conception. J. Hyg. Camb. 92, 89-95, 1984.
12. Stagno S, Pass RT, Dworsk ME, Alford CA.: Maternal Cytomegalovirus Infection and Perinatal Transmission. Clin. Obstet. Gynecol. 25/3, 563-76, 1982.
13. Stern H, Tucker SM.: Prospective Study Of Cytomegalovirus infection in Pregnancy. Br. Med. J., 2, 268-70, 1973.
14. Taswell HF, Reisner RK, Rabe DE, Sheley CD, Smith TF.: Comparison of Three Methods for Detecting Antibody to Cytomegalovirus. Transfusion, 26, 285-9, 1986.
15. Joklik WK, Willet HP, Amos DB.: Zinsser Microbiology. Eighteenth Ed. Appleton-Century-Crofts, U.S.A., pp 1005-8, 1984.

16. Grint PCA, Ronalds CJ, Kangro HO, Campbel-Benzie A, Ward F, Hardıman AE, Heath RB.: Screening Tests for Antibodies to Cytomegalovirus: An Evaluation of Five Commercial Products. *J. Clin. Pathol.* 38, 1059-64, 1985.
17. Kanra G, Yurdakök M, Çakır S.: Sitomegalovirüs Enfeksiyonu. *Katkı*, 9/4, 341-50, 1988.
18. Doers H W.: Cytomegalovirus infection In Pregnancy. *J. Virol. Method.* 17, 127-32, 1987.
19. Puckett A, Davis JE.: Cytomegalovirus (CMV) antibody Screening in Blood Donors: Modification of New Latex Agglutination Test compared With Two Standard Methods. *J.Clin. Pathol.* 40, 581-8, 1987.
20. Larke RPB, Wheatley e, Saigal S, Chernesky MA.: Congenital Cytomegalovirus Infections in Urban Canadian Community. *J. Infect. Dis.*, 142, 647-53, 1980.
21. Reynolds RW, Stagno S, Hosty T, Tiller M, Alford CA.: Maternal Cytomegalovirus Excretion Perinatal infection. *N. Engl. J. Med.* 289, 1-5, 1973.