

## 7. BÖLÜM

### TORCH GRUBU ENFEKSİYONLAR

Başlangıçta, Toksoplazma gondii, rubella virüsü, sitomegalovirüs (CMV) ve herpes simpleks virüsünün konjenital enfeksiyonlar arasındaki önemini vurgulamak amacıyla geliştirilmiş bir kısaltma olmakla birlikte, çok kısa bir zaman sonra TORCH kelimesi içindeki “o” harfi, diğer (other) enfeksiyonları gösteren bir sembol olarak kabul edilmeye başlanmıştır. “O” harfinin temsil ettiği, fetüsü veya yeni doğan bebeği etkileyebilen diğer enfeksiyon etkenleri arasında varicella zoster virüsü, kaba-kulak virüsü, enterovirüsler (koksakivirüs B, poliovirüs), trepanoma pallidum, klamidy trakhomatis, HIV, parvovirüs B19, listeria monositogenes, neisseria gonorrhea, B grubu streptokoklar gibi pek çok mikroorganizma bulunmaktadır. Listenin gittikçe uzamasına rağmen, yine de kalıcı defekte yol açma potansiyeli taşıyan en önemli prenatal enfeksiyon sebepleri olarak, klasik kısaltma içinde temsil edilen, toksoplazma gondii, rubella virüsü ve sitomegalovirüs kabul edilir. Herpes simpleks virüsü ise günümüzde prenatal dönemden çok perinatal ve postnatal dönemde bebeğe ulaşan bir enfeksiyon etkeni olarak kabul edilmektedir<sup>(1)</sup>.

Serolojik testler, geçmişte olduğu gibi günümüzde de TORCH grubu enfeksiyonların teşhisinde en çok kullanılan araçlardır. Ancak günümüzde kullanılan serolojik testlerin spesifite ve sensitivitesi eski dönemlerle mukayese edilemeyecek kadar gelişmiştir. Özellikle etkene yönelik total antikorlar yerine spesifik olarak IgG ve IgM sınıfı antikor miktarlarını hassas bir şekilde ölçülebilecek tekniklerin gelişmesi serolojik testlerin önemini muhafaza etmesini sağlamıştır. Gelecekte çok daha fazla kullanıma potansiyeli taşıyan bir teşhis aracı olarak umut vaat etmesine karşın, enfeksiyon etkeninin nükleik asitlerinin belirlenmesini



sağlayan teknikler, günümüzde enfeksiyon kuşkusu taşıyan gebelerin kan örneklerinden çok amnion mayii örneklerinden yapılan araştırmalar için kullanılmaktadır. Geçmişte enfeksiyonların tanınması açısından “altın standart” olarak kabul edilen kültür yöntemleri, çok özel laboratuvar koşulları ve uzmanlık gerektirmesi ve de sensitivite düzeyinin nispeten düşük olması nedeniyle günümüzde prenatal enfeksiyonların araştırılması sırasında çok daha az kullanılmaktadır. Çok hassas bir şekilde enfeksiyon etkenlerinin nükleik asitlerinin belirlenmesini sağlayan moleküler biyoloji tekniklerinin süratli gelişimi, kültür yöntemlerine olan ihtiyacı daha da azaltmaktadır. Etkene ait epitopların belirlenmesine yönelik antijen tayinlerinin veya etkenin boyanarak doğrudan doğruya görüntülenmesine yönelik histokimya, immunofluoresans ve elektron mikroskopisi gibi tekniklerin rutin uygulamadaki kullanımı oldukça çok sınırlıdır.

Önemli prenatal enfeksiyonların teşhisi amacıyla, rutin uygulamada en fazla kullanılan test grubunu oluşturması nedeniyle, serolojik testlerin özelliklerinin bilinmesi, bu testlerden etkin bir şekilde yararlanılması açısından büyük önem taşımaktadır.

### **Serolojik Testler**

Serolojik testler, enfeksiyona maruz kalan kişinin, enfeksiyon etkenine karşı oluşturduğu antikorların araştırılmasına dayanır. Enfeksiyon etkenine karşı oluşturulan spesifik IgG ve IgM sınıfı antikor seviyelerinin beraberce ölçülmesi ve izlenmesi, kişinin bu etkene karşı bağışıklık durumunun değerlendirilmesi ve primer enfeksiyonun teşhisi açısından büyük önem taşır. Bu verilere dayanılarak doğru bir sonuca varılabilmesi için, primer ve sekonder enfeksiyonlar sırasında antikor cevabının nasıl oluştuğunun bilinmesi gerekir.

Enfeksiyon etkeni ile ilk karşılaşmada yani primer enfeksiyonda, kişinin etkeni taşıdığı, ancak henüz bir bağışıklık cevabı oluşturmadığı bir dönem bulunur. Bu dönemin uzunluğu, enfeksiyon etkeninin çeşidine veya kişinin immunolojik cevap oluşturma yeteneğine bağlı olarak, günler, haftalar veya aylarca sürebilir.

Bağıışıklık cevabı, reaktif B hücrelerinin IgM sınıfı antikorları üretmesiyle başlar. Pentamerik yapıda olan IgM sınıfı antikorların antijene karşı afinitesi düşük olmakla birlikte aviditesi yüksektir. Antijenik uyarının devam etmesiyle, antijene spesifik cevap oluşturan B hücreleri, kanda bulunan IgG sınıfı antikorları ve mukozal salgılarda bulunan IgA sınıfı antikorları üretmeye başlar. İmmün cevabın başlamasından sonraki haftalar içinde IgM konsantrasyonu, en yüksek yani pik seviyesine çıkar ve ardından düşmeye başlar. IgG sınıfı antikorlar ise yüksek seviyelerini çok daha uzun süre muhafaza eder. Zaman içinde, etkenin daha spesifik bölgelerine karşı antikor üreten klonal B hücrelerinin gelişmesi, üretilen antikorların aviditesinin, yani etkene bağlanma gücünün artmasına sebep olur<sup>(2,3)</sup>.

Antikor cevabına dayalı teşhis süreci sırasında, numunenin alınma zamanının çok önemli olduğu unutulmamalıdır. 14-21 gün aralıklarla alınan iki numunede IgG titresinin dört kat kadar artışı, primer enfeksiyonun yakın bir zamanda meydana geldiğini veya reaktivasyonun söz konusu olduğunu düşündürür. Ancak gebelik döneminde yapılan değerlendirmeler sırasında çoğu zaman böyle bir değerlendirme için gereken zamanın kaybedilmemesi arzu edilir. Tek bir örnekten elde edilen IgM ve IgG konsantrasyonlarının mukayesesi, aynı amaca yönelik olarak değerlendirmeye tabi tutulabilirse de, IgM analizine yönelik yöntemlerin bir kısmının spesifitesinin düşük olmasının bazen yanıltıcı sonuç verebileceği unutulmamalıdır.

Hasta, hastalık veya laboratuvar kaynaklı fazı faktörler, serolojik testlerin yanlış negatif veya yanlış pozitif sonuçlar vermesine sebep olabilir. Numunenin alınması veya hazırlanması sırasında yapılabilecek hatalara ek olarak, numunenin henüz antikor cevabı oluşmadan alınmış olması ya da kişinin antikor üretme kabiliyeti ile ilişkili sorunlar, yalancı negatif sonuç elde edilmesinin başlıca sebeplerini oluşturur. Özellikle, CD4+ T hücre sayısı düşük olan HIV taşıyıcılarında, antikor cevabının zayıflaması beklenen bir durum olduğundan, böyle kişilerde serolojik değerlendirme sonuçları yanıltıcı olabilir. Böyle bir durumda,



enfeksiyon kuşkusu varsa, serolojik testlerden çok, doğrudan doğruya etkene ait antijenleri belirlemeye yönelik testlerden, kültür çalışmalarından veya etkenin nükleik asitlerinin araştırılmasına yönelik moleküler biyoloji tekniklerinden yararlanmak daha uygun olabilir.

Yalancı pozitif sonuçlar çoğunlukla, bireyin antikorlarının analiz kitinde kullanılan, esas antijen haricindeki komponentlerle reaksiyona girmesi veya analiz kitinde kullanılan antijenin patojen veya patojen olmayan başka enfeksiyon etkenlerine karşı oluşan antikorlarla çapraz reaksiyon oluşturması neticesinde oluşur. Romatolojik hastalıklar veya başka enfeksiyon hastalıkları, çapraz reaksiyon oluşturan antikorların üretimine sebep olabileceği gibi, normalin çok üzerindeki immunglobulin konsantrasyonları da test sonucunu etkileyebilecek antijen antikor komplekslerinin oluşmasına sebep olabilir.

Serolojik testlerde, geçmişte daha çok kompleman fiksasyon ve hemaglutinasyon teknikleri kullanılmış olduğu halde, günümüzde daha çok immunoassay teknikleri kullanılmaktadır.

Genel prensip olarak, spesifik antikorları belirlemeye yönelik immunoassay metotlarında, hastaların serumlarında bulunan spesifik antikorlarla reaksiyona giren bağlayıcı antijen kullanılır. Hasta serumu, bağlayıcı antijen içeren reaktif ile belirli bir süre inkübe edildikten sonra, bağlanmayan diğer antikorların ayrılması amacıyla yıkama işlemi uygulanır. Sonraki aşamada ise, testin amacına göre, insan IgM veya IgG sınıfı antikorlarına spesifik olarak bağlanan, floresans, radyoizotop veya enzim ile işaretlenmiş antihuman globülin çözeltisi (konjugat) eklenir. Konjugatın fazlasının ortamdaki uzaklaştırılmasından sonraki dedeksiyon aşamasında antijen antikor kompleksine bağlanmış olan konjugat miktarının belirlenmesi, ortamdaki spesifik antikorun miktarının tayin edilmesini sağlar. Konjugatta kullanılan işaretleyicinin flüoresant bir madde olması halinde analiz tekniği "fluoresant immunoassay (FIA)", radyoizotop olması halinde

“radioimmunoassay (RIA)”, enzim olması durumunda ise “enzim immunoassay (EIA)” olarak adlandırılır.

Kısaca ELISA olarak adlandırılan, iç yüzeyine bağlayıcı anti-jen immobilize edilmiş, 96 kuyulu plakların kullanımına dayanan enzyme-linked immunosorbent assay metodu uzun yıllardan beri en çok kullanılan yöntem olmuştur. Testin sonunda, tüpün çepetine immobilize edilmiş haldeki antijenle, hasta serumundaki antikorun oluşturduğu komplekse bağlanan konjugatın işaretleyicisi enzimin sebep olduğu kolorimetrik reaksiyon ürününün optik dansitesi, hasta numunesindeki spesifik antikorun konsantrasyonu ile korelasyon gösterir. Sonuçlar, genellikle optik dansiteye dayanılarak ELISA ünitesi (EU)/mL olarak rapor edilir. Elde edilen netice, üretici tarafından önerilen yöntemle göre belirlenen cut-off değeri ile mukayese edilerek sonucun negatif veya pozitif olduğuna karar verilir.

Klasik sandwich ELISA tekniği, manuel olarak veya yarı otomatik ya da tam otomatik bacth analizörlerinde kullanıldığı halde, random acces, tam otomatize sistemlerde daha çok competitive inhibisyon tekniği kullanılır. Bu yöntemde, hasta numunesi, işaretli spesifik antikorlar içeren bir solüsyona eklenir. Hastanın antikorları ve işaretli antikorlar, daha sonra ortama eklenen antijene bağlanma konusunda yarışmaya girer. Hasta numunesindeki antikor konsantrasyonu yükseldikçe işaretli antikorlar, antijene daha az bağlanacak ve testin sonunda miktarı ölçülen işaret (sinyal) miktarı düşük olacaktır.

Numunede bulunan yüksek konsantrasyondaki IgG’lerin veya romatoid faktör mevcudiyetinin sebep olabildiği yalancı pozitiflikler, spesifik IgM antikorlarını belirlemeye yönelik klasik ELISA yöntemlerinde nadir olmayarak rastlanan önemli bir sorundur. Double sandwich veya immunosorbent agglutination assay (ISAGA) metodları, bu sorunu gidermeye ve testin spesifitesini artırmaya yönelik olarak geliştirilmiştir. Double sandwich yönteminde, IgM sınıfı antikorların ayrılması amacıyla IgM bağlayan antikorlar kullanılır. Böylece ortama eklenen antijenin yalnızca



IgM sınıfından spesifik antikorlara bağlanması sağlanmış olur. ISAGA yönteminde ise, IgM sınıfı antikorların ayrılması amacıyla solid bir substrat kullanılır.

### Avidite testleri:

Avidite testleri, primer enfeksiyonun gerçekleşme zamanının belirlenmesi ihtiyacının bulunduğu durumlarda, gün geçtikçe daha fazla kullanılmaktadır. Bu teknikte, daha eski antikorların belirli bir grubunun antijene daha güçlü, daha yeni antikorların ise daha zayıf bağlanma gücüne sahip olması özelliğinden yararlanılır. IgG sınıfı spesifik antikorların antijene bağlanma gücünün değerlendirilmesi amacıyla modifiye edilmiş standart sandwich ELISA teknikleri kullanılır. Hasta örneğinin primer inkübasyonundan sonra ortama 6-8 M üre çözeltisi eklenerek zayıf aviditeye sahip antikorların ayrılması sağlanır. Bu işlemin uygulanmasıyla elde edilen neticenin, bu işlem uygulamaksızın elde edilen neticeye oranlanmasıyla avidite indeksi hesaplanır. İndeks değerinin düşük olması primer enfeksiyonun yeni, yüksek olması ise eski olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilir.

## TOKSOPLAZMA GONDİİ ENFEKSİYONU

*Toksoplazma gondii*, doğada yaygın olarak bulunan, insan da dahil olmak üzere bütün sıcak kanlı canlıları enfekte edebilen, protozoon grubundan, hücre içi bir parazittir. Normal koşullarda, bağışıklık yetersizliği olmayan, sağlıklı bir insanda, enfeksiyonun genellikle fazla bir önemi ve klinik bulgusu olmaz. Ancak gebelik döneminde annenin ve buna bağlı olarak fetüsün enfekte olması, fetüsle ilişkili önemli sorunlara sebep olabilir.

Toksoplazma gondii, tabiata üç formda bulunur. **Ovosit** formu, çevrede bulunan ve insanlara bulaşmadan en fazla sorumlu olan formudur. **Taşizoid** form, parazitin hücre içinde geçirdiği, çoğalma safhasındaki formu; **doku kisti** formu ise parazitin bradizoid halinde sessiz bir şekilde bulunduğu formdur.

Toksoplazma gondii'nin yaşam siklusu, seksüel ve aseksüel olmak üzere iki döneme ayrılır. Seksüel dönem, parazitin tek kesin konakçısı olan kedilerin veya kedigillerin bağırsaklarında, aseksüel dönem ise kedigillerin ve diğer konakçıların bağırsak dışı dokularında geçer.

Etkene karşı önceden bağışıklığı olmayan kediler, genellikle doku kistlerini içeren etleri yiyerek enfekte olur. Bu yolla kedinin bağırsağına ulaşan parazit, burada yaşam siklusunun seksüel dönemini geçirerek ovositleri üretmeye başlar. Akut enfeksiyonu izleyen 1-3 hafta boyunca kediler, dışkıları ile çevreye her gün milyonlarca ovosit saçar. Dış ortama çıkan ovositler, 1-5 gün içinde sporlanarak, insanları enfekte edebilecek hale gelir. Çevre ve iklim koşullarına bağlı olarak bu formlar, bir yıla varan süre boyunca enfekte edici özelliklerini muhafaza eder<sup>(4)</sup>.

İnsanlar ve diğer memeliler, çevrede bulunan sporlu ovositleri veya doku kistlerini ağız yoluyla alarak enfekte olur. Ovositlerin insanlara ulaşması çoğunlukla kedi dışkısıyla kirlenmiş sebze ve meyvelerin yenmesiyle olur. Doku kistlerinin kaynağı ise yeterince pişirilmemiş veya çiğ olarak yenen enfekte et ve et ürünleridir. Bağırsakta, hilal şeklinde taşızoid forma dönüşen parazit, bu haliyle bağırsak epitelinden geçerek organ ve dokulara ulaşır. Konakçının doku ve organlarına ulaşan taşızoidler, bağışıklık durumuna göre, immun sistem tarafından tahrip edilir veya hücreler içinde çoğaldıktan sonra doku kisti formunda sessiz bir döneme geçer. Enfeksiyondan, serolojik testlerin pozitifleşmesine kadar geçen sürenin, enfeksiyonun sporlanmış ovositlerle meydana gelmesi durumunda 5-20 gün arasında, besinlerdeki doku kistleriyle gerçekleşmesi durumunda ise 10-23 gün arasında değiştiği bildirilmektedir. Geçmişte anneden fetüse geçişin ilave bir süre gerektirdiği düşünüldüğü halde, hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, bu görüşü desteklemiştir.

Toksoplazma gondii enfeksiyonlarına dünyanın her yerinde rastlanır. Ancak insanlarda enfeksiyona rastlanma sıklığı, top-

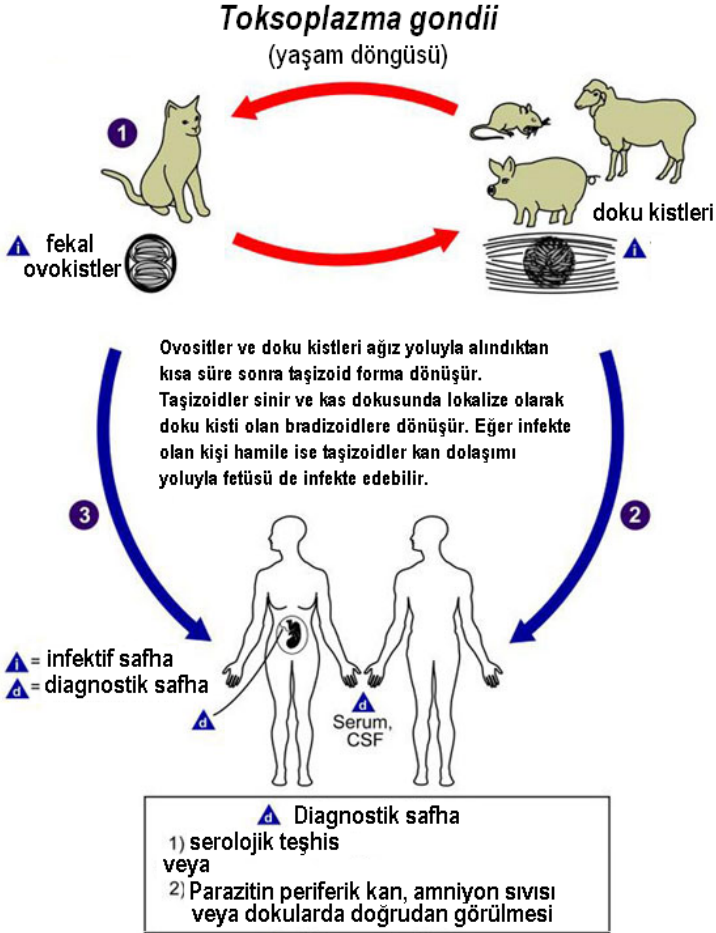
lumdan topluma büyük farklılıklar gösterir. Çevrede yaşayan kedi sayısı, iklim, çevrenin hijyenik koşulları, çiğ veya az pişmiş et ve et ürünlerini tüketme alışkanlığının yaygınlığı gibi faktörler, toplumlarda etkenle karşılaşma olasılığını etkiler. Kedilerin enfeksiyonun yayılmasında çok önemli bir role sahip olmasına karşın, tahmin edilenin aksine kedi besleme alışkanlığının yaygınlığı ile toksoplazma enfeksiyonuna rastlanma sıklığı arasında tam bir istatistiki korelasyon bulunmadığı bildirilmektedir. Seropozitiflik yani geçmişte etkenle karşılaşmış olma sıklığı, Kuzey Amerika ve Avustralya'da %3'ten daha düşük olduğu halde, bazı Avrupa, Güney Amerika ve Afrika ülkelerinde bu oranının %50'nin üzerinde olduğu bilinmektedir<sup>(5)</sup>. Türkiye de seropozitiflik oranının yüksek olduğu ülkeler arasında yer almaktadır.

### **Akut (primer) enfeksiyon dönemi:**

Toksoplazma gondii ile ilk kez karşılaşan kişilerin çoğunda, fark edilebilir önemli belirtiler ortaya çıkmaz. En sık karşılaşılan klinik belirti, lenf bezlerinde büyümedir. Bazen vücudun çeşitli bölgelerindeki, çoğunlukla da boyun bölgesindeki lenf bezlerinde büyüme meydana gelebilir. Büyüyen lenf bezleri çoğunlukla tek tek ele gelir; 5-10 gün gibi kısa bir süre dokunmaya hassas olabilir. Ancak lenf bezlerinde abse oluşumu, sık karşılaşılan bir durum değildir. Bu dönemde, bitkinlik, baş ağrısı, kaslarda ağrı ve hafif derecede ateş, sık olmayarak rastlanabilen belirtilerdir. Korioretinitis, yani gözün sinir ve damar tabakalarının iltihabı, nadir olarak karşılaşılan bir belirti olabilir. Bu dönemde yapılacak olan periferik yayma preparatı incelemesinde, enfeksiyöz mononükleosiste olduğu gibi, lenfositlerde aktivasyon bulgularına rastlanabilir.

Önceden bağışıklığı olmayan bir gebenin enfeksiyona maruz kalması durumunda taşıyıcılar, diğer dokulara olduğu gibi plasentaya da ulaşabilir ve buradan geçerek fetüsü enfekte edebilir. Gebelikten önce enfekte olmuş bir kişide, enfeksiyon etkeninin fetüse ulaşması, çok nadir görülen ve özellikle bağışıklık sistemi yetersiz kişilerde mümkün olabilen bir durumdur<sup>(5)</sup>.

Klinik belirtilerin yeterince spesifik olmaması nedeniyle, akut primer enfeksiyondan kuşku duyulduğunda, durumun serolojik testlerle değerlendirilmesi gerekli olur. Daha önce negatif olan IgG'nin pozitif hale gelmesi veya IgM sınıfı antikorların pozitif bulunması halinde, 2-3 hafta sonra yapılan analizde IgG konsantrasyonunun belirgin derecede yükselmekte olduğunun belirlenmesi, akut primer enfeksiyonun teşhisine yardımcı olur. IgM sınıfı antikorların bazen çok uzun süre pozitifliğini muhafaza edebilmesi nedeniyle yalnızca IgM analizi sonucuna dayanılarak primer enfeksiyon teşhisi konması yanıltıcı olabilir<sup>(6)</sup>.



Kedigiller, *Toksoplazma gondii*'nin seksüel aşamalar için bilinen tek konakçısıdır. Bu nedenle enfeksiyonun ana rezervuarını oluşturur. Kediler enfekte hayvanların etlerini yiyerek enfekte olur 1). Doku kistleri veya oositler kediler tarafından ağız yoluyla alındıktan sonra, aktif hale geçerek ince bağırsağın epitel hücrelerine girer. Burada önce eşeysiz, ardından da eşeyli çoğalma dö-

nemi sonrasında, dışkı ile atılacak olan ovositler üretilir. Sporlanmamış ovositlerin sporlanması ve dolayısıyla enfekte edici hale geçmesi 1-5 gün içinde gerçekleşir. Kedilerin ovositleri çevreye saçtıkları dönem yalnızca 1-2 hafta olduğu halde, etrafa saçılan ovosit miktarı çok fazladır. Ovositler çevrede aylarca canlılıklarını sürdürebilir. Dezenfektanlara, donmaya, kuruluğa belirgin derecede dirençlidirler. 70°C’de 10 dakika içinde ölürlür. İnsanlar enfeksiyona çeşitli şekillerde maruz kalabilir: A) Toksoplazma kistleri ile enfekte, iyi pişmemiş etlerin yenmesi <sup>2</sup>; B) Kedi dışkıyla kontamine olmuş ellerdeki veya gıdalardaki ovositlerin yutulması <sup>3</sup>; C) Organ veya kan nakli; D) Gebe anneden plasenta yoluyla geçiş başlıca bulaşma yollarını oluşturur.

Parazitler, en sık olarak iskelet kasında, kalp kasında ve beyinde kistler oluşur. Bu kistler, konakçının yaşamı boyunca varlığını muhafaza edebilir. (Kaynak: <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Toxoplasmosis.htm>)

Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere gibi toksoplazmozis yaygınlığının çok düşük olduğu ülkelerde, bütün gebelerin tarama amacıyla serolojik testlere tabi tutulması tavsiye edilmediği halde, Fransa ve Avusturya gibi yaygınlığın yüksek olduğu ülkelerde bu taramalar zorunludur <sup>(7,8)</sup>. Enfeksiyon yaygınlığının yüksek olması nedeniyle toksoplazma taraması, ülkemizde de gebelerin rutin takip programlarında yer almaktadır.

İdeal olarak, doğurganlık çağındaki kadınların toksoplazma etkenine karşı bağışıklık durumlarını gebelik öncesinde kontrol ettirmeleri tavsiye edilir. Gebelik öncesinde toksoplazmaya karşı IgG antikorların pozitif olduğunun belirlenmesi, kişinin bağışıklık sistemi ile ilişkili ciddi derecede bir yetersizliği olmadığı sürece, gebelik döneminde fetüsün enfekte olma riskinin bulunmadığını gösterir. IgG antikorlarının negatif bulunması halinde, gebelik döneminde fetüs için risk yaratabilecek primer enfeksiyon olasılığı mevcut olduğundan, bu kişilerin korunma yolları konusunda eğitilmesi ve gebelik boyunca belirli aralıklarla serolojik olarak izlenmesi gerekir.



**Tablo 7.1. Toksoplazma gondii seroloji sonuçlarının yorumu için FDA önerileri**

| <b>IgG</b> | <b>IgM</b> | <b>Sonucun yorumu (bebekler hariç)</b>                                                                                                                                                                                                                        |
|------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Negatif    | Negatif    | Enfeksiyonla ilişkili serolojik bulgu yok                                                                                                                                                                                                                     |
| Negatif    | Şüpheli    | Muhtemelen akut enfeksiyonun erken dönemi veya yalancı pozitif IgM reaksiyonu. Tekrar alınan numunede de aynı neticenin elde edilmesi halinde muhtemelen şahıs enfekte değil.                                                                                 |
| Negatif    | Pozitif    | Muhtemelen akut enfeksiyonun erken dönemi veya yalancı pozitif IgM reaksiyonu. Tekrar alınan numunede de aynı neticenin elde edilmesi halinde muhtemelen IgM sonucu yalancı pozitif.                                                                          |
| Şüpheli    | Negatif    | İndetermine: Testlerin tekrarı için yeniden numune al veya IgG çalışmasını aynı örnekten farklı bir yöntemle tekrarla.                                                                                                                                        |
| Şüpheli    | Şüpheli    | İndetermine: Her iki testin de tekrarı için yeniden numune al.                                                                                                                                                                                                |
| Şüpheli    | Pozitif    | Muhtemelen akut toksoplazma enfeksiyonu. Her iki testin tekrarı için yeni numune al. Eğer aynı neticeler elde edilir veya IgG pozitif hale gelirse, her iki numune toksoplazmozis teşhisinde deneyimli referans bir laboratuvara gönderilmelidir.             |
| Pozitif    | Negatif    | Primer toksoplazma enfeksiyonu 1 yıldan daha önce gerçekleşmiş.                                                                                                                                                                                               |
| Pozitif    | Şüpheli    | Toksoplazma enfeksiyonu 1 yıldan daha önce gerçekleşmiş veya IgM reaksiyonunun yalancı pozitifliği. İkinci kez alınan numuneden de aynı sonuçlar elde edilirse, her iki numune toksoplazmozis teşhisinde deneyimli referans bir laboratuvara gönderilmelidir. |
| Pozitif    | Pozitif    | Muhtemelen primer enfeksiyon son 12 ay içinde gerçekleşmiş. Numune toksoplazmozis teşhisinde deneyimli referans bir laboratuvara gönderilmelidir.                                                                                                             |

Gebelik öncesinde kontrol yaptırmamış olan kişilere, gebelik sonrası ilk kontrolde, test yaptırmaları önerilir. IgM antikorlarının negatif, IgG antikorlarının pozitif bulunması, kişinin enfeksiyon etkeni ile aylar, hatta yıllar önce karşılaştığını gösterir. Yaklaşık 3

hafta kadar sonra tekrarlanan IgG testinde antikor konsantrasyonunun değişmediğinin görülmesi, bu düşüncenin teyidi için yeterlidir. IgM antikorlarının pozitif bulunması, primer enfeksiyonun yakın bir zaman içinde gerçekleşmiş olma olasılığını akla getirmekle birlikte, bu olasılığın kesin kanıtı olarak kabul edilmemelidir. Çünkü bazı kişilerde, primer enfeksiyon sonrası üretilen IgM antikorları, normalde beklenenden çok daha uzun süre mevcudiyetini muhafaza edebilir<sup>(6)</sup>. Diğer yandan çok nadir bir durum da olsa, daha önce hiçbir zaman toksoplazma ile karşılaşmamış bazı kişilerde toksoplazma antijenlerine karşı “doğal” IgM antikorları adı verilen antikorların bulunabileceği bildirilmiştir<sup>(9)</sup>. Bu kişilerin IgG ve IgM antikor konsantrasyonlarının 2-3 hafta sonra tekrar ölçülmesi ve tercihen bu çalışmanın önceki örneklerle aynı anda yapılması, durumun açıklığa kavuşturulması açısından yararlı olur. Böyle bir durumda Toksoplazma IgG avidite testinden de yararlanılabilir. Yüksek avidite indeksi, primer enfeksiyonun en azından 3-5 aylık bir süre öncesinde gerçekleşmiş olduğunu destekleyen önemli bir bulgu olarak kabul edilir<sup>(10-12)</sup>. Her ne kadar kesin bir bulgu olarak kabul edilmese de avidite indeksinin düşüklüğü, primer enfeksiyonun daha kısa bir süre önce gerçekleşmiş olabileceğini düşündürür. Bazı kişilerde, özellikle de anti-biyotik tedavisi alan kişilerde, primer enfeksiyondan sonra IgG aviditesinin daha uzun süre düşük kalabildiği bilinmektedir<sup>(13)</sup>.

### **Konjenital enfeksiyon:**

Primer enfeksiyonun gebelik döneminde gerçekleşmesi durumunda, fetüsün de enfeksiyona maruz kalma ve enfeksiyondan zarar görme olasılığı, gebelik dönemi ile yakın ilişki gösterir. Bu durum, İngilizce metinlerde kısaca “sooner is worse, but later is more frequent” şeklinde özetlenmektedir. Yani, primer enfeksiyonun gebeliğin erken döneminde gerçekleşmesi durumunda fetüsün enfekte olma olasılığı nispeten daha düşük olmakla birlikte, fetüsün zarar görme olasılığı daha yüksek olmaktadır. Buna karşılık, primer enfeksiyonun, gebeliğin ileri döneminde gerçekleşmesi fetüsün enfekte olma olasılığını artırırken, fetüsün zarar görme olasılığını azaltmaktadır<sup>(14)</sup>.



Bir araştırmanın sonuçlarına göre, maternal enfeksiyon ardından fetüsün enfekte olma olasılığının ilk 12 hafta içinde %6 civarında olduğu halde, üçüncü trimestrin sonunda bu olasılığın %80'e kadar yükselebildiği görülmektedir (Tablo 7.2.) Maternal enfeksiyonun erkenden belirlenip uygun antibiyotik tedavisinin uygulanması halinde etkenin fetüsü enfekte etme olasılığı tamamen ortadan kalkmasa da %50-60'a varan oranda azaltılabilmektedir<sup>(7)</sup>. Bu nedenle maternal enfeksiyonun erkenden belirlenmesinin ve tedavinin vakit geçirmeden başlatılmasının büyük bir önemi vardır.

**Tablo 7.2. Gebelik haftasına göre, transplasental enfeksiyon ve 3 yaşına kadar olan dönemde klinik belirti gelişme oranları**

| Maternal serokonversiyonun olduğu gestasyon haftası | Transplasental geçiş oranı (%) | 3 yaş öncesinde klinik belirti görülme oranı (%) |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------|
| 12                                                  | 6                              | 75                                               |
| 16                                                  | 15                             | 55                                               |
| 20                                                  | 18                             | 40                                               |
| 24                                                  | 30                             | 33                                               |
| 28                                                  | 45                             | 21                                               |
| 32                                                  | 60                             | 18                                               |
| 36                                                  | 70                             | 15                                               |
| 40                                                  | 80                             | 12                                               |

*Kaynak: Dunn D, Wallon M, Peyron F, Pertersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: Risk estimates for clinical counseling. Lancet 1999;353:1829-33.*

Fetüsün toksoplazma gondii enfeksiyonuna maruz kalması, birbirinden çok farklı klinik sonuçların ortaya çıkmasına sebep olabilir. Enfeksiyon, fetüsün ölümü ve spontan abortus ile gebeliğin sonlanmasına neden olabileceği gibi çok önemli fetal defektlere de yol açabilir. Korioretinit, intrakranial kalsifikasyonlar ve hidrosefalus konjenital toksoplazmozis olasılığını düşündüren “klasik belirti triadı” olarak tanımlanmaktadır. Doğum öncesi dö-

nemde enfekte olan fetüslerde, duyu kayıpları, gelişme geriliği, mental gerilik ve merkezi sinir sistemi lezyonları oluşabilir. Bununla birlikte, rahim içindeyken enfekte olan fetüslerin yalnızca %10 kadarında doğumdan hemen sonra tespit edilebilen semptomlar bulunur. Ancak erkenden belirlenip uygun şekilde tedavi edilmeleri durumunda, doğum sonrasında hiçbir belirti vermeyen enfekte fetüslerin pek çoğunda ergenlik ve yetişkinlik dönemine kadar korioretinitis gelişebildiği bilinmektedir. Bu nedenle, hiçbir belirti taşımasalar bile, doğum öncesi dönemde enfeksiyona maruz kalma olasılığı yüksek olan bütün bebeklerin belirlenmesi ve tedaviye tabi tutulması önerilmektedir. Maternal enfeksiyonun gerçekleşme zamanına göre, doğumdan sonraki ilk üç yıl içinde klinik belirti görülme sıklıklarını değerlendiren bir araştırmanın sonuçları, bu oranın 12. gestasyon haftasında %75, 40. haftasında ise %12 civarında olduğunu göstermiştir<sup>(15)</sup>.

Primer enfeksiyonun gebelik döneminde gerçekleştiğinin teyit edilmesi durumunda, fetüsün de enfekte olup olmadığının belirlenmesi amacıyla ilave incelemelere gereksinim duyulur. Bu amaçla, ultrasonografik takip, amniosentez ve kordosentez gibi yöntemlerden yararlanılabilir. Belirli aralıklarla tekrarlanan ultrasonografik incelemelerde, fetüsün beyin ventriküllerinde genişleme olup olmadığı, kafa içinde kalsifikasyon bulunup bulunmadığı, plasentada kalınlaşma veya karaciğerde hasar meydana gelip gelmediği araştırılır. Günümüzde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile amniyon sıvısından toksoplazma DNA'sının amplifikasyonu en güvenilir prenatal teşhis yöntemi olarak kabul edilmektedir. Bu yöntem geçmişte daha fazla kullanılan, kordosentez yoluyla elde edilen fetüs kanından yapılan incelemelerin yerini büyük ölçüde almıştır. Amnion sıvısından yapılan PCR çalışmasının sensitivitesinin %64, spesifitesinin %100, negatif prediktif değerinin %87.8 ve pozitif prediktif değerinin %100 olduğu bildirilmiştir<sup>(16,17)</sup>. PCR çalışmasının 18. gebelik haftasından itibaren uygulanabilmesine karşın, fetal kan örneğinden IgM çalışması yapılabilmesi için 22. haftanın beklenmesi gerekmek-



tedir. Cord kanından yapılan IgM testinin sensitivitesinin %80, spesifitesinin ise %91.2 olduğu bildirilmiştir<sup>(18)</sup>.

## RUBELLA VİRÜSÜ ENFEKSİYONU

Başlangıçta kızamığın bir türü olarak kabul edilen rubella, ilk kez 1814'te farklı bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Rubella'nın viral bir hastalık olduğu ilk kez 1914 yılında iddia edilmiş, bu düşüncenin doğruluğu 1938 yılında teyid edilmiştir. Gebeliğinin erken safhalarında Rubella enfeksiyonuna maruz kalan annelerin bebeklerinde konjenital defekt geliştiğini ilk kez 1941 yılında bildiren kişi Avusturyalı göz hastalıkları uzmanı Norman Gregg olmuştur. Rubella virüsünün izole edilmesi ilk kez 1962 yılında Parkman ve Weller tarafından gerçekleştirilmiş ve Togavirüs ailesinden tek zincirli bir RNA virüs olduğu belirlenmiştir. Rubella virüsünün kendine özgü, başka virüslerle çapraz reaksiyon vermeyen spesifik bir antijeni vardır.

Virüsün konjenital malformasyonlara sebep olabileceğinin gösterilmesinden yaklaşık 20 yıl kadar sonra, 1963-1965 yılları arasında ortaya çıkan pandemide, bütün dünyada milyonlarca insanın rubella hastalığına yakalanmasıyla birlikte, konjenital enfeksiyona bağlı olduğu anlaşılan defektlerde ve doğum komplikasyonlarında dikkat çekici bir artış olduğu görülmüştür. Bu dönem içinde yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde meydana gelen 30,000 ölü doğumun, 20,000 konjenital malformasyonun konjenital rubella enfeksiyonu ile ilişkili olduğu belirlenmiştir<sup>(4,19,20)</sup>. Bu pandemi, bir yandan aşı çalışmalarının diğer yandan da bağışıklık durumunun belirlenmesine yönelik laboratuvar testlerinin gelişme sürecini hızlandırmıştır. İlk kez attenüe aşının geliştirildiği ve kitlesel aşılama başlatıldığı 1969 yılından sonra çok kısa bir süre içinde, rapor edilen rubella hastalığı sayısında ve buna bağlı konjenital malformasyon görülme sıklığında belirgin derecede azalma meydana gelmiştir<sup>(21)</sup>. Aşının etkinliğinin çok yüksek olmasına rağmen, aşılama programlarının düzenli

bir şekilde uygulandığı gelişmiş batı ülkelerinde bile bağışık hale getirilemeyen insan sayısının ihmal edilemeyecek bir oranda olması, gebelik öncesinde veya sırasında bağışıklık kontrolünün yararlı olduğunu düşündürmektedir. Almanya'da yapılan bir tarama çalışması çocuk doğurma çağındaki kadınların %5 kadarının rubella'ya karşı bağışık olmadığını göstermiştir. Aşılamaya tabi tutulmuş olmalarına rağmen kadınların, İngiltere'de %1.2'sinin Almanya'da ise %2.4'ünün bağışık hale getirilmesinin başırlamadığı belirlenmiştir<sup>(5,22)</sup>.

İnsanlar Rubella virüsünün bilinen tek konakçısıdır. Virüs, insandan insana solunum yoluyla bulaşır. Ülkemizin de içinde bulunduğu coğrafi kuşakta, enfeksiyon en sık olarak kış ve ilkbahar aylarında görülür. Rubella orta derecede bulaşıcılık özelliğine sahip bir hastalık olarak kabul edilir. Rubella enfeksiyonunun kuluçka dönemi ortalama 14 gün olmakla birlikte 12-23 gün arasında değişebilir. Bulaştırıcılık deri döküntülerinin görülmesinden 7 gün kadar önce başlayıp, döküntülerin ortaya çıkmasından sonraki 5-7 gün boyunca devam eder. Bulaştırıcılığın en fazla olduğu dönem, döküntülerin görülmeye başladığı dönemdir.

Virüsün ilk olarak yerleşip çoğalmaya başladığı yer, nazofarenks ve bölgesel lenf bezleridir<sup>(23)</sup>. Enfeksiyona maruz kalınmasından 5-7 gün kadar sonra virüs bütün vücuda yayılır. Gebe kadınlarda virüsün plasenta yoluyla fetüse ulaşması da bu viremi döneminde gerçekleşir. Fetüsteki hasarın sebebi, virüslerin doğrudan doğruya hücreleri hasara uğratması ve mitozu engellemesidir.

Hastalığın klinik belirtileri genellikle hafiftir. Vakaların %50 kadarında hastalık subklinik veya semptomsuz olarak seyredebilir<sup>(24)</sup>. Bu durum pek çok vakanın klinik olarak teşhis edilemeyebileceğini düşündürür. Maternal hastalık belirtilerinin bulunup bulunmaması, fetal enfeksiyon gelişme riskini etkilemediğinden, gebelik döneminde subklinik seyreden vakaların belirlenmesi de büyük önem taşımaktadır. Küçük çocuklarda genellikle ilk belirti, rash tarzında deri döküntüsüdür. Küçük çocuklarda genellikle



görülmemesine rağmen, büyük çocuklarda ve yetişkinlerde, deri döküntülerinin ortaya çıkmasından önceki 1-5 günlük prodrom döneminde hafif derecede ateş, kırıklık, lenf bezlerinde büyüme ve üst solunum sistemi ile ilişkili belirtiler görülür. Büyüyen lenf bezlerine, genellikle kulak arkasında, boynun arka bölgesinde ve suboksipital bölgede rastlanır. Rubella'nın sebep olduğu makülopapüler rash, ilk olarak yüzde görülür, daha sonra baştan ayağa kadar bütün vücuda yayılabilir. Rubella'nın döküntüleri, kızamıkta görülen döküntülere göre daha soluk olup, birbiri ile birleşme eğilimi göstermez. Sıcak duş alınmasından veya banyo yapılmasından sonra daha belirgin hale gelir. Yetişkinlerde sıklıkla görüldüğünden, eklem ağrıları ve artrit pek çok uzman tarafından, hastalığın bir komplikasyonu olmaktan çok klinik tabloyu tamamlayan bir belirti olarak kabul edilir. Konjonktivit, erkeklerde testis ağrısı ve iltihabı, hastalığın diğer belirtilerini oluşturur. Yumuşak damakta Forshheimer lekeleri görülebilse de, hastalık için diagnostik bir bulgu olarak kabul edilmez. Bağışıklık sistemi ile ilişkili herhangi bir sorunu olmayan kişilerde çok nadir görülmekle birlikte, trombositopenik purpura ve ensefalit, eklem ağrısı ve eklem iltihabına ek olarak karşılaşılan diğer önemli komplikasyonlar olarak sayılabilir.

Gebe kadınlarda akut enfeksiyon döneminde virüs plasentayı da enfekte ettikten sonra fetüse ulaşır. Virüsün plasenta dokusuna yerleşerek aylarca süren bir dönem boyunca replike olabilmesi, fetüsün kronik bir şekilde virüse maruz kalmasına sebep olur. Primer maternal enfeksiyonun, gebeliğin ilk 8 haftası içinde gerçekleşmesi durumunda, %80-100 oranında fetal enfeksiyon meydana gelir. Fetüsün dış etkilere en hassas olduğu "organogenez" döneminde meydana gelen enfeksiyon, en ağır konjenital hasarlara sebep olur. Primer enfeksiyonun gebeliğin ikinci trimesterinde meydana gelmesi durumunda ise fetüsün enfekte olma oranı belirgin bir düşme göstererek %24-47 arasına iner. Fetüste defekt gelişme riskinin, primer enfeksiyonun 11. haftadan önce meydana gelmesi durumunda %90, 11-12. haftalarda meydana gelmesi durumunda %33, 13-14. haftalarda mey-

dana gelmesi durumunda %11, 15-16. haftalarda meydana gelmesi durumunda %24 olduğu belirtilmektedir<sup>(25)</sup>.

Gebelik döneminin ilerlemesiyle bir yandan konjenital malformasyon görülme sıklığı azalırken, diğer yandan görülen malformasyonların ciddiyetinde de azalma olur. İlk trimesterde multi-organ defektlerin daha sık görülmesine karşın, sonraki dönemde tek organ defektlerine daha fazla rastlanır.

### **Konjenital Rubella Sendromu:**

Reef ve arkadaşları tarafından hazırlanan raporda, konjenital rubella sendromunun aşağıdaki bulguların en azından birini veya daha fazlasını içerdiği bildirilmektedir<sup>(26)</sup>.

- Katarakt ve konjenital glokom başta olmak üzere göz defektleri.
- Patent duktus arteriosus, periferik pulmoner arter stenozu ve septum defektleri başta olmak üzere kalp-damar sistemi hastalıkları
- Sensorionöral sağırlık (tek başına en sık görülen defekt)
- Mikrosefali, psikomotor gelişme geriliği, mental gerilik ve meningoensefalit başta olmak üzere merkezi sinir sistemi defektleri
- Pigmenter retinopati
- Trombositopenik purpura
- Hepatosplenomegali ve sarılık
- Radiolucent kemik hastalığı
- Hepatit, pnömonit ve miyokardit

Konjenital rubella sendromu ile doğan bebeklerin, doğum sonrasında aylarca, hatta 2 yıla varan bir dönem boyunca virüsü çevreye yaymaya devam ettikleri, bu nedenle de çevredeki diğer bebekler ve bağışıklığı olmayan yetişkinler için enfeksiyon kaynağı olabilecekleri bildirilmektedir.

Fetal dönemde rubella virüsü ile enfekte olan bebeklerde,



yaşamın ikinci veya üçüncü on yılında progressif panensefalit ve tip 1 diyabet gelişebilmekte ve bu tablo “uzamış rubella sendromu” olarak adlandırılmaktadır. Doğum sırasında herhangi bir semptomu olmayan enfekte bebeklerin yaklaşık üçte birinde, daha sonraki dönemde gelişme defekti görülebileceği bildirilmektedir.

Rubella virüsüne karşı önceden bağışıklığı olan bir gebenin, erken dönemde virüsle karşılaşması durumunda, fetal defekt gelişme olasılığının ileri derecede düşük olduğu bilinmektedir. Maternal antikorlar, bir yandan virüsün anne vücudundaki replikasyonunu engelleyip fetüse ulaşabilecek virüs miktarını azaltırken, diğer yandan fetal dolaşıma geçen anneye ait IgG antikorları, aynı koruyucu etkiyi burada meydana getirerek doku hasarını çok büyük oranda engellemektedir.

### **Teşhis:**

Cilt döküntülerinin ortaya çıkmasından önceki birkaç gün içinde veya döküntülerin ortaya çıkmasından sonraki günler içinde, hastanın farengeal sürüntülerden rubella virüsünün izole edilmesi mümkündür. Konjenital enfeksiyona maruz kalan bebeklerin serum, sinoviyal sıvı, konjonktiva salgısı, serebrospinal sıvı ve idrar gibi numunelerinden de virüs izolasyonu yapılabilir. Ancak rutin uygulamada genellikle virüsün izolasyonundan çok serolojik test sonuçlarına dayanılır.

Klasik olarak hemaglutinasyon inhibisyon tekniği ile, 2-3 haftalık aralıklarla alınan iki numunede antikor titresinin dört kat yükselmesi veya ultrasantrifügasyon, kolon kromatografisi gibi yöntemlerle diğer sınıf serum antikorlarının ayrılmasından sonra yapılan ölçümde rubella'ya IgM sınıfı antikor varlığının tespiti primer enfeksiyonun teşhisi için yeterli bulunur. Ancak bu yöntemlerin emek yoğun oluşu, teknisyenin bu konudaki ustalık düzeyinden etkilenebilmesi ve çeşitli inhibitör faktörlerin etkisine bağlı olarak yanıltıcı sonuçlar verebilmesi günümüzde daha çok immünoassay tekniklerinin tercih edilmesine sebep olmaktadır. Immünoassay teknikleri, daha kolay standardize edilebilir olma-

nın yanı sıra, aynı spesifiteye ancak çok daha yüksek sensitiviteye sahip olması nedeniyle de, klasik tekniklere göre üstünlük taşımaktadır.

Kullanılan analiz sisteminin duyarlılığına bağlı olarak, rubellaya spesifik IgM sınıfı antikorların cilt döküntülerinin ortaya çıkmasından sonraki 1-3 gün içinde tespit edilmesi mümkündür. IgM antikorlarının konsantrasyonu 2-4 hafta içinde maksimum seviyeye yükselip, vakaların çoğunda yaklaşık 6-9 hafta içinde kaybolur. Önceden bağışıklığı olan kişilerde de reenfeksiyon durumunda, düşük konsantrasyonda olmakla birlikte IgM sınıfı antikorların ölçülebilir bir seviyeye yükselmesi çoğu zaman teşhiste sorun çıkarır. Diğer yandan bazen IgM sınıfı antikorların primer enfeksiyondan veya aşıdan sonra bir yıla kadar pozitifliğini muhafaza edebildiği gösterilmiştir<sup>(27,28)</sup>. Bu nedenle teşhis ve klinik tedbirler tek başına IgM ölçüm neticesine dayandırılmamalıdır<sup>(29)</sup>. Bu tür kuşku durumlarında rubella IgG avidite doğru teşhise yardımcı olabilir<sup>(30,31)</sup>.

Önceden bağışıklığı olmayan bir kişinin rubella enfeksiyonuna maruz kalması durumunda, cilt döküntülerinin ortaya çıkmasından sonraki 1-2 hafta içine veya viremi döneminden sonraki 2-3 hafta içinde IgG sınıfı antikorlar tespit edilebilir. Hastanın önceden IgG antikorlarının bulunup bulunmadığı bilinmeden tek başına IgG ölçümü ile doğru teşhise ulaşılması mümkün olmaz. Bu nedenle, primer enfeksiyon kuşku mevcutsa, IgG ve IgM sınıfı antikorların beraberce dikkate alınması gerekir. Beraberrinde IgM sınıfı antikorlar da mevcut olmadığı sürece tek başına IgG sınıfı antikorların bulunması, primer enfeksiyondan çok, daha önce geçirilmiş enfeksiyonun göstergesi olarak kabul edilir. Bir yetişkinin, rubella virüsüne karşı bağışıklığının bulunup bulunmadığı, spesifik IgG antikorlarının ölçümü ile belirlenebilir. Konu ile ilişkili değerlendirme raporlarında, mevcut analiz metotlarının bu konudaki sensitivitesinin %99-100, spesifitesinin ise %94-99 civarında olduğu bildirilmektedir<sup>(32)</sup>.

Klinik uygulamada, gebelik döneminde primer enfeksiyon

teşhisinin yalnızca maternal kan örneğinden yapılan serolojik test sonuçlarına dayanılarak, kesin olarak konulmasında, nadir olmayarak sorunlarla karşılaşılır. Böyle durumlarda, fetal enfeksiyon olasılığının değerlendirilmesi amacıyla mümkün olabilirse, kordosentez yoluyla alınan fetal kan örneğinden spesifik IgM ölçümü yapılır.

Yeni doğan döneminde, konjenital rubella teşhisi amacıyla da aynı ölçümden yararlanılır. Anneden bebeğe geçebilen türden bir antikor olmaması sebebiyle yeni doğmuş bir bebeğin kord kanında veya serumunda spesifik IgM antikorlarının varlığının gösterilmesi konjenital rubella enfeksiyonunun teşhisi için yeterlidir.

## SİTOMEGALOVİRUS ENFEKSİYONU

Sitomegalovirüs yaklaşık 70 civarında virüsü içeren herpesvirüs ailesine aittir. Bu virüslerin çok büyük kısmının doğal konakçıları vertebralılardır. Bu aileye ait olan Herpes virüs tip 1, herpes virüs tip 2, varicella zoster virüsü, Epstein-Barr virüsü ve sitomegalovirüsün doğal konakçıları insandır. Sitomegalovirüs'e human herpesvirüs 5 adı da verilir<sup>(33)</sup>.

Çapı yaklaşık 200 nm olan sitomegalovirüs, human herpesvirüs ailesinin en büyük üyesidir. Virüsün 64 nm çapında çekirdeği (core), bunu çevreleyen 110 nm çapında, 162 kapsomerden oluşan icosahedral kapsidi bulunur. Çift sarmallı DNA'dan oluşan viral genom, kapsid içinde bulunur. Kapsid, lipid içeren bir zarf ile çevrilidir<sup>(34)</sup>.

Sitomegalovirüsün sebep olduğu enfeksiyonlara bütün dünyada rastlanır. İnsanlar primer enfeksiyona genellikle yaşamlarının birinci yılından delikanlılık dönemine kadar olan kısmında maruz kalırlar. Enfeksiyonun yaygınlığı, sosyoekonomik koşullarla yakından ilgilidir. Seroepidemiyolojik tarama çalışmaları, enfeksiyonun yaygınlığının gelişmekte olan ülkelerde %100'e varan oranlara yaklaşabildiği, gelişmiş ülkelerde ise %30-70 arasında

değişen yaygınlık oranlarına rastlandığını göstermektedir<sup>(35)</sup>.

Diğer herpesvirüsler gibi CMV enfeksiyonundan sonra da latent döneme geçilir. Taşıyıcı kişiler virüsü yıllarca idrar, dışkı, tükürük, semen, servikal salgılar ve süt salgısı ile çevreye yayabilir. Virüsün bulaşması, bu türden enfekte materyal ile yakın temas sonucunda oluşur. Küçük çocukların virüsle ilk karşılaşmaları, enfekte çocuklarla yakın temasları neticesinde gerçekleşir<sup>(5)</sup>. Bu şekilde enfekte olan çocuklar, virüsü evde bulunan bireylere kolaylıkla taşıyabilir<sup>(19)</sup>. Cinsel temas da virüsün yayılmasına sebep olan en önemli yollardan biridir<sup>(36)</sup>. Kişilerin virüsle birden fazla kez karşılaşması yani reenfeksiyon mümkündür. Bağışıklık sistemini baskılayan ilaç tedavisi veya bağışıklık sistemini zayıflatan hastalıklar ise latent enfeksiyonun reaktivasyonuna yol açan en önemli sebeptir<sup>(37)</sup>.

Kan transfüzyonu ve organ transplantasyonu da CMV enfeksiyonuna sebep olabilen önemli yollardan biridir. Virüsün bağışıklık sistemi yetersiz olan veya immun sistemi baskılayıcı tedavi uygulanan bir kişiye bu yollarla bulaşarak primer enfeksiyon meydana getirmesi, ağır bir hastalık tablosuna, hatta yaşam kaybına sebep olabilir.

Doğum öncesi dönemdeki CMV enfeksiyonunun halk sağlığı açısından önemli bir sorun oluşturduğu ilk kez 1971 yılında vurgulanmış, ardından yapılan takip çalışmaları ile, 20 yıllık bir dönem içinde Amerika Bileşik Devletlerinde 800,000'den fazla bebeğin enfeksiyona maruz kaldığı ve bu bebeklerin 50,000 kadarının semptomlarla doğduğu belirlenmiştir. Doğum sırasında herhangi bir bulgusu olmayan yaklaşık 120,000 enfekte bebekte ise daha sonra nörolojik bozukluklara rastlanmıştır<sup>(38)</sup>.

**Primer enfeksiyon** sırasında gebe olmak veya olmamak klinik tablonun şiddetinde herhangi bir değişiklik meydana getirmez. Enfeksiyona maruz kalan kişilerin yalnızca %15 kadarında klinik bulgulara rastlanır. Yani primer enfeksiyon vakalarının çok büyük bir kısmı asemptomatiktir. CMV enfeksiyonunun sebep olduğu şikayet ve bulgular enfeksiyöz mononükleozis ile belirgin

derecede benzerlikler gösterir. Ateş, kırıklık, miyalji, farenjit, generalize lenfadenopati, hepatosplenomegali, atipik lenfositozis, serum ALT ve AST enzim aktivitelerinde artış klinik tablonun en önemli komponentlerini oluşturur<sup>(39)</sup>. Bunların dışında poliartrit, intersitisyel pnömoni, miyokardit, polinörit (Guillain-Barré sendromu), hemolitik anemi, trombositopenik purpura gibi komplikasyonlara da rastlanabilir. Bu belirti ve bulguların ortadan kalkmasından sonra virüs latent hale geçer. Diğer herpesvirüs enfeksiyonlarında olduğu gibi CMV enfeksiyonunda da periyodik reaktivasyon dönemleri yaşanabilir. Şahsın kanında spesifik IgG antikorlarının bulunmasına rağmen, reaktivasyon dönemlerinde şahıs etrafa virüs sağlar.

**Primer enfeksiyonun gebelik döneminde meydana gelmesi** durumunda, fetüsün enfekte olma olasılığı %40 civarındadır<sup>(40)</sup>. Maternal enfeksiyonun gebeliğin ilk trimestirinde meydana gelmesi durumunda fetüsün de enfekte olma olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Virüse karşı önceden maternal bağışıklığın bulunması, enfeksiyonun reaktif olması veya şahsın tekrar enfekte olması durumunda fetüsün enfekte olmasını tam olarak engellemese bile önemli ölçüde azaltır. Bir araştırma raporunda, genel olarak önceden maternal bağışıklığın bulunması durumunda, konjenital enfeksiyon olasılığının %70'e varan oranda azaldığı bildirilmiştir<sup>(41,42)</sup>. Bir başka çalışmada ise seropozitif bir kadının, farklı bir CMV suşu ile enfekte olmasının fetal enfeksiyona ve ardından da semptomatik konjenital hastalığa sebep olma olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>(43)</sup>. Bu bilgilerin bir arada değerlendirilmesi durumunda, önceden maternal bağışıklığın bulunmasının önemli derecede koruma sağladığı, böyle bir durumda aynı suşla tekrarlayan enfeksiyonun veya reaktivasyonun konjenital enfeksiyon olasılığını belirgin derecede azaltmasına karşın, yeni bir virüs suşu ile gerçekleşen enfeksiyon durumunda aynı derecede koruyucu etkinin meydana gelmediği söylenebilir.

**Konjenital CMV enfeksiyonu** ile doğan bebeklerin yalnızca %5-6 kadarında çok önemli klinik bulgu ve belirtilere rastlanır.

Intrauterin gelişme geriliği, mikrosefali, intrakranial kalsifikasyonlar, mental ve motor gerilik, sensorionöral kayıplar, korioretinit, hepatosplenomegali, sarılık, hemolitik anemi, trombositopenik purpura, interstisyel pnömoni semptomatik konjenital CMV enfeksiyonu ile doğan bebeklerde rastlanan başlıca klinik bulgu ve belirtileri oluşturur<sup>(42,44)</sup>.

Çok yaygın bir virüs olmasına ve perinatal enfeksiyonların en sık rastlanan etkeni olmasına rağmen, *American College of Obstetricians and Gynecologists* maternal serolojik tarama yapılmasını aşağıda sıralanan gerekçeler nedeniyle tavsiye etmektedir<sup>(7,45)</sup>.

1-Gebelik döneminde gerçekleşen primer enfeksiyonun sekeli meydana getirip getirmeyeceğini doğru bir şekilde belirleme olanğı yoktur.

2-Fetal enfeksiyonların bazıları, farklı bir CMV suşunun sebep olduğu reenfeksiyon sonucunda oluşur. Yani annenin önceden seropozitif olması yeterince güvence sağlamamaktadır.

3-Sitomegalovirüse karşı geliştirilmiş bir aşı yoktur. Aynı şekilde etkin bir tedavi mevcut değildir.

4-Yenidoğanların yaklaşık %2 kadarının salgılarında CMV virüsü bulunur. Bu durumdaki bebeklerin belirlenmesi ve izole edilmesi uygulamasının pahalı olacağı ve pratik açıdan yarar sağlamayacağı düşünülmektedir.

Gebelerin %10'una varan kısmında asemptomatik CMV ekskresyonu bulunduğu, bunların çok büyük kısmının ancak düşük seviyede fetal risk yaratan rekürrent enfeksiyonlara bağlı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle genitoüriner kültür veya servikal sitolojik inceleme ile pozitif netice elde edilmesinin fetal risk değerlendirmesi açısından taşıdığı değerin de düşük olduğu düşünülmektedir.

Akut dönemde ve ardından nekahat döneminde alınan serum örneklerinden elde edilen sonuçların karşılaştırılmasıyla CMV'ye

spesifik IgG serokonversiyonunun gösterilmesi, primer enfeksiyonun teşhisini sağlar. Aynı zamanda CMV IgM antikorlarının pozitif olduğunun da belirlenmesi teşhisi destekler. Ancak, primer enfeksiyona ek olarak rekürrent enfeksiyonlarda ve reaktivasyonlarda da pozitif bulunması sebebiyle IgM sınıfı antikorların serolojik teşhise katkısı, diğer enfeksiyonlara göre daha sınırlı derecede olmaktadır. Maternal serumdan yapılan analizlerde, CMV'ye spesifik IgG ve IgM antikorlarının beraberce pozitif bulunması halinde primer enfeksiyonun gerçekleşmiş olduğu zamanı belirlemek amacıyla IgG avidite testine ihtiyaç duyulur<sup>(46)</sup>. IgG aviditesinin yüksek bulunması, primer enfeksiyonun en azından aylarca önce gerçekleşmiş olduğunu gösterdiğinden, fetüsün zarar görme olasılığının değerlendirilmesine yardımcı olur.

Test neticelerinin primer enfeksiyonun yakın bir zamanda gerçekleşmiş olabileceğini düşündürmesi durumunda, semptomatik enfeksiyona maruz kalmış ve zarar görmüş bebeklerin belirlenmesi amacıyla seri halde yapılacak ultrasonografik incelemelere ihtiyaç duyulur. Amnion sıvısından PCR tekniği kullanılarak yapılan kantitatif CMV ölçümü, enfeksiyonun sebep olabileceği zararın tahmin edilmesine yardımcı olsa da, neticenin yorumlanması sırasında maternal enfeksiyonun gerçekleşmesinden amniosentez işleminin yapılmasına kadar geçen sürenin de dikkate alınması gerekir. Amnion sıvısından yapılan kültür çalışmalarının veya PCR analizlerinin negatif sonuç vermesinin tek başına fetal enfeksiyon olasılığının ekarte edilmesi için yeterli olmadığı bildirilmektedir. Gebeliğin 21. haftasından önce alınan örneklerden yapılmış bir araştırmada PCR tekniğinin spesifitesinin %100 olmasına karşılık sensitivitesinin %45 düzeyinde kaldığı belirlenmiştir<sup>(47)</sup>. Buna karşılık 21. haftadan sonra alınan örneklerden yapılan çalışmalarda %80-100 arasında sensitiviteye ulaşıldığı gösterilmiştir<sup>(48,49)</sup>.

Bazı durumlarda, fetal enfeksiyonun sebep olabileceği etkilerin belirlenmesi amacıyla ultrasonografik incelemelere ek olarak komputere tomografi (CT) ve magnetik rezonans görüntülemesine (MRI) ihtiyaç duyulabilir. Mikrosefali, ventrikülomegali ve

serebral kalsifikasyonlar bu araçlarla belirlenebilir. Ascites mevcudiyeti, hepatomegali, splenomegali, hidrops, hiperekoik kalın bağırsak ve oligohidramnios ultrasonografik inceleme ile tespit edilebilecek bulgulardır. Fetal kan ve amnion sıvısı örneklerinden elde edilen pozitif sonuçlara ek olarak ultrasonografik inceleme bulgularının beraberce dikkate alınması durumunda semptomatik konjenital enfeksiyonlu bebeklerin yaklaşık %75 kadarının belirlenmesinin mümkün olabileceği bildirilmektedir<sup>(50)</sup>.

## HERPES SİMPLEKS VİRÜS TİP I ve TİP II ENFEKSİYONLARI

Yaklaşık 70 civarında virüsün oluşturduğu herpesvirüs ailesinin üyesi olan HSV I ve HSV II, çapı yaklaşık 180-200 nm olan, 162 kapsomerden oluşan icosahedral kapsidi bulunan bir virüstür. Virüsün linear görünümüne sahip çift sarmallı DNA'sı, kapsid içinde yer alan core kısmında bulunur. Deneysel çalışmalarda, virüsün diğer hayvanlara bulaştırılması mümkün olabilse de, insanlar bu virüsün tek doğal rezervuarıdır.

Dünyanın her yerinde yaygın olarak bulunan bu virüslerin insandan insana başlıca bulaşma yolu, etkeni içeren sekresyonlarla direkt temas veya cinsel temastır. Virüsün mukoza veya zedelenmiş cilt ile teması sonucunda epidermis ve dermis hücrelerine bulaşan virüs, kısa zaman içinde replike olmaya başlar. HSV-II virüsü ile primer enfeksiyon sonucunda, inokülasyon bölgesinde genellikle ağırlı veziküller oluşur. Özellikle HSV-I'e karşı bağışıklığı bulunan kişilerin HSV-II ile enfekte olmaları durumunda primer enfeksiyon dönemi subklinik bir seyir gösterebilir. Primer enfeksiyonun hemen ardından virüs, ilgili bölgenin sensorial sinir gangliyonlarına ulaşarak burada latent hale geçer. Tam olarak bilinmeyen faktörlerin etkisiyle değişik zamanlarda reaktif olan virüs, primer enfeksiyon bölgesinde benzer lezyonların yeniden oluşmasına sebep olur<sup>(51)</sup>.

HSV-I ve HSV-II virüsleri, ürogenital ve oral-facial lezyonlara sebep olabilir. Ancak lokalizasyon ve reaktivasyon sıklığı açısından iki virüs tipi arasında belirgin derecede farklılıklar vardır. HSV-I daha çok “herpes labialis” adı verilen, ağız çevresinde lezyon oluşumu veya gingivastomatitis ile karakterize olan klinik tablodan sorumludur. Primer göz enfeksiyonlarında %80-90 oranında etken HSV-I’dir. Buna karşılık ürogenital enfeksiyonlardan %80-90 oranında HSV-II sorumludur. HSV-II’nin sorumlu olduğu genital enfeksiyonlarda reaktivasyon sıklığı, HSV-I’in sorumlu olduğu enfeksiyonlara göre iki kat daha fazladır. HSV-I’in sorumlu olduğu non-genital enfeksiyonlarda, HSV-II’nin sorumlu olduğu enfeksiyonlara göre reaktivasyon sıklığı çok daha yüksektir<sup>(52,53)</sup>.

Seroepidemiolojik araştırmalar bu virüslerle karşılaşma oranı açısından toplumlar arasında belirgin farklılıklar olduğunu göstermektedir. HSV-I antikorlarına rastlanma oranının endüstrileşmiş ülkelerde %61-75 arasında, gelişmekte olan ülkelerde ise %76-95 arasında değiştiği, bu oranların HSV-II virüsü için endüstrileşmiş ülkelerde %11-23 arasında, gelişmekte olan ülkelerde ise %15-43 arasında bulunduğu bildirilmektedir<sup>(54-56)</sup>. HSV-II virüs antikorlarına puberte öncesinde nadiren rastlanır. Puberte sonrası dönemdeki yaygınlık, toplumların cinsel yaşam kültürü ve bireylerin cinsel aktivite derecesi ile belirgin derecede korelasyon gösterir.

Bağışıklık sistemi ile ilişkili sorunu olmayan yetişkinlerde, primer enfeksiyonun genellikle önemli klinik tablolara sebep olmamasına hatta bazen tamamen asemptomatik olmasına rağmen, rahim içi enfeksiyonlar ve yenidoğanın akut generalize enfeksiyonları çok önemli klinik sonuçlar doğurabilir. HSV-II virüsünün sebep olduğu konjenital enfeksiyona rastlanma oranının 1/2000-5000 arasında bulunduğu bildirilmektedir. Enfeksiyon, bu vakaların %5 kadarında intrauterin dönemde %85 kadarında doğum sırasında, geri kalan %15’lik kısmında ise doğumdan sonra gerçekleşir<sup>(57)</sup>. Primer enfeksiyon veya reaktivasyon neticesinde, gebeliğin erken döneminde meydana gelen rahim içi enfeksiyonlar fetüsün kaybına sebep olabilir. Daha sonraki dö-

nemlerdeki enfeksiyonlar ise mikrosefaliye veya hidroanensefaliye; mikroftalmi, keratokonjonktivitis ve retinitis gibi göz sorunlarına sebep olabilir. Ayrıca ciltte vezikül veya nedbe tarzında lezyonlar bulunabilir. Tedavi edilmeyen dissemine HSV enfeksiyonlarında pnömonitis ve dissemine intravasküler koagülasyon gibi ağır klinik tablolar meydana gelebilir. Fetal defektlerin de hem primer enfeksiyon sırasında, hem de reaktivasyon sırasında meydana gelebileceği bildirilmiştir<sup>(51)</sup>.

Gebelik döneminde yalnızca enfeksiyona maruz kalma riski yüksek kadınlara tarama testi uygulanması önerilmektedir. Geçmişte yaygın olarak kullanılan test sistemlerinin aksine, günümüzde kullanılan ve virüslerin glikoprotein yapısındaki antijenlerini içeren test sistemleri, HSV-I ve HSV-II'ye özgü antikörleri yüksek sensitivite ve spesifite ile belirleyebilmektedir. Bu sistemlerin sensitivitesinin HSV Tip 1 için %95, HSV Tip 2 için %98, spesifitesinin ise HSV Tip 1 için %96, HSV Tip 2 için %96 olduğu bildirilmektedir<sup>(58,59)</sup>.

Serolojik testler sonucunda, yalnızca annenin daha önce virüse maruz kalıp kalmadığı belirlenebilir. Ancak serokonversiyonun izlenmesi mümkün olabilirse primer enfeksiyon döneminde olduğu söylenebilir. Serolojik testlerle, aktif bir hastalık tablosunun bulunup bulunmadığı, asemptomatik bulaştırıcılık riskinin bulunup bulunmadığı veya intrapartum ya da postpartum dönemde bebeği enfekte etme riskinin bulunup bulunmadığı konularında tam olarak fikir sahibi olunması mümkün değildir.

Geçmişte, HSV-II antikoru pozitif olan gebelerde sezaryan sectio daha fazla tercih halde, günümüzde yalnızca doğum sırasında aktif lezyonları olan gebelere bu yolla doğumun önerilmesinin uygun olacağı bildirilmektedir<sup>(60,61)</sup>.



## Referanslar

- 1-Kimberlein DW. Neonatal herpes simplex infection. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:1-13.
- 2-Flajnik MF. Comparative analyses of immunoglobulin genes: surprises and portents. *Nat Rev Immunol* 2002;2:688-98.
- 3- Notidis E, Heltemes L, Manser T. Dominant, hierarchical induction of peripheral tolerance during foreign antigen-derived B cell development. *Immunity* 2002;17:317-27.
- 4-Dubey JP, Beattie CP. Toxoplasmosis of animals and man. Boca Raton. CRC Press, 1988, pp.1-220.
- 5-Remington JS, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Philadelphia, Saunders, 1990, pp.89-195.
- 6-Jenum PA, Stray PB, Melby KK. Incidence of *Toxoplasma gondii* infection in 35,940 pregnant women in Norway and pregnancy outcome for infected women. *J Clin Microbiol* 1998;36:2900-6.
- 7-American College of Obstetricians and Gynecologists: Perinatal viral and parasitic infections. Practise Bulletin No.20, 2000.
- 8-Gilbert RE, Peckham CS. Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen? *J Med Screen* 2002;9:135-141.
- 9-Konishi E. Naturally occurring immunoglobulin M antibodies to *Toxoplasma gondii* in Japanese population. *Parasitology* 1991;102Pt2:157-62.
- 10-Alvarado-Esquivel C, Sethi S, Janitschke K, Hahn H, Liesenfeld O. Comparison of two commercially available avidity tests for toxoplasma specific IgG antibodies. *Arch Med Res* 2002;33:520-3.
- 11-Sensini A, Pascoli S, Marchetti D. IgG avidity in the serodiagnosis of acute *Toxoplasma gondii* infection: a multicenter study. *Clin Microbiol Infect* 1996;2:25-9.
- 12-Montoya JG, Liesenfeld O, Kinney S, Press C, Remington JS. VIDAS test for avidity of *Toxoplasma* specific immunoglobulin G for



confirmatory testing of pregnant women. *J Clin Microbiol* 2002;40:2504-8.

13-Flori P, Tardy L, Patural H., Bellete B, Varlet MN, Hafid J, Reberin H, Sung RTM. Reliability of immunoglobulin G antitoxoplasma avidity test and effects of treatment on avidity indexes. On infants and pregnant women. *Clin Diag Lab Immunol* 2004;11:669-74.

14-Gagne SS. Primer toxoplasmosis. *Care Update Ob Gyns* 2001;8:122-6.

15-Dunn D, Wallon M, Peyron F, Pertersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: Risk estimates for clinical counseling. *Lancet* 1999;353:1829-33.

16-Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM, Thulliez P, Forestier F, Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with polymerase –chain-reaction test on amniotic fluid. *N Engl J Med* 1994;331:695-9.

17-Reischl U, Bretagne S, Kruger D, Ernault P, Costa JM. Comparision of two DNA targets for the diagnosis of toxoplasmosis by real time PCR using fluorescence resonance energy transfer hybridization probes. *BMC Infect Dis* 2003;3:7.

18-Robert-Gangneux F, Gavinet MF, Ancelle T, Raymond J, Tourte-Schaefer C, Dupouy-Camet J. Value of prenatal diagnosis and early postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: retrospective study of 110 cases. *J Clin Microbiol* 1999;37:2893-9.

19-Forbes JA. Rubella: historical aspects. *Am J Dis Child* 1969;118:5-11.

20-Krugman S. Rubella symposium. *Am J Dis Child* 1965;110:345-476.

21-Hermann KL. Rubella in the United States: toward a strategy for disease control and elimination. *Epidem Infect* 1991;107:55-61.

22-Waxham MN, Wolinsky JS. A model of structural organization of rubella virions. *Rev Infect Dis* 1985;7(Suppl1):133-9.

23-Chernesky MA, Mahony JB. Rubella virus. In: Balows A, Hausler WJ, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ eds. *Manuel of Clinical*



Microbiology, fifth edition. American Society of Microbiology, Washington DC, 1991 pp. 918-23.

24-Kimberlin DW. Rubella virus. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG eds. Clinical Virology, 2nd ed. Washington DC: ASM Press 2002.

25-Cooper LZ, Preblud SR, Alford CA. Rubella. In: Infection Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001; pp.347-75.

26-Reef SE, Plotkin S, Cordero JS. Preparing for elimination of chronic rubella syndrome (CRS): Summary of a workshop on CRS elimination in the United States. *Clin Infect Dis* 2000;31:85-95.

27-Banatvala JE, Best JM, O'Shea S, Dudgeon JA. Persistence of rubella antibodies following vaccination: detection of viremia following experimental challenge. *Rev Infect Dis* 1985;7(Suppl1):S86-S90.

28-Thomas HJ, Morgan-Capner P, Roberts A, Hesketh L. Persistent rubella specific IgM reactivity in the absence of recent primary rubella and rubella reinfection. *J Med Virol* 1992;36:188-92.

29-Best JM, O'Shea S, Tipples G. Interpretation of rubella serology in pregnancy: pitfalls and problems. *Br Med J* 2002;325:147-8.

30-Nedeljkovic J, Jon Janovic T, Oker-Blom C. Maturation of IgG avidity to individual rubella virus structural proteins. *J Clin Virol* 2001;22:47-54.

31-Pustowoit B, Liebert UG. Predictive value of serological tests in rubellavirus infection during pregnancy. *Intervirology* 1998;41:170-7.

32-Diepersloot RJA, Dunnewald-Hoekstra H, Kruit-den Hollander J, Vlaspolter F. Antenatal screening for hepatitis B and antibodies to toxoplasma gondii and rubella virus: evaluation of two commercial immunoassay systems. *Clin Diag Lab Immun* 2001;8:785-7.

33-Watson DH. The herpesviruses. In: Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Emington JS, Klein JO eds. Philadelphia 3rd ed. 1990, pp.241-81.



- 34-Stagno S, Britt WJ, Pass RF. Cytomegalovirus. In: Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections. Schmidt NJ, Emmons RW eds. Washington, 6th ed. 1989, pp.321-78.
- 35-Krech U, Jung M, Jung F. Cytomegalovirus infections of man. Basel, 1971.
- 36-Lennette EH, Jung M, Jung F. Serology of infectious disease syndromes. Cham 1989.
- 37-Stagno S, Reynolds DW, Huang ES, Thames SD, Smith RJ, Alford CA. Congenital cytomegalovirus: occurrence in an immune population. *N Engl J Med* 1977;296:1254-8.
- 38-Yow MD, Demmler GJ. Congenital cytomegalovirus disease-20 years is long enough. *N Engl J Med* 1992;326:702-3.
- 39-Nigro G, Anceschi MM, Cosmi EV. Clinical manifestations and abnormal laboratory findings in pregnant women with primary cytomegalovirus infection. *Br J Obstet Gynaecol* 2003;110:572-7.
- 40-Fowler KB, Stagno S, Pass RF. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 1992;326:663-7.
- 41-Stagno S. Cytomegalovirus. In: Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Remington JS, Klein JO eds. Philadelphia 3rd ed. 1990, pp241-81.
- 42-Watson DH. The herpesviruses. In: Topley and Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunity. Brown F, Wilson G eds. London 7th ed. 1984, pp.183-212.
- 43-Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med* 2001;344:1366-71.
- 44-Dahle AJ, Fowler KB, Wright JD, Boppana SB, Britt WJ, Pass RF. Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus. *J Am Acad Audiol* 2000;11:283-290.
- 45-Peckham C, Tookey P, Logan S. Screening options for prevention of congenital cytomegalovirus infection. *J Med Screen* 2001;8:119-24.



- 46-Lazzarotto T, Gabrielli L, Lanari M. Congenital cytomegalovirus infection: recent advances in the diagnosis of maternal infection. *Human Immunol* 2004;65:410-5.
- 47-Donner C, Liesnard C, Brancart F, Rodesch F. Accuracy of amniotic fluid testing before 21 weeks' gestation in prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Prenatal Diagn* 1994;14:1055-9.
- 48-Lipitz S, Yagel S, Shalev E, Achiron R, Mashiach S, Schiff E. Prenatal diagnosis of fetal primary cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 1997;89:763-7.
- 49-Revello MG, Lilleri D, Zavattoni M, Furione M, Middeldorp J, Gerna G. Prenatal diagnosis of congenital human cytomegalovirus infection in amniotic fluid by nucleic acid sequence-based amplification assay. *J Clin Microbiol* 2003;41:1772-4.
- 50-Enders G, Bader U, Lindemann L. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *Prenat Diagn* 2001;21:362.
- 51-Hutto C, Arvin A, Jacobs R. Intrauterine herpes simplex virus infections. *J Pediatr* 1987;110:97-101.
- 52-Engelberg R, Carrel D, Krantz E. Natural history of genital herpes simplex virus type 1 infection. *Sex Transm Dis* 2003;30:174-7.
- 53-Mertz GJ, Rosenthal SL, Stanberry LR. Is herpes simplex virus type 1 (HSV-1) now more common than HSV-2 in first episodes of genital herpes? *Sex Transm Dis* 2003;30:801-2.
- 54-Gaytant MA, Steegers EA, van Laera M. Seroprevalances of herpes simplex virus type 1 and type 2 among pregnant women in Netherlands. *Sex Transm Dis* 2002;29:710-14.
- 55-Crosby RA, DiClemente RJ, Wingood GM, Rose E. Testing for HSV-2 infection among pregnant teens: implications for clinical practise. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003;16:39-41.
- 56-Cowan FM, French RS, Mayaud P. Seroepidemiological study of herpes simplex virus types 1 and 2 in Brazil, Estonia, India, Morocco, and Sri Lanka. *Sex Transm Infect* 2003;79:286-90.



57-Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex infection. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:1-13.

58-Prince HE, Ernst CE, Hogrefe WR. Evaluation of an enzyme immunoassay system for measuring herpes simplex virus (HSV) type 1 specific and HSV type 2 specific antibodies. *J Clin Lab Anal* 2000;14:13-6.

59-Arvaja M, Lehtinen M, Koskela P, Lappalainen M, Paavonen J, Vesikari T. Serological evaluation of herpes simplex virus type 1 and type 2 infections in pregnancy. *Sex Transm Infect* 1999;75:168-71.

60-Roberts SW, Cox SM, Dax GD, Leveno KJ. Genital herpes during pregnancy: no lesions, no cesarean. *Obstet Gynecol* 1995;85:261-4.

61-Rudnick CM, Hoekzema GS. Neonatal herpes simplex virus infections. *Am Fam Physician* 2002;65:1138-42.