



RUBELLA ANTİKORLARI IgM VE IgG

Diğer adları: Kızamıkçık antikorları IgM ve IgG

Kullanım amacı: Kişinin kızamıkçık virüsüne karşı bağışıklık durumunun belirlenmesi amacıyla kullanılır. Özellikle hamileliğe hazırlık döneminde veya hamilelik sonrası ilk muayenede yapılan antikor testleri, bu hastalığın gebelik açısından risk oluşturup oluşturmadığının belirlenmesini sağlar.

Genel bilgiler:

- Başlangıçta kızamığın bir türü olarak kabul edilen rubella, ilk kez 1814'te farklı bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Rubella'nın viral bir hastalık olduğu ilk kez 1914 yılında iddia edilmiş, bu düşüncenin doğruluğu 1938 yılında teyid edilmiştir. Gebeliğinin erken safhalarında Rubella enfeksiyonuna maruz kalan annelerin bebeklerinde konjenital defekt geliştiğini ilk kez 1941 yılında bildiren kişi Avusturyalı göz hastalıkları uzmanı Norman Gregg olmuştur. Rubella virüsünün izole edilmesi ilk kez 1962 yılında Parkman ve Weller tarafından gerçekleştirilmiş ve Togavirüs ailesinden tek zincirli bir RNA virüs olduğu belirlenmiştir. Rubella virüsünün kendine özgü, başka virüslerle çapraz reaksiyon vermeyen spesifik bir antijeni vardır.

Virüsün konjenital malformasyonlara sebep olabileceğinin gösterilmesinden yaklaşık 20 yıl kadar sonra, 1963-1965 yılları arasında ortaya çıkan pandemide, bütün dünyada milyonlarca insanın rubella hastalığına yakalanmasıyla birlikte, konjenital enfeksiyona bağlı olduğu anlaşılan defektlerde ve doğum komplikasyonlarında dikkat çekici bir artış olduğu görülmüştür. Bu dönem içinde yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde meydana gelen 30,000 ölü doğumun, 20,000 konjenital malformasyonun konjenital rubella enfeksiyonu ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu pandemi, bir yandan aşı çalışmalarının diğer yandan da bağışıklık durumunun belirlenmesine yönelik laboratuvar testlerinin gelişme sürecini hızlandırmıştır. İlk kez attenüe aşının geliştirildiği ve kitlesel aşılama başlatıldığı 1969 yılından sonra çok kısa bir süre içinde, rapor edilen rubella hastalığı sayısında ve buna bağlı konjenital malformasyon görülme sıklığında belirgin derecede azalma meydana gelmiştir. Aşının etkinliğinin çok yüksek olmasına rağmen, aşılama programlarının düzenli bir şekilde uygulandığı gelişmiş batı ülkelerinde bile bağışık hale getirilemeyen insan sayısının ihmal edilemeyecek bir oranda olması, gebelik öncesinde veya bu mümkün olmadıysa gebelik sırasında bağışıklık kontrolünün yararlı olduğunu düşündürmektedir. Almanya'da yapılan bir



tarama çalışması çocuk doğurma çağındaki kadınların %5 kadarının rubella'ya karşı bağışık olmadığını göstermiştir. Aşılamaya tabi tutulmuş olmalarına rağmen kadınların, İngiltere'de %1.2'sinin Almanya'da ise %2.4'ünün bağışık hale getirilmesinin başarısız olduğu belirlenmiştir.

- İnsanlar Rubella virüsünün bilinen tek konakçısıdır. Virüs, insandan insana solunum yoluyla bulaşır. Ülkemizin de içinde bulunduğu coğrafi kuşakta, enfeksiyon en sık olarak kış ve ilkbahar aylarında görülür. Rubella orta derecede bulaşıcılık özelliğine sahip bir hastalık olarak kabul edilir. Rubella enfeksiyonunun **kuluçka dönemi** ortalama 14 gün olmakla birlikte 12-23 gün arasında değişebilir. Bulaştırıcılık deri döküntülerinin görülmesinden 7 gün kadar önce başlayıp, döküntülerin ortaya çıkmasından sonraki 5-7 gün boyunca devam eder. Bulaştırıcılığın en fazla olduğu dönem, döküntülerin görülmeye başladığı dönemdir.

Virüsün ilk olarak yerleşip çoğalmaya başladığı yer, nazofarenks ve bölgesel lenf bezleridir. Enfeksiyona maruz kalınmasından 5-7 gün kadar sonra virüs bütün vücuda yayılır. Gebe kadınlarda virüsün plasenta yoluyla fetüse ulaşması da bu viremi döneminde gerçekleşir. Fetüsteki hasarın sebebi, virüslerin doğrudan doğruya hücreleri hasara uğratması ve mitozu engellemesidir.

- **Hastalığın klinik belirtileri** genellikle hafiftir. Vakaların %50 kadarında hastalık subklinik veya semptomsuz olarak seyredebilir. Bu durum pek çok vakanın klinik olarak teşhis edilemeyebileceğini düşündürür. Maternal hastalık belirtilerinin bulunup bulunmaması, fetal enfeksiyon gelişme riskini etkilemediğinden, gebelik döneminde subklinik seyreden vakaların belirlenmesi de büyük önem taşımaktadır. Küçük çocuklarda genellikle ilk belirti, rash tarzında deri döküntüsüdür. Küçük çocuklarda genellikle görülmemesine rağmen, büyük çocuklarda ve yetişkinlerde, deri döküntülerinin ortaya çıkmasından önceki 1-5 günlük prodrom döneminde hafif derecede ateş, kırıklık, lenf bezlerinde büyüme ve üst solunum sistemi ile ilişkili belirtiler görülür. Büyüyen lenf bezlerine, genellikle kulak arkasında, boynun arka bölgesinde ve subokspital bölgede rastlanır. Rubella'nın sebep olduğu makülopapüler rash, ilk olarak yüzde görülür, daha sonra baştan ayağa kadar bütün vücuda yayılabilir. Rubella'nın döküntüleri, kızamıkta görülen döküntülere göre daha soluk olup, birbiri ile birleşme eğilimi göstermez. Sıcak duş alınmasından veya banyo yapılmasından sonra daha belirgin hale gelir. Yetişkinlerde sıklıkla görüldüğünden, eklem ağrıları ve artrit pek çok uzman tarafından, hastalığın bir komplikasyonu olmaktan çok klinik tabloyu tamamlayan bir belirti olarak kabul edilir. Konjonktivit, erkeklerde testis ağrısı ve iltihabı,



hastalığın diğer belirtilerini oluşturur. Yumuşak damakta Forshheimer lekeleri görülebilse de, hastalık için diagnostik bir bulgu olarak kabul edilmez. Bağışıklık sistemi ile ilişkili herhangi bir sorunu olmayan kişilerde çok nadir görülmekle birlikte, trombositopenik purpura ve ensefalit, eklem ağrısı ve eklem iltihabına ek olarak karşılaşılan diğer önemli komplikasyonlar olarak sayılabilir.

- **Gebe kadınlarda** akut enfeksiyon döneminde virüs plasentayı da enfekte ettikten sonra fetüse ulaşır. Virüsün plasenta dokusuna yerleşerek aylarca süren bir dönem boyunca replike olabilmesi, fetüsün kronik bir şekilde virüse maruz kalmasına sebep olur. Primer maternal enfeksiyonun, gebeliğin ilk 8 haftası içinde gerçekleşmesi durumunda, %80-100 oranında fetal enfeksiyon meydana gelir. Fetüsün dış etkilere en hassas olduğu “organogenez” döneminde meydana gelen enfeksiyon, en ağır konjenital hasarlara sebep olur. Primer enfeksiyonun gebeliğin ikinci trimestirinde meydana gelmesi durumunda ise fetüsün enfekte olma oranı belirgin bir düşme gösterir. Fetüste defekt gelişme riskinin, primer enfeksiyonun 11. haftadan önce meydana gelmesi durumunda %90, 11-12. haftalarda meydana gelmesi durumunda %33, 13-14. haftalarda meydana gelmesi durumunda %11, 15-16. haftalarda meydana gelmesi durumunda %24 olduğu belirtilmektedir. Gebelik döneminin ilerlemesiyle bir yandan konjenital malformasyon görülme sıklığında, diğer yandan da görülen malformasyonların ciddiyetinde azalma meydana gelir. İlk trimesterde multi-organ defektlerin daha sık görülmesine karşın, sonraki dönemde tek organ defektlerine daha fazla rastlanır.

Konjenital Rubella Sendromu: Reef ve arkadaşları tarafından hazırlanan raporda, konjenital rubella sendromunun aşağıdaki bulguların en azından birini veya daha fazlasını içerdiği bildirilmektedir.

- Katarakt ve konjenital glokom başta olmak üzere göz defektleri.
- Patent duktus arteriosus, periferik pulmoner arter stenozu ve septum defektleri başta olmak üzere kalp-damar sistemi hastalıkları
- Sensoriyörnal sağırılık (tek başına en sık görülen defekt)
- Mikrosefali, psikomotor gelişme geriliği, mental gerilik ve meningoensefalit başta olmak üzere merkezi sinir sistemi defektleri
- Pigmenter retinopati
- Trombositopenik purpura



- Hepatosplenomegali ve sarılık
- Radiolucent kemik hastalığı
- Hepatit, pnömonit ve miyokardit

Konjenital rubella sendromu ile doğan bebeklerin, doğum sonrasında aylarca, hatta 2 yıla varan bir dönem boyunca virüsü çevreye yaymaya devam ettikleri, bu nedenle de çevredeki diğer bebekler ve bağışıklığı olmayan yetişkinler için enfeksiyon kaynağı olabilecekleri bildirilmektedir.

Fetal dönemde rubella virüsü ile enfekte olan bebeklerde, yaşamın ikinci veya üçüncü on yılında progressif panensefalit ve tip 1 diyabet gelişebilmekte ve bu tablo “uzamış rubella sendromu” olarak adlandırılmaktadır. Doğum sırasında herhangi bir semptomu olmayan enfekte bebeklerin yaklaşık üçte birinde, daha sonraki dönemde gelişme defekti görülebileceği bildirilmektedir.

- Rubella virüsüne karşı önceden bağışıklığı olan bir gebenin, erken dönemde virüsle karşılaşması durumunda, fetal defekt gelişme olasılığının ileri derecede düşük olduğu bilinmektedir. Maternal antikolar, bir yandan virüsün anne vücudundaki replikasyonunu engelleyip fetüse ulaşabilecek virüs miktarını azaltırken, diğer yandan fetal dolaşıma geçen anneye ait IgG antikoları, aynı koruyucu etkiyi burada meydana getirerek doku hasarını çok büyük oranda engellemektedir.
- **Teşhis:** Cilt döküntülerinin ortaya çıkmasından önceki birkaç gün içinde veya döküntülerin ortaya çıkmasından sonraki günler içinde, hastanın farengeal sürüntülerden rubella virüsünün izole edilmesi mümkündür. Konjenital enfeksiyona maruz kalan bebeklerin serum, sinoviyal sıvı, konjonktiva salgısı, serebrospinal sıvı ve idrar gibi numunelerinden de virüs izolasyonu yapılabilir. Ancak rutin uygulamada genellikle virüsün izolasyonundan çok serolojik test sonuçlarına dayanılır.

Klasik olarak hemaglutinasyon inhibisyon tekniği ile 2-3 haftalık aralıklarla alınan iki numunede antikor titresinin dört kat yükselmesi veya ultrasantrifügasyon, kolon kromatografisi gibi yöntemlerle diğer sınıf serum antikolarlarının ayrılmasından sonra yapılan ölçümde rubella'ya ait IgM sınıfı antikor varlığının tespiti primer enfeksiyonun teşhisi için yeterli bulunur. Ancak bu yöntemlerin yoğun emek gerektirmesi, teknisyenin bu konudaki ustalık düzeyinden etkilenebilmesi ve çeşitli inhibitör faktörlerin etkisine bağlı olarak yanıltıcı sonuçlar verebilmesi günümüzde daha çok immünoassay tekniklerinin tercih edilmesine sebep olmaktadır. Immünoassay teknikleri, daha kolay standardize edilebilir olmanın yanı

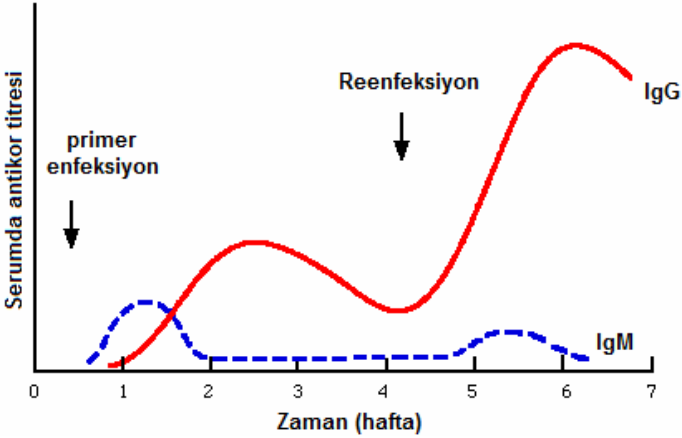


sıra, aynı spesifiteye ancak çok daha yüksek sensitiviteye sahip olması nedeniyle de, klasik tekniklere göre üstünlük taşımaktadır.

Kullanılan analiz sisteminin duyarlılığına bağlı olarak, rubellaya spesifik IgM sınıfı antikorların cilt döküntülerinin ortaya çıkmasından sonraki 1-3 gün içinde tespit edilmesi mümkündür. IgM antikorlarının konsantrasyonu 2-4 hafta içinde maksimum seviyeye yükselip, vakaların çoğunda yaklaşık 6-9 hafta içinde kaybolur. Önceden bağışıklığı olan kişilerde de reenfeksiyon durumunda, düşük konsantrasyonda olmakla birlikte IgM sınıfı antikorların ölçülebilir bir seviyeye yükselmesi çoğu zaman teşhiste sorun çıkarır. Diğer yandan bazen IgM sınıfı antikorların primer enfeksiyondan veya aşıdan sonra bir yıla kadar pozitifliğini muhafaza edebildiği gösterilmiştir. Bu nedenle teşhis ve klinik tedbirler tek başına IgM ölçüm neticesine dayandırılmamalıdır. Bu tür kuşkulu durumlarda rubella IgG aviditeye doğru teşhise yardımcı olabilir.

Test sonucunun yorumlanması:

- Önceden bağışıklığı olmayan bir kişinin rubella enfeksiyonuna maruz kalması durumunda, cilt döküntülerinin ortaya çıkmasından sonraki 1-2 hafta içine veya viremi döneminden sonraki 2-3 hafta içinde IgG sınıfı antikorlar tespit edilebilir. Hastanın önceden IgG antikorlarının bulunup bulunmadığı bilinmeden tek başına IgG ölçümü ile doğru teşhise ulaşılmaması mümkün olmaz. Bu nedenle, primer enfeksiyon kuşkusu mevcutsa, IgG ve IgM sınıfı antikorların beraberce dikkate alınması gerekir. Beraberinde IgM sınıfı antikorlar da mevcut olmadığı sürece tek başına IgG sınıfı antikorların bulunması, primer enfeksiyondan çok, daha önce geçirilmiş enfeksiyonun göstergesi olarak kabul edilir. Bir yetişkinin, rubella virüsüne karşı bağışıklığının bulunup bulunmadığı, spesifik IgG antikorlarının ölçümü ile belirlenebilir. Konu ile ilişkili değerlendirme raporlarında, mevcut analiz metodlarının bu konudaki sensitivitesinin %99-100, spesifitesinin ise %94-99 civarında olduğu bildirilmektedir.
- IgM sınıfı antikorların pozitif bulunması, enfeksiyona ait klinik bulgular sergileyen hastalarda primer enfeksiyonun geçirilmekte olduğunu veya klinik bulgusu olmayan kişilerde primer enfeksiyonun yakın zamanda geçirilmiş olabileceğini düşündürür.



Primer ve sekonder enfeksiyon sonrasında IgG ve IgM sınıfı antikorların durumu (<http://www.docstoc.com/docs/70164567/Avidity-Rubella-Export-engl-cdr>)

- Konjenital enfeksiyonlar dışında, IgM sınıfı antikorlar primer enfeksiyon sonrasındaki 3-4 haftadan itibaren kaybolmaya ve yerini IgG sınıfı antikorlara bırakmaya başlar. Ancak bazen bu antikorların çok daha uzun süre pozitifliğini sürdürebildiği görülebilir. Primer enfeksiyon dışında, önceden bağışıklığı bulunan kişilerde, reenfeksiyonlar sebebiyle de IgM sınıfı antikorların ölçülebilir konsantrasyonlara ulaşabildiği bilindiğinden, özellikle gebelik döneminde test sonuçlarının çok dikkatli bir şekilde yorumlanması gerekir.
- IgM sınıfı antikorları pozitif bulunan bir kişide bu sonucun gerçekten de primer enfeksiyona işaret edip etmediğinin değerlendirilmesi için öncelikle IgG sınıfı antikorlara bakılması ve yaklaşık 2 haftalık aralıklarla antikor titrelerinin izlenmesi gerekir. IgM antikorları pozitif olan bir kişide, önceden negatif olan IgG sınıfı antikorların takip sırasında pozitif hale gelmesi yani **serokonversiyon**, primer enfeksiyon olasılığını destekleyen en güçlü serolojik bulgudur. İlk kontrolde IgM ve IgG antikorları beraberce pozitif olan bir kişide, birkaç hafta içinde IgG antikorları titresinin 4 kattan fazla artması da primer enfeksiyon olasılığını düşündürür. Ancak böyle bir tabloya, aynı zamanda reenfeksiyon sebebiyle de raslanabileceğinden, dikkatle değerlendirilmesi gerekir. IgG antikorları pozitif bir kişide primer enfeksiyonun gerçekleşme zamanı konusunda



tereddüt bulunması halinde, IgG avidite testinden yararlanılması veya Western blot tekniği kullanılarak yapılan E1 ve E2 envelop proteinlerine yönelik antikorların belirlenmesini sağlayan IgG Western blot testinin uygulanması yararlı olabilir.

- Klinik uygulamada gebelik döneminde, yalnızca maternal kan örneğinden yapılan serolojik test sonuçlarına dayanılarak primer enfeksiyon olasılığının değerlendirilmesi sırasında, nadir olmayarak sorunlarla karşılaşılır. Böyle durumlarda, fetal enfeksiyon olasılığının değerlendirilmesi amacıyla mümkün olabilirse, kordosentez yoluyla alınan fetal kan örneğinden spesifik IgM ölçümü yapılır. Yeni doğan döneminde, konjenital rubella sendromu teşhisi amacıyla da IgM ölçümünden yararlanır. An-neden bebeğe geçebilen türden bir antikor olmaması sebebiyle yeni doğmuş bir bebeğin kord kanında veya serumunda spesifik IgM antikorlarının varlığının gösterilmesi konjenital rubella enfeksiyonunun teşhisi için yeterlidir.

Numune: Serum (kırmızı veya sarı kapaklı tüp). Minimum 500 µL.

Çalışma yöntemi: ELISA

Referans değer: Negatif