

## **ÖLÜ VEYA ANOMALİLİ BEBEK DOĞUMU YAPAN ANNE SERUMU İLE KORDON SERUMUNDA, RUBELLA İgG'NİN, ELİSA İLE ARAŞTIRILMASI VE RUBELLA RISK GRUBUNUN BELİRLENMESİ**

**A. TEVFİK CENGİZ \* , LÜGEN CENGİZ \*\* , MEHMET KIYAN \*\*\*  
FADIL KARA \*\*\*\* , M. ŞAHİN UĞUREL \*\*\*\*\* , HAKAN LEBLEBİCİOĞLU \*\*\*\*\***

**Anahtar sözcükler:** Anomali , Kordon, Elisa, Rubella IgG

**Key Words:** Anomaly , Cord, Elisa, Rubella IgG

### **ÖZET**

Bu çalışmamızda 18-40 yaş grubunda 102 olgu incelenmiş ve anne serumunda Rubella IgG 85 olguda pozitif (%83.33) ve 17 olguda negatif (16.67) bulunmuş, bu 17 olgunun rubella risk grubunda olduğu gözlenmiştir. Anne ve kordon serumunun birlikte incelenebildiği olgu sayısı 76 olup, anti-rubella IgG 64 olguda pozitifken kordon serumunda 54 olguda pozitif (%84.37), 10 olguda negatif (%15.63) bulunmuştur. Anne-kordon serumunda 12 olguda rubella IgG negatif sonuç vermiştir. Bu bulgularımızla kordon serumu anti-rubella IgG negatifliği 22 olgu (%28.95) anti-rubella IgG pozitifliği 54 olgu (%71.05) oranlarını vermiştir. Rubella IgG negatif olup, risk grubu içinde yer alan 12 olguda anensefali, ansefalosel, immatürite-prematürite, kalp atrezisi, yüksek damak anomalileri ile birlikte intrauterin ölüm gözlenmiştir. Sadece anne serumunun incelenebildiği olgulardan 5'inde rubella IgG seronegativitesi gözlenmiş bu annelerin bebeklerinde de çeşitli anomalilerin varlığı not edilmiştir.

Bu veriler konjenital rubella sendromu (KRS) günümüzde de önemini koruduğunu tüm TORCH etkenleriyle birlikte rubella spesifik İgM ölçümlerinin gereğini göstermekte, anne-çocuk sağlığı yönünden gerekli önlemlerin zamanında alınması gereğini yansıtmaktadır.

\* A.Ü. Tıp fakültesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Prof. Dr.

\*\* A. Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Prof. Dr.

\*\*\* A. Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.

\*\*\*\* Sağlık Bakanlığı Zübeyde Hanım Doğum Evi, Uzman

\*\*\*\*\* A.U. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Arş. Gör.

\*\*\*\*\* Sağlık Bakanlığı Ankara Hastanesi, Arş. Gör.

## SUMMARY

### DETECTION WITH ELISA OF RUBELLA-SPECIFIC IgG IN MATERNAL AND CORD SERA OF STILL OR ANOMALOUS BIRTH CASES AND DETERMINATION OF RUBELLA RISK GROUP.

In this study, from 102 cases belonging to 18-40 age group, 85 cases (83.33%) have been found seropositive for rubella specific IgG. Whereas the remaining 15 cases (16.67%) seronegative for rubella-specific IgG have been accepted as rubella-sensitive risk group. Maternal and cord sera could have been studied in pairs for 76 of those 102 cases and 64 of the mothers have been found anti-rubella IgG positive, for 54 (84.37%) of which cord-sera have also been positive. Twelve pairs of sera been negative for both the mothers and the cords. With these findings, cord serum anti-rubella IgG has been negative in 22 cases (28.95 %) and positive in 54 cases (71.05 %). In anti-rubella IgG negative 12 babies born from rubella-sensitive mothers, pathological conditions such as encephalocele, anencephaly, shortening of cardiac myofibrils, immaturity, prematurity and still birth have been observed. In anti-rubella IgG negative 10 babies born from rubella IgG positive mothers, microcephaly, cardiac atresia, hard palate anomalies and intrauterine death have been observed. Five of the cases in which only the maternal sera have been available for the study, rubella-specific IgG has been found negative while their babies have revealed several anomalies.

Ongoing importance of congenital rubella syndrome (CRS) and the necessity of rubella specific IgM detection together with the other TORCH agents are obvious by these findings, which reflect the need for taking preventive measures from maternal-child health point of view.

## GİRİŞ

Rubella seronegatif kadınlar, gebelikleri sırasında risk grubunu oluşturmaktadır. Bu konu ile ilgili çalışmalar, reproduktif çağıdaki kadınların %10-15'inin rubella seronegatif olduğuna işaret etmektedir (1,2,3,4,5) Kızamıkçığın doğurganlık yaş grubunda %80-90 oranlarında seropozitiflikle seyreden bir infeksiyon olduğu bildirilmiştir (6,2) Söyletir ve ark (7) doğurganlık yaş grubunda bulunan 548 kadından 496'sında (%90.51) anti-rubella IgG varlığını göstermişler ve 52 olguda (%9.49) seronegativite saptamışlardır. Rubella seropozitifliği ile ilgili olarak Ustaçelebi ve ark (8,5) %89.8 ve %93 Rota ve ark (9) %85.07 oranlarını vermişlerdir.

Kızamıkçığın, özellikle, gebeliğin ilk trimestr'inde konjenital infeksiyon geliştirme riskinin, oldukça fazla olduğu açıklanmıştır (1,10,11,12). Konjenital rubella sendromu (KRS) çokdeğişik klinik tablolar yapmakta ve gebelik, fötüsün spontan abortusu veya ölü doğumu ile sonlanabilmektedir. Bu arada çeşitli malformasyonlar da ortaya çıkabilmektedir (13,14,15,16) Bizim bu çalışmamızda gelişme geriliği veya organ anomalisi olan veya ölü olarak doğan bebeklerle anneleri üzerinde yürütülmüş, patolojik rubella serolojisi, Elisa ile incelenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma A.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı'na, Sağlık Bakanlığı Zübeyde Hanım Doğum Evi'ne başvuran, gebelikleri ölü veya anomalili bebek doğumu ile sonlanan bir grup anne serumu ile kordon serumlarında yürütülmüştür.

Bu araştırma sırasında annenin yaşı, bebekteki anomali tipi ile diğer bulgular not edilmiş, anne-kordon serumları elde edilerek EL 9 Microplate Reader ve model EI 402 Automated Washer'den oluşan Elisa aletinde Virgo Rubella Elisa (Electro-Nucleonics, 1nc. Columbia MD) test kitleri kullanılarak, anti Rubella IgG antikorları aranmıştır (17,18,19,5,20,21).

## BULGULAR

Bu çalışmamızda 18-40 yaş grubunda 102 olgu incelenmiş ve yaş grubu dağılımına göre anti-rubella IgG dağılımı Tablo-1'de verilmiştir.

**Tablo-1: Anne serumu Rubella IgG antikorlarının yaş grubuna dağılımı**

Yaş Gurubu	Rubella IgG		Toplam
	Pozitif	Negatif	
18-20	12	4	16
21-25	30	6	36
26-30	29	3	32
31-35	12	3	15
36-40	2	1	3
<b>Toplam</b>	<b>85</b>	<b>17</b>	<b>102</b>

Bu tabloda görüldüğü üzere anne serumunda Rubella IgG 85 olguda pozitif (%83.33) ve 17 olguda negatif (%16.67) bulunmuş, bu 17 olgunun Rubella risk : grubunda olduğu gözlenmiştir. Anne-kordon serum Rubella IgG bulguları ise Tablo-2 de verilmiştir.

**Tablo-2: Anne-kordon serumunda Rubella IgG antikorlarının dağılımı.**

Anne serumu Rubella IgG	Kordon serumu Rubella IgG		Toplam
	Pozitif	Negatif	
Pozitif	54	10	64
Negatif	-	12	12
<b>Toplam</b>	<b>54</b>	<b>22</b>	<b>76</b>

Bu tabloda görüldüğü üzere anne serumunda anti-Rubella IgG 64 olguda pozitifken, kordon serumunda 54 olguda pozitif (%84.37), 10 olguda negatif (15.63) bulunmuştur. Anne-kordon serumunda Rubella IgG 12 olguda negatif sonuç vermiş-

tir. Bu bulgularımızla kordon serumu anti-rubella IgG negatifliği 22 olgu (%28.95) ve anti Rubella IgG pozitifliği 54 olgu (%71.05) oranlarını vermiştir.

Çalışma konumuzun temelini patolojik gebelikler ve bu sonuçların Rubella IgG seronegatifliği ile ilgisinin belirlenmesi oluşturduğundan, (gebelik sonuçları ve anti-rubella IgG için) Tablo-3 düzenlenmiştir. Bu Tablo verileri, bir bebekte tek veya birden çok olmak üzere, çeşitli organ anomalilerinin varlığını yansıtmaktadır. Gelişme geriliği, immatürite veya prematürite, polidaktili anencephalie, hidrosefali, mikrosefali ile ölü doğumlar, hepatomegali, yarık damak gibi anomaliler veya organ bozuklukları tesbit edilmiştir.

**Tablo-3:**

**Serum Rubella IgG varlığına göre, obstetrikle ilgili çeşitli sorunların dağılımı.**

Gebelik sonucu ve anomali tipi	Rubella IgG			
	Anne Serumu		Kordon Serumu	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Gelişme geriliği, immatürite veya prematürite	16	6	11	9
Ölü doğum	36	8	22	12
Anencephalie	4	1	3	1
Polidaktili	1	—	1	—
Ekstremitelerde kısalık ve anomali	2	—	2	—
Yüksek damak	1	—	—	1
Yarık damak	1	—	1	—
Meningoencephalomyelocell	4	1	4	1
Mikrosefali	1	—	—	1
Spalding -Horner belirtisi	2	—	2	—
Boyunda higroma	1	—	1	—
Hepatomegali	1	—	—	1
Asit	2	—	2	—
Katarakt	1	—	—	—
Kalp anomalisi	1	1	—	2
Abortus	29	4	23	6

Bu çalışmada Rubella IgG negatif 12 olgu Rubella risk grubu içinde değerlendirilmiş ve anencephalie, ancephalocell, immatürite-prematürite, kalp myofibrillerinde kısalma anomalileri ile ölü doğum patolojileri belirlenmiştir. Anne rubella IgG pozitif, kordon serumu rubella IgG negatif 10 olguda da mikrosefali, kalp atrezisi, yüksek damak anomalileri ile birlikte intrauterin ölüm gözlenmiştir. Bu arada 26 olguda sadece anne serumu incelenebilmiş ve 21'nin seropozitif, 5'inin Rubella IgG negatif olduğu saptanmıştır. Bu seronegatif 5 annenin bekelerinde çeşitli ano-

malilerin varlığı not edilmiştir. Anne ve kordon serumunda anti-Rubella IgG 54 olguda, birlikte pozitif bulunmuş, buna karşın, erken veya ölü doğumlarla, anomalili bebek doğumlarının varlığı dikkati çekmiştir.

## TARTIŞMA

Rubella, teratojenitesi kesin belirlenmiş ve ilk trimesterde fötüs üzerindeki olumsuz etkileri çok fazla olan bir enfeksiyon olarak tanımlanmıştır (13,22,14,24) Doğal immüniteye rağmen gebelikte, rubella enfeksiyonu geçirilebilmekte ve virus fötusa geçebilmektedir (24,25,26,12,13,15) Gebeliğin ilk 8 haftası içinde, annenin rubella enfeksiyonu sonucunda kronik plasental ve fötal enfeksiyon görülme sıklığının %50-85 olduğu rapor edilmiştir. (27,28,29) 8. haftadan sonra annedeki enfeksiyonun fötüsa geçişinde belirgin bir azalma olmakta, bu oran 13-24 haftalar arasında %5-10'a düşmekte ve 24. haftadan sonra, kronik virus enfeksiyonunun çok seyrek olduğu bildirilmektedir. (27,30,31).

Rubellanın intrauterin etkileri, 1941'de farkedilmiş ve 1943 de gebelik sırasında geçirilen rubellanın sağırlık, körlük, kalp hastalığı ve diğer konjenital malformasyonlara sebep olduğu belirtilmiştir (32,33), Cooper ve ark (29) 1969 da gebeliğin ilk trimesterindeki enfeksiyon sonrası fötal zararın %20'nin üstünde olduğunu bildirmiş, Miller ve ark (34) da bu oranları doğrulamışlardır. Konjenital rubella bulguları intrauterin büyüme geriliği, göz defektleri (Katarakt), mikrosefali, korti organı nekrozu ve sensorinöral işitme kaybı, ductus arteriosus veya değişik form pulmoner arter stenozu şeklinde konjenital kalp hastalığı ve mental gerilik şeklinde tanımlanmış, bu bulgulara ek olarak hepatomegali, hepatit, trombositopenik purpura, hemolitik anemi, splenomegali, intersitiyel pnömoniye işaret edilmiştir. Geç dönemlerde ise diabetes mellitus, tiroid hastalıkları, sistemik hipertansiyon, progressif rubella panensefalitisi de gelişebilmektedir (24,25,26,29,35,10) KRS'da intrauterin gelişme geriliği görülmektedir (36,31,37) ve sıklığının %60 oranlarına ulaşabileceği bildirilmektedir (10) Prematürite yanında trakeoözofageal fistül, katarakt, mikroftalmi ve parmak yokluğu gibi anomalilere de rastlanmaktadır (38,39,10,11). Gebeliğin dönemi ve virus ikilisinin özelliğine bağlı olarak, sağlıklı bebek doğumları da olabilmektedir (16).

Bizim bu çalışmamızda 18-40 yaş grubunda 102 annenin serumu incelenmiş 17 olguda (%16.67) anti-rubella IgG antikorları bulunamamış ve 85 olguda (%83.33) Rubella IgG seropozitifliği belirlenmiştir. Bu oranlar doğal enfeksiyonlara karşın, azımsanmayacak oranda seronegativite varlığını yansıtmaktadır. Bu 17 olgu çalışmamızın risk grubunu oluşturmaktadır. Bu 17 annenin gebelik sonuçları incelenmiş, ölü doğum (40), tek veya mükerrer abortus (30) ile prematürite (28) dağılımı tesbit edilmiştir. Bu olgularda annecephalie, immatürite ve gelişme geriliği ile kalp myofibrillerinde kısalma anomalileri de gözlenmiştir. Yakın geçmişlerinde döküntülü bir hastalık tanımlamayan bu annelerde Rubella spesifik IgM başka bir çalışmamızın kapsamına alındığından, obstetrikle ilgili bu patolojik bulguların konjenital Rubella sendromu (KRS ile doğrudan ilişkisi kurulamamış ancak seronegativite ile

anomalilerin birlikteliği vurgulanmaya çalışılmıştır. Bu da kızamıkçık aşılmasının ve doğurganlık yaşlarındaki bayanlarda rubella serolojisinin önemini gündeme getirmektedir. Rubella IgG negatifiği 76 kordon serumundan 22 sinde %15.63) bulunmuştur. Rubella IgG negatif bu bebeklerde tek veya birden çok organ anomalileri mikrosefali, kalp atrezisi gibi bozukluklar ortaya konmuştur. Bu arada Rubella IgG seropozitif 54 anne-bebek ikilisi incelenmiş ve değişik doğumsal anomalilerin varlığı gösterilmiştir. bu gözlem kızamık reinfeksiyonunun veya aktif Rubella enfeksiyonunun varlığını gündeme getirmiştir. Yaşla birlikte Rubella IgG seropozitifliği artmakta, bu bulgumuzda doğal infeksiyonların varlığını yansıtmaktadır. Ancak kızamıkçık anne-çocuk sağlığı yönünden, günümüzde de önemini korumaktadır. Ve gebelikte fetal infeksiyonun çabuk ve erken tesbiti, hastaya yeterli faydalı sağlayabilmek için zorunludur.

Elisa ile IgG ve IgM ölçümleri yapılabilmekte (41,42,8,17,24) anne adayın da virus spesifik IgM pozitifliği tanıyı sağlayabilmektedir.(15,17,24,40,41,43) Maternal Rubella ile birlikte fetal kanda da Rubella spesifik IgM saptanabilmekte ve fetal infeksiyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir (17,40,44). Bizim de tüm TORCH etkenleri ile birlikte Rubella spesifik IgM ile konjenital Rubella sendromu (KRS) na açıklık getirme çalışmalarımız devam etmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Cooper LZ, Klein EB; Rubella virology (eds). Fields BN, Knipe DM. Chanock RM, Melnick JL, Roizman B, Shope RE, Rowen Press, New York 1985, pp: 1005-1020.
2. Gershan AA: rubella virus. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett J (eds): Principles and practice of infectious diseases, Churchill, Livingstone, New York, 1985 pp: 926-931.
3. Sander J, Nighaus C: Rötelnimmunschutz bei schwangeren im jahre 1983., Geburtsh U Frauenheilh 43: 693, 1983.
4. Sandow D, ittman S, Arnold U, Pustowoit B: Zur gegenwartigen epidemiologischen situation der Röteln bei schwangeren in der DDR, Zb1 Gynakol 105: 1062, 1983.
5. Ustaçelebi Ş, Köksal İ, Cantürk H, Saify SJ, Ersoz D, Sellioğlu B: Hamilelikte TORCH etkenlerine karşı antikorların saptanması... Mikrobiyol Bült 20:1, 1986.
6. Brady JA: The infectiousness of rubella and the possibility of reinfection. Am J Public Healt 56:1092, 1966.
7. Söyletir G, Babacan F, soyoğlu Ü, Johansson CB: Doğurganlık yaş grubu kadınlarda anti-rubella ve anti-toxoplasma antikorlarının dağılımı., Türk Mikrobiyol Cem Derg 19:378, 1989.
8. Köksal İ, Ustaçelebi Ş: Doğurganlık yaşındaki kadınlarda kızamıkçık seropozitiflik oranının hemaglutinasyon önlemin ve ELİSA IgG yöntemleri ile saptanması ve kıyaslanması., Mikrobiyol Bült 22:284, 1988
9. Rota S, Yıldız A, Güner H, Tokgöz D, Erdem A: Hamilelerde Elisa yöntemi ile rubella risk grubunun tesbiti., Türk Mikrobiyol Cem Derg 18: 145, 1988.
10. Cooper LZ, Green LE, Krugman S, et: Neonatal thrombocytopenic purpura and other manifestations of rubella contracted in utero., Am J Dis Child 110:416, 1985.
11. Cumpel Sm, Hayes K, Dudgeon JA: Congenital perceptive deafness: Role of intrauterine rubella., br Med J 2:300, 1971.

12. Levine JB, Berkowitz CD, St Geme JW: Rubella virus reinfection during pregnancy leading to late-onset congenital rubella syndrome., *J Pediatr* 100:589, 1982.
13. Cradock-Watson JE, Ridehalgh MKS, Anderson MJ, Pattison JR: Rubella reinfection and the fetus., *Lancet* i:1030, 1985.
14. Hossain A, Bekir TMF, Ramia S: Immune status to congenital infections by TORCH agents in pregnant Saudi women., *J Tropic Rediatr* 32:83, 1986
15. Miller CL, Miller E, Waight P: Rubella susceptibility and the continuing risk of infection in pregnancy., *Br Med J* 294:1277, 1987.
16. Ueda K, Hisanaga S, Nishida Y, Shepard TH: Low birth-weight and congenital rubella syndrome., *Clin Pediatr* 20:730, 1981.
17. Field PR, Gong CM. Diagnosis of postnatally acquired rubella by use of the enzyme-linked immunosorbent assays for specific immunoglobulin G and M and single radial hemolysis for specific immunoglobulin G., *J Clin Microbiol* 20:951, 1984.
18. Halbert SD, Kiefer DJ, Friedman-Kien AE, PoieszB: Antibody levels for cytomegalovirus, Herpes simplex virus and rubella in patients with acquired immunodeficiency syndrome., *J Clin Microbiol* 23:318, 1986.
19. Hamelin AP, Ibarboure SF: An evaluation of ELISA kits for rubella IgG and IgM antibodies., *J Virol Methods* 10:355, 1985.
20. Van Loon AM, Vanderloft JTM, Vanderveen J: Enzyme-linked immunosorbent assay for measurement of antibody against cytomegalovirus and rubella virus in a single serum dilution *J Clin Pathol* 34:665, 1985.
21. Virgo ELISA Rubella IgG Electro-Nucleonics. 1990 (Prospektüs)
22. Doerr HW, Braun R, Enders G: Rötelninfektion in der schwangerschaft., *münich Med Wschr* 9:181, 1983.
23. Sever JL, Nelson KB, Glikeson MR: Rubella epidemic 1964-Efect on 6000 pregnancies., *Am J Dis Child* 110:395, 1965.
24. Capner PM, Hambling MH, Collman TL, Watkins RP, et al: Detection of rubella-specific IgM in subclinical rubella reinfection in pregnancy., *Lancet* i: 244, 1985,
25. Cooper LZ: The history and medical consequences of rubella., *Rev Infect Dis* 7 (Supp 1): 1, 1985.
26. Krugman S, Kalt SL, Gershon AA, Wilfort C: rubella. (In) *Infectious Disease of children.*, St Lois, CV Mosby Co. 1985 pp:539-551.
27. Alford CA, Neva FA, Weller TH: Virological and Serological studies on human products of conception after maternal rubella., *N Eng J Mde* 271:1275,1964.
28. Alford CA: Congenital rubella: A review of virologic and serologic phenomena occuring after maternal rubella in the first trimestr., *Southern Med U* 59:745, 1966.
29. Cooper LZ, Ziring PA, Ockuse AB, Fedon B, Kiely B, Krugman S: Rubella clinical manifestations and management., *Am U Dis Child* 118:18, 1969
30. Alford CA: Rubella In: Remington JS, Klein JO (eds): *Infectious diseases* Philadelphia, London, Toronto, 1976 p.:71.
31. Peckham GS: Clinical and laboratory study of children exposed in utero to maternal rubella., *Arch Dis Child* 47:57, 1972.
32. Gregg NM: congenital cataract following German measles in the mother., *Trans Ophthal Soc* 3: 35, 1941.
33. Swain C, Tostevin AI Moore B, Mayo H, Black GBH: Congenital defects in infants following infectious diseases during pregnancy., *Med J Aust* 11: 201, 1943
34. Miller E, Cradok-Watson JE, Pollack TM: Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy., *Lancet* ii: 781, 1982.

35. Eilard T, Stramegard D: Rubella reinfection in pregnancy followed by transmission to the fetus., *J Infect Dis* 129:594, 1974.
36. Klein M, Rosen A, Beck A, Hofmann H. Rubella infection in pregnancy in naturally acquired immunity., *Z Geburtshilfe Perinatal* 193:152, 1989.
37. Primhak RA, Simpson R Mc D: Screening small for gestational age babies for congenital infection., *Clin Pediatr* 21:417, 1982.
38. Küçüködük Ş, Gürses N: Düşük doğum ağırlıklı yeni doğanlarda rubella enfeksiyonu., *mikrobiyol Bül* 21:1. 1987.
39. Rudolph AJ, Yow MD, Philips A, et al: Transplacental rubella infection in newly born infants., *JAMA* 191:843, 1965.
40. Deffos F, Grangeost-Keros L, Lebon P, et al: Prenatal diagnosis of congenital rubella., *Lancet* ii:1. 1987.
41. Herman KL: Available rubella serologic tests., *Rev infect Dis* 7 (Supp1 1) 108. 1985.
42. Pruneda RC, Dover JC: A comparison of two passive agglutination procedures with enzyme-linked immunosorbent assay for rubella antibody status., *Am J Clin Pathol* 86: 768, 1986.
43. Enders G: Serologic test combinations for safe detection of rubella infections., *Rev Infect dis* 7 (supp1 1):113, 1985
44. Herman KL: Rubella virus. In: Lennette EH, Schmidt N (eds): *Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections.*, 5 th ed Washington American Public Health Association., 1979 pp:725-766.