

YENİDOĞAN SARILIKLI BEBEKLERDE TOKSOPLAZMA, RUBELLA VE SİTOMEGALOVİRUS ANTİKORLARININ POZİTİFLİĞİ VE ETİYOLOJİDEKİ ROLÜ

SEROPOSITIVITY OF TOXOPLASMA, RUBELLA AND CYTOMEGALOVIRUS IN NEWBORN JAUNDICE AND THEIR RELEVANCE IN AETIOLOGY

Salih HOŞOĞLU*, Celal DEVECİOĞLU**, Mehmet BOŞNAK**
Celal AYAZ*, M. Faruk GEYİK*, Ahmet YARAMIŞ**

Özet: Yenidoğan döneminde fizyolojik olmayan sarılık gelişen 114 bebekte toksoplazma (*T.gondii*), rubella (*Rubella*) ve sitomegalovirus (*CMV*) IgM ve IgG antikorları araştırıldı. Aynı zamanda etken olabilen diğer nedenler araştırılarak, sarılık etiolojisinde bu etkenlerin rolü belirlenmeye çalışıldı. Kontrol grubu olarak sağlıklı yeni doğanlar alındı. Makro-ELISA yöntemiyle, hastaların % 44,7'sinde *T.gondii* antikorları (% 1,8'inde IgM ve IgG, % 0,9'unda IgM, % 42'sinde IgG), % 84,2'sinde rubella antikorları (% 7,9'unda IgM ve IgG, % 76,3'ünde IgG), % 85,1'inde *CMV* antikorları (% 4,4'ünde IgM ve IgG, % 3,5'inde IgM, % 77,2'sinde IgG) pozitif tespit edildi. Bu hastaların bazılarında sarılık nedeni olabilecek diğer patolojilerin de dikkate alınması sonunda yapılan etioloji araştırmasında, hastaların % 2,6'sında *T.gondii*, % 2,6'sında rubella ve % 6,1'inde *CMV* etken olarak belirlendi. Students't testi kullanılarak hasta grubuyla kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalarda *CMV* IgG antikorları dışındaki bütün serolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Anahtar kelimeler: *Yenidoğan sarılığı, toksoplazma, sitomegalovirus, rubella.*

Summary: Toxoplasma gondii (*T.gondii*), rubella and cytomegalovirus (*CMV*) IgM and IgG antibodies were screened in 114 newborn with non-physiological jaundice. Other etiological factors and the importance of these three infections in the etiology of jaundice were investigated. Control group was consist of 30 healthy newborn. Using macro-ELISA method, *T.gondii* antibodies were detected in 44,7% (IgM and IgG in 1,8%, IgM in 0,9%, IgG in 42%), rubella antibodies in 84,2% (IgM and IgG in 7,9%, IgG in 76,3%), *CMV* antibodies in 85.1% (IgM and IgG in 4,4%, IgM in 3,5%, IgG in 77,2%) of patients.

* Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır.

** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır.

After elimination of some patients who were detected other pathologies that may cause jaundice, T.gondii were evaluated as aetiologic agent in 2.6% rubella in 2.6% and CMV in 6.1% of patients. There were significant differences between the study group and control group for all the serological parameters except CMV IgG antibody using Student's t test.

Key words: Newborn jaundice, toxoplasma, cytomegalovirus, rubella.

G İ R İ Ş

Toxoplasma gondii (T.gondii), rubella ve sitomegalovirus (CMV) yenidoğan dönemi konjenital enfeksiyonlarında önemli yer tutarlar. Seroepidemiyolojik incelemeler, gelişmiş ülkelerde gebelerde enfeksiyon sıklığının binde altı olduğunu göstermiştir. Bu gebeliklerin yüzde altısı abortus, yüzde dördü ölü doğum ile sonuçlanmaktadır. Bu annelerden canlı doğan bebeklerin yaklaşık % 30'unda serolojik testler ile enfeksiyon varlığı saptanmakla birlikte klinik bulgular gösteren yenidoğanların sıklığı çok daha azdır. İngiltere'de konjenital toksoplazmoz'un belirgin klinik özellikleri ile doğan çocukların sıklığı onbinde bir olarak bildirilmektedir. TORCH grubu hastalıklar özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık problemidir^{1,2}.

T.gondii dünyada yaygın olarak görülen, genellikle asemptomatik klinik seyir gösteren, zorunlu hücre içi parazittir. İntrauterin hayatta ve doğumdan sonra bulaşabilmektedir³. Hastalığın asemptomatik seyrinden dolayı tanıda önemli olan klinik bulgulardan çok serolojik testlerden yararlanılmaktadır. Toksoplazmoz tanısında en yaygın kullanılan testler Sabin-Feldman (SF), indirek hemagglütinasyon (İHA), Floresan antikor teknikleri (FAT) ve ELISA (Enzyme linked immune sorbant assay)dir⁴.

Rubella, gebelik sırasında aktif enfeksiyon geçiren annelerin intrauterin enfeksiyona maruz kalma ve fötüsün etkilenme olasılığının fazlalığı nedeniyle gebelik döneminde çok önemlidir. Daha da önemlisi hasta bebek çevresi için aylarca enfeksiyon kaynağı oluşturmakta ve epidemiyolojik açıdan tehlikeli olabilmektedir.

CMV enfeksiyonlarının özellikle gelişmekte olan ülkelerde çok yaygın olduğu bilinmektedir. Türkiye'de yapılan epidemiyolojik çalışmalar bu enfeksiyonların toplum sağlığı açısından önemli olduğunu göstermektedir. Bu enfeksiyonların yenidoğan döneminde sarılık nedeni olabildikleri bilinmektedir^{1,2}. Ülkemizde 30 yaş üzerinde CMV seropozitifliğinin % 95'in üzerine çıktığı düşünülürse hastalığın konjenital enfeksiyonlar yönünden ne kadar önemli olduğu kolayca anlaşılır⁵. Bu çalışmada amacımız yenidoğan döneminde gelişen fizyolojik olmayan sarılıkların etiolojisinde bu üç etkenin sıklığını araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar: Bu çalışmada, prospektif olarak hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Yenidoğan Servisine yatan fizyolojik sarılık dışındaki yenidoğan sarılıklı bebeklerden alınan serum örneklerinden T.gondii IgM ve IgG, Rubella IgM ve IgG, CMV IgM ve IgG antikorları araştırılarak hastaların sarılık etiolojisi belirlenmeye çalışıldı.

Bu amaçla, gebelik süresi, bebek yaşı, anne yaşı, doğum sayısı, exchange uygulaması, sarılığın başladığı gün, doğum ağırlığı, prenatal ve natal tanı ve hastaların prognozu kaydedildi. Hastaların tamamında etiyolojik neden olarak Rh hemolitik hastalığı, eritrosit yapısal defektleri, eritrosit enzim eksikliği, hipotroidi, sepsis, hepatit gibi nedenler araştırıldı. Hastaların sarılıklarını açıklayacak diğer nedenler ekarte edildikten sonra serolojik göstergeler dikkate alınarak etiyolojide neden olabilecek enfeksiyonlar belirlendi. Serolojik göstergelerden sadece IgG pozitifliği olan olgulardaki bu pozitiflik anceden geçen antikorlara bağlandı. Ancak başka nedenler ekarte edildiği halde IgM antikorları pozitif ve intrauterin enfeksiyon bulgularının olduğu olgularda, bu ajanın etken olduğu kabul edildi. Kontrol grubu olarak hastanemiz Doğum Servisinde sağlıklı olarak doğan ve herhangi bir sağlık problemi gelişmeyen 30 yenidoğan bebek alındı. Bu grupta da aynı parametreler kaydedildi ve aynı serolojik testler yapıldı. Serolojik tetkikler, makro-ELISA yöntemi ile Abbot ELISA Quantum II cihazında yapıldı ve her testin piyasadan temin edilen özel kiti kullanıldı. Sonuçlar Student's t testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

B U L G U L A R

Çalışmaya toplam 114 yenidoğan dahil edildi. Bunlardan 69'u erkek 45'i kızdı. Çalışmaya alınan yenidoğan hastaların epidemiyolojik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Exchange transfüzyon hastaların 46'sına yapıldı (% 40,4). Hastaların 16'sı (% 14) hastanede yatıkları dönemde öldü.

Etiyoloji araştırmasında; üç hastada (% 2,6) T.gondii enfeksiyonu (iki hastada IgM ve IgG, bir hastada yalnız IgM pozitif), üç hastada (% 2,6) rubella enfeksiyonu (IgM ve IgG pozitif) ve yedi hastada da (% 6,1) CMV enfeksiyonu (IgM ve IgG pozitif dört, yalnız IgM pozitif üç hasta) etken olarak belirlendi. Bu olguların yedisinde prematürite, üçünde ise respiratuvar distres sendromu vardı. İkisinde ise hiperbilirubinemi dışında belirgin bir patoloji yoktu. Bunların dışındaki, Rubella IgM ve IgG pozitifliği olan altı, CMV IgM ve IgG pozitifliği olan bir ve sadece CMV IgM pozitifliği olan bir olguda

Tablo 1
Yenidoğan Sarılıklı Hastaların Epidemiyolojik Bulguları

Parametre	Ortalama Değer ± Standart Sapma
Gebelik süresi (hafta)	33 ± 5
Anne yaşı (yıl)	25 ± 5
Bebek yaşı (gün)	4,7 ± 5,3
Doğum sayısı	3,4 ± 2,4
Doğum ağırlığı (gr)	2770 ± 916
Sarılık başlangıcı (gün)	2,4 ± 1,6
Total bilirubin (mg/dl)	18 ± 8

sarılık nedeni olabilecek ek patolojiler saptandığı için bu ajanlar tek başlarına sarılık etkeni olarak kabul edilmediler. Bütün hastaların serolojik test sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. Kontrol grubunun ELISA ile bulunan serolojik test sonuçları Tablo 3'te sunulmuştur. Hasta ve kontrol grubunun serolojik test sonuçlarının istatistiksel karşılaştırılması Student's t testiyle yapıldı (Tablo 4).

Tablo 2
Hasta Grubunun ELISA Yöntemiyle T.gondii, Rubella ve CMV Antikor Sonuçları

Parametreler	IgM (+)	IgM (+)	IgM (-)	IgM (-)	Toplam
Hasta sayısı	IgG (+)	IgG (-)	IgG (+)	IgG (-)	
T.gondii (%)	2 (1,8)	1 (0,9)	48 (42,0)	63 (55,3)	114
Rubella (%)	9 (7,9)*	0 (0)	87 (76,3)	18 (15,8)	114
CMV (%)	5 (4,4)**	4 (3,5)**	88 (77,2)	17 (14,9)	114

* Bu hastalardan yalnızca üçünde (% 2,6) rubellanın sarılık etkeni olduğu kabul edildi.

** Toplam 9 hastanın yedisinde (% 6,1) CMV sarılık etkeni olarak kabul edildi.

Tablo 3
Kontrol Grubunun ELISA Yöntemiyle T.gondii, Rubella ve CMV Antikor Sonuçları

Parametreler	IgM (+)	IgM (+)	IgM (-)	IgM (-)	Toplam
	IgG (+)	IgG (-)	IgG (+)	IgG (-)	
T.gondii (%)	0 (0)	0 (0)	7 (23,3)	23 (76,7)	30 (100)
Rubella (%)	0 (0)	0 (0)	29 (96,7)	1 (3,3)	30 (100)
CMV (%)	0 (0)	0 (0)	28 (93,4)	1 (6,6)	30 (100)

Tablo 4
Hastaların ve Kontrol Grubunun Serolojik Sonuçlarının İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

Parametreler	t değeri	p değeri
T.gondii IgM	2,02	p<0.05
T.gondii IgG	2,24	p<0.01
Rubella IgM	3,11	p<0.005
Rubella IgG	2,91	p<0.005
CMV IgM	3,11	p<0.005
CMV IgG	1,58	p>0.05

TARTIŞMA

Yenidoğan dönemi sarılıkları birçok etiyolojik faktöre bağlı olabilmektedir. Bunlar arasında TORCH grubu da önemli bir yer tutmaktadır. Bu etkenlerden T.gondii'nin intrauterin enfeksiyon yaptığı uzun zamandır bilinmektedir. Ancak her zaman intrauterin enfeksiyon geçiren annelerin bebeklerinde aynı klinik tabloyla karşılaşılmemektedir. İmmün olmayan annelerde gebelik sırasında geçirilen enfeksiyona bağlı olarak gelişen toksoplazmoz tablosu ciddi seyirlidir; düşük, ölü doğum ve klinik bulguların olduğu doğumlara neden olurlar. Genelde semptom veren doğumsal toksoplazmoz olgularında korioretinit, serebral kalsifikasyon, hidrosefali veya mikrosefali triadının varlığı bilinmektedir. Klinik bulgular arasında sarılık da önemli yer tutar^{3,6}.

T.gondii antikor sıklığıyla ilgili olarak daha önce farklı yöntemlerle yapılan çalışmalarda oldukça önemli oranlarda pozitiflikler bildirilmiştir. Toplumların T.gondii taşıma oranı değişik olmakla beraber Türkiye'de bu oranın % 30'lardan daha aşağı olmadığını çalışmalar göstermektedir^{7,8}. Diyarbakır'da ELISA yöntemi ile Toksoplazmoz şüphesi olanlarda IgG % 33, IgM % 8,2, ikisi beraber % 12,6 pozitif bulundu⁹. Bu oran bizim oranlarımızdan biraz daha yüksektir. Ancak bizim T.gondii için bulduğumuz seropozitiflik oranı Türkiye'den bildirilen ELISA ile yapılan bir çok çalışmadaki oranlardan daha yüksektir ve kendi kontrol grubumuzla da istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir.

Ülkemizde rubella aşısının rutin olarak uygulamada olmaması nedeniyle doğurganlık çağına kadar immünize olmamış önemli bir kitle bulunmaktadır. Seropidemiyolojik çalışmalarda genç erişkinlerdeki rubella seropozitiflik oranı % 85-98, gebelerde % 36-90, doğurganlık çağındaki kadınlarda % 93 ve genç kızlarda 65-90 arasında bildirilmiştir^{8,10-13}. Aşılama oranı daha düşük olduğundan bu riskin bizim hasta grubumuz için daha fazla olacağı açıktır. İntrauterin enfeksiyon gelişimi olan her fötüs doğumda normal bile olsa rubella yönünden araştırılmalıdır. Özellikle etiyolojisi tayin edilemeyen sarılık olgularında bu daha önemlidir. Çalışmalarda ülkemizde düşük doğum ağırlıklı ya da konjenital malformasyonlu bebeklerde rubella antikor seviyesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir^{14,15}.

CMV prevalansı, gelişmiş ülkelerde daha düşük oranlarda bulunurken özellikle hijyeni iyi olmayan, sosyo-ekonomik durumu kötü toplumlarda oldukça yüksektir. Gelişmekte olan bazı ülkelerde bu oran % 100'e yaklaşmaktadır^{16,17}. Türkiye'de yapılan çalışmalarda antikor titresinin yaşla artış gösterdiği ve toplam olarak % 80-95 arasında olduğu bildirilmiştir^{18,19}. Ustaçelebi ve arkadaşlarının hamile kadınlarda ELISA yöntemi ile bulunduğu sonuç % 87,5'tir²⁰. Yenidoğan dönemi uzamış sarılıklarında yapılan bir çalışmada, CMV IgM pozitifliği % 3,7, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği ile beraber CMV IgM pozitifliği % 1,2 olarak saptanmıştır²¹. Konjenital CMV enfeksiyonları tüm canlı doğumların % 0,5 ile 2,2'sinde görülür. Ülkemizden bugüne kadar elde edilen sonuçlar bizim bulgularımızla karşılaştırıldığında, bizim oranımızın daha yüksek olduğu görülür.

Yenidoğan bebeklerde anne serumunda pozitif olan antikorlar aynı oranlarda pozitif olarak bulunmaktadır²². Bundan dolayı bizim yenidoğan bebeklerin serumlarında

bulduğumuz antikor pozitiflik oranları aynı zamanda annelerdeki pozitiflik oranlarını da yansıttığı kanısındayız. Sonuç olarak ülkemizin gelişmekte olduğu da göz önüne alınınca yenidoğan sarılıklarında etiyoloji araştırılırken intrauterin enfeksiyonlarından toksoplazmoz, rubella ve CMV'nin mutlaka dikkate alınması gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Göl K, Ahmed S, Nas T, Yıldız A, Güner H, Yıldırım M: Gebelerde toksoplazma insidansı. T Klin Jineköl Obst 1994, 4: 178-180.
2. Öneş Ü: Yenidoğan enfeksiyonları, s: 320. Neyzi O, Ertuğrul T (ed): Pediatri 1993, 2. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
3. Can G: Doğumsal toxoplazmoz. Klimik Derg 1990, 3(1): 9-10.
4. Akgün Y, Akşit F, Kaya D, Koçoğlu T, Kiraz N: 1986-1991 yılları arasında incelenen 2792 serum örneğinde IgG ve IgM sınıfı anti-T.gondii antikorlarının dağılımı. Türk Mikrobiyöl Cem Derg 1992, 22: 117-120.
5. Remington JS, McLeod R: Toxoplasmosis, p: 1328-1343. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (ed): Infectious Diseases. 1992, First ed. WB Saunders Company, Philadelphia.
6. Hall SM: Congenital toxoplasmosis in England, Wales, and Northern Ireland: some epidemiological problems. Brit Med J 1983, 287: 453-455.
7. Poyraz Ö, Saygı G: Düşük, ölü doğum ve erken doğum olgularında toksoplazmoz görülme sıklığını indirekt hemaglutinasyon yöntemi ile araştırılması. T Parazitöl Derg 1991, 15(2): 5-11.
8. Köksal İ, Aynacı M, Kardeş B, Aydemir V: Doğu Karadeniz bölgesinde erişkin yaş grubunda toksoplazma, kızamıkçık ve sitomegalovirus seropozitiflik oranı. Mikrobiyöl Bült 1994, 28: 58-66.
9. Gül K, Dağ MN, Suay A, Mete M, Mete Ö: D.Ü. Tıp Fakültesinin değişik bölümlerine başvuran ve Toksoplazma ön tanısı konmuş hastalarda Toksoplazma antikorlarının dağılımı. T Parazitöl Derg 1994, 18: 395-397.
10. Cengiz L, Cengiz AT, Kıyan M, Kara F, Uğurel MŞ: Sağlıklı veya anomalili bebek doğumu ile sonuçlanan gebeliklerde, anne-kordon serumlarında, rubella IgG ve IgM'nin ELISA ile araştırılması. T Klin Jineköl Obst 1994, 4: 164-170.
11. Köksal İ, Ustaçelebi Ş: Doğurganlık yaşındaki kadınlarda kızamıkçık seropozitiflik oranının hemaglutinasyon önlenim ve ELISA yöntemleri ile saptanması ve kıyaslanması. Mikrobiyöl Bült 1988, 22: 284-295.
12. Şengül AZ, Tuncer İ, Günaydın M, Baykan M, Özerol İH: Genç kızlarda rubella IgG antikorı insidansı. Mikrobiyöl Bült 1991, 25: 47-50.
13. Kocabeyoğlu Ö, Gün H, Yılmaz E, Güngör S, Emekdaş G, Yücel N: 17-20 yaş grubunda kız öğrencilerde rubella virus IgG ve IgM antikor düzeylerinin ELISA ve FA testleriyle araştırılması. Mikrobiyöl Bült 1988, 22: 36-44.
14. Bıraloğlu N: Adölesan periyotta ve hamile annelerde kızamıkçığa karşı bağışık durum. Türk Viroloji Derg 1979, 1: 37-42.
15. Yılmaz Ö, Okuyan M, Bahraminejad R: Genç erişkin kadınlarda ve çocuklarında rubella antikorlarının ELISA ile belirlenmesi. İnfeksiyon Dergisi 1988, 2: 221-226.
16. Onorato IM, Morens DM, Martone WJ, Stansfield SK: Epidemiology of cytomegaloviral infections: Recommendations for prevention and control. Rev Infect Dis 1985, 7: 479-497.
17. Günhan C: Sitomegalovirus İnfeksiyonları, s. 532-537. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (ed), İnfeksiyon Hastalıkları, 1996, 1. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.

18. Günhan C: Ege Bölgesinde sitomegalovirus enfeksiyonunun epidemiyolojik durumu. Ege Üniv Tıp Fak Mec 1971, 10: 425.
19. Mete Z, Yenen OŞ: Kan donörleri ve çocuklarda sitomegalovirus (CMV) IgM ve IgG antikor prevalansı. İnfeksiyon Dergisi 1988, 2: 227-232.
20. Ustaçelebi Ş, Köksal İ, Cantürk H, Saify SJ, Ersöz D, Sellioğlu B: Hamilelikte TORCH etkenlere karşı antikorların saptanması. Mikrobiyol Bült 1986, 20: 1-8.
21. Tekinalp G, Ergin H, Erdem G ve ark: Yenidoğan döneminde uzamış sarılıkları. Çocuk Sağ Hast Derg 1996, 39: 441-448.
22. Yılmaz Ö, Okuyan M, Kavukçu S, Abedi M: Cytomegalovirus (CMV), Rubella ve Human İmmünodeficiency Virus-1 (HIV-1) antikorlarının anne ve yenidoğan göbek kordon kan serumlarında araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 1993, 23: 184-186.