

Doğurganlık Çağındaki Kadınlarda Rubella ve Sitomegalovirus Prevalansının Araştırılması

Investigation of Seroprevalence of Rubella and Cytomegalovirus in Childbearing Age's Women

Derya Sağlam¹, Fatma Mutlu Sarıgözel¹, Hatice Tuna Hörmet Öz¹, Gülhan Yağmur², Barış Derya Erçal³

¹Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji

²Istanbul Adli Tıp Kurumu Postmortem Mikrobiyoloji Laboratuvarı

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ad

Özet

GİRİŞ ve AMAÇ: Her yaş grubunda görülebilen, özellikle gebe kadınlarda intrauterin enfeksiyonlara neden olan rubella ve sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu çalışmada Ağustos 2012- Ağustos 2014 tarihleri arasında Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran 17-49 yaş aralığındaki olgularda rubella ve CMV seroprevalansının araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ağustos 2012-Ağustos 2014 tarihleri arasında 17-49 yaş arası 7913 kadına ait serum örneklerinde rubella Ig M ve Ig G ve 6815 kadına ait serum örneklerinde CMV Ig M ve Ig G sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Serum örnekleri Architect plus İ2000SR (Abbott, ABD) kemiluminesans immün assay yöntemi kullanılarak çalışılmıştır.

BULGULAR: Olguların 3955'inde (%98.18) rubella IgG ve 3243'ünde (%99.63) CMV IgG seropozitifliği görülürken; 12'sinde (%0.30) rubella IgM, 20'sinde (%0.56) CMV IgM seropozitifliği bulunmuştur. Toplam 4028 olgunun 52'inde (%1.29) rubella IgG, 3255 olgunun 12 (%0.36)'sinde CMV IgG seronegatifliği saptanmıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bu çalışmada, doğurganlık çağındaki kadınlarda rubella ve CMV seronegatifliği düşük oranda bulunmuştur. Gebelikte geçirilecek bir enfeksiyon varlığında yaşanacak sorunlar düşünüldüğünde çocukluk çağında aşılınmayan veya daha önce geçirmeyen kadınlara hamilelik öncesi rubella için tarama yapılarak aşı önerilebilir. Konjenital veya perinatal CMV enfeksiyonlarının önlenmesi için serolojik takibin yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Rubella, CMV, seroprevalans

Abstract

INTRODUCTION: The intrauterine infections causing rubella and cytomegalovirus infections, which can be seen in every age group, especially pregnant women, is a major public health problem in our country as well as the all world. The aim of this study was to investigate seroprevalence of Rubella and Cytomegalovirus in women aged 17-49 years admitted obstetric and Gynecology Clinics of Kayseri Education and Research Hospital in August 2012-August 2014.

METHODS: Between August 2012-August 2014, the results of 7913 rubella IgM, IgG and 6815 CMV IgM, IgG among women aged 17-49 years were investigated retrospectively. Serum samples were studied by Architect plus İ2000S (Abbott, USA) chemiluminescence immune assay method.

RESULTS: Rubella IgG and CMV IgG seropositivity were found in 3955 (98.18%) and 3243 (99.63%), respectively. Rubella IgM and CMV IgM seropositivity were found in 12 (0.30%) and 20 (0.56%), respectively. Rubella IgG and CMV IgG seronegativity of 4028 women were found in 52 (1.29%) and 12 (%0.36), respectively.

DISCUSSION AND CONCLUSION: In this study, rubella and cytomegalovirus seronegativity in women with childbearing age have been found at low rates. Considering of the problems due to the infection during pregnancy, antibodies to rubella should be scanned in women that not vaccinated in the childhood age or previously not have the disease, and they should be offered the vaccination. Prevention of congenital or perinatal CMV infection should be made serological follow-up.

Keywords: Rubella, CMV, seroprevalans

GİRİŞ

Gebelerde görülen enfeksiyonlar, perinatal mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerindedir. Perinatal enfeksiyonlar tüm konjenital anomalilerin %2-3'ünü

oluşturmaktadır. En sık karşılaşılan konjenital enfeksiyonlar, TORCH grubu olarak adlandırılan Toxoplasmosis, Rubella, Cytomegalovirüs ve Herpes Simplex Virüsün neden olduğu



enfeksiyonlardır. TORCH grubunda yer alan rubella ve sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları gebelerde fetusa veya doğumdan hemen sonra infanta bulaşarak ciddi sekellere neden olabilirler (1-2).

Rubella (kızamıkçık) virusu Togaviridae familyası, rubivirus genusunda bulunan, 60 nm büyüklüğünde, zarflı ve tek sarmallı RNA virusudur (2). Kızamıkçık virusu, duyarlı konağa enfekte damlacıklarla üst solunum yolları mukozasından girmekte, özellikle servikal lenf bezlerinde çoğaldıktan sonra viremi yaparak, sistemik hastalık oluşturmaktadır. Rubella aşısı ile önlenilebilir bir enfeksiyon olmasına rağmen konjenital rubellaya halen rastlanmaktadır. Gebeliğin birinci trimesterinde geçirilirse fetusta intrauterin gelişme geriliği, düşük, ölü doğum, sağırılık, katarakt, düşük doğum ağırlığı, mental retardasyon ve kalp defekti ile seyredilebilir konjenital rubella sendromu gelişebilmektedir. Konjenital rubella sendromunun önlenilebilir hastalık olması aşılamanın önemini arttırmaktadır (3).

CMV herpes virüsleri (Herpesviridae) familyasının Betaherpesvirinae alt familyasına dahil olan bir virüs cinsidir. İnsanlarda enfeksiyon etkeni olan CMV türü insan herpes virüsü 5 (Human herpesvirus 5, HHV-5) olarak da bilinmektedir. 120-200 nm çapında linner çift iplikli DNA genomu içeren kor, 162 kapsomerden oluşan ikosahedral kapsid, en dışta fosfolipitten oluşmaktadır (1). Az gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkelerde yüksek oranlarda (% 90) saptanabilen CMV konjenital enfeksiyonların ve kalıtsal olmayan sağırlığın en sık nedenidir. Gebeliğinde CMV enfeksiyonu geçiren annelerin fetuslarında döküntü, hepatosplenomegali, mikrosefali, mental retardasyon, koryoretinit ve serebral kalifikasyon görülebilmektedir (4). CMV ayrıca doğum sırasında enfekte genital sekresyon, anne kanının aspirasyonu veya anne sütünden perinatal olarak bulaşabilmekte ve bebekte latent olarak

kalabilmektedir. Bu virüs ile enfekte infantlarda, özellikle yenidoğan ve erken bebeklik döneminde ciddi CMV enfeksiyonlarına (pnömoni, myokardit, kolit, tübülointerstisyel nefrit, menenjit vb) neden olabilmektedir (1). Gebelik boyunca verilebilecek tedavi ve aşısının olmaması, özellikle erken gebelik döneminde, primer maternal enfeksiyonların yaklaşık %40'ında fetal enfeksiyon görülmesi nedeniyle önemlidir (3).

Bu çalışmada Ağustos 2012-Ağustos 2014 tarihleri arasında Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran doğurganlık çağındaki kadınlarda rubella ve CMV seroprevalansının belirlenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Bu çalışma, Ağustos 2012-Ağustos 2014 tarihleri arasında Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran 17-49 yaş arası 6815 kadına ait serum örneklerinde CMV IgM ve IgG sonuçları, 7913 kadına ait serum örneklerinde ise Rubella IgM ve IgG sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Serum örnekleri Architect plus I2000 SR (Abott, ABD) cihazında kemiluminesans immün assay yöntemi kullanılarak çalışılmıştır.

Rubella virüs IgM için <1.20 index negatif, >1.60 index pozitif; Rubella virüs IgG için <5 U/ml negatif, ≥ 10 U/ml pozitif; CMV IgM için <0.85 index negatif, ≥1 index pozitif; CMV IgG için: <6.0 AU /ml negatif, ≥6.0 AU/ml pozitif olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmada yer alan olguların 3955 (%98.18)'inde rubella IgG ve 3243 (%99.63)'ünde CMV IgG seropozitifliği görülmüşken; 12 (%0.30)'sinde rubella IgM, 20 (%0.56)'sinde CMV IgM seropozitifliği bulunmuştur. Doğurganlık yaş grubundaki kadınların Rubella-CMV IgM ve IgG antikolarlarının dağılımı Tablo l'de gösterilmiştir.



Tablo I. Doğurganlık yaş grubundaki kadınların Rubella-CMV IgM, IgG antikorlarının dağılımı

	Pozitif	%	Negatif	%	Toplam
Rubella Ig M	12	0.30	3867	99.53	3885
Rubella Ig G	3955	98.18	52	1.29	4028
CMV Ig M	20	0.56	3535	99.29	3560
CMV Ig G	3243	99.63	12	0.36	3255

TARTIŞMA

Gebe kadınlarda fetal hasara neden olan enfeksiyon etkenlerinin belirlenmesi; erken tanı ve tedavi ile rubella ve CMV'nin neden olduğu enfeksiyonların önlenmesi için oldukça önemlidir. Gebelik sırasında reaktif olan maternal enfeksiyon sonucunda, infantların yaklaşık %1'inde fetal ve perinatal enfeksiyon meydana gelmektedir. Gebeliğin ilk aylarında fetusun enfekte olması abortus ve erken doğumlara neden olabilmekte; enfeksiyonlar fetusta konjenital malformasyonlara yol açmaktadır (5).

Döküntülü hastalıkların birbiriyle karıştırılması nedeniyle erişkinlerin çoğu çocukluk çağlarında rubella enfeksiyonu geçirip geçirmediklerini tam olarak açıklayamamaktadırlar. Rubella veya rubella-benzeri hastalığı olan bir kişiyle yakın temasta bulunan gebelerin rubella açısından serolojik yöntemlerle antikor ölçümlerinin yapılması ve gebelik öncesi seronegatif olan kadınların rubellaya karşı aşılama oldukça önemlidir (6). ABD'de ve çoğu Avrupa ülkelerinde rubella virusunun sirkülasyonu engellenmiştir ve konjenital rubella sendromu elimine edilmiştir. Rubella'nın eliminasyonu ve konjenital rubella sendromunun kontrol altına alınmasındaki başarı, büyük ölçüde aşılama programlarının oluşturulmasına bağlıdır (7). Ülkemizde ise aşılama ile ilgili "Kızamıkçık Eliminasyonu ve Doğumsal Kızamıkçık Sendromu Önleme Programı" kapsamında Sağlık Bakanlığı tarafından Temmuz 2006 tarihinde kızamıkçık aşısı uygulamasına başlanmıştır. Kızamıkçık aşısı, çocukluk dönemi aşılama takvimi içerisinde ilk doz 12. ayda, ikinci dozu ilköğretim birinci sınıfta KKK (Kızamık-

Kızamıkçık-Kabakulak) üçlü aşısı olarak uygulanmaktadır (8). TORCH grubuna ait özgül antikorların bir panel olarak çalışıldığı serolojik testler hem tanı hem de gebelik döneminde enfeksiyona açık seronegatif kişilerin tespiti amacıyla tarama testi olarak da kullanılabilir. Bu nedenle bir toplumda antenatal bakım sisteminde TORCH taramasının gerekli olup olmadığına karar verebilmek için o toplumda doğurganlık çağındaki kadınlarda seronegatiflik oranlarının bilinmesi gerekir (9).

Ülkemizde 1999 ve 2004 yıllarında yapılan iki çalışmada doğurganlık çağındaki kadınların %10-20'sinin rubella enfeksiyonuna duyarlı olduğu bulunmuştur. Bu yüksek seronegatiflik oranının ise rutinde aktif immünizasyonun yeterli oranda yapılmamasına bağlıdır (10,11). Türkiye'de 2004 yılından sonra yapılan çalışmalarda doğurganlık çağındaki kadınlarda rubella IgG seropozitiflik oranı %99.5-89.5 olarak bulunmuştur (12-21). Rubella seropozitifliğinin ergenlik yaş grubunda incelendiği iki farklı çalışmada ise oranlar %85.5 ve %93.5 olarak bulunmuştur (20). Yapılan çalışmalarda rubella IgM pozitifliği %0.2-1.7 arasında değişkenlik göstermektedir (15, 16, 18, 23, 24)

Rubella IgG seropozitiflik oranları, doğurganlık yaş grubundaki kadınlarda ülkeden ülkeye belirgin farklılıklar göstermektedir. Taiwan'da doğurganlık yaş grubunda %80.65, Fildişi Sahil'inde %59.4, Kuveyt'te %94.5 ve Avusturalya'da %97.5 seropozitiflik oranları bildirilmiştir (22). Bu çalışmada ise rubella IgG seropozitifliği %98.18 iken yine koruyucu antikor negatifliği %1.29 değeri ile ülkemiz verileri ile benzer değerler olduğu görülmüştür. Rubella IgM seropozitiflik oranı ise %0.30 olarak bulunmuştur.

Konjenital CMV enfeksiyonlarının riskleri ve CMV enfeksiyonlarının geçiş yollarının bilinmesi ve bu konuda kişilerin eğitilerek



gerekli önlemlerin alınması oldukça önemlidir. Yaşamın ilk yılında görülen CMV enfeksiyonlarının çoğunun kaynağının anneden bebeğe geçiş olduğu bilinmektedir (1). Primer maternal CMV enfeksiyonu, her 300 gebeden birinde ortaya çıkmakta ve her 1000 infanttın birini etkilemektedir. Bu olguların da %40'ı fetal enfeksiyonla sonuçlanmaktadır. Fetal hasar erken gebelikte çok daha sıktır. Konjenital olarak enfekte birçok infant, doğumda normal görünümde olmasına rağmen sağırılık ve hafif zihinsel gerilik gibi uzun sürede ortaya çıkan sekellerin görülme sıklığı % 40'ın üzerindedir. Semptomatik olan büyüme geriliği, mikrosefali, intrakranial kalsifikasyon, trombositopeni ve hepatit gibi hastalıklar nadirdir (25).

CMV IgM pozitifliği ile primer enfeksiyondan şüphelenilmektedir. Çapraz reaksiyonlar, geçirilmiş primer enfeksiyondan sonra viral reaktivasyon veya IgM pozitifliğinin düşük düzeyde devam etmesinden dolayı yanlış pozitif CMV IgM sonuçlarına sık rastlanmaktadır. Gebelerde, primer enfeksiyonun serolojik yöntemlerle tespit edilmesi için özgül IgG sonucunun negatiften pozitive değişmesinin (serokonversiyonun) gösterilmesi gerekir. Serokonversiyon gösterilemiyorsa maternal enfeksiyon tanısı için en iyi yöntem anti-CMV IgG avidite testidir (25). Non-invazif testlerin yanı sıra invazif testlerin de kullanıma girmesine karşın tanıdaki güçlükler aşılamamıştır. Bu nedenle gebelik öncesi serolojik profilin bilinmesi önemlidir (19). Ülkemizde doğurmuş yaş grubundaki kadınlarda ve gebelerde yapılan farklı çalışmalarda CMV IgG seropozitifliği % 80.3-99.5, CMV IgM seropozitifliği %0.7-1.7 arasında değişen oranlarda olduğu görülmüştür (14-16,18,24,25,26). Ağca'nın (19) çalışmasında doğurmuş yaş grubundaki kadınların, CMV'ye karşı %1.1'inde koruyucu antikor olmadığı belirlenmiştir. Bu çalışmada ise CMV IgG

seropozitifliği %99.63 bulunurken, %0.56 CMV IgM seropozitifliği ile ülkemiz verileri ile benzer değerler olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, doğurganlık çağında enfeksiyon geçirme riski taşıyan kadınlarda rubella ve CMV seronegatifliği düşük oranda bulunmuştur. Ancak, gebelikte primer enfeksiyon geçirilmesi ile ortaya çıkabilecek sorunların önlenmesi açısından gebelik öncesi rubella taraması yapılarak aşılanmanın sağlanması gerekmektedir. CMV açısından ise gebelik öncesi immünitinin belirlenmesi ile doğum sırasında ve perinatal dönemde CMV bulaşının önlenmesi konusunda doğurganlık yaş grubundaki kadınların bilgilendirilmesinin önemi ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Richard LH. Human Cytomegalovirus. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, ed. Manual of Clinical Microbiology, 10th ed. Washington DC: ASM Press, 2007: 1549-1559.
- 2- Bellini WJ, Icenogle JP. (çeviren:Alper Akçalı). Kızamık ve Kızamıkçık virüsleri. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. (çeviri editörü: Ahmet Başustaoğlu) Manuel of Clinical Microbiology. 9. Baskı. Cilt:2. Ankara: Atlas Kitapçılık, 2009: 1378-88.
- 3- Outbreak news. WHO Weekly Epidemiological Record 2000; 75(19): 161-72. Ulaşılabileceği adres: <http://www.who.int/docstore/wer/pdf/2000/wer7520.pdf>
- 4- Gwendolyn L Gilbert. Infections in pregnant women. The Medical Journal of Australia 2002; 176(5): 229-36.
- 5- Kılıçturgay K. Toksoplazmozis. In: Öbek A, ed. İç Hastalıkları. 4.Baskı. Bursa Güneş Kitabevi, 1990; 179-181.
- 6- Ender G. Torch ve gebelik: prenatal tanı ve tedavi. Aydın K.(ed) İstanbul Perspektif Basımevi, 1992; 242- 273.
- 7- Banatvala JE, Brown DW. Rubella. Lancet. 2004; 363 (9415): 1127-37.



- 8- Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Genişletilmiş Bağışıklama Programı Daimi Genelgesi. 2008/14 (6111). Ulaşılabileceği adres: <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-3929/genisletilmis-bagisiklama-programi-genelgesi.html>
- 9- Poyraz O, Özçelik S. Düşük, ölü doğum veya erken doğum yapan kadınlarda TORCH etkenlerine karşı oluşan antikorların araştırılması. C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 1995; 17: 82-5.
- 10- Aksit S, Egemen A, Ozacar T, Kurugol Z, Keskinoglu P, Tasbakan M, Caglayan S. Rubella seroprevalence in an unvaccinated population in Izmir: recommendations for rubella vaccination in Turkey. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(7): 577-80.
- 11- Cengiz SA, Cengiz L, Us E, Cengiz AT. Doğurganlık çağındaki kızlarda ve kadınlarda Rubella IgG ve IgM'nin ELISA ile araştırılması. *Van Tıp Dergisi* 2004;11 (4): 137-140.
- 12- Şener K, Kılıç A, Güney Ç, Açikel CH, Gül HC, Başustaoğlu AC. Genişletilmiş Bağışıklama Programı Öncesi Rubella (Kızamıkçık) Seroprevalansı. *Prev. Med Bull.* 2007; 6(5) 371-374.
- 13- Kutlu R, Çivi S, Aslan R. Measles, Rubella, Mumps and Hepatitis B Seroprevalence among the Female Medical Students. *TAF Prev. Med Bull* 2011; 10(5): 549-556.
- 14- 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.
- 15- Efe Ş, Kurdoğlu Z, Korkmaz G. Van yöresindeki gebelerde sitomegalovirüs, rubella ve toksoplazma antikorlarının seroprevalansı. *Van Tıp Derg* 2009; 16: 6-9.
- 16- Toklu DG. Gebelerde toksoplazma, rubella virus ve sitomegalovirüs'a karşı oluşan antikorların sıklığı. *J Clin Anal Med* 2013; 4: 38-40.
- 17- Köksal İ, Ustaçelebi Ş. Doğurganlık yaşındaki kadınlarda kızamıkçık seropozitiflik oranının hemaglutinasyon önlenim ve Elisa IgG yöntemleri ile saptanması ve kıyaslanması. *Van Tıp Dergisi* 2004; 11 (4): 137-140.
- 18- Tamer GS, Dunder 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.
- 19- Ağca H. Doğurganlık Çağındaki Kadınlarda Rubella ve Sitomegalovirus Antikorlarının Araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2011; 41(1): 15-17.
- 20- Dilli D, Dallar Y, Önde U, Doğan F, Yağcı S. Ergenlerde kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği seroprevalansı. *Çocuk Dergisi* 2008; 8: 172-8.
- 21- 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: 159-164.
- 22- Yuan C, Ng HT, Hu MM, Liu WT. Seroepidemiologic study of rubella in selected Chinese females. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1989; 43(2): 85-8.
- 23- Varol FG, Sayın C, Soysüren S. Trakya yöresinde antenatal bakım alan gebelerde toxoplasma gondi antikor seroprevalansı. *J Turk Soc Obstet Gynecol* 2011; 8: 93-99.
- 24- Uyar Y, Alcı A, Akçalı A, Cabar C. Prevalance of rubella and cytomegalovirus antibodies among pregnant women in northern Turkey. *New Microbiol* 2008; 31: 451-455.
- 25- Malm G, Engman ML. Congenital cytomegalovirus infections. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12: 154-9.
- 26- Ocak S, Zeteroğlu S, Özer C, Dolapçioğlu K, Güngören A. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in Southern Turkey. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 231-234.

