



Kızamıkçıklı Çocuk ve Gebe Teması Yönetimi

The Management of Contact of the Pregnant Woman with a Child Having Rubella

Mustafa Hacimustafaoğlu¹

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Dr. İrem Civan, Dr. Fatih Korukçu, Dr. Elanur Subaşı

Soru 1: Kızamıkçık düşünülen çocukta sağlık ocağı hekimi kızamıkçık düşünmüş. Annesi bir aylık gebe ne yapmak gerekir?

Soru 2: KKK aşısı olmuş gebe bir hekim kızamıkçıklı bir çocuk muayene ederse risk var mıdır?

Soru 3: Kızamıkçık tanısı konan ve başka bir nedenle yatan çocuğa gebe sağlık personeli bakım verebilir mi?

Makale atfı: Hacimustafaoğlu M. Kızamıkçıklı çocuk ve gebe teması yönetimi. *J Pediatr Inf* 2019;13(1):67-70

Yanıt (Dr. Mustafa Hacimustafaoğlu)

Gebe bir kadının kızamıkçıklı veya kızamıkçık olması muhtemel bir çocukla teması sonrası, gebede maternal kızamıkçık enfeksiyonu gelişebilir ve bu fetüsü etkileyerek fetal enfeksiyona ve sonrasında geri dönüşümsüz fetal organ hasarına yani konjenital rubella sendromu (KRS)'na yol açabilir. Tüm kadınlara gebelik öncesi, tercihan evlenmeden önce en az bir doz kızamıkçık aşısı uygulanması bu sorunu temelinden çözebilir. Bilindiği gibi ülkemizde tüm çocuklara rutin olarak iki doz kızamıkçık aşısı (KKK; kızamık-kızamıkçık-kabakulak şeklinde) uygulanmaktadır. İki doz KKK aşısı olan çocukların ilerde büyüyüp evlendiklerinde böyle bir sorunla karşılaşmamacakları rahatlıkla öngörülür.

Gebelikte rubella taramasının yapılması rutin olarak önerilir. Ülkemizde yapılmış bir çalışmada rutin KKK aşısı öncesi dönemde 20-29 yaş arası kadınların yaklaşık %15'inde rubella antikorlarının olmadığı bir başka deyişle rubellaya hassas olduğu gösterilmiştir.

Gebe bir kadında gelişebilecek her türlü enfeksiyon ve yönetiminin hastayı izleyen kadın doğum hekiminin sorumluluğunda olduğu akılda tutulmalıdır. Gebede kızamıkçık enfeksiyonu şüphesi geliştiğinde bu konuda etraflı ve bilimsel bir değerlendirme yapılmalı, sonuçları ile aile aydınlatılmalıdır. Gereken durumlarda erişkin enfeksiyon konsültasyonu istenmesi uygun olur. Sonrasında ailenin görüşleri de dikkate alınarak yol haritası çizilmelidir. Ancak çocuk hekimlerine özellikle çocuk enfeksiyon hekimlerine de bu soru ve özellikle çocuktaki kızamıkçık enfeksiyonun kesin tanısı ve bulaştırıcılığı açısından olmak üzere çok sıklıkla sorulmakta veya danışılmaktadır. Ayrıca rutinde KRS şüphesi ile doğan bir bebeğin tanı ve izlemi de çocuk hekimi veya çocuk enfeksiyon hastalıkları hekimi tarafından yapılmaktadır. Bu nedenle bu konuda genel bilgi verilmesi uygun görülmüştür.

Yukarıda sorulan birbiriyle bağlantılı sorulara yanıt vermeden önce, bu konu rubella enfeksiyonu patogenezi, immünitesi, bulaştırıcılığı, anne ve temas edilen çocuğun serolojik değerleri ve maternal ve fetal enfeksiyonun risk faktörleri dik-

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Dr. Mustafa Hacimustafaoğlu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa-Türkiye

E-mail: mkemal@uludag.edu.tr

Geliş Tarihi: 28.01.2019

Kabul Tarihi: 06.02.2019

kate alınarak etrafıca değerlendirilmelidir. Bunun için öncelikle kızamıkçık ve maternal kızamıkçık enfeksiyonu ile ilgili bazı genel bilgilerin dikkate alınması yararlı olacaktır.

Kızamıkçığın inkübasyon süresi genellikle 14-18 gün (12-23 gün) olarak kabul edilir. Hastalık direkt temas veya damlacık enfeksiyonu ile bulaşır. Genellikle geç kış ve erken ilkbaharda daha sık görülür. Enfekte kişilerle yakın ve uzun süreli temas enfeksiyonun edinilmesini kolaylaştırır.

Kızamıkçık enfeksiyonunda, viremi temas sonrası 5-7. günlerde gelişir ve kan yoluyla değişik organlara yayılır. Rubella virüsü döküntünün çıkışından bir hafta önceden döküntüden sonraki iki haftaya kadar nazofarengeal örneklerde saptanabilir. Maksimal nazofarengeal viral saçılma döküntü başlangıcından sonra 1-5. günlerde olur.

Gebe kadındaki maternal kızamıkçıkta; maternal-fetal geçiş, annedeki viremiye bağlı hematogen yayılımla olur ve gestasyonel yaşa göre değişir. Hematogen yayılımla önce plasenta enfeksiyonu ardından fetal vasküler sistem enfeksiyonu ve fetusta damar hasarı, sitopatik hasar ve iskemiye bağlı organ hasarı gelişir. Bu da KRS'ye yol açar.

Maternal primer rubella enfeksiyonunda fetal enfeksiyon hızları; ilk trimesterde %80 ve üzerindeyken 2. trimesterin son dönemlerinde azalarak yaklaşık %25'e iner. Ancak 3. trimesterde tekrar yükselmeye başlar (27-30. haftada yaklaşık %35, 36. haftadan sonra yaklaşık %100). Ancak KRS tablosu esas olarak gebeliğin ilk 16 haftasındaki maternal enfeksiyon da görülür. Gebeliğin ilk 8-10. haftalarında gelişen rubella enfeksiyonu olguların %90'ına kadar olan bölümünde multiple fetal defektlere yol açar ve KRS'nin yanı sıra düşük, fetal ölüm ve ölü doğuma yol açabilir.

KRS tipik kızamıkçıkta (postnatal rubella) tamamen farklı klinik bulgular gösterir. KRS kızamıkçığın toplumsal düzeyde önemli komplikasyonudur. Kızamıkçık, duyarlı gebelerde gelişen kızamık enfeksiyonuna bağlı klasik bir TORCH etkeni olarak intrauterin rubella enfeksiyona yol açar ve KRS'li çocuğun doğumuna yol açabilir. KRS'de oftalmolojik (katarakt, pigmenter retinopati, mikroftalmi, konjenital glokom), kardiyak (PDA, periferik pulmoner arter stenozu), işitsel (sensorinöral sağırılık), nörolojik (mikrosefali, mental retardasyon, meningoensefalit, davranış bozuklukları), ayrıca büyüme geriliği, interstisyel pnömoni, radyolüsent kemik hastalığı, hepatosplenomegali, trombositopeni, dermal eritropoezis (blueberry muffin lezyonu) gelişebilir. KRS gebeliğin 20. haftasından sonra beklenmez, olsa bile 20. haftasından sonraki fetal enfeksiyonlar KRS yerine sıklıkla intrauterin gelişme geriliği şeklindedir. Gebelik öncesi veya perikonsepsiyonel dönem rubella enfeksiyonunun KRS yaptığına yönelik kanıt henüz yoktur ve beklenmez.

Anne önceden yapılmış aşıya veya doğal enfeksiyona bağlı maternal immünite varsa, kızamıkçıklı bir çocukla temas

olsa bile maternal reenfeksiyona bağlı intrauterin rubella enfeksiyonu veya KRS genel olarak beklenmez. Maternal reenfeksiyona bağlı nadir KRS olguları bildirilse bile bunların hiçbirinin gebeliğin 12. haftasından sonraki enfeksiyona bağlı değildir.

Kızamıkçıklı bir çocuk klinik bulgulardan 1-2 hafta önceden, döküntü başladıktan 7 gün sonrasına kadar bulaştırıcı olabilir, bu nedenle postnatal kızamıkçık enfeksiyonunda bu dönem içinde damlacık önlemleri uygulanır. Bu durum özellikle gebe veya olası gebe temasında önemlidir.

Kızamıkçıkta döküntünün çıkması ile nötralizan antikorlar gelişmeye başlar ve viral saçılma azalır. Kızamıkçık enfeksiyonu sonrası önce spesifik immünglobulin M (IgM), döküntünün 4. gününden sonra pozitifleşmeye başlar ve primer enfeksiyondan 6-8 hafta kadar pozitif kalır. Spesifik immünglobulin G (IgG) ise IgM'den biraz daha sonra yükselmeye başlar ve uzun yıllar pozitif kalır. Kızamıkçık spesifik T hücre yanıtının humoral yanıtta ortalama bir hafta kadar sonra geliştiği ve ömür boyu devam ettiği düşünülür.

Özellikle klinik bulgu, şüpheli temas veya düşük rubella enfeksiyon insidansının olduğu toplumlarda tarama amaçlı yapılan durumlarda IgM pozitifliği dikkatle yorumlanmalı, yalnızca pozitiflik olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu gibi durumlarda çift serum örneğinde IgG titresinin artışı yararlı olabilir ve IgG aviditesine bakmak gerekir. Yalnızca pozitif IgM yanıtı romatoid faktör, parvovirüs IgM ve heterofil antikor pozitifliğinde de görülebilir. Düşük aviditeli IgG yakın zamandaki (yeni) primer rubella enfeksiyonunu desteklerken, yüksek aviditeli IgG varlığı geçmiş (eski) enfeksiyonunu veya reenfeksiyonu destekler. Yalnızca IgM pozitifliğinin değerlendirilmesinde yüksek aviditeli IgG antikor pozitifliği olması veya IgG'de çift serum örneğinde beklenen artışın görülmemesi katkı sağlar.

Normalde kızamıkçık aşısı etkin bir koruma sağlar. Tek kızamıkçık aşısına bağlı \geq %95 seropozitiflik beklenir ve uzun süreli bir koruma sağlar, ikinci aşıyla bu koruma daha da güçlenir. Aşıya bağlı bağışıklık, rubella antikor düzeylerinde saptanabilir düzeylerin altına inme olsa bile genellikle ömür boyu süren bir bağışıklığa neden olur.

IgG antikorları koruyucu bağışıklığın göstergesi (aşı veya enfeksiyon) olarak kabul edilir ancak IgG pozitif olmasına rağmen nadiren reenfeksiyon olabilir. Ancak gebedeki reenfeksiyonun intrauterin fetusa risk oluşturması beklenmez. Genellikle serumda kızamıkçık spesifik IgG antikor konsantrasyonunun > 10 IU/mL olması korunmanın serolojik kanıtı olarak kabul edilir. Reenfeksiyonda mevcut IgG titresini hızla artırır.

Akut rubella enfeksiyonu klinik bulgular eşliğinde veya uygun inkübasyon süreli temas sonrasında (olguların %25-50'si asemptomatik olabilir): çift serum örneğinde (2-3 hafta arayla) 4 kat IgG titre artışı, rubella spesifik IgM pozitifliği veya rubella virüs kültür pozitifliği [veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

pozitifliği ile konulur. Serolojik örnekler en iyi bir şekilde döküntüden 7-10 gün arasında fikir verir ve 2-3 hafta sonra tekrarlanması uygundur. Viral kültür (veya PCR), burun, boğaz, idrar, kan, gerekirse beyin omurilik sıvısı (BOS)'tan alınabilir (döküntüden bir hafta öncesinden, döküntüden 2 hafta sonrasına kadar).

Prenatal tanı yaklaşımları: Fetusta gelişen konjenital rubella enfeksiyonunda prenatal tanıda; fetustan 10-12. haftalarda yapılan koryon villus biyopsi örneklerinde PCR, 14-16. haftalarda amniyotik sıvı örneklerinde PCR veya 18-20. haftalarda fetal kan örneklerinde PCR bakılabilir. KRS prenatal tanısında ultrason tanısı zordur genellikle anlamlı fikir vermez. Prenatal US'da diğer tüm konjenital enfeksiyonlarda olduğu gibi intrauterin büyüme geriliği saptanabilir.

Duyarlı bir kişinin kızamıkçıklı bir hastayla temas sonrası koruyucu IgG [ne intramusküler (IM) ne de intravenöz immünglobulin (IVIG)] uygulanması önerilmez. Profilaktik verilecek IgG enfeksiyon veya viremiyi önleyemediği gibi semptomları baskılayabilir ve serolojik değerlendirmeyi (özellikle IgG) bozabilir. Keza temas sonrası kızamıkçık veya KKK aşısı uygulanmasının hastalığı engelleyebildiği de kanıtlanamamıştır.

Kızamıkçık olduğu düşünülen bir çocuk ile temas bildiren gebeye yaklaşımda bazı faktörleri netleştirmek gerekir;

1. **Döküntüsü olan çocuğun rubella tanısının kesin olduğunu belirlemek:** Kızamıkçık döküntüsü birçok döküntülü hastalık ile karışabilir. Bunun için özellikle çocuğun aşı durumunu ve serolojik durumunu belirlemek gerekir. Aşısız bir çocukta rubella spesifik IgM pozitifliği ve çift serum örneğinde artan IgG pozitifliği varsa pratikte döküntülü hastalığın rubella olduğu kabul edilir. Aktif rubella olmadığı serolojik olarak kanıtlanan (aşılı çocuk ve rubella IgM negatif ve rubella IgG pozitif ve IgG avidite yüksek) bir çocuk rubella olarak kabul edilmez ve gebeye ek olarak rubellalı hasta ile temas yaklaşımı uygulanmaz.

2. **Gebenin önceki bağışıklık durumunu belirlemek:** Öyküden ve aşı kartından gebenin aşı olup olmadığını, olduyorsa kaç kez olduğu kaydedilmeli, rubella spesifik IgM ve IgG bakılmalı ve gerekirse 2-3 hafta sonra IgM ve IgG tekrarlanmalıdır. Serolojik değerlendirme en kısa zamanda yapılmalıdır. IgM negatif ve IgG pozitifliği aşıya veya doğal enfeksiyona bağlı bağışıklığı gösterir. Seropozitif bir gebede rubella reeneksiyonu nadir de olsa olabilir ancak KRS gelişmesi beklenmez ve 12. gebelik haftasından sonra da hiç görülmez. Bu çerçevede aslında bütün gebelerin gebelik öncesi rubella aşılarının tercihan iki doz KKK şeklinde tamamlanmış ve kızamıkçığa bağışık olmasının sağlanması önemlidir.

3. **Gebede rubella enfeksiyon varlığını belirlemek:** Önceden aşısız ve duyarlı bir gebede temas sonrası uygun inkübasyon döneminin sonunda (ortalama 2-3 hafta sonra) IgM ve IgG bakılır ve 2-3 hafta sonra tekrarlanır. Viral kültür yapılabilirse

viral kültür yapılır. IgM pozitifliği çift serum örneğinde artan IgG pozitifliği ve düşük IgG avidite değeri, yapılabilirse kültür pozitifliği gebede döküntü olmasa bile gebede maternal enfeksiyon kanıtı olarak kabul edilir. Duyarlı bir gebede rubella enfeksiyonu saptanmadıysa, doğum sonrası KKK aşısının olması kuvvetle tavsiye edilmelidir.

4. **Gebede enfeksiyon varsa, gebelik evresine göre fetal risk belirlemek:** Yukarıda belirtildiği üzere primer maternal enfeksiyonda ilk 16 haftada KRS riski en yüksektir (ilk 12 haftada %85) ve 20. haftadan sonra KRS beklenmez. Gebelikte 16-20. haftalarda KRS riski nadirdir (< %1) ve genellikle sensorinöral sağırılık şeklindedir. Bu risk durumları aileyle paylaşılıp uygun danışma verilmelidir. İleri gebelik haftalarında fetal enfeksiyona bağlı fetal etkilenme esas olarak intrauterin gelişme geriliği şeklindedir. Maternal reeneksiyonda ise fetal enfeksiyon riski ilk trimesterde dahi çok daha düşüktür (%8, %95 CI; 2-22).

5. **Riskli maternal primer enfeksiyonda fetal enfeksiyonun belirlenmesi (prenatal tanı):** Yukarıda belirtildiği gibi kordon virüs örneklerinde (gebelik 10-12. haftalar) amniyon sıvı örneklerinde (14-16. haftalar) veya fetal kan örneklerinde (18-20. haftalar) PCR testi ile yapılabilir. Kordon virüs örnekleri daha erken saptama açısından daha avantajlı olabilir. Ultrason takipleri yapılsa bile prenatal spesifik tanıda rubella için anlamlı değildir. Yapılabilirse fetal risk durumuna göre aileye danışma verilmelidir.

Sonuç olarak; gebelikte rubella ön tanı bir çocukla temas eden gebeye yaklaşım gebenin rubella enfeksiyonuna duyarlılığı ve gebelik yaşı ile yakından ilgilidir. Gebenin kanıtlı rubella enfeksiyonu ve sonuçları açısından titiz değerlendirilmesi izleyen kadın doğum uzmanının tavsiye ve görüşleri ışığında aileye uygun danışma yapılmalıdır ve ailenin kararı dikkate alınarak ortak bir yol çizilmelidir.

Kaynaklar

1. Aksit S, Egemen A, Ozacar T, Kurugol Z, Keskinoglu P, Tasbakan M, et al. Rubella seroprevalence in an unvaccinated population in Izmir: recommendations for rubella vaccination in Turkey. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:577-80.
2. American Academy of Pediatrics. Rubella. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (eds). *Red Book: 2018-2021 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2018:705-11.
3. Cherry JD, Adachi K. Rubella virus. In: Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Feigin RD, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ (eds). *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2014:2195-225.
4. WHO. Rubella vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2011;86:301-16.
5. Best JM. Rubella. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:182-92.
6. Webster WS. Teratogen update: congenital rubella. *Teratology* 1998;58:13-23.

7. Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 1982;2:781-4.
8. 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.
9. Riley LE. Rubella in pregnancy. https://www.uptodate.com/contents/rubella-in-pregnancy?search=rubella&source=search_result&selected-Title=3~150&usage_type=default&display_rank=3 (Erişim tarihi: Ocak 2019).
10. Enders G, Nickerl-Pacher U, Miller E, Cradock-Watson JE. Outcome of confirmed periconceptional maternal rubella. *Lancet* 1988;1:1445-7.
11. Dontigny L, Arsenault MY, Martel MJ; Clinical Practice Obstetrics Committee. Rubella in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:152-8.
12. Robinson J, Lemay M, Vaudry WL. Congenital rubella after anticipated maternal immunity: two cases and a review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:812-5.
13. Thomas HI, Morgan-Capner P, Cradock-Watson JE, Enders G, Best JM, O'Shea S. Slow maturation of IgG1 avidity and persistence of specific IgM in congenital rubella: implications for diagnosis and immunopathology. *J Med Virol* 1993;41:196-200.
14. Edwards MS, Hirsch MS, Bloom A (eds). Rubella. <https://www.uptodate.com/contents/rubella> (Erişim tarihi: 17 Aralık 2016).
15. 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.
16. Skendzel LP. Rubella immunity: defining the level of protective antibody. *Am J Clin Pathol* 1996;106:170-4.
17. Bullens D, Smets K, Vanhaesebrouck P. Congenital rubella syndrome after maternal reinfection. *Clin Pediatr (Phila)* 2000;39:113-6.