

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran gebelerde rubella ve sitomegalovirüs seroprevalansı

Rubella and cytomegalovirus seroprevalance among pregnant women admitted to Ege University Hospital

Varıcı Balcı F K Arslan A Sertöz R Altuğlu İ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Amaç: Gebelerde, rubella ve sitomegalovirüsün (CMV) yapmış olduğu primer infeksiyon fetusta ciddi sorunlara yol açar. Çalışmamızda, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Seroloji Laboratuvarı'na Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinden gönderilen gebelerde rubella ve CMV seropozitifliğinin geriye dönük araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2011 ve Aralık 2011 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Seroloji Laboratuvarına gönderilen yaşları 14-57 arasında (ortalama 29.5) 1875 gebenin serum örneklerinde rubella IgG ve IgM antikorları ve yine aynı tarihlerde gelen, yaşları 17-45 arasında (ortalama 29) olan 1847 gebenin CMV IgG ve IgM antikorları araştırıldı. Serum örnekleri ticari otomatize sistem ile test edildi.

Bulgular: 1875 gebenin 1744'ünde (%93,2) rubella IgG pozitifliği, 3'ünde (%0,2) rubella IgM pozitifliği saptandı. 1847 gebenin 1339'ında (%99) CMV IgG pozitifliği, 25'inde (%1,4) CMV IgM pozitifliği saptandı. Rubella açısından bakıldığında yaş arttıkça serum IgG düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görüldü ($p=0.006$).

Sonuç: Gebelikte primer infeksiyon geçirilmesi ile ortaya çıkabilecek sorunlar düşünüldüğünde rubella infeksiyonu açısından aşılamanın ve CMV açısından gebelik öncesi immünite durumunun belirlenmesi ve gebelik döneminde CMV bulaşının önlenmesi konusunda gebenin bilgilendirilmesinin önemi ortaya çıkmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Sitomegalovirüs, gebe, rubella.

Summary

Aim: Primary infections caused by rubella and cytomegalovirus (CMV) can lead to serious complications in pregnancy. The purpose of this study was to determine seroprevalences of the rubella virus and CMV retrospectively, from samples from pregnant women which were sent to the Ege University Hospital Medical Microbiology Laboratory.

Materials and Methods: Between January 2011 and December 2011, 1875 pregnant women (age range 14-57, mean 29.5 years) were screened for rubella antibodies and 1847 pregnant women (age range 17-45, mean 29 years) were screened for CMV antibodies. Serum samples were tested by the automated commercial ELISA system.

Results: Rubella IgG seropositivity was detected in 1744 (93.2%) and rubella IgM was detected in 3 (0.2%) of the 1875 pregnant women. For CMV, IgG seropositivity was found in 1339 (99%) and CMV IgM in 25 (1.4%) of the 1847 pregnant women. A statistically significant reduction in rubella IgG levels with an increase in age was recorded ($p=0.006$).

Conclusion: The problems that can be caused by primary CMV and rubella infections during pregnancy are serious. For prevention of rubella infections, vaccination programs should be carried out carefully. For CMV infection prevention in pregnancy, determination of the status of CMV immunity before pregnancy and informing pregnant women about preventive measures for transmission of CMV are extremely important.

Key Words: Cytomegalovirus, pregnant, rubella.

Yazışma Adresi: Fatma Kamer VARICI BALCI

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 26.10.2013 Kabul Tarihi: 14.01.2014

Giriş

Rubella ve Sitomegalovirüsün (CMV) primer infeksiyonları fetusta ciddi sorunlara yol açabilen viral etkenlerdir. Rubellanın prenatal infeksiyonlar sonucunda oluşan konjenital anomalilerin yaklaşık %2-3'ünden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Rubella infeksiyonu çocukluk çağıında genellikle döküntülerle giden, çok yüksek ateşin eşlik etmediği ve semptomların iki ya da üç gün sürdüğü hafif bir hastalık tablosu oluşturmakla beraber, konjenital rubella sendromuna yol açabilmesi nedeniyle gebelerde çok önemlidir. Kalp ve diğer kan damarları defektleri, göz lezyonları, santral sinir sistemi (SSS) defektleri, sağırılık gibi konjenital anomaliler bu sendromun bulguları arasında sayılabilir. İleri derecede prematürel, 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'tir (1). Türkiye'de Sağlık Bakanlığının uyguladığı ücretsiz rutin aşılama programı içine 2006 yılından itibaren kızamıkçık aşısı da alınmıştır (2).

Gebelikte geçirilen primer CMV infeksiyonu, yenidoğanlarda %30-%40 konjenital infeksiyona neden olmaktadır. Rekürren CMV infeksiyonu da %1'den daha az perinatal infeksiyon nedenidir ve rekürren enfeksiyonda ciddi tablolar nadiren görülür. CMV geçişi açısından en riskli dönem gebeliğin üçüncü trimesteri olmakla beraber ağır sekeller en sık birinci trimesterde görülür. Enfekte yenidoğanların büyük çoğunluğu %85-%90 klinik olarak asemptomatiktir ve daha sonrasında bunların 5-%10'unda gelişimsel bozukluklar özellikle de duyma kaybı meydana gelmektedir. Doğumla beraber semptomatik olan yenidoğanlarda sarılık, peteşi, trombositopeni, hepatosplenomegali, hepatit, büyüme geriliği, korioretinit, sağırılık, mikrosefali, serebral kalsifikasyon, mental retardasyon, nonimmün hidrops ve/veya erken ölüm görülebilir (3).

Rubella ve CMV açısından seroprevalans çalışmaları, ülkelerde bu infeksiyonların yaygınlığının belirlenmesi, özellikle risk altındaki grupların belirlenmesi ve koruyucu önlemlerin planlanması açısından önemlidir.

Çalışmamızda Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Seroloji Laboratuvarı'na Kadın Doğum polikliniğinden gönderilen gebelerde rubella ve CMV seropozitifliğinin geriye dönük araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada Ocak 2011 ve Aralık 2011 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Seroloji Laboratuvarına Kadın Doğum polikliniğinden gönderilen yaşları 14-57 arasında (yaş ortalaması 29.5) 1875 gebenin serum örneklerinden rubella IgG ve rubella IgM araştırıldı. Yine aynı tarihlerde gelen yaşları 17- 45 arasında (yaş ortalaması 29) olan 1847 gebenin CMV IgG ve IgM antikorları araştırıldı. Periferik kan örneklerinden elde edilen serumlar Architect i2000SR (Abbott, ABD) sistemi enzim immünassay test kiti ile çalışıldı. Rubella IgG için 5 IU/mL altı değerler negatif, 5-10 IU/mL arası sınır değer ve 10 IU/mL üzeri değerler pozitif olarak kabul edildi. Yine aynı sistemde CMV IgG antikorları için 6 AU/mL altındaki değerler negatif, 6 AU/mL ve üstündeki değerler pozitif kabul edildi.

CMV IgG Avidite, Architect İ2000SR (Abbott, ABD) cihazıyla enzim immünassay test kitiyle çalışıldı. CMV IgG Avidite indeksi ≥ 60 yüksek avidite kabul edildi. Rubella IgG Avidite, Chorus Rubella IgG Avidite kitiyle Chorus Trio (BMD, Belçika-Hollanda) cihazında çalışıldı. Rubella IgG Avidite indeksi ≥ 40 yüksek avidite olarak değerlendirildi.

Veri analizinde 20.0 IBM SPSS versiyonu kullanıldı. İstatistik önemlilik eşik düzeyi olarak $p < 0.05$ alındı. Çapraz tablolar oluşturularak ki kare analizi yapıldı.

Bulgular

Rubella açısından taranan 1875 gebenin 1744'ü (%93.2) IgG pozitif, 3'ü (%0.2) IgM pozitif bulundu (Tablo-1).

Tablo-1. Rubella IgG, IgM ve CMV IgG, IgM Oranlarının Sayı ve Yüzdeleri.

	RUBELLA		CMV	
	IgG (%)	IgM (%)	IgG (%)	IgM (%)
Pozitif	1744 (%93.2)	3 (%0.2)	1339 (%99)	25 (%1.4)
Negatif	79 (%4.2)	1777 (%99.6)	13 (%1)	1700 (%97.8)
Sınır Değer	48 (%2.6)	4 (%0.2)	0 (%0.0)	14 (%0.8)
Toplam	1871 (%100)	1784 (%100)	1352 (%100)	1739 (%100)
Çalışılmamış Gebeler	4	91	495	108

Tablo-2. Rubella IgG Düzeylerinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı.

IgG Düzeyi					
Yaş Grupları	10-30	31-50	51-100	101 ≤	Total
≤ 20	12 (%15.0)	15 (%18.8)	25 (%31.2)	28(%35.0)	80(%100)
21-25	56 (%16.0)	69 (%19.7)	120 (%34.2)	106 (%30.2)	351 (%100)
26-30	126 (%20.7)	112 (%18.4)	225 (%36.9)	147 (%24.1)	610 (%100)
31-35	95 (%21.3)	97 (%21.7)	143 (%32.0)	112 (%25.1)	447 (%100)
36 ≤	70 (%27.3)	59 (%23.0)	63 (%24.6)	64 (%25.0)	256 (%100)
Total	359 (%20.6)	352 (%20.2)	576 (%33.0)	457 (%26.2)	1744 (%100)

Çalışmaya alınan gebelerin 4'ünden rubella IgG, 91'inden de rubella IgM bakılmadı. Çalışmadaki gebelerin median yaşı 29, ortalaması 29.45 olup, yaş gruplarına göre beşe ayrıldı (≤20, 21-25, 26-30, 31-35, 36≤).

Rubella IgG ve sitomegalovirüs IgG seropozitiflik oranının yaşlara göre dağılımı Grafik-1'de verildi. Seropozitiflik oranları tüm yaş gruplarında yüksek değerlere sahipti. En yüksek rubella IgG seropozitifliği 21-25 yaş arasındaki grupta saptandı (%95.6) ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

Rubella serum IgG düzeylerinin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo-2'de verildi. Yaş arttıkça rubella IgG düzeyinde azalma olduğu saptandı. Yaşa göre olan bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve negatif bir korelasyon gösterdiği saptandı (p=0.006). Rubella IgG düzeyleri ≤ 20 yaş grubunda en fazla 101 IU/mL ≤ iken (%35), 21-25 yaş grubunda en fazla 51-100 IU/mL (%34.2), 26-30 yaş grubunda en fazla 51-100 IU/mL (%36.9), 31-35 yaş grubunda en fazla 51-100 IU/mL (%32.0), 36≤ yaş grubunda en fazla 10-30 IU/mL (%27.3) olarak belirlendi.

Tablo-3. Yaş Gruplarının Rubella IgG Median Değerleri ile Karşılaştırılması.

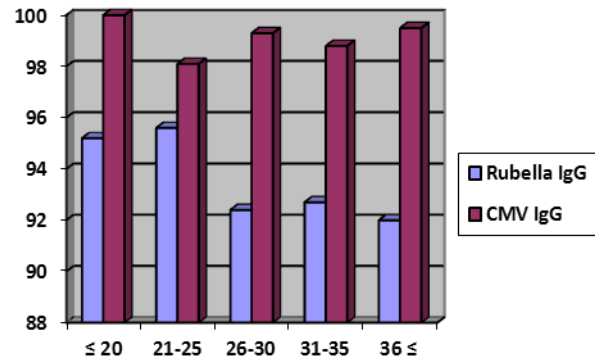
Yaş Grupları	Sayı	Rubella IgG Median (IU/mL)
≤ 20	84	73.30
21-25	369	62.25
26-30	658	58.0
31-35	483	53.3
36 ≤	281	43.70

Tablo-3'te yaş gruplarına göre median rubella IgG düzeyleri (IU/mL) görülmektedir. Rubella IgG median düzeyleri incelendiğinde yaş arttıkça median IU/mL azaldığı gözlemlendi (Tablo-3). ≤20 yaş grubunda ortalama IgG düzeyi 73.3 IU /mL, 21-25 yaş grubunda 62.2 IU/mL, 26-30 yaş grubunda 58.0 IU /mL, 31-35 yaş grubunda 53.3 IU/mL, 36≤ yaş grubunda 43.70 IU/mL olarak saptandı.

Rubella IgM 3 olguda (%0.2) pozitif, 4 olguda (%0.2) sınır değer olarak belirlendi. Rubella IgM pozitif olarak bulunan tüm olgularda avidite testi uygulandı. Avidite değeri (%80, %88, %100) yüksek olarak bulundu.

Gebelerde CMV olumluluğu açısından veriler incelendiğinde 1847 gebenin 1339'unda (%99) IgG pozitif, 25'inde (%1.4) IgM pozitif olarak saptandı (Tablo-1). CMV IgG seropozitiflik ≤20 oranının yaşlara göre dağılımı incelendiğinde en yüksek CMV IgG seropozitiflik oranının yaşları arasında olduğu (%100) ancak bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (Şekil-1).

CMV IgM pozitifliği saptanan 21 gebede CMV IgG Avidite testi yapıldı. Avidite değerleri (%76-%98) yüksek olarak belirlendi. 4 gebede avidite testi uygulanmadı.



Şekil-1. Rubella ve sitomegalovirüs IgG pozitifliklerinin yaş gruplarına göre dağılımı.

Tartışma

CMV ve rubella virüs, prenatal infeksiyonların önemli bir nedenidir. Bu infeksiyonlar önemli maternal ve fetal komplikasyon nedenidir. Rubella infeksiyonu genelde çocuklukta yaygın görülmesine rağmen, herhangi bir yaşta da görülebilir. Anti-rubella IgG seropozitifliği farklı ülkelerde yüksek oranlara sahiptir (5).

Türkiye'de farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda gebelerde rubella seropozitifliği %94.3-97.8-95.1-%93.5-

%95.1-%94.5 olarak saptanmıştır (4-6-10-12-13-15). Yine merkezimizde 2004 yılında yapılan başka bir çalışmada rubella seropozitifliği %95.9 olarak bulunmuştur (14). Çalışmamızda rubella seropozitiflik oranı %93.2 olarak saptanmış ve diğer çalışmalarla benzer olduğu görülmüştür.

On IU/mL altındaki IgG değerlerinin koruyucu olup olmadığı bilinmediğinden Dünya Sağlık Örgütü rubella IgG EIA testleri için eşik değerin ticari kitlerde 10 IU/mL'nin altında olmaması gerektiğini vurgulamaktadır (7). Antenatal rubella taraması yapan tanı laboratuvarlarında yöntemin seçimi ve koruyucu antikor düzeyinin eşik değerinin belirlenmesi zordur. Aynı ticari kitlerin kullanıldığı farklı laboratuvarlarda farklı eşik değerleri kabul edilebilmektedir. Sunulan çalışmada eşik değer 10 IU/mL, 5.5-10 IU/mL arası değerler de sınır değer olarak alınmıştır.

Akşit ve ark. (8) çalışmasında seropozitiflik oranında yaşa göre hafif bir artış olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda da yaşa göre seropozitiflik oranında anlamlı bir artış ya da azalış olmazken yaş arttıkça serum IgG IU/mL düzeylerinde bir azalma saptanmıştır. Bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda %4.2 (sınır değerler de dahil edilince %6.7) gebede rubellaya karşı koruyucu antikor olmadığı görülmüştür. Sağlık Bakanlığı aşılama şemasında kızamık, kızamıkçık, kabakulak olarak üçlü aşı şeklinde 12. ayda tek doz ve ilköğretim birinci sınıfta olmak üzere toplam iki doz uygulanmaktadır. Ayrıca Temmuz-Eylül 2009'de 33 ilde 18-35 yaş kadınlara kızamıkçık aşılama çalışmaları yapılmıştır, ancak kampanyanın yansımaları hakkında elimizde yeterli bilgi bulunmamaktadır. Çünkü çalışmamız kısıtlı bir popülasyonu içermektedir ve hastalar geriye dönük tarandığı için aşılama öyküleri sorgulanamamıştır.

Çocukluk çağında hafif seyirli infeksiyon 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 sağlanmaktadır (9).

Kaynaklar

1. Kliegman RM, Stanton BF, Geme J, Schor N, Behrman RE. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011:1075-8.
2. Robertson SE, Featherstone DA, Gacic-Dobo M. Rubella and congenital rubella syndrome: Global update. Rev Panam Salud Publica 2003;14(5):306-15.
3. Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Alford CA. The outcome of congenital CMV infection in relation to maternal antibody status. N Engl J Med 1992;326(10):663-7.
4. Uyar Y, Balci A, Akcali A, Cabar C. Prevalence of rubella and cytomegalovirus antibodies among pregnant women in northern Turkey. New Microbiol 2008;31(4):451-5.
5. Best JM, Banatvala JE. Principles and Practice of Clinical Virology. 5th ed. West Sussex: John Wiley and Sons Ltd; 2004: 427-57.

CMV, annede çoğu zaman ılımlı veya asemptomatik infeksiyon yaparken fetüste ciddi konjenital anomaliler oluşturabilir (10,11). Türkiye'de farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda gebede CMV seropozitifliği %84.3-%97.3 olarak bildirilmiştir (4, 10, 12, 13).

Bu çalışmada seropozitiflik oranı %99 olarak Türkiye'de yapılmış diğer çalışmalara benzer olarak yüksek oranda saptanmıştır. CMV IgM olumluluğu 25 gebede (%1.4) saptanmış, 21 gebede CMV IgG avidite testi uygulanmış ve avidite indeksinin %76-%98 arasında saptandığı görülmüş; elde edilen yüksek avidite oranları eski infeksiyon olarak değerlendirilmiş ve elde edilen IgM olumluluğunun yalancı pozitiflik veya reaktivasyona bağlı bir olumluluk olabileceği düşünülmüştür.

Pek çok ülkede gebelerde, CMV açısından rutin tarama önerilmemektedir. Bunun nedeni CMV IgG oranının çok yüksek olması, ticari IgM testlerinde yalancı pozitifliğin yüksek olması ve seropozitif bir gebede reaktivasyon olasılığı olarak sayılabilir.

CMV bulaşının önlenmesi için gebe ve gebe kalmayı planlayan kadınların belli kurallara uyması önerilmektedir. Gebe ve gebelik düşünen kadınlarda CMV'yi önleme stratejileri olarak şunlar sayılabilir; küçük çocukları olan veya küçük çocuklarla çalışan kadınların CMV infeksiyonu açısından riskli olduğunun ve hijyen kurallarına uymanın CMV infeksiyonu riskini azaltacağına öğretilmesi, potansiyel enfekte olabilecek atıklar (bebek bezi gibi) temasta dikkatli olunması, etrafında küçük çocuk ve immün sistemi baskılı bireyler varsa el yıkamayı alışkanlık haline getirmesi, eşyalarını paylaşmaktan kaçınması, özellikle 6 yaş altı çocukları öpmekten kaçınmasıdır. Gebelik öncesi CMV immünite durumunun belirlenmesi ve seronegatif olanların bu kurallara uyması da koruyucu önlem olabilir.

Sonuç

Gebelikte primer infeksiyon geçirilmesi ile ortaya çıkabilecek sorunlar düşünüldüğünde rubella infeksiyonu açısından etkin aşılama programlarının yürütülmesi ve CMV açısından gebelik öncesi infeksiyon durumunun belirlenmesi ve/veya CMV bulaşından korunma stratejilerinin gebeye açıklanmasının önemi ortaya çıkmaktadır.

6. Uysal A, Taner CE, Cüce M. Cytomegalovirus and rubella seroprevalence in pregnant women in Izmir/Turkey: Follow-up and results of pregnancy outcome. *Arch of Gynecol and Obstet* 2012;286(3):605-8.
7. Cutts F, Best J, Siquera MM, Engstrom K, Robertson S. Guidelines for surveillance of congenital rubella syndrome and rubella, field test version. Geneva; WHO:1999.
8. Aksit S, Timocin A, Torpculu A. Rubella immunity in pregnant Turkish women. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;66(1):33-4.
9. Mehta Nm, Thomas RM. Antenatal screening for rubella-infection or immunity? *BMJ* 2002;325(7355):90-1.
10. Karabulut A, Polat Y, Türk M, Işık Balcı Y. Evaluation of rubella, toxoplasma gondii and cytomegalovirus seroprevalences among pregnant women in Denizli province. *Turk J Med Sci* 2011;41(1):159-64.
11. 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.
12. Yılmaz M, Altındis M, Cevrioglu S, Fenkci V, Aktepe O, Sırhan E. Toxoplasma, cytomegalovirus, rubella, hepatitis B and hepatitis C seropositivity rates in pregnant women who live in Afyon region. *Medical J Kocatepe* 2004;5(1):49-53.
13. Kaleli B, Kaleli I, Aktan E, Yurdakul B, Aksit F. Gebelerde rubella ve sitomegalovirüs infeksiyonu. *Infek Derg* 1997;11(4):325-7.
14. Akıncı P, Altuğlu İ, Sertöz R, Zeytinoğlu A. İzmir'deki gebelerde rubella ve sitomegalovirüs infeksiyonu seroprevalansı. *Infek Derg* 2007;21(4):183-6.
15. Aksakal FN, Maral I, Cırak MY, Aygun R. Rubella seroprevalence among women of childbearing age residing an a rural region: Is there need for rubella vaccination in Turkey? *Jpn J Infect Dis* 2007;60(4):157-60.