

ÖZGÜN ARAŞTIRMA / ORIGINAL ARTICLE

## Gebelerde rubella ve sitomegalovirus IgG avidite testlerinin değerlendirilmesi: dört yıllık deneyim

### *The evaluation of rubella and sitomegalovirus IgG avidity tests in pregnant: four-year experience*

Berrin Uzun, Serdar Güngör, Hakan Er, Ayşegül Gökmen, Bayram Pektaş, A. Gamze Şener

#### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, hastanemize 4 yıllık dönemde başvurarak gebelik tarama testleri yapılan, rubella ve sitomegalovirus antikor testleri ve IgG avidite indeksi (AI) testi istenilen gebelerin IgG AI test sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirmesi amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Anti-rubella IgM, anti-rubella IgG, anti-CMV IgM ve anti-CMV IgG antikorları IMMULITE® 2000XPi™ Immunoassay System (Siemens, Almanya) ile; IgG AI testleri, rubella ve sitomegalovirus antikor avidite testi (Dia.Pro® Diagnostic, Milano-İtalya) ticari kitleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

**Bulgular:** Ocak 2010 ve Aralık 2013 tarihleri arasında, rubella IgG AI çalışılan 314 gebeden 23 (%7,32)'ünde düşük AI, 266 olguda yüksek AI değeri; CMV IgG AI çalışılan 81 gebenin 14'ünde (%17,28) düşük AI değeri, 52'sinde yüksek AI değeri saptanmıştır. Düşük rubella AI saptanan 23 gebenin 9'undan IgM ve IgG değeri olmadan sadece AI istendiği; 13 gebenin IgG antikorunun reaktif, IgM antikorunun istenmediği; 1 gebenin IgG ve IgM antikorlarının pozitif saptandığı görülmüştür. CMV AI düşük saptanan gebelerin 5 tanesinin IgM ve IgG değeri olmadan AI istendiği; 4 tanesinde IgG ve IgM reaktif; 4 tanesinde IgG reaktif ve IgM negatif; 1 tanesinde IgG ve IgM negatif saptandığı görülmüştür.

**Sonuç:** Sonuçta, rubella AI oranımız çalışma popülasyonumuzun yalnız gebeleri içermesi nedeniyle ülkemiz oranlarından daha düşük saptanmıştır. Düşük CMV AI oranlarımız ise literatür verileriyle aynı sebeplerle farklılık göstermiştir. Gebelik taramalarında spesifik IgG ve IgM ile birlikte AI testlerinin yapılması klinik değerlendirmede gebeler için hem zaman kazandıracak hem de daha anlamlı olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Avidite indeksi, IgG avidite testi, rubella, sitomegalovirus

#### ABSTRACT

**Objective:** In this study, we aim to evaluate the retrospective IgG avidity index (AI) test results of the pregnant, who have applied to our hospital and had pregnancy screening test and have been asked for rubella and cytomegalovirus antibody tests and IgG AI test in 4 year period.

**Methods:** Anti-rubella IgM, anti-rubella IgG, anti-CMV IgM and anti-CMV antibodies were performed by IMMULITE 2000XPi™ Immunoassay System (Siemens, Germany) whereas IgG AI tests were performed by commercial kits of rubella and cytomegalovirus antibody tests (Dia.Pro® Diagnostic, Milano-Italy).

**Results:** Between January 2010 and December 2013, 23 (7.32 %) of 314 pregnant women tested rubella IgG AI had low AI, and 266 cases had high AI rate; 14 (17.28%) of 81 pregnant women tested CMV IgG AI, had lower AI rate, 52 of them had high AI. 9 out of 23 pregnant women, who were detected low rubella were requested only AI without any IgM and IgG value; the IgG antibody of 13 pregnant was reactive, and IgM antibody was not requested; IgG and IgM antibody of 1 pregnant was detected positive. When 5 pregnant, who were detected low CMV AI were requested AI without IgG and IgM value; the IgG and IgM of 4 was reactive; 4 of them had IgG reactive but IgM negative; 1 had IgG and IgM negative.

**Conclusion:** As a result, our low rubella AI rate has been detected lower than the rates in our country since our study population contains only the pregnant. Our low CMV AI rate varies due to the same reasons as literature data. During pregnancy scanning, performing of AI testing together with specific IgG and IgM will save both time and will be more meaningful in clinical evaluation for pregnant women. *J Clin Exp Invest* 2014; 5 (3): 420-423

**Key words:** Avidity index, IgG avidity test, rubella, cytomegalovirus.

*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye*

**Correspondence:** Berrin Uzun,

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk EA Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, İzmir, Türkiye Email: berrinuzun@gmail.com

Received: 19.06.2014, Accepted: 12.09.2014

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2014, All rights reserved

## GİRİŞ

Rubella, genellikle çocuk yaş grubunda görülen, ateş ve döküntü ile seyreden ve kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Ancak, gebeliğin erken dönemlerinde (ilk 11 haftasında) bu enfeksiyona yakalanan kadınlar hastalığı yaklaşık %90 olasılıkla fetusa geçirmekte ve fetüste sensörinöral işitme kaybı, katarakt, konjenital glokom, düşük doğum ağırlığı, mental retardasyon ve kalp defekti ile seyredebilen konjenital rubella sendromu (KRS) gelişebilmektedir [1,2]. Kızamıkçık virüsü, tanımlanmış enfeksiyöz-teratojenik ajanların en potenti olarak kabul edilmektedir [1].

Laboratuvar tanısı tartışmalı olan kızamıkçığın akut enfeksiyonun göstergesi olan IgM antikorları primer enfeksiyon veya aşı ile immünizasyon sonrası pozitifleşerek enfeksiyondan sonra uzun süre pozitif kalabilir veya başka viral-otoimmün hastalıklarda çapraz reaksiyon nedeniyle pozitif saptanabilir. Rubella enfeksiyonunun ciddi anatomik ve fonksiyonel anomalilere yol açtığı göz önünde bulundurulduğunda, serolojik tablonun ortaya konulması gebeliğin devamı veya sonlandırılması kararı açısından hayati önem taşımaktadır [3]. Serokonversiyonun veya 2-3 hafta ara ile alınmış iki serum örneğinde rubella IgG'de dört kat titre artışının gösterilmesi, her zaman primer enfeksiyonla reenfeksiyonun ayırımında yeterli olamamaktadır [4].

Sitomegalovirus (CMV) ise yenidoğan infantların %0,2-2,5'inde saptanmaktadır ve konjenital enfeksiyonların en sık saptanan nedenidir [5]. Konjenital enfekte infantlarda, doğumda asemptomatik olsalar bile sonraki yıllarda işitme kaybı, psikomotor ve/veya entellektüel yetersizlik gelişebilir [5]. Rubelladan farklı olarak CMV, primer ve sekonder enfeksiyon şeklinde görülebilir. Gebelerde primer enfeksiyon konjenital enfeksiyon açısından daha büyük risk oluşturmaktadır [5,6].

Etkene özgül IgM ve IgG antikor düzeylerinin araştırılmasının yanı sıra IgG avidite testinin uygulanması, akut enfeksiyonla ilgili net bilgiler sağlar. IgG avidite testinin, özellikle pre ve perinatal enfeksiyonlara neden olan patojenlerin tanısında ayrı yeri vardır [7]. Düşük aviditeli spesifik IgG'ler primer enfeksiyonu takiben ilk haftalardan başlayarak aylar boyunca üretilir, halbuki geçirilmiş veya primer olmayan enfeksiyonlarda yüksek aviditeli IgG antikorları oluşur [5].

Bu çalışmada, hastanemize 4 yıllık dönemde başvurarak gebelik tarama testleri yapılan, rubella ve sitomegalovirus antikor testleri reaktif saptanarak IgG avidite indeks (Aİ) testi istenilen gebelerin

IgG Aİ test sonuçları retrospektif olarak değerlendirilerek kısıtlı sayıdaki rubella ve sitomegalovirus Aİ test ile ilgili olarak ülkemiz verilerine katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

## YÖNTEMLER

Ocak 2010 ve Aralık 2013 tarihleri arasında, rutin obstetrik değerlendirme için gelen, rubella ve sitomegalovirus antikorları reaktif saptanan ve IgG Aİ istenen gebe kadınlar çalışmaya dahil edilmiştir. Test sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Anti-rubella IgM, anti-rubella IgG, anti-CMV IgM ve anti-CMV IgG antikorları kemiluminesans tekniği kullanılan IMMULITE® 2000XPi™ immunoassay System (Siemens, Almanya) ile çalışılmıştır. Sonuçların yorumu üretici firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Tüm olumlu sonuçlar iki kez çalışılmıştır.

IgG Aİ testleri, enzim immunoassay ile rubella ve sitomegalovirus antikor avidite test (Dia.Pro® Diagnostic, Milano-İtalya) ticari kitleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Üreticinin önerileri doğrultusunda çalışılmış ve değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Ocak 2010 ve Aralık 2013 tarihleri arasında antikor taramaları sırasında reaktiflik saptanan 314 gebeden rubella IgG Aİ, 81 gebeden CMV IgG Aİ test çalışılmıştır. Rubella IgG Aİ istenen gebelerin yaş ortalaması 28,00 (18-45 yaş aralığında), CMV IgG Aİ istenen gebenin yaş ortalaması 28,18 (18-45 yaş aralığında) idi. Rubella IgG Aİ çalışılan 314 gebeden 23 (%7,32) olguda düşük avidite değeri, 267 olguda yüksek avidite değeri, 24 hastada ara değer; CMV IgG Aİ çalışılan 81 gebenin 14'ünde (%17,28) düşük avidite değeri, 52'sinde yüksek avidite değeri, 15 hastada ara değer saptanmıştır. Düşük rubella avidite değeri saptanan 23 gebenin 9'unda IgM ve IgG değeri olmadan sadece Aİ istendiği; 13 gebenin IgG antikorunun pozitif olduğu, IgM antikorunun istenmediği; 1 gebenin IgG ve IgM antikorlarının pozitif saptandığı görülmüştür. CMV Aİ düşük saptanan gebelerin 5 tanesinin IgM ve IgG değeri olmadan Aİ istendiği; 4 tanesinde IgG ve IgM antikorunun pozitif; 4 tanesinde IgG pozitif ve IgM negatif; 1 tanesinde IgG ve IgM negatif olarak saptanmıştır.

## TARTIŞMA

Primer rubella enfeksiyonunun serolojik tablosu IgM antikorlarının varlığı ve IgG antikorlarının serokon-

versiyonu ile karakterizedir [8]. IgM tipi antikorlar, sıklıkla akut enfeksiyonda belirlenenden daha erken kaybolmakta veya bazen serumda aylar, yıllar boyunca saptanabilmektedir. Bu şekildeki serolojik yanıt, primer enfeksiyon, reinfeksiyon veya reaktivasyon ayrımında yetersiz kalmaktadır [9]. İmmün cevabın başında IgG antikorlarının virüsün multivalent antijenine bağlanma gücü (aviditesi) düşük iken 2-4. aylarda artar ve sonrasında IgG aviditesi yüksektir. Pozitif IgM antikorlarının düşük aviditeli IgG antikorları ile birlikte olması son altı hafta içerisinde geçirilmiş primer rubella enfeksiyonunun belirteçidir. Diğer taraftan pozitif IgM ile yüksek IgG avidite indeksi 13 haftadan eski enfeksiyonu gösterir. Ayrıca primer enfeksiyon veya aşı ile immünizasyon sonrası, özellikle IgG antikor 10 IU/ml altında olanlarda rubella reenfeksiyonu gelişmesi mümkündür. Reenfeksiyonda IgM antikorları düşük titrede pozitif ve var olan IgG antikorlarının titresinde anlamlı yükselme gözlenir [8]. Reenfeksiyon sonrası fetal enfeksiyonun gelişmeyeceği öne sürülmüş olsa da %30 oranında fetal enfeksiyonla karşılaşılacağı de bildirilmiştir [10]. Rubella reenfeksiyonunda yüksek IgG avidite indeksi önemli bir göstergedir ve bu test ayırıcı tanıda kullanılır [3].

Rubella Aİ ile ilgili ulaşılabilen az sayıdaki çalışmada incelendiğinde; iki yıllık bir çalışmada [9], rubella IgG Aİ testi istenen 33 olgunun 1 (%3)'ünde düşük, 30 (%90.9)'unda ise yüksek Aİ saptanmıştır. Farklı bir çalışmada [11], 116 (%73) olguda yüksek Aİ, 22 (%14) olguda ara değer, 20 (%13) olguda düşük Aİ saptanmış, IgM ve IgG'si pozitif 2 kişide yüksek Aİ bulunmuştur. İran'da Hanker ve ark.nın [12] bildirdiği bir çalışmada 812 gebe kadının %14.4'ünde düşük Aİ, %85.3'ünde ise yüksek Aİ belirlenmiştir. Dört yıllık verilerimizi incelediğimiz bu çalışmada rubella Aİ istenen gebelerin %7,32'ünde düşük avidite saptanmıştır. Çalışmamızda ülkemiz oranlarından daha düşük oranlar bulunmuştur. Bunun sebebi olarak, çalışma popülasyonumuzun yalnız gebelerden oluşması ve bu testlerin gebelerde rutin olarak istenmiş olmasına bağlı olabilir. Ayrıca, gebelerin %37,5'de IgG ve IgM antikor düzeyleri çalışılmadan doğrudan avidite testi istendiği gözlenmiştir. Aynı şekilde reaktif bulunan bir gebe dışında avidite testi istenen hastalarda IgM antikor istemi yapılmamıştır. Bu bilgilerle enfeksiyonun dönemi hakkında yorum yapılamamaktadır. Hastanemizin Ege bölgesinin geneline hizmet veren durumu düşünüldüğünde, bu hastaların başka merkezlerde çalışılmış antikor titrelerinin bulunması olasıdır. Bu verilere ulaşamamış olmamız çalışmamızın eksikliğidir. Rubella Aİ düşük, IgM ve IgG değerleri reaktif saptanan gebe-

de ise gerekli bilgiler verilmiş ancak gebelik devam ettirilmiştir. Düzenli takibi olmayan gebenin hastanemize başka başvurusu olmamıştır.

CMV IgM pozitif gebe kadınların %10'undan azı konjenital enfeksiyonlu bebek doğurduğundan, maternal serumda CMV spesifik IgM saptanması fetusa bulaşma olduğunun göstergesi değildir. Son zamanlarda CMV IgM pozitif gebe kadınlarda düşük aviditeli CMV spesifik IgG antikorlarının bulunmasının mevcut primer CMV enfeksiyonu tanısını desteklediği ve fetal enfeksiyonla ilişkisi konusunda prognostik değeri olduğu bildirilmiştir [5]. Ayrıca CMV'ye özgül antikorların primer enfeksiyonlu hastaların %85,7'sinde, primer olmayan enfeksiyonlu hastaların %81,2'sinde pozitif saptandığı göz önüne alındığında, IgG ile birlikte saptanan tüm IgM pozitifliklerinde avidite testlerinin uygulanması gerekliliği ortaya çıkmaktadır [13].

Çalışmamızda düşük CMV Aİ, istem yapılan hastaların %17,28'de saptanmıştır. Eskişehir'den Us ve arkadaşları [14]'nin yaptıkları çalışmada, 93 gebe kadının IgM ve IgG'si pozitif olan 41 olgunun 34'ünde düşük Aİ, 7'sinde yüksek Aİ belirlenmiştir. Çalışmamızda bu çalışmadan oldukça az sayıda saptanan düşük Aİ, çalışma popülasyonumuzun IgG ve IgM antikor titreleriyle ilgilidir. İstanbul'dan Ziver ve ark. [9] avidite istemi yapılan tüm hasta gruplarını inceledikleri çalışmalarında, 5 (%9.4) olguda düşük, 45 (%84.9) olguda ise yüksek Aİ saptamıştır. Sonuçlar arasındaki fark çalışmamızın yalnız gebeleri içermesiyle açıklanabilir. Çalışmamızda rubella enfeksiyonunda olduğu gibi düşük Aİ'li hastaların %35,7'sinde IgG ve IgM antikor düzeyleri çalışılmadan doğrudan Aİ test istemi yapıldığı gözlenmiştir. IgG ve IgM düzeyleri istenmiş olan 9 gebenin sırasıyla 4'ünün IgG reaktif ve IgM reaktif; 4'ünün IgG reaktif ve IgM negatif; 1'inin IgG negatif ve IgM negatif olduğu görülmüştür. CMV Aİ ile ilgili ulaşılabildiğimiz kısıtlı sayıdaki çalışmalarda, çalışma grubu farklılıkları nedeniyle Aİ sonuçlarımız literatür verileriyle farklılık göstermiştir.

Yurt dışından bildirilen çalışmalarda Leruez-Ville ve ark. [15] 201 gebe kadında Aİ değerlerini %58,7 yüksek, %22,3 düşük bulmuşlardır. Mısır'da [16] 546 gebe incelenmiş, IgM reaktif bulunan 32 gebenin hepsinde düşük IgG Aİ saptanmamıştır. Kore'de [17] gerçekleştirilen bir çalışmada CMV IgM pozitif saptanan gebelerin hepsinde Aİ yüksek saptanmıştır. Gebelerde gerçekleştirilen bu çalışmalarda farklılıklar toplumsal farklılıklar ile açıklanabilir.

Sonuç olarak çalışmamız, özellikle hasta gruplarındaki anamnez bilgilerinin önemini, hastalarla

ilgili bilgilerin laboratuara ne kadar az iletildiğini ve hamilelerin takibini yapan hekimlerin anne fetüs enfeksiyon ekseninde zaman yitirmeden tanı koyma ve prognozu tayin etme isteğini ortaya koymuştur. Prenatal tanı ancak eksiksiz ve doğru kullanıldığında büyük anlam ifade etmektedir. Bunun sağlanması adına maliyet etkin olmamasına rağmen zaman kaybetmemek için en azından şüpheli gebeliklerde spesifik IgG ve IgM ile birlikte A1 testlerinin yapılması düşünülebilir. Bu durumun gebelerin lehine olabileceği düşünülmüştür.

## KAYNAKLAR

- Bellini WJ, Icenogle JP. Kızamık ve Kızamıkçık Virüsleri. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, eds. (Başustaoğlu A, çeviri ed.) Klinik Mikrobiyoloji (Manuel of Clinical Microbiology). Ankara. Atlas Kitapçılık. 2009;1378-1391.
- Vaccines and pre-ventable diseases. Rubella disease in short (German Measles). 2011[<http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/rubella/in-short-adult.htm>]
- Sayın NC, Ahmet N, Varol FG. Serolojik rubella enfeksiyonunda avidite testinin klinik değeri: Olgu sunumu. Trakya Üniv Tıp Fak Derg 2007;;81-84.
- Çopur Çiçek A, Duygu F. Şanlıurfa ilindeki doğurganlık çağındaki kadınlarda rubella antikörlerinin araştırılması: Üç yıllık değerlendirme. Dicle Tıp Dergisi 2012;39:174-178.
- Hodinka RL. İnsan Citomegalovirüsü. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, eds. (Başustaoğlu A, çeviri ed.) Klinik Mikrobiyoloji (Manuel of Clinical Microbiology). Ankara. Atlas Kitapçılık. 2009;1549-1563.
- Ağca H. Investigation of Rubella and Cytomegalovirus antibodies in women in their reproductive age. Turk Mikrobiyol Cem Derg 2011;41:15-17.
- Carpenter AB. Enfeksiyon Hastalıklarının Tanısında İmmünolojik Yöntemler. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, eds. (Başustaoğlu A, çeviri ed.) Klinik Mikrobiyoloji (Manuel of Clinical Microbiology). Ankara. Atlas Kitapçılık. 2009 257-270.
- Laboratory diagnosis of rubella infections. Available from: Congenital infections slide set: <http://virologyonline.com/viruses/Rubella5.htm>.
- Ziver T, Yüksel P, Aslan M, et al. Toxoplazma gondii, sitomegalovirus ve rubella enfeksiyonlarının tanısında avidite testleri: Ocak 2008-Aralık 2009 tarihleri arasındaki sonuçların değerlendirilmesi. Klimik Derg 2010;23:105-109.
- Santis MD, Cavaliere AF, Straface G, Caruso A. Rubella infection in pregnancy. Reproductive Toxicology 2006;21:390-398
- Seker S, Abasiyanik MF, Salih BA. Rubella immune status of pregnant and non-pregnant women in Istanbul, Turkey. Saudi Med J 2004;25:575-579.
- Hamkar R, Jalilvand S, Abdolbaghi MH, et al. Distinguishing between primary infection and reinfection with rubella vaccine virus by IgG avidity assay in pregnant women. East Mediterr Health J 2009;15:94-103.
- Us D. Primer ve sekonder immün cevabın ayırımında immunoglobulin G (IgG) avidite testlerinin değeri. Mikrobiyol Bült 1999;33:237-245.
- Us D, Akgun Y, Ozunel L. Gebelerde sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonlarının laboratuvar tanısında CMV IgG avidite testinin değeri. Infeksi Derg 2002;16:411-414.
- Leruez-Ville M, Sellier Y, Salomon LJ, et al. Prediction of fetal infection in cases with cytomegalovirus immunoglobulin M in the first trimester of pregnancy: a retrospective cohort. Clin Infect Dis 2013;56:1428-1435.
- Kamel N, Metwally L, Gomaa N, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnant Egyptian women confirmed by cytomegalovirus IgG avidity testing. Med Princ Pract 2014;23:29-33.
- Seo S, Cho Y, Park J. Serologic screening of pregnant Korean women for primary human cytomegalovirus infection using IgG Avidity Test. Korean J Lab Med 2009;29:557-562.