

GEBE KADINLARDA RUBELLA VE SİTOMEGALOVİRUS SEROPREVELANSININ ELISA YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI

INVESTIGATION OF THE RUBELLA AND CYTOMEGALOVIRUS SEROPREVALENCES
BY ELISA METHOD IN PREGNANT WOMEN

Orhan Akpınar¹ , Hatice Akpınar²

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Mikrobiyoloji, Isparta
² Süleyman Demirel Üniversitesi , Diş Hekimliği Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Bölümü, Isparta

Yazışma Adresi:

Orhan Akpınar
Süleyman Demirel Üniversitesi , Diş Hekimliği Fakültesi Mikrobiyoloji Bölümü
Doğu kampüsü 32260 Çünür/ Isparta
E posta: orhanakpnr@hotmail.com

Kabul Tarihi: 13 Aralık.2016

doi : [10.5505/bsbd.2017.98159](https://doi.org/10.5505/bsbd.2017.98159)

Balikesir Sağlık Bilimleri Dergisi
ISSN: 2146-9601
e-ISSN: 2147-2238

bsbd@balikesir.edu.tr
www.bau-sbdergisi.com

ÖZET

GİRİŞ: Rubella ve CMV enfeksiyonları fetal hasar yapma potansiyeli olması nedeniyle gebelik esnasında önemli risk faktörleridir. Bu enfeksiyonlar için antenatal riskin belirlenmesi konjenital sendromunun önlenmesi için çok önemlidir. Bu çalışmanın amacı, gebe kadınlarda retrospektif olarak rubella virüs ve CMV seroprevalansını belirlemektir

YÖNTEMLER: Ocak 2013-Aralık 2013 yılları arasında gebe kadınlardan alınan serum örnek sonuçları retrospektif incelendi. Serolojik testler otomatize makro ELISA (siemens immulite 2000 xpi immunoassay system) yöntemi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 18 istatistik paket programı kullanıldı.

BULGULAR: Toplam 1829 serum örneğinin 91'inde (%4.9) Rubella IgM pozitifliği saptanırken, Rubella IgG için test edilen 805 serum örneğinde 785 (%97.5) seropozitiflik belirlendi. Sitomegalovirus açısından değerlendirildiğinde ise; 1324 serum örneğinin 10 unda (%0.7) Sitomegalovirus IgM pozitifliği saptanırken, Sitomegalovirus IgG için test edilen 532 serum örneğinin 497 sinde (%93.4) seropozitiflik saptandı. Olguların yaş grupları incelendiğinde her iki grupta da seropozitiflik en fazla 20-25 yaş grubunda olduğu görüldü.

SONUÇ: Gebelik esnasında görülen primer CMV ve Rubella enfeksiyonları ciddi fetal anomalilere yol açabilir. Anne adayları, bu enfeksiyonların bulaş yolları, korunma ve kontrolü konusunda eğitilmelidir. Antenatal risk gruplarının saptanması konjenital sendromların önlenmesinde önemli bir adımdır. Bu yüzden öncelikle o bölgeye ait seropozitiflik oranlarının bilinmesi çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Rubella virüs, Sitomegalovirüs, seroprevalans, gebe kadın

SUMMARY

INTRODUCTION: Rubella virus and cytomegalovirus (CMV) infections are important risk factors in pregnancy because of their fetal damage potential. Determination of antenatal risk of CMV infection and rubella is very important for prevention of congenital syndrome. The aim of this study was to determine seroprevalences of the rubella virus and CMV retrospectively in pregnant women.

METHODS: Between January 2013 and December 2013, pregnant women were screened for rubella antibodies and CMV antibodies, retrospectively. Serum samples were tested by the automated makro ELISA method (siemens immulite 2000 xpi immunoassay system). The data for statistical evaluations was done with SPSS 18 statistical software package.

RESULTS: Rubella IgG seropositivity was detected in 785 (%97.5) of the 805 and rubella IgM was detected in 91 (%4.9) of the 1829 pregnant women. For CMV, IgG seropositivity was found in 497 (%93.4) of the 532 and CMV IgM in 10 (0.7%) of the 1324 pregnant women. The age group of the patients examined and seropositivity in both groups were observed in the 20-25 age group.

CONCLUSION: The problems that can be caused by primary CMV and Rubella infections during pregnancy are serious. Expectant mothers should be educated in the routes of transmission, prevention and control of CMV and rubella infection. The prenatal detection of risk groups is an important step in the prevention of congenital syndromes. Therefore, primarily known that the seropositivity rate of the region is very important

Keywords: Rubella virus, Cytomegalovirus, seroprevalences, pregnant women

GİRİŞ

Perinatal enfeksiyonlar tüm konjenital anomalilerin %2-3'ünü oluşturmaktadır. *TORCH* grubunda yer alan Rubella ve Sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonları çocuk ve yetişkin yaş grubunda hastalık yaparlar. Gebelerde ise intrauterin enfeksiyonlara yol açan önemli mortalite ve morbidite nedenidirler¹.

Rubella enfeksiyonu aşılama ile önlenebilen bir hastalık olmasına karşın, gebelik sırasında aktif enfeksiyon sonucu fetüsün etkilenme olasılığının yüksek olması nedeniyle, büyük öneme sahiptir². Maternal rubella enfeksiyonu fetusa geçip konjenital Rubella sendromuna yol açarak; kardiyak, oftalmolojik, nörolojik, hepatik, hematolojik, dermatolojik çeşitli anomalilere, intrauterin gelişme geriliğine, prematüre doğuma ve abortusa neden olabilmektedir. Rubellanın prenatal enfeksiyonlar sonucunda oluşan konjenital anomalilerin yaklaşık %2-3'ünden sorumlu olduğu düşünülmektedir³. İleri derecede prematürelilik, belirgin kardiyak lezyonlar ve erken dönemde gözlenen kalp yetmezlikli miyokardit, hızla ilerleyen hepatit, yaygın meningoensefalit, fulminan seyirli interstisyel pnömoni ve yaşamı tehdit eden diğer belirgin anatomik defektlerin bulunduğu bebeklerde mortalite hızı yaklaşık %35'tir⁴.

Sık görülen konjenital enfeksiyon etkenlerinden biri olan CMV enfeksiyonları ise tüm dünyada özellikle gelişmekte olan ülkelerde oldukça yaygındır. Özellikle hijyenik koşulların iyi olmadığı, az gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkelerde yüksek oranlarda (%89-90) saptanabilmektedir⁵. Dünya üzerinde yaygın olarak bulunan sitomegalovirus (CMV), immün sistemi normal olan konakta genellikle asemptomatik enfeksiyon ya da hafif seyirli hastalığa yol açarken, immün yetmezliği olanlarda önemli morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir. Tüm popülasyonlarda, konjenital ve perinatal viral enfeksiyonların en sık rastlanılan nedeni CMV'dir⁶. Gebelik boyunca verilebilecek tedavi ve aşısının olmaması, özellikle erken gebelik döneminde, primer maternal enfeksiyonların yaklaşık %40'ında fetal enfeksiyon görülmesi nedeniyle önemlidir. Kalıtsal olmayan sağırlığın en sık nedeni olan CMV, orta düzey entelektüel kayıp, nadiren multisistem hastalığa (büyüme geriliği, mikrosefali, intrakraniyal kalsifikasyon, trombositopeni, hepatit) neden olabilmektedir².

Gebelerde rubella virüs ve CMV enfeksiyonu fetal hasar oluşturduğu için önemli bir risk faktörüdür. Rubella ve CMV IgG antikorlarının araştırılması gebenin bu enfeksiyonları geçirip geçirmediğini göstermesi ve izlem açısından önemlidir. Rubella ve CMV açısından seroprevalans çalışmaları, ülkelerde bu enfeksiyonların

yaygınlığının belirlenmesi, özellikle risk altındaki grupların belirlenmesi ve koruyucu önlemlerin planlanması açısından önemlidir. Çalışmamız, risk grubunu oluşturan doğurgan çağıdaki kadınlarda Rubella ve Sitomegalovirus antikorlarının insidansını belirlemek ve epidemiyolojik özelliklerinin incelenmesi amacıyla planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2013-Aralık 2013 yılları arasında Isparta Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerine başvuran gebe kadınlardan alınan serum örnek sonuçları retrospektif olarak tarandı. Olguların serumlarında antikorlar Immulite® 2000 XPI™ İmmunoassay System (Siemens, Almanya) ticari kiti kullanılarak makro ELISA yöntemiyle üretici firma talimatları doğrultusunda çalışıldı. İndex değerleri ticari kite göre Rubella virüs IgM için <1.00 index negatif, ≥1.00 index pozitif; Rubella virüs IgG için <5 U/ml negatif, >10 U/ml pozitif; CMV IgM için <0.91 index negatif, ≥1.00 index pozitif; CMV IgG için: <0.91 U /ml negatif, ≥1.00 U/ml pozitif olarak kabul edildi. İstatistiksel değerlendirmeler için veriler SPSS 18 istatistik paket programında bilgisayar ortamına aktarılarak, istatistiksel analizlerde frekans, yüzde, ortalama±standart sapmalar hesaplandı.

BULGULAR

Toplam 1829 serum örneğinin 91 inde (%4.9) Rubella IgM pozitifliği saptanırken; Rubella IgG için test edilen 805 serum örneğinde 785 (%97.5) pozitiflik belirlendi. Sitomegalovirus açısından değerlendirildiğinde ise; 1324 serum örneğinin 10' unda (%0.7) Sitomegalovirus IgM pozitifliği saptanırken, Sitomegalovirus IgG için test edilen 532 serum örneğinin 497 sinde (%93.4) seropozitiflik saptandı. Olguların yaş grupları incelendiğinde her iki grupta da seropozitiflik en fazla 20-25 yaş grubunda olduğu görüldü (Tablo-1,2 ve 3).

Tablo1. Katılımcıların çocuk istismarı ve ihmali ile ilgili anket sorularına verdikleri yanıtların dağılımı

Test sonucu	Rubella IgM Sayı (%)	Rubella IgG Sayı (%)	CMV IgM Sayı (%)	CMV IgG Sayı (%)
Pozitif	91 (4.9)	785 (97.5)	10 (0.7)	497 (93.4)
Negatif	1738 (95.1)	20 (2.5)	1314 (99.2)	35 (6.5)
Toplam	1829 (100)	805 (100)	1324 (100)	532 (100)

Tablo2. Rubella antikorlarının yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grupları	Rubella Ig M Sayı (%)	Rubella Ig G Sayı (%)
20 Yaş altı	4 (4.4)	53 (6.7)
20-25	31 (34.0)	292 (37.2)
26-30	25 (27.5)	198 (25.2)
31-35	19 (20.8)	177 (22.5)
36-40	9 (9.9)	53 (6.7)
40 Yaş üzeri	3 (3.3)	12 (1.5)
Toplam	91 (100)	785 (100)

Tablo3. Sitomegalovirus antikorlarının yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grupları	Sitomegalovirus Ig M Sayı (%)	Sitomegalovirus Ig G Sayı (%)
20 Yaş altı	0 (0)	41 (8.2)
20-25	8 (80)	177 (35.6)
26-30	11 (10)	126 (25.3)
31-36	11 (10)	108 (21.7)
36-40	0 (0)	35 (7.1)
40 Yaş üzeri	0 (0)	10 (2.1)
Toplam	10 (100)	497 (100)

TARTIŞMA

Rubella ve Sitomegalovirus enfeksiyonları çocukluk yaş grubunda olmakla beraber erişkin yaşlarda da görülebilir ve prenatal enfeksiyonların önemli bir nedenidir. Bu enfeksiyonlar maternal ve fetal komplikasyonlara neden olurlar⁷.

Rubella özellikle gebeliğin ilk trimesterinde maternal enfeksiyonlardan sorumlu tutulan önemli bir ajandır. Erişkinlerde artralji, artrit ve trombositopenik purpuraya neden olmasının yanı sıra gebelerde intrauterin gelişme geriliği, düşük, ölü doğum ve konjenital rubella sendromu (KRS) gibi daha ciddi tablolara da yol açar. Bu yüzden Rubella için aşılama oldukça önem taşımaktadır⁸. Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde yapılan çalışmalarda gebe kadınlarda rubella seropozitifliği %93,9 ile %96.1 oranında bulunmuştur⁹⁻¹⁶(Tablo 4). Dünyada yapılan çalışmalara baktığımızda ise Suudi Arabistan¹⁷ da % 91,1, Mısır¹⁸ da % 92,2, İran¹⁹ da % 96,2 olarak rapor edilmiştir. Çalışmamızda gebe kadınlarda Rubella IgG % 97.5 oranında pozitif olarak bulundu. Rubellaya karşı bağışıklığın % 90 düzeyinde olması durumunda toplumda KRS'nin oldukça azalacağı, aksi takdirde enfeksiyon gelişme riskinin doğurganlık çağına doğru kayabileceği ve KRS'nin görülme riskinin artabileceği bildirilmektedir²⁰. Çocukluk çağında hafif seyirli enfeksiyon olan rubella, gebelikte geçirildiğinde fetal hasar oluşturabilmesi nedeniyle önemlidir. Rubella açısından bazı ülkelerde gebe kadınların immünite durumu rutin rubella IgG taraması ile belirlenmekte ve duyarlı kadınların gebelik sonrasında aşılması sağlanmaktadır²¹. Türkiye'de Isparta ilinin de içinde bulunduğu 33 ilde "Kızamıkçık Eliminasyonu ve Doğumsal Kızamıkçık Sendromu Önleme Programı" kapsamında Temmuz 2006 tarihinde kızamıkçık aşısı uygulamasına başlanmıştır²². Çalışmamız

sonuçları na bakarak Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen rutin aşılama programının Isparta ili ve çevresinde başarılı olduğunu net olarak söylememiz mümkün değildir. Çünkü çalışmamız retrospektif olarak yapıldığından gebelerin aşıli olup olmadığı konusun da bilgilere ulaşılamadı. Elde etmiş olduğumuz veriler gebe kadınların % 2.5 oranında rubellaya karşı duyarlı olduğunu göstermiştir. Bu grubun KRS'li çocuk doğurma açısından risk altında bulunduğu unutulmamalıdır. Çocukluk çağında hafif seyirli infeksiyon olan rubella, gebelikte geçirildiğinde fetal hasar oluşturabilmesi nedeniyle önemlidir.

Sitomegalovirus gebelerde prenatal ve perinatal enfeksiyona neden olan en önemli patojenlerden biridir. Enfeksiyon toplumun sosyoekonomik düzeyi ile yakından ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda genç, primi-par ve sosyoekonomik düzeyi düşük kadınlarda CMV enfeksiyonunun yaygınlığının daha fazla olduğu bildirilmektedir²³. Dünyada değişik bölgelerde seropozitivite oranları değişmekle birlikte, az gelişmiş ülkelerde ve sosyoekonomik düzeyi düşük olan kadınlarda CMV seropozitiflik oranı % 100'lere kadar çıkabilmektedir²⁴. Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde yapılan araştırmalarda bu oran %92.6 ile 98.2 arasında değişmektedir⁹⁻¹⁶. Çalışmamızda bu oran %93.4' tür ve Türkiye'de yapılmış diğer çalışmalara benzerdir. Seronegatif gebe kadınların primer CMV enfeksiyonu geçirme oranı % 1-2.4 tür. CMV ile enfekte olan annelerin bebeklerinin % 40 oranında konjenital CMV enfeksiyonu riski taşıdığı, % 90'ının asemptomatik, % 10'unun ise semptomatik olarak doğduğu bildirilmiştir. Özellik-ile gebeliğin ilk aylarında geçirilen primer CMV enfeksiyonu son-rasında ağır konjenital enfeksiyon görülme riski yüksektir²⁵. Sitomegalovirus annede çoğu zaman ılımlı veya asemptomatik enfeksiyon yaparken fetüste ciddi konjenital anomaliler oluşturabilir²⁶. CMV ile ilk enfeksiyondan sonra idrar, gözyaşı, semen, rahim ağzı salgıları ve anne sütü gibi örneklerin doku kültürlerinde virüs kolayca üretilmektedir. Ayrıca, CMV virüsünün; tükürük, idrar ve cinsel yol salgılarıyla saçılımı aylarca hatta yıllarca sürebilmektedir²⁷. CMV bulaşının önlenmesi için gebe ve gebe kalmayı planlayan kadınların hijyen kurallarına uyması son derece önemlidir. Gebelik öncesi CMV immünite durumunun belirlenmesi ve seronegatif olanların bu kurallara uyması da koruyucu önlem olabilir. Gebelerde görülen ve fetal anomalilere yol açan intrauterin enfeksiyonlar için prenatal serolojik tarama yapılıp yapılmaması konusu tartışmalı olmakla birlikte, bir bölgede rutin tarama yapılıp yapılmayacağına karar vermek için, diğer faktörler yanında, öncelikle o bölgeye ait seropozitiflik oranlarının bilinmesi çok önemlidir. Gebelikte primer enfeksiyon geçirilmesi ile ortaya

çıkabilecek sorunlar düşünüldüğünde rubella enfeksiyonu açısından aşılanmanın ve CMV açısından gebelik öncesi immünite durumunun belirlenmesi ve gebelik döneminde CMV bulaşının önlenmesi konusunda gebenin bilgilendirilmesinin önemi ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak; anne adaylarının, CMV ve rubella enfeksiyonlarının bulaş yolları, korunma ve kontrolü konusunda eğitilmeleri zorunludur. Evlilik öncesi risk gruplarının saptanmasının konjenital sendromların önlenmesi yönünde önemli bir adım olacağı düşüncesindeyiz. Bu nedenle anne adaylarının, CMV ve Rubella enfeksiyonlarının bulaş yolları, korunma ve kontrolü konusunda eğitilmeleri çok önemlidir.

KAYNAKLAR:

1. Stegmann BJ, Carey JC. TORCH Infections. Toxoplasmosis, other (syphilis, varicellazoster, parvovirus B19), Rubella, Cytomegalovirus (CMV), and Herpes infections. *Curr Womens Health Rep* 2002; 2(4): 253-8.
2. Gwendolyn L Gilbert. Infections in pregnant women. *The Medical Journal of Australia* 2002; 176(5): 229-36.
3. Kliegman RM, Stanton BF, Geme J, Schor N, Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011:1075-8.
4. Wiesenfeld HL, Sweet RI. Perinatal infections. In: Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. 7th ed. Philadelphia: JBLippincott Co, 1994: 481-2.
5. Ho M. Epidemiology of Cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 701.
6. Gaynant MA, Steegers EAP, Semmekrot BA, Merkus HMMW, Galama JMD. Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Survey* 2002; 57: 245-56.
7. Pass RF. Epidemiology and transmission of Cytomegalovirus. *J Infect Dis* 1985; 152: 243.
8. Gershon AA. Rubella Virus (German Measles), In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas And Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Churchill-Livingstone, 2005:1921-1926
9. Pekintürk N. Doğurganlık Yaş Grubundaki Kadınlarda Rubella ve Sitomegalovirüs Seroprevalansı. *J Clin Anal Med* 2015;6(1): 69-71
10. Ocak S, Zeteroğlu S, Ozer C, Dolapcioglu K, Gungoren A. Seroprevalence of Toxoplasma gondii, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in southern Turkey. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 231-4
11. Tamer GS, Dundar D, Caliskan E. Seroprevalence of Toxoplasma Gondii, rubella, and cytomegalovirus among pregnant women in western region of Turkey. *Clin Invest Med* 2009; 32: 43-47.
12. Karabulut A, Polat Y, Türk M, Işık BY Evaluation of rubella, Toxoplasma gondii, and cytomegalovirus seroprevalences among pregnant women in Denizli province. *Turk J Med Sci* 2011; 41 (1): 159-164
13. Yilmazer M, Altindis M, Cevrioglu S, Fenki V, Aktepe O, Sirthan E. Toxoplasma, Cytomegalovirus, Rubella, Hepatitis B and Hepatitis C seropositivity rates in pregnant women who live in Afyon region. *Medical J Kocatepe* 2004; 5: 49-53.

14. Akıncı P, Altuđlu İ, Sertöz R, Zeytinođlu A. İzmir'deki gebelerde rubella ve sitomegalovirüs infeksiyonu seroprevalansı İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 2007; 21 (4): 183-186
15. İnci A, Yener C, Güven D. Bir devlet hastanesinde gebe kadınlarda toksoplazma, rubella ve sitomegalovirüs seroprevalansının araştırılması Pamukkale Tıp Dergisi 2014;7(2):19-25
16. M Bakacak, MS Bostancı, B Köstü, Ö Ercan, S Serin, Avcı F. Gebelerde Toxoplasma gondii, rubella ve sitomegalovirüs seroprevalansı. Dicle Tıp Dergisi / 2014; 41 (2): 326-331
17. Hossain A. Seroepidemiology of rubella in Saudi Arabia. J Trop Pediatr 1989; 35: 169-170.
18. Younes AT, Elian A, Darwish MA. Rubella virus antibodies in women of childbearing age. J Egypt Public Health Assoc 1991;66: 397-410
19. Doroudchi M, Dehaghani AS, Emad K, Ghaderi AA. Seroepidemiological survey of rubella immunity among three populations in Shiraz, Islamic Republic of Iran. East Mediterr Health J 2001; 7: 128-138.
20. Şen TA, Millik F, Kınık E. Adölesan kızlarda rubella antikor seroprevalansı. Genel Tıp erg 2003;13(2):53-57.
21. Mehta Nm, Thomas RM. Antenatal screening for rubella-infection or immunity? BMJ 2002;325(7355):90-1.
22. Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü 2006 /120 sayılı genelge
23. Topçu AW, Söyletir G, Dođanay M, ed. İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. İis-tanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.p.123-80.
24. Wildschut HIJ, Weiner CP, Peters TJ (eds). When to screen in obstetrics and Gynaecology. In: Foulon W, Naessens A. Nonvenereal Diseases Acquired During Pregnancy. London: W.B. Saunders Co. Ltd; 1996.p.13-39.
25. Tezer H, Seçmeer G. Sitomegalovirüs (CMV) infeksiyonları. Hacettepe Tıp Derg 2007;38(1):1-7.
26. Hagay ZJ, Biran G, Ornoy A, Reece EA. Congenital cytomegalovirus infection: A long-standing problem still seeking a solution. Am J Obstet Gynecol 1996;174(Pt 1):241-5.
27. Pass RF. Cytomegalovirus. Long SS, Pickering LK, Prober CG, ed. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 3. basım, Churchill Livingstone – Elsevier; 2008.p.1029-36.