

T.C.  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Ana Bilim Dalı

**YENİDOĞAN BEBEKLERDE KONJENİTAL  
SİTOMEGALOVİRUS, KIZAMİKÇIK VE  
TOKSOPLAZMA İNFEKSİYONLARININ ELISA  
YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Hayati BİCE

TEZ YÖNETİCİSİ  
Prof.Dr.Ülker DOĞRU

Ankara, 1989

## **İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa No.</b>
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1-4
GENEL BİLGİLER.....	5-23
MATERİYAL VE METOD.....	24-31
BULGULAR.....	32-42
TARTIŞMA.....	43-56
SONUÇ.....	57-58
ÖZET.....	59
LİTERATÜR.....	60-66

## **KISALTMALAR**

<b>CMV</b>	: Sitomegalovirus
<b>IgA</b>	: Immunglobulin A yapısında antikor
<b>IgG</b>	: Immunglobulin G yapısında antikor
<b>IgM</b>	: Immunglobulin M yapısında antikor
<b>RIA</b>	: Radyoimmunoassay
<b>ELISA</b>	: Enzyme-linked immunosorbent assay
<b>IUGG</b>	: İntrauterin gelişme geriliği
<b>NHNF HB</b>	: Nonhemolitik nonfizyolojik hiperbilirubinemi
<b>HRPO</b>	: Horseradish peroksidaz
<b>OPD</b>	: Orto-Fenilen diamin
<b>GY</b>	: Gestasyonel yaş
<b>DA</b>	: Doğum ağırlığı
<b>BÇ</b>	: Baş çevresi
<b>PDA</b>	: Patent duktus arteriosus
<b>nm</b>	: Nanometre
<b>ark.</b>	: Arkadaşları

## GİRİŞ VE AMAÇ

Toplum sağlığı, intrauterin hayatı embriyo ve fetusun normal olarak gelişimi ile başlar ve doğum sırasında bebeğin herhangi bir hasara uğramaması ve sonraki hayatında sağlıklı bir birey olarak gelişmesi ile çok yakından ilgiliidir.

Intrauterin hayatı genellikle maternal kaynaklı bazı faktörler embriyoner ve fetal gelişimi önemli derecede etkileyebilmekte, hatta ciddi malformasyon, sekel ve komplikasyonlara yol açabilmektedir.

Son yıllarda bu faktörlerin belirlenmesi ve intrauterin hayatı embriyo ve fetus üzerindeki olumsuz etkilerinin ortadan kaldırılması ile topluma katılan sağıksız bireylerin sayı ve oranının azaltılması yolunda önemli aşamalar kaydedilmiştir.

Çevrenin getirebileceği tehlikelere karşı oldukça iyi bir şekilde korunmuş olan fetusu intrauterin hayatı etkileyen en önemli faktörlerden birisi, annenin geçirdiği ve plasenta yoluyla embriyo ve fetusa ulaşarak önemli hasarlara yol açabilen infeksiyonlardır. Gebeliğin erken dönemlerinde infekte olan fetusta organogenezi etkileyerek ciddi malformasyonlara yol açabilen bu intrauterin infeksiyonlar daha nadir olarak hayatı bağıdatlamayacak kadar ağır seyreder ve abortus veya ölü doğum ile sonuçlanır (3,5,34,59).

Annenin geçirdiği infeksiyonun genellikle sessiz seyrettiği ve fetusta ve yenidoğanda kronik bir etkilenmenin sözkonusu olduğu bu infeksiyonların yol açtığı klinik tablolar birbirinden ayırd edilemeyecek kadar benzerdir ve ayırcı tanı ancak infeksiyon etkenini belirlemeye yönelik incelemeler ile mümkün olmaktadır (3,5,34,59).

Intrauterin infeksiyona yol açabilen faktörlerden Toksoplazma gondii, Kızamıkçık virusu, Sitomegalovirus (CMV), Herpes simpleks virusu ve "Diğer Etkenler"'i belirtmek üzere TORCH kısaltması kullanılmış ve bu etkenlerin yolaçtığı maternal-fetal infeksiyonlar TORCH infeksiyonları olarak adlandırılmıştır. Bu deyimdeki "Diğerleri" başlangıçta sadece sıfılız, hepatitis B ve Varisella zoster infeksiyonlarını tanımlamak için tarif edilmişken intrauterin bulaşabilen ve konjenital infeksiyonla sonlanan hepatit-A, Koksakivirus, malariala ve son olarak AIDS infeksiyonları da aynı grupta değerlendirilmiştir. Maternal infeksiyonun anne yönünden herhangi bir tehlike yaratmadığı TORCH infeksiyonları arasına son yıllarda dahil edilen AIDS hastalığı anne için oluşturduğu ciddi tehlike niteliğiyle gruptaki infeksiyonlardan ayrılmaktadır (5,34).

Genel olarak yenidoğanda oluşturdukları ve gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlığı, hepatosplenomegali, santral sinir sistemiyle ilgili bozukluklar, döküntüler gibi ortak klinik bulgular nedeniyle pratik bir yaklaşım sağlayan TORCH infeksiyonları deyimi, gruba dahil olunması gereken infeksiyonların giderek artışı ve farklılaşması, bazı grup üyelerinin dünya üzerinde bölgelere göre farklı insidans ve özellikleri olması, çok nadir olarak görülen intrauterin infeksiyonlarla insanlar arasında en yaygın konjenital infeksiyon olan Sitomegalovirus infeksiyonunu aynı dönemde göstermesi gibi nedenlerle tenkid edilmektedir. Bütün bunlara rağmen faydalı bir deyim olarak benimsenen bu adlandırma kullanılmaya devam etmektedir (3,5,34).

Yenidoğanda konjenital infeksiyon, bütün canlı doğumlarının % 0.6 - 2.6'sında söz konusudur. Maternal infeksiyonun belirlenmesi, risk altındaki bebeklerin tahmin edilmesi ve dikkatle izlenmesini sağlayabilirse de, annenin gebelikte geçirdiği infeksiyonun genellikle asemptomatik oluşu ve kolaylıkla gözden kaçması yüzünden konjenital infeksiyonun tanısı pek çok olguda güçleşmektedir. Bu güçlü konjenital infeksiyonu geçirdiği halde doğan bebeklerin büyük bir çoğunluğunun da klinik olarak asemptomatik hastalığa sahip oluşları eklenirse, intrauterin infekte olan bebeklerin ancak pek azının erken tanı alabildiği anlaşılmaktır (3,5,34,59,80).

Doğumda asemptomatik olan ancak konjenital infeksiyonu geçirdiği bilinen bebeklerin uzun süreli takiplerinde özellikle santral sinir sistemi ile ilgili mental retardasyon, işitme kaybı gibi önemli bozuklıkların saptanması, konunun önemini göstermektedir. Konjenital olarak infekte olan bebeklerin sitomegalovirus yönünden % 95'inin, toksoplazma yönünden % 75'inin ve kızamıkçık yönünden % 65'inin asemptomatik oluşu düşünüldüğünde erken tanı konulmasının güçlüğü ve gerekliliği anlaşılmaktadır (3,5,34,73).

Konjenital infeksiyonlu bebeklerin küçük bir kısmında gözlenebilen semptomlar ise etkenlerin çeşitliliğine rağmen birbirinden ayırdı edilemeyecek kadar benzerdir; diğer yandan bazı infeksiyon dışı hastalıkların da benzeri klinik görünümde seyretmesi ayırcı tanıyı iyice güçlendirmekte ve çeşitli laboratuvar incelemelerini zorunlu kılmaktadır.

Intrauterin olarak infekte olan ve semptomatik hastalık ile doğan bebeklerdeki başlıca bulgular gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığının düşük olması (intrauterin gelişme geriliği), mikrosefali veya hidrosefali gibi başla ilgili anomaliler, hepatosplenomegali veya tek organomegali, peteşial döküntü, sarılık gibi deri bulguları, katarakt, korioretinit veya glokom gibi göz bulguları, konjenital kalb defektleri olarak sıralanabilir. Bunların tek başlarına veya birkaçı bir

arada bulunmaları yenidoğan bebekte konjenital infeksiyon yönünden araştırma yapmayı gerektirir (3,5,27,34,59,80).

Gebelik esnasında annelerde ve bu annelerden doğan yenidoğanlarda intrauterin geçiş gösterebilen konjenital infeksiyonun kanıtı olarak, yenidoğan bebekten etkenin izolasyonu ve hayatın ilk üç haftasında İmmunglobulin-M (IgM) yapısındaki spesifik antikorların gösterilmesi ile konjenital infeksiyon insidansının belirlenmesi mümkün olabilmektedir (3,5,34,59,73).

Konjenital infeksiyonun belirlenmesinde son derece duyarlı olan etkenin izolasyonu uygulamadan kaynaklanan güçlükler nedeniyle araştırma çalışmaları dışında kitle çalışmalarında uygulanabilir olmaktan uzaktır.

Toplum araştırmaları için uygulanabilir metod olarak kabul edilen spesifik IgM antikorların belirlenmesi için son yıllarda daha önceki kompleman birleşmesi reaksiyonu, hemaglutinasyon inhibisyonu gibi metodlara göre üstün olarak % 100'e varan özgüllük ve son derecede yüksek duyarlılıklar ile Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) ve Radioimmunoassay (RIA) metodları önerilmekte ve başarıyla uygulanmaktadır. Ülkemizde de birçok önemli viroloji laboratuvarında uygulanan bu metodlardan ELISA yöntemi geniş ölçekli çalışmalardaki uygulanma kolaylığı ile yaygın bir kullanım alanı bulmuştur (5,8,12,19,27, 47,59,63,86,97, 108, 111,112).

Konjenital infeksiyonlar en başta toplumdaki genel bağışıklık ve özellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda muhtemel etkenlere karşı bağışıklık oranı, toplumun sosyal yapısı ve bununla ilişkili olarak kalabalık ortamlarda yaşama durumu, toplumdaki immunizasyon çalışmalarının niteliği ve niceliği, ve hatta toplumun besinleri kullanma alışkanlıkları ile evde hayvan besleme durumuna kadar çok çeşitli faktörlere bağlı olarak dünyanın çeşitli bölgelerinde farklı özellikler göstermektedir (3,27,59,80).

Ülkemizde konjenital infeksiyonların yaygın olarak sözkonusu olduğunu düşündüren pek çok risk faktörü bulunmaktadır; buna bağlı olarak konjenital infeksiyonlardan etkilenen ve değişik derecelerde etkilenmiş olarak doğacak infekte bebeklerin de oldukça önemli bir oran oluşturdukları öngörlülebilir.

Ülkemizde konjenital infeksiyonların önemini artıran risk faktörleri arasında en önde gelenleri konjenital kızamıkçığa karşı bağışık hale gelmemiş olan kadınların toplumumuzda endemik olarak bulunan kızamıkçık ile her gebelikleri esnasında karşılaşmalarını ihtimalinin

yüksekliği, kızamıkçık ve sitomegalovirus için önemli olarak sıkışık halde yaşanması, toksoplazma yönünden özellikle bazı bölgelerimizde etin çiğ olarak ve iyi pişirilmeden yenmesi ve evlerde kedi besleme alışkanlığının oldukça yaygın oluşudur. Ayrıca, sitomegalovirusa bağlı konjenital infeksiyonlarda önemli olan rekürrent infeksiyonların görülmesini kolaylaştıran immunite bozulmasının iyi beslenme şartlarına sahip olmayan kadınlarımızda gebelikte önemli oranda ve kolayca ortaya çıkması, primer sitomegalovirus infeksiyonunun doğurganlık çağına gelene kadar hemen bütün kadınlarımız tarafından geçirilmesi ve bu kadınların latent sitomegalovirus infeksiyonuna bağlı olarak oluşacak konjenital infeksiyonlara aday olarak gebe kalmaları da diğer risk faktörlerini oluşturmaktadır (3,27,59,80).

Ülkemizde son yıllarda ELISA gibi duyarlı yöntemlerle gebelikte TORCH infeksiyonlarına karşı immunitenin ve konjenital infeksiyon yönünden risk altındaki kadın grubunun belirlenmesine yönelik çalışmalar artış göstermektedir (56,58,105,106). Ancak bu konjenital infeksiyonlara bağlı olarak infekte olan bebeklerin oranını ve bu konjenital infeksiyonların ülkemizdeki önemini belirleyecek geniş çalışmalar henüz yayınlanmamıştır.

Ülkemizin değişik bölgelerinde her bir konjenital infeksiyon etkeninin yenidoğan bebekteki kanıtlarının araştırılması ile, bu konunun ülkemiz genelindeki durumunu gösterecek büyük ölçekli çalışmalar sonucunda insidansları belirlenebilecektir. Geniş kitle taramaları bir yana bu konjenital infeksiyonların ülkemizdeki durumu ve toplum sağlığı açısından ne derecede önem taşıdıkları konusunda araştırmalara da ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada Sitomegalovirus, Kızamıkçık virusu ve Toksoplazma gondii ile geçirilen intrauterin infeksiyonun kanıtı olan fetal kaynaklı spesifik IgM antikorlarını ELISA yöntemi ile yenidoğan bebeklerin serumunda araştırmakla bu infeksiyonların ülkemizde konjenital olarak geçirilmesi konusunda fikir edinmeyi ve konjenital infeksiyon geçirdiği anlaşılan bebeklerdeki semptom ve fizik bulguları araştırarak klinik olarak yenidoğan evresinde konjenital infeksiyonun tanımlanmasına yardım etmesi muhtemel bulguları irdelemeyi amaçladık. Bu amaçla herhangi bir konjenital infeksiyonun işaretçisi olabilen bir veya daha fazla semptoma sahip yenidoğan bebeklerle herhangi bir bulgusu olmayan ve tamamen sağlıklı görünen yenidoğanları incleyerek her bir semptom yönünden konjenital infeksiyonları değerlendirmeye çalıştık.

## **GENEL BİLGİLER**

### **Sitomegalovirus ve Konjenital İnfeksiyonu**

Bütün dünyada endemik olarak bulunan Sitomegalovirus (CMV) insanda en yaygın konjenital infeksiyon etkenidir. Konjenital CMV infeksiyonu değişik özelliklere sahip bölgelerde % 0.2 - 2.5 gibi yüksek bir insidans gösterirken, konjenital olarak infekte olan bebeklerin sadece % 5 kadarında konjenital CMV infeksiyonuna ait semptomlar saptanabilir (2,3,5,7,23,43,45,54,59,76,82,90,95).

Herpesvirus grubundan bir DNA virusu olan CMV'un doğal infeksiyonu türe spesifikir; bu yüzden insan CMV infeksiyonunun kaynağı yine insandır ve virusun geçişi kişiden kişiye direkt veya indirekt yolla olmaktadır. Bulaşmada yakın temas önemli olduğundan nüfusun sıkışık olarak yaşadığı ülkelerde infeksiyon daha küçük yaşıarda geçirilmektedir. CMV infeksiyonunun bulaşmasında infekte kişilerin orofarengeal sekresyonları; idrar, kan, ter, gözyaşı gibi vücut sıvıları; vaginal, servikal ve spermatik salgıları, feçes ve neonatal bulaşma için önemli bir kaynak olan anne sütü başlıca virus kaynakları olarak belirlenmiştir. İnfeksiyonun bulaşmasında en yaygın yol, orofarengeal ve solunum yolu salgıları ile virusun çevreye yayılmasıdır. CMV infeksiyonunun bulaşma yollarından birisi olarak tesbit edilen infekte kişilerden alınan kan ve kan ürünlerinin infeksiyona duyarlı kişilere verilmesi özellikle yenidoğan servisleri olmak üzere hastane pratığında önem taşır (3,4,7,21,43,59,82,84,94,109, 113).

Dünyanın hemen her yerinde ve her yaşta görülen CMV infeksiyonu, genellikle asemptomatik seyirlidir. Adult infeksiyonundan farklı olarak semptomatik bir tablo olarak ortaya çıkabilen konjenital infeksiyon halen çözümlenmemiş bir sağlık sorunu oluşturmaktadır (1,3,4,54,59,82,90,99).

Duyarlı kişilerin CMV ile bulaşmaları sonrasında viremi ile karakterize olan ve genellikle asemptomatik bir klinik seyir gösteren primer CMV infeksiyonu oluşur. Primer infeksiyon esnasında çeşitli dokularda hücre içinde yerleşen CMV, latent hale geçer. Bu dönemde viremi geçiren hastada oluşan antikorlar, hücre içindeki virusların varlığını önleyemezlerse de, virusun hücreler dışında çoğalarak infeksiyonu yaymasını engeller. Böylece CMV ile karşılaşan her kişide latent bir CMV infeksiyonu gelişir (3,4).

Gebelik gibi immunitenin azaldığı durumlarda hücre içinde latent olarak varlığını koruyan CMV'ların reaktivasyonu ile rekürrent CMV infeksiyonu ortaya çıkar. Bu rekürrent CMV infeksiyonu da büyük çoğunlukla asemptomatik seyirlidir (1,3,5,14,33,43,59,61,94,95, 113).

Sosyoekonomik yönden gelişmekte olan ülkelerde gebe kadınların çoğu CMV infeksiyonunu erken yaşlarda geçirdiğinden latent CMV infeksiyonuna sahiptirler, bu nedenle primer CMV infeksiyonuna yakalanma riskleri de azdır. Ancak gebelik esnasında latent CMV infeksiyonun reaktivasyonu kolaylaşlığından alt sosyal gruptan kadınlar, gebelikleri esnasında rekürrent CMV infeksiyonunu daha fazla oranda geçirirler. Daha iyi sosyal şartlara sahip kadınlar ise gebelikleri sırasında primer CMV infeksiyonu yönünden daha büyük risk altındadırlar (3,14,43,45,59,94,113).

Gebelik esnasında geçirilen primer infeksiyonda olduğu kadar latent infeksiyonun reaktivasyonu ile ortaya çıkan rekürrent infeksiyonda da plasenta ve fetus infekte olabilir. Gebeliği sırasında primer CMV infeksiyonu geçiren annelerin bebeklerinde konjenital semptomatik CMV infeksiyonu geçirme riski, rekürrent infeksiyon geçiren annelerin bebeklerine göre daha büyüktür. Genel olarak bütün dünyada primer CMV infeksiyonunun çocukluk ve ergenlik döneminde geçirilmesi nedeniyle primer CMV infeksiyonuna göre daha yaygın olarak görülen rekürrent CMV infeksiyonu sonucunda konjenital olarak infekte olan bebeklerin hemen daima asemptomatik bir klinik tablo oluşturmaları, konjenital CMV infeksiyonunun tehlikesini nisbeten azaltmaktadır. Burada latent CMV infeksiyonu mevcut olan annelerdeki CMV antikorlarının, fetusun infekte olmasını engelleyemezken konjenital infeksiyonu sınırlayarak asemptomatik seyretmesini sağlama büyük önem taşır. Maternal immuniteteye rağmen virusun vertikal olarak geçiş gösterebilmesi, konjenital CMV infeksiyonunun bütün dünyadaki en yaygın konjenital infeksiyon olarak ortaya çıkışının en büyük sebebidir. Konjenital bulaşmada rekürrent CMV'un maternal kaynağının latent olarak CMV içeren infekte lökositler ve endometrial epitel hücreleri olduğu sanılmaktadır (1,3,4,33,43,59,60,82,92,95).

Prenatal devrede CMV'un transplasental yolla geçisi ile ortaya çıkan konjenital CMV infeksiyonu dışında CMV infeksiyonu, yenidoğan döneminde perinatal olarak doğum esnasında servikal ve vaginal infekte salgıları veya postnatal olarak anne sütüyle ve yakınındaki kişilerin çeşitli infekte salgıları ile bulaşabilir. Doğum sonrasında annelerin % 15-25 kadardında daha önce geçirilen ve latent durumda bulunan CMV infeksiyonunun reaktivasyonuna bağlı olarak anne sütü ile intermittent olarak CMV'un ekskre edildiği belirlenmiştir. Anne sütü ile CMV

ekskresyonunun CMV için seropozitif olduğu bilinen ve postnatal olarak rekürent CMV infeksiyonunu sözkonusu olan annelerde doğum sonrası 1 yıla kadar devam edebildiği bilinmektedir (21,92).

Yenidoğan dönemindeki CMV bulaşma yollarından önemli birisi de, konjenital olarak infekte olmamış duyarlı yenidoğanlara yapılan kan transfüzyonlarında primer CMV infeksiyonu geçiren veya CMV'u latent olarak taşıyan seropozitif kişilerden alınan kan ve kan ürünlerinin kullanılmasıdır. Genellikle kan transfüzyonuna ihtiyaç duyacak ölçüde hasta olan yenidoğanın ve özellikle prematür bebeğin bu şekilde infekte olması sonucunda gelişen CMV infeksiyonu, ciddi klinik tablolara yol açabilmekte ve annesi CMV ile karşılaşmadığından transplasental olarak da herhangi bir antikora sahip olamayan yenidoğanlarda ise fatal seyredebilmektedir (3,43,59).

CMV infeksiyonundan dokularda sitoplazma veya nukleusları içinde inklüzyon cisimcikleri bulunan dev multinükleer hücreler karakteristik olup karaciğer, beyin, akciğer, böbrek ve pankreas gibi değişik dokularda gösterilmiştir. Klinik tabloda önemli bir yeri olan beyinde subepandimal ve periventriküler bölgelerde kalsifiye olabilen nekrotik sahalar ve glial hücre proliferasyonu tesbit edilmiştir. CMV'un iç kulak duvarları ve kohlear bölgedeki epitel hücrelerini infekte etmesi ve hasara yol açması klinik takipte son derecede önemli olan işitme kayıplarının sebebini izah etmektedir. İç kulakta CMV'un yerleşimi Korti organı ve spiral nöronal ganglionlarda viral抗原lerin tesbit edilmesi ile kanıtlanmıştır. Histopatolojik çalışmalar CMV'un yol açtığı klinik bulguların organogenezdeki etkilenmeden daha çok CMV ile infekte olan hücrelerin yoğun bulunduğu bölgelerdeki doku nekrozları sonucunda oluştuğunu ortaya koymuştur (38,54,59,60,79).

Prenatal, natal ve postnatal dönemlerde karşılaşılan CMV'un yolaçtığı infeksiyon büyük çoğunlukla asemptomatik seyreden. Konjenital olarak infeksiyonu geçiren yenidoğanların % 10'undan daha azında tesbit edilebilen semptomlar değişik şiddettedir ve birkaçı bir arada görülebileceği gibi tek başlarına da bulunabilirler. İnfeksiyonun şiddetli seyrettiği bebeklerde ortaya çıkan sitomegalik inklüzyon hastalığı sarılık, hepatosplenomegali ve peteşi şeklinde döküntüler ile kendini gösterir. Bu tablo genellikle prematüre olan, intrauterin gelişme geriliği gösteren, mikrosefali olabilen bir yenidoğanda doğumdan sonraki saatlerde tesbit edilir. Ağır hastalık durumlarında birkaç gün-birkaç hafta içinde önce letarji ve daha sonra ortaya çıkan respiratuvar distress ve konvulzif atakları izleyerek fatal seyir görülebilir. Yaşayan bebeklerde ilk düzelen bulgu hemorajik bulgular olup, iki hafta civarında direkt hiperbilirubineminin

önde olduğu sarılığın azalarak kaybolması onu takipeder. Daha direngen olan hepatosplenomegali ilk 2-4 ay boyunca artış gösterebilir ve uzunca bir süre devam eder (3,7,43,59,76,82).

CMV ile infekte olmuş olarak doğan yenidoğanlarda virus santral sinir sistemini etkileşmişse doğumda hiçbir semptom gözlenmese bile şiddetli nörolojik sekeller oluşabilir. CMV'un santral sinir sistemini etkilediği yenidoğanlarda mikrosefali doğumda belirlenemezse bile birkaç ay içinde ortaya çıkabilir. Mikrosefali serebral kalsifikasyonlar ile birlikte ise daha yüksek oranda mental retardasyon ile sonuçlanır. Serebral kalsifikasyonlar konjenital CMV infeksiyonunda tipik olarak periventriküler dağılımlıdır. CMV'un serebral yerleşim gösterdiği semptomatik yenidoğanlarda spastisite, dipleji, epileptiform ataklar, optik atrofiye bağlı görme kaybı, korioretinit ve yaş ilerledikçe belirginleşecek olan işitme kaybı ile mental retardasyon ortaya çıkabilecek başlıca patolojik durumlardır (3,13,14,42,43,59,76,78,94).

Konjenital CMV yönünden özellikle önemli olan işitme kaybı, doğrudan CMV'un iç kulak strüktürünü hasara uğratması ile ilgilidir ve unilateral veya daha az oranda bilateral olabilen işitme kaybı progresif bir seyir gösterebilir.

Konjenital CMV infeksiyonunda semptomatik bebeklerde % 20 gibi yüksek bir oranda görülme ihtimali bulunan sensorinöral işitme kaybının, değişik derecelerde asemptomatik görünen infekte bebeklerde de tesbit edilmesi insanların arasındaki en yaygın konjenital infeksiyon olarak belirlenen CMV infeksiyonunun önemini artırmaktadır. Doğumda asemptomatik oldukları halde daha sonra işitme kaybı tesbit edilen konjenital CMV'lu çocukların bütün asemptomatik bebeklerin % 10'unu oluşturdukları belirlenmiştir. Asemptomatik CMV infeksiyonu ile doğan bebeklerin takibi sırasında belirlenen ve % 15-20 gibi büyük oranlarda ulaşan düşük zeka kapasitesi, intellektüel fonksiyonlarda azalma ve okul başarısızlığının önemli bir şekilde işitme kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3,13,37,43,76,78,79,82,90,110).

Konjenital CMV infeksiyonu geçiren bebeklerden semptomatik olanlardan yaşayabilenlerde yaklaşık % 40 oranında gelişeceği tahmin edilen mental retardasyon riski varken, asemptomatik olanlar işitme kaybı ve buna bağlı olarak öğrenme bozuklukları, hafıza defisitlerinin yol açacağı intellektüel yetersizlik yönünden risk altındadır. İşitme kaybı bulunmayan asemptomatik konjenital CMV infeksiyonu geçiren çocuklar intellektüel yönden herhangi bir yetersizlik göstermezler. Klinik olarak asemptomatik bulunsa bile konjenital CMV infeksiyonu geçirdiği bilinen bir bebekte daha sonraları ortaya çıkan işitme kaybı, santral sinir siste-

minde yerleşen ve en azından iç kulak dokusunda hasara sebebiyet veren virusun kesin bir kanıtıdır. Bilinmeyen veya resesif genetik faktörlere bağlı olarak olduğu farzedilen ve konjenital sağırlık olarak sınıflandırılan işitme kayıpları ile sensorinöral tipte açıklanamayan işitme bozukluklarının asemptomatik olarak geçirilen konjenital CMV infeksiyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir (3,5,13,14,42,43,59,63,79,94,110).

Konjenital CMV infeksiyonu gözü kulaktan daha az oranda etkiler. Ağır klinik seyir gösteren semptomatik CMV'li yenidoğanların % 25'inde tesbit edilebilen koriorretinit en yaygın göz bulgusudur; daha az oranlarda optik atrofi, strabismus, mikroftali ve korneal opasiteler görülebilmektedir (3,43,78).

Konjenital CMV infeksiyonunun klinik olarak diğer intrauterin infeksiyonlardan ayırdılmesi son derece güç olduğundan kesin tanı ancak laboratuvar incelemeleri ile konabilir. Konjenital CMV infeksiyonu tanısı en iyi şekilde, hayatın mümkün olduğunca erken günlerinde virusun izolasyonu ile mümkündür. Hayatın ilk üç haftası içinde çeşitli doku kültürlerinde virusun üretilmesi, konjenital infeksiyonun perinatal ve postnatal edinilen infeksiyondan ayırmını da sağlar (2,3,5,23,43,59).

Virus izolasyonuna göre daha basit ve kolay uygulanabilen bir yöntem olma avantajları bulunan CMV inklüzyon cisimciklerini içeren üroepitelial hücreleri gösternmek üzere idrar sedimentinin sitolojik tetkikinin önemi, klasik sitomegalik inklüzyon hastalığı tablosunu gösteren çocukların bile yanlış olarak negatif sonuç verebilmesi nedeniyle azalmıştır. Bu yöntemde özellikle yenidoğan döneminde idrar sedimentindeki hücrelerde büyük intranukleer inklüzyonların varlığının gösterilmesi, CMV infeksiyonunu düşündürür. Ancak benzer özellikler gösteren hücrelerin adenovirus ve diğer bazı virus infeksiyonlarında da gösterilebilmesi hassasiyeti sınırlı olan bu testin spesifikliğini de azalttığından kesin tanı için yeterli değildir (3).

Konjenital CMV infeksiyonunun tanısında önemli bir yöntem de kordon kanında veya hayatın ilk haftasında alınan yenidoğan serumörneğinde CMV'a karşı oluşan İmmunglobulin-M yapısındaki spesifik antikorların saptanmasıdır. Konjenital infeksiyonun belirlenmesinde İmmunglobulin-G (IgG) yapısındaki spesifik CMV antikorlarının gösterilmesinin önemli bir yeri yoktur. Konjenital CMV infeksiyonunun sözkonusu olduğu gebeliklerde fetal dolaşımında transplasental olarak edinilen IgG yapısındaki antikorlar ile fetal kaynaklı olarak üretilen IgM yapısındaki antikorlar bulunur. Doğuma kadar fetal kaynaklı IgG antikorlar üretilmeye devam

etmesine rağmen kordon kanındaki en büyük antikor komponenti hâlâ maternal kaynaklı IgG antikorlardır. Bu sırada doğum sonrasında aylarca sürecek şekilde IgM yapısındaki spesifik antikorların yapımı da sürer. Maternal antikorların katabolize olmasıyla hayatın ilk birkaç ayında önemsiz bir miktara inen maternal IgG antikorlara karşılık bebeğin üretmeğe devam ettiği IgG yapısındaki antikorları ile yıllarca sürecek bir seropozitiflik devam eder (3,5,10,11,19,38, 39,43,54,59,93).

Erken postnatal evrede veya doğum anında yenidoğan serumunda fetal kaynaklı IgM yapısındaki spesifik CMV antikorlarının gösterilmesi konjenital CMV infeksiyonunun serolojik tanısı için yeterlidir (1,3,5,23,39,43,59,73,82).

Spesifik olmamakla beraber konjenital CMV infeksiyonu geçiren bebeklerde de belirlenebilecek diğer laboratuvar bulguları ise lökosit formülünde % 5'in üzerinde atipik lenfositoz,trombositopeni, direkt hiperbilirubinemi, serum transaminazlarında yükselme, beyin omurilik sıvısındaki protein içeriğinde artma, bilirubinüri, proteinüri, mikroskopik hematuri ve pyüridir (3,5).

Konjenital CMV infeksiyonu geçiren ve doğum anında semptomatik olan bebeklerin % 25'i hayatlarının ilk üç ayı içinde kaybedilirken hayatı kalabilenlerin önemli bölümünde psikomotor gelişme bozuklukları ile karşılaşılır. Semptomatik bebeklerin ancak % 10 kadarı çok hafif olarak tanımlanabilecek bulguları gösterir. Doğduklarında asemptomatik olan konjenital CMV'lu bebekler yaşama süresi yönünden herhangi bir risk göstermezler, ancak asemptomatik bebeklerde takipleri esnasında değişik derecelerde işitme yetersizlikleri ve bununla ilişkili olarak mental performansta azalma ve okul başarısızlığı belirlenmiştir (3,5,10,43,59,84,99).

Korunmada izolasyon genel olarak gereklidir, ancak immunosupressif tedavi uygulanan hastaların bulunduğu servislerde CMV itrah eden hastalarla CMV yönünden seronegatif olan hastaların ayrılması ve bu hastalarla teması olan seronegatif hastane görevlilerinden gebe olanların herhangi bir tehlkiye maruz kalmamaları için hijyen kurallarına dikkat etmeleri gereklidir (3,7,59,95,109).

CMV infeksiyonunu altent olarak taşıyan seropozitif vericilerden alınacak kandaki lökositler infeksiyonu hiç tahmin edilmedik şekilde bulaşabileceğinden özellikle sık sık ve vücut kitlesine oranla büyük hacimlerde kan transfüzyonlarına ihtiyaç gösterebilen prematür ve mattır yenidoğan ve bebeklerin tedavisinde transfüzyon için seronegatif vericilerden alınacak

kanın kullanılmasına dikkat edilmelidir. Bu özen immun sistemi hasarlı olan veya tedavileri es-nasında baskılanan hastalarda da gösterilmelidir. Kan transfüzyonlarını vericilerin serolojik olarak taranmasını gerektireceği ve vericilerin sayısını azaltacağı için kısmen güçlendiren bu titiz yaklaşım, henüz tam olarak yerleşmemiş olmakla beraber transfüzyonlardan kaynaklanan CMV infeksiyonlarını elimine etmeye suretiyle infeksiyonun morbiditesinin azaltılmasına da yardım eder (3,59).

CMV infeksiyonlarının yayılmasını sınırlayacak bir önlem de her yenidoğan bebeğin kendi annesinin sütüyle beslenmesidir; bunun nedeni seropozitif annelerin sütlerinin bebekleri infekte edebilmesidir (3,21,43,59).

CMV'un onkojenik potansiyeli olan ve hayat boyu latent olarak sürecek bir infeksiyona yol açan bir virus olması nedeniyle CMV aşısının kullanımı tartışımalıdır. Bununla beraber sınırlı olarak günümüzde A.B.D.'de renal transplantasyon hastalarında, İngiltere'de ise bir grup normal kadına canlı CMV aşısı uygulanmış olup bu çalışmalara ait ayrıntılı veriler henüz yayınlanmamıştır (3,60,113).

CMV infeksiyonun virulansını azaltmada belirli bir etkisi olduğu bilinen spesifik antikorların reinfeksiyonu engelleyemediği düşünülmektedir. Buna rağmen klinik olarak belirgin infeksiyon bulgularını gösteren ve doğum anında CMV'un yol açtığı organ hasarları sözkonusu olan, viral replikasyonun olanca hızıyla devam ettiği hastalarda spesifik immunglobulinlerin kullanımı yararlı olmaktadır. Pasif immunizasyon konjenital ve perinatal CMV infeksiyonlarının kontrolü için hiçbir zaman önerilmemiştir (3,59).

Çeşitli kemoterapotik ajanlar ve interferon konjenital CMV infeksiyonunun tedavisinde denenmişse de hiçbirisinin infeksiyonun tedavisindeki yararı isbatlanamamıştır (3,43,59).

## Kızamıkçık ve Konjenital İnfeksiyonu

Kızamıkçık prodrom döneminde bir bulgu vermeyen, kısa süreli eritemli, maküler döküntü ve özellikle servikal yaygın lenfadenopatilere yol açan, subfebril ateşle seyreden viral bir infeksiyondur. Esas olarak okul öncesi ve okul çağının çocukluk döneminin bir hastalığı olan kızamıkçık 5-14 yaşlar arasında sık görülür. Dünyanın hemen her yerinde erişkin çağ'a gelene kadar toplumun % 80-95'i kızamıkçık infeksiyonunu geçirerek seropozitif hale gelmektedir (3,5,6,59,80,100).

İlk kez 1962 yılında doku kültüründe üretilen Kızamıkçık virusu, bir RNA virusudur. İnfekte kişilerin nazofarengeal sekresyon, idrar, feçes ve servikal salgılarıyla atılan Kızamıkçık virusunun bulaşması da bu virus kaynaklarıyla temas sonucu kolayca olur.

İnfeksiyonun bulaşmasından sonra 14-21 güne kadar belirgin olarak ortaya çıkmayan hastalık tablosuna karşılık, ortalama bir hafta içinde virus viicut sıvılarda gösterilebilir ve bu sırada mevcut olan viremi, gebelik esnasında kızamıkçık infeksiyonu ile karşılaşan seronegatif kadınlarda plasental tutulum sonucunda oluşacak olan konjenital infeksiyonun nedenidir (6,59).

1942 yılındaki bir kızamıkçık epidemisi sonrasında Gregg, gebeliğin ilk trimestrinde geçirilen infeksiyon sonucu gelişen intrauterin gelişme geriliği, mikrosefali, katarakt, konjenital kalb hastalığı, iştme kaybı ve mental retardasyon şeklindeki bulgularla karakterize konjenital kızamıkçık sendromu'nu tanımlamıştır. Kızamıkçık sendromu konjenital viral infeksiyonlar için prototipi oluşturmuştur (3,6,15,29,34,59,103).

Maternal viremi annede döküntünün görülmesinden birkaç gün öncesinde mevcut olup plasentaya infeksiyonun ulaşmasına yol açar. İnfekte plasenta ise intrauterin olarak gelişimini sürdürün fetus için infeksiyonun kaynağıdır. Konjenital infeksiyon esnasındaki gestasyonel yaş konjenital kızamıkçık sendromu'nun klinik tablosunu belirleyen en önemli faktördür. Genellikle konjenital kızamıkçık sendromu, gebeliğin ilk trimestrinde geçirilen maternal infeksiyon sonucunda oluşur. Gebelikte geçirilen infeksiyon sonrasında malformasyon oluşma riski ilk ayda en yüksek oranda olup infekte olan fetusların % 30-80'sinde söz konusudur. Bu risk gebeliğin ikinci ayında % 25'e ve üçüncü ayında ise % 8'e iner. Gebelikte ikinci trimesterden sonra geçirilen maternal kızamıkçık infeksiyonunun kronik fetal infeksiyona yol açma ve fetal malformasyon oluşturma riski çok azdır (3,16,17,40,41,52,59,70,98).

Maternal infeksiyonun fetusu etkilemesi sonucunda değişik derecelerde fetal tutulum ortaya çıkar. Fetal tutulum gebeliğin erken döneminde embriyonun rezorbsiyonu, spontan aboritus veya ölü doğum ile sonuçlanabileceği gibi konjenital kızamıkçık sendromu şeklindeki klinik tablonun oluşumuna da yol açabilir. Bazen maternal viremi sonrasında plasental infeksiyona rağmen fetal tutulum olmayan bebekler tamamen normal olarak doğarlar (3,36,70,72).

Konjenital kızamıkçıklı bebeklerde fetal infeksiyon genellikle kroniktir ve infekte bebek virusu uzun süre nazofarenks, göz, kemik iliği, lökositlerinde taşıdığı gibi beyin omurilik sıvısı, feçes ve idrarlarında da bulundurur. Özellikle myokard ve iskelet kas hücreleri, lens ve iç kulağın epitelial hücreleri başta olmak üzere Kızamıkçık virusu, yerleştiği dokulardaki hücreleri direkt olarak lizise uğratabilir. Yapılan çalışmalarda Kızamıkçık virusunun mitozu inhibe ettiği ve kromozom kırıklarına yol açtığı da gösterilmiştir (40,59,80,98).

Gebeliğin 16-20.haftasına kadar pratik olarak plasental geçiş gösterebilen antikor grubu olarak kabul edilen IgG yapısındaki antikorlar fetal kanda maternal düzeylerinin ancak % 5-10'una ulaşır. Gebeliğin ortalarına doğru olgunlaşan plasental geçiş mekanizmalarının katkısıyla maternal IgG antikorlar biraz gecikmiş olarak infekte fetusa taşınır. Fetusun kendi ürettiği IgG, İmmunglobulin A (IgA) ve IgM yapısındaki antikorlar ise 9-11. gestasyonel haftada ortaya çıkar, ancak 15-19. gestasyonel haftada sitoplazmik antikor üretimi belirli bir düzeye ulaşır. Muhtemelen bu yetersiz antikor oluşturabilme kapasitesi daha geç geçirilecek olana göre erken geçirilen intrauterin infeksiyonun artmış bulunan virulansına yol açmaktadır. Gebeliğin ortalarından itibaren yeterli gelişim gösteren fetalimmün mekanizmalar sayesinde saptanabilecek düzeye ulaşan IgM yapısındaki antikorlar kordon kanındaki antikor miktarının anlamlı bir bölümünü teşkil edecek derecede artış gösterir. Şiddetli intrauterin infeksiyonlarda olduğu gibi antijenik uyarı yeterli ise doğumda tesbit edilebilen düzeylere erişebilen IgA yapısındaki fetal antikorlar fetal IgM ile kıyaslandığında her zaman daha düşük miktarda bulunur. Infekte bebekler doğum sonrasında da 6 ay ve daha uzun süreler spesifik IgM antikorların yapımını sürdürürler. Yenidoğan konjenital kızamıkçıklı bebeklerin serumunda aktif olarak oluşturulan spesifik IgM antikorlar ve pasif olarak kazanılan maternal IgG antikorlar bulunur. Transplasental olarak kazanılan antikorlar postnatal olarak birkaç ayda belirlenmeyecek düzeyde azalırken doğumda mevcut olan IgM antikor düzeyleri devam eder. Bebek 1 yaşına geldiğinde aktif olarak oluşturulan spesifik IgG antikorlar öne geçer (3,5,6,15,24,28,37,41, 48,55,80,85,88).

Altı aydan büyük bir bebekte kızamıkçığa spesifik IgG antikorlarının varlığı ve serolojik yöntemlerle bu antikorların uzun süre devam ettiğinin kanıtlanması veya yenidoğan evresinde

kızamıkçığa spesifik IgM yapısındaki antikorların yenidoğan serumunda gösterilmesi konjenital kızamıkçık infeksiyonu için belirleyicidir (3,28,59,80,85,97).

İntrauterin kızamıkçık infeksiyonu spontan abortus, ölü doğum, tek veya multipl konjenital malformasyonlu canlı bir bebek doğumumu veya tamamen normal görünümde bir bebek doğumumu ile sonlanabilir. Gebeliği esnasında kızamıkçık infeksiyonu geçirdiği bilinen veya kuvvetle muhtemel bir annenin doğuracağı ve tamamen normal görünümde olan asemptomatik bebeklerde de spesifik organ tutulumu ile çeşitli defektler ve ergenlik dönemine kadar bulgu vermeyebilen insuline bağımlı diabetes mellitus ve virusun tiroid bezinde yerleşmesiyle tiroid fonksiyon bozuklukları gibi geç belirtiler ortaya çıkabilir (3,5,6,17,34,59,66,80).

Konjenital kızamıkçığın klinik bulguları geçici belirtiler, doğumda bulunan veya hayatın ilk yılında tesbit edilen kalıcı yapısal bozukluklar ve geç olarak ortaya çıkan bulgular şeklinde kendini gösterir.

Konjenital kızamıkçık infeksiyonu geçirdiği bilinen bebekteki geçici bulgular intrauterin gelişme geriliğinin sonucu olduğu düşünülen gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlığı, kızamıkçık virusunun doğrudan karaciğeri etkilemesi ile ortaya çıkan neonatal hepatit, hepatosplenomegali, peteşial ve purpurik döküntülerle karakterize trombositopeni, hemolitik anemi, metafizyal incelme şeklinde kemik lezyonları, beyin omurilik sıvısında pleositoz ile beraber olan ön fontanel kabarıklığı olarak belirlenmiştir. Bu geçici bulgular konjenital kızamıkçık sindromu'ndaki kalıcı kalb, göz, işitme ve santral sinir sistemi defektleriyle de bir arada olabilir (3,5,15,16,34,52,80).

Kalb defektleri arasında en yaygın olanları pulmoner stenoz ile birlikte veya izole patent duktus arteriosus, atrial septal defekt ve ventriküler septal defektir. Ancak izole bir malformasyon olarak patent duktus arteriosus nadiren bir konjenital infeksiyona işaret ederler. Diğer kardiak lezyonlar genellikle nekropside saptanan yaygın myokard nekrozu veya daha hafif etkilenen bebeklerde elektrokardiografik olarak gösterilen myokard tutulumunun yol açtığı myokardittir. Genellikle neonatal evrede tanımlanabilen kalb lezyonlarına öksürük, takipne ve respiratuvar distress ile karakterize viral interstisiel pnömoni de eşlik eder (44,59).

Konjenital kızamıkçığın göz bulguları arasında en yaygın olanı retinopati olup retinada farklı büyüklük ve lokalizasyonda siyah pigmentasyonlar şeklinde dir. Retinopatide lezyon, maküler alanı tamamen kaplamamışsa görme normaldir. Diğer yaygın göz bulgularından unilater-

eral veya bilateral katarakt sıkılıkla mikroftalmi ile beraber ve merkezi inci beyazı şeklinde lezyonlar olarak görülür. Konjenital kızamıkçığa bağlı göz lezyonları arasında daha az sıkılıkla görülen glokomun, herediter infantil glokomdan ayırmayı zordur (3,15,59,80).

Genellikle bilateral olan işitme kaybı konjenital kızamıkçığının tek bulgusu olabilir. İşitme kaybı iç kulakta gelişim bozukluğu veya kohlea ve Korti organında dejeneratif değişiklikler sonucunda ortaya çıkar. İşitme azalması belirgin veya dikkatli odyometrik analiz yapılmadıkça anlaşılamayacak kadar hafif derecede olabilir. Ağır bilateral işitme kaybı konuşma defektlerine de yol açar ve yanlışlıkla mental retardasyon olarak değerlendirilecek bir tabloya sonuçlanabilir. Sensorinöral tipteki ve konjenital kızamıkçık olgularında yaygın bir bulgu olan işitme defekti oluşma riski 13-16. gestasyonel haftadan sonraki intrauterin infeksiyonlarda daha azdır (3,15,29,52,59,80).

Semptomatik konjenital kızamıkçıklı bebeklerde santral sinir sistemi tutulumu yaygın olup letarji, irritabilite, tonus bozuklukları, fontanelde kabarıklık ve mikrosefali ile kendini gösterir. Doğumdan bir yıl sonrasına kadar beyinomurilik sıvısında virusun gösterilmesi, pleositoz ve protein konsantrasyonunda artış ile kanıtlanabilen santral sinir sistemi infeksiyonu, kronik direngen kızamıkçık lokalizasyonudur. Genellikle ağır olan psikomotor retardasyon nörolojik sonuçları arasında en ciddi olanıdır. Konvulzif ataklar, davranış bozuklukları, huy değişikliği, infantil otizm daha az oranda ve daha geç olarak ortaya çıkar. Konjenital kızamıkçıklı ve santral sinir sistemi etkilenmiş olan hastalarda ikinci dekad sonrasında kadar geçen dönemlerde progressif kızamıkçık panensefaliti tanımlanmıştır (6,16,59).

Konjenital kızamıkçığın geç ortaya çıkan ancak ciddi sonuçlarından birisi olan insuline bağımlı diabetes mellitus virusun pankreas dokusunda yerleşiminin ve yaptığı hasarın sonucudur. Hipotirodi veya hipertiroidi şeklinde klinik tablolar oluşturabilen kızamıkçık endokronopatilerinde virus抗原leri hedef organlarda gösterilmiştir(59,66).

Konjenital kızamıkçık infeksiyonu geçiren bebeklerin önemli bir kısmı doğum esnasında asemptomatik olmakla beraber, klinik bulguların bebeklerin % 70'inde yenidogoan evresinden sonra ortaya çıktıığı belirlenmiştir (80,100).

Konjenital kızamıkçık sendromu ile doğan bebeklerde yenidogoan döneminde mortalite oranı % 5 olarak tespit edilmiştir. Neonatal dönemde trombositopenik purpura kötü прогноз

kriteridir. Trombositopenik purpuralı bebeklerde trombositopeni bazen derin olabilmesine rağmen ölüm nadir olarak hemorajiler sonucundadır (5,59).

Gebelik esnasında kızamıkçık infeksiyonu geçirme öyküsü, gebeliğin ilk trimestrinde kızamıkçık ile karşılaşma durumu veya konjenital kızamıkçık infeksiyonunun klinik bulgularından bir veya daha fazlasını taşıyan bir yenidoğan ile karşılaşıldığında konjenital kızamıkçık sendromu düşünülebilir. Kesin tanı yenidoğanda virusun bulunabileceği nazofarengeal sekresyon, idrar, beyin-omurilik sıvısı, kan ve dokulardan kızamıkçık virusunun izolasyonu veya serolojik olarak yenidoğan döneminde bebeğin serumda kızamıkçığa spesifik IgM açısından antikorların saptanması ile konulabilir (3,5,24,34,59,80,108).

Yenidoğan döneminde kızamıkçık spesifik IgM antikorlarının varlığı veya doğumdan sonraki aylarda kızamıkçık spesifik IgG antikorlarının giderek yükselen titrelerde devam ettiğinin ve bu antikor cevabının bir yıla kadar direndiğinin tesbit edilmesi konjenital infeksiyon için belirleyicidir (3,5,24,34,37,48,55,59,80,88).

Konjenital kızamıkçık tanısı alan bebekler uzun süre virusu taşıyarak kronik bir infeksiyon tablosu göstermelerine rağmen ağır disgamaglobulinemili olanları dışında virusu yaymazlar. Uzun süre virusu yayabilen disgamaglobulinemili bebeklerde normalde oldukça nadir olan kandan virusun izolasyonu daha sık olarak gerçekleştirilmekte ve viremi kanıtlanabilmektedir (59).

Konjenital kızamıkçık infeksiyonuna karşı koruyucu çalışmaların temel hedefi fetal infeksiyonun önlenmesidir. Bu hedefe ulaşabilmek için aktif ve pasif immunizasyon stratejileri geliştirilmiş ve rutin olarak uygulama alanına giren canlı kızamıkçık virusu aşısı ile fetal infeksiyonun kontrolü mümkün hale gelmiştir (3,5,22,69,73,80,103).

Bir yaşından büyük bebek ve çocuklarda canlı attenué Kızamıkçık virusu aşısı tek doz olarak yapıldığında aşılananların % 90'ından fazlasında klinik kızamıkçık hastalığı ve asemptomatik viremiye karşı en az 15 yıl kadar uzun bir süre bağışıklık sağlayan yeterli antikor oluşturulduğu belirlenmiştir. Geçirilen kızamıkçık infeksiyonunda oluşan antikor cevabına göre her zaman daha düşük düzeyde olan aşuya karşı gelişen antikorların çok düşük düzeylerde olduğu bazı durumlarda asemptomatik viremi şeklinde reinfeksiyonların görülebileceği bildirilmiştir. Bu nedenle geniş ölçüde aşılama ile kızamıkçığa karşı bağışık hale gelmiş toplumlarda kızamıkçık reinfeksiyonu oranı, bağışıklığı geçirilen infeksiyonla doğal olarak kazanan toplum-

lardakinden daha yüksek oranda bulunmaktadır. Reinfeksiyon geçiren kişilerin serumlarında kızamıkçığa spesifik IgM antikorlar da düşük titrelerde olmak üzere tesbit edilmiştir (3,5,31, 36,59,62,69,80,96,104,108).

Kızamıkçığa karşı spesifik antikorların serolojik olarak gösterilmesi ve önceden uygulanan aşısı sözkonusu ise bağışıklık vardır. Seronegatif olarak bulunan ve daha önce aşılanmadığı da bilinen 1 yaş üzerindeki bütün çocuklar canlı attenué kızamıkçık aşısı ile aşılanabilir. Aşılanan çocuklar hastalığa karşı bağışık hale geldikleri gibi virusun yayılmasında bir kaynak haline gelmekten korunmuş olurlar. Ergenlik ve erişkinlik döneminde ise ideal olarak her iki cinsten, fakat özellikle kadınlarından kızamıkçığa karşı duyarlı olanlar aşılanmalıdır. Böylece toplum içinde infeksiyonun yayılımı azaltılırken aynı zamanda kızamıkçık infeksiyonu ile gebelikte fetus üzerinde meydana gelecek hasar verici etki de ortadan kaldırılmış olur (3,22,49,59,67).

Bütün toplumun rutin aşılanmasıının getireceği yüke bir alternatif olarak desteklenen, çocuk doğurma çağındaki kızamıkçığa duyarlı kadınların belirlenerek sadece bunların aşılanması şeklindeki yaklaşım da uygulama alanına girmiştir. Bu yaklaşım benimsendiğinde aşılama sonrasında canlı attenué virusun yol açacağı viremi ile gebelik sözkonusu ise plasental ve fetal infeksiyon gelişebileceğinden kızamıkçık aşılanma sonrası ilk üç ay bitinceye kadar gebe kalınmaması önerilmektedir. Bu riski daha da azaltmak için seronegatif olan ve bebeklikten önce aşılanamamış kadınların sonraki gebeliklerindeki kongenital infeksiyon riskinden korunmak üzere postpartum dönemde aşılanması şeklinde bir yaklaşım da vardır (59,69,104).

Rutin olarak uygulandığı ülkelerde canlı attenué kızamıkçık aşısı uygulama programı konjenital kızamıkçık insidansını azaltmıştır.

İnsan immunglobulininin kızamıkçığa karşı kullanıldığında hastalığa ve viremiye engel olamadığı ancak hastalığın klinik görünümünü baskıladığı veya seyrini değiştirdiği bilindiğinden kullanımı tartışma konusu olagelmiştir. Bu nedenle gebeliğin erken dönemlerinde kızamıkçık ile karşılaşan her kadında kullanımı tavsiye edilmeyen insan immunglobulini, gebeliğinin ilk trimestrinde kızamıkçık infeksiyonu geçirdiği bilinen ve terapötik abortusun bir alternatif olamadığı kadınlarda kullanılabilmektedir (3,59).

Gebelik ihtimali bulunan kadınlarda kızamıkçık ile bulaşmayı önleyen izolasyon, bunların virusu yayabilecek kaynaklardan uzak tutulmasıyla olur. Doğum sonrasında birkaç aya ka-

dar virusu yayabilen konjenital kızamıkçıklı olduğu bilinen bebeklere hastane şartlarında ayrı iz- olasyon odalarında bakım sağlanması gereklidir, evde anne,baba ve kardeşler için özel önlemler alınması gerekmektedir (3,59,62,80).

Gebelik esnasında kızamıkçık ile kesin bir karşılaşma sözkonusu olduğunda mümkün olduğunca hızla kızamıkçık antikorlarının varlığı araştırılmalıdır. Kızamıkçığa karşı serum- larında antikor taşıyan gebe kadınlar için herhangi bir risk yoktur. Antikora sahip olmayan gebe kadınlara immunglobulin uygulanabilir ve dört haftalık bir aradan sonra alınan ikinci bir serum örneğinde kızamıkçık antikorları tekrar araştırılır. Bu ikinci serum örneğinde kızamıkçığa karşı oluşan antikor titresi pozitif olarak saptanırsa bu, annenin infeksiyon ile bulaşığının belirleyicisi olurken antikor oluşumu mevcut değilse bulaşma da sözkonusu değildir (49,59,67,80).

Günümüzde konjenital ve postnatal kızamıkçık infeksiyonunun tedavisi için etkili bir kemoterapötik bir ajan elde edilememiştir. Bu yüzden gebelik esnasında maternal kızamıkçık tanısı kesinleştirildikten sonra konjenital infeksiyonun önlenmesi için tek yol olarak kalan terapötik abortusla ilgili etik sorun henüz çözümlenmemiştir. Terapötik abortusa karar verilirken riskler, açıklıkla, tedaviden sorumlu doktor ve gebeliği sözkonusu anne ile eşi arasında tartışılmalıdır (3).

## Toksoplazma ve Konjenital İnfeksiyonu

Toksoplazma infeksiyonu birçok vertebral türü tutan, bütün dünyada yaygın bir zoonozdur. Hastalık etkeni olan protozoon ilk olarak *Ctenadactylus gondii* adlı kemirici türünden izole edildiğinden Toksoplazma *gondii* olarak adlandırılmıştır. Parazitin kesin konakçısı olan kediler, aynı zamanda toksoplazma infeksiyonunun kaynağı durumundadır. İnfekte kedilerin dışkısı ile çevreye yayılan parazitin sporları, oldukça dayanıklı olup oda ısısında bir yıldan daha fazla canlı kalabildiğinden su, toprak ve besinleri kontamine ederek toksoplazmanın bulaşmasını sağlarlar. Toprakta uygun nem, sıcaklık ve oksijen varlığında 1-4 günde hastalığın oluşabilmesi için gerekli olan sporoskist haline geçecek ookistleri oluşturabilen tek canlı türü olan kediler kesin konakçı iken, et ve ot yiyan hayvanlar, kuşlar ve insanlar gibi sıcakkanlı canlılar ara konakçıları teşkil eder(3,9,27,34,59).

Bütün ara konakçılar gibi insanlar da kedi dışkısı ile kontamine su, toprak ve besinlerden parazitin sporokistlerini, iyice pişirmeden veya çiğ olarak yenen diğer ara konakçı hayvanların etlerindeki kistleri, daha nadir olarak da infekte olan kişilerin kan, idrar, süt ve diğer vücut sıvılarındaki trofozoitleri oral olarak almaları sonucu infekte olurlar (3).

Parazit vücudan girdikten sonra barsak epitel hücreleri içinde çoğalır, komşuluk, kan veya lenf yollarından herhangi biriyle vücudan yayılır ve böylece ulaşabileceği bütün dokularda monosit ve makrofajlar da dahil bütün nukleuslu hücrelerin içine girerek çoğalır (3,59). İnfekte olan insanlarda oluşan antikor cevabı ile özellikle beyin ve kas dokusunda yerleşen parazit kışlaşmaya zorunda kalır. İnfekte kişilerde hayatları boyunca latent bir infeksiyon varlığının sürdürülmesine yol açan bu kistler, konakçının immunitesinin bozulduğu veya baskılantı durumlarında kronik toksoplazma infeksiyonunun kaynağını teşkil eder. İnsanların infeksiyonunda son derece önemli olan ara konakçıların özellikle kas dokularındaki kistler, 50 °C'de bir saat kadar dayanması yanında derin dondurucularda bir ay kadar hayatıyetini koruyabilirler. Bu özellikler parazitin yayılmasında ve insanların infeksiyonunda iyi pişmeden veya çiğ olarak yenen etlerin önemini izah etmektedir (3,27,59).

İnsan ve diğer ara konakılarda toksoplazma infeksiyonu oldukça sık görülmekle beraber klinik hastalık tablosu oluşma oranı azdır, ortaya çıkan hastalık tablosunda da belirtiler son derece hafif veya tamamen asemptomatik olduğundan farkedilmeyebilir. Parazitin insandan insana geçişinin tek yolu olan anneden fetusa geçiş ile plasental ve fetal infeksiyon fetus üzerinde zararlı olabilmekte ve hatta fetusun ölümüyle sonlanabilmektedir (3,18,20,59,65,87,91,114).

Toksoplazma infeksiyonunun insidansı dünyanın çeşitli yerlerindeki insan toplulukları arasında evlerde kedi besleme alışkanlığı, etin pişirilme ve yenme özelliği, iklim durumu ve henüz bilinmeyen faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterir.

Toksoplazmanın fetusu infekte edebilmesi esas olarak sadece annenin gebeliği sırasında toksoplazma infeksiyonu geçirmesi halinde mümkündür. Gebelikten önce infekte olan ve dokularında latent halde parazitin kist formunu bulunduran annelerin bebeklerinde konjenital infeksiyon oluşma riski son derece azdır. Infekte olan gebe kadınlar tedavi edilmeme halinde infekte bebek doğurma riskine sahiptir. Bölgelere göre büyük ölçüde değişiklik gösteren gebe kadın populasyonunda yeni edinilen toksoplazma infeksiyonu insidansı infeksiyona duyarlı nüfusa göre belirlenen infekte olma riskine bağlıdır. Çevrede çok yaygın olarak bulunan toksoplazma ile insanların infekte olma riski oldukça yüksek olduğundan erişkin yaşa gelene kadar insanların önemli bir kısmı toksoplazma infeksiyonunu geçirmiştir ve immunite kazanmış durumdadır. Buna göre gebelikleri sırasında kadınların toksoplazma ile ilk kez karşılaşmaları ve bundan sonra fetusta gelişecek konjenital toksoplazmoz riski de düşüktür. Gebeliği esnasında ilk kez toksoplazma ile infekte olan ve tedavi uygulanmayan kadınların yaklaşık üçte ikisinin fetuslarında konjenital toksoplazmoz gelişmediği gösterilmiştir (3,5,27,34,59).

Maternal infeksiyonda semptomlar infeksiyonun bulaşmasını takiben 8-13 gün arasında görülür. Gebeliğinde primer toksoplazmoz geçirerek konjenital olarak infekte olmuş bebek doğuran annelerin bile çoğu gebeliklerinde geçirdikleri infeksiyonu hatırlayamaz, ancak %10-20'si en yaygın olarak servikal bölgede lenf bezini büyümelerini farkedebilirler. Maternal bulaşmayı izleyen 2-3 hafta içerisinde annenin antikor cevabı oluşturmaya ile akut hastalık hızla geriler; rezidüel musküler ve lenfadenit ile ilgili semptomlar ise daha uzun bir süre azalarak silik hale geçerler. Maternal infeksiyon annelerin serumunda çeşitli yöntemlerle İmmunglobulin M yapısındaki antikorların gösterilmesi ile tanımlanabilir. Anne serumunda IgG yapısındaki antikorların gösterilmesi yeni geçirilmiş primer infeksiyon için tanımlayıcı olmamakla beraber bu IgG antikorlarının bulunmaması infeksiyonun geçirilmediğini gösterir (3,8,9,18,20,32,34,47,53, 71,77,81,83,89,101,111).

Maternal parasitemiyi izleyerek ortaya çıkan plasenta infeksiyonundan sonra görülebilen fetal tutulum sonucunda fetusun bütün dokularına ve organ sistemlerine toksoplazma ulaşır. Genellikle maternal orijinli toksoplazma antikorlarının yapılarak fetal dolaşımada da belirli bir düzeye ulaşması sonucunda sınırlanan parazitin fetusta yayılma evresi, bazen postnatal toksoplazmoza benzer şekilde uzun süreler devam eder.

Konjenital toksoplazma infeksiyonunda bulaşmanın gebeliğin hangi evresinde olduğu ve buna bağlı olarak transplasental geçişte plasentanın yapı ve fonksiyonları da son derecede önemlidir. Esas olarak maternal infeksiyon ve fetal tutulum gebeliğin ne kadar erken evrelerinde ortaya çıkarsa fetusta oluşacak tablo o kadar ciddi olmaktadır. Buna karşılık paradoks gibi görünse de transplasental geçişin kolaylaşması ile ilgili olarak gebeliğin daha geç evrelerinde geçirilen maternal infeksiyona bağlı olarak fetal tutulum oranı yükselmektedir; ancak bu durumda oluşacak fetal infeksiyon daha az şiddetli olmaktadır (3,5,59,73).

Kadınların primer toksoplazma infeksiyonunu genellikle erken yaşlarda geçirmeleri sonucunda konjenital toksoplazmoz en sık ilk gebelikte görülmekte ve sıklığı her gebelikte giderek azalmaktadır. Gebeliğin ilk trimestrinde geçirildiğinde abortusa yol açabilen toksoplazmoz, daha sonraki aylarda etkilenen fetusta çeşitli dokularda yerleşerek ağır sekellere yol açabilir. Ancak genel olarak konjenital toksoplazma infeksiyonlarının çoğu hafif seyirlidir ve etkilenen fetusların % 60'ı doğumda asemptomatiktir (3,5,18,59).

Konjenital toksoplazmoza bağlı olarak semptomlar gösteren infekte bebeklerde en sık görülen bulgular korioretinit, anormal beyin omurilik sıvısı bulguları, sarılık ve hepatosplenomegalidir. Konjenital toksoplazmozun klinik tanısı için yeterli sayılan ve klasik toksoplazma triadı olarak adlandırılan hidrosefali, korioretinit ve periventriküler kalsifikasyonlar nisbeten daha az oranda tesbit edilmişlerdir. Diğer bulunabilen semptomlar besleme güçlükleri, ateş, makülopapüler döküntü, trombositopeniye bağlı peteşiler, lenfadenopatiler, mikrosefali, mikroftalmi, konvülzif ataklar, okuler paraliziler, daha geç olarak belirlenebilecek mental retardasyon olarak sıralanabilir. Konjenital toksoplazmozu bebekler prematür olarak veya zamanında doğabilirler. Konjenital toksoplazma infeksiyonuna bağlı olduğu gösterilmiş bir teratojenik etki henüz belirlenmemiştir (3,20,59,65,87).

Konjenital toksoplazmoz ile doğan bebekte infeksiyon birkaç gün içinde fatal olarak sonuçlanabileceği gibi daha hafif derecede etkilenen bebeklerde doğum anında belirsiz olan hastalık tablosu doğum sonrası günlerde giderek gelişebilir. Özellikle tek başlarına bulunduklarında gözden kaçabilen korioretinit ve çeşitli nörolojik sekeller hayatın daha sonraki yıllarda belirlenebilir. Santral sinir sistemi infekte olan bebeklerde kranial hacimde değişiklikler ve kortikal kalsifikasyonlarının saptanması mental retardasyonun değişik derecelerde gelişebileceğini gösterir (3,5,27,34,87,91,114).

Konjenital toksoplazmozda infekte bebeklerdeki klinik tablo değişik şiddette olabilir. Semptomlar birkaçı bir arada veya tek başlarına bulunabilir. Doğumda tamamen normal görünen bebeklerin takibi esnasında ciddi klinik durumlar ortaya çıkabileceği gibi konjenital infeksiyonlu bebeklerin büyük bir bölümü tamamen normal olarak doğabilir. Rutin değerlendirmeler sonucunda bütün konjenital infeksiyonlu bebeklerin ancak % 10'unda saptanabilen belirgin hastalık tablosu dikkatli fundoskopik inceleme ile % 30'a kadar yükselmiştir; burada infekte bebeklerde tek başına bulunabilen en yaygın bulgu olan korioretinitli bebeklerin tanınmasının büyük önemi vardır (3,20,27,34,59,87).

Konjenital toksoplazmozlu bebeklerde değişik dokularda farklı derecelerde ortaya çıkan doku hasarı özellikle korioretinitli hastalarda prognostik öneme sahiptir. Yenidoğan döneminde ve bir yaşına kadar korioretinit görülen hastalar, toksoplazmaya yönelik tedavi uygulansa bile relaps gösterirler; 15 yaşına geldiğinde % 70'inde korioretinite bağlı skatris bulunan konjenital toksoplazmozlu çocukların % 1 kadardan ağır üveyit ve körlük ortaya çıkabilir. Mental retardasyon ve epilepsi de aynı şekilde infekte çocukların prognozunu ciddi şekilde etkiler (3,59,87).

Gebelik sırasında maternal infeksiyonun tesbitinden sonra tedavi uygulanan annelerin bebeklerinde konjenital infeksiyonun engellenmesi her zaman mümkün olamamaktadır. Konjenital toksoplazmoz ile doğarak yenidoğan döneminde tedaviye başlanan bebeklerde de o zaman'a kadar oluşmuş sekeller engellenmemekle beraber hastlığın ilerlemesi önlenebilir. Konjenital toksoplazmozlu bebekler doğum anında tamamen asemptomatik olsalar bile infeksiyonun kronik seyri nedeniyle klinik, motor, mental ve duyusal özellikler yönünden düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir (3,27,34,59).

İnfekte fetusun humoral immun cevabı immunglobulin M yapısındaki spesifik antikorların yapımının aylar ve yıllarca devam edebilmesi dışında konjenital kızamıkçıkta gibidir (3,5,8,27,59,81,83,101).

Toksoplazmoz tanısı esas olarak hastadan Toksoplazma gondii'nin izole edilmesi ve serolojik metodlarla geçirilen infeksiyonun kanıtlanması dayanır. Konjenital infeksiyonun araştırılması ve belirlenmesinde IgM yapısındaki spesifik antikorların gösterilmesi en hızlı ve güvenilir metod olması yanında konjenital infeksiyonlar yönünden yenidoğanların taramasında da pratik olarak uygulanabilecek tek immunolojik yöntemdir (3,5,8,27,32,34,59,63,71,77,89, 111,112).

Konjenital toksoplazma infeksiyonu abortus ve ölü doğum ile sonuçlanabildiği gibi doğumda belirgin hastalık tablosu gösteren bebeklerde de % 3-12 oranıyla yüksek bir mortaliteye sahiptir. Konjenital toksoplazmozlu olup yaşamağa devam edebilen bebeklerde ise önemli oranlarda santral sinir sistemi sekelleri belirlenmiştir. Bu nedenle konjenital toksoplazmoz tesbit edilen bebeklerin tamamı klinik durumlarına bakılmaksızın tedavi edilmelidir (3,27,30,59).

Konjenital toksoplazmoz tehlikesinin azaltılması için bütün kadınlar gebelikleri esnasında mümkün olduğunca erken olarak toksoplazma yönünden taranmalı ve risk altında bulunduğu belirlenen gruba infeksiyon hakkında bilgi verilerek konjenital infeksiyondan korunmak için dikkat edecekleri hususlar öğretilmelidir. Maternal infeksiyon tesbit edildiğinde fetus konjenital infeksiyon riskinden korumak için annenin tedavisinin fetal tutulumu önleyebileceği savunularak yapılan tedavilerde orta derecede başarılı sonuçlar elde edilebilmiştir. Fetal infeksiyonun tedavisi intrauterin olarak mümkün değildir. Gebelik sırasında kullanılabilecek bir ilaç olan spiramisin'in transplasental geçişinin yeterli olmadığı anlaşılmıştır.

Konjenital infeksiyonun tedavisi için gebelikte anneye verilebilecek sulfadiazin ve primetamin kullanımı her iki ilaçın muhtemel teratojenik etkileri ve primetamin'in diğer yan etkileri gözönüne alınarak uygulama alanına girememiştir. Ancak konjenital toksoplazma infeksiyonu saptanan bebeklerde bu iki ilaçın verilmesi önerilmektedir.

Konjenital toksoplazmozlu bebeklerin tedavisinde sulfadiazin 100-150 mg/kg/gün dozda 6 saat arayla 4 ve primetamin 2 mg/kg/gün dozda 12 saat arayla 2 eşit miktarda başlanır. Primetamin 72 saat süreyle bu dozda kullanıldıktan sonra dozu 1 mg/kg/gün olarak yarı yarıya azaltılarak sulfadiazin ise başlangıç dozunda devam edilerek kombine tedavi ortalama 30 gün süreyle uygulanır (3,27,59).

Toksoplazmaya karşı halen etkili bir aşısı elde edilemediği için konjenital infeksiyonun azaltılabilmesi, infeksiyonun bulaşma yolları göz önüne alınarak gebe kadınların muhtemel bulaşma kaynaklarından korunmasına bağlıdır (3,18,27,30,59).

## MATERİYAL VE METOD

Bu çalışma Haziran 1988 - Temmuz 1989 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı bünyesinde gerçekleştirılmıştır.

Araştırmamızın laboratuvar çalışmaları Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı ELISA Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

Çalışmada 163 yenidoğan bebek incelenmiştir. Çalışma grubundaki 73 olgu Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı'nda doğan ve doğumlarını takiben Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Yenidoğan Bölümü'nde gözleme alınarak yatırılan, konjenital bir infeksiyonu düşündürecek bir ya da daha fazla semptomu bulunan bebeklerden oluşmaktadır. Asemptomatik bebekleri ise yine aynı klinikte doğan fakat konjenital infeksiyonlarda rastlanabilecek herhangi bir semptomu olmayan 90 yenidoğan teşkil etmektedir.

Çalışma grubundaki 163 bebekten 87'si erkek, 76'sı ise kızdır. Semptomatik grupta 43 erkek ve 30 kız bebek yer alırken, asemptomatik grupta ise 44 erkek ve 46 kız bebek bulunmaktadır.

Çalışma grubundaki bebeklerde mevcut olan ve konjenital bir infeksiyonu düşündüren semptomlar olarak prematürite, annenin daha önceki gebeliklerinde abortus öyküsü, konjenital bir anomalinin varlığı, sarılık, mikrosefali ve intrauterin gelişme geriliği incelenmiştir.

Prematürite 37 hafta ya da daha az gestasyonel yaşa sahip oluşu ifade etmektedir. Çalışma grubundaki bebeklerin gestasyonel yaşları L.Dubowitz ve V.Dubowitz'in tanımladığı yöntemle belirlenmiştir (57, 64). Buna göre semptomatik gruptaki 54 yenidoğanda (grubun %74'ü) prematürite saptanmış ve konjenital infeksiyonu düşündüren semptomlar arasında en sık görüleni olarak belirlenmiştir.

Annenin daha önceki gebeliklerinde abortus öyküsü semptomatik gruptaki bebeklerin 13'ünde (grubun %18'i) saptanmıştır.

Herhangi bir konjenital anomali semptomatik gruptaki bebeklerden 9'unda (grubun %13'ü) belirlenmiştir. Saptanan anomaliler ise unilateral renal agenez, dış kulak anomalisi, anensefali, myelomeningosel, orta hat birleşme defekti, yarık damak- dudak, bilateral koanal

atrezi, hipospadia ve patent duktus arteriosus'dur.

Sarılık kriteri olarak hayatın ilk haftasında indirekt bilirubin düzeyinin term yenidoğanda 12 mg/dl ve prematür yenidoğanda ise 15 mg/dl'nin üzerinde olması alınmıştır (34). Buna göre indirekt hiperbilirubinemİ saptanan bebeklerde etyolojik neden belirlenebilenler dışında kalanlar nonhemolitik nonfizyolojik hiperbilirubinemİ (NHNF HB) li olarak kabul edilmiştir. Olguların hiçbirisinde direkt bilirubin düzeyi 2 mg/dl üzerinde bulunmadığından sarılık değerlendirilmesinde direkt bilirubine ilişkin bir analiz yapılmamıştır. Buna göre semptomatik grupta 8 bebekte (grubun % 11'i) NHNF HB saptanmıştır.

Mikrosefali ve intrauterin gelişme geriliği S.G. Babson ve G.I. Benda tarafından düzenlenen gelişim eğrilerinden yararlanılarak, ortalama değerlerin 2 standard deviasyon altında bulunan baş çevresi ve doğum ağırlığı ile belirlenmiştir (34). Böylece semptomatik gruptaki bebeklerden 3'ünde (grubun %4'ü) mikrosefali ve yine 3'ünde (grubun % 4'ü) intrauterin gelişme geriliği saptanmıştır.

Semptomatik grupta yer alan 73 bebekten 51'nde belirtilen semptomlardan sadece bir tanesi (grubun %69'u) saptanırken 22'sinde (grubun %31'i) birden fazla semptom bir arada bulunmaktaydı.

Bu şekilde belirlenen semptomatik ve asemptomatik bebeklerde konjenital infeksiyonun göstergesi olan Sitomegalovirus Kızamıkçık virusu ve Toksoplazma gondii'ye spesifik IgM yapısındaki antikorlar Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) metodu kullanılarak araştırılmıştır.

ELISA yönteminin esası uygun bir enzim ile işaretlenmiş anti-human IgM kullanılarak antikorların saptanmasına dayanır. Spesifik antikor varlığında taşıyıcı boncuk etrafında oluşan kompleksde yer alan enzimin etkileyebileceği bir substrat ile gerçekleşen reaksiyon sonrasında meydana gelen renk değişimi, ortamda mevcut spesifik antikor miktara paraleldir. Reaksiyon sonrasında çalışılan örneğin optik dansitesi, belli miktarda antikor içeren standard kontrollerin optik dansite değerleri ile karşılaştırılarak araştırılan örnekteki antikor miktari belirlenir (25,26,68).

ELISA yöntemindeki temel basamaklar, antijen antikor birleşmesinin sağlandığı 1.inkubasyon, antijen+antikor kompleksi ile anti-human IgM + enzim'in reaksiyona girmesi

için gerekli olan 2.inkubasyon ve enzim-substrat reaksiyonu ile ortaya çıkan renk gelişimidir.

ELISA işlemindeki bu temel basamaklar aşağıda gösterilmiştir.

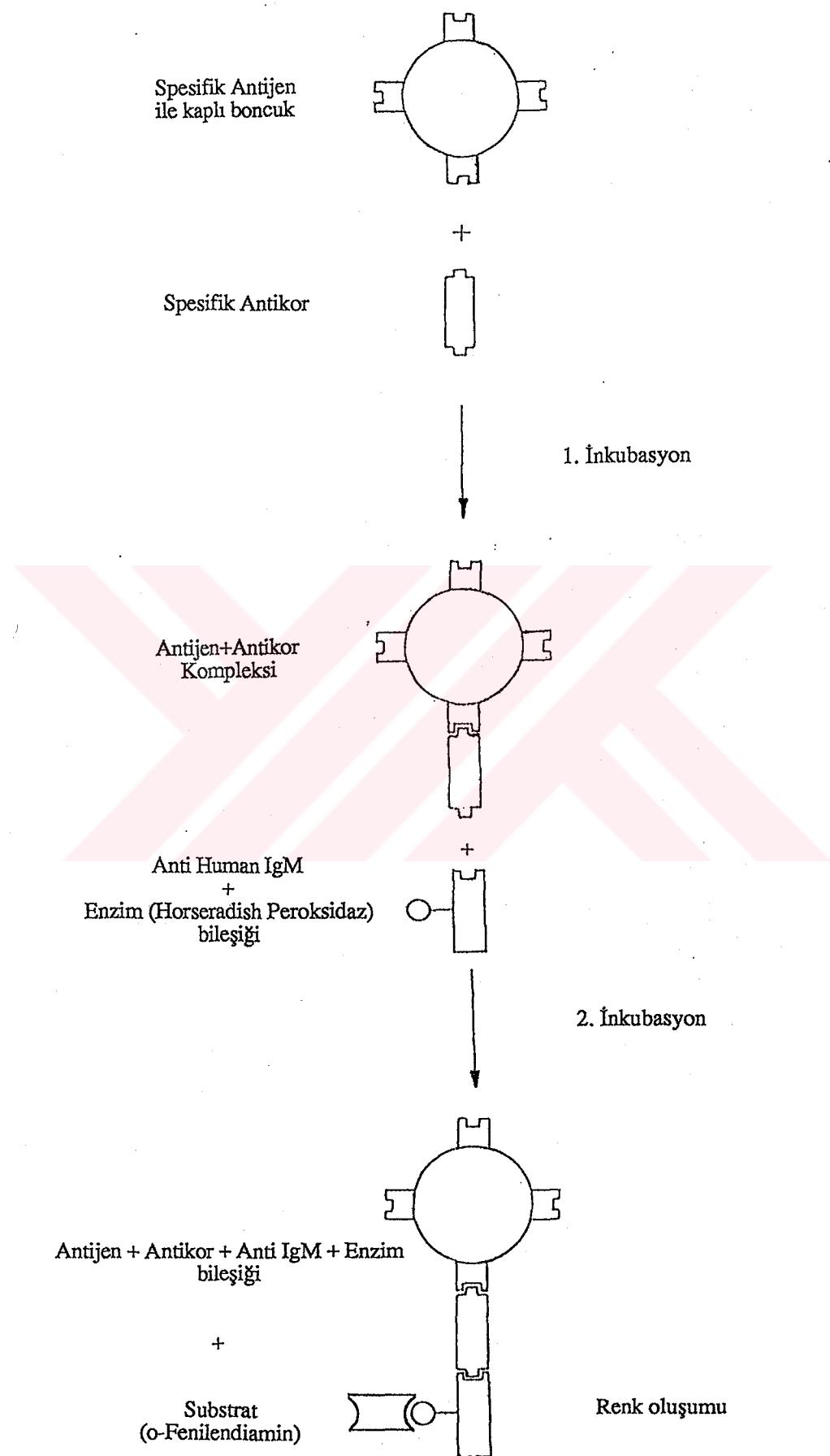
\*1.İnkubasyon: Spesifik antijenle kaplı plastik bir boncuk test edilecek serum örneği ile bir araya getirilir. Serum, araştırılan spesifik antikoru içeriyorsa boncugun antijenle kaplanmış yüzeyinde bir antijen + antikor kompleksi oluşur.

\*2.İnkubasyon: Üzerinde antijen + antikor kompleksini taşıyan boncuk anti-human IgM + Horseradish Peroksidaz (HRPO) enzimi şeklinde mevcut olan bileşik ile karşılaşılır ve 1.inkubasyonda antikor varlığında oluşan antijen + antikor kompleksi reaksiyon sonunda boncuk üzerinde antijen + antikor + anti - IgM + enzim bileşiği olarak büyür.

\*Renk Gelişimi: Test edilen serumda spesifik IgM antikorlar var ise oluşan antijen + antikor + anti - IgM + enzim bileşğini taşıyan boncuk bileşikdeki enzim olan HRPO'ın bir substrati olan o-Fenilendiamin (OPD) ile muamele edilir. Substratin enzim tarafından etkilenmesinden sonra oluşan ve spektrofotometrik olarak okunan optik dansite değerine göre test serumunda antikor düzeyini gösterecek olan renk, 1 N Sülfürik Asit ile stabilize edilir.

Çalışmanın son aşamasında meydana gelen substrat bileşığının rengi spektrofotometrede okunur ve daha önce belirlenmiş düzeyde antikor içeriği bilinen yüksek pozitif, düşük pozitif ve negatif kontrol serumları ile karşılaştırılarak test edilen serumdaki antikor düzeyi belirlenir.

ELISA yönteminin aşamaları şematik olarak Şekil:1'de gösterilmiştir.



Şekil: 1. ELISA yönteminin temel basamakları.

Bu çalışmada ELISA yöntemi ile IgM yapısındaki spesifik antikorların varlığı这样 şekilde araştırılmıştır:

Sitomegalovirus, Kızamıkçık virusu ve Toksoplazma gondii'ye spesifik IgM yapısındaki antikorların belirlenmesinde gerekli olan standart antikor solüsyonları, spesifik anti-jenle kaplanmış boncuklar ve spesifik anti-human IgM solüsyonları Abbott Laboratuvarları (Abbott Laboratories Diagnostic Division, North Chicago, IL 60064)'nın ABBOTT CMV-M, RUBAZYME-M ve ABBOTT TOXO-M EIA Diagnostik Kit setinden sağlanmıştır.

Çalışma grubundaki bebeklerin mümkün olduğunca kordon kanı alınmış, bunun mümkün olmadığı durumlarda hayatın ilk 7 günü içinde brakial veden alınan kan örneği kullanılmıştır.

Bebeklerden alınan 5 mililitre (ml) kan örneği oda ısısında 15 dakika bekletildikten sonra 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilmiştir. Böylece elde edilen 2 ml serum örnekleri test yapılana kadar -20 °C'de derin dondurucuda muhafaza edilmiştir.

Laboratuvar çalışmaları sırasında testlerin etkilenmemesi için daha önce hiç kullanılmamış pipet ve cam malzeme kullanılmıştır.

Araştırmaya alınan bütün bebeklerin serum örnekleri oda ısısına gelene kadar beklen-dikten sonra homojenize edilmek üzere dikkatle karıştırılmıştır.

Herbir laboratuvar çalışması için 1 adet yüksek düzeyde pozitif, 2 adet düşük düzeyde pozitif ve 1 adet negatif spesifik antikor solüsyonları standart olarak kullanılmıştır.

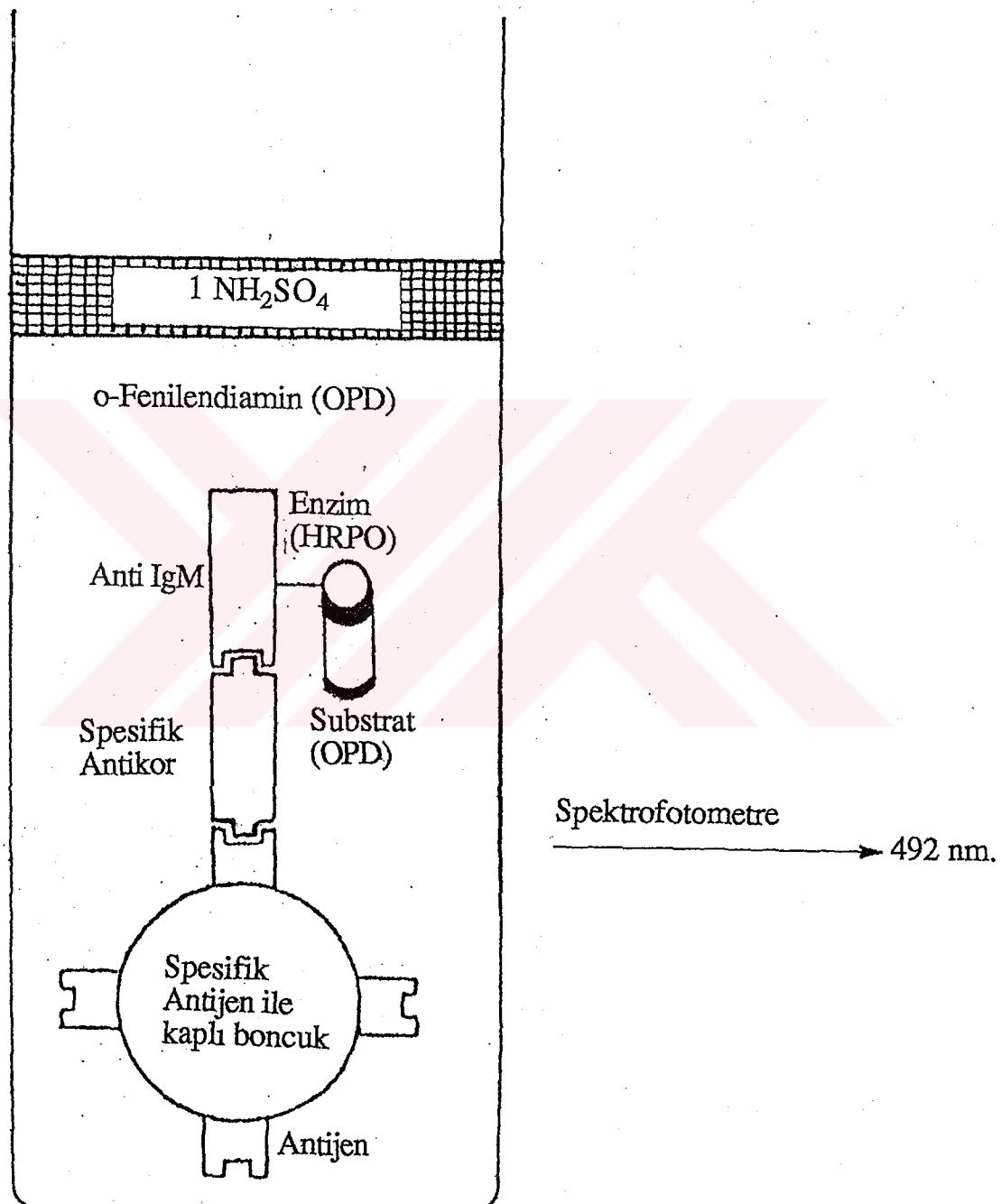
Standart ve incelediğimiz bebek serumlarından 20 mikrolitre ( $\mu\text{l}$ ) alınarak 2 ml özel solüsyon ile 1/100 oranında sulandırılmıştır.

1.inkubasyon için sulandırılan serum örneğinden alınan 200  $\mu$ l sıvı özel çanaklarda spesifik antijenle kaplanmış boncuklar ile 37°C'de 1 saat inkube edilmiştir. Daha sonra çanaklar distile su ile 3 kez yıkanarak boncuk yüzeyindeki spesifik antijene bağlanamayan nonspesifik antikor ve diğer maddeler ortamdan uzaklaştırılmıştır. Böylece geride sadece boncuk yüzeyindeki antijen + antikor kompleksinin kalması sağlanmıştır.

2.inkubasyon için bütün çanaklara anti-human IgM + enzim bileşiği eklenerek yine 37°C'de 1 saat beklenmiştir. 1 saatin sonunda bütün çanaklar distile su ile yine 3 kez yıkanarak boncuk yüzeyi üzerinde oluşan antijen + antikor + anti IgM + enzim bileşiği dışındaki maddeler ortamdan uzaklaştırılmıştır.

Çanak yerlerinde gerçekleşen işlemler sonunda üzerinde 'antijen + antikor + anti IgM + enzim' yapısı oluşan boncukların herbiri özel bir tüpe alınarak üzerlerine özel olarak hazırlanan ve çalışmadaki Horseradish Peroksidaz (HRPO) enziminin bir substrati olan o-Fenilendiamin (OPD) solüsyonundan 300  $\mu$ l eklenmiştir. Çalışmada kör olarak kullanılmak üzere içinde boncuk bulunmayan bir tüp içinde 300  $\mu$ l o-Fenilendiamin konularak hazırlanmıştır. Bu şekilde testin son aşaması olan renk oluşumu için bütün tüpler ışıkta etkilenmeyecek bir ortamda 30 dakika bekletilmiş ve bu süre sonunda oluşan rengi stabil hale getirmek üzere her bir tüpe 1 ml 1 N Sülfürik asit eklenmiştir.

Bu sırada tüp içinde gerçekleşen reaksiyonda yer alan bileşikler Şekil:2'de gösterilmiştir.



Şekil:2. ELISA yöntemi ile spesifik antikorların belirlenmesi işleminin tüpte gerçekleşen son aşamasının şematik görünümü.

Renk gelişimi tamamlandıktan sonra herbir tüpteki solüsyon bilgisayarlı Quantum II Analyser Spektrofotometresi'nde 492 nanometrede okunarak standart antikor solüsyonlarına karşı değerlendirilmiştir.

Standart antikor solüsyonlarının spektrofotometrik analiziyle her bir çalışma için belirlenen sınır değerlere göre negatif, düşük düzeyde pozitif ve yüksek düzeyde pozitif olan antikorlar belirlenerek sonuç, bilgisayarla yorumlanarak ortaya konmuştur.

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirilmesi  $X^2$  ve  $t$  testi kullanılarak yapılmıştır (46).

## BULGULAR

Çalışmada incelediğimiz bütün bebeklere ait özellikler ve spesifik IgM antikor sonuçları Tablo: 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1: İncelenen yenidoğan bebekler ve özellikler**

Tablo 1-A. Sitomegalovirus (+), kızamıkçık ve toksoplazma(-) bulunan bebekler ve özellikler

No	Bebeğin Soyadı	Cins	Gestasyonel Yaş(Haf.)	DOĞUMDA			Varsa Klinik Bulgular	CMV spesifik IgM antikor düzeyi
				Ağırlık (gr)	Boy (cm)	Baş Çevresi (cm)		
1.	Tığlı	E	40	4500	53	36		++
2.	Aykul	E	34	2080	45	29,5		++
3.	Çahı	E	37	3000	47	35		
4.	Ünlüsoy-1	K	36	2100	43	32	2 abortus, NHNF HB(*), Prematürite	++
5.	Sağın	E	39	3500	52	36	Sağ renal agenez, dış kulak anomalisi	++
6.	Çetin	K	34	2150	46	31	Prematürite, PDA (**)	++
7.	Gökalp	E	40	4100	52	34	NHNF H, Prematürite	++
8.	Demir-1	E	40	2200	49	32	2 abortus, NHNF HB	++
9.	Aktaş	E	38	3300	50	35	Prematürite	++
10.	Çınar	E	39	4500	51	36,5	Mikrosefali, IU GG(***)	++
11.	Tanyeri	E	31,5	1720	43,5	30,5	Prematürite	++
12.	Avşar	K	39	3500	50	34		++
13.	Şafak	E	39	4100	53	35		++
14.	Tamer	E	35	2400	44	35	Prematürre	++
15.	Emre	K	37	3050	47	34	1 abortus, Prematürre	++
16.	Demir-2	K	39	4400	52	35		+
17.	Civciv	K	37	2800	49	34	NHNF HB, Prematürre	+
18.	Akça	K	37	2200	45	31,5	2 abortus, Prematürre	+
19.	Sandalçı	K	39	3800	50	35		+
20.	Cesur	E	40	3600	51	36	1 abortus	+
21.	Odabaş	E	39	3600	49	35,5		+
22.	Akkaş	E	40	3500	54	33,5	Anensefali, burunda displazi, yarık damak-dudak	+
23.	Türkoğlu	E	39	3350	52	34	Hipospadia	+
24.	Şenol	K	39	2700	43	33,5	Bilateral ossöz koanal atrezi	+
25.	Ünlüsoy-2	K	36	2200	47	33	Prematürre	+
26.	Gözkaya	E	39	4000	51	35		+
27.	Güneş	K	39	3100	50	34,5		+
28.	Şahin-1	E	33	1800	46	31	Prematürre	+
29.	Altay	K	34	2100	47	32	Prematürre	+
30.	Erkan	E	39	3500	48	35	NHNF HB	+
31.	Karataş	E	38	3100	48	34		+
32.	Aslan-1	K	38	3300	51	34		+
33.	Tekin	E	39	3700	51	35		+
34.	Koçak	K	37	3650	49	33	Prematürre	+
35.	Özgüler	E	39	3900	51	35,5		+
36.	Erkol	E	26	1050	36	25	Prematürre	+
37.	Özlen	K	35	2200	45	32	Prematürre	+
38.	Yanar	E	40	3500	50	35		+
39.	Erünsal	E	32	1500	42	31	NHNF HB, Prematürre	+
40.	Bener	E	36	2600	47	34	Prematürre	+
41.	Hora	K	37	3200	48	34	Prematürre	+
42.	Bilinmez	E	37	2850	47	33,5	Prematürre	+
43.	Mangaoğlu	E	39	4060	52	38		+

(++) Yüksek düzeyde CMV spesifik IgM antikora sahip

(+) Düşük düzeyde CMV spesifik IgM antikora sahip

(\*) Nonhemolitik Nonfizyolojik Hiper Bilirubinemi

(\*\*) Patent Duktus Arteriosus

(\*\*\*)Intrauterin Gelişme Geriliği

Tablo 1-B. Toksoplazma (+) bebek ve Özellikleri

No	Bebeğin Soyadı	Cins	Gestasyonel Yaş(Haf.)	DOĞUMDA			Varsa Klinik Bulgular	Toksoplazma Spesifik IgM Antikor Düzeyi
				Ağırlık (gr)	Boy (cm)	Baş Çevresi (cm)		
1.	Benli	E	36	2200	45	33	Myelomeningosel, Prematürite	++

Tablo 1-C. Sitomegalovirus-Kızamıkçık-Toksoplazma(-) Bulunan Bebekler ve Özellikleri

No	Bebeğin Soyadı	Cins	Gestasyonel Yaş(Haf.)	DOĞUMDA			Varsa Klinik Bulgular
				Ağırlık (gr)	Boy (cm)	Baş Çevresi (cm)	
1.	Akin	K	39	3800	51	35	
2.	Arslan-1	E	38	3300	51	35,5	
3.	Karaağaç	K	39	2650	52	34	
4.	Özyünsel	E	38	2800	48	33	
5.	Kutlu	K	39	3400	51	36	
6.	Demirel	E	39	3700	49	35,5	
7.	Yılmaz	E	33,5	2300	44	32,5	
8.	Ünsal	E	26	800	35	22	
9.	Varlı	K	38	3300	49	35	
10.	Emin	K	39	3500	51	35	
11.	Mahirel	E	39	4000	50	35	NHNF HB
12.	Erhan	K	39	3400	52	35	
13.	Özcivan	K	38	3000	49	32,5	
14.	Sahin-2	K	38	3050	48	34,5	
15.	Dülger	K	36	2300	47	36	
16.	Saraydin	E	39	3300	50	34,5	2 abortus, Prematürite
17.	İyidogan	K	39	3400	52	34	1 abortus
18.	Tokucu	E	37	3150	49	35	Prematürite
19.	Özkonak	K	37	2750	48	34,5	
20.	Tansel	K	39	3400	50	35	1 abortus, Prematürite
21.	Hatipoğlu	E	33	1810	42	31	Prematürite
22.	Kangal	E	39	3750	50	35	
23.	Engin	E	40	2150	45,5	33	IU GG, NHNF HB
24.	Yanıktepe	K	37	3400	50	34	Prematürite
25.	Gözkönan	K	37	2900	48	34	Prematürite
26.	Konak	E	39	3700	51	35	Prematürite
27.	Kamuşlu	K	37	3100	47	34	
28.	Civil	E	39	3250	50	34	
29.	Erşahin	K	39	3400	51	35	
30.	Ardıç	K	41	2950	50	34	
31.	Akınçıcı	E	38	3750	51	34,5	
32.	Tabak	E	39	3250	51	35	
33.	Zengin	E	40	3550	52	35	
34.	Samet	E	38	3200	48	34	
35.	Çakır	E	36	1650	44	30	
36.	Tonyar	K	37	2900	47	33,5	
37.	Şahin-3	K	35	2400	45	31	
38.	Kadan	E	39	4650	54	36	
39.	Inal	E	40	3250	50	35	
40.	Kılıç-1	K	38	3200	48	34	
41.	Tolunay	E	40	4350	55	37	
42.	Akkaya-1	E	37	3000	48	34	
43.	Şehirli	E	28	1000	35	25	
44.	Kılıç-2	K	39	3400	50	35	
45.	Hacımusta	K	34,5	1790	43,5	28,5	
46.	Bayar	E	38	3900	49	35	
47.	Bozkurt	K	37	3100	49	34	
48.	Öncüll	E	37	3650	53	36	
49.	Akgül	E	41	4200	52	36	
50.	Alçın	K	38	3650	53	36	
51.	Çeçen	E	37	3500	51	35	
52.	Açık	E	39	4100	50	35	
53.	Balcan	E	38	3800	48	35	
54.	İnceefe	K	40	3000	49	34	
55.	Güneri	K	39	4200	51	36	

Tablo:1-C . Sitomegalovirus-Kızamıkçık-Toksoplazma(-) Bulunan Bebekler ve Özellikleri (devam)

No	Bebegin Soyadı	Cins	Gestasyonel Yaş(Haf)	DOĞUMDA			Varsa Klinik Bulgular
				Ağırlık (gr)	Boy (cm)	Baş Çevresi (cm)	
56.	Erdoğan	E	38	2750	48	34	
57.	Güngör	K	38	3550	48	35	
58.	Şahin-4	E	37	2550	49	34	
59.	Yakut	E	39	3500	48	35	
60.	Alkaya	E	39	3750	51	36	
61.	Şahin-5	E	39	4250	53	37	
62.	Taştan	K	39	4200	52	37,5	Prematürite
63.	Alyamaç	E	37	2800	48	35	Prematürite
64.	Kasapoğlu	K	34,5	2420	46,5	32	Prematürite
65.	Özdemir	K	39	3200	50	35	
66.	Çal	K	39	3600	49	36	
67.	Yücel	E	39	3600	54	36	
68.	Korkmaz	E	40	3200	47	36	
69.	Akkaya-2	K	39	2700	43	34	
70.	Bilen	K	37	2800	47	34	Prematürite
71.	Yüner	E	39	3100	50	34	
72.	Akyüz	K	38	3050	48	34	
73.	Tokmakçı	K	40	3600	51	35	
74.	Karabulut	K	42	3500	50	33	
75.	Dikmen	E	39	3400	51	34	
76.	Çamlı	K	39	3800	52	35	
77.	Errol-1	K	39	3100	49	34	
78.	Balci	E	38	3900	53	36	
79.	Ekiz	E	40	4750	52	36	Hipospadia
80.	Şanan	E	35	2400	46	32	Myelomeningoel, Prematürite
81.	Alpsoy	K	34,5	2100	43	31	Prematürite
82.	Yıldırım	K	39	3800	51	34	Prematürite
83.	Adıgüzel	E	39	3000	50	35	Prematürite
84.	Daşdan	E	37	3600	51	36	Prematürite
85.	Damar	K	34	2600	44	31	Prematürite
86.	Yıldırım-1	E	37	3300	51	34	Prematürite
87.	Sevil	E	39	3500	50	35	Prematürite
88.	Aykaç	E	39	4100	54	36	Prematürite
89.	Kasapoğlu	E	37	3600	50	35	Prematürite
90.	Bora	K	38	3300	48	35	Prematürite
91.	Balcioğlu	E	37	3200	50	34	Prematürite
92.	Ege	E	39	3600	50	36	Prematürite
93.	Yılmaz	K	42	4000	52	36	Prematürite
94.	Gör	E	36	3150	50	35,5	Prematürite
95.	Doğan	E	38	2650	48	33	
96.	Kuşçu	K	42	4000	51	36,5	
97.	Ayar	E	38	3200	50	34	
98.	Coşar-1	K	39	3900	50	36	
99.	Yıldırım-2	K	40	3650	50	35	
100.	Coşar-2	K	38	3000	49	34	
101.	Taşan	E	39	3500	50	35	
102.	Dingec	E	41	4300	52	35	
103.	Erol-2	K	38	3400	49	34,5	Prematürite
104.	Baş	E	35	1800	44	31	
105.	Kara	K	38	2900	48	33,5	
106.	Ak	K	38	3150	49	34	
107.	Calgan	K	38	3100	50	34	
108.	Aslan-2	K	39	3450	51	35	
109.	Yıldırım	K	37	3100	49	33	Prematürite
110.	Temizer	E	36	2800	47	34	Prematürite
111.	Özköse	E	40	3800	53	37	Prematürite
112.	Sayılr	E	34	2500	45	33	Prematürite
113.	Gözbüllüt	E	40	3600	53	35	
114.	Erdoğan	K	39	3600	48	35	
115.	Arslan	E	39	3800	51	35	
116.	Yüksekoyol	K	39	3000	47	34	
117.	Basar	E	40	4500	52	36	
118.	Usta	K	38	2900	50	34	
119.	Gönülalan	K	38	3300	50	34	

### **Sitomegalovirus ile ilgili bulgularımız:**

Çalışmada incelenen 163 bebekten 43. tanesinde (%26) CMV'a karşı oluşan İmmunglobulin M yapısındaki spesifik antikorlar tesbit edilerek kongenital CMV yönünden (+) olarak değerlendirilmiştir (Grafik: 1).

Bütün çalışma grubunun % 26'sını oluşturan CMV (+) 43 bebeğin % 34,9'unu teşkil eden 15 bebekte CMV spesifik IgM antikorlar yüksek düzeyde (+) olarak bulunurken geri kalan 28 tanesinde (%65,1) düşük düzeyde antikor (+)'lığı belirlenmiştir.

Yüksek düzeyde CMV'a spesifik IgM antikoru belirlenen bebekler bütün çalışma grubunun %9,2'sini teşkil ederlerken düşük düzeyde (+) bulunan bebekler bütün çalışma grubunun % 16,8'ini teşkil ediyordu.

Çalışma grubundaki 163 bebekten 120'sinde (%74) CMV'a spesifik IgM antikorlar (-) olarak bulunmuş ve bu bebekler konjenital CMV infeksiyonu yönünden de (-) olarak değerlendirilmiştir.

CMV'a karşı IgM yapısında antikor taşıdıklarını belirlenen 43 bebeğin 29'unda (%67) herhangi bir konjenital infeksiyonla ilgili olabilecek bir veya daha fazla semptom belirlenirken geri kalan CMV (+) 14 bebekte (%33) hiçbir semptom saptanamamıştır.

CMV'a karşı oluşan spesifik IgM antikorlarının yokluğu ile kongenital CMV infeksiyonunu geçirmediği belirlenen 120 bebeğin 44'ünde (%37) kongenital bir infeksiyonla ilişkili olabilecek herhangi bir veya daha fazla semptom tesbit edilirken grubun geri kalan 76 bebeğinde (%63) hiçbir semptom bulunamamıştır.

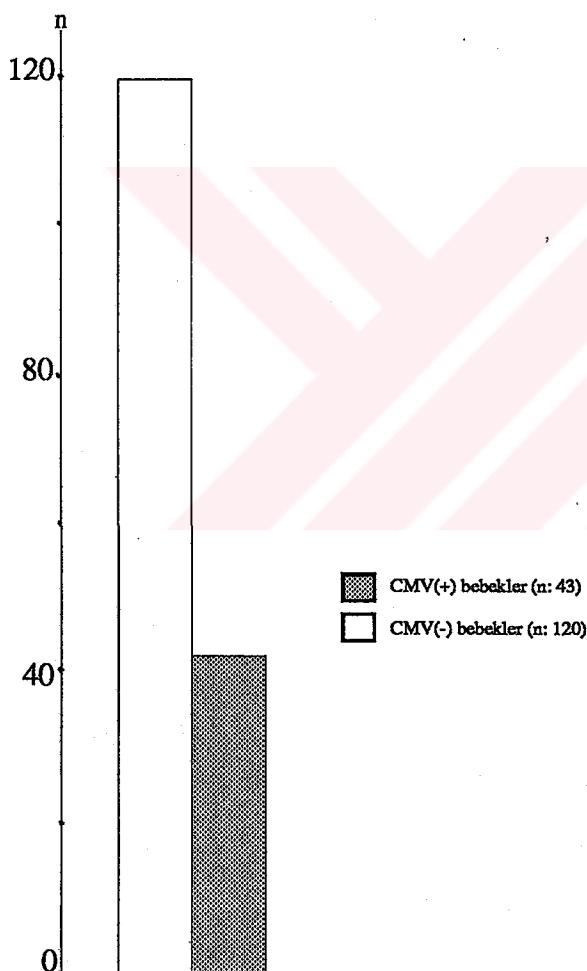
Semptomatik grubdaki 73 bebekten 29'unda (%39,7) CMV'a spesifik IgM antikorlar tesbit edilerek (+) bulunmuştur. Semptomatik grubdaki bebeklerin 44'ünde (%60,3) ise hiçbir düzeyde CMV IgM antikorları bulunamamış ve (-) olarak değerlendirilmiştir.

Asemptomatik gruptaki 90 bebekten 14'ünde (%15,5) CMV'a spesifik IgM antikorlar tesbit edilerek CMV (+) bulunmuştur. Asemptomatik bebeklerin 76'sında (% 84,5) ise CMV (-) olarak bulunmuştur.

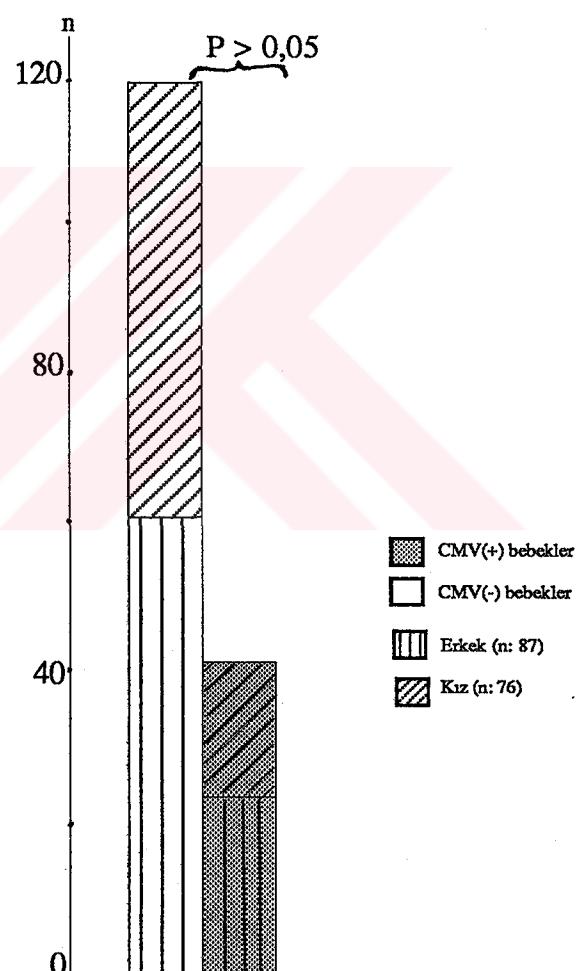
CMV'a spesifik IgM antikorlar pozitif bulunan 43 yenidoğan bebek ile negatif bulunan 120 bebek iki ayrı grup olarak ele alınarak istatistiksel olarak çeşitli özellikler yönünden analiz edilmiştir.

CMV (+) yenidoğan bebek grubu ile CMV (-) bebek grubu arasında cinsiyet, prematürite, annenin abortus öyküsü, kongenital anomali, mikrosefali ve intrauterin gelişme geriliği yönünden istatistiksel bir farklılık olup olmadığı  $\chi^2$  testi ile araştırıldığında istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanamazken ( $P > 0,05$ ), aynı metodla nonhemolitik nonfizyolojik sarılığın CMV (+) olan bebeklerde CMV (-) bebeklere göre anlamlı olarak yüksek oranda bulunduğu ( $P < 0,01$ ) ortaya çıkmıştır.

Semptomların CMV (+) ve CMV (-) bulunan bebeklerdeki dağılımı ve istatistiksel anlamlığı Tablo:2 ve Grafik: 2-3'te gösterilmiştir.



Grafik 1: Çalışmada CMV (+) ve CMV (-) bulunan bebekler

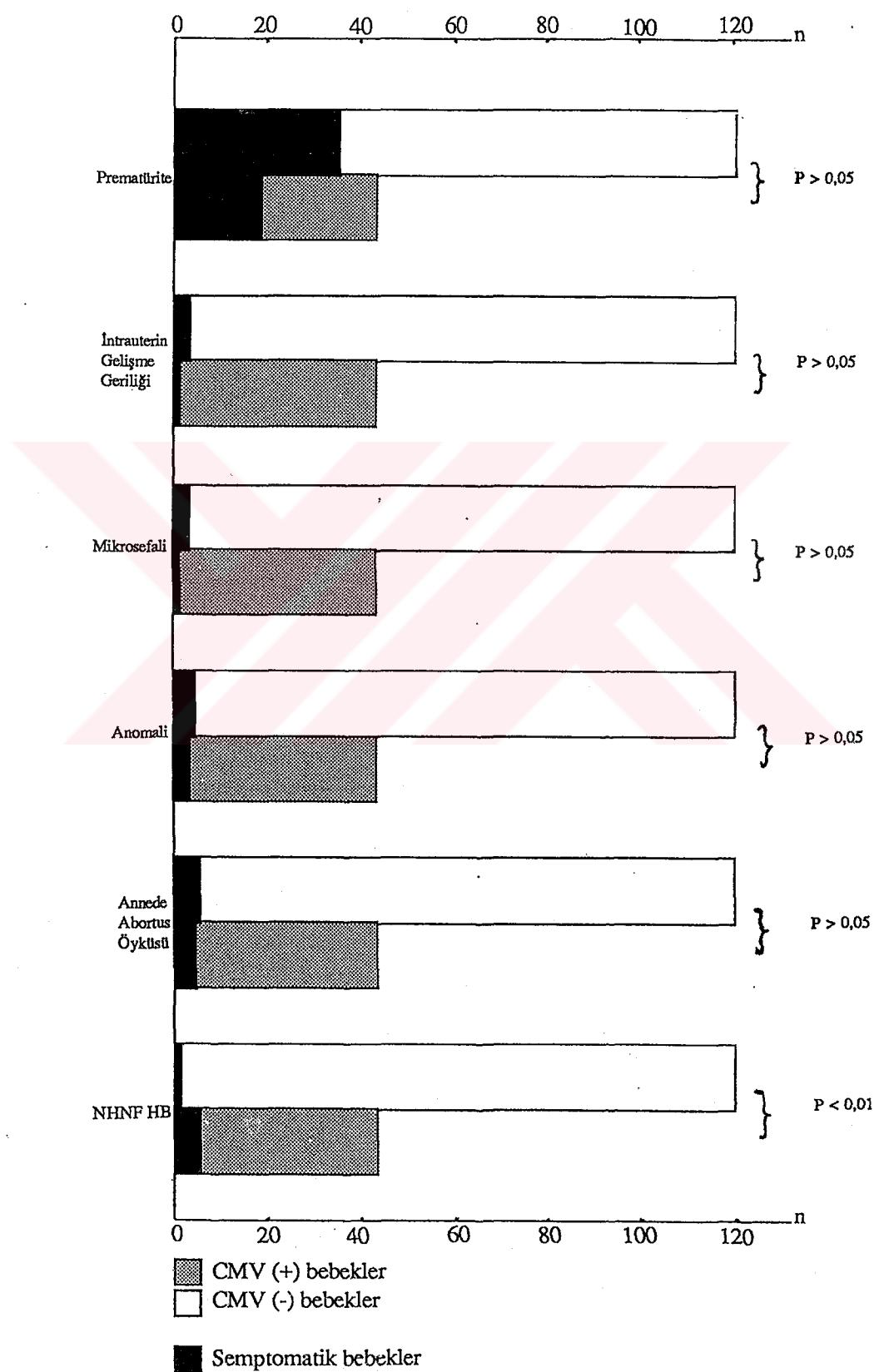


Grafik 2: CMV (+) ve CMV (-) bebeklerin cinsiyet dağılımı ve karşılaştırılması

Tablo 2: Konjenital bir infeksiyonda bulunabilecek semptomların varlığı yönünden CMV (+) ve CMV (-) bebekler.

	Sayı	Erkek/ Kız	SEMPİTOMLAR				
			Prematurite [GY≤37 hafta]	IU GG [DA < -2SD]	Mikrocefali [BC < -2SD]	Konjenital Anomali Varlığı	Anne Abortus Öyküsü
TOPLAM	163 (%100)	87/76	54	3	3	9	11
CMV'a spesifik IgM (+) bebekler	43(%26)	25/18	19	1	1	4	5
CMV'a spesifik IgM (-) bebekler	120 (%74)	62/58	35	2	2	5	6
P değeri*		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,01

\*X<sup>2</sup> testi kullanılmıştır.



Grafik 3. CMV (+) ve CMV (-) bebeklerdeki semptomların karşılaştırılması

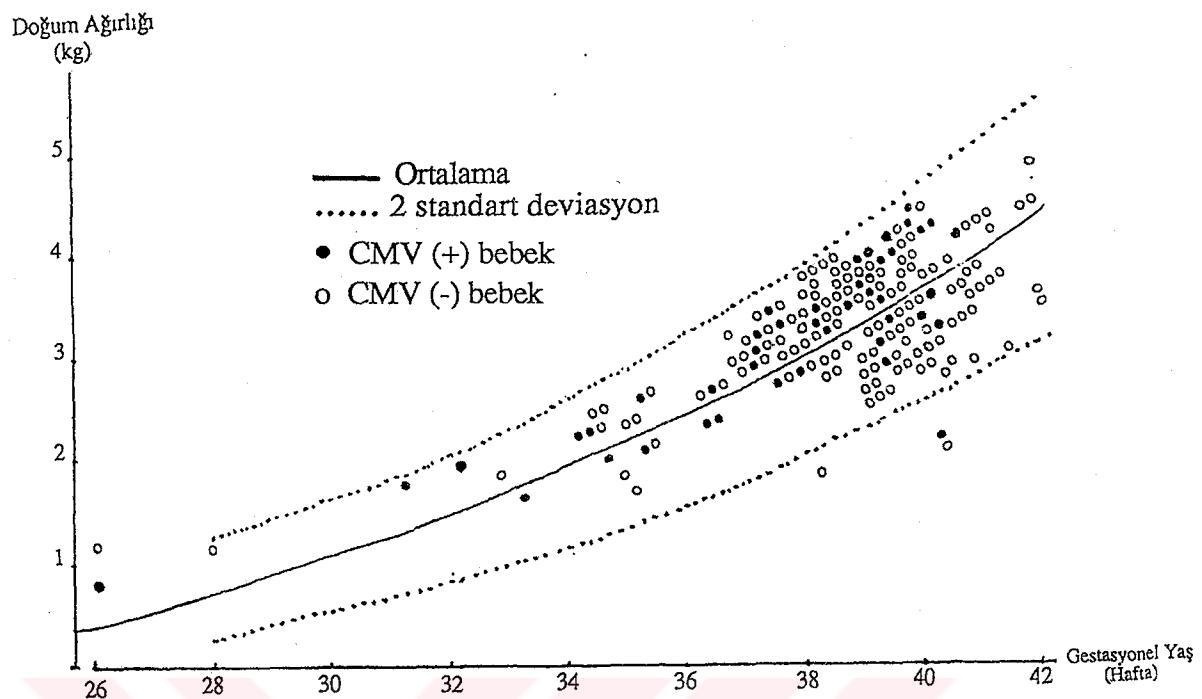
Doğum anında belirlenen ve intrauterin gelişmeyi yansıtan fizik bulgular olan doğum ağırlığı, doğum boyu ve baş çevresi ölçüleri CMV (+) ve CMV (-) bebeklerde istatistiksel olarak karşılaştırılarak aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı *t* testi ile araştırılmıştır. Doğum sırasındaki gestasyonel yaşın fizik ölçüleri etkilemesi ve yanlış yorumlamalarda kaçınılması için ayrıca, doğum ağırlığı/gestasyonel yaş ve baş çevresi/gestasyonel yaş kriterleri yönünden de aynı yöntemle istatistiksel farklılık araştırılmıştır.

Bu özelliklerin her iki gruptaki bebeklerdeki dağılımı ve istatistiksel yorumu Tablo:3 ve Grafik4-5'te gösterilmiştir.

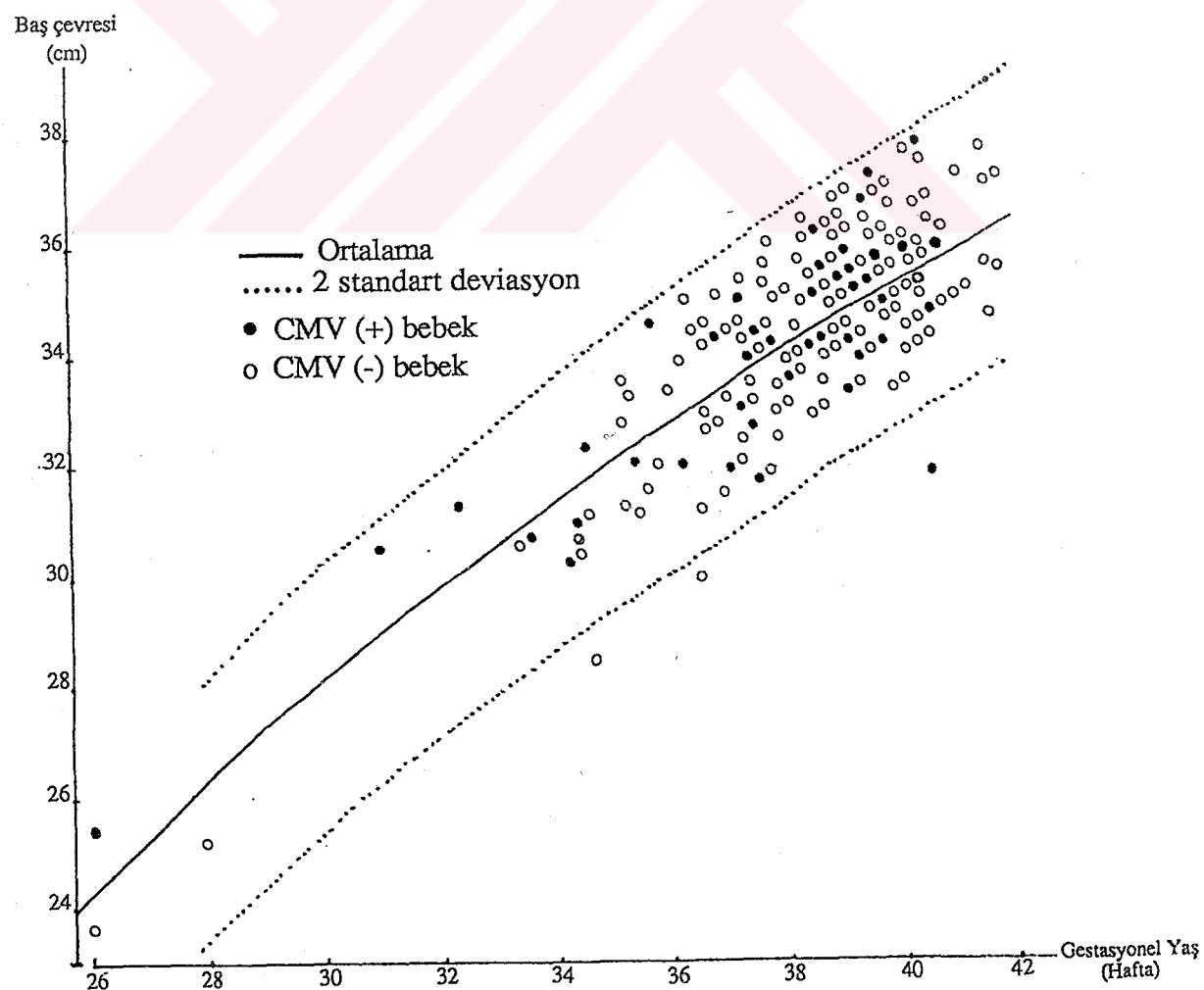
**Tablo 3:** CMV'a spesifik IgM antikorlarının (+) ve (-) bulunduğu bebeklerin doğumda fizik ölçümleri

	Konjenital CMV(+) (n: 43) $\bar{x} \pm S_x$	Konjenital CMV(-) (n: 120) $\bar{x} \pm S_x$	P değeri*
Gestasyonel yaşı (hafta)	$37,231 \pm 0,437$	$38,00 \pm 0,203$	> 0,05
Doğum ağırlığı (gr)	$3057,209 \pm 131.253$	$3246,417 \pm 61.473$	> 0,05
Doğum ağırlığı/ Gestasyonel yaşı	$81,052 \pm 2,891$	$8,855 \pm 1,386$	> 0,05
Doğumda baş çevresi (cm)	$33,679 \pm 0,349$	$34,287 \pm 0,185$	> 0,05
Doğumda baş çevresi/ gestasyonel yaşı	$0,908 \pm 0,006$	$0,903 \pm 0,003$	> 0,05
Doğum boyu (cm)	$48,314 \pm 0,555$	$48,286 \pm 0,711$	> 0,05

\* : *t* testi kullanılmıştır.



Grafik 4: CMV (+) ve CMV (-) bebeklerin doğum ağırlıkları dağılımı ( $P > 0.05$ )



Grafik 5: CMV (+) ve CMV (-) bebeklerin baş çevreleri dağılımı ( $P > 0.05$ )

Doğum ağırlığı, doğum ağırlığı /gestasyonel yaş, doğum boyu, baş çevresi, baş çevresi / gestasyonel yaş kriterleri yönünden CMV (+) ve CMV (-) yenidoğan bebekler arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ( $P > 0,05$ ) anlaşılmıştır.

Bu kriterler yönünden yüksek düzeyde CMV'a spesifik antikor saptanan bebekler ile daha düşük düzeyde antikor düzeyleri belirlenen bebekler arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $P > 0,05$ ).

CMV antikorlarına yüksek ve düşük düzeyde sahip olan CMV (+) bebeklerin doğumdaki fizik özellikleri ve  $t$  testi ile yapılan istatistiksel yorumu Tablo: 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: CMV'a spesifik IgM antikorlarının yüksek ve düşük düzeyde mevcut bulunduğu bebeklerin doğumdaki fizik ölçümleri

	CMV-IgM (++)*	CMV-IgM (+)**	P değeri***
	(n: 15) $\bar{x} \pm Sx$	(n: 28) $\bar{x} \pm Sx$	
Gestasyonel yaşı (hafta)	$37,233 \pm 0,678$	$37,214 \pm 0,574$	$> 0,05$
Doğum ağırlığı (gr)	$3080 \pm 243,828$	$3045 \pm 157,156$	$> 0,05$
Doğum ağırlığı/ Gestasyonel yaşı	$81,752 \pm 5,411$	$80,676 \pm 3,438$	$> 0,05$
Doğumda baş çevresi (cm)	$33,700 \pm 0,562$	$33,667 \pm 0,452$	$> 0,05$
Doğumda baş çevresi/ gestasyonel yaşı	$0,907 \pm 0,013$	$0,909 \pm 0,006$	$> 0,05$
Doğum boyu (cm)	$48,367 \pm 0,911$	$48,286 \pm 0,711$	$> 0,05$

\* : Yüksek titrede CMV spesifik antikor bulunan bebekler.

\*\* : Düşük titrede CMV spesifik antikor bulunan bebekler.

\*\*\* :  $t$  testi kullanılmıştır.

**Kızamıkçık ile ilgili bulgularımız:**

Çalışmada yer alan bebeklerin hiçbirisinde Kızamıkçık virusu'na spesifik IgM antikorların gösterilememesi ile çalışmada yer alan bebeklerin hiçbirisinin konjenital kızamıkçık infeksiyonu geçirmediği anlaşılmıştır.

Bu nedenle kızamıkçık ile ilgili herhangi bir istatistiksel analiz yapılabilmesi mümkün olamamıştır.

**Toksoplazma ile ilgili bulgularımız:**

Çalışmada değerlendirilen 163 bebekten sadece 1 tanesinde yenidoğan bebeğin intrauterin olarak Toksoplazma gondii ile infekte olduğuna işaret eden Toksoplazma gondii'ye spesifik IgM antikorlar yüksek düzeyde belirlenmiştir.

Çalışmamızda konjenital infeksiyonu geçirdiğini gösteren yüksek düzeyde Toksoplazma'ya spesifik IgM antikorlara sahip olduğu bulunan bebekteki bulgular prematürite ve meningoencefalitik olarak belirlenmiştir.

Bütün çalışma grubu gözönüne alınırsa bebeklerde Toksoplazma gondii ile konjenital infeksiyon geçirme oranı % 0,6 olarak bulunmuştur.

Toksoplazma (-) olarak bulunan 162 bebek ile tek (+) bebeğin semptomlar yönünden istatistiksel olarak karşılaştırılabilmesi mümkün görülmemiştir.

## TARTIŞMA

İntrauterin hayatı embriyo ve fetus etkileyen en önemli faktörlerden birini teşkil eden konjenital infeksiyonlar bütün dünyada yaygın olup tüm canlı doğumların %0,6 - 2,6'sında sözkonusu olduğu bildirilmiştir (3,5,34,59,80).

Konjenital infeksiyonlar arasında en sık görüleni değişik ülkeler ve farklı sosyoekonomik düzeydeki toplumlarda bazı prevalans farklılıklarını görmekte beraber konjenital *sitomegalovirus* infeksiyonudur (2,7,23,43,54,73,76,82,90,95).

Dünyanın değişik bölgelerinde farklı insidans oranına sahip olan konjenital CMV infeksiyonu insidansına ilişkin oranlar % 0,4 - 7,4 arasında büyük değişiklikler göstermektedir (3,5,7,34,59,95).

Konjenital sitomegalovirus infeksiyonu hayat standarı daha düşük olan bölgelerde yoğunlaşmaktadır. Bunun yanısıra konjenital olarak infekte olan bebeklerde ortaya çıkabilen klinik bulguların ortaya çıkma sıklığı ve şiddeti ile yakından ilişkili olan maternal infeksiyonun primer veya sekonder tipte oluşu da toplumlar arasında sosyoekonomik gelişmişlik düzeyi ile yakın bir ilişki göstermektedir (3,14,43,94,113).

Nüfusun sıkışık olarak, yakın temas halinde yaşadığı az gelişmiş bölgelerde daha erken yaşlarda Sitomegalovirus ile karşılaşarak infeksiyona karşı bağılıkılık gelişmekte iken nüfus sıklığının nisbeten düşük olduğu gelişmiş toplumlarda Sitomegalovirus ile karşılaşma ve infekte olma olayı ileri yaşlara kaydırıldan doğurganlık çağındaki kadınların çoğu primer sitomegalovirus infeksiyonu yönünden risk altında bulunmaktadır. Ancak primer infeksiyonu geçirerek CMV'a karşı bağılıkılık kazanan kişilerde immunitenin bozulduğu durumlarda latent olarak varlığını sürdürmen CMV'un aktivasyonu ile rekürrent sitomegalovirus infeksiyonu gelişebilmektedir. Bu durum primer CMV infeksiyonunun erken yaşlarda geçirilerek doğurganlık çağına gelen kadınların çoğunda latent haldeki CMV'un mevcut olduğu sosyoekonomik yönden az gelişmiş toplumlarda intrauterin infeksiyonun daha yaygın olarak geçirilmesine yol açmaktadır. Bu toplumların sosyal şartlarının gebelik esnasında maternal immunitenin bozulmasına yaptığı katkılar da göz önüne alınacak olursa rekürrent sitomegalovirus infeksiyonu riskinin daha da artacağı açıklıktır (4,7,21,84,94,109,113).

Çalışmamızda incelenen ve herhangi bir konjenital infeksiyonda bulunabilecek bulgular belirlenen 73 bebek ile herhangi bir bulgu taşımayan 90 bebekten oluşan 163 yenidoğandan 43'ünde (%26,3) CMV'a spesifik IgM antikorlar ELISA yöntemiyle pozitif olarak bulunmuştur.

Ülkemizde değişik sosyoekonomik gruplarda ve bölgelerde gebelerin primer CMV infeksiyonu yönünden taşıdıkları riski yansitan CMV'a karşı seronegatiflik oranını bildiren bazı çalışmalar yayınlanmış olmakla beraber az sayıdadır.

Ülkemizden yapılan yaynlarda Ustaçelebi ve ark. gebelikleri sırasında incelenen 128 kadından %87,5'inde ve 796 gebe kadının %89,3'ünde primer CMV infeksiyonuna karşı bağışıklığı gösteren antikorları ELISA yöntemi ile saptamışlardır (105,106).

Bir başka çalışmada ise gebe kadınların %90'ının CMV ile geçirilen primer infeksiyonun göstergesi olan kompleman fikse eden antikorları taşıdığını belirlenmiştir (56).

Bu çalışmalara göre ülkemizde primer CMV infeksiyonu yönünden risk altında bulunan doğurganlık çağındaki kadınların oranı %10-12,5 arasındadır. (56,105,106).

Ülkemizdeki yenidoğan bebeklerde konjenital CMV infeksiyonuna ilişkin ELISA veya RIA gibi duyarlı bir yöntemle yapılan insidans belirlenmesine yönelik bir çalışma bulunmamaktadır.

Bebeklerde CMV infeksiyonunun araştırıldığı bir çalışmada 167 bebekte CMV infeksiyonunun % 11,9 oranında belirlenmesi ülkemizdeki bebeklerde de CMV infeksiyonunun belli bir oranda bulunduğu hakkında bir fikir vermektedir (35). Ancak bu çalışma CMV tanısında kullanılan idrarda CMV inklüzyon cisimciklerinin belirlenmesi yönteminin spesifiklik ve duyarlığının oldukça düşük olması nedeniyle ülkemizdeki bebeklerde görülen CMV infeksiyonu insidansını yansıtmayabilir. Ayrıca bu çalışma sonuçlarına göre konjenital CMV insidansına ilişkin bir oran belirlenebilmesi de mümkün değildir.

Konjenital CMV infeksiyonu insidansı bütün canlı doğumlara oranla A.B.D.'de % 0,5-1; İngiltere'de %0,3-0,4; İsveç'te % 0,5 olarak bildirilmiştir (1,79,82,90).

Konjenital CMV infeksiyonu ülkemiz gibi CMV'a karşı yüksek oranda seropozitif olan ülkelerde rekürent maternal infeksiyon sonucunda ortaya çıkmaktadır.

CMV'nin ülkemizdeki %90 oranından düşük olarak %70 oranında doğurganlık dönemi öncesinde kazanıldığı İsveç'te yapılan bir çalışmada konjenital CMV infeksiyonunun oluşmasında rekürent maternal infeksiyonun olguların 2/3'ünde sorumlu olduğu belirlenmiştir (82).

A.B.D.'nde doğurganlık çağındaki beyaz kadınlardaki CMV yönünden seropozitiflik oranı %55 iken aynı oran daha kötü hayat şartlarına sahip zenci kadınlarda %82 olarak bulunmaktadır. Bir başka ifadeyle beyaz kadınların % 45'i gebelikleri esnasında primer CMV infeksiyonu geçirme riski gösterirken, zenci kadınlarda primer CMV infeksiyonunu gebelikte geçirme riski % 18'dir. Bu oranların belirlendiği çalışma grubundaki kadınların takipleri sonunda intrauterin infeksiyon tipi beyazlarda %89 primer CMV infeksiyonu olarak belirlenirken, konjenital olarak infekte olan zenci bebeklerin %58'i CMV ile primer maternal infeksiyon sonucunda karşılaşmaktadır (82).

Gebelik sırasında sadece % 6.2'si primer CMV infeksiyonu yönünden duyarlı ve risk altında olarak belirlenen Japon kadınlarda primer CMV yönünden %93,8'lik yüksek CMV bağışıklığına rağmen, konjenital CMV infeksiyonunun %0.5 oranında belirlenmesi, konjenital CMV ile doğan bebeklerin çoğunuğunda maternal rekürent CMV infeksiyonunun sözkonusu olduğunu göstermektedir (54).

Stagno ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada A.B.D.'nde düşük ve yüksek sosyoekonomik düzeyden 16218 kadında gebelik esnasında primer CMV infeksiyonu geçirme riski ve risk altındaki seronegatif gruptaki kadınların geçirdiği primer maternal infeksiyonun mevcut olduğu gebelikten sonra doğan bebeklerde, konjenital CMV infeksiyonu insidansı araştırılmıştır. Bu çalışmada sosyoekonomik olarak iyi durumdaki gruptaki kadınların %64.5'i CMV'a duyarlı bulunmuştur ve CMV yönünden risk altındaki bu seronegatif kadınların % 1.6'sı gebeliklerinde primer CMV infeksiyonunu geçirmiştir. Sosyoekonomik olarak kötü durumda kadınlarda ise CMV'a duyarlılık %23.4 oranında bulunmuş ve bu duyarlı gebelerin % 3.7'si primer CMV infeksiyonunu gebeliklerinde geçirmiştir. Her iki gruptaki gebelerde geçirilen primer CMV infeksiyonu sonunda sırasıyla %39 ve % 31'lik oranlarla in utero infeksiyon oranı benzer bulunmuştur. Sosyoekonomik olarak iyi durumdaki gruptaki gebelerden doğan konjenital infeksiyonlu bebeklerden % 63'ünde intrauterin infeksiyon annenin primer CMV infeksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkarken kötü sosyoekonomik şartlara sahip annelerin konjenital CMV infeksiyonu ile doğan bebeklerinde intrauterin bulaşmaya sebep olan maternal infeksiyonların

ancak % 25'i primer CMV infeksiyonu olarak belirlenmiştir. Primer maternal infeksiyona bağlı olarak bulaşma düşük olmasına rağmen kötü sosyoekonomik durumdaki gebeliklerden doğan bebeklerde konjenital CMV infeksiyonunun daha yüksek oranda görülmesi bu gruptaki anneleinin gebelikleri sırasında taşıdıkları daha yüksek orandaki latent CMV'un aktivasyonu ile rekürent CMV infeksiyonunu geçirme oranıyla ilişkili bulunmuştur (94).

Benzer bir çalışmada A.B.D.'de orta ve iyi sosyoekonomik durumdan 4578 gebe kadında CMV'a duyarlılık % 48 olarak bulunmuş ve bu seronegatif kadınların oluşturduğu risk grubundaki gebelerin % 2.2'si gebelikleri sırasında primer CMV infeksiyonunu geçirmiştir. Gebelikte primer maternal infeksiyon sonrasında ve intrauterin bulaşmaya bağlı olarak konjenital CMV infeksiyon % 24 oranında belirlenmiştir (113).

CMV'a karşı %98 oranında seropozitiflik saptanan Şili'li gebeler ve gebelik öncesi primer CMV infeksiyonunun % 82 oranında geçirildiği A.B.D.'nde Birmingham'lı düşük sosyoekonomik düzeyden gebelerde konjenital CMV infeksiyonlu bebek doğma oranı sırasıyla % 1.7 ve % 1.9 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada Birmingham'lı iyi sosyoekonomik şartlara sahip gebelerde ise CMV yönünden riski belirten seronegatiflik % 44 ve bu grubda konjenital CMV infeksiyonu insidansı % 0.6 olarak belirlenmiştir (92).

Yine A.B.D.'nden bildirilen bir başka çalışmada orta ve iyi sosyoekonomik şartlara sahip gebelerin ilk obstetrik muayeneleri sırasında CMV infeksiyonuna duyarlılık % 50 olarak bulunmuştur (109).

İsveç'ten bildirilen ve 14724 bebeğin incelendiği bir çalışmada konjenital infeksiyonun belirlenmesinde son derece duyarlı bir yöntem olan CMV'un izolasyonu ile konjenital CMV insidansı % 0.5 olarak bulunmuştur (2).

Çalışmamızda incelediğimiz 163 yenidoğan bebekte % 26 olarak bulduğumuz CMV spesifik antikorların varlığı ile gösterilen konjenital CMV oranı ülkemizdeki insidansı yansıtmaktadır. Bizim çalışmamızda incelenen bebeklerin 73'ünde (grubun %44.7'si) konjenital infeksiyon şüphesini gösteren semptomların bulunması CMV (+) bebeklerin oranını arttırmıştır. Ancak tamamen normal görünümdeki asemptomatik 90 yenidoğan bebekte (grubun % 55.3'ü) konjenital CMV infeksiyonu varlığının % 15.5 oranında gösterilmesi ülkemizde konjenital CMV infeksiyonu insidansının oldukça yüksek bulunabileceğini düşündürmektedir. Ülkemizde konjenital CMV infeksiyonunun insidansının belirlenebilmesi için değişik bölgelerde

ve farklı sosyal statüdeki gruplarda yenidoğan bebeklerin konjenital CMV infeksiyonu yönünden araştırılması gereklidir.

Annenin gebelik esnasında geçirdiği primer CMV infeksiyonu sırasında intrauterin geçiş ile konjenital CMV infeksiyonu oluşma riski ortalama % 30-40 olarak bildirilmektedir. Gebeliğin erken ve geç evrelerinden geçirilen CMV infeksiyonunun fetusu etkileme yönünden farklılık göstermediği bildirilmiştir. Ancak gebeliğin ilk yarısında geçirilen CMV infeksiyonunun daha yüksek oranda semptomatik konjenital CMV infeksiyonlu bebek doğumlu ile sonuçlandığı ve bu bebeklerde mental yetersizlik riskinin daha fazla olduğu da bildirilmiştir (4,94).

Fetal bulaşmada maternal CMV infeksiyonunun zamanı, fetusdaki konjenital infeksiyonun şiddetini etkileyen en önemli değişkendir. Ancak farklı trimesterlerde geçirilen konjenital CMV infeksiyonları arasındaki farklılıklar tam olarak belirlenmemiştir (1,60). Bazı yaynlarda yenidoğanın konjenital infeksiyonuna sebep olan fetal bulaşmaya yol açan maternal CMV infeksiyonunun geçirildiği trimester ile herhangi bir risk ilişkisi olmadığı bildirilmiştir (113). Ancak genellikle kabul edilen görüşe göre maternal infeksiyon gebeliğin son yarısında geçirildiğinde konjenital infeksiyon oluşma riski artmaka buna karşılık gebeliğin erken evrelerinde geçirilen konjenital CMV infeksiyonu fetusu şiddetle etkileyerek daha büyük bir tehlike oluşturmaktadır. Bu tehlike gebeliğin erken döneminde beyin de dahil fetal dokularda virusun daha kolay yayılma imkanı bulması ile ilgilidir (61).

Genel olarak primer maternal infeksiyonun fetus için rekürrent infeksiyondan daha yüksek oranda patolojik potansiyeli olduğu düşünülmekle beraber rekürrent infeksiyon sonrasında da işitme kaybı dahil mental ve psikomotor bozuklıkların belirlenmesi, rekürrent maternal infeksiyon sonrasında konjenital CMV infeksiyonu ile doğan bebeklerin ciddi olarak izlenmesini gerekli kılmaktadır (38,93). Ülkemizde yapılan bütün çalışmalarda gebelik çağındaki kadınlarda genellikle CMV ile karşılaşıldığının belirlenmesi gebelik sırasında geçirilecek CMV infeksiyonunun daha çok rekürrent tipte olacağını göstermektedir.

Primer maternal infeksiyona bağlı olarak oluşan konjenital CMV infeksiyonlu bebeklerin % 4-8'inde semptomatik konjenital CMV infeksiyonlu bebek doğmasına karşılık, annenin rekürrent CMV infeksiyonu sonrasında infekte olan bebeklerde semptomatik CMV infeksiyonu daha az olarak belirlenmiştir. Bu durum CMV'a karşı maternal immunite varlığının CMV'un vertikal geçişine yeterli bir bariyer oluşturamamakla beraber fetal infeksiyonun virulansını azalttığını göstermektedir (4,92).

Ülkemizdeki maternal infeksiyonların genellikle rekürrent CMV infeksiyonu şeklinde ortaya çıkıştı göz önüne alındığında infeksiyonun fetusta oluşturacağı hasar yönünden doğacak bebeklerin uzun süreli prognozunun olumlu olarak etkileneceği anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda incelenen ve 73'ünde herhangi bir konjenital infeksiyonda bulunabilecek semptomlar saptanan 63 yenidoğan bebekten CMV (+) 43 bebek ile CMV (-) 120 bebek arasında semptomların varlığı yönünden nonhemolitik nonfizyolojik sarılık dışında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Sarılığın da konjenital CMV infeksiyonuna bağlı olduğunu söyleyebilmek için diğer bütün etyolojik etkenlerin yokluğunun gösterilmesi gereklidir. Preece ve ark. tarafından incelenen konjenital CMV'li 50 bebek ile kontrolleri arasında da benzer sonuçlara ulaşılmıştır (82).

Doğum anındaki fizik bulgular olan gestasyonel yaşı, doğum ağırlığı, doğum boyu, baş çevresi, doğum ağırlığı/gestasyonel yaşı, baş çevresi/gestasyonel yaşı kriterleri yönünden de CMV(+) bebekler ile CMV(-) bebekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $P > 0.05$ ). Bu sonuçlar da Preece ve ark. tarafından yapılan çalışmanın bulgularını destekler niteliktedir (82).

Çalışmada semptomatik grubu oluşturan bebeklerde saptanan konjenital anomaliler olan renal agenez, anensefali, myelomeningosel, anomalilerinin konjenital infeksiyonlarda nadiren görülmekle beraber konjenital olarak infekte olan bebeklerde insidanslarının arttığı bildirilmiştir (3). Ancak çalışmamızda konjenital infeksiyon geçirdikleri belirlenen bebekler ile konjenital infeksiyon geçirdiklerine ilişkin bir bulgu bulunmayan bebekler arasında bu anomalilerin görülmesi açısından herhangi bir fark saptanamamıştır.

Çalışmamızda daha önce yapılan bazı çalışmaları destekler şekilde CMV (+) bulunan bebeklerle CMV (-) bulunan bebeklerin klinik semptomlar ve doğumdaki fizik bulgular yönünden birbirinden farklı olmaması, konjenital CMV infeksiyonu geçiren bebeklerin tanısının ancak duyarlı ve spesifik laboratuvar metodları kullanılarak mümkün olabileceğini ortaya koymaktadır (82).

Bütün dünyada en yaygın konjenital infeksiyon olan CMV infeksiyonu etkilediği bebeklerdeki erken gelişen patolojiler yanında geç komplikasyonları ile önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır (2,3,5,34,59,73).

Primer veya sekonder maternal CMV infeksiyonu intrauterin geçerek fetal infeksiyona yol açabilir. Maternal infeksiyonun tipi, semptomatik bebek doğumlu ve asemptomatik bebeklerde geç olarak ortaya çıkabilen iştme yetersizliği, mental bozukluklar, psikomotor problemler ve okul başarısızlığı gibi komplikasyonların ortaya çıkışları ile ilgilidir (14).

Primer maternal CMV infeksiyonuna bağlı olarak oluşan konjenital CMV infeksiyonu rekürrent infeksiyona göre daha fazla oranda semptomatik bebek doğumlu ile sonlanmaktadır. Ancak primer maternal infeksiyonla konjenital olarak infekte olan bebeklerin büyük çoğunluğunun da asemptomatik olarak doğdukları bilinmektedir. Aynı zamanda asemptomatik doğanlar da dahil primer maternal infeksiyon sözkonusu olan bebeklerin konjenital CMV'a bağlı olarak gelişecek nörolojik sekeller yönünden anlamlı risk altında bulundukları bilinmektedir (14).

Maternal infeksiyondan sonra fetusda konjenital CMV infeksiyonu oluşma riski ilk trimesterde % 17, ikinci trimesterde % 33 ve üçüncü trimesterde % 65 olarak bildirilmiştir. İlk trimesterde infekte olan bebeklerin hemen hepsi CMV infeksiyonundan şiddetle etkilenerek sekelli olarak doğarken üçüncü trimesterde geçirilen maternal CMV infeksiyonu sonucunda infekte olan bebeklerin çoğu infeksiyondan hafif derecede etkilenmekte ve genellikle asemptomatik olarak yaşamaktadırlar (1,60).

Konjenital CMV infeksiyonunun tanısı hayatın ilk üç haftasında sadece virusun izolasyonu ve doğum anında veya kısa süre sonrasında alınan bebek serum örneğinde CMV spesifik IgM antikorlarının gösterilmesi ile konur (2,3,5,11,23,38,43,54,59,93) .

CMV spesifik antikorlar önceleri immun floresan antikor teknigi ile ölçülmüşse de duyarlılık ve özgüllüğü düşük olduğundan klinik yararlılığı da sınırlı kalmıştır. Günümüzde bu antikorlar daha spesifik ve duyarlı olan Enzyme-Linked Immunosorbent Assay ve Radyoimmunoassay metodları ile belirlenmektedir. Bu metodlardan ELISA yöntemi klinik viroloji laboratuvarlarının çoğunda bulunan standart alet ve çözeltiler ile uygulanabilir oluşu, radyoaktif maddeler gerektirmeyiği ve şüpheli durumlarda testin tekrarlanabilme kolaylığı ile duyarlılık yönünden benzer olduğu RIA testine göre daha avantajlı olarak bulunmuştur. Her iki testin de duyarlılığı %90 civarında iken spesifiklik yönünden % 100 doğru sonuç vermektedirler (79,86,93106).

Maternal infeksiyonun tipini spesifik IgM antikorlarla belirlemek mümkün olmamakla beraber antikor düzeylerinin primer maternal infeksiyon sonrasında rekürrent maternal infeksiyonlardakine göre daha yüksek titrelerde pozitif olduğu maternal infeksiyon tipinin belirlenebildiği bebeklerde yapılan araştırmalarda gösterilmiştir (38,93).

İnfekte yenidoğan bebeklerin incelenmelerine göre ELISA yöntemi ile belirlenen CMV spesifik IgM düzeyleri doğum anında semptomatik bulunan konjenital infeksiyonlu bebeklerde asemptomatik konjenital infeksiyon ile doğan bebeklerden yüksek olarak bulunmuştur (38,93).

Bizim çalışmamızda CMV spesifik IgM antikorlarının yüksek düzeyde bulunduğu 15 konjenital CMV infeksiyonlu bebek ile düşük antikor titrelerine sahip 28 infekte bebek arasında tesbit edilen semptomlar yönünde herhangi bir farklılık saptanamamıştır.

Konjenital CMV infeksiyonundan sonra nörolojik bozuklukların önemli olarak ortaya çıkması, CMV'un insan santral sinir sistemi hücrelerine yüksek affinitesi ve konjenital olarak infekte bebeklerde alışılmadık kadar uzun olan viral replikasyon ile ilgilidir. Bu etkenlerin infekte bebeklerin daha sonraki hayatlarında ortaya çıkan intellektüel yetersizlikden sorumlu mekanizmaları oluşturduğu düşünülmektedir (3,59,73).

Semptomatik olarak doğan konjenital CMV infeksiyonu geçirmiş çocukların sensorinöral işitme kaybı ihtimali % 30 olarak bildirilmiştir. Bu durum tek başına bile konjenital CMV infeksiyonunun önemini ortaya koymaktadır. Bu çocuklarda motor inkoordinasyon, mental retardasyon ve davranış bozuklukları da daha yaygın olarak görülmektedir (13,79).

CMV infeksiyonu geçiren çocuklarda normalin altında bir zihin gelişimi, zeka düzeylerinde düşüklük saptanmış ve CMV'un çocukluk çağındaki mental yetersizlik ve okul başarısızlığının en yaygın nedenlerinden biri olduğu belirlenmiştir (13,14,61,76,78).

Her yıl işitme kaybı problemiyle 5000 bebeğin doğduğu A.B.D.'de en sık intrauterin infeksiyonu etkeni olan CMV, mental retardasyonun da en önemli bir sebebi olarak kabul edilmektedir (60).

Doğumda asemptomatik görülmekle beraber yapılan rutin taramalar ile konjenital CMV infeksiyonu geçirdiği saptanan bebeklerde en dikkati çeken bulgu, takip esnasında ortaya çıkan

ve bazen şiddetli olabilen tek veya iki taraflı sensorinöral işitme kaybıdır. Konjenital CMV'li bebeklerin % 10 kadarında işitme kayipları ortaya çıktıgı belirlenmiştir. Bir çalışmada sensorinöral işitme kaybı olan bebeklerde normal işiten bebeklere göre idrarla CMV saçılmasının anlamlı olarak yüksek bulunması CMV'un etken olarak işitme kaybindaki önemini ortaya koymuştur. İşitme kaybı konjenital CMV infeksiyonunun irreverzibl bir sekeli olarak düşünülmektedir (79).

Saigal ve ark. tarafından gerçekleştirilen geniş ölçekli bir çalışmada 15212 doğum sonrasında saptanan 64 konjenital CMV infeksiyonlu bebeğin % 17'sinin takibinde sensorinöral işitme kaybı saptanmış ve bu bulgu konjenital CMV infeksiyonunun tek başına bulunabilen en yaygın sekeli olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada bir tanesi haricinde tamamının asemptomatik olduğu bildirilen işitme kaybı gelişen bebekler CMV'un işitme hasarındaki önemini ortaya koymaktadır. Aynı çalışmada tarama testleri ile konjenital CMV infeksiyonu geçirdiği belirlenen ancak doğumda asemptomatik olarak bulunan bebeklerinin intellektüel yetersizlik yönünden de risk altında bulundukları anlaşılmıştır (84).

Bir başka çalışmada A.B.D.'de her yıl 2500 bebeğin konjenital CMV infeksiyonu geçirdiği halde asemptomatik olarak doğduğu ancak asemptomatik görünen bu bebeklerin % 15'inde yarıya yakını şiddetli derecede olmak üzere işitme kaybı ortaya çıkacağı ve mental yetersizliğin de görülebileceği bildirilmiştir (14).

İngiltere ve Galler'den bildirilen bir çalışmada her yıl 600000 canlı doğumda insidansı % 0.3 olarak kabul edilerek konjenital CMV infeksiyonu ile 1800 bebeğin doğacağı tahmin edilmiştir. CMV ile infekte bebeklerin izleminde % 6 oranında ağır ve bilateral işitme kaybı oluşacağı gözönüne alınarak her yıl 108 çocuğun konjenital CMV infeksiyonu nedeniyle bilateral işitme kaybı ile doğdukları hesaplanmıştır. Konjenital işitme kayıplı bebek doğumunun % 0.1-0.2 olarak tesbit edildiği İngiltere'de buna göre her yıl dünyaya gelen işitmesi bozuk 900 bebeğin % 12'sinde işitme kaybı, geçirilen konjenital CMV infeksiyonuna bağlıdır (79).

Preeece ve ark. tarafından gerçekleştirilen benzer bir çalışmada İngiltere'de her yıl 1950-2600 bebeğin konjenital olarak CMV ile infekte şekilde doğdukları ve bu bebeklerin % 10 kadarında ciddi nörolojik sekeller ve özellikle işitme kaybı ortaya çıkacağı bildirilmiştir (82).

Her yıl 3000000 canlı doğum olan A.B.D.'de konjenital CMV infeksiyonu ortalama % 1 olarak bulunarak her yıl 30000 bebeğin konjenital olarak CMV ile infekte olduğu tesbit edil-

miştir. Bu çalışmada CMV ile konjenital infeksiyon geçiren bebeklerin % 5-10'unda symptomatik tablo gelişeceği ve buna göre symptomatik konjenital CMV infeksiyonu ile her yıl A.B.D.'de 1500-3000 bebeğin doğacağı tahmin edilmiştir. Ayrıca konjenital CMV infeksiyonlu bebeklerin % 10-17'sinin doğumda asemptomatik olmakla beraber hayatlarının sonraki evrelerinde psikomotor ve mental sorunlar ile karşılaşacağı ve bu şekilde de her yıl 3000-5100 bebeğin okul çağına kadar ortaya çıkabilecek işitme güçlükleri, mental retardasyon, algılama bozuklukları ve davranış farklılıklarları ile toplum sağlığını olumsuz olarak etkileyerek şekilde topluma katılacağı sonucuna varılmıştır (90).

Bu çalışmaların ışığında, yılda ortalama 1000000 canlı doğumun meydana geldiği (102) ülkemizde iyimser bir tahminle % 2 olarak kabul ettiğimiz konjenital CMV infeksiyonu insidansına göre her yıl ortalama 20000 bebek konjenital CMV ile doğmakta; bunlardan 1000-2000'i konjenital CMV infeksiyonuna ait symptomları taşımaktadır. Bu symptomatik gruptaki bebeklerden 100-200'ü; herhangi bir symptom göstermeyen 18000-19000 asemptomatik bebekten ise uzun süreli takip edilirse 900-950'si ve toplam olarak her yıl 1000-1150 bebek konjenital CMV infeksiyonuna bağlı olarak gelişecek psikomotor bozukluklar, mental retardasyon ve değişik derecelerde işitme kaybına aday olarak doğmaktadır. Bu durum konjenital CMV infeksiyonunun ülkemizde ortaya koyduğu sağlık sorununun ciddiyetini de açıkça gözler önüne sermektedir.

Konjenital CMV infeksiyonu sonrasında doğan bebeklerin % 90-95'i asemptomatik doğmasına ve çoğunluğunda hiçbir fizik bulgu saptanamamasına karşılık intellektüel ve duyu yetersizlikleri % 10-20 arasında tespit edilmiştir. Bu durum bütün canlı doğumların en azından % 0.5-2.5'unda konjenital CMV infeksiyonun varlığı ile bir arada düşünüldüğünde sözkonusu olan santral sinir sistemin hasarlarının halk sağlığı yönünden ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır (76).

Rekürrent maternal infeksiyonun fetal etkilerinin daha ayrıntılı olarak araştırılması, konjenital CMV infeksiyonun oluşturduğu sağlık probleminin azaltılmasında genç kadınların CMV aşısı ile aşılanlarının sağlayacağı olumlu etkiyi ortaya çıkaracaktır (16). Bazı araştırmacılar genel olarak benimsenmemesine rağmen seronegatif kadınların symptomatik konjenital CMV'li bebek doğurma riskinden koruyucu bir metod olarak CMV aşısı ile aşılanmalarını önermektedirler (61).

CMV yönünden seronegatif olan ve primer CMV infeksiyonu için risk grubunu oluşturan annelerin geçirecekleri primer infeksiyon gebelik ile çakıştığında bunun embriyo ve fetus için oluşturacağı ve semptomatik olma ihtimali bulunan konjenital infeksiyon tehlikesine karşı doğurganlık çağındaki kadınlardan seronegatif olanların canlı CMV aşısı ile aşılanmaları şeklindeki yaklaşım henüz kabul edilmemiştir (3,43,59).

Özellikle aşı sonrasında da oluşabilen rekürrent maternal infeksiyon sırasında konjenital CMV infeksiyonu geçiren çocukların nadir de olsa ağır derecede olabilen sensorinöral işitme kaybının belirlenmesi CMV aşısının, konjenital infeksiyonlardan korunma ve geçirilecek maternal infeksiyonu rekürrent tipte oluşu ile semptomatik ve ağır santral sinir sistemi tutulumu gösteren bebeklerin doğumunun azaltılması için teklif edilmesini zorlaştırmıştır (60).

Günümüzde bütün gebeliklerin erken döneminde CMV antikorlarının annede belirlenmesi hususunda ortak bir görüş olusmamakla beraber gebelikte kadınların ve doğumda bebeklerin serolojik olarak konjenital CMV yönünden yakından izlenmesi konjenital CMV infeksiyonun erken tanısı, nörolojik bozukluklar ve özellikle mental retardasyon ile işitme kaybı yönünden risk altındaki bebeklerin erkenden belirlenmesi için uygun görülmüştür (3,14,59,61,73).

Kitle taramalarının getireceği yüklü faturanın daha sonra oluşacak klinik tabloların çözümlenebilmesi, kesin tanı için gerek duyulacak birçok testin yapılmasının önlenmesi ve oluşacak patolojilerin önceden tahmini sayesinde potansiyel çare ve çözümlerin zamanında uygulanması ile dengelenebileceği hesap edilmiştir (76,84).

Konjenital CMV infeksiyonunun belirlenmesinin, henüz CMV'a yönelik etkin bir tedavi yönteminin bulunmayı nedeniyle gereksiz olduğu şeklindeki görüşler özellikle santral sinir sistemi ile ilgili patolojilerin ortaya çıkış ile uygulanması gerekecek son derece pahalı tanı metodları, işitme ve öğrenme bozukluklarının erken belirlenmesinin tartışılmaz yararı ve bugün mümkün olabilen rehabilitasyon önlemlerinin sağlayacağı sosyal kazanç gözönüne alındığında geçersiz duruma düşmektedir (76,84).

*Kızamıkçı* infeksiyonu doğurganlık çağına gelene kadar geçirildiği takdirde kalıcı bir bağısıklık sağlamakta ve immun hale gelen kadınlar konjenital infeksiyon yönünden hiçbir risk taşımamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından organize edilen epidemiyolojik çalışmalar

dünyanın değişik bölgelerinde doğurganlık çağına gelen kadınların % 50-100'ünün kızamıkçık infeksiyonu yönünden seropozitif hale geldiklerini göstermiştir (3,5,6,59,73).

Konjenital kızamıkçık insidansı, annenin geçirdiği doğal infeksiyon ve kızamıkçık aşısı ile aşılanması sonucunda kazandığı immunite kadar kızamıkçık infeksiyonun toplumdaki yaygınlığı ile ilişkilidir. Epidemiler dışı dönemlerde konjenital kızamıkçık insidansına ilişkin değişik ülkelerden bildirilen oranlar mevcuttur. Bu yaynlarda konjenital kızamıkçık insidansı epidemiler dışı dönemler için bütün canlı doğumlara oranla 1/6000, 1/8000, 1/12000, 4/10000, 5/10000 gibi farklı ancak birbirine yakın rakamlarla bildirilmiştir (6,67). Kızamıkçık aşısının rutin olarak uygulandığı A.B.D. ve İngiltere'de konjenital kızamıkçık sendromu insidansının aşı uygulaması sonunda belirgin olarak azaldığı belirlenmiştir (103).

Ülkemizde Ustaçelebi ve ark. tarafından Ankara'da yapılan 226 ve 983 gebe kadının inceleniği iki çalışmada kızamıkçık seropozitiflik oranları ELISA yöntemiyle %89.8 ve %92.9 olarak bulunmuştur. Yine Ankara'da gerçekleştirilen Köksal ve ark.nın bir araştırmasında doğurganlık çağındaki 1000 kadında kızamıkçık yönünden ELISA-yöntemiyle seropozitiflik oranı %93 olarak bulunmuştur (58,105,106).

Bu seropozitiflik oranları ülkemizde konjenital rubella yönünden risk altındaki kadın grubunun doğurganlık çağındaki kadınların ancak %7.1 - 11.2'sini teşkil ettiğini göstermektedir.

Ülkemizde konjenital kızamıkçık insidansına ilişkin oranın belirlenmesine yönelik bir çalışma henüz yayınlanmamıştır.

Çalışmamızda incelenen 163 yenidoğandan hiçbirisinde konjenital infeksiyonun kanıtı olarak Kızamıkçık virusuna spesifik IgM antikorlarının tesbit edilememesinin toplumdaki kızamıkçık bağılıklığının yüksek düzeyde oluşu ile ilgili olduğu düşünülmüştür.

Konjental olarak infekte olan bebeklerde ciddi ve fatal anomalilere yol açabilen kızamıkçık virusunun endemik olarak bulunduğu ülkemizde konjenital infeksiyon riskinin ortadan kaldırılması için pubertal dönemde genç kadınların kızamıkçık bağılıklığı yönünden taranması ve % 10 kadar olması beklenen kızamıkçık geçirmemiş ve konjenital infeksiyon yönünden risk altındaki seronegatif kadınların kızamıkçık aşısı ile aşılanmaları konjenital kızamıkçık sendromu oluşma riskini hemen ortadan kaldıracaktır.

*Toksoplazma infeksiyonu ve dolayısıyla konjenital toksoplazma insidansı* dünyanın değişik bölgelerinde bölgenin iklim özellikleri, evlerde kedi besleme alışkanlığı ve etin pişirilme ve yenme tercihlerine göre farklı oranlarda saptanmıştır (3,9,27,34,73,75).

Çiğ ve iyi pişmemiş et kullanımını alışkanlığının oldukça yaygın olduğu Fransa'da doğurganlık çağındaki kadınların %40-90'nında toksoplazma infeksiyonu belirlenmiştir. Esas olarak sadece gebelik esnasında infekte olan kadınların doğuracağı bebeklerde görülen konjenital toksoplazma, infeksiyonun endemik durumda olduğu Fransa'nın başkenti Paris'te her 100 gebelikten 5'inde söz konusudur, ancak infekte kadınların ancak % 40 kadarında fetal tutulumun olabilmesi konjenital toksoplazmalı bebek doğum oranını azaltmaktadır (3,27,30,59,73).

Konjenital infeksiyon açısından risk grubunu oluşturan seronegatif kadın oranının daha yüksek olduğu A.B.D.'de konjenital infeksiyon insidansı gebelik esnasında infekte olma tehlikesinin daha az olmasına bağlı olarak % 0,15 - 0,6 gibi düşük oranlardadır (3,27).

Ülkemizde son yıllarda yapılan duyarlılığı yüksek testler ile Toksoplazma gondii yönünden doğurganlık çağındaki kadınlar arasındaki seropozitiflik oranı 301 ve 826 gebe kadın incelenerek Ankara'da % 47,8 ve % 49,5 olarak bulunmuştur(105,106).

Beslenme özellikleri yönünden toksoplazma infeksiyonuna yatkın bir grupta Çukurova bölgesindeki kadınlar arasında seropozitiflik Özcan ve ark. tarafından % 53.53 gibi nisbeten yüksek bir oranda saptanmıştır (75).

Ülkemizde konjenital toksoplazma insidansının primer maternal infeksiyonun geçirilme riski ile paralel olarak değişik özelliklere sahip bölgelerimizde farklı olması beklenir. Ancak ülkemizde konjenital toksoplazma insidansına ilişkin bir yayına rastlayamadık.

Çalışmamızda 163 yenidoğan serum örneğinden 1 tanesinde konjenital toksoplazmoz'un kanıtı olarak Toksoplazma spesifik IgM antikorlar yüksek titrede pozitif olarak bulunmuştur. Bu bebekte belirlenen prematürite ve myelomeningoşel şeklindeki bulguların toksoplazma nedeniyle olduğunu söyleyebilmek zordur.

Çalışma grubunun tümü ile birlikte değerlendirildiğinde % 0.6 oranında bir konjenital toksoplazma oranına işaret eden bu sonuç, ülkemizde de konjenital toksoplazma infeksiyonun varlığını işaretlemektedir.

Ülkemiz için konjenital toksoplazma yönünde insidans oranlarının belirlenmesi için değişik özelliklere sahip çeşitli bölgelerimizde geniş serilerde araştırma yapılması gerekli görülmektedir.

Konjenital olarak infekte olan bebeklerde ciddi nörolojik sekellerle sonlanabilen toksoplazmanın oluşturduğu tehlikeden azaltılması için hijyen kurallarına dikkat edilmesi ve özellikle et ve etle hazırlanan gıdaların çiğ olarak tüketilmesinden kaçınılması ve ideal pişirme şartları öğretilecek etlerde mevcut olabilecek parazitin inaktivasyonunun sağlanması gereklidir. (3,27,59).

## **SONUÇ**

Yenidoğan bebeklerde hayatın ilk haftasında alınan serum örneğinde ve kordon kanında spesifik IgM antikorların ELISA yöntemi ile araştırılması sonucunda şu hususlar belirlenmiştir.

### **1. Sitomegalovirus**

a. Yenidoğan evresinde herhangi bir konjenital infeksiyona ait olması muhtemel semptomlar belirlenen 73 bebekten 29'unda (%39.7) Sitomegalovirus spesifik IgM antikorlar pozitif olarak saptanmıştır. Tamamen normal görünümdeki 90 bebekten ise 14'ünde (% 15.5) bu antikorlar belirlenmiştir.

Semptomatik grup ile asemptomatik grup arasında her bir semptom için sitomegalovirus pozitifliği yönünden istatistiksel bir fark saptanamamıştır.

b. Bütün çalışma grubundaki 163 bebekten 43'ünde (% 26) CMV spesifik IgM antikorlar pozitif bulunmuştur. CMV pozitif bulunan bu olgulardan 15'inde (bütün grubun %9,2'si), antikor titreleri yüksek düzeyde pozitiflik gösterirken geri kalan 28'inde (bütün grubun % 16.8'i) düşük düzeyde pozitiflik belirlenmiştir.

CMV pozitif bulunan grup ile negatif grup arasında gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, doğumda baş çevresi ve konjenital infeksiyonlara ait olabilecek semptomların varlığı yönünden yapılan istatistik analizde nonhemolitik nonfizyolojik sarılık dışında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu kriterler yönünden yüksek düzeyde pozitiflik gösteren grup ile düşük düzeyde pozitiflik gösteren grup arasında istatistiksel bir fark saptanamamıştır.

Bu sonuçlar ülkemizde gebelik esnasında görülen maternal infeksiyon sırasında intrauterin olarak geçiş gösteren Sitomegalovirus'a bağlı konjenital sitomegalovirus infeksiyonun yenidoğan bebeklerde dikkate değer bir oranda varlığını göstermiştir.

Konjenital infeksiyon geçirerek doğan bebeklerin literatür bilgilerine uygun olarak çoğunu asemptomatik oluşturan ve klinik olarak infekte bebeklerin saptanmasının mümkün olmasına ve infekte bebeklerin daha sonraki hayatını olumsuz yönde etkileyebilecek mental ve psikomotor sekeller yönünden risk altında olmaları yenidoğan bebeklerin konjenital CMV infeksiyonu yönünden araştırılmasını gerekliliğini kılmaktadır. Böylece konjenital infeksiyon geçiren bebeklerin

belirlenmesi ve oluşacak komplikasyonlar yönünden zamanında gerekli önlemlerin alınması mümkün olacaktır.

### **2. Kızamıkçık:**

Çalışma grubundaki bebeklerin hiçbirisinde geçirilen konjenital infeksiyonun göstergesi olan Kızamıkçık virusu'na spesifik IgM antikorlar belirlenmemiştir. Bu durumun ülkemizde kızamıkçık infeksiyonunun erken yaşlarda geçirilmesi ile sağlanan kalıcı bağışıklığın gebelik döneminde risk altında bulunan kadın grubunu önemli oranda küçültmesinin sonucu olduğu düşünülmüştür.

### **3. Toksoplazma:**

Araştırılan 163 bebekten 1'inde (% 0.6) Toksoplazma gondii'ye spesifik IgM antikorlar geçirilen intrauterin infeksiyonun kanıtı olarak yüksek düzeyde pozitif olarak bulunmuş geri kalan 162 (%99.4) yenidoğan bebekte hiçbir düzeyde antikor saptanamamıştır.

Bu çalışma sonunda konjenital CMV infeksiyonunun ülkemizde de dünyanın çeşitli ülkelerinde olduğu gibi en yaygın konjenital infeksiyon olduğu ve yenidoğan bebeklerin hepsiinin konjenital CMV infeksiyonu yönünden araştırılarak konjenital infeksiyonu geçirdiği belirlenenlerin iştirme kaybı gibi çok ciddi ve zamanında müdahale edilmesi gereken mental, duyusal ve diğer nörolojik bozukluklar yönünden yakından izlenmesi gerekiği ortaya çıkmıştır.

Kızamıkçık bağışıklığının hayatın erken yaşlarında kazanılması ile ülkemizde konjenital kızamıkçık infeksiyonu riskinin oldukça az olduğu anlaşılmıştır.

Diğer yandan konjenital toksoplazma infeksiyonundan ülkemizde varlığı saptanmış olup insidans çalışmaları için geniş ölçekli araştırmalara ihtiyaç bulunduğu düşünülmüştür.

## ÖZET

Bu araştırmada Haziran 1988 - Temmuz 1989 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı'nda doğan 87'si erkek 76'sı kız 163 yenidoğan bebekte ELISA yöntemi ile intrauterin olarak geçirilen infeksiyonun kanıtı olarak Sistomegalovirus, Kızamıkçık virusu ve Toksoplazma gondii'ye karşı oluşan IgM yapısındaki spesifik antikorların varlığı araştırılmıştır.

Çalışmada incelenen yenidoğan bebekler konjenital bir infeksiyona ait olması mümkün herhangi bir semptom gösterenler ve asemptomatik olanlar şeklinde ikiye ayrılmıştır. Konjenital infeksiyonun göstergesi olarak antikor pozitifliği saptanan yenidoğan bebeklerle negatif bulunan bebekler doğumdaki fizik ölçüler ve çeşitli semptomların varlığı yönünden karşılaştırılmıştır.

Çalışma sonunda semptomatik bebekler ile asemptomatik bebekler arasında geçirilen konjenital infeksiyonun göstergesi olan spesifik antikorların varlığı yönünden önemli bir fark saptanamamıştır.

Konjenital CMV infeksiyonuna işaret eden spesifik IgM antikorların çalışma grubunda önemli bir oranda varlığının gösterilmesi Konjenital CMV infeksiyonunun ülkemizdeki konjenital infeksiyonlar arasında en yaygın olanı olduğunu düşündürmüştür. Ancak CMV pozitif yenidoğan bebekler ile negatif bebekler arasında klinik özellikler açısından bir farklılığın belirlenememesi infekte bebeklerin ancak laboratuvar çalışmaları ve ELISA gibi duyarlı ve kolay uygulanabilir serolojik çalışmalar ile belirlenebileceğini ortaya koymuştur.

Konjenital kızamıkçık infeksiyonu çalışma grubumuzdaki hiçbir bebekte belirlenememiştir.

Çalışmamızda bir bebekte belirlenen konjenital toksoplazma infeksiyonunun da ülkemizde söz konusu olduğu saptanmıştır.

## LİTERATÜR

1. Ahlfors K, Forsgren M, Ivarsson SA, Harris S, Svanberg L: Congenital cytomegalovirus infection: On the relation between type and time of maternal infection and infant's symptoms. Scand J Infect Dis 15 : 129 - 138, 1983.
2. Ahlfors K, Ivarsson SA, Bjerre I: Microcephaly and congenital cytomegalovirus infection : A combined prospective and retrospective study of a Swedish infant population. Pediatrics 78 : 1058 - 1063, 1986.
3. Alford CA: Chronic congenital and perinatal infections. In: Avery GB (ed.), Neonatology, pp: 874-897, 3. Ed., Philadelphia, JB Lippincott Co., 1987.
4. Alford CA, Hayes K, Britt W: Primary cytomegalovirus infection in pregnancy : Comparison of antibody responses to virus - encoded proteins between women with and without intrauterine infection. J.Infect Dis 158 : 917 - 924, 1988.
5. Alpert G, Plotkin SA: A practical guide to the diagnosis of congenital infections in the newborn infant. Ped Clin N Amer 33 : 465 - 479, 1986.
6. Assaad F, Ljungars - Esteves K : Rubella - World impact: Rev Infect Dis 7 Suppl 1 : S29 - 36, 1985.
7. Bale JF, Blackman JA, Murph J, Andersen RD: Congenital cytomegalovirus infection. AJDC 140 : 128 - 131, 1986.
8. Balfour AH, Harford JP, Goodall M: Use of monoclonal antibodies in an ELISA to detect IgM class antibodies specific for toxoplasma gondii. J Clin Pathol 40 : 853 - 857, 1987.
9. Beattie CP: Congenital toxoplasmosis. Br J Obs Gynaecol 91 417 - 418, 1984.
10. Best JM:Congenital cytomegalovirus infection. Br Med J 294 : 1440 - 1441, 1987.
11. Booth JC, Hannington G, Bakir TMF, Stern H, Kangro H, Griffiths PD, Heath RB: Comparison of enzyme linked immunosorbent assay, radioimmunoassay, complement fixation, anti complement immunofluorescence and passive haemagglutination techniques for detecting cytomegalovirus IgG antibody. J Clin Pathol 35 : 1345 - 1348, 1982.
12. Brauner P, Shamir Y, Fridlender B, Inbar D: Multiple use of one - piece microtitration plates in ELISA (Enzyme - Linked Immunosorbent Assay) tests for the detection of cytomegalovirus and rubella virus antibodies. Isr J Med Sci 19 :885 - 888, 1983.
13. Conboy TJ, Pass RF, Stagno S, Alford CA, Myers GJ, Britt WJ, McCollister FP, Summers MN, McFarland CE, Boll TJ: Early clinical manifestations and intellectual outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr 111: 343 - 348, 1987.
14. Conboy TJ, Pass RF, Stagno S, Britt WJ, Alford CA, McFarland CE, Boll TJ: Intellectual development in school - aged children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. Pediatrics 77 : 801 - 806, 1986.
15. Cooper LZ, Krugman S: Clinical manifestations of postnatal and congenital rubella. Arch Ophthal 77: 434 - 439, 1967.

16. Cooper LZ: The history and medical consequences of rubella. Rev Infect Dis 7 Suppl 1: S2 - 10, 1985.
17. Cruysberg JRM: Presumed congenital rubella syndrome: Virus embryopathy or hereditary disease ? Lancet (1) : 529, 1988.
18. Daffos F, Forestier F, Capella - Pavlovsky M, Thulliez P, Aufrant C, Valenti D, Cox WL: Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. N Engl J Med 318 : 271 - 275 1988.
19. Demmler GJ, Six HR, Hurst SM, Yow MD: Enzyme - Linked Immunosorbent Assay for the detection of IgM - class antibodies to cytomegalovirus. J Infect Dis 153 : 1152 - 1155, 1986.
20. Desmonts G, Forestier F, Thulliez P, Daffos F, Capella - Pavlovsky M, Chartier M: Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. Lancet (1):500-504, 1985.
21. Dworsky M, Yow M, Stagno S, Pass RF, Alford C: Cytomegalovirus infection of breast milk and transmission in infancy. Pediatrics 72: 295-299, 1983.
22. Edmond E, Zealley H: The impact of a rubella prevention policy on the outcome of rubella in pregnancy. Br J Obs Gynaecol 93: 563 - 567, 1986.
23. Eizuru Y, Takahashi H, Ueno I, Minamishima Y: Virological, serological and molecular analysis of a case with congenital cytomegalovirus infection. Acta Paediatr Jpn 30: 703-709, 1988.
24. Enders G: Serologic test combinations for safe detection of rubella infections. Rev Infect Dis 7 Suppl 1: S 113 - 122, 1985.
25. Engvall E, Perlmann P: Enzyme - Linked Immuno sorbent Assay (ELISA) Quantitative assay of immunoglobulin G. Immunochemistry 8: 871-874, 1971.
26. Engvall E, Jonsson K, Perlmann P: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay II. Quantitative assay of protein antigen, immunoglobulin G by means of enzyme - labelled antigen and antibody - coated tubes. Biochim Biophys Acta 251: 427-434, 1971.
27. Feldman HA, Remington JS: Toxoplasmosis. In: Behrman RE, Vaughan VC, Nelson WE (ed.s) : Textbook of pediatrics, pp: 733 - 736, 13. Ed., Philadelphia, WB saunders Co., 1987.
28. Field PR, Murphy AM: The role of spesific IgM globulin estimations in the diagnosis of acquired rubella. Med J Austr 2: 1244 - 1248, 1972.
29. Fitzgerald MG, Pullen GR, Hosking CS: Low affinity antibody to rubella antigen in patients after rubella infection in utero. Pediatrics 81: 812-814, 1988.
30. Fleck DG: Toxoplasmosis. Arch Dis Child 56: 494-495, 1981.
31. Forsgren M, Sören L: Subclinical rubella reinfection in vaccinated women with rubella-spesific IgM response during pregnancy and transmission of virus to the fetus. Scand J Infect Dis 17: 337-341, 1985.
32. Fuith LC, Reibnegger G, Hönliger M, Wachter H: Screening for toxoplasmosis in pregnancy. Lancet (2): 1196, 1988.

33. Goff E, Griffith BP, Booss J: Delayed amplification of cytomegalovirus infection in the placenta and maternal tissues during late gestation. *Am J Obstet Gynecol* 156: 1265-1270, 1987.
34. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, O'Neal W *Neonatology*, pp:259-278, 417, 1988/89 Ed., Norwalk, Appleton and Lange, 1988.
35. Gönül S: Hayatin ilk 6 ayındaki bebeklerde sitomegalovirus infeksiyonu ön çalışmaları (Uzmanlık Tezi). Ankara, 1985.
36. Grangeot - Keros L, Nicolas JC, Bricout F, Pillot J: Rubella reinfection and the fetus. *N Engl J Med* 313: 1547, 1983.
37. Grangeot - keros L, Pillot J, Daffos F, Forestier F: Prenatal and postnatal production of IgM and IgA antibodies to rubella virus studied by antibody capture immunoassay. *J Infect Dis* 158: 138-143, 1988.
38. 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* 69: 544-549, 1982.
39. Griffiths PD, Stagno S, Pass RF, Smith RJ, Alford CA: Infection with cytomegalovirus during pregnancy: Specific IgM antibodies as a marker of recent primary infection. *J Infect Dis* 145: 647-652, 1982.
40. Grillner L, Forsgren M, Barr B, Böttiger M, Danielsson L, Verdier CD: Outcome of rubella during pregnancy with special reference to the 17th - 24th weeks of gestation. *Scand J Infect Dis* 15: 321-325, 1983.
41. Hancock EJ, Pot K, Puterman ML, Tingle AJ: Lack of association between titers of HAI antibody and whole-virus ELISA values for patients with congenital rubella syndrome. *J Infect Dis* 154:1031 - 1033, 1986.
42. Hanshaw JB: On deafness, Cytomegalovirus and neonatal screening. *Am J Dis Child* 136: 886-887, 1982.
43. Hanshaw JB: Cytomegaloviral infections. In: Behrman RE, Vaughan VC, Nelson WE (ed.s): *Textbook of pediatrics*, pp: 668 - 670, 13. Ed., Philadelphia, WB Saunders Co., 1987.
44. Harpey JP, Renault F, Valdes L, Roy C: Congenital rubella with pneumonitis. *Lancet* (1): 1104, 1985.
45. Haukenes G, Finne P-H, Bertnes E, Orstavik I, Tjotta E, Haneberg B, Aarseth P: Cytomegalovirus (CMV) and rubella virus infection during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 63: 431-435, 1984.
46. Heperkan Y: *Tıpta İstatistik yöntem ve uygulamaları*, 854 s., A.Ü.Tıp Fakültesi Yay., Ankara 1981.
47. Herbrink P, Loon AMV, Rotmans JP, Knapen FV, Dijk WCV: Interlaboratory evaluation of indirect enzyme - linked immunosorbent assay, antibody capture enzyme - linked immunosorbent assay and immunoblotting for detection of immunoglobulin M antibodies to toxoplasma gondii. *J Clin Microbiol* 25: 100-105, 1987.
48. Herrmann KL: Available rubella serologic tests. *Rev Infect Dis* 7 Suppl 1: S 108-112, 1985.
49. Hinman AR: Prevention of congenital rubella infection : Symposium summary. *Pediatrics* 75: 1162 - 1165, 1988.

50. Hossain A, Bakir TMF, Ramia S: Immune status to congenital infections by TORCH agents in pregnant Saudi Women. *J Trop Pediatr* 32: 83-86, 1986.
51. Hunter K, Stagno S, Capps E: Prenatal screening of pregnant women for infections caused by cytomegalovirus, Epstein - Barvirus, herpesvirus, rubella and Toxoplasma gondii. *Am J Obstet Gynecol* 145: 169-273, 1983.
52. Iuorio JL, Hosking CS, Pyman C: Retrospective diagnosis of congenital rubella. *Br Med J*, 289: 1566-1568, 1984.
53. Joynson DHM, Payne R: Screening for toxoplasma in pregnancy. *Lancet* (1): 795-796, 1988.
54. Kamada M, Komori A, Chiba S, Nakao T: A prospective study of congenital cytomegalovirus infection in Japan. *Scand J Infect Dis* 15: 227-232, 1983.
55. Kasupski GJ, Lo PL, Gobin G, Leers WD: Clinical evaluation of the ortho rubella ELISA test system. *Am J Clin Pathol* 81: 230-232, 1984.
56. Kaynar V, Cengiz L: Yenidoğan çocukların annelerinin kanında cytomegalovirus kompleman fikseden antikorlar. *Mikrobiyol Bült* 15: 35-39, 1981.
57. Kliegman RM, Behrman RE: The high risk infant. In: Behrman RE, Vaughan VC, Nelson WE (ed.s): *Textbook of pediatrics*, pp: 375-383, 13. Ed., Philadelphia, WB Saunders Co., 1987.
58. Köksal İ, Ustaçelebi Ş: doğurganlık yaşındaki kadınarda kızamıkçık seropozitiflik oranının hemaglutinasyon önlenim ve ELISA IgG yöntemleri ile saptanması ve kıyaslanması, *Mikrobiyol Bült* 22: 284-295, 1988.
59. Krugman S, Katz SL, Gershon AA, Wilfert CM: Infectious disease of children: Cytomegalovirus infections pp:8-21, Rubella pp:307-319, Toxolasmosis pp: 388-397 8. Ed., St. Louis, CV Mosby Co., 1985.
60. Kumar ML, Prokay SL: Experimental primary cytomegalovirus infection in pregnancy: timing and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 145: 56-60, 1983.
61. Kumar ML, Nankervis GA, Jacobs IB, Ernhart CB, Glasson CE, McMillan PM, Gold E: Congenital and postnatally acquired cytomegalovirus infections: Long-term follow-up. *J Pediatr* 104: 674-679, 1984.
62. Lever AML, Ross MGR, Baboonian C, Griffiths PD: Immunity to rubella among women of child - bearing age. *Br J Obstet Gynaecol*, 94: 208-212, 1987.
63. Loon AMV, Logt JTMVD, Heessen FWA, Veen JVD: Enzyme - linked immunosorbent assay that uses labelled antigen for detection of immunoglobulin M and A antibodies in toxoplasmosis: Comparison with indirect immunoflourescence and double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 17:997-1004. 1983.
64. Lubchenco LO, Koops BL: Assessment of weight and gestational age. In: Avery GB (ed),*Neonatology*, pp: 235-243, 3 Ed., Philadelphia, JB Lippincott Co., 1987.

65. McCabe R, Remington JS: Toxoplasmosis: The time has come. *N Engl J Med* 318: 313-315, 1988.
66. Menser MA, Forrest JM, Bransby RD: Rubella infection and diabetes mellitus. *Lancet* (1): 59-60, 1978.
67. Menser MA: Prevention of congenital rubella infection. *Med J Austr* 140: 636-638, 1984.
68. Miles LEM, Hales CN: Labelled-antibodies and immunological assay systems. *Nature* 219: 186-189, 1968.
69. Miller CL, Miller E, Sequeira PJL, Cradock-watson JE, Longson M, Wiseberg EC Effect of selective vaccination on rubella susceptibility and infection in pregnancy. *Br Med J* 291: 1398-1403, 1985.
70. Munro ND, Smithells RW, Sheppard S, Holzel H, Jones G: Temporal relations between maternal rubella and congenital defects. *Lancet* (2): 201-204, 1987.
71. Naot Y, Desmonts G, Remington JS: IgM enzyme-linked immunosorbent assay test for the diagnosis of congenital toxoplasma infection. *J Pediatr* 98: 32-36, 1981.
72. Orenstein WA, Preblud SR, Bart KJ, Hinman AR: Methods of assessing the impact of congenital rubella infection. *Rev Infect Dis* 7 Suppl 1:S22-28, 1985.
73. Overall JC: Infections of the newborn. In: Behrman RE, Vaughan VC, Nelson WE (ed.s), *Textbook of pediatrics*, pp:431-433, 13. Ed., Philadelphia, WB Saunders Co., 1987.
74. Özcan K: Ankara'da sağlıklı kişilerde toxoplasma gondii antikorlarının dolaylı floresan antikor teknigi ile gösterilmesi. *Mikrobiyol Bült* 15: 121-129, 1981.
75. Özcan K, Ay Ş, Akan E, Yiğit S, Köksal F: Ç.Ü.Tip Fakültesi Hastanelerine toksoplazmoz şüphesi ile başvuranlarda toksoplazma antikorlarının dağılımı. *Mikrobiyol Bült* 22: 45-50, 1988.
76. Pass RF, Stagno S, Myers GJ, Alford CA: Outcome of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: Results of long-term longitudinal follow-up. *Pediatrics* 66:758-762, 1980.
77. Payne RA, Joynson DHM, Balfour AH, Harford JP, Fleck DG, Mythen M, Saunders RJ: Public Health Laboratory Service enzyme-linked immunosorbent assay for detecting toxoplasma specific IgM antibody. *J Clin Pathol* 40: 276-281, 1987.
78. Pearl KN, Preece PM, Ades A, Peckham CS: Neurodevelopmental assessment after congenital cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child* 61:323-326,1986.
79. Peckham CS, Stark O, Dudgeon JA, Martin JAM, Hawkins G: Congenital cytomegalovirus infection: a cause of sensorineural hearing loss. *Arch Dis Child* 62: 1233-1237, 1987.
80. Phillips CF: Rubella. In: Behrman RE, Vaughan VC, Nelson WE (ed.s) *Textbook of pediatrics*, pp:658-660, 13. Ed., Philadelphia, WB Saunders Co.,1987.
81. Potasmon I, Araujo FG, Thulliez P, Desmonts G, Remington JS: Toxoplasma gondii antigens recognized by sequential samples of serum obtained from congenitally infected infants. *J Clin Microbiol* 25: 1926-1931, 1987.
82. Preece PM, Pearl KN, Peckham CS: Congenital cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child* 59: 1120-1126, 1984.

83. Remington JS, Araujo FG, Desmonts G: Recognition of different toxoplasma antigens by IgM and IgG antibodies in mothers and their congenitally infected newborns. *J Infect Dis* 152: 1020-1024, 1985.
84. Saigal S, Lunyk O, Larke B, Chernesky MA: The outcome in children with congenital cytomegalovirus infection. *Am J Dis Child* 136: 896-901, 1982.
85. Sander J, Niehaus C: screening for rubella IgG and IgM using an ELISA test applied to dried blood on filter paper. *J Pediatr* 106: 457-461, 1985.
86. Sever JL, TORCH tests and what they mean. *Am J Obstet Gynecol* 152: 495-498, 1985.
87. Sever JL: Ellenberg JH, Ley AC, Madden DL, Fuccillo DA, Tzan NR, Edmonds DM: Toxoplasmosis: Maternal and pediatric findings in 23000 pregnancies. *Pediatrics* 82: 181-192, 1988.
88. Skendzel LP, Edson DC: Evaluation of enzyme immunoassay rubella assays. *Arch Pathol Lab Med* 109: 391-393, 1985.
89. Smith SB, Repetti CF: Evaluation of a rapid screening immunoassay for antibodies to toxoplasma gondii, *J Clin Microbiol* 25: 2207-2208, 1987.
90. Stagno S, Pass RF, Reynolds W, Moore MA- Nahmias AJ, Alford CA: Comparative study of diagnostic procedures for congenital cytomegalovirus infection, *Pediatrics*, 65: 251-257, 1980.
91. Stagno S: Congenital toxoplasmosis: *Am J Dis Child* 134: 635-637, 1980.
92. Stagno S, Dworsky ME, Torres J, Mesa T, Hirsh T: Prevalance and importance of congenital cytomegalovirus infection in three different populations. *J Pediatr* 101: 897-900, 1982.
93. Stagno S, Tinker MK, Elrod C, Fuccillo DA, Cloud G, O' Beirne AJ: Immunoglobulin M antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay and radioimmunoassay in the diagnosis of cytomegalovirus infections in pregnant women and newborn infants. *J Clin Microbiol* 21: 930-935, 1985.
94. Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD, Veren DA, Page F, Alford CA: Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. *JAMA* 256: 1904-1908, 1985.
95. Stagno S, Whitley RJ: Herpesvirus infections of pregnancy. *N Engl J Med* 313:1270-1274, 1985.
96. Saule H, Enders G, Zeller J, Bernsau U: Congenital rubella infection after previous immunity of the mother. *Eur J Pediatr*, 147: 195-196, 1988.
97. Steece RS, Talley MS, Skeels MR, Lanier GA: Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay, hemagglutination inhibition and passive latex agglutinasyon for determination of rubella immune status. *J Clin Microbiol* 21: 140-142, 1985.
98. Terry GM, Ho - Terry L, Warren RC, Rodeck CH, Cohen A, Ress KR: First trimester prenatal diagosis of congenital rubella. A laboratory investigation. *Br Med J* 292:930-933, 1986.
99. Timbury MC: Congenital cytomegalovirus infection: a dilemma. *Br Med J* 289: 712-713, 1984.

100. Tokugawa K, Ueda, Fukushige J, Koyanagi T, Hisanaga S: Congenital rubella syndrome and physical growth: A 17-Year prospective longitudinal follow-up in the Ryukyu Islands. Rev Infect Dis 8: 874-883, 1986.
101. Turunen H, Vuorio KA, Leinikki PO: Determination of IgG, IgM and IgE antibody responses in human toxoplasmosis by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Scand J Infect Dis 15: 307-311.
102. Türkiye İstatistik Yıllığı 1985: Nüfusun yaşı ve cinsiyete göre dağılımı. s:44, Devlet İstatistik Enstitüsü Matbaası, Ankara, 1985.
103. Ueda K, Tokugawa K, Nishida Y, Kimura M: Incidence of congenital rubella syndrome in Japan (1965-1985). Am J Epidemiol 124: 807-815, 1986.
104. Ukkonen P, von Bonsdorff CH: Rubella immunity and morbidity: Effects of vaccination in Finland. Scand J Infect Dis 20: 255-259, 1988.
105. Ustaçelebi Ş, Köksal İ, Cantürk H, Saify SJ, Ersöz D, Sellioğlu B: Hamilelikte TORCH etkenlerine karşı antikorların saptanması. Mikrobiyol Bült 20: 1-8, 1986.
106. Ustaçelebi Ş, Ayhan A, Cantürk H, Köksal İ, Ergüven S: Hamilelikte TORCH etkenlerine karşı immun durumun saptanması. T Kl Tıp Bil Araş Dergisi 7:45-48, 1989.
107. Vesikari T, Vaheri A. Rubella: A method for rapid diagnosis of a recent infection by demonstration of the IgM antibodies. Br Med J 1:221-223, 1968.
108. Voller A, Bidwell DE: A simple method for detecting antibodies to rubella. Br J Exp Path 56: 338-339, 1975.
109. Walmus BF, Yow MD, Lester JW, Leeds L, Thompson PK, Woodward RM: Factors predictive of cytomegalovirus immun status in pregnant women. J Infect Dis 157: 172-177, 1988.
110. Williamson WD, Desmond MM, LaFevens N, Taber LH, Catlin FI, Weaver TG: Symptomatic congenital cytomegalovirus. Am J Dis Child 136: 902-905, 1982.
111. Wilson M, Ware DA, Walls KW: Evaluation of commercial serodiagnostic kits for toxoplasmosis. J Clin Microbiol 25: 2262-2265, 1987.
112. Woodward BC: Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay specific for human immunoglobulin G as a screening test for detecting anti- toxoplasma antibodies. J Clin Microbiol 16: 367-372, 1982.
113. Yow MD, Williamson DW, Leeds LJ, Thomson P, Woodward RM, Walmus BF, Lester JW, Six HR, Griffiths PD: Epidemiologic characteristics of cytomegalovirus infection in mothers and their infants. Am J Obstet Gynecol 158: 1189-1195, 1988.
114. Zegher F de, Sluiters JF, Stuurman PM, Voort E, Bos AP, Neijens HJ: Concomitant cytomegalovirus infection and congenital toxoplasmosis in a newborn. Eur J Pediatr 147: 424-425., 1988.