

## **Serolojik Rubella Enfeksiyonunda Avidite Testinin Klinik Değeri: Olgu Sunumu<sup>[\*]</sup>**

*The Clinical Value of Avidity Test in the Management of Serologic Rubella Infection: A Case Report*

N. Cenk SAYIN, Nefise AHMET, Füsün G. VAROL

**Başvuru tarihi / Submitted:** 25.07.2006 **Kabul tarihi / Accepted:** 05.10.2006

Yirmi sekiz yaşında gebe hastanın ilk başvurusunda ve gebeliğin 11, 13, 30 ve 36. haftalarında rubella IgM ve IgG testleri pozitif çıktı. Rubella avidite testinin yüksek titreli değer göstermesi üzerine hastanın gebeliği takibe alınarak sağlıklı bir bebek doğurması sağlandı. Rubella enfeksiyonu asemptomatik olabilir ve re-enfeksiyon da subklinik seyir gösterebilir. Rubella antikor titrelerinin tüm gebelik boyunca seyri dikkate alındığında tanıya varmak kolaydır. Kritik nokta hastanın ilk gelişindeki sonuçlarına göre hastalığın durumunu ayırt ederek karar verebilmektir. Avidite testi, bu tip sonuçlar alındığında hasta yönetiminde bize yol gösterecektir.

**Anahtar Sözcükler:** Enfeksiyöz gebelik komplikasyonu; rubella/tanı.

A 28-year-old pregnant woman presented with positive rubella IgM and IgG antibodies at initial admission and at the 11th, 13th, 30th and 36th weeks of gestation. Rubella avidity test revealed high titers and the patient was followed-up to ensure birth of a healthy infant. Rubella infection may be asymptomatic and re-infection may demonstrate a subclinical course. It is easy to make the diagnosis of rubella by following the antibody titers during pregnancy. The critical point in such patients is to differentiate the condition of disease at admission and decide accordingly. Avidity test may be a useful method for the management of such patients.

**Key Words:** Pregnancy complications, infectious; rubella/diagnosis.

Rubella togavirüslerin neden olduğu, dünyada endemik bulunan, yüksek bulaşıcılık oranlı bir hastalıktır ve toplumsal açıdan en önemli etkisi teratojenitedir.<sup>[1]</sup> Çocuklarda ve sağlıklı erişkinlerde nadir olarak komplikasyonla seyreden rubella enfeksiyonu gebelikte geçirilirse ciddi fetal anomalilere neden olur. Gebeliğin ilk 12 haftasında, özellikle ilk sekiz haftasında, primer rubella enfeksiyonu %90-100 oranında fetal

enfeksiyona yol açar ve fetüslerin yaklaşık %100'ünde majör klinik malformasyonlar gelişir.<sup>[2]</sup> Kalp, görme ve işitme fonksiyonunu etkileyen bu defektler "doğuştan rubella sendromu"nu oluşturur.<sup>[3]</sup>

Rubella enfeksiyonunun klinik tanısı güvenli olmadığı için serolojik testlere ihtiyaç vardır ve rubellaya özgü IgM pozitifliği ile tanı konu-

\*Perinatal Tıp Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur (1-5 Ekim 2005, Kuşadası).

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı (Sayın, Doç. Dr.; Ahmet, Asist. Dr.; Varol, Prof. Dr.).

İletişim adresi: Dr. N. Cenk Sayın, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 22030 Edirne.

Tel: 0284 - 235 76 42 Faks: 0284 - 235 27 30 e-posta: ncsayin@yahoo.com

©Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. Ekin Tıbbi Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.

©Medical Journal of Trakya University. Published by Ekin Medical Publishing. All rights reserved.

lur.<sup>[3,4]</sup> Akut enfeksiyonun göstergesi olan IgM antikorları primer enfeksiyon veya aşı ile immunizasyon sonrası pozitifleşerek enfeksiyondan sonra uzun süre pozitif kalabilir veya başka viral-otoimmün hastalıklarda çapraz reaksiyon nedeniyle pozitif saptanabilir. Rubellanın ciddi anatomik ve fonksiyonel anomalilere yol açtığı göz önünde bulundurulduğunda, serolojik tablonun ortaya konulması gebeliğin devamı veya sonlandırılması kararı açısından hayati önem taşımaktadır.

Bu çalışmada gebelik sırasında rubella antikor testleri pozitif çıkan ve gebeliğinin devamına karar verilen bir hasta sunuldu.

### OLGU SUNUMU

Polikliniğimize ilk kez gebeliğinin 8. haftasında rutin kontrol amacıyla başvuran, 28 yaşında yoğun bakım hemşiresi primigravid hastanın rutin kontrollerinde, ELISA yöntemiyle bakılan rubella IgM 1.35 IU/ml ve IgG 123.9 IU/ml düzeyleri ile pozitif olarak saptandı (AxSYM, Abbott Laboratories, USA) (normal değerler IgM: 0-0.6 IU/ml, IgG: 0-5 IU/ml). Hasta yaklaşık son beş yıl içerisinde döküntülü hastalık geçirmediğini ifade etti, ayrıca döküntülü hastalıklı çocuk veya erişkinle temas öyküsü, rubella aşısı öyküsü de yoktu. Diğer yandan çocukluk çağında rubella enfeksiyonu geçirdiğine dair öyküsü yoktu. Yapılan rubella avidite testi yüksek titre (%84) verdi (Enzygnost® Dade-Behring, Marburg, Germany). Bunun üzerine, hasta bilgilendirilerek gebeliğinin devamına birlikte karar verildi. İzlemede gebeliğin 11, 13, 30 ve 36. haftalarında rubella IgM ve IgG testleri sürekli olarak pozitif seyretti ve bir artış saptandı. Rubella IgM antikorları gebelik boyunca devamlı düşük titrede, IgG antikorları ise sürekli yüksek titrede pozitif kaldı (Tablo 1). Takibe alınan hasta 30. gebelik haftasına kadar aylık, 36. haftaya kadar 2 haftalık, sonrasında doğuma kadar haftalık kontrollerle izlendi. Her kontrolde ultrasonografi uygulanarak fetal biyometri yanı sıra kraniyal, hepatik, renal veya plasental kalsifikasyon varlığı araştırıldı, fakat bu yönde bir bulguya rastlanmadı. Hastanın 40. gebelik haftasında 3580 gr ağırlığında sağlıklı bir erkek bebek doğurması sağlandı. Bebeğe herhangi bir

malformasyon veya deformite izlenmedi. Kor-don kanında rubella IgM (-) (0.036 IU/ml) ve IgG (+) (88 IU/ml) bulunması üzerine bebekte aktif bir enfeksiyon varlığı tamamen dışlanarak şifa ile taburcu edildi.

Bebekte doğum sonrası 16. ayda nörolojik ve gelişimsel herhangi bir anomali veya döküntülü hastalık yönünde bir bulguya rastlanmadı.

### TARTIŞMA

Gebelikte oluşan doğuştan rubella sendromunda fetal katarakt, glokom, mikroftalmi gibi göz; patent duktus arteriosus, septal defektler ve pulmoner stenoz gibi kalp hastalıkları; sensörinöral sağırılık, fetal büyüme geriliği, trombositopeni, anemi, hepatosplenomegali, hepatit, sarılık, kronik diffüz interstisyel pnömoni, osseöz değişiklikler ve kromozomal anomaliler görülür.<sup>[5]</sup> Geçirilen fetal enfeksiyonun organogenezde önemli hücrelerin nekroz, apoptoz ve bölünme hatalarına neden olup malformasyona yol açtığı düşünülmektedir ve doğuştan malformasyon riski 17. haftadan sonra düşüktür.<sup>[1,6]</sup> Hastamızda enfeksiyona bağlı fetal malformasyonlardan hiçbiri gelişmediği gibi 50-90. persantiller arası doğum ağırlığında bir bebek dünyaya getirilmiştir.

Rubella enfeksiyonu tanısı gebe olmayanlarda döküntü varlığı ve serolojik testlerin pozitifliği ile oldukça kolayken, gebelikte serolojik ve klinik tablonun değerlendirilmesinde sorunlar olabilir. Bazı yazarlar tarafından döküntü veya döküntülü hastalığı olan kişilerle temas öyküsü olmadıkça, değerlendirmede yapılacak hatalardan dolayı, rubella taraması yapılmaması gerektiği öne sürülmüştür.<sup>[7]</sup>

**Tablo 1. Hastanın ilk başvuru ve gebelik takiplerinde rubella antikor titreleri seyri**

Gebelik haftası	Rubella IgM (IU/ml)	Rubella IgG (IU/ml)
8. hafta	1.35	123.9
11. hafta	1.53	120
13. hafta	1.39	131
30. hafta	1.5	85.6
36. hafta	1.42	90

Serolojik özellikleri saptanabilen rubella asemptomatik olarak seyredebilir.<sup>[4,8]</sup> Hastamızda döküntülü hastalıklı kişiyle temas öyküsü olmasa da kendisinin yoğun bakım hemşiresi olması enfeksiyon açısından risk altında olduğunu düşündürmektedir ve sadece klinik bulgular bu tip hastalarda tanı açısından yetersiz kalır. Akut rubella enfeksiyonunun tanısında tercih edilecek test spesifik IgM'dir.<sup>[8,9]</sup> IgM antikoru döküntünün gerilediği dönemde pozitifleşir.<sup>[6]</sup> Primer rubella enfeksiyonunun serolojik tablosu IgM antikoru varlığı ve IgG antikoru serokonversiyonu ile karakterizedir.<sup>[8]</sup> İmmün cevabın başında (akut dönem) IgG antikoru virüsün multivalent antijenine bağlanma gücü (aviditesi) düşüktür. Avidite 2-4. ayda artar ve sonrasında IgG antikoru antijene bağlanma aviditesi yüksektir. Dolayısıyla IgG antikoru aviditesi akut ve eski enfeksiyonu ayırt edebilir. Düşük avidite %30-40, yüksek avidite %60 düzeyinde saptanmıştır.<sup>[4]</sup> Pozitif IgM antikoru düşük aviditeli IgG antikoru ile birlikte olması son altı hafta içerisinde geçirilmiş primer rubella enfeksiyonunun belirteçidir. Diğer taraftan pozitif IgM ile >%60 IgG avidite indeksi 13 haftadan eski enfeksiyonu gösterir. Hastamızın avidite testi sonucu %84 olarak eski enfeksiyon lehine bulunmuştur.

Primer enfeksiyon veya aşı ile immünizasyon sonrası, özellikle IgG antikoru 10 IU/ml altında olanlarda rubella re-enfeksiyonu gelişmesi mümkündür.<sup>[9]</sup> Rubella re-enfeksiyonu genellikle subklinik seyrederek ancak döküntü de ortaya çıkabilir. Döküntü vireminin göstergesidir ve fetüse zarar verebilir.<sup>[4]</sup> Re-enfeksiyonda IgM antikoru düşük titrede pozitif ve var olan IgG antikoru titresinde anlamlı yükselme gözlenir.<sup>[9]</sup> Re-enfeksiyon sonrası fetal enfeksiyonun gelişmeyeceği öne sürülmüş olsa da %30 oranında fetal enfeksiyonla karşılaşılacağı bildirilmiştir.<sup>[10,11]</sup> Rubella re-enfeksiyonunda yüksek IgG avidite indeksi tipiktir ve bu test ayırıcı tanıda kullanılır.<sup>[12]</sup> Hastamızda IgM antikoru tüm gebelik boyunca pozitif olsa da IgG titresinde artış olmamış ve tüm gebelik boyunca plato değerler izlenmiştir. Bu nedenle geçirilmiş primer enfeksiyon öyküsü olmasa da re-enfeksiyon şüphesi IgG titresinde anlamlı değişiklik-

ler görülmediğinden ortadan kalkmıştır. Burada antikoru titrelerinin tüm gebelik boyunca seyri dikkate alındığında tanıya varmak kolaydır. Kritik nokta hastanın ilk gelişindeki sonuçlarına göre karar verebilmektir. İşte bu konuda avidite testi hastanın yönetiminde bize yol gösterecektir.

Rubellaya bağlı görülebilen doğuştan enfeksiyon sağırılık, insüline bağımlı diyabet ve mental retardasyona yol açabilir. İnsüline bağımlı diyabet geç ergen ve hatta erişkin çağda ortaya çıkabilir. Ayrıca bazı infantlarda 3-12. ayda döküntü, persistan diyare ve pnömoni gelişip ölümcül seyredebilir. Kalp defektleri (patent duktus, ventriküler septal defekt, pulmoner stenoz), göz defektleri (retinopati, katarakt, mikroftalmi, glokom, ağır miyopi), santral sinir sistemi defektleri (mikrosefali, psikomotor gerilik) ise kalıcı olan defektlerdir.<sup>[3,13]</sup> Hastamızın bebeğinde doğum sonrası 16. ayda nörolojik ve gelişimsel herhangi bir anomali veya döküntülü hastalık yönünde bir bulguya rastlanmadı.

Primer enfeksiyon veya re-enfeksiyon sonrası IgM reaktifliği uzun süre devam edebilir.<sup>[14]</sup> Rubella IgM'nin, doğal enfeksiyondan, aşılardan veya asemptomatik enfeksiyondan sonra bir yıl veya daha uzun süre persiste edebilmesi nedeniyle serolojik testlerin pozitifliği ile ilk kez gebelik sırasında karşılaşılabılır. Ayrıca IgM antikoru parvovirüs B19 veya Epstein-Barr virüsü gibi viral enfeksiyonlarda parvovirüs B19 IgM ve EBV IgM pozitifliği ya da otoimmün hastalıklarda romatoid faktör pozitifliğinin verdiği çapraz reaksiyon nedeniyle pozitif bulunabilir.<sup>[4]</sup> Hastamızın kliniği ve diğer laboratuvar incelemeleri eşlik edebilecek viral bir enfeksiyonu veya otoimmün etyolojiyi düşündürmemiştir. IgM antikoru arka arkaya alınan kan örneklerinde ilk inceleme ile aynı konsantrasyonda pozitif seyrettiği durumlarda persistans söz konusudur.<sup>[12]</sup> Bildiğimiz kadarıyla şu ana kadar rubella IgM persistansının doğuştan rubella enfeksiyonu riski ile ilişkilendiren bir çalışma bildirilmemiştir. Bu nedenle rubella IgM ve yüksek titrede de olsa rubella IgG pozitifliği saptanarak tüm gebelik boyunca persiste kalan kişilerde olası riskler tartışılarak avidite testinin ya-

pılması klinik yönetimde oldukça önemli görünmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Lee JY, Bowden DS. Rubella virus replication and links to teratogenicity. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:571-87.
2. Gilbert GL, Rubella. In: Gilbert GL, editor. *Infectious disease in pregnancy and the newborn infant*. 2nd ed. Switzerland: Harwood Academic Publishers; 1997. p. 23-62.
3. Madazlı R. Fetusa etkili enfeksiyon hastalıkları. In: Madazlı R, editör. *Prenatal danışma ve gebeliğin yönetimi*. İstanbul: Scala yayıncılık; 2000. s. 65-84.
4. Bottiger B, Jensen IP. Maturation of rubella IgG avidity over time after acute rubella infection. *Clin Diagn Virol* 1997;8:105-11.
5. Cunningham FG, Gant NF, Levone JK, Gilstrap LC III, Hauth JC, Wenstrom KD. *Perinatal care*. In: *Williams obstetrics*. 21st ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001. p. 1461-83.
6. Coulter C, Wood R, Robson J. Rubella infection in pregnancy. *Commun Dis Intell* 1999;23:93-6.
7. Best JM, O'Shea S, Tipples G, Davies N, Al-Khusaiby SM, Krause A, et al. Interpretation of rubella serology in pregnancy-pitfalls and problems. *BMJ* 2002; 325:147-8.
8. Control and prevention of rubella: evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome. *MMWR Recomm Rep* 2001;50(RR-12):1-23.
9. Laboratory diagnosis of rubella infections. Available from: Congenital infections slide set: <http://virology-online.com/viruses/Rubella> 5.htm.
10. Morgan-Capner P, Hodgson J, Hambling MH, Dulake C, Coleman TJ, Boswell PA, et al. Detection of rubella-specific IgM in subclinical rubella reinfection in pregnancy. *Lancet* 1985;1:244-6.
11. Morgan-Capner P, Miller E, Vurdien JE, Ramsay ME. Outcome of pregnancy after maternal reinfection with rubella. *CDR (Lond Engl Rev)* 1991;1:R57-9.
12. Aboudy Y, Barnea B, Yosef L, Frank T, Mendelson E. Clinical rubella reinfection during pregnancy in a previously vaccinated woman. *J Infect* 2000;41:187-9.
13. Laboratory diagnosis of rubella infections. Available from: Congenital infections slide set: <http://virology-online.com/viruses/Rubella> 5.htm.
14. Thomas HI, Morgan-Capner P, Roberts A, Hesketh L. Persistent rubella-specific IgM reactivity in the absence of recent primary rubella and rubella reinfection. *J Med Virol* 1992;36:188-92.