

# Doğurganlık Çağındaki Kızlarda ve Kadınlarda Rubella IgG ve IgM'nin ELISA ile Araştırılması

S. Aslıhan Cengiz\*, Lügen Cengiz\*\*, Ebru Us\*\*\*, A. Tevfik Cengiz\*\*\*

## Özet:

**Amaç:** Kızamıkçık gebeliğin ilk trimestrinde geçirildiğinde fetal enfeksiyonlara, çeşitli anomalilere, ölü doğum ve spontan düşüklere neden olabilmektedir. Bu nedenle kızamıkçık açısından risk grubunu oluşturan seronegatif kadınların oranını tesbit etmek amacıyla ELISA ile Rubella IgG ve IgM antikorlarını araştırdık.

**Yöntem:** Bu çalışmamızda, doğurganlık çağındaki 276 kız veya kadın serumunda, Novum ve Meddens EIA kitleri kullanılarak Rubella IgG ve IgM antikorları aranmıştır. Çalışma grubundaki olgulardan 8-10 ml venöz kan alınmış, steril koşullarda serumları ayrılarak -20°C'de saklanmıştır. EL9 Microplate Reader Elisa aygıtında, test kitlerindeki önerilere göre Rubella IgG ve IgM antikorlarına bakılmıştır. IgM pozitif serumlarda latex yöntemiyle RF aranmıştır.

**Bulgular:** Bu çalışma grubundaki 18 yaşından küçük 11 olgudan 4'ünde IgG negatif bulunurken, 2'sinde IgM seropozitifliği saptanmıştır. 40 yaş üstündeki 7 olgunun tamamında IgG pozitif, IgM negatif bulunmuştur. Rubella IgG seropozitifliği 237 olguda (%86) saptanmıştır. 276 olgudan 39'unda (%14) ise Rubella IgG negatifliği gözlenmiştir. Bu 39 olgu Rubella risk grubunda bulunmaktadır. Konjenital rubella sendromunun önemi nedeniyle, seronegatif genç kızların ve anne adaylarının aşılama yoluyla immunize edilmelerinin yararı açıktır.

**Sonuç:** Bu çalışmada 19 olguda Rubella IgM seropozitifliği saptanmıştır. Bu serumların tamamında RF negatif bulunmuştur. Rubella IgM'si pozitif olguların serumlarında Rubella IgG seronegatifliği gözlenmiştir. Gençlerde ve erişkinlerde ateş, artrit ve artralji gibi atipik belirtiler gösteren kızamıkçık için bu Rubella IgM seropozitifliğinin, primer enfeksiyonun akut fazından sonraki dönemle ilgili olabileceği üzerinde durulmuştur. IgG seropozitifliği ile, risk grubunda yer alan olguların hiçbirisinde tipik kızamıkçık bulguları saptanmamıştır.

**Anahtar kelimeler:** Kızamıkçık, rubella IgG ve IgM antikorları, Elisa

Rubella virusu Togaviridae familyası, rubivirus genusunda bulunan, 60 nm büyüklüğünde, zarflı ve tek sarmallı RNA virusudur (1,2). Kızamıkçık virusu, duyarlı konağa yukarı solunum yolları mukozasından, enfekte damlacıklarla girmekte, özellikle servikal lenf bezlerinde çoğaldıktan sonra, viremi yaparak, sistemik bir hastalık oluşturmaktadır. Hastalığa yakalananların %40'ını 5-9 yaş grubu çocuklar oluşturmaktadır. Bu hastalığın %15'inden azı ise 0-5 yaş grubu çocuklarda görülmektedir. Kulak arkası ve suboksipital lenfadenopatiye, makülopapüler döküntüler eşlik etmektedir (3,4). Kızamıkçığın, gebeliğin ilk trimestrinde konjenital enfeksiyon geliştirme riski oldukça fazladır (5,6). Bu nedenle risk grubunu oluşturan seronegatif kadınların konumu oldukça önemli görülmektedir.

Doğurganlık yaş grubunun seropozitiflik oranlarında, ülkeden ülkeye belirgin farklılıklar görülmektedir. Örneğin Fildişi Sahili'nde %59.4, Taiwan'da doğurganlık yaş grubunda %80.65, Kuveyt'te %94.5, Avustralya'da %97.5 seropozitiflik bildirilmiştir (7-10). Amerika toplumunda rubella aşısından önce %15-20 seronegatiflik ve bunların %0.1-0.2'sinde konjenital rubella sendromu bildirilmiştir (11). Bu konuda ülkemizde de çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Şengül ve ark (12) 222 kız öğrencinin serumlarında 191 (%86.03) seropozitiflik saptamışlardır. Kocabeyoğlu ve ark (13) %86.2, Leblebicioğlu ve ark (14) %91.9, Balcı ve ark (15) %84.2, Köksal ve Ustaçelebi (16) %93 seropozitiflik oranlarını vermişlerdir.

Moleküler epidemiyolojik araştırmalar için reverse transkriptaz PCR ve sekanslama, teşhis için ise oral sıvıda rubella-spesifik IgG ve IgM tükrük antikor yanıtının saptandığı testler şu anda mevcuttur (17).

Teratojenik potansiyeli olmayan başka viruslar tarafından oluşturulan rubella-benzeri hastalıklar nedeniyle, gebelik şüphesi olan ve rubella veya rubella-benzeri hastalığı olabilecek bir kişiyle yakın teması olmuş kişilerde serolojik inceleme önemlidir. Rubella virus 1-2 hafta veya daha fazla bir süre atılmaya devam edebilir ve döküntülerin

XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde (30 Eylül-5 Ekim 2002, Antalya) Poster olarak sunulmuştur

\*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara.

\*\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

**Yazışma Adresi:** Dr. S. Aslıhan CENGİZ

Ziya Gökalp Cad. No: 29/9 (06420) Kızılay-ANKARA

Tablo I: Rubella IgG ve IgM antikorlarının yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş Grubu	Rubella IgM			Rubella IgG		
	Pozitif	Negatif	Toplam	Pozitif	Negatif	Toplam
<18	2	9	11	7	4	11
18-20	8	22	30	20	10	30
21-25	3	83	86	73	13	86
26-30	4	68	72	65	7	72
31-35	2	53	55	50	5	55
36-40	-	15	15	15	-	15
>40	-	7	7	7	-	7
Toplam	19	257	276	237	39	276

başlamışından önceki hafta boyunca nazofarinksten elde edilebilir (17). Bu çalışmada doğurganlık çağındaki 276 kız veya kadın serumunda ELISA ile Rubella IgG ve IgM antikorları aranmış ve seropozitiflik oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Çalışma grubundaki 276 kız-kadından 8-10 ml venöz kan alınmış, steril koşullarda serumları ayrılarak, çalışma anına kadar derin dondurucuda -20°C'de saklanmıştır. Bu serumlar Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Seroloji laboratuvarında, EL9 Microplate Reader Elisa aygıtında, Novum ve Meddens EIA kitlerinin önerilerine göre test edilmiş ve Rubella IgG-IgM antikorları saptanmıştır (18,19). IgM pozitif serumlarda latex yöntemiyle RF aranmıştır (20).

### Bulgular

Bu çalışma grubundaki 18 yaşından küçük 11 olgunun 4'ünde IgG negatif bulunurken, 2'sinde IgM seropozitifliği saptanmıştır. 40 yaş üstündeki 7 olgunun tamamında IgG pozitif, IgM negatif bulunmuştur. Rubella IgG ve IgM antikorlarının yaş gruplarına göre dağılımı Tablo-1'de verilmiştir.

Tablo II: Rubella IgG ve IgM'nin karşılıklı olarak değerlendirimi

Rubella IgG	Rubella IgM		Toplam
	Pozitif	Negatif	
Pozitif	-	237	237
Negatif	19	20	39
Toplam	19	257	276

Rubella IgG seropozitifliği toplam 237 olguda (%86) saptanmıştır. 276 olgudan 39'unda (%14) ise Rubella IgG negatifliği gözlenmiştir. Bu 39 olgu

rubella risk grubunda bulunmaktadır. Bu çalışmada 19 olguda Rubella IgM seropozitifliği saptanmıştır. Bu serumların tamamında RF negatif bulunmuştur. Rubella IgM'si pozitif olguların serumlarında Rubella IgG seronegatifliği gözlenmiştir. Rubella IgG ve IgM'nin karşılıklı olarak değerlendirimi Tablo-2'de düzenlenmiştir.

### Tartışma

Rubella olgularının %20-30'u klinik tanı konamayacak kadar asemptomatik seyirli olabilmektedir. Bu arada diğer döküntülü hastalıklarla karışabilme olasılığı da bulunmaktadır. Bu nedenle erişkinlerin çoğu çocukluk çağlarında kızmıkçık geçirip geçirmediğini tam bir doğrulukla açıklayamamaktadır. Bunun için serolojik yöntemlerle antikor ölçümlerinin yapılması gerekmektedir (21). Kızmıkçık hafif seyirli olmasına karşın, gençlerde ve erişkinlerde artrit ve artralji gibi atipik belirtiler oluşturabilmektedir (6,22). Bu çalışmamızda belirlenen %14 gibi yüksek seronegatiflik oranı, rutinde aktif immünizasyonun yapılmıyor olmasından kaynaklanmaktadır. Zira rubella aşısının yaygın kullanımı, hem rubella hem de konjenital rubella sendromunun insidansının belirgin azalmasına yol açmıştır. 1986'da Amerika'da 951 rubella olgusu ve 14 konjenital rubella sendromu bildirilmiştir (23). Almanya'da ise yılda en az 50 tane konjenital rubella sendromu beklenmektedir (24). DSÖ'nün konjenital rubella'ya 2000 yılında yok etme amacına Almanya'da ulaşamamıştır. Bunun nedeni bu hastalıklara immünizasyon oranının Almanya'da, diğer Avrupa ülkelerine göre düşük olmasından kaynaklanmaktadır (25). Rubella prevalansı orta ve doğu Avrupa'da, özellikle 1998-2000 yılları arasında büyük epidemilerin yaşandığı yeni kurulan bağımsız devletlerde (eski Sovyetler Birliği) dikkati çekecek şekilde artmıştır (26). Yunanistan'da da 1993'te büyük bir rubella epidemisi ortaya çıkmış, sonucunda da konjenital rubella sendromu insidansının arttığı

görülmüştür (100.000 canlı doğumda 24.6). Çünkü bu yıllarda Yunanistan'da rubella aşısı isteğe bağlı yapılmaktaydı ve 1990'dan önce aşılama oranı sadece %50-60'tı (27). Beyaz İngiliz kadınlarında antenatal inceleme yapıldığında kuzey Londra'da (1996-99) rubella duyarlılık oranı düşük (%1.6) olarak saptanırken, Hindistan ve özellikle Sri Lanka'dan gelen kadınlarda daha yüksek bulunmuştur (Sri Lanka'da %16) (28,29).

Rubella virusu ile doğal enfeksiyon geçirenler ve aktif bağışıklanma ile immünize edilenlerde hayat boyu kalıcı bağışıklık geliştirmekte ve reinfeksiyonlar gözlenmektedir (30,31). Taheri ve ark (31) %93.4 rubella seropozitiflik oranı verirken, enfeksiyon insidansının %78 oranı ile 5-9 yaş grubu çocuklarda en fazla olduğuna işaret etmişlerdir. Söyletir ve ark (32) %90.5, Yılmaz ve ark (33) %93.9, Hossain ve ark (34) %90 seropozitiflik oranlarını vermektedir.

A.B.D'de ve çoğu Avrupa ülkelerinde vahşi 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 (17).

Rubella virusuna karşı bağışıklık kazananların yaş, sosyoekonomik durum ve coğrafik bölgeye göre farklılık gösterdiği bilinmektedir. Bizim çalışmamızda yaşla birlikte seropozitifliğin arttığı ve Rubella IgM'nin <25 yaş grubunda 13 olguda pozitif olduğu gözlenmiştir. 276 olgudan 39'unun (%14) risk grubunda bulunduğu anlaşılmıştır. Konjenital rubella sendromunun önemi nedeniyle, seronegatif genç kızların ve anne adaylarının aşılama yoluyla immünize edilmesi veya rubella aşısının rutin aşılama programına alınmasının yararı açıktır.

### Investigation of Rubella IgG and IgM antibodies by Elisa in women at the reproductive period

#### Abstract:

**Aim:** Rubella may lead to fetal infections, several anomalies, stillbirth and spontan abortus, if maternal infection occurs at the first trimester. Therefore we investigated rubella IgG and IgM antibodies rate by Elisa in attempt to determine the seronegative women constituting of the risk group with respect to rubella.

**Method:** The sera of 276 women at the reproductive age were detected with Novum and Meddens EIA kits for Rubella IgG ve IgM antibodies by EL-9 Microplate Reader in accordance with test guides. . 8-10 ml venous blood was taken under sterile conditions. The sera were kept at -20°C until study time. The IgM positive sera were evaluated with latex agglutination method for RF.

**Results:** In this study group, IgG antibodies were found negative in 4 out of 11 cases younger than 18 years and IgM antibodies were found positive in 2 out of 11 cases. In all of 7 cases older than 40 years, IgG antibodies were

*found positive and IgM negative. Rubella IgG seropositivity was seen in 237 cases (86 %). Rubella IgG antibodies were found negative in 39 (14 %) out of 276 cases. These 39 cases were at the rubella risk group. Because of the significance of congenital rubella syndrome, it is useful to vaccinate the seronegative girls and women.*

**Conclusion:** In this study, Rubella IgM seropositivity was found in 19 cases. In all of these sera, RF was found negative. Rubella IgG seronegativity was seen in sera of Rubella IgM positive cases. Rubella has atypical symptoms like fever, arthritis and arthralgia This Rubella IgM seropositivity could be connected with the period after acute phase of the primary infection. None of the cases at the risk group and IgG seropositive group showed typical rubella symptoms.

**Key words:** Rubella, rubella IgG and IgM antibodies, Elisa

### Kaynaklar

1. Horzinek MC: Togaviruses, In: Infectious Diseases and Medical Microbiology. Edited by Braude AI, Davies LE, Fierer J.(2<sup>nd</sup> ed.) Philedelphia, London, Toronto, Mexico, WB Saunders Company, 1986, pp: 529.
2. Özbal Y, Dönmez M, Kurtoğlu S, Kılıç H: Genç anne ve bebeklerinde kızamıkçık ve sitomegalovirus antikor bulguları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 18(3-4): 145, 1988.
3. Akan E: Rubella Özel Viroloji. Adana, Çukurova Ü. Yayını 262, 1978.
4. Onul M: Kızamıkçık, Sistemik Enfeksiyon Hastalıkları. 2. Baskı, Ankara, Ayyıldız Matbaası 248, 1983.
5. Cooper LZ, Klein EB: Rubella. In: Virology. Edited by Fields BN, Knipe DM, Chnock RM, Melnick JJ, Roizman B, Shope RE. New York, Rawen press, 1985, p: 1005.
6. Gershon AA: Rubella Virus. In: Principles and Practice of Infectious Disease. Edited by Mandell, Douglas, Bennett. New York, Churchill Livingstone, 1985, pp: 926.
7. Al-Nakib W, Ibrahim ME, Hathout H, Moussa MA, Deverajan LV, Thorburn H, Yousof AM: Seroepidemiology of viral and toxoplasmal infections during pregnancy among Arab women of child-bearing age in Kuwait. Int J Epidemiol.;12(2):220-3,1983.
8. Ouattara SA, Brettes JP, Aron Y, Akran V, Meite M, Sanogo I, Kodjo R: Rubella in pregnant women in Abidjan (Ivory Coast)]Bull Soc Pathol Exot Filiales 80(2):149-54,1987.
9. Sfameni SF, Skurrie IJ, Gilbert GL: Antenatal screening for congenital infection with rubella, cytomegalovirus and toxoplasma. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 26(4):257-60,1986.
10. Yuan C, Ng HT, Hu MM, Liu WT: Seroepidemiologic study of rubella in selected Chinese females. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei) 43(2):85-8, 1989.

11. Ingalls TH, Plotkin SA, Meyer HM Jr, Parkman PD. Rubella: Epidemiology, virology, and immunology. *Am J Med Sci* 253(3):349-73, 1967.
12. Şengül AZ, Tuncer İ, Günaydın M, Baykan M, Özeral İH: Genç kızlarda Rubella IgG antikorü insidansı. *Mikrobiyoloji Bül* 25: 47-50, 1991.
13. Kocabeyoğlu Ö, Gün H, Yılmaz E, Güngör S, Emekdaş G, Yücel N: 17-20 yaş grubundaki kız öğrencilerde Rubella virus IgG ve IgM antikor düzeylerinin ELISA ve fluoresan antikor testleriyle araştırılması. *Mikrobiyol Bül.* 22: 36-44, 1988.
14. Leblebicioğlu H, Günaydın M, Durupınar B, Pirinççiler M: Doğurganlık yaş grubundaki kadınlarda anti-Rubella, anti-toksoplazma ve anti-CMV antikorlarının dağılımı. *Ank Hst Tıp Bül* 27 (1): 39-42, 1992.
15. Balcı İ, Güngör S, Berктаş M: Gaziantep sağlık meslek lisesi kızöğrencilerinde Rubella virus IgG ve Ig M antikor düzeylerinin Elisa testi ile araştırılması. *Gaziantep Ü Tıp Fak Derg* 3. 43-48, 1992.
16. Köksal İ, Ustaçelebi Ş: Doğurganlık yaşındaki kadınlarda kızamıkçık seropozitiflik oranının hemaglutinasyon önlenim ve Elisa IgG yöntemleri ile saptanması ve kıyaslanması.
17. Banatvala JE, Brown DW. Rubella. *Lancet*. 2004;363 (9415):1127-37.
18. Meddens Diagnostics BV. Rubella IgG EIA, 7250 AA Vorden, 2001
19. Novum Diagnostica GmbH: Rubella Röteln-Virus IgM Elisa, Germany, 2001
20. Behrinwerke AG. Rapidex RF, latex RF reagent for the detection of Rheumatoid factors Germany, 1999.
21. Ender G: Torch ve gebelik: prenatal tanı ve tedavi. Aydınlı K(ed) İstanbul, Perspektif Basımevi, 242-273, 1992.
22. Wilkins J, Leedom JM, Salvatore MA, Portnoy B. Clinical rubella with arthritis resulting from reinfection. *Ann Intern Med* 77(6):930-2, 1972.
23. Hinman AR, Orenstein WA: Measles, Mumps, Rubella. *Textbook of Internal Medicine, Volume II*, Kelley WN (ed) Philadelphia J.B. Lippincott Company, 1642-1646, 1989.
24. Tischer A, Gericke E: Rötelsituation in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 43: 940-949, 2000.
25. Nassauer KA. Vaccinations and epidemiology *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 92(10):669-72, 1998.
26. JS Spika, S Wassilak, R Pebody *et al.*: Measles and rubella in the World Health Organisation European Region: diversity creates challenges. *J Infect Dis* 187 suppl 1 S191-197, 2003.
27. T Panagiotopoulos, I Antoniadou and E. Valassi-Adam: Increase in congenital rubella occurrence after immunisation in Greece: retrospective study and systematic review. *BMJ* 319 1462-1466,1999.
28. E Sheridan, C Aitken, D Jeffries, M Hird and P. Thayalasekaran. Congenital rubella syndrome: a risk in immigrant populations. *Lancet* 359 674-675, 2002.
29. Laboratory confirmed cases of measles, mumps, and rubella in England and Wales: July to September 2002. *Commun Dis Rep CDR Wkly*; 13: 4802, 2003.
30. Sauerbrei A, Groh A, Bischoff A, Prager J, Wutzler P: Antibodies against vaccine-preventable diseases in pregnant women and their offspring in the eastern part of Germany. *Med Microbiol Immunol* 190(4):167-72, 2002.
31. Taheri D, Yarkın F, Köksal F, Akan A: Çukurova bölgesinde puberte öncesi ve puberte dönemi populasyonda rubella virus infeksiyonlarının prevalansı, Ç.Ü.Tıp Fak Dergisi 18: 193-197, 1993.
32. Söyletir G, Bacan F, Soyođlu Ü, Johansson CB: Doğurganlık yaş grubu kadınlarda anti-rubella ve anti-toxoplazma antikorlarının dağılımı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 19: 378, 1989.
33. Yılmaz Ö, Okuyan M, Bahraminejad R: Genç erişkin kadınlarda ve çocuklarında rubella antikorlarının elisa ile belirlenmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 2(2): 221-226, 1988.
34. Hossain A: Seroepidemiology of rubella in Saudi Arabia. *J Trop Pediatr* 35(4):169-70,1989.