

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HAMİLE, DÜŞÜK YAPAN VE EVLENME
ÇAĞINDA OLAN KADINLARDA TORCH İNSİDANSI
VE DÜŞÜKLER AÇISINDAN ÖNEMİ**

Öğr. Gör. Şefika ÖKTEN

Kocaeli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin Mikrobiyoloji
Programı İçin Öngördüğü
BİLİM UZMANLIĞI (YÜKSEK LİSANS) TEZİ
olarak hazırlanmıştır

Danışman: Yrd. Doç. Dr. İbrahim KATIRCIOĞLU

88361

**KOCAELİ
1999**

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

İşbu çalışma , jürimiz tarafından Mikrobiyoloji Anabilim Dalında BİLİM UZMANLIĞI (YÜKSEK LİSANS) TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan Ünvanı Adı SOYADI

Doç. Dr. Hakkı BALÇIK

İMZA

Hakkı Balçık

Üye Ünvanı Adı SOYADI

Doç. Dr. Ahmet ERK
Kaçın Hast. ve Doğum Uzmanı
Dip. No: 5874
İhtisas No: 29826 - 31329

İMZA

Ahmet Erk

Üye Ünvanı Adı SOYADI(Danışman)

Y.Doç.Dr. İbrahim KATIRCIOĞLU
Merkez Lab. Sorumlu Y.
Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı

İMZA

İbrahim Katircioğlu

Yrd. Doç. Dr. Erdener BALIKÇI
Mikrobiyoloji ABD

Uzm. Dr. Aynur KASAPDENİZLİ
Mikrobiyoloji A.B.D.
Dip. No. 88 00 47

ONAY

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Erdener Balıkçı
Aynur Kasapdenizli

20.10/1999

Prof. Dr. Ali SAZCI

Enstitü Müdürü

Mühür

ÖZET

Hamile, Düşük Yapan ve Evlenme Çağında Olan Kadınlarda TORCH İnsidansı ve Düşükler Açısından Önemi

Bu çalışmanın amacı; Hamile, düşük yapan ve evlenme çağında olan kadınlarda TORCH insidansı ve düşükler açısından öneminin belirlenmesidir.

Çalışma grubu Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran 87 hamile, 30 düşük yapan ve 40 kişisi kontrol grubu (Evlenmemiş genç kız) olan 157 hastadan oluşturuldu.

Veriler araştırmacı tarafından bireyleri tanıtıcı anket formunun yüzyüze görüşülerek doldurulmasıyla elde edildi. Serolojik tanı amacıyla ELISA(Enzim linked immunosorbent assay) yöntemi kullanıldı. Anket formu ve seroloji sonuçlarından elde edilen veriler istatistiksel olarak yüzdeler ve ki-kare (chi-square) yöntemleri kullanılarak değerlendirildi.

Serolojik çalışmalar sonucunda , 157 kadın hastanın 62sinde (% 39,5) Toxo IgG pozitifliği ,düşük yapan grupta Toxo IgG % 56,7 bulundu. 151 hastada (% 96,2) rubella IgG pozitifliği , düşük grubunda ise % 100 IgG pozitifliği bulundu. CMV antikoru 145 hastada (% 92,4) IgG pozitifliği,7 hastada(% 4,5)IgM pozitifliği bulundu. HSV tip 2 IgG pozitifliği 138 hastada (% 87,9) düşük grubunda ise % 100 bulundu.

Anahtar kelimeler: TORCH , CMV , HSV-2 , Rubella , Toxoplasma , düşük, hamile.

ABSTRACT

The Incidence of TORCH Infections in Pregnant Women and in Those Who Had an Abortion or Those at the Age of Marriage. Significance of TORCH Infections in Abortions

The purpose of this study is to point out the importance of TORCH infections in abortions and the incidence in pregnant women and in the women at the age of marriage .

The study group was made up of 87 pregnant women, 30 women with an history of abortion and 40 single women. Total 157 patients are entered to the study who applied to the Gynecology Department of the Kocaeli University Faculty of Medicine.

The data was collected by the researcher who had a face-to-face interview with the applicants about the questionnaires they had to fill in ELISA (Enzym linked immunosorbent assay) technique was applied for serologic measurement. The data obtained from the questionnaires and test results were assessed by means of statistical percentage and chi-square techniques.

As a result of serological studies, in 67 patients out of 157 women (% 39,5)Toxo IgG pozitivity, in the group of women with an abortion history Toxo IgG was detected.In 151 patients, (% 96,2) rubella IgG pozitivity, in the abortion group % 100 IgG pozitivity was detected.The IgG pozitivity of CMV antibody in 145 patients was detected to be at the rate of % 92,4 and in 7 patients the IgM pozitivity was detected to be at the rate of % 4,5.HSV type 2 IgG pozitivity was detected in 138 patients at the rate of % 87,9, but in the abortion group, it was detected at the rate of % 100.

Key words: TORCH, CMV, HSV-2, Rubella, Toxoplasma, Abortion, Pregnant.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ VE İLGİLİ ÇALIŞMALAR	3
2.1. Toxoplasmosis	3
2.2. Etken ile İlgili Bilgiler	3
2.3. Epidemiyolojisi	5
2.4. Direnç	6
2.5. Toxoplazmozun Bulaşması	6
2.5.1. Toxoplazmozun İnsana Bulaşma Şekilleri	6
2.6. Patogenez ve Belirtiler	7
2.6.1. Edinsel Toxoplazmoz	7
2.6.2. Konjenital Toxoplazmoz	9
2.7. Toxoplazmozun İmmunolojisi	10
2.7.1. Antijenler ve Antikorlar	10
2.8. Rubella, German, Measles (Kızamıkçık Virüsü)	12
2.8.1. Virüsün Özellikleri	12
2.8.2. Doğal Direnç	13
2.9. Epidemiyolojisi	14
2.10. Patogenez ve Patoloji	14
2.11. Klinik Belirti ve Bulgular	15
2.11.1. Postnatal Edinsel Kızamıkçık	16
2.11.2. Konjenital Rubella	16
2.11.3. Bağışıklık	17
2.12. Sitomegalovirüs (CMV)	19
2.12.1. Etiyoloji	19
2.13. Epidemiyoloji	20
2.14. Patogenez ve Patoloji	21
2.15. Direnç	22
2.16. Klinik Belirti ve Bulgular	22
2.16.1. Konjenital CMV Enfeksiyonu	23
2.16.2. Perinatal CMV Enfeksiyonu	24
2.16.3. Postnatal CMV Enfeksiyonu	24
2.16.4. İmmun Yetmezlikli Konakta CMV Enfeksiyonu	25
2.17. Herpes Simplex Virüs Tip II	26
2.17.1. Virüsün Genel Özellikleri	26
2.18. Patogenez ve Patoloji	28
2.19. Epidemiyoloji	29
2.20. Klinik Bulgular	29
2.20.1. Genital Herpes	30
2.20.2. Neonatal Herpes	31

3 . AMAÇ VE KAPSAM	33
4. GEREÇ VE YÖNTEMLER	35
5. BULGULAR	37
6. TARTIŞMA	43
7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR DİZİNİ	51
ÖZGEÇMİŞ	55
ANKET FORMU	



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

TORCH	: Toxoplasma , Rubella , Sitomegalovirüs , Herpes simplex
CMV	: Sitomegalovirüs
KRS	: Konjenital Rubella Sendromu
SSS	: Santral Sinir Sistemi
HSV	: Herpes Simplex
ELİSA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
RNA	: Ribonükleik Asit



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 5.1. Araştırma grubunun Toxoplasma IgG sonuçları	37
Çizelge 5.2. Toxoplazmosis için risk faktörleri.....	37
Çizelge 5.3. Toxoplasma IgG pozitifliğinin meslek gruplarına göre dağılımı.....	38
Çizelge 5.4. Araştırma grubundaki vejeteryan dağılımı.....	38
Çizelge 5.5. Vejeteryan olan ve olmayan grubun Toxo dağılımı.....	39
Çizelge 5.6. Toxoplasma IgG (+) sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı.....	39
Çizelge 5.7. Rubella IgG (+) sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı.....	39
Çizelge 5.8. Araştırma grubunun Rubella sonuçları.....	39
Çizelge 5.9. TORCH etkenlerinin sakat doğumla ilişkisi.....	40
Çizelge 5.10. Araştırma grubunun CMV sonuçları.....	40
Çizelge 5.11. CMV IgG ile eğitim düzeyi arasındaki ilişki.....	41
Çizelge 5.12. CMV IgM ile eğitim düzeyi arasındaki ilişki.....	41
Çizelge 5.13. Araştırma grubunda HSV-2 sonuçları.....	42
Çizelge 5.14. HSV-2 IgG nin yaş gruplarına göre dağılımı.....	42
Çizelge 5.15. Gebelik sayısı ile HSV-2 IgG pozitifliğinin dağılımı.....	42

1.GİRİŞ

Konjenital enfeksiyonların başında TORCH grubu enfeksiyonlar gelmektedir . Bunlar:TO (Toksoplazmosis),R (Rubella),C (Sitomegalovirüs),H (Herpes simplex)'in biraraya gelmesiyle oluşmaktadır. TORCH bebeklerdeki ve çocuklardaki enfeksiyonların baş harflerinden oluşmaktadır (Centre for Community Child Health & Ambulatory Pediatrics,Royal Children's Hospital,1998).

Bütün TORCH enfeksiyon hastalıkları süresinde annede değişen oranlarda düşük görülebilir. Riskin büyüklüğü hamilelikte geçirilen hastalığın şiddetiyle bağlantılıdır.

TORCH enfeksiyonları genellikle sağlıklı kişilerde asemptomatik seyrederek. Fakat bu enfeksiyonlar hamilelerde, immün sistem yetersizliği olanlarda ciddi sonuçlar doğurmaktadır(Güngör ve ark.1997).

Toksoplazmosis, gebelik esnasında geçirildiğinde istenmeyen sonuçlar doğurabilir(Tuncel ve ark. 1993). Gebelikte geçirilen toksoplazmosis enfeksiyonu düşüklere, ölü ve malforme doğumlara, konjenital toksoplazmosise neden olur. Konjenital toksoplazmosisin en sık görülen dört bulgusu, korioretinitis psikomotor gerilik, hidrosefali veya mikrosefali ve serebral kalsifikasyonlardır (Bengisu 1990).

Sir Norman Gregg tarafından 1941'de maternal rubella enfeksiyonu ile konjenital rubella sendromu (KRS) arasındaki ilişki bildirilmiştir (Becham 1997).

Konjenital rubella sendromlu fetusta in utero ölüm ve gelişme geriliği, konjenital katarakt, sensörinöral işitme kaybı, kalp ve SSS defektleri, hepatit, hepatosplenomegali ve trombositopenik purpura ile intestisyel pnömonitis gelişebilir (Cengiz ve ark. 1997).

Dünyanın her tarafında görülen CMV (Sitomegalovirüs) enfeksiyonu ekonomik ve hijyen koşulları yetersiz toplumlarda daha yaygın olarak ortaya çıkmaktadır. Doğurgan yaştaki kadınlarda düşük sosyo ekonomik durumda seropozitiflik oranı yaklaşık % 85, yüksek sosyo ekonomik durumda ise seropozitiflik % 55 oranındadır (Hagay et al.1996; Kaleli ve ark. 1997).

Konjenital CMV enfeksiyonlu yenidoğanda pnömoni, korioretinit, polinörit, gastrit, kolit, hepatosplenomegali, sarılık, anemi, sağırılık, peteşi, trombositopeni ve MSS tutulumları görülür (Kara ve ark. 1997).

Annedeki genital herpes intrauterin ve perinatal enfeksiyonlara neden olmaktadır. Gebelikte olan primer enfeksiyonlarda düşük, erken doğum, deri lezyonları , korioretinit, mikrosefali, intrauterin gelişme geriliği, hepatosplenomegali, sarılık, trombositopeni ile seyreden konjenital enfeksiyon gelişebilir (Enfeksiyon Hastalıkları, 1996).

Cengiz ve ark. yaptıkları çalışmada HSV-2 IgG'nin plasental tam geçiş gösterdiğini belirlemişlerdir(Cengiz ve ark. 1991).

Konjenital enfeksiyonlarda geçiş hamilelikte plasenta yoluyla, doğum esnasında ise doğum kanalından geçerken anneden fetüse geçiş söz konusudur (Centre for Community Child Health & Ambulatory Pediatrics,Royal Children's Hospital,1998).

TORCH enfeksiyonlarının serolojik tanısında IgG ve IgM antikorları aranmaktadır. IgG seropozitifliği geçmişte kişinin bu enfeksiyonla karşılaştığını, IgM antikor seropozitifliği ise aktif enfeksiyonu belirtmektedir.Bu nedenle yaptığımız çalışmada ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay)yöntemiyle hamile,düşük yapan ve evlenme çağındaki genç kızların oluşturduğu kontrol grubunun IgG ve IgM antikorlarının araştırılması planlandı. Ayrıca Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran hastalarda TORCH insidansı ve önemi planlandı.

2. GENEL BİLGİ VE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

2.1. Toxoplasmosis

Toksoplazmoz (toxoplasmosis), tüm dünyada yaygın olarak görülen, zorunlu hücre içi paraziti *Toxoplasma gondii*'nin oluşturduğu bir multi-sistem enfeksiyonudur (Can ,1990;Töre,1996).

Toxoplasmosis bütün hayvanları içine alan bulaşıcı bir zoonozistir.Hamam böcekleri, sinekler , kurtlar, salyangozlar ve sümüklü böcekler gibi vertabrazsızlar da ookist için taşıyıcı görevini yaparlar(Töre,1996;Kuru ve ark. 1994;Lingappa and Sande, 1994;Tuncel ve ark. 1993).

Etkenin eritrosit dışında çekirdekli tüm hücreleri tutabilmesi ve hücre içi parazitlik oluşturması bir başka özelliğidir (Enfeksiyon Hastalıkları 1996).

2.2 Etken ile İlgili Bilgiler

Toxoplasma gondii protozoaların *apicomplexa* alt bölümünün, *sporozoa* sınıfında bulunan bir parazittir. 25 suşu olmasına rağmen bütün suşlar antijenik olarak aynıdır. Zorunlu hücre içi paraziti olduğu için yapay besi yerlerinde üremez, üremesi için deney hayvanı doku kültürleri, embriyonlu yumurtanın korioallantoik zarında, amnion boşluğunda ve sarı kesesinde kültürleri yapılabilir.

Parazitin konak türüne ve enfeksiyon dönemine göre değişen 3 ayrı yaşam formu vardır(Çetin ve ark.1995; Lingappa and Sande 1994).

a)Trofozit formu: *Takizoit-endozoit-merozoit* şekli

b)Doku kisti:*Bradizoit-kistozoit* şekli

c)Ookist şekli

Trofozoit formu: Hızlı üreyen invazif formudur ve enfeksiyonun akut dönemlerinde görülür.Hilal veya oval şekilli olup 4-7 µm boyunda 2-4 µm enindedir. Giemsa veya Wright boyasıyla boyandığında sitoplazma mavi küt uca yakın bulunan ve vücudun1/3 - 1/5'i büyüklüğünde olan nükleus pembe veya kırmızı renkte görülür (Çetin ve ark. 1995).

Toxoplasma gondii konak hücrenin sitoplazmasında bir protozoon içinde iki yavru protozoon oluşması ile çoğalır(endodiyogoni). Çoğalan *Toxoplasma gondii* hücre içinde önce rozet tarzında dizilir.Sayıları 10-60 kadar olduğunda hücre parçalanır ve doku kistleri oluşur.Bir doku kisti üç bin kadar trofozoit içerebilir.Trofozoitler kuruluk, aşırı soğuk ve sıcağa, mide asidine son derece duyarlıdır. Fare periton eksüdasında +4 °C 'de 48 saatte bulaşıcılığını yitirir (Tuncel ve ark.1993; Töre,1996).

Doku kisti:Bu form 10-200 µm boyutlarındadır.Trofozoit deposu olarak hizmet görür. Bu nedenle hastalık geçişinden ve belirtisiz enfeksiyondan sorumludur.Doku kistleri enfeksiyonun 8'inci günü gibi erken dönemde yapılan histolojik testlerde görülebilir. Parazit doku kisti içinde endodiyogoni ile üreyebilir. Fakat üreme hızı çok yavaştır. Doku kistleri en sık beyin iskelet kası ve kalp kasında bulunur. Lenfadenopatinin sıklığının toksoplazmozisin öncelikli göstergesi olmasına rağmen kist, lenf düğümlerinde nadiren görülür.

Mide asidine ve diğer dış koşullara kısmen dayanıklıdır. Bu nedenle çiğ yada az pişmiş etler başlıca bulaş kaynağıdır (Töre,1996; Lingappa and Sande,1994).

Ookistler : Parazitin yalnızca kedigillerde bulunan bu formu 10x12 µm boyutlarında oval şekilli olup kalın ve dayanıklı bir duvara sahiptir. Kedi dışkısı ile ortama atıldığında bulaşıcı değildir. Uygun ısı ve nem varlığında olgunlaşarak bulaşıcı olurlar. Ookistler sporlanana kadar bulaşıcı değildir. Sporlanma ookist dışkı ile atıldıktan sonraki 2-21 gün içinde olgunlaşır.Ookistin içinde herbiri 4 sporozoit içeren 2 sporokist bulunur. Olgun ookistler nemli toprakta 18 ay canlı kalabilir (Kayser et al. 1997; Töre, 1996).

Parazitin doğadaki evrimi vertebralılarla kedigiller arasındadır. Doku kisti veya ookist formuyla giren parazit, kedinin barsak epitel hücrelerine girer ve önce ikiye bölünerek aseksüel (şizogoni) ürer. Bu dönem sonunda oluşan merozoitler, önce gametositogenez, daha sonra gametogenez ile makro ve mikrogamet haline girer (gametogoni). Mikrogametın makrogameti döllemesiyle oluşan zigot olgunlaşmamış ookist halinde dışkı ile (sporogoni) atılır. Ookistler dış ortamın ısı ve nem koşullarına bağlı olarak 1-5 gün içinde enfeksiyöz hale gelirler. Kedi olgun ookistleri sindirim yolundan aldığında yaklaşık 3 hafta, takizoid bulunan fareleri yediğinde 10 gün, kist (bradizoit) bulunan fareleri yediğinde 3-5 gün sonra dışkı ile olgunlaşmamış ookist atmaya başlar. Ookist atımı , 1-2 hafta sürer (Çetin ve ark.1995 ; Töre,1996) . Doğada yayılmış olan ookistler önce otoburlar olmak üzere tüm vertebralılara bu arada insanlara bulaşır.

Sindirim kanalına gelen ookist açılır serbest kalan sporozoitler barsak epitelindeki ilk üremeden sonra parazitemi yaparak tüm vücuda yayılır. Akut toksoplazmanın geliştiği bu dönemden sonra doku kistleri oluşur, ve parazit uyku haline geçer. Kediler doku kisti içeren etleri (kuş, fare, otobur) yediklerinde aldıkları doku kistleri barsakta açılır ve sonuç olarak *Toxoplasma gondii*'nin doğal yaşam siklusu devam eder (Lingappa and Sande, 1994; Töre,1996).

2.3. Epidemiyoloji

Toksoplazmosis tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Ancak morbidite ve mortalite oranları o ülkenin sosyo-ekonomik ve kalkınmışlık düzeylerine göre prevelanslarında değişiklik gösterebilir (Tuncel ve ark. 1993; Kuru ve ark. 1994). Bununla birlikte aynı ülkenin çeşitli bölgelerinde bile farklılık olabilir. Örneğin ; Somali Mogadishu'da şehir halkının prevelansı % 40 olmasına rağmen köylerinde % 56 olarak bildirilmiştir (Tuncel ve ark.1993).

Toksoplasma antikorları için seropozitiflik yaygınlığı coğrafi yerleşim ve milliyetle değişir. Genelde seroprevalans yaşla artar. Amerika Birleşik Devletlerinde bütün yetişkinlerin yaklaşık % 50'sinin toksoplasma ile enfekte olduğu sanılmaktadır. El Salvador, Tahiti ve Fransa'da yaşayanların % 90'ından fazlası 40'lı yaşlarda toksoplasma için seropozitifler (Lingappa and Sande, 1994).

İsveç'te % 40, Nijerya'da % 15, Pakistan'da % 39,8 olarak bildirilmiştir. Bir başka araştırmada Tahiti'de görülme sıklığı % 100'e yakın iken , kedilerin ülkeye hiç sokulmadığı Pasifikteki küçük adalarda toksoplazmosise hiç rastlanmamıştır (Tuncel ve ark.1993).

İngiltere'de gebelik döneminde akut *Toxoplasma gondii* enfeksiyonu geçirme sıklığı 400 gebelikte bir, Fransa'da 140 gebelikte bir, Amerika'da ise 600 gebelikte bir olarak bildirilmiştir (Lingappa and Sande,1994; Remington and Desmouts,1990).

Ülkemizde yapılan seroprevalans çalışmalarında 40 yaşın üstündeki popülasyon da % 60'ın üzerinde pozitiflik görülmüştür. Prevalans daha çok kadınlarda yüksek bulunmuştur. Bu durum kadınların yemek hazırlama sırasında çiğ et ve sebzelerle karşılaşması ile açıklanabilir. İnsan enfeksiyonunda doku kisti içeren çiğ veya az pişmiş etler yanında, ookistle bulaşmış çiğ yenen salatalık, marul, vb. besinler önemli

rol oynar. İnsandan insana bulaşma, konjenital bulaşma, dışında taze kan nakli veya organ transplantasyonu ile de olabilir. Ancak bu türlü bulaşma insanda rastlanan yüksek enfeksiyon oranı içinde çok önemsiz bir yer tutar (Töre,1996; Çetin ve ark.1995).

2.4. Direnç

Toxoplasma gondii uygun sıvılarda buzdolabında bekletildiğinde 1-2 hafta canlı kalır. Kan emen sineklerin enfekte konaktan kanla emdiği protozoon günlerce canlı kalabilir. Isıya kuruluğa ve dezenfektan maddelere duyarlıdır(Çetin ve ark.1995).

2.5. Toxoplazmozun Bulaşması

Toxoplazmozis bütün hayvanları içine alan bulaşıcı bir zoonozistir. Kedi, hastalığın hayvanlara ve insanlara bulaşmasında en önemli faktördür (U.S Department of Health and Human Services,1997).

Toxoplasma gondii insanlara iki yolla bulaşır (Lingappa and Sande, 1994).

- 1) Ağız Yoluyla
- 2) Konjenital Yolla (Transplasental yolla)

2.5.1. Toxoplazmozun İnsana Bulaşma Şekilleri

- 1) İnsan için çok önemli bir bulaşma tarzı anneden fetusa plasenta yoluyla olan bulaştır. Konjenital toxoplazmosis plasenta yoluyla anneden çocuğa geçer. İnsandan insana bulaş hamilelik esnasında anneden çocuğa bulaş (vertikal transmisyonla) dışında mümkün değildir (Kapperud et al.1996; Bengisu,1990; Can ,1990).
- 2) Kedi dışkı ile dış ortama atılan ookistlerle bulaşmış çiğ yenen salatalık, marul, roka gibi yeşil yapraklı sebzelerin tüketilmesiyle (oral yolla geçiş) söz konusudur (Kapperud et al.1996; Bahar,1992).
- 3) İnsan enfeksiyonunda doku kisti içeren etlerin çiğ veya az pişmiş olarak yenmesi . Çiğ etin çıplak olarak ellenmesiyle, çiğ köfte, çiğ sucuk yeme alışkanlığıdır. Bunu

sırasıyla dolma veya köfte yaparken hazırlanan içi tatmaları da bulaşta diğer bir şekildir (Balıkçı ve ark.1992a).

- 4) Kedi dışkısı ile kontamine olan topraktaki ookistlere maruz kalmakla olur (The Merck Manuel, 1995)
- 5) Evde beslenen kedilerin dışkı kabıyla temas bulaşta önemli bir yer tutar. Kediye parazitin bulaşmasından 2 hafta sonra dışkı kabından milyonlarca parazit ürer. Parazitler kedinin dışkı kabına ulaştıktan 2-5 gün sonra insana bulaşır. Toxoplasma ancak çiğ et yiyen kedide görülür. Kedinin avlanmasına ve sadece kedi yiyeceği yemesine dikkat edilirse toxoplasma önlenbilir (U.S Departmen of Health and Human Services,1997).
- 6) Enfekte hayvanların sütlerinin, yumurtalarının çiğ olarak tüketilmesiyle bulaş mümkündür (Çetin ve ark.1995).
- 7) Enfeksiyonun akut fazında trofozoitlerin dışkı, idrar, tükürük, gözyaşı,vajen salgısı, meni ve süt gibi bir çok vücut sıvısında bulunduğu gösterilmesi parazitin bu formunun insana bulaşta az da olsa rolünün olacağını düşündürmektedir (Töre, 1996).
- 8) Organ nakli ve kan transfüzyonunu içeren bulaşma az da olsa son yıllarda daha önemli hale gelmiştir. Labaratuar çalışmalarında yaşayabilen tacksyzoitler ihtiva eden maddelerin kazaen aşılmasından sonra toxoplazmoza yakalanmışlardır (Lingappa and Sande,1994).

2.6.Patogenez ve Belirtiler

Toksoplazmoz konjenital ve edinsel toxoplasmosis olabilir.Organizmaya giren *Toxoplasma gondii* her tip hücreyi enfekte edebilir, ve hücre içinde çoğalır. Enfekte hücrenin parçalanmasıyla serbest kalan parazit yakındaki hücreleri enfekte eder, ve kan yoluyla başka organlara yayılır. Veya hücre içinde kalarak yalancı kist veya doku kisti oluşturur (Kayser et al.1997;Töre,1996).

2.6.1. Edinsel Toxoplazmoz

Olguların büyük çoğunluğu (% 90) belirsiz seyreder.Patolojik bulgular hastalığın akut, subakut veya kronik oluşuna göre değişir (Çetin ve ark. 1995).

Akut vakalarda başta kalp,beyin ve akciğer olmakla beraber hemen her organda küçük veya büyük iltihabı ve nekrozlu lezyonlar vardır. Subakut vakalarda lezyonlar beyin ve gözdedir.Beyinde kapillerin etrafında monositlerin birikmesi, konjestiyon ve ödemle birlikte nekroz odakları, sonradan kalsifiye olan küçük granülomları gözde korioretinit ve retina tabakalarında ödem, monosit infiltrasyonu bulunur. Kronik vakalarda en çok beyinde, gözde, çizgili kaslarda ve adrenallerde olmak üzere organlarda kistlere rastlanır (Lingappa and Sande ,1994; Çetin ve ark.1995).

Edinsel toxoplasmosisin kuluçka devri bilinmemektedir.Laboratuar muayeneleri erişkinlerde enfeksiyonun düşünüldüğünden çok fazla olduğunu, fakat büyük bir kısmının belirtisiz seyrettiğini göstermiştir. Belirti veren vakalara vücut direncini kıran başka bir hastalığı olan (örneğin:AIDS) yada immüno-supressif ilaç alan hastalarda sık rastlanır. Bu hastalarda toxoplasmosisten ölüm oranı da yüksektir. Akut vakalarda döküntü ve atipik pnömoniye benzer akciğer bulguları, subakut vakalarda sinir sistemi ve göze ait belirtiler önde gelir, korioretinit konjenital enfeksiyonun aksine tek taraflıdır ve serebral kalsifikasyon olmaz. Korioretinite 10-30 yaş arasında daha çok rastlanır ve bazılarında sessiz bir konjenital enfeksiyonun geç ortaya çıkan belirtisi olarak kabul edilir (Lingappa and Sande,1994;Çetin ve ark1995).

Edinsel toxoplazmoz başta gelen belirtilere göre lenfatik, serebral ve döküntülü toxoplazmoz olarak da ayırmak mümkündür.

Lenfatik toxoplazmozda boyun, kulak altı ve kasıkta genellikle daha belirli olmak üzere lenf bezlerinde genel bir büyüme vardır. Lenf bezleri aylar veya yıllarca büyük kalabilir fakat iltihaplanmaz. Başlangıçta devamlı olan ateş sonraları belirli aralıklarla gelir. Kanda monositoz görülebilir. Karaciğer ve bazen dalak büyür. Tamamen ateşsiz seyreden toxoplasmosis de görülür.

Serebral toxoplazmoz, immün sistemi bozuk hastalarda görülür. Bir AIDS'li hasta serisinde toxoplasma yönünden seropozitif olanların yarıya yakınında serebral toxoplasmosis gelişmiştir.Yaygın ensefalopati, meningoensefalit veya beyinde kitlesel lezyonlar başlıca tablolardır. Vakaların yarısından fazlasında motor bozukluklar, anormal refleks bulguları, pisişik değişmeler gözlenir.

Serebral toxoplazmozda meningoensefalit belirtileri ön plandadır. Ateş, baş ağrısı , kusma, akli bozukluklar çocuklarda konvülsiyonlar sık görülür. Sinir sistemine ve akli yeteneklere ait sekeller kalabilir.

Döküntülü toxoplazmozda saçlı deri, veya aya ve tabanlar dışında rastlanan makülopapüler ve eritematöz lezyonlar en çok dikkati çeken belirtilerdir (Kayser et

al 1997;Lingappa and Sande, 1994; Çetin ve ark.1995).

2.6.2. Konjenital Toxoplazmoz

Konjenital toxoplazmoz, hamile bir kadın gebelikte akut enfeksiyon geçirir ve enfeksiyonu plesanta aracılığıyla fetusa aktarırsa oluşur (The Merck Manuel 1995 ; Kuru ve ark.1994). Ancak anne konsepsiyon sırasında latent enfeksiyonlu olup, özgül antikor taşıyorsa(doğurganlık çağındaki kadınların yaklaşık % 35-45' inin) intrauterin enfeksiyon tehlikesi yoktur (Kayser et al.1997).

Yeryüzünde gebe kadınların % 0,1-1 inin *Toxoplasma gondii* ile primer enfekte olduğu ve bunların % 40'ının fetuslarına enfeksiyonu geçirdiği, toxoplazmozlu gebelerin % 20'sinin ise konjenital toxoplazmozlu bebek doğurduğu bildirilmiştir (Orak ve ark.1997).

Gebelikten önce *Toxoplasma gondii* ile kronik enfeksiyonu olan kadınlarda oluşan antikor, çocuğu da koruyacağından konjenital toxoplasmosisten sorumlu tutulamaz (Çetin ve ark.1995;Kayser et al.1997).

Fetüste oluşabilecek komplikasyonlar birinci trimesterde en ağır seyirli olmakla beraber, konjenital toxoplazmozisin en çok ortaya çıktığı dönem ise gebeliğin üçüncü trimesteridir. Sağaltım uygulanmayan anneden fetüse birinci trimesterde konjenital toxoplazmozis riski % 14-17 iken ikinci trimesterde bu oran % 29 üçüncü trimesterde ise toxoplazmozis riski % 59 azalmaktadır.Sağaltım uygulananlarda bu risk % 50 azalmaktadır. Bu nedenle bir çok ülkede, doğurganlık yaşına gelen tüm anne adaylarına rutin olarak hassas testlerle antitoxoplasma IgG ve IgM antikorlarının araştırılması önerilmekte ve eğer bu antikorlar o bireyde saptanmış ise hemen tedaviye alınması önemle vurgulanmaktadır (Tuncel ve ark.1993).

Konjenital toxoplazmozisin kliniksel belirtileri infanttaki, lenfadenopati, hepatosplenomegali anaokulu çağındakilerdeki iki yönlü korioretinitise kadar çeşitli şekillerdedir. Şiddetli fizikomotor ve mental gecikme, epilepsi, ensefalitis ve pnömoni en ürkütücü komplikasyonlardır. Bu semptomları taşıyan gruptaki hastalar daha çok prematür olarak doğarlar. Doğumda veya doğumdan hemen sonra semptomatik olurlar (Lingappa and Sande, 1994; Remington and Desmouts,1990).

Korioretinit, vakaların % 90 dan fazlasında vardır. Çok defa iki taraflıdır ve yaşayan çocuklarda körlüğe neden olur. İkinci derecede sık rastlanan bulgu serebral kalsifikasyondur. Vakaların % 60'ında bulunur. Bu iki bulgunun olduğu vakalar da mutlaka toxoplazmoz düşünülmelidir. Hasta çocukların bir kısmı ölür, sağ kalanlar da ise sık olarak akli gerilik, konvülsiyonlar, katarakt, nistagmus, şaşılık gibi sekeller görülür (Pinon et al. 1996;Çetin ve ark.1995).

2.7. Toxoplazmozun İmmünolojisi

2.7.1 Antijenler ve Antikorlar

Toxoplazmozis hücre içi paraziti olması nedeniyle antijenleri tam olarak anlaşılammıştır. *Toxoplasma gondii'* nin antijenik yapısının kompleks olması ve bu antijenlere karşı oluşan antikorların enfeksiyonun değişik dönemlerinde oluşması ve serumda bulunma sürelerinin farklı olmasıdır. Örneğin en erken oluşan antikorlar SFBT (Sabin Feldman Boya Testi), IFAT (İndirekt Floresan Antikor Testi) ve ISAGA (İmmünosorbent Agglütinasyon) testleriyle saptananlardır ve parazitin hücre duvarı antijenlerine karşı oluşmuşlardır. Solubl antijenlere karşı oluşan antikorlar ise daha geç dönem de saptanabilir düzeye ulaşırlar bu antikorlar CF (Kompleman Fiksasyon Testi) ve IHAT (İndirekt Hemagglütinasyon Testi) ile saptananlardır (Enfeksiyon Hastalıkları, 1996).

Toxoplasmosis'de IgG, IgM, IgA, IgE antikorlarının oluştuğu bilinmektedir (Jenum et al.1997; Gavinax et al.1997; Gorgievski-Hrisoho et al.1996). Normalde plasentaya geçmeyen belirli IgM, IgA, veya IgE nin bebeğin serumunda bulunması doğum öncesi toxoplazmozisin en önemli belirtisidir (Pinon et al.1996). Toxoplasmosis tanısı parazite özgü IgG ve IgM antikorlarının çeşitli serolojik testlerle CF (Kompleman Fiksasyon Testi), IFAT (İndirekt Floresan Antikor Yöntemi), SFBT (Sabin-Feldman boya testi), ELISA (Enzyme Linked İmmünosorbent Assay) saptanması ile konur (Lingappa and Sande, 1994;Kayser et al.1997).

IgM antikorlarının pozitif olması o kişinin toxoplazmozis geçiriyor olmasının bir kanıtıdır (Tuncel ve ark.1993) . IgM antikorları enfeksiyonundan beş gün sonra meydana çıkar, 2-4 hafta içinde en yüksek düzeye ulaşırlar.Sonra birkaç hafta veya ay

içinde saptanabilir düzeyin altına düşerler (Kayser et al. 1997). IgG antikorlarının aksine IgM antikorları normal plasentadan geçmediği ve defektli plasentadan geçse bile çabuk yıkıma uğradığı için bu antikorun yeni doğanda gösterilmesi konjenital toxoplazmozis için önemli bir delil olur (Çetin ve ark. 1995).

IgG antikorları biraz daha geç olarak ortaya çıkar. 2-4 ay sonra en yüksek titreye ulaşırlar, ve yıllarca kalırlar. IgG titresinin artması ve IgM saptanması akut enfeksiyonu gösterir (Kayser et al. 1997).

Toxoplasma teşhisinde en ideal antikor negatif serum örneklerinin hamileliğin başlangıcında alınmasıdır. Rutin toxoplasma testleri hamilelikte devam ettirilirse, ilk örnek ilk antenatal sağlık kontrolünde alınır. İdeal sonuçlar ise 8 ve 13 haftalarda alınan örneklerde çıkar (Jenum et al. 1997).

Toxoplazmozis hamilelikte akut olarak geçirilirse fetus için risk oluşturur. Hamileliğin ilk 3 aylık döneminde IgM testi nadir olarak kullanılabilir. Çünkü *Toxoplasma gondii* IgM antikorları genellikle 6 ayın üstünde daha iyi oluştuğu için ilk 2 ve 3 aydaki pozitif testler düşük tahmin oluşturur (Gorgievski-Hrisoho et al. 1996).

2.8. Rubella ,German Measles (Kızamıkçık Virüsü)

Kızamıkçık kulak arkası ve boynun yan tarafındaki lenf bezlerinin büyümesi ve döküntülerle karakterize akut ateşli bir hastalıktır. Daha çok çocuklarda ve erişkinlerde görülür. Döküntülü viral enfeksiyonların en hafif olanıdır. Bununla birlikte hamileliğin başlangıcında geçirilen kızamıkçık, fetusta ciddi anormalliklere (mental gerilik , konjenital malformasyon,) yol açabilmektedir. Bu nedenle fetusun uterustaki enfeksiyonu, konjenital Rubella sendromu (KRS) olarak önem taşır (Kaleli ve ark. 1997 ; Göral,1994).

Hamileliğin ilk trimesterinde kızamıkçık ile temas sonucu sıklıkla konjenital defektli bebeklerin doğduğunu ilk defa 1941 yılında Avusturya'lı bir oftalmolog olan Gregg bildirmiştir. Kızamıkçık virüsü bu tarihten sonra önem kazanmıştır (Becham, 1997).

2.8.1. Virüsün Özellikleri

Kızamıkçık virüsü fiziksel, kimyasal ve morfolojik özellikleri göz önünde bulundurularak, *Togoviridae* familyasının *Rubivirus* cinsi içinde yer almaktadır (Ustaçelebi,1992).

Rubella virüsü yayılma özelliği ve patogenezi yönünden diğer *Togovirus*'lerden farklıdır. *Togovirus*'lerin hepsi kan emen eklembacaklılarda çoğalarak vertebralıları da enfekte ederler. Rubella virüsü antropodlarla bulaşmamakta, klinik ve epidemiyolojik özellikleri bakımından *Paramiksovirus*'lerle (özellikle kızamık virüsü) büyük benzerlik göstermektedir (Poyraz,1998; Göral,1994).

Kızamıkçık etkeni yuvarlak 60-80 nm çapında $4,3 \times 10^6$ dalton kadar mol ağırlığında nükleokapsidi tek sarmallı RNA içerir. (RNA sı diğer *Togovirus*'lerden daha küçüktür.) Zarftan dışarı doğru 5-6 nm uzunluğunda glikoprotein yapısında çıkıntılar uzanır. Zar glikoproteinleri (E1 ve E2), iç kapsit proteini (C) ninden oluşur. E1 glikoproteinleri hemagglütinasyon ve hemolitik aktivite ile ilişkilidir. Virüsün hafifçe zedelendikten sonra bile hemagglütinasyon yapabildiği görülmüştür . E1 glikoproteinleri yeni doğmuş civciv, kaz ve 0 grubu insan eritrositlerini aglütine etmektedir. Bu hemagglütinasyon kendiliğinden veya nöraminidaz etkisiyle önlenmektedir . Virüsün orijininde zengin nükleokapsid proteini (C) ise , enfeksiyöz

olan viral RNA ile ilişkilidir (Pogue et al.1996; Mitchell et al.1996). Kızamıkçık virüsü diğer *Togovirüs'*lerden immünolojik olarak farklıdır. Tek bir antijenik yapı bulunmaktadır (Göral,1994).

Virüs, maymun, tavşan ve insan orjinli değişik hücre kültürlerinde (primer, devamlı ve diploid hücre) üreyebilmektedir. Diğer *Togovirüs'*lerde olduğu gibi, enfeksiyöz viral RNA, m RNA olarak görev alır, böylece virüs proteininin sentezi sitoplazmada yapılır.Sentezleri tamamlanan proteinler sitoplazma zarında şekillenirler ve matürasyon sitoplazma zarında tomurcuklanma suretiyle gerçekleşir (diğer *Togavirüs'*lerde nükleokapsitler konak hücre sitoplazmasında şekillenir.) (Kayser et al.1997; Göral,1994).

Rubella virüsü doku kültürlerinde genellikle sitopatik değişiklik meydana getirmektedir.Ancak insan amnion hücrelerinden hazırlanan primer doku kültürlerinde oluşan değişiklikler saptanabilmektedir (gayet yavaş 2-3 hafta sonra). Hücreler büyümüş veya yuvarlaklaşmıştır. *Ameboid pseudopodlar* içerir. Nükleus zarı kaybolmuş ve nükleer kromatin hücreler oluşturmuştur. Sitoplazma yuvarlak veya düzensiz görünümde *eozinofilik inklüzyon* cisimcikleri bulunur. Kızamıkçık virüsü ile enfekte olan insan diploid hücre kültürlerinde , kromozom kırılmaları meydana gelmekte bu da enfekte fetustaki konjenital lezyonların patojenisini açıklamaktadır .

Kızamıkçık virüsü, enfekte doku kültürlerinde interferans oluşturarak, diğer virüslerin (*Pikornovirüs'*ler, *Ortamiksovirüs'*ler, Kızamık virüsü) hücreleri enfekte etmesini engeller (Göral,1994).

2.8.2. Doğal Direnç

Rubella virüsü eter, kloroform, aseton gibi lipid eriticilere dayanıksızdır. % 70 etil alkol, infektiviteyi bir kaç dakikada ortadan kaldırmaktadır. Rubella virüsü ısıya da yanksız olup 37 °C de ve % 2 serum bulunan bir ortamda infektivitesinin % 90 ını 56 °C de 30 dakikada 100 °C de 2 dakikada infektivitesini tamamen kaybetmektedir (Cengiz ve ark.1991).

2.9. Epidemiyolojisi

Kızamıkçık tüm dünyada yaygın bir hastalıktır. Enfeksiyonlar genellikle kış sonu, ilkbaharda artış göstermektedir. Her 6-10 yılda bir epidemiler, 20-25 yılda bir pandemiler görülmektedir.

Rubella virüsü için tek konak insandır. Virüs çevreye enfekte kişilerin solunum sekresyonlarıyla yayılmaktadır. Bunun yanında virüslü materyel ile direkt temas ile de bulaşabilmektedir (Poyraz,1998).

Kızamıkçığın doğurganlık yaş grubunda % 80-90 oranlarında seropozitiflikle seyreden bir enfeksiyon olduğu bildirilmiştir. Ancak bu oranlar ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir.Örneğin; Jamaika'da % 69, İtalya'da % 90.1, Avustralya'da % 99 oranında kızamıkçık IgG antikor pozitifliği saptanmıştır (Akdağ ve ark.1994; Cengiz ve ark.1991).

ABD 1964 rubella salgınında 11.000 i fetal kayıp ve 20.000 konjenital rubella sendromu ile 12 milyon enfeksiyon oluşmuştur. 1985 te KRS in hayat boyu tedavi maliyetinin 220 milyon dolarlık ekonomik yük getirdiği tahmin edilmiştir. ABD de rubella aşısının 1969 yılında geliştirilmesi ve rutin olarak uygulanmasıyla büyük periyodik rubella epidemileri olmamıştır. 1993 te raporlanan vakaların tahmini oluşum oranı olarak 0,1/100.000 ve canlı doğumlardaki doğuştan KRS oluşum oranında ani bir düşüş göstermiştir (U.S.Preventive Services Task Force,1996).

Ülkemizdeki kızamıkçık seropozitifliği erişkinlerde % 66.8 gebelerde % 36-89.8 doğurgan çağıdaki kadınlarda % 93 genç erişkin kızlarda % 65-90 oranında kızamıkçık antikor pozitifliği bulunmuştur (Enfeksiyon Hastalıkları,1996).

2.10. Patogenez ve Patoloji

Kızamıkçıkla enfeksiyon üst solunum sistemi mukozasında başlar. Virüs solunum sistemindeki ilk replikasyonu takiben servikal lenf düğümlerinde çoğalır. Lenf düğümlerinde üremeye bağlı olarak lenfadenopati tablosu oluşur viremi 5-7 gün sonra başlar, antikorların oluştuğu 13-15inci günlere kadar devam eder. Virüs kan yoluyla bütün vücuda yayılarak deriye ulaşır. Deride kızamık enfeksiyonlarına özgül döküntülerin oluşmasına yol açar.Bu dönem de pek çok organda ürediği halde çok az klinik semptom oluşturur. Döküntüler enfeksiyondan 14-25 gün (ortalama 18 gün)

sonra görülür. Virüs döküntülerden önceki bir hafta içerisinde nazofareksten bazen dışkı ve idrardan izole edilebilmektedir. Döküntüler çıktıktan sonra ise sadece nazofarenkste bulunmakta ve haftalarca burada kalabilmektedir. Olguların % 25' inde primer enfeksiyon subklinik olarak seyrederek (Kayser et al.1997;Göral, 1994;Poyraz, 1998).

Gebe kadınlar rubella enfeksiyonu geçirdikten sonra plasental veya fetal enfeksiyon oluşur. Plasental dokuda enfeksiyon geçici olmasına rağmen, korion villuslarında devam etmektedir. Maternal viremi sırasında kan yoluyla plasentaya gelen virüsler, endotel hücrelerinde nekroza neden olmaktadır. Virüs nekrotik ve enfekte endotel parçaları ile embriyonel dolaşıma karışmakta, mitozu engellemekte ve kromozomal zararlar yapmaktadır. KRS bebek fetal gelişme sırasında hücre bölünmesinin az olmasından dolayı küçüktür. Ductus arteriosus veya değişik form pulmoner arter stenozu şeklinde kalp hastalığı, korti organı nekrozu gelişir (Cengiz ve ark.1991).

Anne, rubella enfeksiyonunu gebeliğin ilk 8 haftasında geçirirse çocukta enfeksiyon olasılığı % 50-80dir. Risk oranı gebeliğin ikinci trimesterinde % 10-20 ye düşer. Gebeliğin 20.haftasından sonra fetus için tehlike azalmaktadır (Neyzi ve Ertuğrul, 1993).

Gebeliğin ilk 8-12 haftasında, annenin kızamıkçık geçirmesi önemli bir embriyopati nedenidir. Fetal anomali oranı ve ağırlığı gebeliğin 1. ayında ilk trimesterde teratojenite şiddetinin çok fazla olduğu bir enfeksiyon olarak tanımlanmıştır. Rubella embriyopatisi, primer rubella enfeksiyonu sırasında meydana gelmektedir (Cengiz ve ark. 1991).

2.11. Klinik Belirti Ve Bulgular

Kızamıkçık enfeksiyonu genellikle çocukluk döneminde geçirilen bir enfeksiyon olup, çocukluk dönemi hastalıkları arasında yer alır. Hastalığa yakalananların % 40 'ını 5-9 yaş grubu çocuklar oluşturmaktadır. Bu hastalığının % 15 inden azı ise 0-5 yaş grubu çocuklarda görülmektedir (Akdağ ve ark.1994;Poyraz,1998).

Kızamıkçık: a) Postnatal Edinsel Kızamıkçık

b)Doğumsal Kızamıkçık (konjenital rubella) diye ikiye ayrılır (Neyzi ve Ertuğrul,1993).

2.11.1. Postnatal Edinsel Kızamıkçık

Bütün dünyada görülen, makülopapüler döküntü ve suboksipital lenfadenopati ile karakterize, endemik veya epidemik olabilen bir hastalıktır (Neyzi ve Ertuğrul, 1993). Asemptomatik olabilir veya diğer viral enfeksiyonlarla belirtileri karışabileceği için rubellanın teşhisi zordur. Rubella virüs enfeksiyonlarının % 30-50'sinin kliniksel olarak görünmediği ve ancak serolojik olarak belirlenebileceği tahmin edilmektedir (Mitchell et al.1996).

Klinik belirtiler : İnkübasyon süresi kesin olmamakla beraber 2-3 hafta (ortalama 14-21 gün) kadardır, genellikle çocukta prodromal dönem yoktur. Erişkinlerde ve adolesanlarda erüpsiyondan önce hafif ateş, baş ağrısı, anoreksi, hafif konjektivit, nezle, öksürük, lenfadenopati ile seyreden prodromal dönem vardır. Splenomegali hastalığın akut devresinde görülebilir. Ateş yükselmesini takiben hastalarda makülopapüler döküntüler oluşur. Döküntüler genellikle boyundan başlayıp hızlı bir şekilde yüze, vücuda ve bacaklara yayılır.3-4 gün içinde kendiliğinden kaybolur. Sinovyal membranın enfeksiyonu sonucunda kadınlarda geçici olarak ensefalit, artralji ve artrit gibi komplikasyonlar gelişebilir (Pogue, 1996; Mitchell et al.1996).

2.11.2. Konjenital Rubella

Maternal Rubella enfeksiyonu ile KRS arasındaki ilişki ilk kez 1941 yılında Gregg tarafından belirtilmiştir (Cengiz ve ark.1997).

Gebeliğin ilk 12 haftasında geçirilen akut Rubella genellikle fetal enfeksiyonla sonuçlanır. Terapötik abortusların % 90'ından virüs izole edilmiş ve miadında yenidoğan bebeklerin % 81'inde enfeksiyonun serolojik kanıtı bulunmuştur. Fetal enfeksiyon kronik olup doğumu izleyen birkaç hafta boyunca boğazda virüs varlığı sürmekte ve duyarlı kişilerde rubellaya yol açmaktadır (Cengiz ve ark.1997). Fetal enfeksiyon riski yüksek olduğundan, ilk trimesterdeki maternal enfeksiyonda gebeliğin sonlandırılması önerilmektedir (Kaleli ve ark.1997).

Klinik belirtiler : KRS klinik belirtileri 3 grupta toplamak mümkündür (Göral , 1994).

1) Bebekte geçici belirtiler

- 2) Doğumda veya doğumu takip eden bir yıl içinde ortaya çıkan kalıcı defektler
- 3) Çocukluk veya büyüme çağında görülen ilerleyici nitelikte gelişim bozuklukları oluşabilmektedir.

Kalıcı defektlerin en yaygın olanı konjenital kalp hastalığı (patent ductus arteriosus, pulmoner arter stenozu, atriyal veya ventriküler septal defekt), sağırılık kalıcıdır, bu durumun corti organı lezyonuna bağlı olduğu sanılmaktadır. Enfeksiyon gebeliğin 8. haftasından sonra oluşmuşsa sağırılık ve buna bağlı konuşma bozukluğu tek belirti olabilir. Tam veya kısmi körlük (katarakt, glokom, korioretinit), bebeklerde hepatosplenomegali, trombositopenik purpura, anemi, osteit ve meningoensefalit gibi geçici septomlar oluşabilmektedir. Konjenital Rubella sendromunda merkezi sinir sistemi tutulumu daha fazla görülmektedir. Mental gerilik, en yaygın görülen gelişim bozukluğudur. Semptomatik KRS'lu bebeklerin % 20' sinin doğumda öldüğü bildirilmiştir (Göral,1994; Neyzi ve Ertuğrul,1993).

Konjenital rubellalı çocuklarda geç olarak (10 yaştan sonra) gelişen ve intellektüel gerileme, miyoklonikataksi ve konvülziyonlarla ortaya çıkan, ölümle sonuçlanan "*Progresif Rubella Panensefaliti*" sendromu da tanımlanmıştır. KRS'lu çocuklarda Tip 1 diabetes riskinin arttığı gösterilmiştir (Poyraz,1998; Neyzi ve Ertuğrul, 1993).

2.11. 3.Bağışıklık

Kızamıkçıkta antikorlar döküntülerin solmaya başlamasıyla birlikte saptanabilir. Antikor titresi 1-3 hafta içinde hızla yükselmektedir (Göral,1994). Rubella virüsünün tek bir antijenik tipi bulunmakta olup, virüse karşı oluşan antikorlar kişiyi ömür boyu ikinci bir enfeksiyona karşı korurlar (Poyraz,1998).

Rubellada ilk oluşan antikorlar IgM sınıfı olup döküntülerden 2 hafta sonra serumda yüksek düzeyde bulunur. 6 hafta sonra ise saptanamamaktadır. Bununla beraber 4'üncü haftadan sonra IgG antikorlarındaki artış takip eder ve ömür boyu kalır. IgG antikorları önceden geçirilmiş enfeksiyonun bir göstergesidir (Mitchell et al. 1996; Cengiz ve ark.1991). Akut ve nekahat fazı serum örnek çiftlerinde Rubella virüsü özel IgC titerlerinde 4 misli veya da ha fazla artış gözlemlenmesi Rubella virüsü enfeksiyonunun onayı olarak kabul edilir (Mitchell et al.1996).

Maternal antikorlar (IgG) bebeği 4-6 ay kadar kızamıkçık enfeksiyonundan

korumaktadır. Uterustaki enfeksiyonun sonunda ise bebekte, yüksek titrede IgM ve IgG antikorları oluşmaktadır. Hemagglütinasyon-inhibisyon testi, kızamıkçığın indirekt tanısında kullanılan standart bir yöntemdir. Kompleman birleşmesi tanıda pek yararlı olmamaktadır. ELISA da klasik testler kadar duyarlı bir yöntemdir. Ayrıca IgM antikorlarını saptama özelliğine sahiptir. Yeni geçirilmekte olan kızamıkçık enfeksiyonunun kesin tanısı için (özellikle hamile kadınlarda) 10 gün ara ile alınan 2 serum örneğinde antikor titresinin artışı veya tek bir serumda spesifik IgM antikorlarının varlığı gösterilmiştir. KRS'lu bebeklerinde IgM antikorlarının saptanması tanı için yeterlidir (Göral, 1994).

Rubella enfeksiyonunda klinik tanı diğer hastalıklarla karışması nedeniyle yeterli olmamaktadır. Bu yüzden kesin tanı için laboratuvar testlerinden yararlanılmaktadır. Tanı, boğaz yıkantı suyundan ve idrardan virüsün izole edilmesiyle ve plazmada rubella spesifik IgM saptanmasıyla konur (Poyraz, 1998; Neyzi ve Ertuğrul, 1993).

2.12. SİTOMEGALOVİRÜS (CMV)

Sitomegalovirus özellikle son yıllarda önem kazanmış ve üzerinde en çok durulan viral etkenlerden birisidir. CMV enfeksiyonu intrauterin viral enfeksiyonların en yaygın görülenidir (Hagay et al.1996; Lipitz et al.1997).

CMV sağlıklı kadınların % 10'unun servikslerinde bulunduğu (Orak ve ark. 1997), yenidoğan bebeklerin % 0,5 - % 2,5' inde intrauterin dönemde enfeksiyonun geliştiği (Hagay et al.1996; Kaleli ve ark.1997) ve canlı doğanların % 1'inde ise klinik bulguların varlığı bildirilmiştir (Mete ve ark.1993; Becham 1997; Kara ve ark.1997). Bu yenidoğanların da % 10' nunda yaşamı tehdit eden ağır tablolara neden olmaktadır (Hagay et al.1996; Domain,1995).

Enfeksiyon sağlıklı bireylerde genellikle asemptomatik seyreder. CMV enfeksiyonu latent kalma özelliği ile herpes ailesinin en önemli özelliğini taşımaktadır (Samancı ve ark.1996; Mete ve ark.1993; Poyraz ve ark.1995). Beta-herpes grubuna ait olan CMV primer enfeksiyonu takiben salgı bezlerinde, böbreklerde latent hale geçer (Poyraz,1998).

2.12.1 Etiyoloji

Sitomegalovirus ; herpes virus grubundan çift sarmallı bir DNA virüsüdür (The Merck Manuel,1995; Mete ve ark1993). CMV herpes grubunun tüm karakteristiklerine sahiptir. CMV için duyarlı bir labratuar hayvanı yoktur. Ancak insan hücrelerinde üretilebilir (Kılıçturgay, 1993). CMV yaklaşık 200 nm çapındadır. DNA içeren çekirdek 162 kapsomerdan oluşmuş, ikozahedral yapıda bir kapsitle sarılmıştır. Kapsit majör ve minör olmak üzere iki ana yapı proteini içerir. Kapsidi lipit içeren 180 nm çapında bir zarf çevreler. Bu zarf kompleks bir yapıdadır ve en az 6 glikoprotein içerir (Enfeksiyon Hastalıkları,1996).

Enfeksiyöz DNA,yaklaşık 240 kb DNA içerir ve moleküler ağırlığı yaklaşık 150×10^6 'dır.Viral DNA 25-35 yapısal protein ve sınırsız yapısal olmayan proteini kodlar. Konak hücrelerine tutunan virüs hücre zarını geçer ve sitoplazmik bir vakuol içinde yer alır. Daha sonra virüs sitoplazmik vakuolün iç kısmıyla birleşir ve DNA içeren kapsit bilinmeyen bir yolla çekirdeğe ulaşır.

Sitomegalovirüsün tek bir antijenik tipi olup sitomegalik inklizyon hastalığının

etkenidir (Poyraz ve ark.1995). CMV enfeksiyonlarında hücrede görülen histopatolojik değişiklikler hem nükleusta hemde sitoplazmada görülen *sitomegalik inklüzyon* cisimcikleridir. İnküzyon cisimcikleri yuvarlak veya oval görünümündedir (Enfeksiyon Hastalıkları, 1996).

2.13. Epidemiyoloji

Dünyanın her yöresinde görülen *sitomegalovirus* enfeksiyonu ,ekonomik ve hijyen koşulları yetersiz toplumlarda daha da yaygın olarak ortaya çıkmaktadır (Drew and Jacobson,1994; Domain,1995).

Doğurganlık yaşındaki kadınlarda (15-49) sosyo-ekonomik düzeyi yüksek olanların % 55'inde düşük olanların % 85 oranında seropozitiflik vardır (Hagay et al. 1996). CMV enfeksiyonunun toplumda yaygın olması çocukluk döneminden itibaren etkenle karşılaşma şansını artırmaktadır. Bu nedenle CMV enfeksiyonları çocukluk döneminde geçirilmektedir. Normal toplumda CMV antikor olumluluğu % 40-100 arasında olduğu bildirilmiştir (Poyraz ve ark.1995).

CMV enfeksiyonu geçiren bireylerde virüsün idrar, oral ve genital salgularla salınması CMV nin toplumda yaygın olarak görülmesine neden olur. Bulaşma, konjenital (in utero), oral, seksüel temas, kan transfüzyonu ve organ transplantasyonu sırasında veya bebek doğum kanalından geçerken olur (Lipitz et al.1997; Drew and Jacobson 1994; Hagay et al.1996). Epidemiyolojik açıdan CMV enfeksiyonunun iki önemli dönemi vardır:

1-Perinatal Dönem: Bu dönemde bulaşım;

- a) Annenin viremi varsa transplasental yolla
- b) Bebeğin serviksten geçişi sırasında
- c) Laktasyon döneminde anne sütü ile
- d) Bebeğin çevresinde yakın ilişkide olduğu diğer bebekler ve insanlar (bakıcıları) ile.

2- Daha ileri yaşlarla ilgili dönem(puberte sonrası): Puberte sonrasında cinsel ilişki ile (homoseksüel veya heteroseksüel)geçiş artmaktadır, seroprevalans yükselmektedir. Yine bu dönemde virüsü etrafa saçan kişilerle yakın temas bulaşmada önemlidir (Hagay et al.1996). CMV enfeksiyonunun en yaygın olduğu yerler çocuk bakım evleri (kreş, yuva) ve sağlık kuruluşlarıdır (NewYork City Departmen of Health Bureau of

Communicable Disease1998).

CMV enfeksiyonu için risk gruplarını:

- 1) Anne karnındaki bebekler
- 2) Çocuk yuvalarındaki çalışan personel
- 3) Immun sistem bozukluğu, kan nakli, organ nakli ve HIV virüsü taşıyan insanlardır (Domain,1995).

2.14. Patogenez ve Patoloji

Konjenital CMV enfeksiyonu annenin primer enfeksiyonu sırasında veya enfeksiyonun reaktivasyonu sonucu oluşmaktadır (Kaleli ve ark1997; Hagay et al. 1996). Belirgin veya gizli CMV enfeksiyonlarının akut dönem hümoral yanıtında IgM tipi antikorlar ortaya çıkmaktadır. Bu antikorlar konjenital CMV enfeksiyonlarında özellikle klinik bulguları belirgin olgularda yükselmektedir. Primer enfeksiyonlu hastada ilk önce IgM yükselmekte, (6-9 ay sonra kanda görülmez.) bunu IgG' deki yükselme izlemektedir. IgM; primer enfeksiyonu, reenfeksiyonu veya latent enfeksiyonun reaktivasyonunu göstermektedir, IgM 16 haftada belirlenir. IgG ise serumda uzun süreler kalıcı özelliكتedir(Drew and Jacobson 1994; Kıyan ve ark.1994).

Primer enfeksiyonlar çoğunlukla klinik bulgu vermeden geçer ve virüs organizmada latent kalır. Virüsün muhtemelen mononükleer lökositlerde ve böbrekte latent durumda kaldığı sanılmaktadır(Poyraz,1998). Sellüler immunitenin baskılandığı durumlarda (immün süpresyon, kortikosteroid alımı, HIV enfeksiyonu, transplant alımı, vb.) veya allojenik stimülasyon (kan transfüzyonları) ile virüs reaktif olur, ve viral replikasyon başlar. Enfeksiyon bulguları ortaya çıkar. Virüs bu sırada geçici bir immünsüpresyonu kendisi de endükleyebilir. (CD 4 T hücre sayısı azalır, CD 8 T hücre sayısı artar, IL-1 aktivitesi düşer.)

CMV insanda tercihen fibroblastları, epitel hücrelerini ve kan hücrelerini enfekte eder, insanda MHC-Klas 1 molekülleri CMV için bir reseptör gibi de çalışırlar (Kılıçturgay,1993). CMV aynı zamanda HIV enfeksiyonunu aktive etmekte ve bir kofaktör gibi rol oynamaktadır. Invivo sitomegalik hücrelerin enfekte epitel hücreleri olduğu tahmin ediliyor. Bunlar etraf hücrelerden 2-4 defa daha büyüktürler ve genellikle 8-10 mm, kadar intranükleer inklüzyon cisimcikleri ihtiva ederler, ekstrensek olarak bulunurlar ve etrafında nükleer membranla açık renk görünümü

veren bir boşluk vardır (Owl's eye). Bazen ufak granüler stoplazmik inklüzyonlarda gösterebilir. Sitoplazmik hücreler salgısal bezler, akciğer, karaciğer, böbrek, pankreas, bağırsak adrenal bezler ve santral sinir sistemi (SSS) gibi bir çok organda da bulunabilir. Enfeksiyona karşı hücrel inflamatuvar cevap, plazma hücreleri, lenfositler ve monosit makrofajlardan oluşmaktadır. Granüloamatöz reaksiyonlar özellikle karaciğerde görülür (Enfeksiyon Hastalıkları, 1996).

2.15. Direnç

CMV' nin kimyasal ve fiziksel ajanlarla inaktivasyonu:

- % 20' lik eter solüsyonunda 2 saatte pH 5' in altında
- 56 °C ' inde 30 dakikada, UV ışınında 5 dakikada olur.

Sıvı nitrojende (azot) güvenle saklanabilir. Enfekte hücreler sıvı nitrojende % 20 serum ve % 10 dimetil sülfoksit (DMSO) ile desteklenmiş Eagle'in minimal essential medium' unda (MEM) saklanır. % 10 luk sodyum hipoklorit CMV nin infektivitesini belirgin bir şekilde düşürür (Enfeksiyon Hastalıkları, 1996).

2.16. Klinik Belirti ve Bulgular

CMV enfeksiyonunda klinik tablolar değişkendir. Asemptomatik virüriden dissemine, multi-organ tutulumu gösteren ağır tablolara kadar gidebilen bir yelpaze görülebilir.

Yenidoğan dönemi dışında sağlıklı bireylerde oluşan hastalık genelde sessiz ve sekelsiz seyreder (Mete ve ark.1993) .

CMV enfeksiyonu hastalığın bulaşma evresine göre: 1)Doğumdan önce (Konjenital)
2)Doğum esnasında (Perinatal)
3)Doğumdan sonra (Postnatal)

Olmak üzere sınıflandırılabilirler. Perinatal ve postnatal enfeksiyonlar aynı zamanda kazanılmış enfeksiyonlardır (Kara ve ark.1997).

2.16.1. Konjenital CMV Enfeksiyonu

Konjenital CMV enfeksiyonu primer veya tekrarlayan enfeksiyonlar sırasında virüsün fetusa geçmesiyle oluşurlar. Tekrarlayan enfeksiyonlar primer enfeksiyondan daha az fetal hasar yapmaktadır (Kaleli ve ark.1997).

Gebelikte primer maternal enfeksiyonun fetüse geçme hızı % 15-% 50 oranında değişmektedir. Primer enfeksiyonda virus transplental yolla anneden çocuğa geçer. Tüm yenidoğanlarda konjenital CMV enfeksiyonu % 0,5 - % 2,5 oranında görülür (Neyzi ve Ertuğrul,1993; Hagay et al. 1996). Her yıl Amerika' da yaklaşık 30.000 - 40.000 yenidoğan CMV ile enfekte olarak doğarlar (Lipitz et al.1997; Becham, 1997). Enfekte fetusların % 10'u doğumda semptomatiktir.% 90'ı ise asemptomatiktir (Kaleli ve ark.1997;New York City Departmen of Health Bureau of Communicable Disease, 1997).Asemptomatik yenidoğanların yaklaşık % 5'inde semptomatik yenidoğanların ise % 90'ında nörolojik bulgular ve işitme kusuru gelişebilir (Samancı ve ark. 1996).

Bebeklerin çoğunda nörolojik sekeller gelişir; mental retardasyon ve motor gelişim bozukluğu sık görülen kalıcı santral sinir sistemi hasarlarıdır. Mikrosefali, olguların çoğu doğumda görülen veya bir kaç ay içinde çarpıcı duruma gelen bir bulgudur. Spastise, dipleji, epileptiform nöbetler, körlük rastlanan diğer bulgulardır. Nörosensoryel tipte sağırılık sıktır ve ilerleyen yaşla daha da belirginleşir (Mete ve ark.1993).

Pnömoni, konjenital CMV de tek bulgu olabilir. Konjenital CMV enfeksiyonu olgularında prematürelilik, intrauterin büyüme geriliği (% 30-50) ve kasık fitiği gözlenir. Yenidoğan döneminde pnömoni, karaciğer yetersizliği, kanama ve sekonder bakteriyel enfeksiyondan dolayı mortalite % 30' a ulaşabilmektedir (Hagay et al.1996; Becham, 1997; Samancı ve ark.1996).

Sitomegalik inklüzyon hastalığı görülen çocuklarda sarılık, karaciğer ve dalak büyümesi ile peteşial kanamalar sıklıkla görülür (% 60-80). Konjenital CMV enfeksiyonlarının çoğu doğumda klinik olarak hiç bir belirti vermeyebilir.Bunların % 5-25 ' inde daha sonraki yıllarda psikomotor , işitme , görme ve dental anomaliler görülebilir(Enfeksiyon Hastalıkları,1996,Hagay et al.1996).Semptomatik yenidoğanda CMV enfeksiyonu ağır sistemik belirtilere yol açar.Fakat malnütrisyon, sarılık ve hepatosplenomegali önde gelen belirtilerdir. (2. Ayın sonunda kaybolmakla beraber 12.Ayın içerisinde de devam edebilir).Trombositopeniye bağlı purpura ve kanamalar anemi lökositoz sıklıkla saptanır. Peteşiler doğumdan bir kaç saat sonra çıkar , 48.

saatte sıklıkla kaybolur(Samancı ve ark1996). İntrakraniyal kalsifikasyonlar gelişebilir Korioretinit, konjuktivit, mikrosefali görülebilir. Korioretinitli vakaların % 10-12'si körlükle sonuçlanır. *Toxoplazmosis*'den farklı olarak hidrosefali genellikle yoktur (Neyzi ve Ertuğrul,1993).

2.16.2. Perinatal CMV Enfeksiyonu

Bir çok kadının gebelik öncesi dönemde doğal olarak CMV ile enfekte oldukları ve gebeliklerinin son trimesterinde servikslerinde bu virüsleri salgıladıkları bilinmektedir. Böyle kadınların doğumlarında, çocuk doğum kanalından geçerken yada anne sütünden ve diğer sekresyonlardan enfekte olabilir. Bu çocukların yaşamlarının ilk 8-12 haftasında idrarlarında virüsü salgıladıkları saptanmıştır. Hatta bunların bir bölümü yıllarca virüsü çıkardıkları halde hiç bir hastalık belirtisi göstermeyebilir (Enfeksiyon Hastalıkları,1996). Perinatal enfeksiyon daha çok servikal sekresyonlarla temas sonucu ortaya çıkar. Yeni doğanlarda % 3-5 oranında enfeksiyon doğum kanalından geçerken oluşur (Hagay et al.1996; Mete ve ark.1993).

2.16.3. Postnatal CMV Enfeksiyonu

CMV enfeksiyonu postnatal olarak idrar, semen, tükürük ve göz yaşı gibi salgılarla bulaşır. Oral ve / veya solunum yoluyla etken alınabilir. Doğumdan hemen sonra yada belli bir süre sonra görülen hastalıklar aseptomatiktir. Seropozitif anneler çocuklarını bir aydan daha fazla süre emzirirlerse enfeksiyon çocuğa geçer. % 40 -60 oranında enfekte olurlar(The Merck Manuel,1995;Hagay et al 1996;Mete ve ark1993).

CMV enfeksiyonlarının bir bölümü enfeksiyöz mononükleoz'a benzer bir tablo görünümünde olabilir, bu tabloya *Cytomegalovirüs mononucleosis* adı verilmektedir. CMV ile kontak sonucu olan sitomegalovirüs mononükleozu bazen kendiliğinden bazende kan transfüzyonlarından sonra görülebilir.Her yaşta görülebildiği gibi seksüel aktivitesi olan gençlerde daha çok görülebilmektedir.Bunlarda kuluçka süresi 20-60 gündür.Uzamış yüksek ateş, üşüme, titreme, aşırı yorgunluk ve halsizlik en önemli özelliktir.Ampisilin alan hastalarda kızamıkçık benzeri döküntüler olabilir. Laboratuvar olarak lenfositoz vardır ve bunların % 10 kadarı atipik lenfositlerdir.Total lökosit sayısı düşük , normal veya çok yüksek olabilir . Sarılık belirgin olmasada serum

transaminazları ve alkalen fosfataz orta derecede yüksek olabilir. Hastaların çoğu 2-6 haftada sekelsiz olarak iyileşirler. CMV sekresyonu idrar, genital salgılar ve tükürük ile aylar ve yıllarca devam eder . Hastalık erişkinlerde ender görülmekle birlikte, kötü huylu hastalıkları olan immunosüpresif sağaltım gören veya genel durumu bozan kronik hastalıkları olan kişilerde sekonder bir olay olarak karşımıza çıkabilir (Enfeksiyon Hastalıkları,1996). Bu tür hastalarda virüs kaynağı latent enfeksiyondan sorumlu tutulmaktadır. Aynı hastalık tablosu organ transplantasyonlarından sonrada görülür.

2.16.4. Immün Yetmezli Konakta CMV Enfeksiyonu

CMV enfeksiyonları immün sistem bozukluğu olanlarda, Hodgkin ve non-hodgkin lenfomalarla lösemi gibi neoplazik olgularda, immünosupresif tedavi görenlerde, kan transfüzyonu yapılanlarda daha sık görülmektedir .Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, lenfomalı olgularda önemli mortalite nedenidir .

Organ transplantasyonlarında CMV, komplikasyon neden olan ciddi bir viral patojendir. Böbrek , kalp, akciğer ve karaciğer transplantasyonu yapılan kişilerde ateş lökopeni, hepatit, pnömoni, özofajit, gastrit, kolit ve retinit gibi sendromlara neden olur. Bunlar transplantasyonu takiben 1-4 ay içinde çıkabilir. CMV pnömonileri % 15-20 ye yakın oranda kemik iliği transplantasyonlarından sonra görülür ve % 84-88 oranında ölümcül olur (Enfeksiyon Hastalıkları,1996).

2.17. HERPES SİMPLEX VİRÜS TİP II

Herpes Simplex Virüs (HSV) enfeksiyonları insanlarda yakın temasla bulaşan yaygın bir hastalıktır (Bourne et al.1996). Deri ve mukozalarda tek yada kümeler şeklinde hafif kabarık, iltihabi zemin üzerinde içi berrak sıvı dolu lezyonlar ile kendini belli eden rekürrent bir virüs enfeksiyonudur (The Merck Manuel,1995).

Herpes Virüsler insan ve hayvanlarda ciddi enfeksiyonlara yol açan DNA virüsleridir (Neyzi ve Ertuğrul,1993). *Herpetoviridea* ailesinin *alfaherpesviridea* genusunda bulunan *herpes simplex* viruslar, serolojik ve biyolojik (konak hücre spektrumu, üreme sıcaklığı)olarak farklı iki tipe ayrılırlar (Ölmez ve ark.1994; Ustaçelebi, 1992).

Herpes simplex tip-2 nin *Alfaherpesviridea* da bulunmasından dolayı replikasyon süreleri kısadır ve bir çok konak türünde üreyebilirler. G+Cİçerikleri % 66 - 68 dir. Primer olarak ganlionlarda latent enfeksiyon oluşturdukları için nörotropik herpes virüsleridir (Ustaçelebi,1992).

Herpes grubunda bulunan ve insan için önemli başlıca herpes viruslar şunlardır (Kılıçturgay,1993):

- 1- *Herpes simplex* Virus Tip-1 (HSV-1)
- 2- *Herpes simplex* Virus Tip-2 (HSV-2)
- 3- *Varisella-Zoster* Virusu (insan herpes virus 3)
- 4- *Epstein-Baar* Virusu (insan herpes virus 4)
- 5- *Cytomegalovirus* (insan herpes virus 5)
- 6- İnsan herpesvirus 6 (HHV-6)
- 7- B virusu (Herpesvirus simiae)

2.17.1. Virüsün Genel Özellikleri

Herpesvirüsler insanlarda ve hayvanlarda çok çeşitli hastalık yapan geniş bir virüs ailesidir (Brock and Madıgan,1988). *Herpes viridae* ailesi içinde 100'e yakın virüs bulunmakta olup bu virüslerden ancak 7 tanesi insanlarda hastalık oluşturabilmektedir (Poyraz,1998). HSV herpes virüs grubunun tüm özelliklerini taşır.Virüsün tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki immunolojik varyantı vardır Bu iki tip arasında % 40-50 oranında DNA homolojisi bulunur (Brock and Madıgan,1988; Kılıçturgay,1993).

Nükleokapsidi 100 nm, zarflı partikülleri 180-250 nm büyüklüktedir. En iç kısımda çift iplikçikli bir DNA yer alır. Bu nükleik asit genomunu ikozahedral simetrik kapsid çevreler. Nükleokapsidler her biri bağımsız proteinlerden oluşan 162 kapsomerden oluşur. En dış kısımda ise glikoproteinden oluşan bir zarf bulunur. Zarf ve nükleokapsid arasında bir boşluk bulunmakta olup, bu kısma *tegument* adı verilir. *Tegument* içinde çeşitli proteinler ve enzimler yer alır (Poyraz,1998; Ustaçelebi,1992; Kayser et al.1997). Çift iplikçikli DNA molekülü 150 kb, molekül ağırlığı ise 100×10^6 'dır. HSV DNA sı kovalent olarak bağlanmış L (long:uzun) ve S (short:kısa) ile gösterilen sırasıyla DNA'nın % 82 ve % 18 ini ihtiva eden iki parçadan oluşmuştur (Brock and Madigan,1988).

Herpes viruslar antijenik olarak heterojen bir grup oluştururlar (Kılıçturgay, 1993).Herpes tip1 ve 2 arasında antijenik benzerlik vardır. Bu nedenle herpes tip 1 'e karşı oluşan antikorlar tip 2 antijeni ile çapraz reaksiyon verebilmektedir.Bundan dolayı tip 2'ye karşı yüksek düzeyde antikor olumluluğu saptanabilir

Bazı herpes virüslerin onkojenik potansa sahip oldukları , insan ve hayvanlarda bazı malignansilerin nedeni olabilecekleri bilinmektedir. *Herpes simplex* virüsü özellikle seroepidemiolojik çalışmalardan elde edilen sonuçlara dayanılarak ,serviks karsinomlarından sorumlu tutulmaktadır (Poyraz ve ark.1995).

Üreme özellikleri: Herpesvirüs'lar zarf üzerinde bulunan glikoproteinler sayesinde konak hücre yüzeyinde bulunan virüse özgül reseptörlere tutunurlar. Daha sonra bu bölgede viral zarf ile hücre membranı arasında füzyon adı verilen bir kaynaşma oluşur. Bu kaynaşma sayesinde oluşan açıklıktan viral nükleokapsid, zarfı dışarıda kalacak şekilde hücre içine girer.

Sitoplazmada viral DNA, kapsitten ayrılarak serbest hale geçer. Serbest kalan viral DNA hücre nükleusuna taşınarak viral DNA replikasyonu başlatır. Çok sayıda oluşan yeni viral DNA'lar, nükleusta oluşan viral kapsitlerin içine girerler. Nükleusta nükleokapsid haline dönüşen viral yapılar, nükleus membranından sitoplazmaya doğru tomurcuklanarak zarflı hale gelirler. Sitoplazmada biriken bu zarflı virüsler belirli sayıya ulaşıncaya, konak hücreyi lizise uğratarak, yani parçalayarak hücre dışına çıkarlar. Bu tür enfeksiyona produktif tip enfeksiyon adı verilir. Bazı virüsler hücreyi enfekte ettiklerinde, viral nükleik asit, hücre nükleik asidi ile birleşerek stabil hale gelir. Bu durumda virüsün hücreye zararlı etkisi bulunmaz. Virüs hücre içinde latent olarak yaşamını sürdürür. Bu tür enfeksiyona ise non-produktif tip enfeksiyon denir (Poyraz,1998).

HSV tavşan ,kobay,fare gibi çeşitli deney hayvanlarını da enfekte edebilir ve embriyonlu yumurtanın karyoallantoisinde üretilebilir. Hücre kültürlerinde litik etki yapar ve sinsisyum oluşturur (Kılıçturgay,1993).

2.18. Patogenez ve Patoloji

Virüs nemli ortamları sever ve direkt temasla bulaşır.Genellikle deri ve mukoza lardaki görünen yada görünmeyen sıyrıklardan ve çatlaklardan vücuda girerler. HSV-1 yaşamın çok erken dönemlerinde, HSV-2 de yaşamın daha geç döneminde seksüel aktivitenin kazanılmasıyla organizmaya girerler. Burada kısa sürede üreyerek hastalığa özgü tipik belirtilerin ortaya çıkmasına yol açarlar. Giriş bölgesindeki ilk üremeyi takiben, bölgesel lenf düğümlerine ulaşp burada üremeye devam ederler. Bu olaya primer enfeksiyon adı verilir. Primer enfeksiyonu takiben virüs bölgesel duyu sinirleri yoluyla duyu sinirleri gangliyonlarına ulaşarak latent hale geçer (Erlich et al.1994; Kılıçturgay, 1993).

Herpes simplex virüslerinin en önemli özelliği primer enfeksiyonu takiben nöronlarda ve sinir gangliyonlarında latent hale geçer. Latansın mekanizması iyi bilinmiyor. Orolabial enfeksiyonu takiben HSV-1 'nin *trigeminal ganglionda* ,genital veya anorektal enfeksiyondan sonra ise HSV-2'nin *sakral gangliada* latent kaldıkları bilinmektedir (Erlich et al.1994; Kayser et al.1997; Kılıçturgay,1993).

Latent hale geçen virus çeşitli hazırlayıcı faktörlerin etkisiyle ,düzensiz aralıklarla zaman zaman yeniden aktive olarak reenfeksiyonlara yol açarlar. Herhangi bir hazırlayıcı sebeple (stres, ateş,travma,güneş yanığı,menstürasyon,immünsüpresyon korku, heyecan vb.)sinir hücreleri uyarı alınca ,virüs reaktive olur (Poyraz,1998;Erlich et al. 1994 ; Neyzi ve Ertugrul ,1993).Geldiği yoldan geriye giderek belli bir deri bölgesinde bu defa *rekürrent veziküllü* lezyonları oluşturur. Bu sırada geçici olarak sellüler immunite baskılanır. Dolaşımdaki antikorlar viremiyi önleyebilir, fakat lokal HSV enfeksiyonlarını kontrol etmede fazla önem taşımazlar. Çünkü rekürrent ataklar, antikorlara rağmen görülür (Kılıçturgay,1993).

2.19. Epidemiyoloji

Herpes simplex virüsü dünyanın her tarafında yaygın olarak görülmekte olup, yüksek bulaşma oranına (% 60-90) sahiptir (Poyraz ve ark.1995; Kayser et al.1997). Yaklaşık olarak 30 milyon Amerika'nının genital herpesli olduğu, her yıl buna 500 bin kişinin katıldığı tahmin edilmektedir (U.S. Departmen of Health and Human Services Public Health Service,1992).% 80 erişkin Amerika'nının oral herpes % 20 den fazlasında genital herpes görülür (Amerikan Social Health Association,1997).

Herpes simplex virüs enfeksiyonlarına sosyo-ekonomik düzeyi ve hijyen koşulları yetersiz toplumlarda daha yüksek oranlarda rastlanmaktadır. Genellikle subklinikte 2 yaşına gelmiş çocukların % 70-90' ında HSV 1'e karşı antikor oluşmuş olur.Çocukların öpülmesi ve sevilmesine bağlı olarak HSV 1'de primer enfeksiyon geçirme yaşı ilk 6 aydan itibaren görülür. İlk 18 ay içinde de enfeksiyonu geçirme riski yüksektir (Poyraz,1998; Poyraz ve ark.1995; Kılıçturgay,1993).

Genelev kadınları, homoseksüel ve transeksüellerde *Herpes simplex* antikor pozitifliğinin % 70-100 , normal kişilerde ise % 42,2-100 olduğu bildirilmiştir (Poyraz ve ark.1995).

İki tip *Herpes simplex* virüsü vardır.Tip 1 ağız içi, deri ve santral sinir sistemi enfeksiyonlarına neden olur.Tip 1 virüs çevreye enfekte damlacıklar ve tükürükle yayılır.Tip 2 ise genital ve konjenital enfeksiyona neden olur.Genellikle cinsel organlar bölgesine yerleşir.O nedenle bulaşım şekli cinsel ilişki yoludur.Bu tür enfeksiyonlar cinsel ilişki yönünden serbest olan ülkelerde daha yaygındır.Hemde daha küçük yaşlarda görülür (Kayser et al.1997;Neyzi ve Ertuğrul,1993;Poyraz,1998). HSV1belden yukarısını, HSV2'nin genital enfeksiyonlara neden olduğu bilinmektedir. Ancak son yıllarda genital herpes enfeksiyonunda her ikisi de sorumlu tutulmaktadır. Genital lezyonların %10 kadarından HSV 1 sorumlu tutulmaktadır (Kılıçturgay,1993).

2.20. Klinik Bulgular

Herpes simplex virüsleri çeşitli klinik tablolarda hastalık oluştururlar .Herpes simplexe bulaşma sıkı temas (öpüşme ,sarılma,cinsel ilişki)sonucu olur. Doğumda çocuk infekte annenin genital yollarından enfeksiyonu alabilir. Konjenital herpes etkeni HSV tip-2 dir (Amerikan Social Health Association,1997).

HSV'nin yaptığı hastalıklar hafif asemptomatik enfeksiyonlardan,fetal ağır enfeksiyonlara kadar değişkendir (The Merck Manuel,1995;Neyzi ve Ertuğrul, 1993).

HSV'nin oluşturduğu klinik sendromlar şunlardır:

- | | |
|---------------------|---------------------|
| -Gingivastomatit | - Pnömoni |
| -Kütanöz lezyonlar | -Hepatit |
| -Özofajit | -Meningit |
| -Keratokonjunktivit | -Ensefalit |
| -Retinit | -Miyelit |
| -Genital lezyonlar | -Eritema Multiforme |

Konumuz gereği HSV tip-2 virüsünün etken olduğu genital herpes ve neonetal herpes üzerinde durulacaktır.

2.20.1. Genital Herpes

HSV 1 ve HSV 2'nin her ikisinde genital herpes sebebe olabilir.Fakat çoğunlukla HSV 2 genital herpesten sorumlu tutulur.Çünkü HSV 1'in % 10 oranında genital lezyonlara neden olduğu gösterilmiştir (Erlich et al.1994;Kılıçturgay,1993).

Lezyonlar genellikle genital ve anorektal mukozanın HSV-2 virüsüyle temasından 2-12 gün sonra gelişir. Virüs *sakral sinir gangliomun* latent enfeksiyonununa neden olup buradan rektive olup cildi tekrar enfekte ederek nüks etme eğilimi gösterir (The Merck Manuel,1995;Erlich et al.1994).

Erkeklerde peniste , kadınlarda serviks , vulva , vagina ve perianal bölgede ülseratif veziküllerle karakterize hastalık oluşturur (Poyraz,1998). Ağrılı ülserler genellikle bir kaç gün sonra kabuklanır ve genellikle10 gün içinde skarlaşma ile iyileşir. Primer lezyonlar rekürrent biçimde ortaya çıkan lezyonlardan daha ağrılı, uzun süreli ve yaygındır (U.S. Departmen of Health and Services Public Health Service,1992 ;Erlich et al.1994). Eşcinsel erkekler veya rektal ilişkiye maruz kalan kadınlarda anüs çevresinde ve rektumda lezyonlar görülebilir(The Merck Manuel, 1997).

Primer enfeksiyonlarda ağrıya ek olarak hastada halsizlik, ateş ve idrar yapmada (mesane parazisi veya dizürü nedeniyle) ve yürümede zorluk görülebilir .Primer genital herpes semptomları 1/3 erkek, 2/3 kadında görülür(Erlich et al1994).Gebeliğin erken döneminde , primer genital herpesi olan kadınlarda , spontan abortus oranı da

artmaktadır . Neonetal herpes olarak bildirilen olguların çoğunluğunu prematüre bebekler oluşturmaktadır. Bir kadında aktif genital herpes varsa infant için risk primer enfeksiyonda, (% 40) rekürrent enfeksiyonuna (% 5 den az) nazaran daha büyüktür. Bunun nedeni primer enfeksiyonda serviksin daha sık tutulması, virüsün daha yüksek titrede ve daha uzun süreli bulunmasıdır (U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service,1992; Cengiz ve ark.1991).

Genital herpesi bulaştırıcıların 1/3 ünü semptomatik fakat farkedilmemiş HSV enfeksiyonlular olduğu, 1/3 ünün seropozitif asemptomatiklerden meydana geldiği ve geriye kalan 1/3 ünün ise genital herpesi bilmelerine karşın, asemptomatik düzeyde bulaştırıcı duruma girenler olduğu gösterilmiştir (Cengiz ve ark.1991).

Yenidoğanı herpes enfeksiyonlarından korumak için primer genital herpes enfeksiyonu olan annelerde doğum başladıktan sonra zarların açılmasını izleyen 4 saat içinde sezeryan yapılması uygundur. Annelere el yıkama yöntemlerinin öğretilmesi de bebeği postnatal enfeksiyondan korumak için çok önemlidir (Neyzi ve Ertuğrul,1993).

2.20.2. Neonatal Herpes

Neonatal Herpes diğer TORCH enfeksiyonlarında görülen klinik tabloyu oluşturur. Doğumdan sonra görülen (ilk 24 saatte) herpes, genellikle amnion kesesinin erken açılması ile assenden enfeksiyona bağlıdır. Genellikle *Herpes simplex* tip 2 ile oluşur. Enfeksiyon olguların çoğunda enfekte doğum kanalından geçiş sırasında yada intrauterin hayatta alınır (Amerikan Social Health Association,1997;Poyraz,1998).

Bir toplum için gebelik öncesi ve gebelik sırasında HSV-2 enfeksiyonları, bebekler için, önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Konjenital HSV enfeksiyon riski, primer enfeksiyonlu annelerde belirgin olarak artmaktadır. Herpes enfeksiyonunu primer olarak kabul etmek için (Cengiz ve ark.1991):

- 1) İki gün veya daha uzun zamandır devam eden baş ağrısı, miyalji gibi sistemik semptomlar,
- 2) Çok sayıda bilateral dağılım gösteren genital lezyonlar, 16 günü aşkın süredir devam eden orta şiddetli ağrı ve irritasyon,
- 3) Parmaklar, kalçalar ve orafarenks gibi genital bölgelerin uzağında HSV cilt lezyonlarının görülmesi baz alınmaktadır.

Amerika'da neonatal herpesli % 0.1 den az bebek doğmaktadır. Buna karşılık % 20-25 hamile kadın genital herpeslidir (Amerikan Social Health Association,1997). Kadınlar genital herpesi doğum sırasında bebeğe bulaştırırlar. Anne bunun farkında olmayabilir, yaklaşık 10.000 doğumda görülür. Transplesantal enfeksiyon genellikle abortusa, canlı doğanlarda ise mikrosefali ve mikrooftalmi gibi ağır doğumsal anomalilere neden olur (Neyzi ve Ertuğrul,1993).

Neonetal Herpes yaygın veya lokalize belirtilerle seyreder.Yaygın dissemine enfeksiyonda mortalite en yüksektir (% 90). Yaygın formda belirtiler doğumdan sonra ortalama 6. günde hepatosplenomegali, sarılık, kanamalar, MSS belirtileri ile başlar. Şok ve intravasküler koagülapati hızla gelişir.MSS lezyonu olan lokalize tip vakalarda da mortalite veya sekel oranı yüksektir.Deri lezyonları(1-2 hafta sonra)dışında sistem belirtileri olmayan vakalar en selim gidişi gösterir . Vakaların yarısında deri Lezyonları veziküler tipte olmakla birlikte hızla ülserleşir ve deri açılır.Makatla gelişlerde deri lezyonları en fazla perianel bölgede, başka gelişlerde ise saçlı deridedir. Vajinal doğumlarda forsef yada vakum virüsün kafa derisinden geçişine neden olacağı için kullanılmamalıdır.Doğumdan sonra bebek ilk 3 hafta gözlenmelidir.Neonetal herpes semptomları hafif olsa dahi pediatriistlerden yardım alınmalıdır (Amerikan Social Health Association,1997; Neyzi ve Ertuğrul,1993).

Transplesantal material antikorunun neonetal seviyeleri ve hastalığın şiddetli şekillerinin yokluğu arasında bir korelasyon olabileceği de görülmektedir. Özellikle ADCC antikorunun yüksek seviyeleri hastalığın ilerlemesini modifiye eder. Ancak enfeksiyonu önlemez görünmektedir (Bravo et al.1996).

3.AMAÇ VE KAPSAM

Araştırma ; Hamile, düşük yapan ve evlenme çağında olan kadınlarda TORCH insidansı ve düşükler açısından önemini belirlemek üzere deneysel olarak planlandı.

Araştırmanın evrenini; Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran 15-49 yaş grubu kadınlar oluşturdu.

Konjenital enfeksiyonların başında TORCH gelmektedir. TORCH enfeksiyonları genellikle sağlıklı kişilerde asemptomatik seyreder. Fakat bu enfeksiyonlar hamilelerde immun sistem yetersizliği olanlarda ciddi sonuçlar doğurmaktadır (Güngör ve Altıntaş 1997).

Gebelikte TORCH grubu hastalıklar önemli birer risk etkenidir. Yeryüzündeki gebe kadınların % 0,1-1'nin toxoplasma ile primer enfekte olduğu bunların % 40'ınınin fetüslerine enfeksiyonu geçirdiği ve % 20'sininin konjenital toxoplasmalı bebek doğurduğu bildirilmiştir (Orak ve ark. 1997).

Rubella; anomalili doğumlardan sorumlu tutulan ilk viral hastalıktır. 1939'da Avustralya'daki ilk rubella bilgilerinden sonra 1941'de Sir Norman Gregg tarafından (katarakt, sağırılık, kalp hastalıkları gibi) hamilelikte rubella enfeksiyonu geçiren kadınların çocuklarında görüldüğü bildirilmiştir (Becham1997).

CMV en çok görülen intrauterin enfeksiyondur. Her yıl Amerika'da 30.000-40.000 yenidoğan CMV'li doğmaktadır. Bu bebeklerin %10'u doğumda semptomatiktir (Lipitz et al 1997).

Gebelikte geçirilen herpes enfeksiyonu abortus, prematüre doğum, konjenital malformasyon ve enfekte yenidoğan ile sonuçlanır (Yıldırım ve Göynüner 1993). Herpes simplex enfeksiyonunun gebelerin yaklaşık % 1'ini etkilediği tahmin edilmektedir (Queen and Hobbins 1998).

TORCH grubu etkenlerin IgG antikor titreleri bize bölgemizde bu enfeksiyon etkenleriyle ne oranda karşılaşmış olduğu hakkında istatistiki bilgiler verecektir. TORCH IgM antikorlarının varlığı ise aktif enfeksiyonu ve bölgemizdeki prevalansı gösterecektir.

Tüm kadınları TORCH etkenleri açısından tarama programına almak ülke koşulları gözönüne alınınca oldukça büyük bir mali külfet getirmektedir. Ancak anne adayları gebelikleri sırasında enfeksiyonlara maruz kalırlarsa anne ve bebek açısından ciddi sonuçlar doğurmaktadır . Bunları önlemek için hamilelik öncesinde

anne adaylarına testlerin yapılması istenmeyen sonuçları önleyecektir.

Daha önce bölgemizde bu konuda benzeri yapılmamış olan araştırmamızla birlikte bölgemizin TORCH enfeksiyonları açısından ne durumda bulunduğu gösterilecektir.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum servisine ve Polikliniğine Kasım 1997- Eylül 1998 tarihleri arasında başvuran 15-49 yaş grubundaki 157 hasta çalışmaya alındı.

Çalışma grubunu oluşturan 157 kadın hasta üç gruptan oluşmaktadır.

I.Grup : Kontrol grubu (evlenmemiş genç kızlardan oluşan) 40 kişi,

II. Grup: hamileliğin I.Trimesterinden 34 kişi

II.Trimesterinden 25 kişi

III.Trimesterinden 28 kişi

III.grup doğurganlık çağında olan ve düşük vakasıyla kadın doğum kliniğine başvuran 30 hastadan oluşmaktadır.

Çalışma tarihleri arasında polikliniğe gidilerek, kadın doğum uzmanıyla işbirliği içinde hedeflenen hasta sayısına ulaşıncaya kadar çalışma sürdürüldü. Araştırma grubundaki hastalardan uygun fizik koşul sağlanarak kişilerin demografik özellikleri, beslenme alışkanlıkları, sağlık durumları ve gebelik öyküleri hakkında bilgi alabileceğimiz 27 sorudan oluşan anket formu yüz yüze görüşülerek doldurulmuştur. Anket formunun doldurulmasından sonra her hastadan 5-7cc kan alınmıştır. Alınan kan örnekleri santrifüjle serumları ayrılıp çalışılncaya kadar -80 °C de derin dondurucuda saklanmıştır.

Serum örnekleri, aynı fakültenin Mikrobiyoloji Anabilim dalında ELISA yöntemi ile TORCH etkenleri açısından incelenmiştir.

Kullanılan Malzemeler

-80 °C de dipfiriz(deep.freeze) derin dondurucu

Santrifüj aleti

Jelli serum tüpleri

Mikropipetler

Ependorf tüpleri

Axyme(Abbott Laboratories USA) MEIA cihazı

Elx 800 ELISA okuyucusu (Biotek USA)

Elp 40(Biotek USA) ELISA yıkayıcısı

Herpes virüs Tip-2 IgG ve IgM ELISA kitleri(Novum- Diognostica Germany)

Vortex cihazı

Rubella IgG-IgM (Abbott Laboratories Kitleri USA)

CMV IgG-IgM (Abbott Laboratories Kitleri USA)

Toxo IgG-IgM (Abbott Laboratories Kitleri USA)

METOD

Çalışılacak tüm serum örnekleri önce derin dondurucudan çıkartılarak oda ısısına ulaşmaları beklendi. Oda ısısına ulaşan serum örnekleri vortex cihazı ile homojenleştirildi.

Elisa yöntemi ile çalışılacak örnekler (Herpes Tip II) üretici firma önerileri doğrultusunda çift olarak çalışıldı. Cihazın özelliği olan bilgisayar programı sayesinde cut-off, ortalama, % CV, standart sapma değerleri saptandı, hiçbir testte % CV % 10 değerini aşmadı. Cut- off değerinin üzerindeki değerler pozitif olarak kaydedildi.

MEIA cihazında çalışılacak serum örnekleri (Toxoplasma, Rubella, Cytomegalo virüs) için yukarıdaki protokol uygulandı. Cihazın ve üretici firmanın kit prospektüslerine uygun şekilde kalibrasyonları yapıldıktan sonra çalışmaya geçildi. Hiçbir test grayzone'da kalmadı, pozitif veya negatif olarak değerlendirildi.

Anket formu ve serolojiden elde edilen sonuçlar istatiksel olarak yüzdellik ve ki-kare(chi-square) testleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

5. BULGULAR

Araştırma grubunu Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran 15-49 yaş grubundan 157 hasta oluşturmaktadır. TORCH insidansı ve düşükler açısından önemi araştırılmıştır.

Toxo IgG sonuçları, incelendiğinde düşük yapan grupta % 56,7 IgG pozitifliği, hamile grubunda % 50 IgG pozitifliği ile en yüksek III. Trimesterdeki hastalar da kontrol grubunda ise % 30 oranında IgG pozitifliği saptanmıştır (Çizelge 1). Araştırma grubunda Toxo IgM pozitifliği saptanmamıştır.

Çizelge 1: Araştırma grubunun Toxoplasma IgG sonuçları

	Düşük	I. Trimester	II. Trimester	III. Trimester	Kontrol	Toplam
Toxo IgG(+)	17 % 56.7	13 % 38.2	6 % 24	14 % 50	12 % 30	62 % 39.5
Toxo IgG(-)	13 % 43.3	21 % 61.8	19 % 76	14 % 50	28 % 70	95 % 60.5
Toplam	30 % 100	34 % 100	25 % 100	28 % 100	40 % 100	157 % 100

Toxoplasma gondii'nin bulaşımı açısından risk, faktörlerine göre incelendiğinde çiğ köfte, çiğ sucuk vb. yeme alışkanlığı olanlarda % 46.7 çiğ sebze tüketenlerde % 50 evinde kedi besleyenlerde % 38.1 antikor olumluluğu bulunmuştur. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P > 0.05$) (Çizelge 2).

Çizelge 2: Toxoplazmosis için risk faktörleri

ÖZELLİKLER	SAYI (n)	%	IgG(+)	ANTİKOR %
Çiğ köfte, çiğ sucuk vb. yeme alışkanlığı	60	38.2	28	46.7
Roka, marul, vb. çiğ sebze yiyenler	4	2.5	2	50
Evinde kedi bulunanlar	21	13.3	8	38.1

Araştırma grubundaki 157 hastanın Toxo IgG pozitifliği meslek gruplarına göre incelendiğinde memurlarda % 29.4, işçi grubunda % 0, ev kadınlarında % 45, öğrenci grubunda ise % 33.3 tür (Çizelge 3).

Çizelge 3: Toxoplasma IgG pozitifliğinin meslek gruplarına göre dağılımı

MESLEK	IgG(+)	IgG(-)	TOPLAM	POZİTİF.%
MEMUR	5	12	17	29.41
İŞÇİ	0	4	4	0
EV KADINI	45	55	100	45
ÖĞRENCİ	12	24	36	33.3

Araştırmaya katılanların % 95' ini vejeteryan olmayan % 5 ini de vejeteryan grubu oluşturmuştur (Çizelge 4).

Çizelge 4: Araştırma grubundaki vejeteryan dağılımı

	SAYI(n)	%
Vejeteryan Olan	8	5
Vejeteryan Olmayan	149	95
TOPLAM	157	100

Vejeteryan olan 8 kişinin 5 'inde Toxo IgG(+) antikoruna saptandı (Çizelge 5).

Çizelge 5: Vejeteryan olan ve olmayan grubun Toxoplasma dağılımı

	IgG(+)	IgG(-)	TOPLAM
Vejeteryan	5	3	8
Vejeteryan Değil	57	92	149

Toxoplazmosis yaş ile doğru orantılı olarak artmaktadır.31-37 yaş grubunda en yüksek bulunmuştur (Çizelge 6).

Çizelge 6: Toxoplasma IgG (+) sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş Grupları	Sayı	%	ToxoIgG (+)	%
15-20	36	22.9	18	50
21-30	89	56.7	27	30.3
31-37	32	20.3	17	53.1

Rubella IgG pozitifliği açısından Kocaeli bölgesinde araştırmaya alınan 157 hastanın yaş gruplarına göre antikor pozitifliği değerlendirildiğinde % 93.7 ile % 97.7 arasında bulunmuştur (Çizelge 7). Araştırmada Rubella IgM pozitifliği saptanmamıştır.

Çizelge 7: Rubella IgG (+) sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş Grupları	Sayı(n)	%	Rub IgG (+)	%
15-20	36	22.9	34	94.4
21-30	89	56.7	87	97.7
31-37	32	20.3	30	93.7

Çizelge 8'deki denek gruplarından, düşük grubunda rubella IgG pozitifliği % 100, I.Trimesterde % 94.1, II.Trimesterde % 100, III.Trimesterde % 96.4 ve kontrol grubunda % 92.5 bulunmuştur (Çizelge 8).

Çizelge 8: Araştırma grubunun Rubella sonuçları

	Düşük	I.Trimes.	II.Trimes.	III.Trimes.	Kontrol	TOPLAM
Rubella IgG(+)	30 % 100	32 % 94.1	25 %100	27 % 96.4	37 % 92.5	151
Rubella IgG(-)	0 % 0	2 % 5.8	0 % 0	1 % 3.5	3 % 7.5	6
TOPLAM	30 % 100	34 % 100	25 % 100	28 % 100	40 %100	157

Yapılan araştırmaya göre sakat doğan çocuk sahibi 4 anne vardır. Araştırma grubunun % 3.4' ünü bu anneler oluşturmaktadır. Bu annelerde TORCH etkenlerini araştırdığımızda Toxo IgG dışında diğer etkenlerin IgG(+) lerinin 4 annenin hepsinde pozitif olduğu görülmektedir (Çizelge 9).

Çizelge9:TORCH etkenlerinin sakat doğumla ilişkisi

TORCH	VAR	YOK	TOPLAM
Toxo IgG(+)	–	51	51
Toxo IgG(-)	4	63	67
Rub.IgG(+)	4	109	113
Rub.IgG(-)	–	4	4
CMV IgG(+)	4	106	110
CMV IgG(-)	–	7	7
HSV IgG(+)	4	104	108
HSV IgG(-)	–	9	9

CMV IgG pozitifliği düşüklerde % 90, I.Trimesterde % 97, II.ve III.Trimesterlerde % 96.4, kontrol grubunda % 85 dir.CMV IgM pozitifliği düşüklerde % 3.3, I Trimester de % 5.9, II.Trimesterde % 4, III.Trimesterde % 10.7 bulunmuştur (Çizelge 10).

Çizelge 10:Araştırma grubunun CMV sonuçları

	Düşük	I.Trimester	II.Trimester	III.Trimester	Kontrol
CMV IgG(+)	27 % 90	33 % 97	24 % 96.4	27 % 96.4	34 % 85
CMV IgG(-)	3 % 10	1 % 2.9	1 % 4	1 % 3.5	6 % 15
CMV IgM(+)	1 % 3.3	2 % 5.9	1 % 4	3 % 10.7	0 % 0
CMV IgM(-)	29 % 97	32 % 94.1	24 % 96	25 % 89.2	40 % 100
TOPLAM	30	34	25	28	40

CMV IgG pozitifliği ile eğitim arasındaki ilişkiye bakıldığında eğitim seviyesi yükseldikçe CMV IgG pozitifliği de azalmaktadır.Okuryazar grubunda % 100 iken üniversite grubunda % 82.9 bulunmuştur (Çizelge 1).

Çizelge11:CMV IgG ile eğitim düzeyi arasındaki ilişki

CMV Antikorları	Okur-yazar	İlkokul	Lise	Üniversite	TOPLAM
IgG(+)	13 % 100	53 % 98.1	45 % 91.8	34 % 82.9	145 % 92.4
IgG(-)	0 % 0	1 % 1.9	4 % 8.2	7 % 17.1	12 % 7.6
TOPLAM	13 % 100	54 % 100	49 % 100	41 % 100	157 % 100

Araştırma grubumuzda TORCH etkenlerinden sadece sitomegalovirus IgM antikorunda pozitiflik saptanmıştır. IgM pozitifliği ile eğitim arasındaki ilişkiye baktığımızda; okur-yazar grubunda % 7.7 üniversite grubunda ise % 0 bulunmuştur (Çizelge 12) .Fakat Çizelge11 ve Çizelge 12 de istatistiksel bir ilişki olmadığı saptandı (P>0.05).

Çizelge 12:CMV IgM ile eğitim düzeyi arasındaki ilişki

CMV Antikorları	Okuryazar	İlkokul	Lise	Üniversite	TOPLAM
IgM(+)	1 % 7.7	4 % 7.4	2 % 4.1	0 % 0	7 % 4.5
IgM(-)	12 % 92.3	50 % 92.6	47 % 95.9	41 % 100	150 % 95.5
TOPLAM	13 % 100	54 % 100	49 % 100	41 % 100	157 % 100

Araştırma grubunda HSV-2 IgG pozitifliği Düşüklerde % 100, I.Trimesterde % 88.2, II.Trimesterde % 88, III.Trimesterde % 96.4, Kontrol grubunda % 72.5 bulunmuştur (Çizelge 13).

Çizelge 13:Araştırma grubunda HSV-2 sonuçları

	Düşük	I. Trimester	II. Trimester	III. Trimester	Kontrol
HSV-2 IgG(+)	30 % 100	30 % 88.2	22 % 88	27 % 96.4	29 % 72.5
HSV-2 IgG(-)	0 % 0	4 % 11.8	3 % 12	1 % 3.5	11 % 27.5
TOPLAM	30 % 100	34 % 100	25 % 100	28 % 100	40 % 100

Araştırma grubunu oluşturan 157 hastanın HSV-2 IgG pozitifliği 15-20 yaş grubunda % 88.9, 21-30 yaş grubunda % 85.4, 31-37 yaş grubunda % 93.8 bulunmuştur (Çizelge14).Araştırmada HSV -2 IgM pozitifliği saptanmamıştır.

Çizelge14:HSV-2 IgG nin yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş Grupları	IgG(-)	IgG(+)	TOPLAM	Pozitiflik %
15-20	4	32	36	88.9
21-30	13	76	89	85.4
31-37	2	30	32	93.8
TOPLAM	19	138	157	

Gebelik sayısının artmasıyla doğru orantılı olarak HSV-2 IgG pozitifliğinde arttığı görülmüştür (Çizelge15).

Çizelge 15:Gebelik sayısı ile HSV-2 IgG pozitifliğinin dağılımı

HSV-2 Antikorları	GEBELİK SAYISI					
	1	2	3	4	5	6
IgG(+)	35	31	27	10	5	1
IgG(-)	2	2	4	—	—	—
TOPLAM	37	33	31	10	5	1

6.TARTIŞMA

TORCH dünyada ve ülkemizde özellikle yenidoğanı tehdit eden enfeksiyonların başında gelmektedir. Bu nedenle özellikle hamilelik öncesinde TORCH etkenlerine ait antikorların (IgG ve IgM) taranması gerekmektedir. Araştırmamızda TORCH antikorlarının saptanmasında ELISA yöntemi kullanarak bölgemizdeki insidansı belirlemeyi amaçladık.

Çalışmamızda Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran 15 - 49 yaş grubundan 157 kadın hastanın 62'sinde (% 39.5) Toxo IgG antikor pozitifliği saptanmıştır (Çizelge 1). IgM antikor pozitifliği saptanmamıştır.

Çalışma grubu Toxoplasma gondii'nin bulaşımı açısından risk faktörlerine göre, IgG pozitifliğinin meslek gruplarına göre dağılımı, vejetaryen dağılımı, vejetaryenlerin toxoplasmosis pozitifliği ve toxoplasmosisin yaş gruplarına göre dağılımı gibi özellikler açısından karşılaştırıldı.

Toksoplazma gondii'nin bulaşımı açısından risk faktörlerine göre incelendiğın de çiğ köfte yeme alışkanlığının önemi üzerinde durulmuştur. Yaptığımız çalışmada çiğ köfte yeme alışkanlığı ile toxoplasma antikor pozitifliği arasındaki ilişkiye baktığımızda % 46,7 oranında antikor varlığı saptanmıştır (Çizelge 2). Fakat bu istatistiksel olarak anlamlılık belirtmemektedir ($P>0,05$). Bahar da(Bahar 1992) bu oranı % 42.8 bulmuştur.

Evinde kedi besleyenlerde antikor oranını % 38,1 bulduk (Çizelge 2).Bahar da (Bahar 1992) bu oranı % 37,5 bulmuştur.

Meslek gruplarına göre antikor olumluluğu incelendiğinde en yüksek (% 45) ev hanımlarında bulunmuştur. Bunun nedeni yemek hazırlarken tadına bakma ve mutfak hijyenine dikkat etmemektir (Çizelge 3).

Araştırma grubunun % 5'ini vejetaryenler oluşturmaktadır (Çizelge 4)Vejetaryen grubunu oluşturan 8 kişiden 5'inde IgG antikor pozitifliği saptanmıştır(Çizelge 5). Bu toxoplasmosis bulaş riskinin sadece çiğ et tüketimi ile değil çiğ sebze ilede bulaştığını göstermektedir.Araştırmada çiğ sebze ile bulaş riski % 50 oranında bulunmuştur (Çizelge 2).

Toxo antikorları yaş ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Çalışmada 31-37 yaş grubunda en yüksek (% 53,1) bulunmuştur. Bahar (Bahar 1992) en yüksek 40-49 yaş

grubunda(%60)bildirmiştir.

Toxoplasmosis'in düşüklere neden olduğu bilinmektedir.Araştırmamızda spontan düşük yapan 30 kadından 17'sinde (% 56,7) IgG pozitifliği saptadık. Bahar (Bahar 1992) da % 47,2 bildirmiştir.

Balıkçı ve ark. Diyarbakır'da ELISA yöntemiyle 421 anne adayında % 40 IgG antikorlu % 8,31 oranında IgM antikorlu tespit etmişlerdir. Aynı araştırmacı grup yeni doğum yapan 72 anne ve bunların bebeklerinin serum örneklerinde toksoplazma antikorlarını aramışlardır. Annelerde % 54,1 toksoplazma (IgG, IgM) antikorlarının varlığını saptamış , bebeklerde % 29,1 oranında IgM antikorlu tespit etmişlerdir. Ayrıca hamilelik öncesinde yapılması gereken toksoplazma testinin önemini vurgulamışlardır (Balıkçı ve ark. 1992).

Tuncel ve ark.ELISA yöntemiyle yaptıkları çalışmada 296 hamile kadından154 'ünde (%52,03) antitoksoplazma IgG 42'sinde (%14,18) antitoksoplazma IgM antikorlu saptanmış olup , 130 (%43,92) serum örneğinde ise toksoplazma antikoruna rastlanmamıştır (Tuncel ve ark. 1993).

Orak ve ark. 192 yenidoğanda hemaglutinasyon (IHA) yöntemiyle % 23,9 antitoksoplazma antikor olumluluğu bildirmişlerdir (Orak ve ark. 1997).

Pinon ve ark. doğum öncesi toksoplazmosis riski olan 1050 bebeği incelemişler. Yaşamın ilk üç ayı sonunda 103 hastanın 97 'sinde (% 94) doğum öncesi pozitif toksoplazmosis teşhis edilmiş.Diğer 6 hastada 8 aylıkken toksoplazmosis tespit edilmiştir.947 hastada toksoplazmosis negatiftir (Pinon et al. 1996).

Kapperud ve ark Norveç'te1992-1994 yıllarında 37.000 gebede yaptıkları serolojik tarama programında % 11 seropozitiflik bildirmişlerdir (Kapperud et al. 1996).

Güngör ve Altıntaş 184 olguda yaptıkları çalışmada 62 serumda (% 33,7) IgG pozitifliği , 4 serumda (% 2,17) IgM pozitifliği bildirmişlerdir (Güngör ve Altıntaş 1997).

Çalışma grubundaki IgG pozitifliği Bahar (Bahar 1992),(% 38,2), Balıkçı (Balıkçı ve ark.1992), (%40), Güngör ve Altıntaş (Güngör ve Altıntaş 1997),(% 33,7) Tuncel ve ark.(Tuncel ve ark.1993),(%52,03) sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Çalışmasında anket formu ve ELISA yöntemi kullandığı için sonuçlarımız Bahar'ın (Bahar 1992) sonuçlarıyla örtüşmektedir . Pinon ve ark. ile Kapperud ve ark. yaptığı çalışmalarla karşılaştırmak grupların farklılığı açısından mümkün olmamıştır.

Yaptığımız çalışmada 157 hastanın 151'inde (% 96.2) rubella IgG seropozitifliği, 6 hastada IgG negatifliği (% 3.8) saptadık. (Çizelge 9). Negatif olan hastalara enfeksiyondan korunmak için gebelik öncesinde aşı yaptırmaları önerildi.

Çalışma grubumuzda rubella seropozitifliğinin doğal bağışıklık yoluyla kazanıldığı anket formu sonuçlarından saptanmıştır. Rubella henüz rutin olarak aşı takviminde uygulanmadığı için ailelerin çocukluk döneminde yapılması gerektiğini bilmedikleri saptanmıştır.

Kızamıkçık enfeksiyonundan korunmada canlı atenüe aşı kullanılmaktadır. 12-15. aylarda genellikle kızamık, kabakulak, kızamıkçık (MMR) kombinasyonu şeklinde yapılmaktadır. Aşının hamilelerde uygulanmaması ve aşidan sonra en az 3 ay sonra hamilelik önerilmektedir (Göral 1994).

Gebeliğin ilk 12 haftasında geçirilen akut rubella genellikle fetal enfeksiyonla sonuçlanır. Terapötik abortusların % 90'ından virüs izole edilmiş ve miadında, yeni doğan bebeklerin % 81'inde enfeksiyonun serolojik kanıtı bulunmuştur (Cengiz ve ark. 1997). Biz de spontan abortusu olan 30 hastada rubella IgG pozitifliğini % 100 olarak saptadık (Çizelge 8).

Kaleli ve ark. 302 gebede yaptıkları çalışmada; 281 gebede rubella IgG pozitifliği (% 93.05) saptarken hiç bir olguda IgM pozitifliği saptamamıştır (Kaleli ve ark. 1997).

Akdağ ve ark. ELISA yöntemiyle Erzurum bölgesindeki 4-24 yaş grubu kız çocuklarında kızamıkçık seropozitiflik oranını araştırmışlardır. 296 olgunun 252'sinde (% 85.1) kızamıkçık IgG pozitifliğini bildirmişlerdir (Akdağ ve ark. 1994). Rubella IgG antikor pozitifliğinin yaşla birlikte arttığını saptamışlardır. Akdağ ve ark. 20-24 yaş grubunda IgG pozitifliğini % 98,4 bildirmişlerdir. Çalışmamızda 21-30 yaş grubunda % 97,7 bulunmuştur.

Rubella enfeksiyonlarının % 30-50'sinin kliniksel olarak görünmediği ve ancak serolojik olarak belirlenebileceği bildirilmektedir. (Mitchell et al. 1996)

Mitchell ve ark. canlı zayıflatılmış kızamık, kabakulak ve kızamıkçık virüsü (MMR) aşısına karşı özel IgG antikorlarını araştırmışlardır. 399 kişide aşı öncesinde % 84,2 (kızamık) % 87,7 (kabakulak) % 84,5 (kızamıkçık) serum pozitifliği bildirmişlerdir (Mitchell et al. 1996).

Cengiz ve ark. ELISA yöntemini kullanarak, ölü veya intrauterin gelişme geriliği olan, çeşitli organ anomalileri bulunan bebek doğumu yapan 27 annenin serumu ile 20 kordon serumunda, rubella IgG ve IgM aramışlardır. 18 annede IgG pozitifliği 10 annede de IgM pozitifliği gözlenmiştir. Ölü veya anomali doğan bebeklerin 15'inde

rubella IgG, ikisinde rubella IgM seropozitifliği belirlenmiştir (Cengiz ve ark. 1997).

Sitomegalovirüs dünyanın her yerinde görülebilen bir enfeksiyon olmakla birlikte genellikle gelişmekte olan veya sosyoekonomik seviyesi düşük ülkelerde daha yaygındır. CMV enfeksiyonundaki risk gruplarından en önemlisini gebeler oluşturur (Domain 1995; Kara ve ark. 1997).Bizim gözlemlerimizde bu doğrultudadır.

Bizim çalışmamızda 157 hastanın 145'inde (% 92,4) CMV IgG pozitifliği , 7 hastada (% 4,5) CMV IgM pozitifliğini saptadık. (Çizelge 10) . Kontrol grubunda ise % 85 olarak belirlenmiştir.

CMV enfeksiyonu toplumun eğitim düzeyi ile de yakından ilişkilidir. Araştırmamızda IgG pozitifliği eğitim seviyesi yükseldikçe azalmaktadır (Çizelge 11). IgM pozitifliğide üniversite grubunda saptanmamıştır(Çizelge 12). Bu sonuçlar eğitim ile genel hijyen kurallarının öğrenilmesine ve uygulamaya alınmasına bağlanabilir.

Kaleli ve ark. yaptığı çalışmada 302 gebenin 286'sında IgG pozitifliği(% 94,70) ve 2 gebede (% 0,66) CMV IgM pozitifliği bildirmişlerdir (Kaleli ve ark. 1997).Biz de çalışmamızda 87 gebenin 84'ünde CMV IgG pozitifliği (% 96,5) ve 6 gebede (% 6,9) CMV IgM pozitifliği saptanmıştır.

Lipitz ve ark. 63 hamile kadında yaptıkları çalışmada; 22 (% 35) hamilede vertikal geçiş olduğunu 41 (% 65) hamilede vertikal geçiş olmadığını saptamışlardır. 10 fetal kanda IgM pozitifliği bildirmişlerdir (Lipitz et al. 1997).

Hagay ve ark. hamilelerde geçirilen primer enfeksiyonun %15-50 oranında fetüse geçebileceğini , uterusu enfekte olan yenidoğanların %10'unda konjenital CMV sendromu görülebileceğini bildirmişlerdir (Hagay et al. 1995).

Orak ve ark. 190 yenidoğan kanında ELISA yöntemi ile sitomegalovirüs IgG %100 ve IgM % 0,53 oranında bulmuşlardır (Orak ve ark. 1997).

Cengiz ve ark. normal doğum yapan 120 anne ve bebek serumlarında CMV IgM antikoru araştırmışlardır.CMV IgM kadınlarda % 20,83 oranında pozitif bulmuşlardır. CMV IgM antikoru pozitif olan annelerin bebeklerinden 11'inin kordon serumunda CMV IgM pozitifliği (% 9,17) bildirmişlerdir (Cengiz ve ark. 1991).

Mete ve ark.(Mete ve ark.1993) 4 aylık bir bebekte , Kara ve ark.(Kara ve ark. 1997) 2 yaşında bir çocuktaki sitomegalovirüs enfeksiyonunun tedavisinde klasik. medikal tedaviye ek olarak CMV-hiperimmungammaglobulin uygulamışlardır. Samancı ve ark. İstanbul Tıp Fakültesinde 36 haftalık doğan bebekteki konjenital CMV enfeksiyonu olgusunu bildirmişlerdir (samancı ve ark. 1996).

Cengiz ve ark. sterilite ve infertilite sorunu olan 112 kadında CMV antikorunu araştırmışlardır. Bu olguların 102'sinde (% 91,07) CMV IgG seropozitifliği, CMV IgM 9 (% 8,03) pozitifliği bildirmişlerdir (Cengiz ve ark. 1993).

Poyraz ve ark. 50 genelev kadını ile 60 kontrol grubu kadında ELISA ile CMV antikorunu araştırmışlardır. Genelev kadınlarında CMV IgG % 100 ve IgM % 2 , kontrol grubunda ise %100 CMV IgG bildirmişlerdir (Poyraz ve ark.1995).

CMV seropozitifliği yaptığımız çalışmada ve ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda oldukça yüksek bulunmuştur. Bu gelişmekte olan bir ülke olmamıza, eğitim seviyesinin dűřüklüđüne , sosyo ekonomik yapıya ve genel hijyen kurallarına uyulmamasıyla açıklanabilir.

Son yirmi yılda genital herpes görölme sıklığı yaklaşık olarak yedi kat artmıştır. Herpes simplex enfeksiyonunun gebelerin yaklaşık %1'ini etkilediği tahmin edilmektedir. Neonetal herpes 1/ 15000 doğumda görölmemektedir. Semptomatik lezyonlu olan hastaların yaklaşık %15'inde herpesle enfekte infantlar doğar. Primer lezyonla temas doğumda olursa tahmin edilen neonetal herpes enfeksiyon riski yaklaşık % 50 dir. Geriye kalan % 50'sinde ciddi morbidite gelişir (Queenan and Hobbins1998). Bu nedenle genital herpes tanısının gebelik öncesinde tanımlanması ve doğum şekline karar verilmesi gerekmektedir.

Gebelikte geçirilen herpes enfeksiyonu abortus, prematüre doğum, fetal ölüm , konjenital malformasyon ve enfekte yenidoğan ölümü ile sonuçlanabilir (Yıldırım ve Göynüner 1993). Araştırma grubumuzdaki sakat doğan çocuğa sahip olan 4 annenin HSV-2 IgG'si pozitif bulunmuştur. Bu veriler ölü veya anomalili bebek doğumlarında HSV-2 nin hatırlanması ve araştırılması gereğini ortaya koymaktadır.

Dűřük grubunda IgG pozitifliği %100 bulunmuştur. Kontrol grubunda ise % 72,5 bulunmuştur (Çizelge 13). Fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu bulgu HSV- 2 enfeksiyonlarının sıklığı yanında , seronegatif önemli bir riks grubunda varlığını yansıtmaktadır.

Araştırma grubumuzu oluşturan 157 hastanın 138'inde (% 87,9) HSV-2 IgG pozitifliği saptanmıştır. Toplumumuzda küçük yaşlarda cinsel ilişkiye başlanmaması nedeniyle HSV-2 IgG pozitifliği 31-37 yaş grubunda (% 93,8) en yüksek bulunmuştur (Çizelge 14). Fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (P>0,05).

Poyraz ve ark. (Poyraz ve ark 1995) yaptığı çalışmada 50 genelev kadını ve 60 kontrol grubu kadında ELISA ile herpes simplex antikor varlığını araştırmışlardır. Genelev kadınlarında Herpes simplex tip -2 IgG % 100 , IgM % 30

kontrol grubunda IgG % 95, IgM % 28.3 bulunmuştur.

Cengiz ve ark. obstetrik sorunları bulunan 73 anne ve bebeklerin serumunda; ELISA ile HSV-2 IgG ve IgM aramışlardır. Bu annelerde 65/73 (% 89.04) IgG ve 6/73 (% 8.22) oranında IgM seropozitivitesi saptamışlardır. Kordon serumlarında ise bu oranlar 65/73 (% 89,04) ve 2/73 (% 2,73) şeklinde belirlenmiştir. HSV-2 IgG'nin plasental tam geçiş gösterdiği bildirilmiştir (Cengiz ve ark. 1991).

Çalışmamızı Poyraz ve ark ile Cengiz ve ark.nın yaptığı çalışmalarla karşılaştırmak grupların farklılığı açısından mümkün olmamaktadır. Çalışmamızda TORCH grubu enfeksiyonlara ait IgG antikorları oldukça yüksek oranlarda saptanmıştır. Bu enfeksiyonlardan yenidoğanın korunabilmesi için gebelik öncesinde mutlaka tarama programlarının yapılması gerekmektedir.



7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Araştırma grubumuzda Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Polikliniğine başvuran hastaların TORCH etkenlerine karşı antikor seviyeleri özellikle IgG seropozitifliğinde oldukça yüksek bulunmuştur.

157 hastanın TORCH etkenleri araştırıldığında ; Aktif enfeksiyonun göstergesi olan IgM seropozitifliği sadece sitomegalovirüste 7 hastada (% 4,5) görüldü.

Gebelerin toksoplazmosise maruz kaldığı dönem daha çok III. trimesterde saptandı. Bu dönemdeki seropozitif 28 serum örneğinin 14'ünde (% 50) IgG antitoksoplazma antikorlarının pozitif olduğu görüldü.

Kontrol grubundaki 40 kişiden bekar 12genç kızda (% 30) IgG antitoksoplazma antikor pozitifliği, 28'inde(% 70) IgG antitoksoplazma antikor negatifliği saptanmıştır. Bu genç kızların toksoplazmosis için risk grubunu oluşturduğu görüldü.

Toxoplazmosis için risk faktörleri incelendiğinde çiğ köfte, çiğ sucuk vb. yeme alışkanlığı olanlarda % 46,7 çiğ sebze tüketenlerde % 50 , evinde kedi besleyenlerde % 38,1 IgG antitoksoplazma antikor pozitifliği saptandı. Araştırma grubunda çiğ sebze ile bulaş daha yüksek oranda görüldü.

Meslek grupları incelendiğinde 100 ev kadınının 45'inde (% 45) IgG Toxo antikorunun pozitif olduğu görüldü.

Vejeteryan olan 8 hastanın 5'inde IgG antitoksoplazma antikoru pozitif görüldü.

Araştırma grubunun 157 hastasından 151'inde (% 96,2) IgG rubella seropozitifliği görüldü.

Kontrol grubunun 3 hastasında IgG rubella antikor seronegatifliği saptandı. Bu kişilere aşı önerildi. I. trimesterde 2 hastada , III. trimesterde 1 hastada IgG rubella antikoru seronegatifliği saptandı. Hamilelikleri süresince korunmaları ve sonrasında aşı önerildi.

Anomalili doğum anemnezi olan 4 annenin TORCH etkenleri araştırıldığında ; IgG antitoksoplazma antikoru dışındaki diğer etkenlerin IgG (+) 'lerin annelerin hepsinde pozitif olduğu görüldü.

Sitomegalovirüs 157 hastanın 145'inde (% 92,4) IgG seropozitifliği saptandı. Bölgemiz açısından sitomegalovirüs yaygınlığının yüksek olduğu görüldü.

Sitomegalovirüs antikor pozitifliği (IgG ve IgM) ile eğitim arasındaki ilişkiye bakıldığında okur yazar grubunda çok yüksek olduğu , üniversite grubunda ise IgG pozitifliği çok az IgM pozitifliği ise hiç görülmemiştir.

Herpes simplex tip 2 IgG pozitifliği 138 (% 87,9) görüldü. Kontrol grubunda 29 hastada (% 72,5) IgG antikor pozitifliği saptanırken, HSV tip 2 enfeksiyonlarının sıklığı yanında saronegatif olan önemli bir risk grubunda görülmektedir.

HSV tip 2 enfeksiyonlarının sıklığının nedeni toplumumuzun çok küçük yaşlar dan itibaren HSV tip 1 ile karşılaşması, bu nedenle HSV tip 1'e karşı oluşan antikorlar tip 2 antijeni ilede çapraz reaksiyon verebilmektedir. Bunlardan dolayı araştırmamızda da tip 2'ye karşı oldukça yüksek antikor olumluluğu görüldü.

Araştırma sonuçlarımız Türkiye geneline ait prevelans sonuçlarını göstermemektedir. O nedenle daha geniş çaplı bir araştırma planlanmalıdır.

Ülkemizde TORCH etkenlerine ait kitlerin oldukça mali külfet getirmesinden dolayı tüm kadınlar tarama programına alınamamaktadır.Yada gebelerde rutin tetkikler arasına girememiştir. Özellikle risk teşkil eden gruplarda yapılması bile anomalili bebeklerin bakımında harcanan parasal kaynaktan çok daha az olacaktır. Bunların gözönüne alınması ve en azından üniversite hastanelerinde rutine kaydırılması sağlanmalıdır.

Gebelerdeki rubella enfeksiyonunun doğuracağı sonuçlar göz önüne alınarak gebelik öncesinde tüm kadınların tarama ve aşılama programından geçirilmesi anlamlı olacaktır.

KAYNAKLAR

- AMERICAN SOCIAL HEALTH ASSOCIATION , (1997) . Herpes simplex and pregnancy.
Erişim: www.sunstc.unc.edu.
- AKDAĞ R.,TAŞYARAN M.A ., AKYÜZ M ., GÜRAKSIN A., PARLAK M.,YILMAZ Ş.,
(1994). Erzurum bölgesindeki kız çocuklarında ve genç kızlarda kızamıkçık seropozitiflik oranı. *Klinik Derg.* 7(3): 132-133.
- BOURNE N., STANBERRY L.R., BERNSTEIN D.I. ,LEW D., (1996) . DNA immunization against experimental genital herpes simplex virüs infection . *The Journal Of Infectious diseases.* 173: 800-807.
- BRAVO F.J.,BOURNE N.,HARRISON C.J.,MANİ C., STANBERRY L.R., MYRES M.G., BERNSTEIN D.I., (1996). Effect of antibody alone and combined with acyclovir on Neonatal herpes simplex virüs infection in guinea pigs. *The Journal Of Infectious Diseases* 173: 1-6
- BROCK T.D., MADİGAN M.T., (1988). Biology of microorganisms. Fifth Ed. P.:251-252.
- BENGİSU E., (1990). Gebelik ve toksoplazmoz . *Klinik Derg.* 3(1):7-8.
- BAHAR Z., (1992) . Bornova'nın bir mahallesinde evli kadınlarda toksoplazmosis prevalansı. I.Ulusal Ana ve Çocuk Sağlığı Hemşireliği Simpozyumu. S.:283-287.
- BECHAM S.K.,(1997). Viral diseases. Erişim: [www.Cafeherpe.com / buffet / level 2 / viral 3](http://www.Cafeherpe.com/buffet/level2/viral3).
- BURTHOLOMA B., (1995). Herpes life cycle.Erişim: [www.Herpeszone.com / geninto htm](http://www.Herpeszone.com/geninto.htm).
- BALIKÇI E., ARIKAN E., METE Ö., DAĞ M.N., (1992a). Anne adaylarında toksoplazma seropozitifliği. *Türkiye Parazitoloji Dergisi XVI* (3-4): 32-36.
- BALIKÇI E., ARIKAN E., METE Ö., DAĞ M.N.,(1992b). Yeni doğum yapan anne ve bebek bebeklerinde toksoplazma seropozitifliği. *Türkiye Parazitoloji Dergisi XVI* (3-4) 37-42.
- CENGİZ L., CENGİZ A. T., KIYAN M., UĞUREL M. Ş., (1991). Rubella virüsü ve enfeksiyonları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 21 (1): 83-90.
- CENGİZ L., CENGİZ A.T., KIYAN M., KARA F., UĞUREL M.Ş., (1991). Obstetrik ile ilgili sorunları bulunan annelerin serumunda ve bebeğin kordon serumunda Elisa ile HSV 2 IgG ve IgM antikorlarının araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 21 (3-4):335-342.
- CENGİZ A.T., CENGİZ L., DOLAPÇI G.İ.,KARA F., UĞUREL M.Ş., LEBLEBİCİOĞLU H., (1997). Ölü veya anomalili bebek doğumu yapan annenin serumu ile kordon Serumunda rubella IgG ve IgM nin Elisa ile araştırılması. *Turkish Journal Of Infection* 11(4): 329-335.
- CENGİZ A.T., CENGİZ L., KIYAN M., ATAÖĞLU H., AKSOY E., (1991). Normal bebek doğumu yapan annenin serumunda ve bebeğin kordon serumunda CMV IgM antikorlarının varlığı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 21(1): 55-60.
- CENGİZ A.T., KIYAN M., CENGİZ L., AKSOY H., UĞUREL M.Ş., KARA F., KILIÇ H., (1993). Steril-infertil kadınların serumunda CMV IgG ve IgM nin Elisa ile gösterilmesi. *Turkish Journal Of Infection.* 7(3-4): 239-241.

- CENTRE for COMMUNITY CHILD HEALTH & AMBULATORY PEDIATRICS , ROYAL CHILDREN'S HOSPITAL.,(1998). Congenital infections of the newborn.Erişim: www.hna.fhh.vic.gov.au // yafs / cis.**
- CAN G., (1990) .Doğumsal toksoplazmoz. *Klinik Derg.* 3(1): 9-10.**
- ÇETİN E.T., ANĞ Ö., TÖRECİ K., (1995). Tıbbi parazitoloji 5. Baskı İ.Ü. Basım evi ve film merkezi. S.:143-152.**
- DREW W.L.,JACOBSON M.A.,(1994).Cytomegalovirus. www.Hivinsite.ucsf.edu/akb/1994.**
- DOMAİN P., (1995). Center for disease control and prevention. www. cdc. gov / dncidod / diseases/herpes/herpes.htm.**
- ENFEKSİYON HASTALIKLARI., (1996). TÖRE O., Toksoplazmoz. S.:525-531 .GÜNHAN C., Sitomegalovirus enfeksiyonları . S.: 532-537.Ed: A.W. TOPÇU ,G. SÖYLETİR,M. DOĞANAY. Nobel kitabevi.**
- ERLİCH K.S.,SAFRİN S., MILLS J., (1994). Herpes simplex virus.www.hivinsite.ucsf. edu/ akb 1994.**
- GAVİNAX M.F., ROBERT F., FIRTION G., DELOUVRRIER E., MENNEQUIN C., MAURIN J.R., TOURTE-SCMAEFER C., DUPOUY - CAMET J., (1997). Conjenital Toxoplasmosis due to maternal reinfection during pregnancy. *Journal Of Clinical Microbiology* 35(5): 1276-1277.**
- GÜNGÖR Ç., ALTINTAŞ K., (1997). Anti-toxoplasma antikorlarının Sabin - Feldman, ticari ELISA ve hazırladığımız antijenle uygulanan ELISA IgM ve IgG yöntemleriyle karşılaştırmalı olarak aranması. *Türkiye parazitoloji dergisi* 21(2) :127-131.**
- GORGIEVSKI-HRISOHO M.,GERMANN D., MATTER L.,(1996). Diagnostik implications of kinetics of immunoglobulin M and A antibody responses to toxoplasma gondii. *Journal Of Clinical Microbiology* 34(6):1506-1511.**
- GÖRAL G., (1994). Klinik Mikrobiyoloji Ed: Kaya.Kılıçturgay 2. Baskı Bursa nobel tıp evi S.: 253-257.**
- HAGAY Z.J., BİRAN G., ORNOY A., REECE E.A., (1996). Congenital cytomegalovirus infection: A long-standing problem still seeking a solution. *Am J Obstet Gynecol* 174(1) 241-245.**
- JENUM P.A., STRAY-PEDERSEN B., GUNDERSEN A.G., (1997). Improved diagnosis of primary toxoplasma gondii infection in early pregnancy by determination of antitoxoplasma immunoglobulin G avidity. *Journal Of Clinical Mikrobiology* 32(8): 1972-1977.**
- KAPPERUD G., JENUM P.A., STRAY - PEDERSEN B., MELBY K.K.,ESKİLD A., ENG J., (1996). Risk factors for toxoplasma gondii infection in pregnancy. *Am J Epidemiol* 144(4): 405-412.**
- KIYAN M., CENGİZ A.T., ÖLMEZ Ü., (1994). Aktif ve remisyon fazlarında bulunan sistemik lupus eritamatozus (SLE) 'lu olguların serumlarında sitomegalovirus (CMV) IgG ve IgM antikorlarının ELISA ile araştırılması. *Turkish Journal Of Infection* . 8(1-2): 21-24**

- KALELİ B., KALELİ İ., AKTAN E., YURDAKUL B., AKŞİT F., (1997).** Gebelerde rubella ve sitomegalovirus enfeksiyonu . *Turkish Journal Of Infection* 11(4):325-327.
- KARA İ.H., DENİZ A., YILDIRIM İ., KILINÇ M., HASPOLAT K.,(1997).** Sitomegalovirus enfeksiyonu ve sitomegalovirus hiperimmüoglobülin tedavisi olgu sunumu. *Van Tıp Dergisi.*4(3) 183-186.
- KILIÇTURGAY K., (1993).** Klinik Mikrobiyoloji. Onur yayıncılık Bursa.S.:261-265,687-689.
- KURU Ü., KAVUNCUOĞLU S., BÜYÜKBABA Ö., ASÜREK E., ŞENLİ S., KURU N., ERGİNER E.,(1994).** Konjenital toksoplazmoz: Bir olgu bildirisi. *Klinik Derg* 7(3):136-138
- KAYSER F.H., BIENZ K.A., ECKERT J., LINDENMANN J., (1997).** Tıbbi Mikrobiyoloji Çeviren : M.A. Küçükler, E.Tümbay, Ö. Ang S.: 434-440,447-453,372-375.
- LİNGAPPA J.R., SANDE M. A., (1994).** Toxoplasmosis. [www.hivinsite.ucsf.edu / akb / 1994](http://www.hivinsite.ucsf.edu/akb/1994).
- LIPITZ S., YAGEL S., SHAVEL E., ACHIRON R., MASHIACH S., SCHIFF E., (1997).** Prenatal diagnosis of fetal primary cytomegalovirus infection. *Obstetrics And Gynecology* 89: (5-1) 763-767.
- MİKLOSKA Z., KESSON A.M., PENFOLD M.E.K., CUNNINGHAM A.L., (1996).** Herpes simplex virus protein targets for CD4 and CD8 lymphocyte cytotoxicity in cultured epidermal keratinocytes treated with interferon -Y *the journal of infection diases.* 173:7-17.
- MITCHELL L.A., HO M.K.L., ROGERS J.E., TINGLE A.J., MARUSYK R.G., WEBER J.M., DUCLOS P., TEPPER M.L., LACROIX M., ZREIN M., (1996).** Rubella reimmunization: Comparative analysis of the immunoglobulin G response to rubella virus vaccine in previously seronegative and seropositive individuals. *Journal Of Clinical Microbiology* .34(9): 2210-2218.
- METE Z., GÖÇMEN İ., SARAĞLU E.,(1993).** Bir olgu nedeniyle (CMV) enfeksiyonları ve CMV-HİPERİMMÜN gammaglobulin uygulamasından alınan sonuç. *Turkish Journal Of Infection* 7(1-2): 175-177
- NEYZİ O. ve ERTUĞRUL T.,(1993).** Pediatri 2. Baskı Ankara S.:320-325,687-689.
- NEW YORK CITY DEPARTMENT of HEALTH BUREAU of COMMUNICABLE DISEASE.,(1998).** Cytomegalovirus (CMV). Erişim: www.ci.nyc.ny.us/html/cd.
- ORAK S., KOCABAY K., YILMAZ T., ŞİMŞEK M., (1997).** Yenidoğanların kanında sifiliz, toksoplazmoz, listeriyoz ve sitomegalovirus antikorlarının prevalansı. *İnfeksiyon Dergisi* 11(4): 337-339.
- ÖLMEZ Ü., CENGİZ A.T., KIYAN M., (1994).** Aktif ve remisyon fazlarında bulunan sistemik lupus erimatozus (SLE)'lu olguların serumlarında herpes simplex virus (HSV)1 ve 2 IgG ve IgM antikorlarının Elisa ile araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 8 (3-4) :159-162.
- POYRAZ Ö.,(1998).** Genel ve Özel Tıbbi Viroloji. Cumhuriyet Üni. Yayınları. 71: 169 -172.
- POYRAZ Ö., ÖZÇELİK S., SAYGI G., ÇELİKSÖZ A.,(1995).** Genelev kadımlarında herpes Simplex virus ve cytomegalovirus antikorlarının araştırılması. *Turkish Journal Of Infection* 9(1-2): 161-163.
- POGUE G.P., HOFMANN J., DUNCAN R., BEST J.M., ETHERINTON J., SONTHEIMER**

- R.D., NAKHASI H.L.,** (1996). Autoantigens interact with cis-acting elements of rubella virüs RNA. *Journal Of Virology*. 70(9): 6269-6277.
- PINON J.M.,CHEMLA C.,VILLENA I., FOU DRINIER F.,AUBERT D., PUYGAUTHIER - TOUBAS D., LEROUX B., DUPOUY D., QUEREUX C., TALMUT M., TRENQUE T., POTRON G., PLUOT M., REMY G., BONHOMME A.,** (1996). Early neonatal diagnosis of conjenital toxoplasmosis: Value of comparative enzyme - linket immuno Filtration assay immunological profiles and anti *Toxoplasma gondii* immunglobulin M (IgM) or IgA immunocapture and implications for postnatal therapeutic strategies. *Journal Of Clinical Microbiolog* . 34(3): 579-583.
- REMINGTON J.S., DESMONTS G.,** (1990). In ; Remington JS, Klein JO, eds. *Infections Diseases of the fetus and newborn infant* .Philadelphia: WB Saunders.143-263
- QUEENAN J.T. and HOBBS J.C.,** (1998). Yüksek riskli gebeliklerde tanı ve tedavi protokolleri.Çeviren : H. GÜNER.3. Baskı Ankara S.: 382-386,336-345.
- SAMANCI N., OVALI F., DAĞOĞLU T., YÜKSEL A.,** (1996). Konjenital sitomegalovirus İnfeksiyonu.*Klinik Gelişim* 9: 4130-4133.
- TUNCEL E., TUNCEL Ş., ÇELEBİ S., SÖNMEZ E.,** (1993). Hamile kadınlarda toksoplasma Antikorlarının dağılımı.*Türk Mikrobial Cem. Derg.*23 :36-39.
- THE MERCK MANUEL.,** (1995). Tanı tedavi el kitabı. Herpes simplex . Çeviren: M. KEKLIKÖĞLU, M. TUZCU.S.: 201-202,270.
- TÖRE O.,**(1996). Temel Mikrobiyoloji Ve Parazitoloji.Ed: K. KILIÇTURGAY 2. Baskı İST. S.: 295-299.
- U.S. DEPARTMENT of HEALTH and HUMAN SERVICES PUBLIC HEALTH SERVICE,** (1992). Genital herpes. Erişim:www.nau.edu/herpes.
- U.S. DEPARTMENT of HEALTH and HUMAN SERVICES.,** (1997). You can prevent toxoplasmosis. Erişim: www.cdc.gou / nchstp / hiv-aids pubs / brochure.
- U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE ,** (1996). Screening for rubella-including immunization of adölescents and adults. Erişim: www.cpmcnet.columbia.edu/ cgi.bm.
- USTAÇELEBİ Ş.,**(1992). Genel viroloji .I.Baskı Hacettepe Taş Kitapçılık S.:30
- YILDIRIM A. , ve GÖYNÜMER G.,** (1993). Gebelikte herpes infeksiyonu. *İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası*. 56:1 111-114

ÖZGEÇMİŞ:

1967'de Kırcaali'de doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini İzmit'te tamamladı. 1986 yılında girdiği Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulundan 1990 yılında mezun oldu. 1994 yılına kadar İzmit SSK hastanesinde görev yaptı. 1994 yılından bu yana Kocaeli Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulunda öğr. gör. olarak çalışmaktadır.



TORCH ANKET FORMU

Adı:
Soyadı:
Tel:

1-2	x1	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1. Yaşınız?
3	x2	<input type="checkbox"/>	2. Mesleğiniz? 1. Memur 2. İşçi 3. Ev kadını 4. Diğer.....
4	x3	<input type="checkbox"/>	3. Eğitim durumunuz? 1. Okur-yazar 2. İlkokul 3. Lise 4. Üniversite
5	x4	<input type="checkbox"/>	4. Medeni durumunuz? 1. Evli 2. Bekar 3. Dul
6	x5	<input type="checkbox"/>	5. Doğum kontrol yöntemi kullanıyorsunuz? 1. Evet 2. Hayır
7	x6	<input type="checkbox"/>	6. Evet ise hangi doğum kontrol yöntemini kullanıyorsunuz? 1. Oral kontraseptif 6. Diyafram 2. Spiral 7. Fital 3. Prezervatif 8. Köpük 4. Tüp ligasyon 9. Geri çekme 5. Norplant 10. Diğer.....
8	x7	<input type="checkbox"/>	7. Evde kedi, köpek ve bu gibi hayvan besliyorsunuz? 1. Evet 2. Hayır
9	x8	<input type="checkbox"/>	8. Evdeki hayvanları beslemede kullanılan malzemenin temizliğini nasıl yapıyorsunuz? 1. Sıcak su ile yıkayarak
10	x9	<input type="checkbox"/>	2. Sabunlu su ile yıkayarak
11	x10	<input type="checkbox"/>	3. Çamaşır suyu ile yıkayarak
12	x11	<input type="checkbox"/>	4. Dezenfektan bir madde kullanarak
13	x12	<input type="checkbox"/>	9. Vejetaryen misiniz? 1. Evet 2. Hayır
14	x13	<input type="checkbox"/>	10. Sebze yemeklerini nasıl hazırlarsınız? 1. Çiğ olarak 3. Kavurarak 2. Haşlayarak 4. Hepsini
15	x14	<input type="checkbox"/>	11. Et yemeklerini nasıl hazırlarsınız? 1. Çiğ köfte şeklinde 2. Az pişmiş 3. Çok iyi pişmiş

16	x15	<input type="checkbox"/>	12. Őu anda herhangi bir sağlık sorunuz varmı? 1. Evet 2. Hayır
17	x16	<input type="checkbox"/>	13. Kızamıkçık aşı oldu muz mu? 1. Evet 2. Hayır
18	x17	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	14. Adet yaşı nız
19	x18	<input type="checkbox"/>	15. Adetleriniz düzenli midir? 1. Evet 2. Hayır
20	x19	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	16. Gebelik sayınız ?
21	x20	<input type="checkbox"/>	17. Canlı doğ an çocuk sayısı?
22	x21	<input type="checkbox"/>	18. Düş ük sayınız?
23	x22	<input type="checkbox"/>	19. Sakat doğ an çocuğunuz varmı? 1. Evet 2. Hayır
24	x23	<input type="checkbox"/>	20. Düş ükler ilk üç ay içinde mi oldu? 1. Evet 2. Hayır
25	x24	<input type="checkbox"/>	21. Kan transfüzyonu yapıldı mı? 1. Evet 2. Hayır
26	x25	<input type="checkbox"/>	22. Organ nakli yapıldı mı? 1. Evet 2. Hayır
27	x26	<input type="checkbox"/>	23. Kan grubunuz 1.A rh(+) 5. A rh(-) 2.B rh(+) 6. B rh(-) 3.0 rh(+) 7. 0 rh(-) 4.AB(+) 8. AB rh (-)
28	x27	<input type="checkbox"/>	24. Eş inizin kan grubu? 1.A rh(+) 5. A rh(-) 2.B rh(+) 6. B rh(-) 3.0 rh(+) 7. 0 rh(-) 4.AB(+) 8. AB rh (-)
29	x28	<input type="checkbox"/>	25. Akraba evliliği varmı? 1. Evet 2. Hayır
30	x29	<input type="checkbox"/>	26. Kızamıkçık geçirdiniz mi? 1. Evet 2. Hayır
31	x30	<input type="checkbox"/>	27. Annenizde cervix ca varmı? 1. Evet 2. Hayır