

# Sağlıklı Yenidoğan Bebeklerin Kordon Serumunda Cytomegalovirus (CMV) Antikorlarının Araştırılması

Demet KAYA(\*), Songül NUHOĞLU(\*\*), Şükri ÖKSÜZ(\*)

## ÖZET

Dünyanın her yeresinde görülen, ekonomik ve hijyenik koşulları yetersiz toplumlarda daha da yaygın olarak ortaya çıkan CMV enfeksiyonu; gebelik sırasında geçirildiği takdirde inutero fetus ölümüne veya yenidoğanda sitomegalik inkluzyon hastalığına yol açmaktadır. Sağlıklı yenidoğan bebeklerde CMV antikor profilini araştırmayı amaçladığımız bu çalışmamızda, 452 sağlıklı yenidoğanın kordon serumlarında ELİSA yöntemi ile GMV IgM ve CMV IgG antikorları araştırılmıştır. Kordon serum örneklerinin 1 (%0.22)inde CMV IGM antikor, 435 (%96.23)'inde CMV IgG antikor pozitifliği tespit edilmiştir. Bu bulgular intrauterin enfeksiyona yol açan etkenlerden biri olan CMV'un önemini göstermekte ve gebelerin CMV antikorları açısından takibinin yararlı olacağını ortaya koymaktadır.

Anahtar sözcükler : Cytomegalovirus, konjenital enfeksiyon, tanı.

## SUMMARY

Investigation of Cytomegalovirus (CMV) Antibodies in the Cord Sera of the Newborn Infants

CMV infection is a common infection throughout the world and is related with the socio-economic status. This agent causes inutero fetus death or cytomegalic inclusion disease in newborns. In this study; with the aim of investigating the antibody profiles of cytomegalovirus of newborns; the cord sera of 452 healthy infants were taken in the study. The cord sera were screened for anti-cytomegalovirus IgG and IgM antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). CMV IgM antibodies were detected in only 1 (0.22%) sample, CMV IgG antibodies were detected in 435 (96.23%) samples. These results showed that CMV infection is common in our population, and as this agent causes congenital infection effecting the fetus and newborns, antibody screening during pregnancy is recommended.

Key words: Cytomegalovirus, congenital infection, diagnosis.

## GİRİŞ

Sitomegalovirus tüm dünyada yaygın olan, her yaş grubunda insanı infekte edebilen bir virustur. Sitomegalik inkluzyon hastalığına yol açan virus; özellikle fetus ve yenidoğanlarda çeşitli klinik tabloların gelişimine neden olmaktadır. Konjenital enfeksiyon sıklığı dünyanın çeşitli bölgelerinde %0.2-2.2 oranları arasında değişmekte ve konjenital olarak infekte olan çocukların %10'undan azında doğum sırasında klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. CMV ile infekte çocuklarda işitme kaybı başta olmak üzere nörolojik problemler ön plandadır. CMV ile ilişkili defektler gebelik süresince geçirilen primer ya da reküran enfeksiyona bağlı olarak gelişmektedir (1-3).

Çalışmamız, hiçbir nörolojik problemi olmayan sağ-

lıklı yenidoğan bebeklerde CMV enfeksiyonu varlığını araştırmak amacıyla planlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında yapılmıştır. Çalışmaya alınan 452 sağlıklı yenidoğanın kord kanları üç farklı merkezde toplanmış; serumları ayrıldıktan sonra çalışmaya kadar -20°C'de saklanmıştır.

Kord serumları CMV IgG ve IgM antikorları açısından ELİSA yöntemi ile incelenmiştir. Shiapparelli Biosystems marka microelisa kitleri kullanılarak; elde edilen sonuçlar 450 nm dalga boyunda Selecta marka ELİSA okuyucu ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizlerde, gölenen farkların rastlantısal olma olasılığı Poisson dağılımına göre test edilmiştir.

(\*) Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Düzce

(\*\*) Bölge Hıfzısıhha Enstitüsü, İzmir

## BULGULAR

452 yenidoğanın kord serumları CMV spesifik IgG ve IgM antikorları açısından test edilmiştir. 452 örnekten 28 (%6.1)'i Üniversite Hastanesinde doğan bebeklerden, geri kalanları ise Devlet ve Sigorta Hastanelerinde doğan bebeklerden toplanmıştır. Yenidoğan bebeklerin annelerinin yaş ortalaması  $25.6 \pm 5.2$  olarak bulunmuştur.

İncelenen 452 kord serumundan; 435 (%96.23)'inde CMV IgG ve 1 (%0.22) örnekte CMV IgM pozitifliği tesbit edilmiştir. Anneden geçen antikorları gösteren CMV IgG pozitifliği ile anne yaşı arasındaki ilişki incelendiğinde; seropozitifliğin anne yaşı ile değişik göstermediği belirlenmiştir. Anne yaşı ile CMV IgG pozitifliği arasındaki ilişki Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1: Anne yaşı CMV IgG pozitifliği arasındaki ilişki

Yaş	CMV				Toplam	p
	Pozitif		Negatif			
	n	%	n	%		
15-19	37	94.9	2	5.1	39	0.20
20-24	170	97.7	4	2.3	174	0.17
25-29	148	98.0	3	2.0	151	0.18
30-34	63	95.4	3	4.6	66	0.17
≥ 35	21	95.5	1	4.5	22	0.33

Yapılan istatistiki değerlendirmede her bir yaş grubunda IgG negatiflik olasılığı homojen (denk) bulunmuştur.

## TARTIŞMA

CMV yenidoğanda prenatal enfeksiyona yol açan ve görülme sıklığı sosyo-ekonomik duruma bağlı olarak değişen bir ajandır. konjenital enfeksiyonu olan yenidoğanların az bir kısmında doğumda ciddi semptomlar ortaya çıkmakta, diğerlerinde ise ileri yaşlarda önemli problemler oluşmaktadır. CMV enfeksiyonun vertikal geçişi söz konusu olup; seronegatif gebelerin yaklaşık %2-4'ünde primer, seropozitif gebelerin ise %10-20'sinde reküran enfeksiyon geçirilmesi mümkündür. Primer veya reküran enfeksiyonun sonrasında ciddi sekeller ortaya çıkmaktadır. Vertikal bulaşma sonucunda bebeklerin %25'inde enfekte olmaktadır. Vertikal bulaş, semen, viremi, asendan ge-

nitalvirus, servikal salgılar, anne sütü ve tütükük ile meydana gelmektedir (1-3).

CMV enfeksiyonun laboratuvar tanısında birçok virolojik ve immunoöjik teknik kullanılmaktadır. Fibroblast doku kültüründe virus üretimi ve EİA yöntemi kullanılarak antijen veya antikor aranması rutin tanıda en sık kullanılan yöntemlerdir (1-4).

CMV enfeksiyonun laboratuvar tanısında birçok virolojik ve immünolojik teknik kullanılmaktadır. Fibroblast doku kültüründe virus üretimi ve EİA yöntemi kullanılarak antijen veya antikor aranması rutin tanıda en sık kullanılan yöntemlerdir (1-4).

CMV enfeksiyonun prenatal tanısında; amniosentez ile alınan örnek veya fetal kan örnekleri incelenebilir. Bu örneklerin değerlendirilmesinde kültür ile PCR teknikleri kullanılmaktadır. Ayrıca fetal serumda IgM sınıfı antikor varlığı da araştırılabilir (5-7). Ozono ve ark (8) çalışmalarında CMV enfeksiyonu

şüpheli hastaların plasentalarını incelemiştir. Çalışma sonuçları, PCR ve in-situ hibridizasyon teknikleri gibi moleküller biyoloji metodlarının konjenital CMV enfeksiyonu tanısında kullanılabilirliğini göstermiştir.

Konjenital CMV enfeksiyonunun tanısında anne ve yenidoğan bebeklerde virus spesifik antikor cevabı araştırılabilir. Yapılan çalışmalar, CMV ile enfekte bebeklerin kord serumunda ve annelerde zarf glikoprotein gB ile reaksiyona giren IgG sınıfı antikorların ve ayrıca IgM sınıfı antikorların belirgin bir şekilde yüksek olduğunu göstermektedir (9).

Boppara ve ark (10) transplasental yoldan anneden geçen antikorlar ile konjenital enfeksiyon arasındaki ilişkiyi araştırmış ve konjenital CMV enfeksiyonunun pasif antikor geçişi ile değişmediğini göstermiştir. Bracher ve ark (11)'nin yaptığı araştırmanın sonuçları da benzer bulunmuştur.

Konjenital CMV enfeksiyonunun tanısı amacıyla asemptomatik infantlarda serum IgM düzeyi araştırılabilmekte veya fetal kan örnekleri incelenebilmektedir. Nicolini ve ark (12) 16-30. gebelik haftalarında 15 fetustan kan örnekleri olarak CMV spesifik IgM varlığını araştırmışlar ve üç örnekte antikor varlığını göstermişlerdir. Mahan ve ark (13) asemptomatik 168 yenidoğanın serum IgM düzeylerini araştırmışlar ve tarama öncesi şüpheli olmayan bir çocukta konjenital enfeksiyon tespit etmişlerdir. Griffiths ve ark (14) gebe ve yenidoğan bebeklerde yaptığı serolojik çalışmalarında 9 (%0.33) çocukta IgM sınıfı antikorlar ve bu çocukların annelerinde primer veya reküran enfeksiyon saptamışlardır. El-Nawawy ve ark (15) meternal ve neonatal CMV enfeksiyonu seroprevalansı ile ilgili yaptıkları prospektif çalışmada; kord kanı örneklerinde spesifik IgM varlığı belirlememişlerdir. Sohn ve ark (16) yenidoğanda kord serumlarını CMV IgM antikorları açısından taramışlar ve %0.9 oranında pozitiflikle elde etmişlerdir. Cengiz ve ark (17) sağlıklı bebek doğuran 120 anne ve bebeklerinde CMV IgM antikorlarının varlığını araştırmışlardır. bu çalışmada annelerin %20.834'ünde, annesi pozitif bulunan bebeklerin ise %9.17'sinde antikor varlığı saptamışlardır. Yılmaz ve ark (18) EİA yöntemi ile anneler ve yenidoğan bebeklerinde CMV antikorlarını araştırmışlar; CMV IgM antikorları 2 (%1.8) anne ve 1 (%0.9) bebekte pozitif bulunmuştur. Çalışmamızda 452 örnekten 1 (%0.22)'inde CMV IgM antikorları tespit edilmiş olması literatürle uyumludur.

Çalışmamızda incelenen 452 örnekten 437 (%96.23)'sinde CMV IgG antikor sonuçları pozitif bulunmuş olup, bu sonuçlar bölgemizdeki gebelerde enfeksiyon insidansın yüksekliğini göstermiştir. CMV enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olmasına karşın, özellikle sosyo-ekonomik düzeyi düşük olan bölgelerde siktir. Yapılan araştırmalarda CMV IgG antikor pozitifliği, Kore'de gebelerde %96 (16), Mısır'da kırsal alanda yaşayan gebeler ve bebeklerinde %96 (15) olarak tespit edilmiş; Taechowisan ve ark (19) Taylan'da bu oranı %100 olarak bulmuşlardır. CMV IgG antikor prevalansı İtalyan toplumunda %71.8 (20), Kentucky'de %62 (21), Çin'de %88.93 (22), Brezilya'da farklı gruplarda %61-92 arasında değişen oranlarda (23) tespit edilmiştir. Türkiye'de

yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar prevalansın %80-100 arasında değiştiğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar Türkiye ve diğer gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmaların sonuçlarına benzer bulunmuştur. Türk toplumunda kişilerin erken yaşlarda ajanla karşılaştığı ve olguların çoğunlukla asemptomatik seyrettiği bilinmektedir. Farklı yaş gruplarında bulunan annelerin sonuçlarının benzer olması bu ilgiyi desteklemekte ve enfeksiyonun gebelik öncesinde geçirilmiş olabileceğini düşündürmektedir (3,24-28).

Sonuç olarak, CMV enfeksiyonu ülkemizde sık karşılaşılan bir viral enfeksiyondur ve vertikal yolla ulaştığı takdirde yenidoğan bebekleri etkilemektedir. Ortaya çıkabilecek dramatik sonuçları önlemek için prenatal tanı önem kazanmaktadır. Tanı amacıyla, gebelerin IgG ve IgM antikorları açısından taranması önerilebilir, çünkü yöntem kolay, non-invaziv ve ELİSA laboratuvarına sahip birçok merkezde uygulanabilir özelliktedir. Serolojik tanı yöntemlerine, moleküler tekniklerin ve kültür yöntemi eklenerek tanının desteklenmesi mümkün olursa, elde edilen sonuçlar daha sağlıklı olacaktır. 'İmmün' olan kadınların CMV ile enfekte bebekler dünyaya getirebileceği geçeceği göz önünde bulundurulduğunda, eradikasyon amacıyla yapılacak olan aşılamanın yararlı bir yaklaşım olacağı düşünülmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Doerr HW: Cytomegalovirus infection in pregnancy J Virol Methods 17:127 (1987)
2. Peckham CS: Cytomegalovirus in the neonate, J Antimicrob Chemother 23 (1989)
3. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M: Enfeksiyon Hastalıkları pp:532 7 1st Ed. No el Tıp Kitabevleri, İstanbul (1996)
4. Baron EJ, Peterson Lr: Finegold SM: Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology (pp:634-88) 9th Ed. Mosby Co. USA (1994)
5. Lipitz S, Yagel S, Shalev E, Achiron R, Mashiach S, Schiff E: Prenatal diagnosis of fetal primary cytomegalovirus infection, obstet Gynecol 89(5): 763-7 (1997).
6. Bodeus M, Hubinont C, Bernad P, Bouckaert A, Thomas K, Goubau P: Prenatal diagnosis of human cytomegalovirus by culture and polymerase chain reaction : 98 pregnancies leading to congenital infection, Prenat Diagn 19(4):314-7 (1999)
7. Lazzarotto T, Guerra B, Spezzacatena P, Varani S, Gabrielli L, Pradelli P, Rumpianesi F, Banzi C, Bovicelli L, Landini Mp: Prenatal diagnosis of congenital cyto-

megalovirus infection, *J Clin Microbiol* 36(12):3540-4 (1998).

8. Ozono K, Mushiake S, Takeshima T, Nakayama M: Diagnosis of congenital cytomegalovirus infection by examination of placenta: application of polymerase chain reaction and in situ hybridization, *Pediatr Pathol Lab Med* 17(2): 249-58 (1997).

9. Boppana SB, Passa RF, Britt WJ: Virus-Specific antibody responses in mothers and their newborn infants with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection, *J Infect Dis* 167(1):72-7 (1993).

10. Boppana SB, Miller J, Britt WJ: Transplacentally acquired antiviral antibodies and outcome in human congenital cytomegalovirus infection in guinea pigs, *J Infect Dis* 172(4):944-50 (1995).

11. Bratcher DF, Bourne N, Bravo FJ, Schleiss MR, S l a o u - i M, Myers MG; Bernstein DI: Effect of passive antibody on congenital cytomegalovirus infection in guinea pigs, *J Infect Dis* 172(4):944-50 (1995).

12. Nicolini U, Kusterman A, Tassis B, Fogliani R, Galimberti A, Percivalle E, Grazia Revello M, Gerna G: Prenatal diagnosis of congenita cytomegalovirus infection, *Prnat Diagn* 14(10):903-6 (1994).

13. Mahan Be, Yamada EG, Newman TB: Problems with serum IgM as a screening test for congenital infection, *Clin Pediatr* 33(3):142-6 (1994).

14. Griffiths PD, Baboonian C, Rutter D, Peckham C: Congenital and maternal cytomegalovirus infections in a London Population, *BR J Obstet Gynaecol* 98(2):135-40 (1991).

15. El-Nawawy A, Soliman AT, el Azzouni O, Amer El-S, Karim MA, Demian S, El Sayed M: Maternal and neonatal prevalence of toxoplasma and cytomegalovirus (CMV) antibodies and hepatitis-B antigens in an Egyptian rural area *Trop Pediatr* 42(3):154-7 (1996).

16. Sohn YM, Park KI, Lee C, Han DG, Lee WY: Congenital cytomegalovirus infection in Korean population with very high prevalence of maternal immunity, *J Korean Med Sci* 7(1):47-51 (1992).

17. Cengiz AT, Cengiz L, kıyan M, Ataoğlu H, Aksoy E: Normal bebek doğumu yapan annenin serumunda ve bebe-

ğin kordon serumunda CMV IgM antikorlarının varlığı, *Türk Mikrobiol Cem Derg* 21(1):55-60 (1991).

18. Yılmaz Ö, Okuyan M, Kavukçu S, Abedi M: cytomegalovirus (CMV), rubella ve human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) antikorlarının anne ve yenidoğan göbek kordon kan serumlarında araştırılması, *türk mikrobiol Cem Derg* 23:184-6 (1993).

19. Taechowisan T, Sutthent R, Louisiritrochanakul S, Puthavathana P, Wasi C: Immune status of congenital infections by TOCH agets in pregnant Thais Asian Pac J Allergy immunol 15(2):93-7 (1997).

20. Natali A, Valcavi P, Medici MC, Dieci E, Montali S, Chezzi C: Cytomegalovirus infection in an Italian population: antibody prevalence, virus excretion and maternal transmission, *New Microbiol* 20(2):123-3 (1997).

21. Marshall GS, Rabalais GP, Stewart JA, Dobbins JG: Cytomegalovirus seroprevalence in women bearing children in Jefferson Country, kentucky, *Am J Med Sci* 305(5):292-6 (1993).

22. Wen L, Wu S, Lu S: The Epidemiological study on human cytomegalovirus infection of pregnant women and the maternal-fetal transmission in three Chinese metropolis, *Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih* 31(12):714-7 (1996).

23. Suassuna JH, Leite LL, Villela LH: Prevalence of cytomegalovirus infection in different patient groups of an urban university in Brazil, *Rev Soc Bras Med Trop* 28(2):105-8 (1995).

24. Yılmaz Ö: İzmir yöresinde toplum değişik kesimlerinde sitomegalovirus enfeksiyonu insidansı. Doktora tezi (1988).

25. Günhan C: Ege bölgesinde sitomegalovirus enfeksiyonunun epidemiyolojik durumu, *EÜ Tıp Fak Mec* 10:425-9 (1971).

26. Ustaçelebi Ş, Köksal İ, Cantürk H: Hamilelikte Torch etkenlerine karşı antikorların saptanması, *mikrobiol Bül* 20:1-4 (1986).

27. Tüzün Hİ: Toplumumuzda anti-CMV yaygınlığı, *Uzmanlık tezi* (1991).

28. Mete Z, Yenen OŞ: Kan donörleri ve çocuklarda sitomegalovirus (CMV) IgM ve IgG prevalansı. *İnfeksiyon Derg* 2:227-9 (1998).