

Sitomegalovirus (CMV) Enfeksiyonunun Anne ve Fetus İçin Önemi

Candan CENGİZ *
Suat KIYAN **

ÖZET

En sık görülen intrauterin enfeksiyon olan sitomegalovirus enfeksiyonu, fetus için teratojenik olması nedeni ile büyük önem taşır. Anneden fetusa geçişin nasıl olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Bu yazıda, sitomegalovirus enfeksiyonu hakkında halen mevcut bilgilerimiz literatür gözden geçirilerek takdim edilmiştir.

SUMMARY

The Significance of Cytomegalovirus Infection for the Mother and the Fetus

The most frequent intrauterine infection, cytomegalovirus, carries great significance because of the teratogenicity to the fetus. It is unclear how the transmission to the fetus occurs.

In this paper, our current knowledge about CMV infection is presented with the review of the literature.

Bütün dünyada yaygın ve sık olarak görülen sitomegalovirus enfeksiyonu, teratojenik özelliği yönünden büyük önem taşımaktadır. En sık görülen intrauterin enfeksiyon olduğundan bebeklerde konjenital anomalilerin ve sepsise bağlı ölümlerin tanımında akla gelmesi gerekmektedir.

* Yard.Doç.Dr.; Uludağ Univ. Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğum Öğretim Üyesi
** Prof. Dr.; Uludağ Univ. Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğum Öğretim Üyesi.

Sitomegalovirus (CMV) herpes grubunda olup bütün toplumlarda enfeksiyona neden olmaktadır. Hastalığa yakalanma yaşı çeşitli sosyoekonomik ve coğrafik bölgelere göre farklılık göstermekte ancak bazı kişiler hayatları boyunca hastalığa yakalanmayabilmektedirler. Sitomegalovirus insanla uzun süreli parazitik bir ilişki kurmakta ve diğer herpes virus enfeksiyonlarında olduğu gibi primer enfeksiyondan sonra latent hale geçinceye kadar aylar hatta senelerce virus vücut sekresyonları ile dışarı atılabilmektedir. Latent hale geçtikten sonra zaman zaman reaktivasyon meydana gelmektedir. Olguların büyük çoğunluğunda CMV enfeksiyonu in utero veya doğumdan hemen sonra enfekte olanlarda asemptomatik kalabilmekte ve bu kişiler diğerlerini enfekte edebilmektedir ¹.

Hastalık erişkinlerde, çoğunlukla asemptomatik seyretmekte ve ancak % 1-5'i klinik bulgu vermektedir. Bu bulgular: Enfeksiyöz mononükleozise benzer tablo, hepatit, interstisyel pnömoni, hemolitik anemi, trombositopeni ve bazı gastrointestinal ve santral sinir sistemine ait bulgulardır. Enfeksiyöz mononükleozise benzer tablo, ateş, halsizlik, miyalji, boğaz ağrısı, lenfositoz, lenf bezlerinde büyüme, hepatik disfonksiyonla karakterizedir. Hastalığın akut devresi 1-2 hafta ile iki ay sürmekte ve viremi hastalığın erken devresinde görülebilmektedir. İdrar, tükürük, süt, ejakulat ve servikal sekresyon, gözyaşı ve dışkıda virus bulunabilmekte ve bu durum aylar hatta senelerce sürebilmektedir. Virusun dışarı atılımı durunca hastalık latent hale geçmekte ve hayatın herhangi bir devresinde reaktivasyon meydana gelmektedir ^{2,3}.

Adolesan çağda ve gençlerde seksüel ilişki ile ayrıca kan transfüzyonları veya organ nakillerinde enfeksiyon geçişi olabilmektedir ⁴⁻⁷. Kane ve arkadaşları; çalışmalarında kan verenlerin % 58'inde serolojik testlerin pozitif olduğunu saptamışlardır ⁸. Bryan ve arkadaşları ise rapor ettikleri bir olguda postpartum kanamalı bir hastada fazla kan transfüzyonuna bağlı sitomegalovirus enfeksiyonu tarif etmişlerdir ⁹.

Hastalığın teşhisi, serolojik olarak antikor titrajı tayini ile yapılmaktadır. İmmun floresan ve indirekt hemagglütinasyon testleri primer enfeksiyondan 2 hafta sonra yükselmektedir. Kompleman fiksasyon ve nötralizasyon testleri ile 2-4 hafta sonra pozitifleşmektedir. Serumda spesifik IgM antikorları enfeksiyonun akut devresinde gösterilebilmiştir. Bu testlerin içinde en güvenilir olan radyoimmunoassay tekniği, diğer testlerin aksine sadece primer enfeksiyonda pozitif sonuç vermektedir ^{2,3}.

Bütün dünyada çok yaygın olan bu enfeksiyonun bizde de Ege bölgesinde yapılan bir çalışmada % 88.9 nispetinde olduğu saptanmıştır ¹⁰. Enfeksiyonun görülme sıklığında yaşın rolü vardır. Yapılan bir çalışmada, serviksten virus izolasyonunun 11-14 yaşları arasında % 15 olduğu, 31 yaşından sonra çok azaldığı ve postmenopozal devrede hiç bulunmadığı saptanmıştır ¹¹. Sosyoekonomik durumu düşük toplumlarda da enfeksiyon daha sık görülmektedir. Araştırmalarda servikte virusun mevcudiyeti özel hastalar arasında % 5.2 olarak bulunmuşken veneriel hastalıklar kliniğine devam eden hastalarda % 24,5 bulunmuştur ^{6,7}. Sosyoekonomik yönden iyi ve kötü olan iki grubu Stern ve arkadaşları karşılaştırdığında, enfekte çocuk doğurma nispetinin ilk grupta % 47, ikinci grupta ise % 75 olduğunu saptamışlardır ¹². İsvetçten yayınlanan raporda, 25-35 yaş arasındaki annelerde idrarda virus % 0,2 nispetinde bulunmuş ve o toplum için sorun teşkil etmediği ileri sürülmüştür ¹³.

Sitomegalovirus enfeksiyonunun en önemli yanı fetus için teratojenik olması ve birçok konjenital anomaliye ve bebek ölümlerine sebep olmasıdır.

KONJENİTAL CMV ENFEKSİYONU

Intrauterin enfeksiyonlar içinde en sık görüleni konjenital sitomegalik enfeksiyondur. Bütün canlı doğumların % 0,4-2,3 (ortalama % 1)'ünde görülür. Olguların % 5-10'u hastalığın semptomlarını gösterirler. Bunların % 20'si ölümle sonuçlanmaktadır. Doğumda, hastalık semptomları gösterenlerin % 90'ında önemli sekeller oluşmaktadır. Ayrıca halk sağlığı yönünden önemli olan diğer bir nokta asemptomatik enfeksiyonlu bebeklerin % 5-17'sinin okul çağında çeşitli komplikasyonlar ortaya çıkarmasıdır ^{1,2}.

Konjenital CMV'de görülen en önemli anomaliler, mental retardasyon, nöromusküler bozukluklar, işitme kaybı ve dişteki bozukluklardır. Bu anomaliler Stagno ve arkadaşlarından alınan tabloda ayrıntılı olarak gösterilmiştir ².

Tablo: I
Konjenital CMV'de Görülen Anomali Tipleri ²

Anomali Tipleri	Yenidoğan	
	Semptomatik	Asemptomatik
	(Her 100 enfekte bebekten)	
İşitme kaybı	30	8
Korioretinit/Optik atrofi	22	2
IQ 50'nin altında	39	1
Nöromusküler	35	1
Diş bozuklukları	40	5
Anomalisi olanların toplamı	90	10

PRİMER VE REKÜRREN ENFEKSİYONLAR VE İNTRAUTERİN GEÇİŞ

CMV, fetusa primer maternal enfeksiyonla veya daha sıklıkla rekürren enfeksiyonların reaktivasyonu şeklinde geçmektedir. Böylece annede daha önce immunité teşekkül etmiş olsa dahi gebelik sırasında veya diğer gebeliklerinde enfeksiyondan korunma kesin değildir ^{13,14}. Bir çalışmada, genel popülasyonda konjenital CMV enfeksiyonu insidansı % 2,2 (1412 olguda 31 olgu), bunlardan serolojik testleri pozitif olan 541 olguda insidans % 1,9 olarak bulunmuştur. Bu olgulardan annelerin enfeksiyonu bir veya birkaç sene önce geçirdikleri saptanmıştır ^{15a,b}. Schopfer ve arkadaşlarının Afrika'da yaptıkları çalışmada konjenital CMV insidansı % 1,4 olarak bulunmuş ve annedeki antikörlerin bebeği korumadığı saptanmıştır ¹⁶. Diğer bazı çalışmalarda enfeksiyonun birbirini takip eden gebeliklerde saptandığı yazılmıştır. Yaegar ve arkadaşları 12 CMV enfeksiyonlu bebekten 4'ünün daha sonra doğan kardeşlerinde de virüsü izole etmişlerdir ¹⁷.

Virusun vücuttan dışarı atılmasında gebeliğin direkt etkisi saptanamamıştır. Gebelerde virus vücuttan dışarı en çok serviksten (% 8,6), üriner sistemden (% 3,9), farenksten (% 1,8) ve postpartum devrede ise süten (% 14,4) atılır^{2.5}.

Virusun dışarı atılmasında gebelik yaşının etkisi vardır. Birinci trimesterde % 2,6, miyada yakın % 7,6 bulunmuştur¹⁸. Diğer bir çalışmada birinci trimesterde % 1,6, üçüncü trimesterde % 11,3 olarak bulunmuştur². Gebeliğin ilk aylarında enfeksiyon suprese olmakta, fakat gebelik ilerledikçe bu supresyonun azalması ile reaktivasyon meydana gelmekte ve virusun dışarı atılması başlamaktadır. Knox ve arkadaşları gebelikteki hormonların ve bilhassa estradiol'ün CMV'nin çoğalmasını artırdığını göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada invitro olarak, Epidermal Büyüme Faktöre (EGF) denen bir peptid hormonun virusun çoğalmasını suprese ettiğini, fakat estradiolün bu supresyonu azaltarak çoğalmanın artmasına sebep olduğunu saptamışlardır^{19.20}.

Gebelik sırasında intrauterin geçişi tespit etmek zordur, çünkü virusun serviks ve idrardan izole edilmesi intrauterin enfeksiyonla korelasyon göstermemektedir. Çalışmalarda gebelik sırasında idrarda virusun tespiti % 0-38, servikte ise % 0-1,6 olarak bulunmuştur^{12.21.22}. Literatürde çok az olguda gebelik sırasında geçiş tespit edilmiştir^{23.24}.

Doğumda veya hayatın ilk aylarında annede virusun izolasyonu ile enfeksiyon arasında iyi bir korelasyon mevcuttur. Enfeksiyonun geçişinde doğumda genital bölgeden alınan enfeksiyon (% 57), postpartum devrede ise süt (% 63) rol oynar ve bunlar perinatal CMV enfeksiyonlarında teşkil eder². Perinatal CMV enfeksiyonunda inkubasyon periyodu 4-12 (ortalama 8 hafta)'dır. Bu yoldan enfekte olanların % 5-10'unda pnömonitis sendromu ortaya çıkmaktadır²². Ayrıca bazı Ani Bebek Ölümü Sendromu (SIDS) olan bebeklerde CMV tarafından meydana getirilen interstisyel pnömoni saptanmıştır. Böylece, etiolojisi anlaşılamayan bu sendromu meydana getiren faktörlerden biri olabileceği ileri sürülmüştür²⁵.

CMV enfeksiyonuna karşı bu güne kadar birçok ajanlarla yapılan antiviral kemoterapi yetersiz kalmıştır. Hazırlanacak canlı aşımında bazı mahzurları mevcuttur. Virus senelerce organizmada kalabilmekte ve gebelik sırasında fetusu enfekte edebilmektedir. Yakın temasa geçen CMV enfeksiyonundan korunmada en önemli husus bilhassa gebelik sırasında, enfekte olanlarla teması önlemektir^{26.27}.

Sonuç olarak; yenidoğanlarda çoğunlukla teşhis edilemeyen sepsise bağlı ölümler veya konjenital anomali olarak değerlendirilen olgularda CMV'nin rolü olduğu düşünüldüğü, bu yönde tetkiklerin yapılması çok yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. GOODNER, D.M.: Teratology for the obstetrician. Clin Obstet Gynecol 18 (4): 245, 1975.
2. STAGNO, S., PASS, F.R., DWORSKY, M.E., ALFORD, C.A.: Maternal Cytomegalovirus infection and Perinatal Transmission. Clin Obstet Gynecol, 25 (3): 563, 1982.

3. OEHME, J.: Die Bedeutung der Cytomegalie für mutter und kind. *Der Gynäkologe*, 5: 196, 1972.
4. LANG, D.J., KNUMER, J.F.: Demonstration of Cytomegalovirus in Semen. *N Engl J Med*, 287: 756, 1972.
5. STAGNO, S., REYNOLDS, D., TSIANTOS, A.: Cervical Cytomegalovirus Excretion in Pregnant and Nonpregnant Women: Suppression in Early Gestation. *J Inf Dis*, 131: 522, 1975.
6. WILLMOTT, F.E.: Cytomegalovirus in female patients attending a VD clinic. *Br J Vener Dis*, 51: 278, 1975.
7. JORDAN, M.C., ROUSSEAU, W.E., NOBLE, G.R., STEWART, J.A., CHIN, T.D.Y.: Association of cervical cytomegalovirus with venereal disease. *N Engl J Med*, 288: 932, 1973.
8. KANE, R.C., ROUSSEAU, W.E., NOBLE, G.R.: Cytomegalovirus infection in a volunteer blood donor population. *Infect Imm*, 11: 719, 1975.
9. BRYAN, C.S., FOSTER, C.M., EDWARDS, W.G.: Postpartum cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol*, 52: 689, 1978.
10. GÜNHAN, C.: Ege Bölgesinde sitomegalovirus enfeksiyonunun epidemiyolojik durumu. *E.Ü. Tıp Fak. Mec.*, 10: 425, 1971.
11. KNOX, G.E., PASS, R.F., REYNOLDS, STAGNO, S., ALFORD, C.A.: Comparative prevalence of subclinical cytomegalovirus and herpes simplex virus infections in the genital urinary tracts of low-income urban women. *J Infect Dis*, 140-149, 1979.
12. STERN, H., TUCKER, S.M.: Prospective study of cytomegalovirus infection in pregnancy. *Br Med J*, 2: 268, 1973.
13. ANDERSEN, K.H., BROSTROM, K., HANSEN, K.B.: A prospective study on the incidence and significance of congenital cytomegalovirus infection. *Acta Petiatr Scand*, 68: 329, 1979.
14. EMBIL, J.A. OZERE, R.L., HALDANE, E.V.: Congenital cytomegalovirus infection in two siblings from consecutive pregnancies. *J Pediatr*, 77: 417, 1970.
15. a) STAGNO, S., REYNOLDS, D.W., LAKEMAN, A., CHARAMELLA, L.J., ALFORD, C.A.: Congenital cytomegalovirus infection; Consecutive occurrence due to viruses with similar antigenic compositions. *Pediatrics*, 52: 788, 1973.
 b) STAGNO, S., REYNOLDS, D.W., SMITH, R.J., ALFORD, C.A.: Congenital cytomegalovirus infection: Occurrence in an Immune Population. *N Engl J Med*, 296: 1254, 1977.
16. SCHOPFER, K., LAUBER, E., KRECH, U.: Congenital cytomegalovirus infection in newborn infants of mothers infected before pregnancy. *Arch Dis Child* 53: 536, 1978.
17. YAEGAR, A.S., MARTIN, H.P., STEGART, J.A.: Congenital Cytomegalovirus Infection Outcome for the subsequent sibling. *Clin Ped*, 16: 455, 1977.
18. MONTGOMERY, R., YOUNGBLOOD, L.: Recovery of cytomegalovirus from the cervix in pregnancy. *Pediatrics*, 49: 524, 1972.

19. KNOX, G.E., REYNOLDS, D.W., COHEN, S., ALFORD, C.A.: Alteration of the growth of cytomegalovirus and herpes simplex type I by epidermal growth factor, a contaminant of crude human chorionic gonadotropin preparations. *J Clin Invest*, 61: 1635, 1978.
20. GUMP, D.W., HORTON, E.L., PHILLIPS, C.A., MEAD, P.B., FORSYTH, B. R.: Contraception and cervical colonization with mycoplasmas and infection with cytomegalovirus. *Fertil Steril*, 26: 1135, 1975.
21. NANKERVIS, A., KUMAR, M.L., GOLD, E.: Primary infection with cytomegalovirus during pregnancy. *Pediatr Res* 8: 487, 1979.
22. REYNOLDS, D.W., STAGNO, S., TILLER, M., ALFORD, C.A.: Maternal cytomegalovirus excretion and perinatal infection. *N Engl J Med*, 289: 1, 1973.
23. EACHEMPATI, U., WOODS, R.E.: Cytomegalic virus disease in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 47: 615, 1976.
24. FRENCH, M.L., THOMPSON, J.F., WHITE, A.: Cytomegalovirus Viremia with Transmission from mother to fetus. *Ann Intern Med*, 86: 748, 1977.
25. SMITH, S.: Cytomegalovirus Pneumonia in Sudden Infant Death Syndrome. *JAMA*, 233: 861, 1975.
26. PASS, R.F., STAGNO, S., MYERS, G.J., ALGORD, C.A.: Outcome of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Results of lonf-term. followup. *Pediatrics*, 66: 758, 1980.
27. ELEK, S.D., STERN, H.: Development of a vaccine against mental retardation caused by cytomegalovirus infection in utero. *Lancet* 1:1, 1974.

Yard. Doç. Dr. Candan CENGİZ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı
BURSA