

T1678



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

**GEBELERDE SİTOMEGALOVİRUS
SEROKONVERSİYON ORANI VE
KONJENİTAL SİTOMEGALOVİRUS İNFEKSİYONU
GÖRÜLME SIKLIĞI**

Uzmanlık Tezi

T1678 / 1-1

Dr. Ali SATILMIŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nihal OYGÜR

(Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir)

Antalya, 2004

Teşekkür

Tez çalışmamın her aşamasında yardımlarından dolayı öncelikle tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Nihal Oygür'e, desteklerinden dolayı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Akif Yeşilipek'e, olguların toplanmasında emeği geçen Sayın Yrd. Doç. Dr. İnanç Mendilcioğlu'na, laboratuvar çalışmaları sırasında gösterdiği yakın ilgiden dolayı Sayın Doç. Dr. Dilek Çolak'a, tüm ELISA ve PCR laboratuvarı çalışanlarına ve beni hiç yalnız bırakmayan Yrd. Doç. Dr. Aşkın Gür'a ve asistan arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
KISALTMALAR DİZİNİ	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Virusun Özellikleri	3
2.3. Virusun Üremesi	4
2.4. Epidemiyoloji	6
2.5. Patofizyoloji	8
2.6. Patoloji	10
2.7. Gebelikte CMV İnfeksiyonu	10
2.8. Konjenital CMV İnfeksiyonu	11
2.9. Tanı Yöntemleri	19
2.10. Tedavi	26
2.11. Korunma	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Maternal CMV İnfeksiyonunun Gösterilmesi	29
3.2. Prenatal Tanı	30
3.3. Konjenital CMV İnfeksiyonunun Tanısı	31
4. BULGULAR	33
4.1. Maternal Seroprevalans	33
4.2. Maternal İnfeksiyon	34
4.3. Prenatal Tanı	35
4.4. Konjenital İnfeksiyon	36
5. TARTIŞMA	38
ÖZET	46
KAYNAKLAR	48

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BT	Beyin Tomografisi
CMV	Sitomegalovirus
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EBV	Epstein-Barr Virus
EIA	Enzim İmmün Test
EM	Elektron Mikroskopu
EST	Eksfoliyatif sitolojik testler
HCS	Hybrid Capture Sistemi
IFA	İmmün Floresan Test
IgG	İmmünglobulin G
IgM	İmmünglobulin M
İUGG	İntrauterin Gelişme Geriliği
IVIG	İntravenöz İmmünglobülin
MHC	Major Doku Uyumu
mRNA	mesenger RNA
nm	Nanometre
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
pp	Fosfoprotein
PMNL	Polimorfonükleer Lökositler
RNA	Ribonükleik Asit
USG	Ultrasonografi

(Alfabetik sıraya göre verilmiştir.)

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
2.4.1. Dünyada bazı ülkelerdeki maternal seropozitivite oranları ve konjenital CMV sıklığı	7
2.9.1. Antijenemi düzeyi	22
2.9.2. CMV tanısında kullanılan serolojik testler	25
3.1. Gebelerin takibinde izlenen yöntemin şematik olarak gösterilmesi	32
4.1. Gebelerde IgM ve IgG bulguları	33
4.2. Takip edilen gebelerdeki seropozitivite ve seronegativite değerleri	33
4.3. Takip edilen gebelerdeki maternal infeksiyon sıklığı	34
4.4. Maternal CMV infeksiyonunun avidite indeksine göre sınıflandırılması	35
4.5. Çalışma sonuçlarının toplu şekilde değerlendirilmesi	37
5.1. Türkiye’de gebelerde ve doğurganlık çağındaki kadınlarda CMV seroprevalansını araştıran çalışmalar	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sitomegalovirus (CMV), herpesviridae familyasına ait bir DNA virusudur ve tüm dünyada yaygın olarak bulunur. CMV antikor prevalansı yaşla birlikte artar, fakat infeksiyonun kazanılma zamanı jeografik, etnik ve sosyoekonomik duruma göre toplumlar arasında büyük farklılıklar gösterir. CMV seropozitivite oranları gelişmiş ülkelerde %50-60, gelişmekte olan ülkelerde ise %90-100 civarındadır (1-6). Seroprevalans çalışmaları, infeksiyonun erken çocukluk döneminde ve cinsel aktivitenin artmasına paralel olarak doğurganlık dönemini içeren 15-40 yaşları arasında pik yaptığını göstermektedir (7).

Konjenital CMV infeksiyonu, anne adayının gebeliği sırasında geçirdiği primer maternal CMV infeksiyonu ile olabileceği gibi annede mevcut latent CMV virusunun gebelikte reaktive (reaktivasyon) olması ya da gebenin başka bir CMV suşu ile reinfekte (reinfeksiyon) olmasına bağlı rekürren maternal infeksiyon sonrasında meydana gelebilir (8-11). Ancak primer infeksiyon, reaktivasyon ve reinfeksiyona göre fetusta daha ciddi ve daha sık hasara sebep olmaktadır (10-12). Gebelik sırasında gelişen primer infeksiyonu takiben virusun fetusa bulaşma riski yaklaşık %30-40 olmasına karşılık rekürren infeksiyon sonrasında bu oran %2 (%0,2-1,8)'den azdır (8, 10-16). CMV seropozitivite oranlarının yüksek olduğu düşük sosyoekonomik düzeye sahip ülkelerde konjenital CMV infeksiyonlarının çoğu rekürren maternal infeksiyon sonrasında gelişmektedir (12). Buna karşılık seroprevalansın düşük olduğu yüksek sosyoekonomik düzeye sahip Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Kuzey Avrupa ülkelerinde ise daha çok primer maternal infeksiyon sonrasında görülmektedir (17, 18).

CMV intrauterin viral infeksiyonların en sık sebebidir ve tüm canlı doğumların %0,3-2 (ortalama %1)'inde ortaya çıkmaktadır (19). İntrauterin dönemde infekte olan bebeklerin sadece %10'unda doğumda klinik belirti bulunmakta olup bu grupta ölüm oranı %20-30'dur (8-10, 12, 13). Hayatta kalanların ise %90-95'inde ağır nörolojik sekeler, mental retardasyon, korioretinit, mikrosefali, işitme kaybı, intrakranial kalsifikasyon, sarılık, trombositopeni ve

karaciğer fonksiyon bozuklukları gibi bir çok bulgulara rastlanmaktadır (10, 20) İnfekte bebeklerin %90'ı doğumda asemptomatiktir. Klinik bulgu olmaksızın doğan bebeklerin %5-18'inde ileri aylarda sensörinöral işitme kaybı, görme bozuklukları, öğrenme güçlükleri ve mental retardasyon gibi geç sekeler ortaya çıkabilmektedir (9, 14, 21, 22).

Ülkemizde doğurganlık dönemindeki kadınlarda, kısıtlı sayıda da olsa yapılmış seroprevalans çalışmaları mevcutken, maternal ve konjenital CMV infeksiyon sıklığını saptamaya yönelik herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran gebelerde CMV seropozitivite oranı, maternal CMV infeksiyon görülme sıklığının belirlenmesi ve şeklinin ayırd edilmesi ile birlikte maternal infeksiyonu olan annelerin bebeklerinde konjenital CMV infeksiyonu görülme sıklığının saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

İlk kez 1881 yılında Ribbert (23) tarafından ölü doğan konjenital sifilizli bir bebeğin böbreklerinde inklüzyon taşıyan küçük hücreler gösterilmiştir. 23 yıl rapor edilmeyen bu gözlem, daha sonra ölü doğmuş sifilizli bebeklerin karaciğer, akciğer ve böbreklerinde “protozoan like” hücreler olarak tanımlanmıştır. 1907 yılında yine aynı araştırmacının, 2 ay-2 yaş arasındaki 4 çocuğun parotis bezinde saptadığı inklüzyonlar, 1909-1937 yılları arasında farklı araştırmacılar tarafından da gösterilmiştir. Başlangıçta bu sellüler formasyonun nedeni hakkında fikir ayrılığına düşen araştırmacılar çoğu kez bunları amip, coccidia, sporozoa olarak tanımlamışlardır (24, 25). İlerleyen yıllarda Goodpasture ve Talbot (26) varisella virusu ile oluşmuş kutanöz lezyonlarda inklüzyon taşıyan benzer hücreleri göstermişler ve aynı sitopatik etkinin herpes simplex infeksiyonlarıyla da oluşabileceğini öne sürmüşlerdir. İnfekte hücrelerde meydana gelen büyümedeki değişikliği belirtmek için de ilk defa “Cytomegalia” ismini önermişlerdir.

Daha sonra Cole ve Kuttner (24, 25) tarafından kobaylarda yapılan deneysel çalışmalarla hastalığın etkeninin virus olduğu ispatlanmıştır. Rodentlerin tükrük bezinde virusu invitro olarak üretmeye çalışan Andrewes, primer kültürlerde intranükleer inklüzyon cisimlerini göstermeyi başarmış, ancak virusu seri olarak üretememiştir (24, 25). İnfeksiyonun uterusunda meydana gelebileceği ise 1950 yılında Smith ve Vellios tarafından gösterilmiştir. Eksfoliyatif sitoloji metodlarının kullanıma girmesiyle infekte bebeklerin idrarında karakteristik hücrelerin identifikasyonu yapılabilmıştır. Smith (27) ise 1954 yılında ilk kez fare embriyonik fibroblastlarından virusun izolasyonunu yapmayı başarmıştır.

2.2. Virusun Özellikleri

CMV, Herpesviridae ailesinde yer alır (24). Herpesviridae ailesinin alfa, beta ve gamma herpesviridae olmak üzere üç alt sınıfı vardır. CMV, beta-

herpesviridae sınıfında yer almaktadır (4, 28) Herpesviridae ailesine dahil diğer üyelerden Herpes simpleks tip 1 ve 2, Varicella zoster virus alfa-herpesviridae sınıfında, Epstein-barr virus (EBV), Human herpes virus tip 6 ve 7 ise gamma-herpesviridae sınıfındadır (24, 28).

Morfolojik olarak CMV, herpesvirus grubunun diğer üyelerinden ayırt edilemez. Viriyonlar elektron mikroskobu ile incelendiğinde, 150-200 nm çapında çift sarmallı lineer bir DNA'ya sahip olan genomunun ikosahedral yapıda bir kapsid ile çevrelendiği, kapsidin dışında ise lipid ve glikoprotein yapıda bir zarfın bulunduğu görülür. Protein yapısındaki ikosahedral kapsid, 110 nm çapında ve 162 kapsomere sahiptir (29). Zarf ile kapsid arasında bulunan kısma tegument denir ve burada fibröz ve granüler yapıdaki fosfoprotein 65 (pp65), fosfoprotein 130 (pp130) gibi matriks proteinleri bulunur (4, 24, 28, 29)

Virusun kor (core) kısmı, 64 nm çapında olup molekül ağırlığı 120×10^6 ya kadar değişen çift sarmallı lineer DNA'dan oluşur. CMV, herpes virusları içinde en büyük DNA genomuna sahip olan virusdur (24, 28). CMV infekte ettiği insan ve koyalarda üç ayrı viral partikül oluşturur. Bunlar;

- 1- Tipik viriyonlar.
- 2- Kapsid ve genom içermeyip tegument, matriks proteini ve glikoprotein yapıda zarf içeren infeksiyöz olmayan partiküller.
- 3- İnfeksiyöz olmayan kapsid ve zarf taşıyan ancak DNA içermeyen partiküllerdir (4, 24, 25).

Lipoprotein yapıdaki zarf tek veya çift membrandan oluşur. Bir kısmı zarfın içinde ve glikolize olan 33 yapısal proteini bulunmaktadır. Monoklonal antikorlar ile yapılan glikoprotein analizleri, bazı CMV glikoproteinlerinin antijenik yapıda olduğunu ve bunların nötralizan antikorların oluşumuna yol açtığını göstermiştir (24).

2.3. Virusun Üremesi

CMV'nin replikasyonu diğer herpesviruslar ile ortak özellik gösterir. Virusa ait genomun kapsid içine yerleşmesi hücre çekirdeğinde gerçekleşir. Produktif infeksiyonda çoğu zaman değişik derecelerde hücre harabiyeti olmasına karşın, latent infeksiyonda hücre harabiyeti görülmez (4, 28).

CMV'nin replikasyonunda üç dönem görülür. Bunlar çok erken, erken ve geç dönemlerdir (4, 24, 28). CMV'nin infekte hücrelerde replikasyonu nispeten yavaştır. Replikasyon yaklaşık 48-72 saat kadar sürer (4) CMV'nin replike olabildiği hücreler sınırlıdır. İnsan CMV'si invitro olarak sadece deri ve akciğer fibroblastları ile aktif olarak makrofajlara farklılaşmış monositlerden hazırlanan hücre kültürlerinde üretilmektedir (4, 28).

CMV'nin replikasyonunda ilk aşama, virusun zarf glikoproteinleri ile konak hücre yüzeyinde bulunan bir reseptöre tutunmasıdır. Heparan sülfat, virusla konak hücre arasındaki ilişkinin ilk aşamasında rol almaktadır. Tutunmada β -2 mikroglobulin molekülü, hücre yüzeyinde bulunan reseptörlerle viral glikoproteinler arasında köprü görevi yapar. Tutunmanın ardından virusun zarfı ile hücre membranının füzyonu sonucu penetrasyon gerçekleşir. Daha sonra kapsid kılıfından ayrılan virusun DNA'sı nükleus membranında bulunan deliklerden hücre nükleusuna ulaşır. Nükleusta konak hücre RNA polimeraz II enzimi kullanılarak az sayıda genin transkripsiyonu gerçekleşir. Bunlara çok erken dönem genleri adı verilir. Çok erken dönem proteinleri sentez edildikten sonra sitoplazmada kümelenirler. Bu dönemde erken ve geç döneme ait mRNA'lar bulunabilmesine rağmen translasyonları hemen olmamaktadır. Bu dönemde çok erken proteinlerin düzenleyici etkileri olduğu düşünülmektedir (4, 24). Çok erken proteinlerin etkisiyle hücresel DNA sentezi durur ve virusa ait DNA polimeraz tarafından virusun replikasyonu başlatılır. Bu aşamada erken proteinler denilen timidin kinaz, DNA polimeraz, ribonükleotid redüktaz ve ekzonükleazlar gibi enzimler üretilir. DNA replikasyonunun tamamlanmasından sonra CMV'nin gen kümeleri ortaya çıkar. Bunlara geç dönem genleri adı verilir (28).

Geç dönem genlerinin transkripsiyonu, infekte hücrelerde 50'den fazla ve çoğu değişik özellikte yapısal proteinlerin sentezini sağlar. Bu yeni ürünler virus DNA'sını oluşturacak şekilde birleşirler ve takiben virusun DNA'sı daha önce infekte hücre nükleusunda oluşmuş bulunan içi boş nükleokapsidin içine girer. CMV'nin olgunlaşması, nükleokapsidlerin iç nükleer membrandan tomurcuklanmasıyla gerçekleşir. Virusun zarfı, virusun konak hücre çekirdeğinden tomurcuklanması esnasında nükleer membrandan kazanılır. Zarfla kaplanan virus

partikülleri perinükleer sisternalara tomurcuklanır, sitoplazmik veziküller içinde hücre zarına taşınır ve oradan salınırlar. CMV'nin yayılmasında en önemli yol diğer herpes viruslarda olduğu gibi hücreden hücreye yayılımdır (4, 24, 28). Bazen virusun genomunun tamamı veya bir kısmı hücre nükleusu içinde ekstrakromozomal veya epizom şeklinde latent olarak kalır ve hücrede yaşamını sürdürür. Bu latent virus partikülleri immün cevabı uyurabileceği için aşı hazırlanmasında kullanılabilirler (24, 28).

CMV insanda üç tipte infeksiyona neden olur:

- 1) Primer infeksiyon: Seropozitif vericiden kan ürünleri ve/veya organ alan seronegatif kişilerde meydana gelir.
- 2) Reaktivasyon: Seropozitif kişilerde gebelik veya immünsüpresyon gibi durumlarda latent virusun yeniden aktive olmasıdır.
- 3) Reinfeksiyon: Seropozitif bir kişinin farklı bir CMV suşu ile yeniden infeksiyonudur.

Burada reaktivasyon ile reinfeksiyonu klinik olarak ayırt etmek mümkün değildir (30).

2.4. Epidemiyoloji

CMV infeksiyonu tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir (15). Infeksiyon endemik olup, mevsimsel farklılık göstermez. Virusun tek rezervuarı insandır (31). CMV antikor prevalansı yaşla birlikte artar, fakat infeksiyonun kazanılma zamanı jeografik, etnik ve sosyoekonomik duruma göre toplumlar arasında büyük farklılıklar gösterir (27). Gelişmekte olan ülkelerde ve düşük sosyoekonomik düzeye sahip bölgelerde CMV infeksiyon prevalansı, genellikle gelişmiş ülkelere göre daha yüksektir. Bu farklılık özellikle çocukluk çağında belirgin olarak göze çarpmaktadır. Örneğin, Afrika ve Güney Pasifik'te okul öncesi çocuklarda seropozitivite oranı %95 -100 iken, İngiltere ve ABD'deki bazı toplumlarda benzer yaşta çocuklarda seropozitivite oranı %20'nin altındadır (32).

Hamilelik çağındaki kadınlarda serokonversiyon oranı konjenital ve perinatal infeksiyon insidansının belirlenmesinde önemli bir faktördür. ABD'de hamilelik çağındaki kadınlarda yapılan çalışmalarda, orta ve yüksek

sosyoekonomik düzeye sahip toplumlarda CMV ile infekte olma oranının yıllık %2, düşük sosyoekonomik düzeye sahip toplumlarda ise %6 olduğu bulunmuştur (33). Çeşitli toplumlarda yapılan çalışmalarda bulunan maternal seropozitivite oranları ve konjenital CMV infeksiyon görülme sıklıkları aşağıda verilmiştir (Çizelge 2.4 1).

Çizelge 2.4.1. Dünyada bazı ülkelerdeki maternal seropozitivite (MS) oranları ve konjenital CMV sıklığı

	MS (%)	Konj. CMV (%)
İngiltere (Manchester) 1978	25	0,24
Danimarka (Aarhus-viborg) 1979	52	0,4
Kanada (Hamilton) 1980	44	0,42
Kanada (Halifax) 1975	37	0,55
Houston Texas 1980	50	0,6
Birmingham, Alabama 1981	80	0,6
Fildişi Sahilleri 1978	100	1,38
Japonya (Sendai) 1970	83	1,4
Şili (Santiago) 1976	98	1,7
Finlandiya (Helsinki)	85	2,0

Stagno S ve ark. Clin Obstet Gynecol 1982;25:564

CMV infeksiyonu, İntrauterin ve perinatal dönem dahil olmak üzere çoğunlukla subklinik seyrederek. Virus ekskresyonu konjenital, perinatal ve erken postnatal infeksiyon sonrasında yıllarca devam edebilir. Bulaş insandan insana tükürük, anne sütü, semen, kan, dışkı ve servikovajinal sekresyonlarla direkt veya kontamine ortamlardan indirekt yolla olabilmektedir. En yaygın bulaşma şekli anneden çocuğa ve çocuktan çocuğa bulaşmadır. CMV'nin bulaşıcılığının iyi olmaması nedeniyle infeksiyonun yayılabilmesi için infekte sekresyonlar ile sıkı temas gerekmektedir. Düşük sosyoekonomik düzeye sahip toplumlarda CMV infeksiyon prevalansının ve CMV serokonversiyon oranının yüksek olduğu gösterilmiştir. Bunun sebebinin kalabalık toplumlarda infant ve çocuklarla daha

fazla birlikte olunması ve seksüel alışkanlıklar nedeniyle CMV ile karşılaşma olasılığının artmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür (34).

Çocuk yetiştirme şeklinin çocuklar arasında CMV'nin yayılmasında etkili olduğu kesindir. Kadınların büyük bir kısmı gebelik çağına gelene kadar CMV ile infekte olur. Seropozitif anneler sütle birlikte CMV'de ekskrete ettikleri için anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda perinatal CMV enfeksiyonu insidansı yüksektir. Anne sütü ile beslenmenin yüksek olduğu ülkelerde 1 yaşına kadar CMV enfeksiyonuyla karşılaşma oranı %28-100 arasında değişmektedir (35). CMV enfeksiyonu, kreşe giden çocuklar arasında, çocuktan çocuğa horizontal geçiş nedeniyle sık olarak görülmektedir. Virusun geçişi büyük olasılıkla el ve oyuncaklar üzerindeki tükürkle olmaktadır. Diğer yandan yapılan çalışmalarda damlacık yolu ile CMV'nin geçtiği gösterilememiştir.

Ülkemizde 1971 yılında kompleman fiksasyon yöntemi ile yapılan bir çalışmada seropozitivite oranının yaşla arttığı ve tüm toplumda bu oranın %88,9 olduğu saptanmıştır. Ankara, İzmir ve İstanbul'da sırasıyla 1980, 1985 ve 1987 yıllarında ELISA yöntemi ile yapılan araştırmalarda seropozitiflik oranları sırasıyla %87,5, %91,7 ve %92 bulunmuştur (36-39).

2.5. Patofizyoloji

Intrauterin dönemdeki enfeksiyonların immün yetmezlikli hastalar dışlandığında yaşamın diğer dönemlerinde geçirilen bir enfeksiyona göre ciddi hasar yapma olasılığı daha yüksektir. Bazı infantların CMV enfeksiyonundan şiddetli etkilenirken bazılarının sadece tek bir bulgu oluşturmasının nedeni tam bilinmemekle birlikte bunun CMV suşunun virulansı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Konjenital CMV enfeksiyonuna bağlı geç dönemde ortaya çıkan sekellerin sebebinin, devam eden viral replikasyonun neden olduğu hücresel parçalanma sonucu gelişen hücre ve organ hasarı olduğu öne sürülmüştür. Konjenital ve perinatal CMV enfeksiyonu olan bebeklerde idrar ve tükürük ile CMV ekskresyonunun yıllarca devam ettiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (40). Semptomatik konjenital CMV enfeksiyonu olan bebeklerde virus ekskresyon miktarı yaşamın ilk 5 ayında asemptomatik enfeksiyonu olanlara göre daha

fazladır. Hem semptomatik hem de asemptomatik infeksiyonu olan bebeklerde viremi birkaç ay sürebilir ve idrar ile virus ekskresyonu hastaların %50'sinde yaklaşık 6 yıl devam eder. Viral replikasyonun durdurulması için gerekli immün cevaptaki yetersizlik sonucu kronik viral replikasyon vücudun diğer bölgelerinde de devam eder. Viral replikasyonun düzeyi ile orantılı olarak hücre ölümleri ve organ bozuklukları meydana gelir (41).

CMV'ye karşı gelişen immünite hem humoral hem de hücrel yanıt şeklindedir. Humoral immünitinin bir çok hastalığın kontrolünde etkili olduğu bilindiği halde CMV seropozitif kadınlarda intrauterin infeksiyonu önlemede yetersiz olduğu açıktır. Yüksek titrede antikor bulunsa bile CMV'nin tamamen etkisiz hale getirilmesi zordur. CMV, doku sıvılarında bol miktarda bulunur ve CMV'ye afinitesi yüksek olan β mikroglobülin ile sarılarak nötralizan antikorlardan kurtulabilir. β mikroglobülin immün saldırı sırasında virusun korunmasına yardımcı olur. İnfeksiyonun kontrol edilmesinde CMV'ye karşı konağın sitotoksik T hücre yanıtı daha önemlidir. Genelde, bu sitotoksik T hücreleri MHC class 1 ile sınırlı CD8 (+) hücrelerdir. CMV spesifik T hücrelerinin büyük kısmının hedefi UL83 gen ürünü olan pp65'dir. İnfekte olan hücrelerde virusun uyardığı glikoprotein sentezi ile hücre yüzeyindeki MHC transportu engellenir ve T hücrelerinde MHC'nin aracılık ettiği immün yanıtı azaltarak virus spesifik T hücrelerinden kendisini korur.

İntrauterin dönemde ve doğumdan sonra görülen vaskülitis CMV'nin neden olduğu bir başka önemli patolojidir. Ciddi konjenital CMV infeksiyonu nedeniyle doğumdan sonra ölen bebeklerde sıklıkla yaygın intravasküler koagülopati vardır. CMV konakta sitokin cevabını arttırarak inflamatuvar hücrelerin olay yerine gelmesine neden olur ve bu damar duvarında CMV replikasyonunda artış ile sonuçlanır (41). Etkilenen organlarda artmış viral replikasyon ve konağın kronik inflamasyon cevabı ilave hasarlara yol açar (41). CMV'nin santral sinir sistemi gibi bazı organlarda yaygın hastalığa yol açması vasküler yapının olaya katılması ile açıklanabilir. 8. kranial sinir hücrelerindeki spesifik tutulumun nedeninin bu bölgeyi besleyen vasküler yapılarıdaki fokal hasarlanma olabileceği öne sürülmüştür.

2.6. Patoloji

İnfekte hücrelerdeki intranükleer ve intrasitoplazmik inklüzyon cisimleri CMV için patognomoniktir. İnfekte bir hücre 20-35 mm çapındadır ve içinde inklüzyon cisimleri içeren büyük bir nükleusu vardır. İnküzyon nükleer membrandan belirgin olarak ayrılır ve inklüzyona bu görünümünden dolayı "baykuş gözü" ismi verilmiştir. Histokimyasal yöntem ile inklüzyon içinde DNA varlığı gösterilebilir.

CMV vücutta her çeşit hücrede enfeksiyona neden olabildiği halde özellikle akciğer, karaciğer, böbrek, gastrointestinal sistem ve salgı bezlerini etkiler. Beyinde ve karaciğerde fokal nekroza neden olabilir ve bu nekroza kalsifikasyon ve granümatöz reaksiyon eşlik edebilir. Etkilenen organlardaki sitomegalik inklüzyonlar enfeksiyona neden olan virüs sayısından bağımsız olarak çok fazla ya da çok az olabilir.

2.7. Gebelikte CMV Enfeksiyonu

Gebelik sırasındaki CMV enfeksiyonunun seyri karmaşıktır ve tam olarak anlaşılabilir değildir. CMV enfeksiyonunun seyri diğer intrauterin enfeksiyonlar olan rubella ve toksoplazmaya benzememektedir. Bu enfeksiyonlarda transplasental geçiş sadece gebelikte kazanılan primer enfeksiyon sırasında olurken, CMV'de hem primer hem de rekürren enfeksiyon sırasında olabilmektedir (42, 43). CMV'ye karşı immünitinin yüksek olduğu toplumlarda, konjenital CMV enfeksiyonunun ardışık gebeliklerde görüldüğünün birbirinden bağımsız üç rapor halinde yayınlanması, konjenital enfeksiyonun rekürren enfeksiyonlarda da görülebileceğinin ilk ipuçlarını vermiştir (44-46). Her üç raporda da ilk bebeğin şiddetli bir şekilde etkilenerek öldüğü, daha sonra doğan bebeklerin ise subklinik olarak enfekte oldukları bildirilmiştir. Konsepsiyon öncesinde seropozitif olan kadınlarda yapılan prospektif çalışmalarda konjenital CMV enfeksiyonunun saptanması ile daha inandırıcı kanıtlar elde edilmiştir (43).

Maternal seroprevalansın %90-100 gibi oldukça yüksek olduğu Afrika ve Asya ülkelerinden yapılan çalışmalarda konjenital CMV enfeksiyon insidansı Japonya'da %0,5, Tayvan'da ise %1,8 bulunmuştur (47). CMV seropozitifliğinin doğurganlık çağındaki kadınlarda %100 olduğu Fildişi sahillerinde yapılan bir

çalışmada ise konjenital CMV infeksiyon prevalansı %1,4 olarak saptanmıştır (48). Bu çalışmalarda saptanan konjenital infeksiyonlar seropozitif kişilerdeki endojen virusun reaktivasyonuna bağlanmıştır. Tüm bu gözlemler önceden varolan maternal immünitinin fetal infeksiyonun şiddetini azalttığını ancak fetusa geçişi önlemediğini düşündürmüştür.

Gebelikte kazanılan primer infeksiyonun konjenital infeksiyon için en önemli risk olduğu varsayılmaktadır. Oysa literatüre bakıldığında yüksek CMV seroprevalansı ile konjenital CMV infeksiyon insidansı arasında açık bir ilişki görülmektedir (47). CMV'nin intrauterin geçişinde önceden var olan immünitinin koruyuculuğu tam olarak anlaşılamamıştır.

Primer infeksiyon sonrasında bireyde düşük dereceli kronik bir infeksiyon oluşabilir ve periyodik olarak vücut sekresyonlarında viral yük saptanabilir düzeylere yükselebilir. Latent kalabilen CMV, gebelik gibi yaşam sırasındaki farklı uyarılarla tekrar aktive olarak ortaya çıkabilir (reaktivasyon). Son yıllarda yapılan bir çalışmada, önceden bir tür CMV'ye karşı immüniteye sahip olan bir kadında başka bir tür CMV suşu ile intrauterin infeksiyon olabileceği gösterilmiştir (reinfeksiyon). Maternal rekürren infeksiyonların, yeni bir tip virus sonucu oluşan reinfeksiyondan çok latent virusun reaktivasyonu ile olduğu moleküler çalışmalar ile gösterilmiştir (47).

Günümüzde virolojik ve serolojik yöntemlerle gebelerde bulunan latent CMV'nin reaktivasyonla hastalık oluşturup oluşturmayacağını veya gebelik sırasında gelişen reaktivasyonun intrauterin geçişe neden olup olmayacağını öngörmek mümkün değildir. Her ne kadar reaktivasyona bağlı olarak gebelik sırasında ve sonrasında vücut salgılarında virüs ekskresyonunun devam ettiği gösterilse bile bunun intrauterin infeksiyon gelişme riskinin belirlenmesinde iyi bir gösterge olmadığı bilinmektedir.

2.8. Konjenital CMV İnfeksiyonu

Konjenital infeksiyon, CMV virusunun transplasental geçişi ile oluşur. Konjenital CMV infeksiyon sıklığı toplumdan topluma büyük oranda değişmektedir. Yapılan çalışmalarda, ABD'de konjenital CMV infeksiyonu insidansının %0,2-2,2 (ortalama % 1), Avrupa'da ise %0,15-2 arasında değiştiği

çalışmada ise konjenital CMV enfeksiyon prevalansı %1,4 olarak saptanmıştır (48). Bu çalışmalarda saptanan konjenital enfeksiyonlar seropozitif kişilerdeki endojen virüsün reaktivasyonuna bağlanmıştır. Tüm bu gözlemler önceden varolan maternal immünitinin fetal enfeksiyonun şiddetini azalttığını ancak fetusa geçişi önlemediğini düşündürmüştür

Gebelikte kazanılan primer enfeksiyonun konjenital enfeksiyon için en önemli risk olduğu varsayılmaktadır. Oysa literatüre bakıldığında yüksek CMV seroprevalansı ile konjenital CMV enfeksiyon insidansı arasında açık bir ilişki görülmektedir (47). CMV'nin intrauterin geçişinde önceden var olan immünitinin koruyuculuğu tam olarak anlaşılammıştır

Primer enfeksiyon sonrasında bireyde düşük dereceli kronik bir enfeksiyon oluşabilir ve periyodik olarak vücut sekresyonlarında viral yük saptanabilir düzeylere yükselebilir. Latent kalabilen CMV, gebelik gibi yaşam sırasındaki farklı uyarılarla tekrar aktive olarak ortaya çıkabilir (reaktivasyon). Son yıllarda yapılan bir çalışmada, önceden bir tür CMV'ye karşı immüniteye sahip olan bir kadında başka bir tür CMV suşu ile intrauterin enfeksiyon olabileceği gösterilmiştir (reinfeksiyon). Maternal rekürren enfeksiyonların, yeni bir tip virüs sonucu oluşan reinfeksiyondan çok latent virüsün reaktivasyonu ile olduğu moleküler çalışmalar ile gösterilmiştir (47).

Günümüzde virolojik ve serolojik yöntemlerle gebelerde bulunan latent CMV'nin reaktivasyonla hastalık oluşturup oluşturmayacağını veya gebelik sırasında gelişen reaktivasyonun intrauterin geçişe neden olup olmayacağını öngörmek mümkün değildir. Her ne kadar reaktivasyona bağlı olarak gebelik sırasında ve sonrasında vücut salgılarında virüs ekskresyonunun devam ettiği gösterilse bile bunun intrauterin enfeksiyon gelişme riskinin belirlenmesinde iyi bir gösterge olmadığı bilinmektedir.

2.8. Konjenital CMV Enfeksiyonu

Konjenital enfeksiyon, CMV virüsünün transplasental geçişi ile oluşur. Konjenital CMV enfeksiyon sıklığı toplumdan topluma büyük oranda değişmektedir. Yapılan çalışmalarda, ABD'de konjenital CMV enfeksiyonu insidansının %0,2–2,2 (ortalama % 1), Avrupa'da ise %0,15–2 arasında değiştiği

bildirilmiştir (47). Avrupa'da yapılan çalışmalardaki veriler, alınan gebe sayısının az olması, önceden seropozitif gebelerin çalışmaya alınmaması veya sadece semptomatik infeksiyonu olan çocukları kapsaması sebebi ile çok güvenilir değildir (47). Rakamsal verilerin yetersizliği nedeniyle ülkemizde konjenital CMV infeksiyon sıklığı hakkında fikir edinebilmek ne yazık ki mümkün değildir.

Bir çok kadın gebeliği sırasında CMV virusunu alabilir veya taşımakta olduğu virus reaktif olur. Fakat sadece küçük bir kısmında virus fetusa geçer ve bunlarında az bir kısmında akut veya uzun dönem morbidite görülür. Yaygın sitomegalik inklüzyon hastalık tablosu ise neredeyse her zaman primer maternal infeksiyon sonucu gelişir (33, 49, 50)

CMV insan vücuduna girdikten sonra çeşitli organlara mononükleer ve polimorfonükleer lökositlerle (PMNL) taşınır (24). Kesin olmamakla birlikte intrauterin infeksiyonun maternal viremi sonucu olduğu varsayılmaktadır. Maternal viremi sırasında plasental infeksiyon gelişir ve ardından hematojen yol ile virus fetusa geçer. Primer maternal infeksiyon sırasında neden bazı fetuslarda konjenital infeksiyon gelişip bazılarında gelişmediği tam olarak açıklanamamıştır. Ancak viral replikasyonun yüksek olduğu kadınların fetuslarında infeksiyon görülme olasılığının daha fazla olduğu öne sürülmüştür (51). Genellikle iyi çalışan bir plasental bariyerin fetal infeksiyonu önlediğinden bahsedilmektedir. CMV gestasyonun tüm dönemlerinde eşit şekilde ve transplasental olarak fetusa geçebilir. Ancak bazı yayınlarda gestasyonun ilk yarısında fetal infeksiyonun daha etkili ve ölümcül olduğu öne sürülmüştür (52).

Primer infeksiyonlarda rekürren infeksiyonlara göre virusun fetusa geçme riski daha yüksektir ve fetusta daha şiddetli hasarlanmaya yol açar. Gebelik sırasında görülen diğer intrauterin infeksiyonlarda olduğu gibi primer CMV infeksiyonu sırasında da plasenta doğal bir bariyer olarak görev yapar (33, 49). Ancak plasentanın nasıl bir koruma sağladığı tam olarak tanımlanamamıştır.

2.8.1. Klinik Bulgular

Primer maternal infeksiyon sonrasında intrauterin infeksiyon gelişme olasılığı %30-40'dır (53). Konjenital infekte olan infantların çoğunun (%85-90) doğumda semptomu olmadığı halde bunların uzun süreli takiplerinde %5-15'inde

sensörinöral işitme kaybı, psikomotor gelişme geriliği, optik atrofi gibi sekeler ortaya çıkmaktadır. İnfekte infantların %10-15'i ise doğumda semptomatiktir. Semptomatik bebeklerin %20-30'u sıklıkla yaygın damar içi koagülasyon bozukluğu hepatik yetersizlik veya bakteriyel süperinfeksiyon nedeni ile kaybedilir. Yaşayan semptomatik bebeklerin %90'ında sekel gelişirken, %10'u yaşamını sağlıklı biçimde sürdürür.

Rekürren maternal infeksiyonların %2'den (%0,2-1,8) daha azında konjenital infeksiyon gelişir (8, 10, 13-16). Bu bebeklerin %90'ı doğumda asemptomatiktir ancak %5-10'unda uzun dönemde bazı sekeler gelişir (53). Asemptomatik bebeklerin %90-95'i yaşamlarını sağlıklı biçimde sürdürür. Asemptomatik infantlarda görülen sekeler çoğunlukla yaşamın ilk iki yılı içinde ortaya çıkar ve sıklıkla tek veya her iki kulakta sensörinöral işitme kaybı şeklindedir (47, 53). Rekürren maternal infeksiyon sonrasında şiddetli infeksiyon görülme sıklığı ise %0-1'dir.

Eski çalışmalarda sadece semptomatik infeksiyonlar göz önüne alındığı için konjenital CMV infeksiyonunun nadir ancak ölümcül bir hastalık olduğu düşünülmüştür. Viral izolasyon gibi daha sensitif ve spesifik tanı yöntemlerinin kullanılmaya başlanması, semptomatik ve asemptomatik konjenital infeksiyonlu infantlarda prospektif çalışmaların yapılmasına izin vermiştir ve bu çalışmalar infeksiyonun klinik gidişinin aydınlatılmasında önemli rol oynamıştır.

Semptomatik İnfeksiyon

a. Akut Bulgular:

Klinik olarak bulgu veren hastalarda başta retiküloendotelial ve santral sinir sistemi olmak üzere işitme ve göz gibi bir çok organ etkilenir. Semptomatik infeksiyonu olan infantlarda en sık saptanan semptomlar hepatomegali, splenomegali, mikrosefali, sarılık ve peteşidir (54). Serebral kalsifikasyon, intrauterin gelişme geriliği (İUGG) ve prematürite diğer sık görülen bulgulardır (33, 49, 50, 55). Erkeklerde görülen inguinal herni, optik atrofinin eşlik ettiği korioretinit, hidrosefali, hemolitik anemi ve pnömoni ise daha nadir görülmektedir.

Hepatomegali

Hepatomegali semptomatik konjenital CMV infeksiyonu olan infantlarda yenidoğan döneminde en sık saptanan bulgudur (27). Genellikle karaciğer muayenede sağda kosta altında 4-7 cm ele gelir ve palpasyonda kenarı sert karakterdedir ve ağrısızdır. Karaciğer fonksiyon testleri çoğunlukla bozulmuştur fakat sıklıkla ciddi bir yükselme görülmez. Karaciğerdeki büyüklük bazı infantlarda ikinci ayın sonunda kaybolurken, bazılarında bir yıla kadar uzayabilir. Ancak karaciğerdeki belirgin büyüklüğün bir yıldan sonra da devam etmesi sitomegalik inklüzyon hastalığı için karakteristik değildir.

Splenomegali

Bütün konjenital infeksiyonlarda özellikle CMV infeksiyonunda dalakta hafif veya belirgin büyüme olur. Splenomegaliyle birlikte döküntü olabilir ve konjenital infeksiyonun tek bulgusu olarak da karşımıza çıkabilir (27, 55). Nadiren kosta kenarını 10-15 cm kadar geçen splenomegali görülebilir ve sıklıkla hepatomegaliden daha uzun süre devam eder.

Sarılık

Sarılık sitomegalik inklüzyon hastalığının sık görülen bulgularından bir tanesidir. Hiperbilirubineminin seyri birkaç şekilde olabilir. İlk gün serum bilirubin düzeyi yüksek iken muayenede sarılık saptanamayabilir ancak daha sonra bilirubin değeri giderek artar ve sarılıkta belirgin hale gelir. Serum bilirubin düzeylerinde doğumdan sonraki ilk haftalarda belirgin dalgalanmalar olabilir (27). Hiperbilirubinemi bazı hastalarda ilk gün başlayıp ilk haftanın sonuna doğru kaybolur ancak sıklıkla fizyolojik sarılıktan daha uzun sürer. Nadiren erken infant döneminde bilirubin düzeyleri 3 ay süre ile belirgin yüksek kalabilir.

Bilirubinın direkt ve indirekt komponentinin her ikisi de yüksektir. Karakteristik olarak ilk 5 günden sonra direkt bilirubin içeriği artar ve total bilirubin değerinin % 50'sine kadar çıkabilir. İndirekt bilirubin içeriği nadiren kan değişimini gerektirecek düzeylere ulaşabilir.

Peteşi ve Purpura

CMV'nin kemik iliğinde megakaryositler üzerine direkt etkisi ile trombositopeni ve buna bağlı olarak da lokal veya yaygın peteşiyal tarzda döküntü görülebilir (56). Döküntüler çoğunlukla toplu iğne başı büyüklüğünde peteşiler tarzında iken bazen purpura şeklinde olabilir. Ancak CMV'de görülen purpuralar rubella sendromundakiler kadar geniş tabanlı değildir.

Peteşiler doğumda bulunabildiği gibi genellikle doğumdan sonraki birkaç saat içinde ortaya çıkar ve 48 saat içinde kaybolur. Peteşiler çoğunlukla karaciğer ve dalakta büyüme ile birlikte görülürken nadiren CMV infeksiyonunun tek bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Ağlama, öksürme, turnike uygulaması, lomber ponksiyon ve tekrarlayan travmalara bağlı olarak aylarca sürebilir. Bazı infantların peteşi tarzındaki döküntüleri ile trombosit sayıları arasında ilişki bulunamamıştır.

Mikrosefali

Baş çevresinin 5. persantilin altında olması çoğunlukla mikrosefali olarak tanımlanır. Medearis (57) 1964 yılında sitomegalik inklüzyon hastalığı olan 17 bebeğin 14'ünde mikrosefali saptamıştır. Bir çalışmada ise doğumda semptomatik konjenital CMV infeksiyonu olan 106 bebeğin %53'ünde mikrosefali bulunmuştur (55). Eğer intrakranial kalsifikasyon varsa hemen her zaman beyin büyümesinde de bozulma vardır. Bazen mikrosefaliyi 4. ventrikülde obstrüksiyon ardından da hidrosefali izler. Infantlarda intrakranial kalsifikasyon varlığı, gelişecek orta derecede veya şiddetli mental retardasyonun bir göstergesidir.

İntrauterin Gelişme Geriliği

İntrauterin gelişme geriliği konjenital infeksiyonlara bağlı olarak sık görülen bir patolojidir. Konjenital CMV'li olgularda İUGG çoğunlukla hafiftir ancak nadiren şiddetli bir şekilde de olabilmektedir. Semptomatik konjenital infeksiyonlu 106 infantı kapsayan bir çalışmada hastaların % 50'sinde İUGG, %30'unda ise prematürite saptanmıştır (55). Asemptomatik konjenital CMV infeksiyonunda ise genellikle İUGG ve prematürite görülmez.

Pnömoni

CMV'ye bağlı pnömoni genellikle renal transplantasyondan ve kemik iliği naklinden sonra ortaya çıkan klinik bir tablodur. Konjenital infeksiyonlu yenidoğanlarda sık görülmemekte ve şiddetli etkilenen vakalar göz önünde bulundurulsa bile konjenital infekte infantların %1'inden daha azında diffüz interstisyel pnömoni gelişmektedir. Perinatal dönemde CMV'yi alan infantlarda pnömoni gelişme olasılığı intrauterin dönemde almış olan infantlara göre daha yüksektir.

b. Semptomatik İnfeksiyonda Sekeller

Diş Bozuklukları

Konjenital CMV infeksiyonlarında süt dişlerinin gelişiminin etkilenmesine bağlı olarak diş minesi bozuklukları görülebilir (59). Diş bozuklukları semptomatik infeksiyonu olan çocuklarda asemptomatik olanlara göre daha fazladır. Dişlerin neredeyse tamamında klinik olarak sarımtırak renk değişiklikleri ve çentiklenmeler görülür. Etkilenen dişler dökülmeye eğilimlidir. Yapılan bir çalışmada semptomatik CMV infeksiyonu ile doğan 92 çocuğun %27'sinde, subklinik infeksiyon ile doğan 267 çocuğun %4'ünde diş minesi bozuklukları saptanmıştır (59). Benzer bozukluklar kalıcı dişlerde de olabilmesine rağmen süt dişlerinde olduğu kadar şiddetli değildir.

Sensörinöral İşitme Kayıpları

Sensörinöral işitme kaybı, konjenital CMV infeksiyonunun neden olduğu sekeller arasında en sık rastlananağıdır. İlk kez semptomatik infeksiyonlu çocuklarda dikkati çekmiştir ancak sonradan CMV'nin subklinik infeksiyonlarının da sensörinöral işitme kaybına yol açtığı görülmüştür (59). Günümüzde özellikle gelişmiş ülkelerde CMV'nin çocuklarda sağlığın en önemli nedenlerinden biri olduğu düşünülmektedir.

CMV'nin iç kulakta reissner membranı, stria vaskularis ve semisirküler kanallarda veya korti organı ile 8. sinirde sitopatolojiye neden olduğu gösterilmiştir (59). Viral antijenlere karşı oluşan inflamatuvar yanıtın, iç kulakta immün hasarlanmaya neden olarak işitme bozukluğunun oluşmasında rol

oynadığı da ileri sürülmüştür. Genellikle semptomatik infeksiyonu olan hastalarda işitme yetersizliğinin sıklığı ve şiddeti daha fazladır. Ancak fulminan konjenital infeksiyondan ölen bir infantta iç kulağın CMV'den etkilenmediği gösterilmiştir (59). Yaşamın ilk aylarında işitmenin değerlendirilmesindeki teknik güçlükler nedeniyle konjenital CMV infeksiyonu olan infantlarda işitmenin etkilenip etkilenmediğini söylemek zordur.

Mental ve Motor Retardasyon

Semptomatik konjenital CMV infeksiyonu olan infantların yaşamlarını normal işitme ve zeka düzeyleri ile sürdürme olasılıkları düşüktür (54, 55, 57). Semptomatik CMV infeksiyonu olan hastaların neredeyse %90'ında bir veya daha fazla sekel geliştiği görülmüştür. Mikrosefalinin sıklıkla eşlik ettiği nörolojik bir komplikasyon olan mental-motor retardasyon hastaların %70'inde, ilerleyici tipte sensörinöral işitme kaybı %80'inde, optik atrofi veya korioretinit ise %20'sinde görülür.

Convoy et al. (60); yaşayan 32 semptomatik CMV infeksiyonlu çocuğu 19 ay ile 17 yıl arasında değişen süreler ile izlediklerinde, bu çocukların %60'ında işitme kaybı, %34'ünde mikrosefali, %47'sinde nörolojik bozukluk, %41'inde ise mental retardasyon (IQ<70) geliştiğini görmüşler ve doğumda saptanan mikrosefali ile nörolojik bozukluk ve oküler hasar gelişimi arasında ilişki olduğunu saptamışlardır. Çoklu regresyon analizlerinde nörolojik sekel ve zayıf entelektüel kapasite ile oküler lezyonlar arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür.

Bir çalışmada, beyin tomografisinde (BT) patolojik bulgusu olan yenidoğanların yaklaşık %90'ında en az bir sekel geliştiği görülmüş ve BT'de ilk ay içinde saptanan patolojik bulguların kötü nörogelişimsel gidişin en iyi göstergesi olduğu ileri sürülmüştür. Semptomatik konjenital infeksiyonlu infantların %70'inin BT'sinde intrakranial kalsifikasyonlar görülmüş ve normal BT'ye sahip olan çocukların sadece birisinin IQ'su 70'in altında bulunmuştur (61). Sonuçta semptomatik CMV infeksiyonu olup yaşayan infantların %90-95'inde sonradan hafif veya şiddetli derecede geç dönem komplikasyonlar görülmektedir.

Görme Bozuklukları

CMV infeksiyonunda göz ile ilişkili başlıca bozukluk strabismus ve optik atrofinin eşlik ettiği korioretinittir (27, 55) Yaygın sitomegalik hastalıkla ilişkili olarak mikroftalmi, katarakt, retinal nekroz, retinada kalsifikasyon, körlük ve optik diskte malformasyonlar tanımlanmıştır. Korioretinit semptomatik konjenital infeksiyonlu doğan infantların %14'ünde görülür (55). Semptomatik konjenital CMV infeksiyonunda korioretinit, konjenital toksoplazmaya göre daha az sıklıkta görülse de, lezyonlara CMV'nin mi yoksa toksoplazmanın mı yol açtığı yerleşim yeri ve görünüm olarak ayırt edilemez (59). CMV ve toksoplazmanın her ikisi de santral retinal lezyonlara neden olabilir

c. Semptomatik İnfeksiyonda Prognoz

Şiddetli etkilenen infantlar arasında mortalite oranı %30'dan daha yüksek olabilir (40) Ölümler multiorgan yetmezliği, şiddetli karaciğer yetersizliği, kanama, yaygın intravasküler koagülasyon bozukluğu ve ikincil bakteriyel infeksiyonlara bağlı olarak sıklıkla yenidoğan döneminde görülür 1-12 ay içinde görülen ölümler sıklıkla ilerleyici karaciğer hastalığına bağlı iken, birinci yıldan sonra en önemli mortalite nedeni şiddetli nörolojik sekellere sekonder gelişen malnütrüsyon, aspirasyon pnömonisi ve infeksiyonlardır.

Asemptomatik İnfeksiyon

Konjenital CMV infeksiyonlu yenidoğanların neredeyse %90'ı asemptomatiktir ve bu bebeklerin uzun dönem takip sonuçlarında oldukça iyidir. Asemptomatik infantların %10-15'i genellikle ilk bir yıl içerisinde ortaya çıkan sensörinöral işitme kaybı, mikrosefali, motor bozukluk (spastik dipleji veya tetrapleji), mental retardasyon, korioretinit gibi birçok gelişimsel bozukluk açısından risk altındadır (59). Subklinik infeksiyon ile doğan çocuklarda geç dönemde görülen en önemli sekel sensoranöral işitme kaybıdır

Konjenital CMV infeksiyonunda, işitme kaybı geç ortaya çıkan bir sekeldir. Çocukların küçük bir kısmında ilerleyici tiptedir ve dalgalanmalar gösterir. Doğumdan sonraki ilk günlerde gelişen veya ilk yıl içinde çıkan işitme

bozukluğu geri dönmez. Bu nedenle risk altındaki çocukların ardışık odyometrik ölçümlerle dikkatli şekilde izlenmeleri gerekmektedir

Asemptomatik infeksiyonu olan çocuklarda, öğrenme ve davranış problemleri gibi beyin hasarlanmasının hafif bulgularının hangi sıklıkta ortaya çıkacağı bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada işitme bozukluğu olmayan okul çağındaki 18 asemptomatik CMV infeksiyonlu çocuk ile cins, ırk, okul derecesi, sosyoekonomik düzeyleri benzer olan kontrol grupundaki çocuklar karşılaştırılmış ve entelektüel kapasite, öğrenme güçlüğü, başarı düzeyi açısından iki grup arasında fark olmadığı gösterilmiştir (62). Bu sonuçlar, işitme kaybı olmayan asemptomatik infeksiyonlu infantarda mental retardasyon gelişme riski genel popülasyondan farklı değildir şeklinde yorumlanmıştır

2.9. Tanı Yöntemleri

CMV infeksiyonunun tanısı tek başına klinik bulgularla konulamamaktadır, bu nedenle şüpheli vakalar laboratuvar tetkikleri ile doğrulanmalıdır. Klinik olarak şu durumlarda CMV infeksiyonundan şüphelenilmelidir:

- 1- Mikrosefali, hepatit, splenomegali ve purpura gibi konjenital infeksiyon bulguları olan yenidoğanlar.
- 2- Gebelik sırasında mononükleoz benzeri hastalık geçirenler
- 3- Seronegatif olup gebelik sırasında serokonversiyon gelişen kadınlar
- 4- Ateş, pnömoni, hepatit, retinit ve gastroenterit gibi klinik belirtileri olan immünkompromise konaklar (24, 25).

Tanıda kullanılan başlıca yöntemler şunlardır (24, 25, 28, 29).

1. Histoloji ve eksfoliyatif sitoloji
2. Elektron mikroskopisi (EM)
3. Hücre kültürleri
 - a. Konvansiyonel hücre kültürleri
 - b. Hızlı hücre kültürleri
4. Antijenemi testi
5. Nükleik asit saptama yöntemleri
 - a. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

b. Hibridizasyon

6. Seroloji

2.9.1. Histoloji ve eksfoliyatif sitoloji

CMV enfeksiyonunun tanısı uzun yıllar otopsilerde karakteristik inklüzyon cisimlerinin gösterilmesi ile konulmuştur. Herhangi bir dokudan alınan örneklerin Giemsa, Papanicolou, Hematoksilen-eozin, Wright gibi boyalarla boyanmasıyla tipik inklüzyon cisimleri gösterilebilmektedir (24, 63). Histolojik tanının sensitivitesi virus izolasyonundan 2-6 kat daha azdır. İntranükleer inklüzyon oluşturan viruslar arasında diğer herpesvirusler ve adenovirusların da bulunması histolojik tanının spesifitesini azaltmaktadır. Ancak histolojik değerlendirmeler konjenital CMV enfeksiyonu nedeni ile intrauterin dönemde kaybedilen bebeklerin patolojik tanısında değerli bir yöntemdir. CMV morfolojik değişikliklere yol açmadan da dokuları infekte edebildiği için tipik sitomegalik hücrelerin görülmemesi CMV enfeksiyonu ihtimalini ortadan kaldırmamaktadır. (24, 28, 29, 63).

Eksfoliyatif sitolojik testler (EST) kullanılarak idrar, tükürük, anne sütü, servikal sekresyonlar ve infekte dokulardan hazırlanan sürüntü (değdirme) preparatlarında inklüzyon içeren hücreler gösterilebilir. Bu metodun spesifitesi histolojik incelemelere yakın iken, sensitivitesi düşüktür ve EST ile semptomatik konjenital CMV enfeksiyonlu vakaların sadece %25-50'sinin tanısı konulabilmektedir (29, 63).

2.9.2. Elektron mikroskopu (EM)

Konjenital enfeksiyonlu infantların idrar ve tükürüklerinden alınan örneklerde CMV'nin tespiti için elektron mikroskopisinin pseudoreplika metodu kullanılır. EM'nin en avantajlı yanı sonucun kısa sürede alınmasıdır. Bu metodun sensitivitesi virusun izolasyonu ile kıyaslandığında %95 gibi yüksek bir oran bulunmuştur. Ancak Herpes simpleks ve diğer herpes viruslarla karıştırılabilmesi bu metodun spesifitesini azaltmaktadır.

2.9.3 Hücre kültürleri

Virus izolasyonu, CMV infeksiyonunun tanısında en güvenilir ve en spesifik metoddur. CMV infeksiyonunun tanısında "altın standart" olarak kullanılan yöntemdir. İdrarla CMV ekskresyonu yüksek olduğu için en çok kullanılan örnek idrardır. Virus izolasyonunda, idrar en çok tercih edilen örnek olsa da tükürük, BOS (beyin omirilik sıvısı), boğaz sürüntüsü, lökositler, servikal sekresyon, semen, anne sütü, göz yaşı, amniyon sıvısı, otopsi dokuları ve biopsi örnekleri de kullanılabilir (24).

CMV'nin üretilmesi için özel hücre dizileri gerekmektedir. En iyi insan embriyosu akciğer fibroblast hücrelerinde üreyebildiği gösterilmiştir. Bu amaçla kullanılan diğer hücre kültürleri; sünet derisinden hazırlanan kültürler ve insan fetal akciğer hücrelerinin seri pasajlarından hazırlanmış WI-38, MRC-5, IMR-90 gibi diploid hücre kültürleridir.

a. Konvansiyonel Hücre Kültürleri

Alınan örnekler fibroblast hücre kültürüne inoküle edilir. Tanı, virüs inoküle edildikten sonra üreme döneminde iken meydana getirdiği sitopatik etkinin ve tipik floresansın gösterilmesi ile konulur. Sitopatik değişikliklerin oluşma süresi inokulum içindeki virus miktarına bağlı olup birkaç gün ile birkaç hafta arasında değişmektedir. Konjenital infeksiyonu olan bir yenidoğanın idrarının inoküle edildiği kültürlerde sitopatik etki 24 saat içinde gelişebilmektedir. Kültürdeki ilk sitopatik değişiklikler küçük odaklar halinde şişmiş veya yuvarlaklaşmış hücre toplulukları olup bunlar boyandığında büyük, eozinofilik inklüzyon cisimleri gözlenir.

b. Hızlı hücre kültürleri

Virus izolasyonu, tanı yöntemleri arasında en değerli yöntem olarak kullanılmakta ise de konvansiyonel hücre kültürlerinde virusun üremesi uzun zaman almaktadır. Bu nedenle daha kısa sürede sonuç verebilen tanı yöntemleri araştırılmış ve **Shell-vial** yöntemi gibi hızlı hücre kültür yöntemleri geliştirilmiştir (29). Yöntemin inokülasyon aşaması santrifügasyon ile güçlendirildiği için "santrifügasyon hücre kültürleri" de denilmektedir. Teknik,

düşük hızda santrifügasyondan sonra hücre kültürlerinde virusun üretilmesi temeline dayanmaktadır (4, 29).

Bu tekniğin sensitivitesi %75 ile %100 arasında değişmektedir. Sensitivite; örneğin türüne, miktarına, örnekteki virusun konsantrasyonuna, kullanılan Shell-vial'in sayısına, kuluçka süresine, kullanılan monoklonal antikorlara ve kültürdeki hücrelerin yaşına bağlıdır (63).

2.9.4. Antijenemi testi

Son yıllarda geliştirilen antijenemi testi, kullanımı nispeten kolay, sensitivite ve spesifitesi %80'in üzerinde olduğu bildirilen ve standardizasyonu yapılmış hızlı tanı yöntemlerinden birisidir (29, 63). Periferal kanda PMNL nükleuslarında, CMV'nin tegüment proteini olan pp65'i saptamaya yönelik, kantitatif olarak sonuç alınan bir testtir (29). Antijenemi düzeyi sayılan 2×10^5 lökositte saptanan pp65 pozitif hücre sayısına göre; düşük, orta ve yüksek olarak gruplandırılmaktadır (Çizelge 2.9.1).

Çizelge 2.9.1. Antijenemi düzeyi

pp65 pozitif hücre sayısı / 2×10^5 PMNL	Antijenemi düzeyi
<10	Düşük
10 – 49	Orta
≥ 50	Yüksek

Antijenemi testi, semptomatik CMV enfeksiyonunun asemptomatik olandan ayırt edilmesinde yardımcı bir yöntemdir. Konjenital CMV enfeksiyonlu ve semptomları fazla olan bebeklerde antijenemi testinin pozitif olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, düşük düzeydeki antijeneminin asemptomatik enfeksiyonla, yüksek düzeydeki şiddetli antijeneminin ise semptomatik enfeksiyonla ilişkili olduğu konusunda görüş birliğine varılmıştır (29).

2.9.5. Nükleik Asit Saptama Yöntemleri

a. Polimeraz zincir reaksiyonu

PCR, CMV infeksiyonlarının tanısında son yıllarda en sık kullanılan moleküler metoddur (29). Bu yöntemde hastalara ait çeşitli örneklerde virusa ait DNA'nın çoğaltılarak saptanması amaçlanır. Klinik örneklerden amplifiye edilen CMV'ye ait DNA sıralarının restriksiyon analizi ile farklı CMV suşları ayırt edilebilir. Az miktardaki örnekte çalışılabilir olması ve örnekler uygun koşullarda saklandığı takdirde retrospektif tanı için kullanılabilmesi PCR'ın diğer bir avantajıdır (64).

Konjenital infeksiyonun prenatal tanısında kullanılan en güvenilir yöntem, virusun amniyon sıvısından izolasyonudur (65). Prenatal tanı için ise amniyon sıvısında PCR ile CMV DNA'nın gösterilmesinin oldukça spesifik ve sensitif bir yöntem olduğu bildirilmektedir (66, 67). Fetal diürezin başladığı 20-21. gestasyon haftalarından sonra infekte fetus amniyon sıvısı içine virus ekskrete ettiği için amniyon sıvısında viral DNA'nın aranmasının 20 gestasyon haftasından sonra yapılması önerilmektedir. Bu gestasyon haftasından önce amniyon sıvısında DNA aranması ile yanlış negatif sonuçlar elde edilebileceği bildirilmektedir (67).

Konjenital olarak infekte yenidoğanların kan, BOS, biopsi materyallerinde ve gütre kağıdına emdirilmiş kan örneklerinde PCR ile CMV DNA'nın gösterilmesi mümkündür (64). Perinatal dönemde gerek kan transfüzyonları ile gerekse infekte doğum kanalından veya postnatal dönemde anne sütünden virus kazanılabilir. Bu nedenle konjenital CMV infeksiyonunu, perinatal ve postnatal infeksiyonlardan ayırabilmek için örneklerden virusun izolasyonu doğumdan sonraki ilk iki hafta içinde yapılmalıdır. Yenidoğanların idrar ve tükürüğünde PCR ile CMV DNA başarılı şekilde gösterilmiştir (68, 69).

b. Hibridizasyon

Son birkaç yıldır bu amaçla Hybrid Capture Sistemi (HCS) kullanılmaktadır (29). Bu yöntemde periferal kandan elde edilen PMNL'ler ile çalışılmaktadır. HCS ile diğer tanı testlerini karşılaştıran çalışmalar yayınlandıkça, HCS'nin CMV infeksiyonlarının tanısında kullanılabilirliği daha

da netleşecektir. Bununla birlikte kantitatif sonuç vermesi, antiviral tedavinin monitörizasyonunda bu yöntemin kullanılabilirliğini düşündürmektedir.

2.9.6. Serolojik testler

CMV enfeksiyonunun tanısında, virus izolasyonu, viral antijenlerin ve nükleik asidin saptanması ve özgül antikorların araştırılmasına dayanan serolojik yöntemler kullanılmaktadır. CMV'nin serolojik tanısı için kullanılan değişik testler mevcuttur. Hangi testin yapılacağına karar verirken; hasta popülasyonu, testin maliyeti, gerektirdiği süre, ihtiyaç duyduğu ekipmanlar ve uygulanabilirliğinin kolaylığı göz önünde tutulmalıdır. Serolojik tanı yöntemlerinden günümüzde en yaygın kullanılanı enzim immün assay (EIA)'dir (Çizelge 2.9.2).

Bir mikroorganizma ile ilk karşılaşmayı takiben gelişen primer immün yanıtta, klasik olarak önce spesifik IgM, kısa bir süre sonra da spesifik IgG oluşmaktadır. Serumda spesifik IgM varlığının veya enfeksiyonun başlangıcında ve bundan iki hafta sonra alınan iki farklı serum örneğinde spesifik IgG titresinde en az dört kat artışın serolojik testlerle saptanmasının akut enfeksiyon lehine olduğu kabul edilmektedir. Bu değerlendirme, spesifik IgM'in spesifik IgG'den önce veya birlikte pozitifleştiği ve takip eden aylarda azalarak saptanamayacak düzeylere indiği durumlarda, yani tipik IgM yanıtı varlığında önem kazanır. Bununla birlikte mikrobiyal antijenlere karşı farklı IgM yanıtı da söz konusu olabilmektedir. Spesifik IgM, akut enfeksiyonda serumda beklenenden daha erken negatifleşebilmekte veya düşük titrede aylarca hatta yıllar boyunca saptanabilmektedir. Primer enfeksiyondan sonra, özgül IgM antikorlarının serumda ortalama 3-4 ay saptanabilir olmasına karşın, olguların %5'inde bu süre iki yıla kadar uzayabilmektedir. CMV IgM primer enfeksiyon dışında CMV'nin reaktivasyonu ve reenfeksiyonu sırasında da üretilebilmekte ve 6-9 ay süreyle serumda saptanabilmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı bir serum örneğinde spesifik IgM pozitifliği tespit edildiğinde akut enfeksiyon, persistan IgM veya reaktivasyon/reenfeksiyon şeklinde sekonder enfeksiyon varlığı yönünde karar verebilmek zordur. Spesifik IgM ile ilgili yukarıda belirtilen sorunlar, gerek serokonversiyonun gerekse spesifik IgG titresindeki artışın takibinin belirli bir

süreç gerektirmesi ve ayrıca serum örnekleri uygun zamanda alınmadığında bu yaklaşımların tanıya yardımcı olmamaları; özellikle gebelik ve immünyetmezlik gibi durumlarda primer ve rekürren infeksiyon varlığının ayırt edilmesinde erken tanıya yönelik, farklı ve güvenilir yeni test arayışlarını gündeme getirmiştir (70).

Çizelge 2.9.2. CMV tanısında kullanılan serolojik testler

Test **	Avantajları	Dezavantajları
EIA	Duyarlı,kolay, otomozisyona açık Ig izotipleri ayırd edilebilir	IgM(+): primer inf., reinfeksiyon veya reaktivasyon Yüksek duyarlılık nedeniyle uzamış IgM pozitifliği Çapraz reaksiyon (EBV, HHV-6, oto-ab) Antijenin lab suçundan eldesi nedeni ile yalancı negatiflik
KFT	Kantitatif antikor düzeyi Reaktivasyon tanısı için en kullanışlı yöntem	Genellikle IgG nin saptanması İki serum örneği ile izlem Saptanan antikorlar genellikle nötralizan değil Duyarlılık EIA ve IFA dan düşük
LA	Basit ve hızlı Hızlı donör tarama,epidemiyojik bilgi	Subjektif değerlendirme
IFA	Antijen olarak infekte fibroblast kültür kullanımı Oto-ab bağlı reaksiyonların değerlendirilebilmesi	Subjektif değerlendirme Floresan mikroskop gerekliliği
IHA	IgM saptama	Sensitif hücrelerinin stabilitesinin zayıflığı
Nötralizasyon	Viral gp'lere karşı antikor yanıtının saptanması Nötralizan ab ile vireminin engellenebilmesi	Uzun karışık yöntem Nötralizan antikorların infeksiyonun geç döneminde çıkması Standardizasyon sorunu

**EIA: Enzim Immün Assay, KFT: Kompleman Fiksasyon Testi, LA: Lateks Aglutinasyon, IFA: İndirekt Floresan Testi, IHA:İ ndirekt hemaglutinasyon

Gebelerde saptanan CMV-IgM pozitifliğinin primer infeksiyondan kaynaklandığını göstermek için yapılan IgG aviditesinin hesaplanması günümüzde en çok kabul gören yöntemdir. İmmünolojik olarak, primer infeksiyon sonrası oluşmaya başlayan spesifik IgG antikorlarının aviditelerinin, takip eden haftalar ve aylarda immün yanıtın matürasyonu ile arttığı bilinmektedir. Bir başka deyişle, primer immün yanıtın erken dönemlerinde düşük aviditeli, geç dönemlerinde ise yüksek aviditeli spesifik IgG antikorları mevcuttur. Reaktivasyon/reinfeksiyon gibi sekonder immün yanıt durumlarında da yine yüksek aviditeli antikorlar tabloya hakimdir. Bu durumda tek bir serum

örneğinde spesifik IgG aviditesinin hesaplanması infeksiyonun tanısına yardımcı olacak bir yaklaşımdır. Avidite testleri, bu amaca yönelik olarak geliştirilen ve ticari olarak kullanıma sunulmuş olan testlerdir (70).

CMV IgG avidite ölçümünün, primer CMV infeksiyonunun ayırt edilmesine yardımcı olduğu gösterilmiştir. Primer infeksiyondan sonraki ilk haftalarda avidite indeksi düşük bulunurken, 4-5. aylardan sonra avidite testinde giderek artış görülür (75). IgG avidite testi oldukça spesifik ve sensitif bir testir. Yapılan bir çalışmada IgG avidite testinin spesifitesi %100, sensitivitesi ise %94,3 bulunmuştur (71). Yüksek aviditeli bir olguda, infeksiyonun son 18-20 haftadan önce geçirildiği veya primer infeksiyon olmadığı söylenebilmektedir. CMV ile infekte olup da, bebeğine infeksiyon bulaştırmayan gebelerin önemli bir bölümünde yüksek aviditeli antikorlar saptanmaktadır.

2.10. Tedavi

Bir guanozin analogu olan Gansiklovir, insanlarda CMV hastalığının tedavisinde etkili olduğu gösterilip kullanılan ilk antiviral ajandır. Her ne kadar şimdiye kadar CMV infeksiyonu olan çocuklara uygulanan ortak bir tedavi protokolü geliştirilmiş olmasa da antiviral bir ajan olan gansiklovir, immün yetmezliği olan kişilerde CMV hastalığının tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Kontrollü çalışmalarda konjenital infeksiyon tedavisinde gansiklovirin etkinliği kanıtlanamamıştır. Ayrıca CMV infeksiyonlu infantlarda ortaya çıkan malformasyonları tedavi ile geri döndürmek mümkün olmadığı için, sadece aktif organ infeksiyonu olan bebeklerin tedavisinde önerilmektedir.

İmmün yetmezliği olan kişilerde CMV tedavisinde kullanılan bir diğer ilaç foskarnettir. Foskarnet viral DNA polimerazı inhibe ederek viral replikasyonu durdurur. Primer CMV infeksiyonu şüphesi olan gebe kadınlara gansiklovir ve foskarnet gibi antiviral tedaviler önerilmemektedir. Çünkü her iki ilaç da plasentayı geçmektedir ve güvenilirlikleri henüz gösterilmemiştir (25).

Semptomatik CMV infeksiyonlu infantlarda tedavi amaçlı gansiklovir kullanımı ile ilgili çok merkezli kontrollü çalışmalar yapılmıştır. Semptomatik infeksiyonu olan 47 infantın alındığı bir faz 2 çalışmasında, intravenöz olarak 6 hafta süreyle 8-12 mg/kg dozunda verilen gansiklovir tedavisi sırasında azalan

idrarla virus ekskresyonunun, tedavi kesildikten sonra tedavi öncesindeki düzeylere yeniden yükseldiği saptanmıştır. Tedavi alan hastalarda en sık görülen komplikasyonun nötropeni (16 hasta) olduğu belirtilmiştir. Ayrıca 2 hastada tam nötropeni, 6 hastada aspartat aminotransferaz artışı ve 3 hastada da direkt hiperbilirubinemi geliştiği saptanmıştır. Bu çalışmada klinik olarak en önemli gözlem 30 infantın 5'inde (%16) işitme bozukluğunun ilerlemesinde duraklamanın olmasıdır. Hastaların 6 ay ve daha uzun süreli izlemlerinde ise gansiklovir tedavisinin etkin olduğu öne sürülmüştür (72).

2.11. Korunma

CMV çoğunlukla iyi bulaşan bir ajan değildir. Bulaş için infekte materyaller yani virus içeren sekresyonlarla direkt temas gerekmektedir. CMV enfeksiyonunun profilaksisinde birkaç yöntem dışında ne yazık ki etkili bir profilaksi metodu bulunmamaktadır. Doğum öncesi serviks veya idrardan CMV izole edilmesi, sezeryan için bir endikasyon değildir. Zamanında doğan bebekler anne sütü ile CMV'yi aldıklarında hastalık gelişmemektedir. Ancak prematürel ve immün yetmezliği olan seronegatif yenidoğanlar CMV enfeksiyonu yönünden büyük risk altında kalmaktadır. Zamanında doğan sağlıklı bebeklerde CMV enfeksiyonunun bulaşma riski göz ardı edilmeli ve anne sütünün alınması kısıtlanmamalıdır (24, 28). Bağışlanmış insan sütünü pastörize etmek ya da dondurmak CMV'nin bulaşma olasılığını azaltabilir. CMV antikoru negatif annelerin bebekleri için bağışlanmış taze süt gerektiğinde, CMV negatif kadınların sütü alınmalıdır.

Bebeklerden hemşirelere ve hastane personeline CMV bulaşma riski düşüktür. Hastanelerde çalışan gebe personellerde CMV enfeksiyon riskinde artış görülmemektedir. Çalışanların uzaklaştırılması ya da kontrol edilmesi tavsiye edilmemektedir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda CMV enfeksiyonunun esas kaynağı seksüel temas ve CMV ekskrete eden çocuklardır. Korunma diğer seksüel geçiş gösteren enfeksiyonlarda olduğu gibidir. Kreşe giden infekte çocukların gebe anneleri büyük risk altındadır. Hastane personelinin ve annelerin el yıkamaya dikkat etmesi ve basit hijyenik önlemler alması önerilmektedir.

Pasif immüno profilaksi için nötralizan antikor titreleri bilinen çok sayıda hazır intravenöz immünglobülin (IVIG) preparatları vardır. Bu preparatlar CMV ile temas etmiş gebe kadınlarda kullanılabilir, ancak koruyuculuğu belli değildir. Primer infeksiyon riski bulunan tüm seronegatif hastalarda CMV hiperimmünglobulini ile yapılan pasif immüno profilaksi etkili olmaktadır (24, 25). Organ ve doku nakli yapılan seronegatif çocukları CMV infeksiyonuna karşı korumak için geliştirilen anti-CMV Ig'nin (CMV IVIG) konjenital infeksiyona karşı koruyuculuğu ile ilgili çalışmalar ve bilgiler yetersizdir.

İnsan CMV'sinin bir çok özelliği etkili bir aşı geliştirilmesi için uygun gözükmemektedir. Replikasyonu uzun sürdüğü için hastalığın oluşmasından önce bağışıklık sağlanabilir. Suşlar arasında farklılıklar olsada, immüno lojik olarak etkin ortak antijenler vardır. Ayrıca infeksiyon yaygın olduğundan, aşı sonrası rapel etkisi mümkündür. Canlı attenue virus aşuları için iki CMV laboratuvar suşu kullanılmıştır. Bunlar; AD 169, Towne suşlarıdır (73)

Towne suşu ile yapılan çalışmalarda aşının organ transplantasyonu yapılan immün yetmezlikli kişilerde infeksiyon riskini azaltmadığı, ancak infeksiyonun şiddetini azalttığı görülmüştür (73). Ancak immünitesi normal olan kişilerde etkinliği konusunda bilgiler yetersizdir. CMV aşılmasında iki büyük problem bulunmaktadır. Birincisi kızamık ve poliovirustan farklı olarak CMV bir kere uygulandığında virus konakta persiste hale gelerek latensi oluşturup sonradan reaktivasyona neden olabilmektedir. İkincisi ise CMV'nin potansiyel bir onkojen olmasıdır. Replike olan bir virusun konjenital infeksiyonu önlemek için kullanılmasına cesaret edilmesi zordur ve bu nedenle subunit aşı geliştirme çalışmalarına hız verilmiştir. Bu aşularla ortaya çıkan bağışıklığın değerlendirilmesi zordur. Çünkü hastalık genellikle subklinitir ve klinik etkinlik için kriter belirlenememektedir. Ancak konjenital infeksiyon için transplant alıcılarına ve immün yetmezlikli hastalara göre daha düşük düzeyde immünite yeterli olabilir ve bu durum konjenital infeksiyon için bir avantaj kabul edilebilir (73).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2002 – Mayıs 2003 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinde takip edilen ve gebeliğinin 8-20. gestasyon haftaları arasında olan tüm gebe kadınlar çalışmaya alındı.

3.1. Maternal CMV İnfeksiyonunun Gösterilmesi

Maternal CMV infeksiyonunun serolojik tanısının konulması ve gebelerde CMV seropozitivitesinin belirlenmesi amacıyla çalışmaya alınan tüm gebelerden 8-20. gestasyon haftaları arasında alınan serumlarda CMV spesifik IgM ve IgG tipindeki antikorların varlığı araştırıldı.

CMV Serolojisi: CMV spesifik IgM ve IgG tayini mikroELISA yöntemi (RADIM, Italy) ile çalışıldı. Üretici firmanın önerilerine göre cut-off (eşik) değeri hesaplandıktan sonra bu değerin \pm %10 sınırları arasında kalan sonuçlar tekrarlandı, %10'un üstündeki sonuçlar pozitif, %10'un altındaki sonuçlar ise negatif olarak kabul edildi.

Gebeler, CMV spesifik IgM ve IgG antikor varlığına göre üç gruba ayrıldılar:

1. IgM (-), IgG (+) olan gebeler seropozitif olarak kabul edildiler.
2. IgM (-), IgG (-) olan gebeler seronegatif olarak kabul edildiler ve bu gebelerde üçüncü trimestırda veya doğumdan sonra serokonversiyon gelişimi açısından yeniden IgM ve IgG düzeyleri çalışıldı.
3. IgM (+), IgG (-) olan gebeler ile IgM (+), IgG (+) saptanan gebelerin CMV infeksiyonu geçirmekte oldukları kabul edildi.

Çalışmada IgM (+), IgG (-) saptanan gebelerin primer maternal CMV infeksiyonu geçirdiği kabul edildi. IgM (+), IgG (+) saptanan gebelerde primer ve rekürren maternal infeksiyon ayırımı, CMV IgG avidite testi ile yapıldı.

CMV Avidite Testi: Antikor aviditesi ticari bir kit kullanılarak (RADIM, Italy) üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı. Avidite indeksi %35' in altında ise düşük aviditeli, %35 – 45 arasında ise orta aviditeli, %45' in üzerinde ise yüksek aviditeli CMV IgG varlığı olduğu kabul edildi.

IgM pozitif, düşük IgG avidite indeksine sahip olan gebeler primer maternal infeksiyon ve IgM pozitif, yüksek IgG avidite indeksine sahip olan gebeler ise rekürren maternal infeksiyon geçirenler olarak alt gruplara ayrıldılar. Orta avidite indeksine sahip gebeler geçirmekte oldukları infeksiyon tipinin ayırımı yapılamadığı için tanımlanamayan grup olarak kabul edildiler. Maternal CMV infeksiyonu saptanan gebeler prospektif olarak izlendi ve prenatal tanı amaçlı testler uygulandı.

3.2. Prenatal Tanı

Primer infeksiyonu olan ve tanımlanamayan grupta yer alan tüm gebelere invazif (amniyosentez) ve noninvazif (ultrason muayenesi) prenatal tanı yöntemlerinin her ikisi de uygulandı. Primer infeksiyonu olan ve tanımlanamayan grupta yer alan kadınlar konjenital CMV infeksiyonu ve prenatal tanı amaçlı amniyosentez hakkında bilgilendirildi. Primer infeksiyonu ve tanımlanamayan infeksiyonu olan gebelerin onaylarının alınmasının ardından, gebeliğin 21-23 haftaları arasında ultrason (USG) eşliğinde transabdominal yolla amniyon sıvısından 20 ml örnek alındı. Alınan amniyon sıvısında kantitatif PCR (qPCR) yöntemiyle CMV DNA varlığı araştırıldı. Fetal diürezin başladığı 20-21 gestasyon haftalarından sonra infekte fetus amniyon sıvısı içine virus ekskrete ettiği için amniyon sıvısında viral DNA aranmasının 20 gestasyon haftasından sonra yapılması önerilmektedir (67).

CMV DNA Kantitatif PCR: Gebelerden amniyosentez yoluyla elde edilen amniyon sıvısı örneklerinde çalışıldı. DNA ekstraksiyonu, amplifikasyon ve saptama için CMV MONITOR testi (Roche Diagnostics, Branchburg, NJ, ABD.) kullanıldı ve ekstraksiyon sonrasındaki basamaklar COBAS AMPLICOR (Roche Diagnostics, Branchburg, NJ, ABD.) cihazında otomatik olarak gerçekleştirildi. Testin duyarlılık alt sınırı olan 400 kopya/ml ve üzerindeki değerler pozitif olarak kaydedildi.

Primer maternal infeksiyonu saptanan gebeler amniyosentez uygulamasının ardından USG muayeneleri ile takip edildiler. Fetüslerin USG muayenesinde İUGG, mikrosefali, intrakranial kalsifikasyon, ventrikülomegali, hepatosplenomegali, karaciğerde kalsifikasyon, bağırsaklarda ödem, asit, plevral efüzyon varlığı araştırıldı.

Rekürren maternal infeksiyonu olan gebeler ise, amniyosentez uygulanması sonucunda hesaplanan fetal kayıp riski rekürren infeksiyona bağlı fetal hasarlanma riskini aşabileceğinden dolayı amniyosentez yapılmaksızın aylık USG muayeneleri ile takip edildi.

3.3. Konjenital CMV İnfeksiyonunun Tanısı

Maternal CMV infeksiyonu saptanan gebelerin bebeklerinden doğumdan sonraki ilk iki hafta içinde alınan kan örneklerinden ayrılan serumda mikroELISA yöntemi ile IgM, IgG düzeyi bakıldı. Bebeklere ait EDTA'lı kan örneklerinden ayrıştırılan plazma fraksiyonlarında CMV DNA qPCR ve periferik kan lökositlerinde CMV antijenemi testi çalışıldı

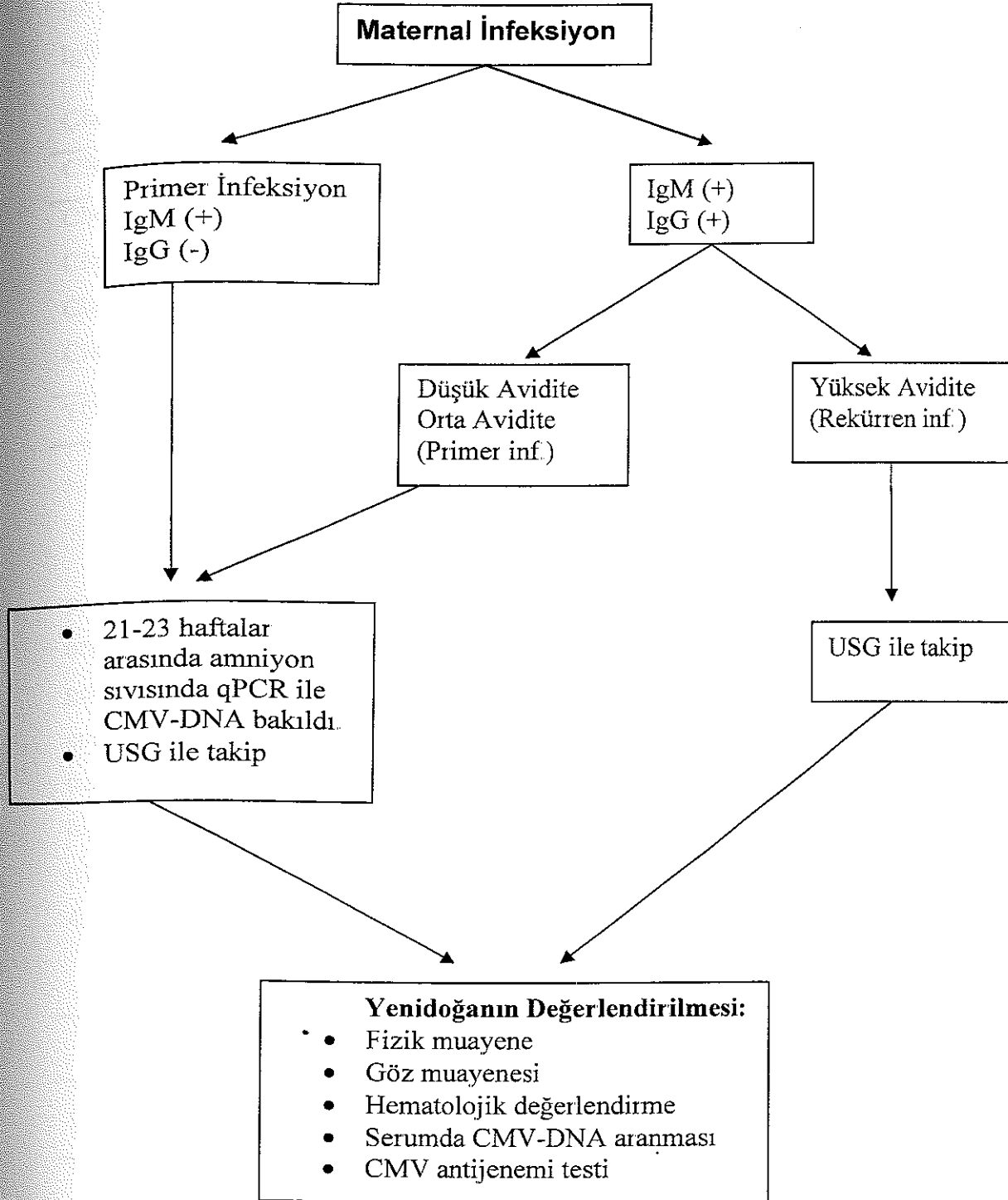
CMV Antijenemi Testi

Periferik kan lökositlerinde pp65 saptamaya yönelik 1C3+AYM1 monoklonal antikoları içeren immünfloresan yöntem (CINAKit, Rapid Antigenemia, Argene-Biosoft, FRANSA) ile çalışıldı. Kısaca; heparinli tüplere alınmış 2 ml kan örneklerinde eritrosit lizis solüsyonu ile direkt lizis yapılarak periferik kan lökositleri ayrıştırıldı. Lökosit sayısı $2 \times 10^6/\text{ml}$ 'ye ayarlandıktan sonra 2×10^5 lökosit (100 ml) alınarak sitosantrifüjde (Statspin Cytofuge 2, Norwood, ABD.) 900 rpm devirde üç dakika santrifüj edildi. Formaldehid ile fiksasyon, Nonidet P-40 ile permeabilizasyon işlemlerinden sonra, preparatlar kurutulmadan, önce 1C3+AYM primer antikoları, ardından da floresanla konjuge sekonder antikolarla boyandı. Her hasta için iki sitospin preparatı hazırlanarak floresan mikroskopta (Nikon, Labophot, Japonya) x20 ve x40 objektiflerle incelendi ve pozitif hücrelerin sayısı kaydedildi.

Bebeklerden ilk iki hafta içinde elde edilen kan örneklerinde çalışılan bu testler ile bebeklerde virusun varlığının gösterilmesi amaçlandı. Doğumdan sonra konjenital CMV infeksiyon bulgularının varlığı açısından detaylı olarak muayene

edildiler. Bebeklerin korioretinit taraması Göz Hastalıkları Anabilim Dalı doktorları tarafından yapıldı. Hematolojik olarak lökopeni ve trombositopeni varlığı araştırıldı.

Çizelge 3.1. Gebelerin takibinde izlenen yöntemin şematik olarak gösterilmesi:



4. BULGULAR

Ocak 2002 – Mayıs 2003 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran 1027 gebenin 1000 tanesinde CMV IgM (-), IgG (+), 15'inde IgM (-), IgG (-), 12'sinde ise IgM (+), IgG (+) saptanmıştır. Gebelerin hiç birinde IgM (+)'liği sırasında IgG (-)' liği saptanmamıştır (Çizelge 4.1.).

Çizelge 4.1. Gebelerde IgM ve IgG bulguları

CMV Antikorları	Gebe Sayısı	%
CMV IgM (-), IgG (+)	1000	97,3
CMV IgM (-), IgG (-)	15	1,46
CMV IgM (+), IgG (+)	12	1,16
CMV IgM (+), IgG (-)	0	0
TOPLAM	1027	100

4.1. Maternal Seroprevalans

Bu sonuçlara göre 1027 gebenin toplam 1012 tanesinde CMV IgG pozitifliği saptanmış ve hastanemize başvuran gebelerde CMV seroprevalans oranı %98,5 olarak bulunmuştur. 15 gebede ise CMV IgG negatif olup 1027 gebede CMV seronegativite oranı %1,46 olarak hesaplanmıştır. CMV IgG antikoru negatif olan (seronegatif) 15 gebenin 6 tanesine üçüncü trimesterde 4 tanesine ise doğumdan sonraki ilk hafta içinde yeniden IgG antikoru bakılmış ve hiç birinde IgG pozitifliği saptanmamıştır. Seronegatif olan diğer 5 gebe takipten çıkmış olduğu için bu hastalarda CMV IgG antikoru bakılamamıştır (Çizelge 4.2)

Çizelge 4.2. Takip edilen gebelerdeki seropozitivite ve seronegativite değerleri

	Pozitif (Seroprevalans)	Negatif (seronegativite)	Toplam
CMV IgG	1012 (% 98,5)	15 (% 1,46)	1027 (% 100)

4.2. Maternal İnfeksiyon

Çalışmaya alınan gebelerin 12 tanesinde CMV IgM ve IgG pozitifliği saptanarak maternal CMV infeksiyonu geçirdikleri tespit edilmiş ve maternal CMV infeksiyon prevalansı %1,16 bulunmuştur (Çizelge 4.3)

Çizelge 4.3. Takip edilen gebelerdeki maternal infeksiyon sıklığı

	Pozitif (Maternal infeksiyon)	Negatif	Toplam
CMV IgM	12 (%1,16)	1015 (%98,8)	1027 (%100)

Maternal CMV infeksiyonu geçirdiği saptanan 12 gebede infeksiyonun tipi CMV IgG avidite testi çalışılarak belirlenmiştir. 12 gebenin 3 tanesinde IgG antikorlarının düşük aviditeli oldukları ve primer maternal CMV infeksiyonu geçirdikleri saptanmıştır. 8 gebenin ise IgG antikorlarının yüksek aviditeli oldukları ve rekürren maternal CMV infeksiyonu geçirdikleri belirlenmiştir. Primer maternal CMV infeksiyon sıklığı %0,29, rekürren maternal CMV infeksiyon sıklığı ise %0,77 olarak hesaplanmıştır. Gebelerin bir tanesinde IgG antikorlarının orta aviditeli olduğu görülmüştür ve bu gebe de infeksiyonun tipi belirlenememiştir. Maternal CMV infeksiyonun avidite testine göre sınıflandırılması çizelge 4.4.'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.4. Maternal CMV infeksiyonunun avidite indeksine göre sınıflandırılması

	Olgular	Avidite İndeksi (%)	Gebe Sayısı (n=12)
Düşük Avidite (< %35)	1.	26	
(Primer Maternal İnfeksiyon)	2.	23	3
	3.	33	
Orta Avidite (% 35-45)			
(Tanımlanamamış Maternal İnfeksiyon)	4	42	1
	5.	100	
	6.	86	
	7.	56	
Yüksek Avidite (>%45)	8	100	8
(Rekürren Maternal İnfeksiyon)	9.	69	
	10.	67,7	
	11.	52,8	
	12	87	

4.3. Prenatal Tanı

Primer maternal infeksiyonu saptanan 3 gebe ve primer rekürren maternal infeksiyon ayıtımı yapılamayan 1 gebeye prenatal tanı amacıyla amniyosentez yapılması önerilmiştir. Bu hastaların tümü prenatal tanı amaçlı amniyosentez uygulamasını kabul etmiştir

Primer maternal infeksiyonu saptanan 3 gebeden birisinin 22. gestasyon haftasında amniyosentez ile alınan amniyon sıvısında qPCR yöntemi ile oldukça yüksek miktarda CMV DNA ($>3,26 \times 10^5$ kopya/ml) bulunmuştur. İntrauterin infeksiyonun belirlendiği bu fetusun 28. gestasyon haftasında yapılan rutin gebe muayenesinde yaşamadığı görülmüş ve gebelik sonlandırılmıştır. Primer maternal infeksiyonu olan diğer iki gebe ve maternal infeksiyonu saptanan ancak IgG antikorlarının orta aviditeli olması nedeniyle tiplendirilmesi yapılamayan

gebenin amniyon sıvısında CMV DNA saptanmamıştır. Bu üç kadın gebeliğini sağlıklı bir şekilde tamamlamıştır. İntrauterin infeksiyon saptanan gebede dahil olmak üzere bu 4 gebenin aylık rutin USG muayenelerinde konjenital infeksiyon ile uyumlu bulguya rastlanmamıştır. Gebelerde amniyosenteze bağlı herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir.

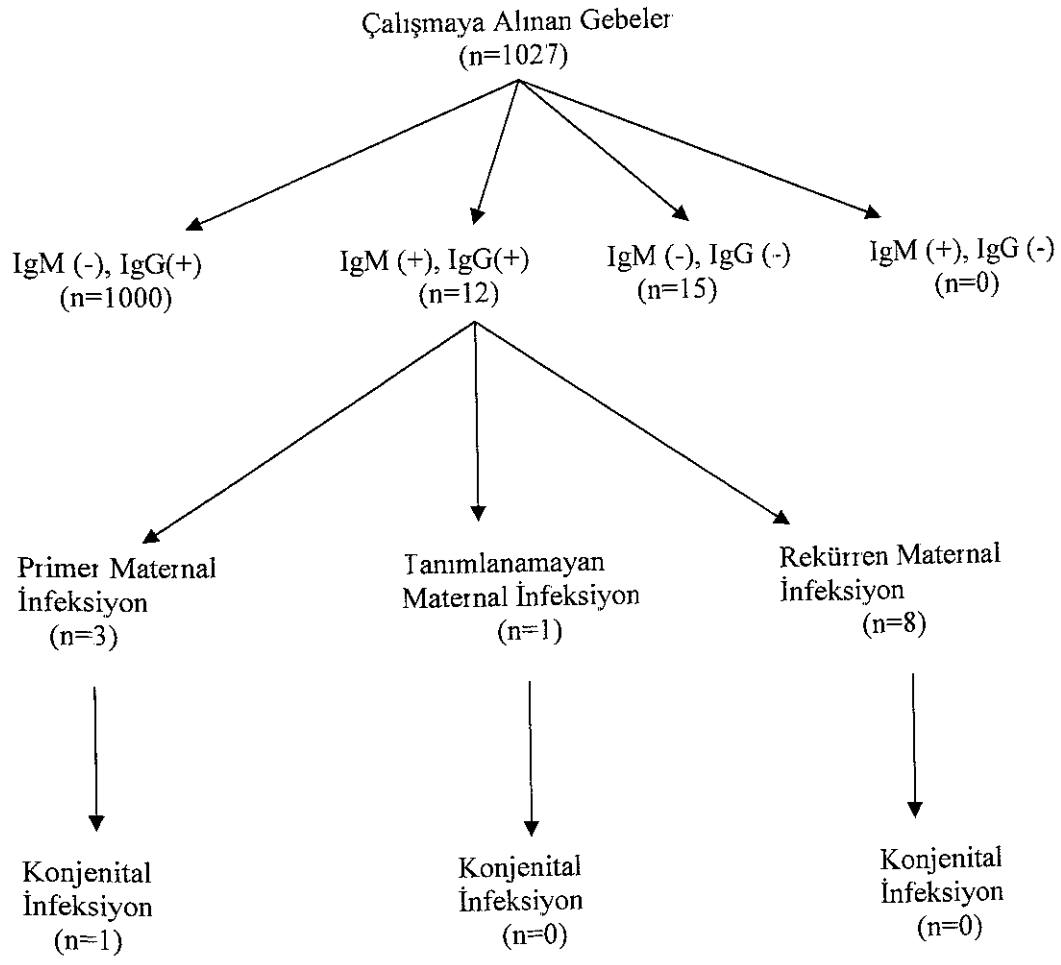
Rekürren maternal infeksiyonu olan ve aylık USG muayeneleri ile takip edilen 8 gebenin hepsi gebeliklerini sağlıklı bir biçimde tamamlamıştır. Yine bu kadınların rutin USG muayenelerinde de konjenital infeksiyon ile uyumlu olabilecek herhangi bir bulguya rastlanmamıştır.

4.4. Konjenital İnfeksiyon

Maternal CMV infeksiyonu olan ve gebeliğini sağlıklı bir biçimde tamamlayan 10 gebeden doğan (bir gebe takipten çıkmış, bir gebelik sonlandırılmış) bebeklerin hiç birinde doğumda konjenital CMV infeksiyonuna ait klinik ve hematolojik bulgu saptanmamıştır. 10 bebeğin hiç birinin ilk iki hafta içinde alınan serum örneklerinde CMV spesifik IgM pozitifliği bulunamamıştır. Konjenital CMV infeksiyonunu saptamaya yönelik olarak yine bu bebeklerin plazma örneklerinde PCR ile CMV DNA, periferik kan lökositlerinde CMV pp65 antijeni aranmış ve hepsinde negatif bulunmuştur. Adres değişikliği nedeniyle takipten çıkmış olan anneye ise doğumdan sonra telefonla ulaşılmış PCR ve antijenemi testleri yapılamamakla birlikte bebeğin dış merkezde yapılan kontrollerinin tamamen normal olduğu öğrenilmiştir.

Sonuç olarak bebekler açısından konjenital CMV infeksiyon sıklığı 1/1027 (%0,09) bulunmuş, primer maternal infeksiyon sonrasında intrauterin infeksiyon gelişme riski 1/3 (%33) olarak hesaplanmıştır. Rekürren maternal infeksiyonu olan gebelerden doğan bebeklerin hiçbirinde infeksiyon saptanmamıştır.

Çizelge 4.5. Çalışma sonuçlarının toplu şekilde değerlendirilmesi



5. TARTIŞMA

CMV infeksiyonu tüm dünyada yaygın olarak görülür (15) İnfeksiyon endemik olup, mevsimsel farklılık göstermez. CMV antikor prevalansı yaşla birlikte artar, fakat infeksiyonun kazanılma zamanı jeografik, etnik ve sosyoekonomik duruma göre toplumlar arasında büyük farklılıklar gösterir (27). Seroprevalans çalışmaları, infeksiyonun erken çocukluk döneminde ve cinsel aktivitenin artmasına paralel olarak doğurganlık dönemini içeren 15-40 yaşları arasında pik yaptığını göstermektedir (7). Gelişmekte olan ülkelerde ve düşük sosyoekonomik düzeye sahip bölgelerde CMV infeksiyon prevalansı, genellikle gelişmiş ülkelere göre daha yüksektir. Gelişmiş ülkeler olarak bilinen ABD ve Batı Avrupa'da doğurganlık çağındaki kadınlarda seropozitivite oranı %85'den düşüktür (74, 75). Ülkemize göre sosyoekonomik düzeyi daha yüksek ülkeler olan Fransa, Japonya ve İngiltere'de gebe kadınlarda CMV seropozitivite oranları sırasıyla %45, %77, %54,4 olarak bildirilmiştir (10, 12, 76) Maternal seropozitivite oranı, sosyoekonomik düzeyin daha düşük olduğu Fildişi Sahillerin'de %100'e, Şili'de ise %98'e kadar çıkmaktadır (52, 77).

Hastanemize başvuran 1027 gebe kadında CMV IgG antikor seroprevalansı %98,5 olarak saptanmıştır ve gelişmekte olan ülkelerde görülen seropozitivite oranları ile uyumludur. Ülkemizde yapılan CMV seropozitivite çalışmaları kısıtlı sayıda olup, genellikle sadece bir bölgeyi kapsayan dar alanlı çalışmalar şeklindedir (78-80) Sosyoekonomik düzeyin Antalya iline benzer olduğu İzmir'de 1994 yılında yapılan çalışmada doğum yapan kadınlarda seropozitivite oranı %100 bulunmuştur (81). Hızel vd. (79) Ankara'da hastaneye başvuran 745 gebe kadında CMV seropozitivite oranını %99 olarak bildirilmişlerdir. Ülkemizin diğer bölgelerinde gebelerde ve doğurganlık çağında kadınlarda yapılan çalışmalarda da Çizelge 5.1.'de görüldüğü gibi CMV antikor pozitifliği %90'ın üzerindedir ve bu araştırmaların sonuçları bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumlu görülmektedir. Bizim çalışmamızdan kısa bir süre sonra bölgemizde yapılan seroprevalans çalışmasında da fertil dönemdeki (15-49 yaş)

kadınlarda CMV seroprevalansı %97,8 olarak saptanmıştır (82). Her iki çalışmanın sonuçlarına göre bölgemizde gebelik çağındaki kadınlarda CMV serokonvesiyon oranı oldukça yüksektir. Bu nedenle Antalya merkezinde fertil dönemdeki kadınlarda primer CMV enfeksiyonu ve buna bağılı konjenital enfeksiyon riskinin düşük olabileceğı söylenebilir. CMV aslında iyi bulaşıcılık gösteren bir virus değıldir; çünkü enfeksiyonun yayılabilmesi için enfekte sekresyonlarla sıkı temas gerekmektedir. Kalabalıkta yaşamak, infant ve çocuklarla artmış olan birliktelik ve seksüel alışkanlıklar gibi nedenler sosyoekonomik düzeyin düşük olduğı toplumlarda CMV seroprevalansının yüksek olmasının muhtemel nedeni olabilir. Sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda virusla karşılaşma daha erken yaşlarda olmakta ve ilerleyen yaşlarda seropozitiflik oranı bizde de olduğı gibi %90'ın üzerine çıkmaktadır (7, 79, 83).

Çizelge 5.1: Türkiye'de gebelerde ve doğurganlık çağındaki kadınlarda CMV seroprevalansını araştıran çalışmalar

Araştırmacılar	Bölge/Yıl	Çalışma grubu (n)	Seropozitivite
Yılmaz vd.(81)	İzmir/1994	Doğum yapan kadınlar, bebeklerinin kordon kanı (n=45)	%100 ve %100
Kaleli vd.(78)	Denizli/1997	Hamile kadınlar (n=302)	%94,7
Hızel vd.(79)	Ankara/1999	0-15 yaş çocuklar (n=318) ve Kadınlar (n=745)	%90,6 ve %99
Yücel vd.(80)	Ankara/2002	Hamile kadınlar (n=148)	%92,6
Ataman vd.(82)	Antalya/2003	15-49 yaş arası kadınlar (n=24)	%97,8

Bu çalışmada 12 gebede CMV IgM pozitifliği saptanmış ve maternal CMV enfeksiyon sıklığı %1,16 olarak hesaplanmıştır. ABD'de hamilelik çağındaki kadınlarda yapılan çalışmalar, CMV ile enfekte olma oranını her yıl için orta ve yüksek sosyoekonomik düzeye sahip toplumlarda yaklaşık %2, düşük sosyoekonomik düzeye sahip toplumlarda ise %6 olarak bildirmektedir (33). Bizim çalışmamızın üçüncü basamak bir üniversite hastanesine başvuran gebeler

üzerinde yapılmış olması ve yine Antalya ilinin sosyoekonomik düzeyinin göreceli olarak yüksek olması maternal infeksiyon sıklığının yüksek sosyoekonomik düzeye sahip toplumlara benzer bulunmasının nedeni olabilir. CMV'nin anneden fetusa transplasental geçişi herhangi bir gestasyon haftasında olabilmektedir ancak fetal hasar oranı, infeksiyonu 20. gestasyon haftasından önce alanlarda daha yüksektir (33, 49) Bu nedenle çalışmaya alınan gebeler 20. gestasyon haftasından sonra rekürren infeksiyon açısından yeniden değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda maternal CMV infeksiyon sıklığının düşük bulunmasının bir diğer nedeni de bu olabilir.

Dilmen vd (85) 1288 gebenin serolojik testlerine bakmışlar ve IgM (-) 82 gebenin prospektif olarak aylık takiplerini yapmışlar, bunların %2,4'ünde serokonversiyon geliştiğini saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise seronegatif bulunan 15 gebenin 10'unun takibi yapılabilmemiş ve hiçbirinde serokonversiyon gelişmemiştir. Bu iki çalışma sonuçlarındaki uyumsuzluğun nedeni, takip edilen seronegatif gebe sayısındaki farkla ilişkili gibi görünmektedir.

Seropozitivitenin yüksek olduğu az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde maternal infeksiyonların çoğunun rekürren infeksiyon şeklinde olduğu ve primer infeksiyon görülme sıklığının düşük olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda maternal CMV infeksiyonlarının %66'sı (8/12) rekürren, %25'i (3/12) primer, %8'i (1/12) tanımlanamayan maternal infeksiyon sıklığı olarak bulunmuş ve sonuçlarımız bölgemizde seropozitivitenin yüksekliği ile paralel olarak rekürren maternal infeksiyon sıklığının, primer maternal infeksiyon sıklığından fazla olduğunu göstermiştir.

Biz maternal CMV infeksiyonu saptanan gebelerde primer ve rekürren infeksiyon ayırımında daha önceki çalışmalarda güvenli olarak kullanılabilir olduğu gösterilmiş olan IgG avidite testini kullandık (85, 86). Düşük avidite bulunarak primer infeksiyon kabul edilen 3 gebenin 1'inde intrauterin CMV infeksiyonu saptadık. Primer maternal infeksiyon sonrasında intrauterin infeksiyon görülme sıklığını %33,3 bulduk. IgM pozitifliği saptanan 78 gebenin alındığı bir başka çalışmada; 27 kadında IgG avidite indeksi %50'nin altında saptanmış, primer maternal infeksiyon sıklığı %34 olarak bulunmuş ve düşük avidite saptanan kadınların 8 (%29)'inde intrauterin infeksiyon olduğu

gösterilmiştir. Bu sonucun bizim sonuçlarımızla uyumlu olduğu görülmektedir. Aynı çalışmada avidite indeksi %50'nin üzerinde olan 51 kadının sadece 1 tanesinde intrauterin geçiş görülmüş ve gebeliğin ilk 12 haftasında avidite indeksinin 65 ve üzerinde olması durumunda prenatal tanı yapılmaması önerilmiştir (87). Daha önce yapılan iki ayrı çalışmada ise primer infeksiyon saptanan gebelerde intrauterin infeksiyon görülme sıklığı %50 olarak bildirilmiştir (49, 88).

Fowler et al. (89) primer maternal infeksiyonu gebelik sırasında aldığını düşündükleri 128 anneden doğan bebeklerin %18'inde konjenital infeksiyon geliştiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise bu oran %33,3'dür. Fowler ve ark. 58 hastada primer maternal infeksiyon olarak avidite testi bakılmaksızın spesifik IgM pozitifliği olanları kabul etmişlerdir. Ancak IgM'in rekürrensler sırasında da pozitifleşebildiği ve uzun süre boyunca serumda saptanabileceği bilinmektedir. Fowler'in çalışmasındaki primer infeksiyon sonrası görülen konjenital infeksiyon sıklığının bu nedenle düşük bulunmuş olabileceği düşüncesindeyiz.

Prenatal tanı ile ilgili çalışmalar amniyotik sıvıda CMV'nin izolasyonunun yapılmasıyla başlamıştır, ancak bu konudaki çalışmalar az sayıda olup raporlardaki vaka sayısında azdır. Bunun sebebi CMV infeksiyonlarının çoğunun asemptomatik seyretmesi ve gebelerde rutin CMV antikor taramasının yapılmamasıdır. Oysa konjenital CMV infeksiyonunun prenatal tanısı için en güvenilir örnek amniyon sıvısıdır. CMV'nin infekte lökositlerle plasental bariyeri aşarak fetal sirkülasyona geçtiği düşünülür. CMV fetal dokularda özellikle böbreklerde çoğalarak idrar yoluyla amniyon sıvısına ekskrete edilir. Bu sebeple amniyon sıvısı ve fetal kan, prenatal tanı için seçilen örneklerdir. Amniyon sıvısında CMV'nin tespiti için yapılan kültür ve PCR sonuçlarının sensitivitesi %80-100 arasında değişmektedir. İtalya'da Lazzarotto et al. (90) yaptıkları çalışmada CMV'yi fetusa bulaştırma yönünden risk altındaki 82 kadının amniyon sıvısı örneklerinde PCR ve kültür ile virus araştırmışlar, 50 kadından fetal kan örneği alarak PCR ve antijenemi testi ile CMV yönünden incelemişlerdir. CMV infeksiyonunun prenatal tanısında amniyon sıvısı örneğinin incelenmesinin fetal kan örneğine göre daha iyi olduğunu görmüşlerdir. Bu çalışmada fetal kan

örneğin PCR ile incelenmesinin sensitivitesi %66,6, spesifitesi %85,5, amniyon sıvısının PCR ile incelenmesinin sensitivitesi %100, spesifitesi %83,3, pozitif prediktif değeri %48, negatif prediktif değeri %100 bulunmuştur.

Böbreklerin tubül epiteli virus replikasyonunun olduğu en önemli yerdir ve fetus amniyon sıvısı içine idrar ile CMV ekskrete eder. Bu yüzden amniyon sıvısındaki viral yük fetal idrardaki viral yükün göstergesidir. Amniyon sıvısında CMV'nin bulunması halinde CMV DNA'nın kantitatif tespiti yapılarak fetustaki CMV enfeksiyon riski bulunabilir. Kantitatif PCR ile amniyon sıvısında mililitrede en az 10^3 viral genomun bulunması fetusun %100 enfekte olduğunu, 10^5 'in üzerinde viral genomun olması ise fetusta semptomatik bir enfeksiyon varlığını düşündürür (91, 92). Grangeot-Keros et al. (10) amniyosentez yapılan 17 primer enfeksiyonlu gebeden 4'ünün (%23,5) amniyon sıvısında hem kültür hemde PCR ile CMV tespit etmişler ve doğan 4 bebeğin de enfekte olduğunu görmüş, sonuç olarak fetal enfeksiyon ile amniyon sıvısında CMV varlığı arasında güçlü bir korelasyon olduğunu doğrulamışlardır. Bizim prenatal tanı amaçlı amniyosentez yaptığımız 4 gebeden 3'ünün amniyon sıvısında CMV'ye ait viral genom saptanmamıştır, 1 gebede ise mililitrede $3,26 \times 10^5$ kopyanın üzerinde CMV DNA saptanmıştır. Bu gebenin 27. gestasyon haftasında yapılan USG muayenesinde fetusun intrauterin öldüğü tespit edilmiştir. Gebelik hastanemiz dışında bir merkezde sonlandırılmış bu nedenle fetusta CMV enfeksiyonunun tanısı histopatolojik olarak desteklenememiştir. Bu fetusun ölümü intrauterin olarak tanısı konulan CMV enfeksiyonuna bağlanmıştır. Amniyon sıvısında yüksek kopyada CMV DNA bulunması ve fetusun kaybedilmesi fetusun ciddi şekilde etkilendiğini düşündürmüştür. Olgu sayımız yetersiz olmakla birlikte amniyon sıvısında yüksek kopyada CMV DNA bulunmasının, fetusta ciddi hasarlanmaya ve semptomatik enfeksiyona neden olacağı görüşü desteklenmiştir.

CMV'nin hem primer hem de rekürren maternal enfeksiyonda fetusa geçebileceği bilinmekte birlikte çalışmamızda invazif bir tanı yöntemi olan amniyosentez; fetusa olan riskin fazla olması nedeniyle, sadece primer enfeksiyonu ve tiplendirilememiş enfeksiyonu olan kadınlara uygulanmıştır. Son yıllarda yapılan araştırmalarda rekürren maternal enfeksiyonun şiddetli konjenital

infeksiyona neden olabileceği gösterilmiş ancak insidansı henüz bulunamamıştır (9, 93). Bununla birlikte amniyosentez sonucunda hesaplanan fetal kayıp riskinin %0,2-1,3 arasında değiştiği ve rekürren infeksiyon sonucunda oluşabilecek fetal hasarlanma riskini aşabileceği bildirilmektedir (94). Bu nedenle çalışmamızda rekürren infeksiyonu olan gebeler invazif prenatal tanı yöntemi uygulamaksızın sadece aylık USG muayeneleriyle izlenmiştir. Ancak İnvazif bir yöntem olmayan USG tetkikinin, CMV ile infekte olan fetusların en fazla %5'ini saptayabileceği ve sadece şiddetli etkilenen fetuslardaki anomalilerin USG'de bulgu vereceği daha hafif bulguların bu yöntemle saptanamayacağı bildirilmektedir (95). Bununla birlikte USG bulguları zamanla değişebilmekte, infekte bir fetusun yapılan ilk USG muayenesinde hiçbir bulgu saptanamaz veya hafif bulgular tespit edilebilirken daha sonraları bir çok organın olaya katılımıyla yeni bulgular ortaya çıkabilmekte veya mevcut bulgular ilerleyebilmektedir (96). Benzer şekilde çalışma grubumuz içindeki, primer maternal infeksiyonu olan gebenin USG tetkikinde başta CMV'ye ait herhangi bir fetal bulgu saptanamamıştır. Ancak amniyosentezle infekte olduğu kesinleştirilen bu fetusun 28. gestasyon haftasında kaybedilmesi, daha ileride bulguların ortaya çıkıp çıkmayacağı konusunda bilgi sahibi olmamıza olanak tanımamıştır.

Hastanemize 15 ay boyunca başvuran toplam 1027 gebede maternal CMV infeksiyonu araştırılmış ve maternal infeksiyon geçiren gebelerin bebekleri konjenital infeksiyon açısından doğumdan sonraki ilk hafta içinde serumda IgM, plazmada PCR ve periferik kan lökositlerinde antijenemi testi ile taranmıştır. Konjenital CMV infeksiyon sıklığı %0,09 (1/1027) bulunmuştur. IgM pozitifliği ve yüksek avidite varlığı ile rekürren maternal infeksiyon tanısı konulan gebelerden doğan bebeklerin hiçbirinde konjenital CMV infeksiyonu saptanamamıştır. Oysa rekürren maternal infeksiyon sonrasında konjenital infeksiyon görülme sıklığı %0,5-1 arasında bildirilmektedir (49, 89). Bu çalışmada rekürren maternal infeksiyon sonrasında konjenital infeksiyon görülmemesinin sebebinin az sayıda (n=8) rekürren infeksiyonu olan gebenin izlenmiş olmasından kaynaklanabileceği düşüncesindeyiz.

Casteels et al. (93) 3075 gebeyi izledikleri benzer bir çalışmada konjenital infeksiyon sıklığını 15/3075 (%0,49) bulmuşlar. Bu infeksiyonların

%60'ı (9/15) primer, %33'ü (5/15) rekürren infeksiyon, %7'si (1/15) ise tanımlanamamış maternal infeksiyon sonrasında görülmüştür. Primer maternal infeksiyonu olan 9 kadının gebeliği doğum ile sonuçlanmış ve sadece 1 tanesinde şiddetli semptomatik infeksiyon saptanmıştır (diğer 8 bebek asemptomatik infeksiyonlu doğmuş). Rekürren maternal infeksiyonu olan 5 gebenin 4 tanesinin bebeğinde doğumda asemptomatik infeksiyon olduğu gösterilmiş ve 1 gebelik 24. gestasyon haftasında belirgin hidrosefali nedeniyle sonlandırılmıştır. Bu çalışmada konjenital infeksiyon sıklığının bizim çalışmamıza göre yüksek olmasının sebebi gelişmiş bir ülke olan Belçika'da serokonversiyon oranının düşük olması ve primer infeksiyon sıklığının yüksek olması ile açıklanabilir. 20. gestasyon haftasından sonra ortaya çıkabilecek rekürren infeksiyonların göz önüne alınmamasının da, saptanabilen konjenital infeksiyonların düşük oranda kalmasında etkili olabileceği inancındayız.

Erişkinlerde CMV infeksiyonlarının %90'ından fazlasının asemptomatik olması, semptomatik olduğunda ise ateş, miyalji, servikal lenfadenopati gibi nonspesifik bulguların görülmesinden dolayı CMV infeksiyonunun tanısı için bütün gebe kadınların CMV yönünden taranması gerekmektedir. Ancak bugüne kadar CMV'ye yönelik etkili tedavi ve aşının bulunamaması ve tarama programının ekonomik ve psikolojik problemlere neden olabileceği düşünüldüğünden şimdilik hiçbir ülkede gebe kadınlara CMV antikör taraması tavsiye edilmemektedir. Antikör taraması, gelişmiş ülkelerde seronegativitenin yüksek olması ve seronegatif gebelerin infeksiyondan korunmalarının sağlanması açısından anlamlı olsa bile serokonversiyon oranının neredeyse %100'lere ulaştığı bizim gibi toplumlarda en azından etkili bir tedavi gelişene kadar ertelenmelidir.

Bir hastalığın erken tanısı için tarama yapılıp yapılmaması kararını verirken; taranan hastalığın toplumda önemli bir mortalite ve morbidite kaynağı olması, bu hastalığın etkin bir tedavisinin olması ve tarama testinin tarama yapılan toplum için, doğru, basit, kabul edilebilir, güvenli olması gereklidir (97). Tüm bunlar bizim sonuçlarımız ile değerlendirildiğinde; çalışmamıza alınan gebelerde konjenital infeksiyon oranı (%0,09) oldukça düşük bulunmuştur. Serokonversiyonun yüksek olduğu toplumlarda maternal infeksiyonların

çoğunluğu bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi rekürren infeksiyon şeklindedir ve bunların çok az bir kısmında (%0,5-1) vertikal geçiş görülür. Primer CMV infeksiyonun tanısında kullandığımız testlerin sınırlı olması, primer infeksiyon gösterilse bile fetal hasarlanmanın derecesinin önceden tahmin edilememesi, onaylanmış bir tedavisinin olmaması, gebelere uygulanabilecek aşı programlarının bulunmaması ve rekürren infeksiyon sonucunda konjenital infeksiyon saptanan bebeklerin sadece %10'unda şiddetli infeksiyon görülmesi, %90'ının asemptomatik olması gibi nedenlerle bizim ülkemizde rutin olarak CMV taraması yapmak çok anlamlı gözükmemektedir

Sonuç olarak, bölgemizde gebe kadınlarda CMV seroprevalansı çok yüksektir ve görülen maternal CMV infeksiyonlarının çoğu rekürren infeksiyonlar şeklindedir. Günümüzde konjenital CMV infeksiyonunda intrauterin tedavi bulunmamaktadır. Eğer güvenilir ve etkili bir tedavi yöntemi geliştirilebilirse konjenital CMV infeksiyonu için prenatal tanı, gebelik takibinin rutin bir parçası olabilir.

ÖZET

Ülkemizde doğurganlık dönemindeki kadınlarda, kısıtlı sayıda da olsa yapılmış seroprevalans çalışmaları mevcutken, maternal ve konjenital CMV enfeksiyon sıklığını saptamaya yönelik herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran gebelerde CMV seropozitivite oranı, maternal CMV enfeksiyon görülme sıklığının belirlenmesi ve şeklinin ayırt edilmesi ile birlikte maternal enfeksiyonu olan annelerin bebeklerinde konjenital CMV enfeksiyonu görülme sıklığının saptanması amaçlandı.

Ocak 2002 – Mayıs 2003 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinde takip edilen ve gebeliğinin 8-20. gestasyon haftaları arasında olan tüm gebe kadınlar çalışmaya alındı. Maternal CMV enfeksiyonunun serolojik tanısının konulması ve gebelerde CMV seropozitivitesinin belirlenmesi amacıyla çalışmaya alınan tüm gebelerden 8-20. gestasyon haftaları arasında alınan serumlarda CMV spesifik IgM ve IgG tipindeki antikorların varlığı araştırıldı. Çalışmada IgM (+), IgG (-) saptanan gebelerin primer maternal CMV enfeksiyonu geçirdiği kabul edildi. IgM (+), IgG (+) saptanan gebelerde primer ve rekürren maternal enfeksiyon ayırımı, CMV IgG avidite testi ile yapıldı. IgM pozitif, düşük IgG avidite indeksine sahip olan gebeler primer maternal enfeksiyon ve IgM pozitif, yüksek IgG avidite indeksine sahip olan gebeler ise rekürren maternal enfeksiyon geçirenler olarak alt gruplara ayrıldılar. Orta avidite indeksine sahip gebeler geçirmekte oldukları enfeksiyon tipinin ayırımı yapılamadığı için tanımlanamayan grup olarak kabul edildiler.

Primer enfeksiyonu ve tanımlanamayan enfeksiyonu olan gebelerden, 21-23 haftaları arasında ultrason (USG) eşliğinde transabdominal yolla amniyon sıvısından 20 ml. örnek alındı. Alınan amniyon sıvısında kantitatif PCR (qPCR) yöntemiyle CMV DNA varlığı araştırıldı. Rekürren maternal enfeksiyonu olan gebeler ise, amniyozentez uygulanması sonucunda hesaplanan fetal kayıp riski

rekürren enfeksiyona bağlı fetal hasarlanma riskini aşabileceğinden dolayı amniyosentez yapılmaksızın aylık USG muayeneleri ile takip edildi.

Maternal CMV enfeksiyonu saptanan gebelerin bebeklerinden doğundan sonraki ilk iki hafta içinde kan örnekleri alındı ve ayrılan serumda mikroELISA yöntemi ile IgM, IgG düzeyi bakıldı. Bebeklere ait EDTA'lı kan örneklerinden ayrıştırılan plazma fraksiyonlarında CMV DNA qPCR ve periferik kan lökositlerinde CMV antijenemi testi çalışıldı.

1027 gebenin toplam 1012 tanesinde CMV IgG pozitifliği saptandı ve hastanemize başvuran gebelerde CMV seroprevalans oranı %98,5 olarak bulundu. 15 gebede ise CMV IgG negatif olup CMV seronegativite oranı %1,46 olarak hesaplandı. Primer maternal CMV enfeksiyon sıklığı %0,29, rekürren maternal CMV enfeksiyon sıklığı ise %0,77 olarak saptandı. Gebelerin bir tanesinde IgG antikorlarının orta aviditeli olduğu görüldü ve bu gebede enfeksiyonun tipi belirlenemedi.

Primer maternal enfeksiyonu saptanan 3 gebeden birisinin 22. gestasyon haftasında amniyosentez ile alınan amniyon sıvısında qPCR yöntemi ile oldukça yüksek miktarda CMV DNA ($>3,26 \times 10^5$ kopya/ml) bulundu. Rekürren maternal enfeksiyonu olan gebelerden doğan bebeklerin hiçbirinde enfeksiyon saptanmadı. Konjenital CMV enfeksiyon sıklığı 1/1027 (%0,09) bulundu, primer maternal enfeksiyon sonrasında intrauterin enfeksiyon gelişme riski 1/3 (%33) olarak hesaplandı.

Sonuç olarak serokonversiyon oranının neredeyse %100'lere ulaştığı bizim gibi toplumlarda en azından etkili bir tedavi gelişene kadar antikor taramasının ertelenmesi önerildi.

KAYNAKLAR

1. Marshall GS, Rabalais GP, Stewart JA, Dobbins JG. Cytomegalovirus seroprevalence in women bearing children in Jefferson County, Kentucky. *Am J Med Sci*, 1993; 30: 292-296.
2. Bolatlı I, Akgün Y, Doğan N, Kiraz N. Doğurganlık çağı kadınlar, yenidoğan, çocukluk çağı ve erişkinlerde CMV IgG ve CMV IgM seroprevalansı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1994;24:258-261.
3. Veal N, Payan C, Fray D, Sarol L, Blanchet O, Kouyoumdjian S, Lunel F. Novel DNA assay for cytomegalovirus detection: Comparison with conventional culture and pp65 antigenemia assay. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 3097-3100.
4. Bilgiç A, Özacar I. İnsan sitomegalovirusu. İçinde: Mutlu G, İmir I, Cengiz I, Ustaçelebi, Tümbay E, Mete Ö. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Güneş Kitabevi, Ankara, 1999: 835-842.
5. Crumpacker CS. Cytomegalovirus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds): *Principles and Practice of Infectious Disease*. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000:1586-1599.
6. Wreghitt IG, Teare EL, Sule O, Devi R, Rice P. Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis*, 2003;37:1603-1606.
7. Almeida LNB, Azevedo RS, Amaku M, Massad E. Cytomegalovirus seroepidemiology in an urban community of São Paulo, Brasil. *Rev Saú Pública*, 2001; 35:124-129.
8. Lynch L, Daffos F, Emanuel D, Giovangrandi Y, Meisel R, Forestier F et al. Prenatal diagnosis of cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol*, 1991;165:714-718.
9. Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics*, 1999;104:55-60

10. Keros LG, Simon B, Audibert F, Vial M. Should we routinely screen for cytomegalovirus antibody during pregnancy? *Intervirology*, 1998;41:158-162.
11. Shen CY, Chang SF, Yang SL, Zang GL, Chen SE, Yeh TS, et al. Maternal cytomegalovirus infection and maternal age. *J Infect Dis*, 1994;169:936-937.
12. Tookey PA, Ades AE, Peckham CS. Cytomegalovirus prevalence in pregnant women: the influence of parity. *Arch Dis Child*, 1992;67:779-783.
13. Nicolini U, Kustermann A, Tassis B, Fogliani R, Galimberti A, Percivalle E, et al. Prenatal diagnosis of congenital human cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn*, 1994;14:903-906
14. Ravello MG, Sarasini A, Zavattoni M, Baldanti F, Gerna G. Improved prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection by a modified nested polymerase chain reaction. *J Med Virol*, 1998;56:99-103
15. Bodeus M, Hubinont C, Bernand P, Bonckaert A, Thomas K, Goubau P. Prenatal diagnosis of human cytomegalovirus by culture and polymerase chain reaction: 98 pregnancies leading to congenital infection. *Prenat Diagn*, 1999;314-317.
16. Ranco RS, Lavoie H, Denis PS, Villeneuve R, Gagnon M, Chicoine R et al. Intrauterin diagnosis of cytomegalovirus and rubella infections by amniocentesis *Can Med Assoc J*, 1991; 145: 649-659.
17. Levy R, Najioullah F, Thouvenot D, Bosshard S, Aymard M, Lina B. Evaluation and comparison of PCR and hybridization methods for rapid detection of cytomegalovirus in clinical samples. *J Virol Methods*, 1996; 2:103-111.
18. Lazarotto I, Varani S, Gabrielli L, Spezzacatena P, Landini MP. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection *Intervirology*, 1999; 2: 90-97
19. Peckham CS. Cytomegalovirus infection: Congenital and neonatal disease. *Scand J Infect Suppl*, 1991;78:82-7.

20. Morris DJ, Sims D, Chiswich M, Das KD, Newton VE. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection after maternal recurrent infection. *Pediatr Infect Dis J*, 1994;13:61-64.
21. Lazzarotto T, Ripalti A, Bergamini G, Battista MC, Spezzacatena P, Campaninin F, et al. Development of a cytomegalovirus immunoglobulin M immunoblot for detection of CMV specific IgM. *J Clin Microbiol*, 1998; 6: 337-3341.
22. 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 cytomegalovirus infections in pregnant women and newborn infants. *J Clin Microbiol*, 1985;21:930-935.
23. Ribbert H. Über protozoenartigen Zellen in der Niere eines syphilitischen Neugeborenen und in der Parotis von Kindern. *Zentralbl Allg Pathol*, 1904;15:945-948.
24. Naraqi S. Cytomegalovirus. In: Belshe RB, (ed) *Textbook of human virology*. Second edition. St Louis: Mosby Year Book, 1991; 889-924.
25. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practise of infectious diseases. 4th Ed., United States of America: Churchill Livingstone Inc , 1995:1351-1364.
26. Goodpasture E, Talbot FB. Concerning the nature of "protozoan-like" cells in certain lesions of infancy. *Am J Dis Child*, 1921;21:415-425.
27. Stagno S. Cytomegalovirus. In: Remington JS, Klein JO, (eds). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 5th Ed Philadelphia: WB Saunders, 2001: 389-424
28. Serter D. Virus, riketsiya, klamidya hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, İstanbul, 1997; 124-155.
29. Çolak D, Ögünç D. Sitomegalovirus infeksiyonlarında tanı yöntemleri. *Flora*, 1999;4:82-89.
30. Sia IG, Patel R. New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipient. *Clin Microbiol Rev*, 2000;13:83-121

31. Weller TH. The cytomegaloviruses: ubiquitous agents with protean clinical manifestations. *N Engl J Med*, 1971; 285: 203-214.
32. Murph JR, Souza IE, Dawson JD, Benson P, Petheram ST, Pfab D, et al. Epidemiology of congenital cytomegalovirus infection: Maternal risk factors and molecular analysis of cytomegalovirus strains. *Am J Epidemiol*, 1988;147:940-947
33. Stagno S, Pass RF, Cloud G. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy: incidence, transmission to fetus and clinical outcome. *JAMA*, 1986;256:1904-1908
34. Coonrod D, Collier AC, Ashley R. Association between cytomegalovirus seroconversion and upper genital tract infection among Women attending a sexually transmitted disease clinic: a prospective study. *J Infect Dis*, 1998;177:1188-1193.
35. Stagno S, Reynolds DW, Pass RF. Breast milk and the risk of cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*, 1980;302:1073-1076.
36. Günhan C. Ege bölgesinde CMV infeksiyonu epidemiyolojik durumu EÜ Tıp Fak. Mec, 1971; 10:425
37. Ustaçelebi Ş. Köksal İ, Cantürk H. Hamilelikte TORCH etkenlere karşı antikörlerin saptanması. *Mikrobiyoloji Bült*, 1986;20:1-2.
38. Yılmaz Ö. İzmir yöresinde toplumun değişik kesimlerinde CMV infeksiyonu insidansı. Doktora tezi, 1988.
39. Mete Z, Yenen OŞ. Kan donörleri ve çocuklarda CMV IgG ve IgM prevalansı. *İnfeksiyon Dergisi*, 1988; 2:227.
40. Stagno S, Pass RF, Dworsky ME. Congenital and perinatal cytomegaloviral infections. *Semin Perinatol*, 1983; 7:31-42.
41. Britt WJ. Cytomegalovirus: overview of the virus and pathogenic mechanisms. *Baillieres Clin Infect Dis*, 1996; 3:307-325.
42. Numazaki Y, Yano N, Morizuka I. Primary infection with human cytomegalovirus: virus isolation from healthy infants and pregnant women. *Am J Epidemiol*, 1970; 91:410-417.
43. Stagno S, Reynolds DW, Huang ES. Congenital cytomegalovirus infection: occurrence in a immune population. *N Engl J M ed*, 1977; 296: 124-1258.

44. Embil JA, Ozere RJ, Haldane EV. Congenital cytomegalovirus infection in two siblings from consecutive pregnancies. *J Pediatr*, 1970; 77: 417-421.
45. Stagno S, Reynolds DW, Lakeman AD. Congenital cytomegalovirus infection (C-CMV): consecutive occurrence with similar antigenic viruses. *Pediatr Res*, 1973; 7:141.
46. Krech U, Konjajev Z, Jung M. Congenital cytomegalovirus infection in siblings from consecutive pregnancies. *Helv Pediatr Acta*, 1971; 26: 355-362.
47. Gaynant MA, Steegers EAP, Semmekrot BA, Merkus HMMW, Galama JMD. Congenital cytomegalovirus infection: Review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Survey*, 2002; 57: 245-256
48. Schopfer K, Lauber E, Krech U. Congenital cytomegalovirus infection in newborn infants of mothers infected before pregnancy. *Arc Dis Child*, 1978; 53: 536-539.
49. Yow MD, Williamson DW, Leeds LJ, Thopson P, Woodward RM, Walms BF, et al. Epidemiologic characteristics of cytomegalovirus infection in mothers and their infants. *Am J Obstet Gynecol*, 1988; 158: 1189-1195
50. Demmler GJ. Summary of a workshop on surveillance for congenital cytomegalovirus disease. *Rev Infect Dis*, 1991; 13: 315-319.
51. Boppana SB, Britt WJ. Antiviral antibody responses and intrauterine transmission after primary maternal cytomegalovirus infection. *J Infect Dis*, 1995;171: 1115-1121.
52. Pass RF, Fowler KB, Stagno S. Gestational age at time of maternal infection and outcome of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Res*, 1994;35:191A.
53. Raynor BD. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Semin perinatol*, 1993; 17: 394-402.
54. Weller TH, Hanshaw JB. Virologic and clinical observations on cytomegalic inclusion disease. *N Engl Med*, 1962; 266: 1233-1244.

55. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis*, 1992; 11: 93-99
56. Osborn JE, Shahidi NT. Thrombocytopenia in murine cytomegalovirus infection. *J Lab Clin Med*, 1973; 81:53-63.
57. Medearis TN. Observations concerning human cytomegalovirus infection and disease. *Bull Johns Hopkins Hosp*, 1964; 114: 181-211.
58. Stagno S, Pass RF, Thomas JP. Defect of tooth structure in congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*, 1982; 69: 646-648.
59. Stagno S, Reynolds DW, Amos CS. Auditory and visual defects resulting from symptomatic and subclinical congenital cytomegaloviral and toxoplasma infections. *Pediatrics*, 1977; 59: 669-678
60. Conboy TJ, Pass RF, Stagno S. Early clinical manifestations and intellectual outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*, 1987; 111:343-348.
61. Boppana SB, Fowler KB, Vaid Y. Neuroradiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*, 1997; 99: 409-414.
62. Conboy TJ, Pass RF, Stagno S. Intellectual development in school aged children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*, 1986; 77: 801-806.
63. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. *Manual of Clinical Microbiology*. 7th Ed., Washington: American Society For Microbiology, 1999: 888-889.
64. Jahonson PJH, Jonsson M, Ahlfors K. Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection performed by polymerase chain reaction in blood stored on filter paper. *Scand J Infect Dis*, 1997; 29: 465-468
65. Donner C, Liesnard C, Content J, Busine A, Aderca J, Rodesch F. Prenatal diagnosis of 52 pregnancies at risk for congenital cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol*, 1993; 82: 481-486.

66. Lipitz S, Yagel S, Shalev E, Achiron R, Mashiach S, Schiff E. Prenatal diagnosis of fetal primary cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol*, 1997; 89: 763-767.
67. Ruellan-Eugene G, Barjot P, Campet M, Vabret A, Herlicoviez M, Muller G, et al. Evaluation of virological procedures to detect fetal human cytomegalovirus infection: avidity og IgG antibodies, virus detection in amniotic fluid and maternal serum. *J Med Virol*, 1996; 50: 9-15.
68. Demler GJ, Buffone GJ, Schinbor CM, et al. Detection of polymerase chain reaction DNA amplification. *J Infect Dis*, 1988; 158: 1177-1184.
69. Warren WP, Balcarek K, Smith RJ. Comparison rapid methods of detection of cytomegalovirus in saliva with virus isolation in tissue culture. *J Clin Microbiol*, 1992; 30: 786-789.
70. Çolak D. İnfeksiyon hastalıklarının tanısında İmmünglobulin G avidite testleri. *ANKEM Derg*, 2001; 15: 621-624.
71. Lazzarotto I, Spezzacatena P, Pradelli P, Abate DA, Varani S, Landini MP. Avidity of immunglobulin G directed against human cytomegalovirus during primary and secondary infections immunocompetent and immunocompromised subjects. *Clin Diagn Lab Immunol*, 1997; 4: 469-473.
72. Whitley RJ, Cloud G, Gruber W. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of a Phase II study. *J Infect Dis*, 1997; 175: 1080-1086.
73. Ceyhan M. Konjenital CMV İnfeksiyonlarında Profilaksi ve Tedavi. K. I. Ulusal CMV Simpozyumu Tanı ve Tedavi Yaklaşımları: Sorunlar ve Çözümleri. 30 Kasım-2 Aralık 2001, Antalya
74. Krech U, Jung M, Jung F. Cytomegalovirus Infection of Man. Basel, S Karger. Symposium on infection. Philadelphia, Saunders, 1971; 18-35.
75. Gole E, Nankervis GA. Cytomegalovirus. In Evans AS (ed). *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*. Second edition. New York, Plenum, 1982; 167-186
76. Nishimura N, Kimura H, Yabuta Y, Tanaka N, Ho Y, Ishikawa K, et al. Prevalence of maternal cytomegalovirus (CMV) antibody and detection of DNA CMV in amniotic fluid. *Microbiol Immunol*, 1999; 43: 781-784.

77. Vial P, Torres J, Stagno S. Serological screening for cytomegalovirus, rubella virus, herpes simplex virus, hepatitis B virus and Toxoplasma gondii in two populations of pregnant women in Chile. Bol Sanit Panam, 1985; 99: 528-538
78. Kaleli B, Kaleli İ, Aktan E, Yurdakul B, Akşit F. Gebelerde rubella ve sitomegalovirüs infeksiyonu. İnfeksi Derg, 1997; 11: 325-327
79. Hızal S, Parker S, Önde U. Seroprevalence of cytomegalovirus infection among children and females in Ankara, 1995. Pediatrics Int, 1999; 41: 506-509
80. Yücel A, Bozdayı G, İmir İ. Seroprevalence of TORCHE antibodies among pregnant women in Gazi University Hospital. İnfeksi Derg, 2002; 16: 279-283.
81. Yılmaz Ö, Yuluğ N, Kavukçu S, Olgun N. Anne serumu ve yenidoğan kordon kanlarında cytomegalovirus (CMV) antikorlarının, yenidoğan idrarlarında CMV antijenlerinin araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg, 1994; 24:250-257.
82. Ataman Şİ. Antalya Bölgesinde Cytomegalovirus (CMV) IgG Seroprevalansının Araştırılması Uzmanlık tezi. Antalya 2004.
83. Cengiz AI, Kıyan M, Dolapçı Gİ, Aysev D, Tibet M. Çocukluk çağı olguların serumlarında ELİSA ile sitomegalovirus (CMV) IgG ve IgM antikorlarının araştırılması. İnfeksi Derg 1997; 11: 123-125.
84. Dilmen U, Kaya İS. İntrauterin infeksiyonlar. Yeni Tıp Dergisi, 1991; 8: 82
85. Bodéus M, Feyder S, Goubau P. Avidity of antibodies distinguishes primary from non-primary cytomegalovirus infection in pregnant women. Clin Diagn Virol, 1998; 9: 9-16.
86. Grangeot-Keros L, Mayaux MJ, Lebon P, Freymuth F, Eugene G, Stricker R, et al. Value of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity index for diagnosis of primary CMV infection in pregnant women. J Infect Dis, 1997; 175: 944-946.
87. Bodéus M, Goubau P. Predictive value of maternal-IgG avidity for congenital human cytomegalovirus infection. J Clin Virol, 1999; 12: 3-8.

88. Griffiths PD, Baboonian C. A prospective of primary cytomegalovirus infection during pregnancy: final report. *Br J Obstet Gynecol*, 1984; 91: 307-315.
89. Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med*, 1992; 326: 663-667.
90. Lazzarotto I, Guerra B, Spezzacatena P, Varani S, Gabrielli L, Pradelli P, et al. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Microbiol*, 1998; 36: 3540-3544.
91. Lazzarotto I, Varani S, Guerra B, Nicolosi A, Lanari M, Landini MP. Prenatal indicator of congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*, 2000; 137: 90-95.
92. Guerra B, Lazzarotto I, Quarta S, Lanari M, Bovicelli L, Nicolosi A, Varani S, Landini MP. Prenatal diagnosis of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol*, 2000; 183: 476-482.
93. Casteels A, Naessens A, Gordts F, De Catte L, Bougatef A, Foulon W. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infections. *J Perinat Med*, 1999; 27: 116-121.
94. Halliday JL, Lumley J, Sheffield LJ, Robinson HP, Renou P, Carlin JB. Importance of complete follow-up of spontaneous fetal loss after amniocentesis and chorion villus sampling. *Lancet*, 1992; 340:886-890.
95. Ville Y. The megalovirus [editorial]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1998; 12: 151-153.
96. Stein B, Bromley B, Michlewitz H, Miller WA, Benacerraf BR. Fetal liver calcifications: sonographic appearance and postnatal outcome. *Radiology*; 1995; 197: 489-492.
97. Murphy PA. Primary care for women: screening tests and preventive services Recommendation. *Journal of Nurse-Midwifery*, 1995; 40: 74.