



# GEBELİKTE SORUN OLAN İNFEKSİYONLAR: CMV - RUBELLA

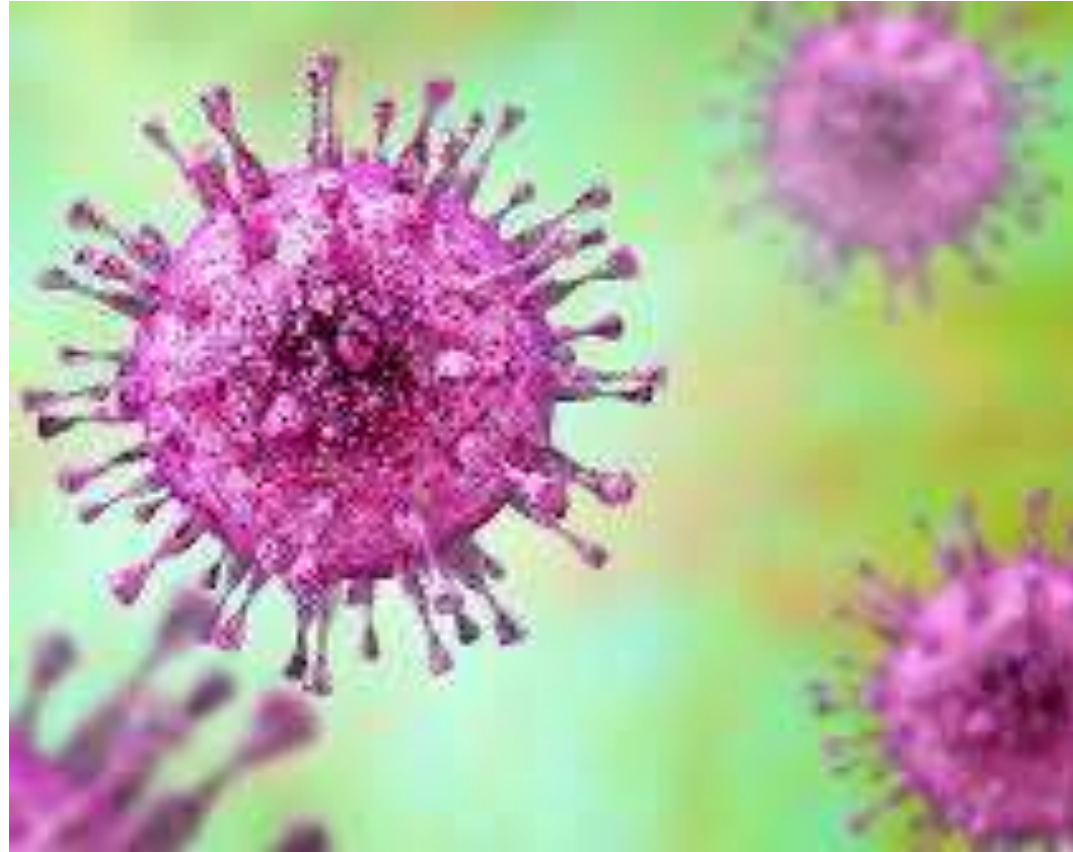
Dr. Filiz Pehlivanoglu

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

16.03.2023

# CMV - Cytomegalovirus



# CMV

- Cytomegalovirus (CMV) yaygın bulunan bir herpes virüsü
- Birincil infeksiyondan sonra latent hale gelir
- Ancak yeniden aktif hale geçebilir.
- CMV infeksiyonunun yeniden aktivasyonu, kişinin bağışıklık sisteminin terapötik ilaçlar veya hastalık nedeniyle baskılanmadığı sürece nadiren hastalığa neden olur.
- Çoğu insan için CMV infeksiyonu ciddi bir sağlık sorunu değildir.

# CMV infeksiyonu açısından yüksek risk altındakiler

- Anne karnında infekte bebekler (konjenital CMV infeksiyonu)
- Çok düşük doğum ağırlığı ve prematüre bebekler
- Organ ve kemik iliği nakli gibi bağışıklık sistemi zayıflamış kişiler
- HIV ile yaşayan kişiler

# CMV Epidemiyoloji

- CMV infeksiyonu dünyanın her yerinde bulunur
- ABD nüfusunun %50'den fazlası yetişkinlikte infekte olur
- Dünyanın birçok bölgesinde ilerleyen yaşla birlikte infekte olan kişi oranı %100'e ulaşır.
- CMV, son yıllarda % 0.48 ile 1.30 oranında prevalansı ile en yaygın konjenital viral infeksiyon olmuştur.

# Klinik bulgular

- Birincil CMV infeksiyonu, hafif ateşli bir hastalık olarak seyreder
- Rinit, farenjit, miyalji, artralji, baş ağrısı, yorgunluk gibi spesifik olmayan semptomlara olur
- Ancak vakaların yaklaşık % 90'ında klinik olarak belirgin değildir.
- İnfeksiyöz mononükleoza benzeyen bir sendrom, immün yetmezlikli yetişkinlerde semptomatik CMV infeksiyonunun en yaygın bulgusudur.
- Klasik mononükleoz, mutlak lenfositoz ve atipik lenfositlerin görüldüğü, sıklıkla uzun süreli ateş ve halsizlik ile karakterizedir.
- Hastaların yaklaşık üçte birinde maküler, papüler, makülopapüler, döküntüler görülebilir

# Gebede infeksiyon

- Gebelik hastalığın klinik şiddetini etkilemiyor
- Ancak konakçının bağışıklık sistemi önemli
- Bozulmuş hücresel bağışıklığa sahip konakçılar ciddi ve yaygın infeksiyon riski altındadır.
- Farklı bir CMV suşu ile reinfeksiyon veya önceden antikoru olan kişilerde virüsün reaktivasyonu genellikle semptomlara yol açmaz, ancak fetal sekellere neden olabilir.

# Konjenital CMV İnfeksiyonu

- Konjenital CMV infeksiyonu olan yenidoğanların çoğu asemptomatiktir
- Enfekte yenidoğanların yaklaşık % 10 ile 15'inde şiddetli ve yaşamı tehdit edici olabilen semptomatik infeksiyon gelişir.
- Hem asemptomatik hem de semptomatik yenidoğanlar, özellikle sensörinöral işitme kaybı olmak üzere uzun süreli nörogelişimsel morbidite geliştirme riski altındadır.



# Konjenital CMV: Belirti ve bulgular

## Doğum sırasında

- Döküntü
- Sarılık
- Düşük doğum ağırlığı
- Mikrosefali
- Hepatosplenomegali
- Nöbetler
- Retinit

## Doğum sonrasında

- İşitme kaybı
- Gelişimsel ve motor gecikme
- Görme kaybı
- Nöbetler

# Bulaşma- anneye

- CMV, idrar, tükürük, nazofaringeal sekresyonlar, gözyaşı, servikal ve vajinal sekresyonlar, sperm, kan ve anne sütü dahil olmak üzere birçok vücut sıvısında bulunur.
- Gebelik sırasında birincil CMV enfeksiyonunun bilinen iki ana kaynağı vardır:
  - cinsel aktivite ve
  - küçük çocuklarla temas
- Virüs çok bulaşıcı olmasa da, ev halkı ve kreşlerdeki küçük çocuklar arasında yayıldığı gösterilmiştir.

# Bulaşma- bebeğe

- CMV gebelik sırasında annenin hem primer infeksiyonunda hem de rekürren infeksiyonunda fetüse bulaşabilir.
- Bağışıklığı baskılanmış olan annelerden gebelik sırasında bulaşma riski daha fazladır.
- Primer olmayan infeksiyonla ilişkili intrauterin bulaşma oranı bilinmemektedir
- Ancak bu sayının genellikle %1 ile %2 olduğu öne sürülmüştür.
- Annenin primer infeksiyonunda ise geçişin 20-30 kat artığı bildirilmektedir.
- Maternal-fetal viral bulaşma riski erken gebelikte en düşük olmasına rağmen, erken gebelikte infeksiyon meydana geldiğinde doğumda semptomatik hastalık riski ve uzun süreli sekeller en yüksek olarak görülür.

# Bulaşma- bebeğe

- CMV, **doğum sırasında** annenin genital salgılarıyla temas yoluyla veya anne sütü yoluyla bebeklere bulaşabilir.
- **Doğumdan sonra** CMV bulaşı olan sağlıklı bebekler ve çocuklar genellikle infeksiyondan kaynaklanan semptom veya komplikasyonları varsa bile çok az gösterirler.



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Symptomatic congenital cytomegalovirus  
disease following non-primary maternal  
infection: a retrospective cohort study



Eran Hadar<sup>1,2\*</sup>, Elizabeta Dorfman<sup>2</sup>, Ron Bardin<sup>1,2</sup>, Rinat Gabbay-Benziv<sup>1,2</sup>, Jacob Amir<sup>2,3</sup> and Joseph Pardo<sup>1,2</sup>

- Ocak 2006 ile Aralık 2013 arasında retrospektif bir kohort çalışması (İsrail)
- Konjenital CMV enfeksiyonu nedeniyle sevk edilen tüm yenidoğanlar
- 95 primer ve 12 ikincil enfeksiyon sonrası oluşan 107 olgu
- CMV enfeksiyonunu takiben anormal beyin sonografik bulguları insidansı primer enfeksiyon sonrası daha yüksektir (%76.8'e karşı %8.3)
- CMV-IgM, birincil enfeksiyonla karşılaştırıldığında gebelik sırasında birincil olmayan anne enfeksiyonu için düşük olasılıklı saptama sağlar

> [Infect Dis \(Lond\)](#). 2015 Jul;47(7):465-71. doi: 10.3109/23744235.2015.1018316. Epub 2015 Mar 5.

## **Congenital cytomegalovirus infections and glycoprotein B genotypes in live-born infants: a prevalence study in Turkey**

Fatih Sahiner <sup>1</sup>, Ferhat Cekmez, Merih Cetinkaya, Guven Kaya, Tugce Kalayci, Omer Gunes, Kenan Sener, Mehmet Yapar, Turan Tunc, Tolqa Ecemis, Yasemin Cekmez, Ayhan Kubar

- 926 gebeden ardışık canlı doğan 944 bebek çalışmaya alınmış.
- Doğumdan sonraki ilk 3 gün içinde tüm yenidoğanların tükürük örneklerinde PCR ile CMV-DNA araştırılmış.
- Konjenital CMV enfeksiyonu prevalansı %1,32 bulunmuş
- Genotipleme analizi, glikoprotein B-1'in (gB1) %83,3 ile en sık saptanan genotip olduğu gösterilmiş.
- CMV enfeksiyonunun büyük çoğunluğunun primer olmayan maternal enfeksiyondan sonra ortaya çıktığını göstermektedir.
- Ülkemizde konjenital CMV enfeksiyonunun ve uzun vadeli etkilerinin hafife alındığına inanıyoruz çünkü enfekte bebekler doğumda genellikle asemptomatiktir.

## Yenidoğan Bebeklerin Tükürük Örneğinde CMV DNA Varlığı ile Konjenital CMV Enfeksiyonunun Araştırılması

- 2015-2017 yılları arasında canlı doğan 1000 yenidoğandan, doğumu izleyen ilk yarım saat içerisinde alınan tükürük örneğinde, CMV-DNA PCR ile araştırılmış
- %1.6'sında (16) CMV DNA pozitif olarak saptanmış
- Pozitif saptanan olgularda CMV-DNA kan veya idrarda da bakılmış
- 2 olguda pozitiflik bulunmuş ve % 0.2 oranında Konjenital CMV tanısı konmuş
- Bir bebekte nörosensöriyel işitme kaybı bulunmuş ve semptomatik hastalık olarak tanımlanmış
- Diğer olgu ise asemptomatik olarak değerlendirilmiş

> Clin Infect Dis. 2011 Jan 15;52(2):e11-3. doi: 10.1093/cid/ciq085.

## **Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection**

Chengbin Wang <sup>1</sup>, Xingyou Zhang, Stephanie Bialek, Michael J Cannon

- 1988-1994 döneminde Amerika Birleşik Devletleri'nde, konjenital CMV enfeksiyonu olan bebeklerin sadece %25'i birincil anne enfeksiyonu sonrası,
- %75'i farklı viral suşlarla reaktivasyon veya reenfeksiyonu takiben birincil olmayan enfeksiyonlara sahip annelerden doğmuştur
- Birincil enfeksiyonda semptom ve uzun süreli ciddi sekel olma olasılığı daha yüksek olduğundan, gebe kadınlar arasında birincil CMV enfeksiyonlarını önleyebilecek müdahalelere acil bir ihtiyaç vardır



# Tanı- annede

- Primer CMV infeksiyonunun kesin tanısı serolojiye dayanır.
- Yakın zamanda belgelenmiş serokonversiyon olmadığında, birincil infeksiyon ile reaktivasyon, yeniden infeksiyon ve latent hastalık arasında ayırım yapmak zordur.
- IgG aviditesinin belirlenmesi, yeni infeksiyonu ve dolayısıyla rahim içi bulaşma riskini daha iyi değerlendirmek için yararlıdır.
- Düşük anti-CMV IgG aviditesi, yeni bir birincil infeksiyonu (iki ile dört ay içinde) gösterir
- Yüksek anti-CMV IgG aviditesi, birincil infeksiyonun geçmişte altı aydan daha uzun bir süre önce meydana geldiğini gösterir.

# Erken gebelikte CMV serolojisinin yorumlanması

CMV antikorları	IgG aviditesi	Yorum	Sonuç
IgM - ve IgG -	yapılmaz	İnfekte değil veya çok erken infeksiyon	İnfeksiyondan korunma danışmanlık verilir
IgM+ ve IgG -	yapılmaz	Başka bir virüs, otoimmün hastalık, laboratuvar yöntemleri nedeniyle yanlış pozitif (% 90) olabilir	İki hafta içinde tekrarlayın
IgM+ ve IgG+	Düşük	Yeni infeksiyon Serokonversiyon birincil infeksiyon için tanısaldır	Fetal infeksiyon olasılığı Olası sekeller ve prenatal tanı ve tedavi seçenekleri hakkında danışmanlık
IgM+ ve IgG+	Yüksek	Tekrarlayan infeksiyona karşı geçmiş infeksiyon Seri IgG titrelerinde en az iki kat artış reaktivasyonu veya reinfeksiyonu gösterir	Düşük fetal infeksiyon riski Ancak fetüs enfekte olursa olası sekel olasılığı
IgM- ve IgG+	Yüksek	Geçmiş infeksiyon Seri IgG titrelerinde önemli bir artışın olmaması, reaktivasyon veya reinfeksiyon olmadığını gösterir.	Düşük fetal infeksiyon riski Daha fazla teste gerek yok
IgM- ve IgG+	Düşük	Anlamı belli değil	uptodate

# Tanı- fetüste

- Fetüste infeksiyon varlığını tanımlamak için amniyotik sıvıda CMV DNA için PCR testi yapmak gerekir.
- Tanımlanmış maternal infeksiyon varlığında fetal ultrasonografi bulguları olup bunlar tanımlayıcı değildir.
- Fetal CMV infeksiyonunun en karakteristik bulgusu, bilateral periventriküler hiperekojenitelerdir



American College of Obstetricians and Gynecologists ve Society for Maternal-Fetal Medicine ve diğ erleri, CMV için rutin serolojik tarama yapılmasını önermemektedir:

- Seronegatif bireylerde infeksiyonu önleyecek bir aşı mevcut değildir.
- Seropozitif gebe hastalarda, birincil ve birincil olmayan infeksiyon arasında ayırım yapmak veya gebe kalmadan aylar önce gerçekleşmiş olabilecek infeksiyonun zamanlamasını belirlemek zordur.
- Seropozitif hastalar, latent virüsün reaktivasyonundan ve/veya yeni bir viral suşla yeniden infeksiyondan kaynaklanan fetal infeksiyon riski altındadır.
- Japonya'da yapılan bir çalışmada, CMV-IgG ve IgG aviditesi kullanan hamile hastaların evrensel taraması, konjenital CMV infeksiyonu olan 10 bebekten sadece 3'ünü tanımlamıştır

# CMV için rutin serolojik tarama yapılması

- Yenidoğanda CMV infeksiyonu sekellerinin önlenmesi veya hafifletilmesi için birincil infeksiyonun maternal antiviral ilaç tedavisinin etkinliği belirsizdir.
- Konjenital infeksiyonu önlemek için hiperimmün globulin kullanımına ilişkin randomize denemeler, gözlemsel çalışmaların aksine bir fayda sağlamamıştır.
- Fetal infeksiyon tespit edilebilmesine rağmen, fetüsün önemli sekel geliştirip geliştirmeyeceğini doğru bir şekilde tahmin etmenin bir yolu yoktur.
- Rutin tarama, gereksiz ve potansiyel olarak zararlı müdahalelere yol açabilir.

# Tedavi

- CMV infeksiyonu olan immün yetmezlikli gebe hastalara, gerektiğinde semptomatik rahatlama için destekleyici tedavi verilebilir.
- Gebe hastalar da dahil olmak üzere bağışıklığı yeterli yetişkinlerde CMV infeksiyonlarının tedavisi için antiviral ilaçların kullanımı nadiren endikedir.
- Şiddetli son organ CMV hastalığını tedavi etmek için çeşitli ilaçlar (örn. gansiklovir, foskarnet, cidofovir) mevcuttur.
- Ancak hiçbirinin perinatal bulaşmayı azalttığı gösterilmemiştir.



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: [www.clinicalmicrobiologyandinfection.com](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com)



Narrative review

Management of cytomegalovirus infection in pregnancy: is it time for valacyclovir?

- Konjenital CMV infeksiyonu, şu anda onaylanmış antenatal tedavi seçeneği olmayan nörolojik bozukluğun önde gelen infeksiyöz nedenidir.
- İki klinik çalışmanın bulgularına bakılmış.
- Plasebo kontrollü bir çalışmada gebelikte birincil CMV infeksiyonunu takiben 8 g/gün valasiklovir ile tedavi verilmiş
- CMV vertikal bulaşma oranında %71'lik bir azalma (45'te 5'e karşı 47'de 14) gösterdi.
- Tek kollu bir klinik çalışmada semptomatik infekte fetüslerin annelerine 8 g/gün valasiklovir verilmiş
- Asemptomatik yenidoğanların oranını %82, tedavi edilmeyenlerde %43 olduğu görülmüş.
- Konjenital CMV'nin önlenmesi ve tedavisi için valasiklovir lehine çalışmalar var, ancak yetersizdir.
- Bu etkinliği araştıran geniş hasta kohortları üzerinde randomize klinik araştırmalar gereklidir.

# Korunma

Gebelik sırasında CMV infeksiyonunu önlemeye yönelik önlemler:

- İyi kişisel hijyen
- Seronegatif gebe bireylere transfüzyon yapılırken CMV negatif kan ürünlerinin kullanılması





Debate

**Open Access****Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic**Michael J Cannon\*<sup>1,2</sup> and Katherine Finn Davis<sup>1,3</sup>

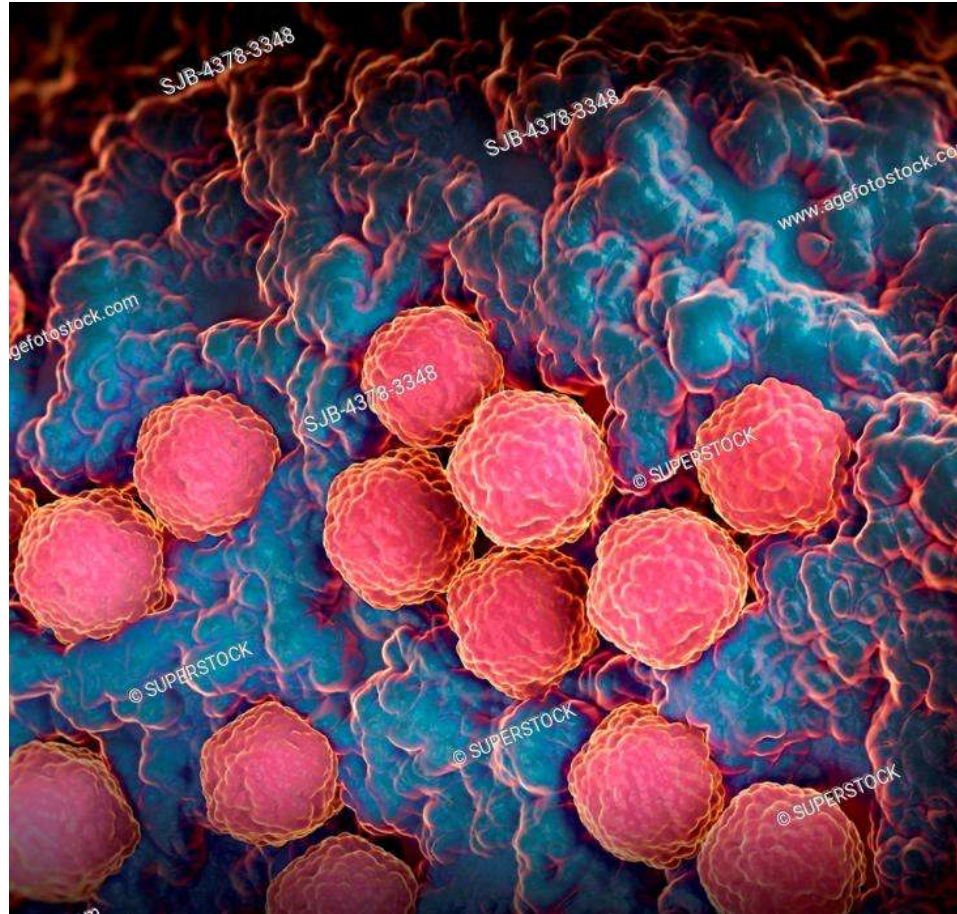
Address: <sup>1</sup>National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, <sup>2</sup>Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, Georgia, USA and <sup>3</sup>Nell Hodgson Woodruff School of Nursing, Emory University, Atlanta, Georgia, USA

- ABD’de her yıl tahminen 40.000 çocuk konjenital sitomegalovirüs (CMV) infeksiyonu ile doğmaktadır, bu da tahminen 400 ölüme neden olmakta ve yaklaşık 8.000 çocukta işitme veya görme kaybı, zeka geriliği gibi kalıcı sekeller bırakmaktadır.
- Küçük çocukların tükürüğüne veya idrarına maruz kalmak, gebe kadınlar arasında CMV infeksiyonunun başlıca nedenlerinden biri
- İyi kişisel hijyen, özellikle el yıkama CMV kapma riskini azaltabilir.
- Bir CMV aşısı bulunana kadar, kadınları konjenital CMV önleme konusunda bilgilendirmek için etkili eğitime ihtiyaç vardır.

# Maruz kalma riski nasıl azaltılır?

- Özellikle vücut sıvılarıyla temastan sonra sık sık el yıkayın
- Yiyecekleri, kapları, pipetleri, içecekleri paylaşmayın
- Ağızınıza emzik koymayın
- Öpüşürken tükürük temasından kaçının
- Diş fırçasını paylaşmayın
- Hamilelikten önce CMV taraması yapmayı düşünün ve doktorunuzla konuşun!

# RUBELLA



# RUBELLA- KIZAMIKÇIK

## Alman Kızamığı- 3 gün kızamığı

- Kızamıkçık, 19. yüzyılın sonlarına kadar klinik olarak ayırt edilememiştir.
- Kızamık ve kızıldan sonra üçüncü hastalık olarak adlandırılmıştır
- Doğum sonrası edinilmiş kızamıkçık çok hafif bir hastalık olduğu için, hastalık uzun yıllar önemsiz olarak kabul edilmiştir.
- 1941'de Avustralyalı göz doktoru Gregg, maternal kızamıkçık ile bazı doğumsal kusurlar arasındaki bağlantıyı fark ettiğinde asıl tehlike ortaya çıkmıştır.

# RUBELLA

- Rubella bir RNA virüsü olup, Togaviridae ailesinde Rubivirus cinsinin bir üyesidir
- İnsan kızamıkçık infeksiyonu için tek rezervuardır.
- Virüsün tek bir serotipi ve birkaç genotipi global olarak dolaşımdadır.
- Aşılama döneminden önce vakalar tipik olarak ilkbaharda ortaya çıkmıştır
- Virüs nazofaringeal sekresyonlardan doğrudan damlacık teması ile bulaşır
- Hedef organlara ulaşmadan önce solunum mukozasında ve servikal lenf düğümlerinde çoğalır
- Virüs daha sonra hematogen yolla tüm vücuda yayılır.

# RUBELLA

- İnfeksiyöz dönem, döküntü başlangıcından yaklaşık 8 gün önce başlar ve 8 gün sonrasına kadar uzanır.
- Viremi geçicidir ve döküntüden bir hafta önce saptanır.
- Rubella, kızamık veya gripten daha az bulaşıcıdır.
- Birçok rubella vakası asemptomatik olduğundan, gerçek atak oranı belirsizdir.
- Aşı ile önlenabilir bir hastalıktır ve aşısı **1969 yılında** bulunmuştur.

# Çocuklarda Rubella

- Çocuklarda hastalık genellikle hafif seyreder
- Döküntü, ateş ( $<39^{\circ}\text{C}$ ), mide bulantısı ve hafif konjonktivit gibi semptomlar gösterir.
- Olguların %50-80'inde görülen döküntü genellikle yüz ve boyunda başlar, 1-3 gün sürer.
- Kulak arkasında ve boyunda LAP en karakteristik klinik özelliğdir.
- Döküntü diğer birçok hastalığa benzediğinden ve tüm infeksiyonların yarısına kadarı subklinik olabileceğinden, birçok rubella vakası tanınmaz.



# Rubella

- Edinilmiş rubella genellikle hafif, kendi kendini sınırlayan ve karakteristik ekzantem ile ilişkili bir hastalıktır.
- Semptomlar, virüsle karşılaşmadan yaklaşık 14 ila 21 gün sonra ortaya çıkar.
- Etkilenen kişilerde hafif ateş, konjonktivit, nezle, boğaz ağrısı, öksürük ve ara sıra baş ağrısı ve halsizlik gibi hafif prodromal semptomlar yaşayabilir.
- Poliartrit ve poliartralji potansiyel sekellerdir.
- Romatolojik semptomlar döküntüden yaklaşık bir hafta sonra gelişebilir ve daha çok ergen ve erişkin kızlarda görülür.



## Ongoing outbreak of rubella among young male adults in Poland: increased risk of congenital rubella infections

I Paradowska-Stankiewicz<sup>1</sup>, M P Czarkowski<sup>1</sup>, T Derrough<sup>2</sup>, P Stefanoff (pawel.stefanoff@fhi.no)<sup>3,4</sup>

1. National Institute of Public Health – National Institute of Hygiene, Warsaw, Poland

2. European Centre of Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm, Sweden

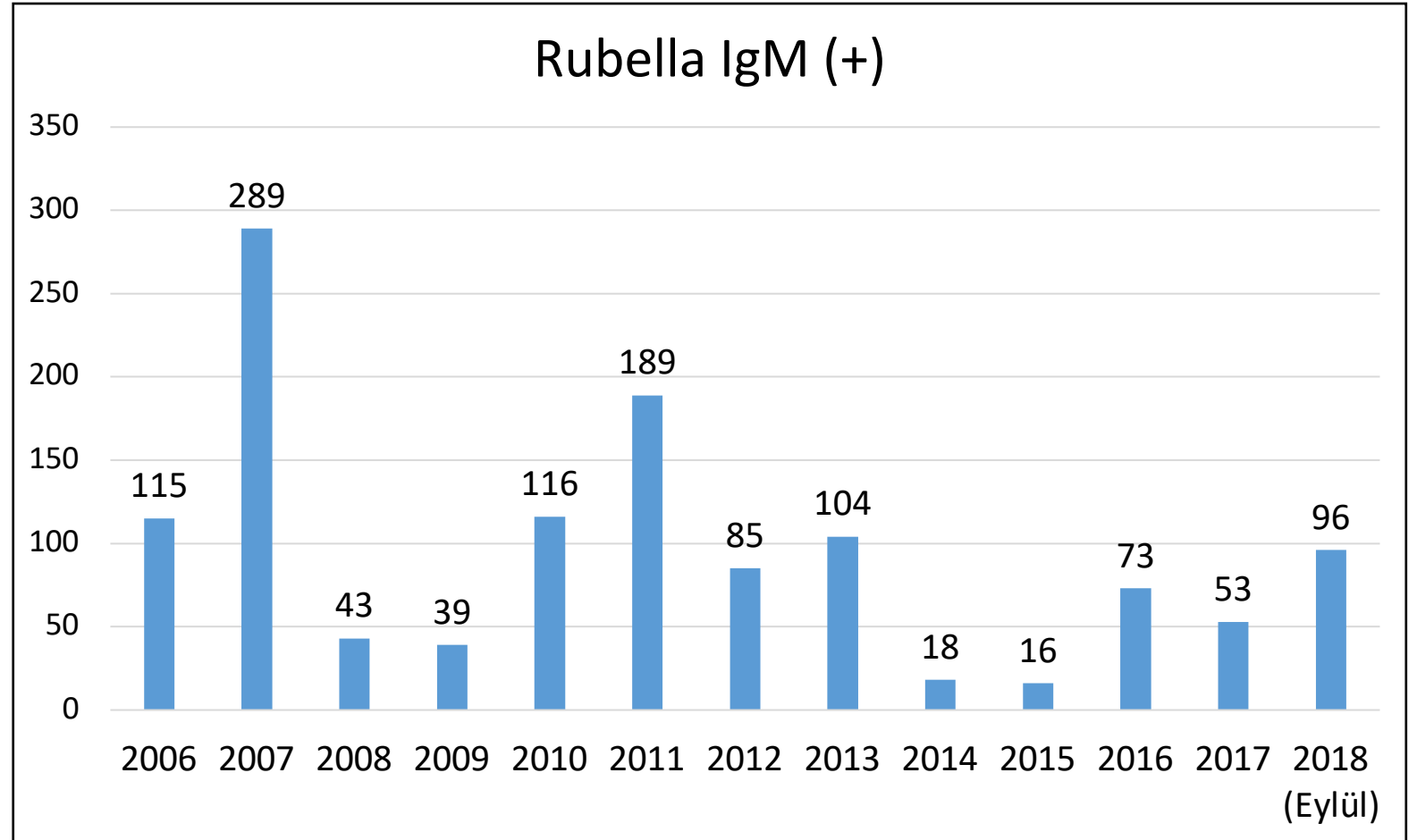
3. Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway

4. European Programme for Intervention Epidemiology Training (EPIET), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm, Sweden

- Ocak-Nisan 2013 arasında, Polonya 21.283 kızamıkçık vakası bildirdi (55,2/ 100.000 )
- 2007'den bu yana en yüksek sayı
- 2012'nin ilgili döneminde bildirilen 2.224 vakaya kıyasla yaklaşık 10 kat artış
- Vakaların yaklaşık %81'i 15-29 yaşındaki erkekler arasındaydı.
- 1989'dan beri ergen kızlar seçici olarak aşılanıyor
- Ocak-Nisan 2013 arasında, 2003-2012 yılları arasında bildirilen dört konjenital rubella vakasına kıyasla iki vaka rapor edilmiş

# 2006-2018 yılları arasında Rubella şüpheli örnek sayısı ve IgM pozitiflikleri

Yıl	Rubella Şüpheli Örnek sayısı	Rubella IgM (+)
2006	377	115
2007	1104	289
2008	670	43
2009	1296	39
2010	3696	116
2011	4273	189
2012	4951	85
2013	4710	104
2014	785	18
2015	589	16
2016	2660	73
2017	4011	53
2018 (Eylül)	4139	96
<b>TOPLAM</b>	<b>33261</b>	<b>1236</b>



# Konjenital Rubella

- Konjenital infeksiyon, maternal viremi sırasında plasentaya hematojen yayılma ile ortaya çıkar.
- Rubella ve Konjenital Rubella Sendromu, aşılanmanın olduğu bölgelerde büyük ölçüde ortadan kaldırılmıştır.
- Aşılama programlarının güçlü olmadığı ülkelerde rubella vakalarının ardından gelen konjenital rubella vakaları ortaya çıkmaktadır.



# Patofizyoloji

- Koryon epiteli ve endotel hücrelerinin inflamatuvar olmayan nekrozu, fetal dolaşım ve fetal organları etkilemesi
- İnfeksiyonun plasental ve fetal vaskülit ile anjiyopatiye yol açabilmesi
- Mitozun inhibisyonu ve öncü hücrelerin sınırlı gelişimine yol açması
- İn vitro olarak Rubella virüsü ile enfekte olmuş insan fibroblastlarının bir büyüme inhibitörü ürettiği bulundu ve bu da fetal büyüme geriliğine neden olabilir
- Sağlıklı çocuklar ile karşılaştırıldığında artan bir kromozomal kırılma sıklığı bulunmuştur
- Lenfosit anormalliklerinin onları organa özgü otoimmüniteye yatkın hale getirebileceği varsayılmıştır

# Konjenital Rubella

- Kızamıkçık, gebeliğin erken döneminde geçirilirse fetal ölüm, prematüre doğum ve konjenital anomalilere neden olur.
- Maternal-fetal bulaşma hematojen yolla olur
- Bulaşma oranı gebelik yaşına göre değişir.
  - Birinci trimesterde yüzde 81'e kadar çıkabilir
  - İkinci trimesterin sonlarında yüzde 25'e düşüp,
  - Üçüncü trimesterde tekrar artarak 36 haftadan sonra virüse maruz kalan fetüsler için bu oran yaklaşık % 100'e ulaşır.
- Gebelikten hemen önce geçirilen infeksiyonun konjenital infeksiyon riskini arttırdığına dair kanıt yok

# Konjenital Defekt Riski

- Maternal infeksiyondan sonra konjenital defekt riski esas olarak gebeliğin ilk 16 haftasındaki maternal infeksiyonla sınırlıdır.
- Yirminci gebelik haftasından sonraki infeksiyonda intrauterin gelişme geriliği infeksiyonunun tek sekeli olabilir.
- Gebeliğin ilk iki ayında oluşan infeksiyonda fetüsün etkilenme olasılığı %65 ile %85'tir ve çoklu konjenital defektler veya spontan abortusla sonuçlanabilir.
- Fetal yaşamın üçüncü ayındaki kızamıkçık %30 ile %35 oranında sağırlık veya doğuştan kalp hastalığı gibi tek bir anomali geliştirebilir
- Dördüncü aydaki fetal infeksiyon tek bir konjenital kusur için %10 risk taşır.

# Konjenital Rubella Sendromu

## En yaygın doğum kusurları

- Düşük doğum ağırlığı (Geçici)
- Trombositopenik purpura(Geçici)
- Hepatosplenomegali (Geçici)
- Kemik “lezyonları” (Geçici)
- Büyük ön fontanel (Geçici)
- Meningoensefalit (Geçici)
- İşitme kaybı (Kalıcı)
- Katarakt (ve mikroftalmi) (Kalıcı)
- Retinopati (Kalıcı)
- Patent duktus arteriozus (Kalıcı)
- Pulmoner darlık (Kalıcı)
- Mental retardasyon(Kalıcı)
- Davranış bozuklukları (Kalıcı)
- Merkezi dil bozuklukları (Kalıcı)
- Kriptorşidizm (Kalıcı)
- İnguinal herni (Kalıcı)
- Spastik dipleji (Kalıcı)
- Mikrosefali (Kalıcı)

## Nadir kusurlar

- Sarılık (Geçici)
- Dermatoglifik “anormallik” (Kalıcı)
- Glokom (Kalıcı)
- Bulanık kornea (Geçici)
- Şiddetli miyopi (Kalıcı)
- Miyokardiyal anormallikler (kalıcı)
- Hepatit (Geçici)
- Jeneralize lenfadenopati (Geçici)
- Hemolitik anemi (Geçici)
- Kızamıkçık pnömonisi (Geçici)
- Diyabet (Kalıcı)
- Tiroid bozuklukları (Kalıcı)
- Nöbet bozuklukları (Gelişimsel)
- Erken puberte (Gelişimsel)
- Dejeneratif beyin hastalığı (Gelişimsel)

# Tanı



Akut rubella infeksiyonunun tanısı yaygın olarak kullanılan ELISA testleri ile yapılabilir.

Tanı için:

- Akut ve iyileşen serum numuneleri arasında IgG titresinde dört kat artış
- Rubella spesifik IgM'nin varlığı
- Pozitif rubella kültürü
- Virüs döküntüden 1 hafta önce ile 2 hafta sonra farinksten izole edilebilir.

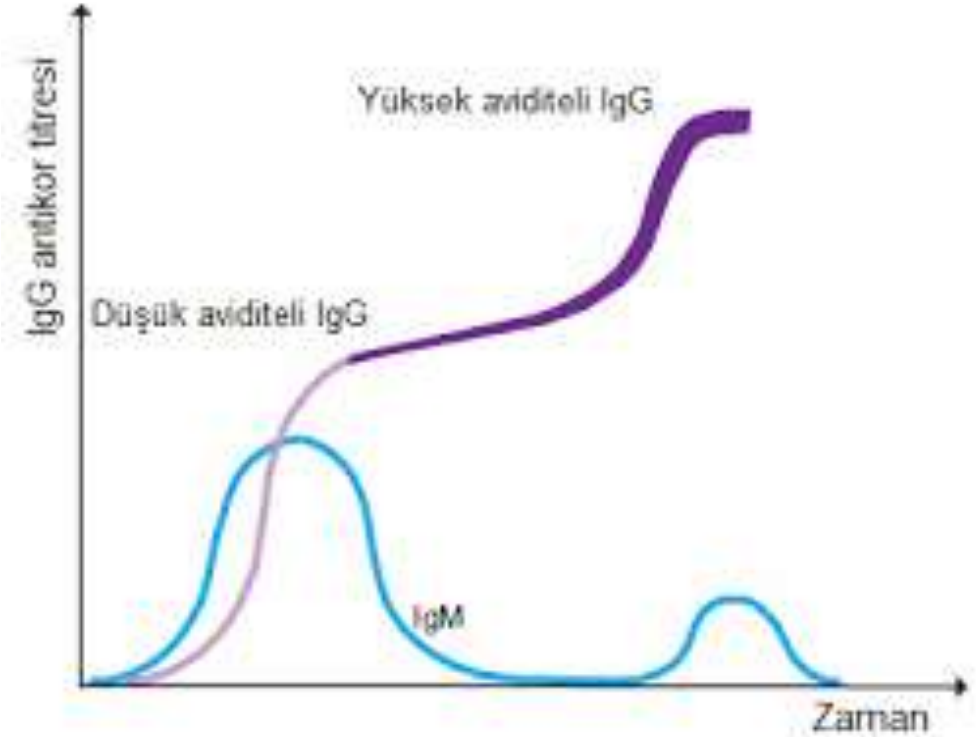


# Tanı

- Rubella IgM döküntüden sonraki 3 gün içinde ortaya çıkar ve öncelikle kullanılan teste bağlı olarak genellikle 4 ila 12 hafta içinde kaybolur (seviyeler her 3 haftada bir 2'ye bölünür).
- ELISA ile tespit edilen Rubella-IgG, döküntünün başlamasından 5-8 gün sonra ortaya çıkar ve yaşam boyu devam eder.
- Rubella IgG, birkaç günden birkaç haftaya kadar sabit bir seviyeye ulaşır
- Yüksek bir Rubella IgG titresini mutlaka yeni bir birincil infeksiyonun belirteci değildir.

# Gebede tanı

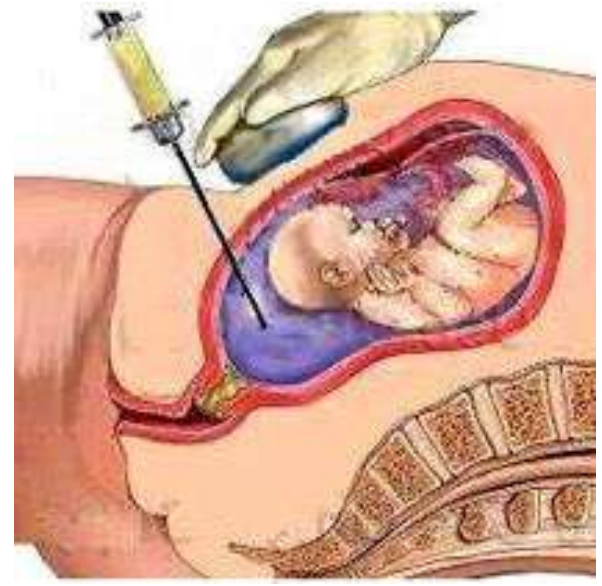
- Gebelikte tarama testi olarak IgM kullanılmaz (CDC önermiyor)
- Primer infeksiyonun neden olduğu IgM pozitifliğini, diğer antijenlerle oluşan çapraz reaksiyondan ayırmak zordur.
- Rubella IgG antikor aviditesinin ölçümü, yeni ve eski Rubella infeksiyonu arasında ayırım yapmak için kullanılabilir



# Gebede tanı

- Akut infeksiyondaki düşük aviditeli IgG üç aya kadar sürer.
- İnfeksiyondan yaklaşık üç ay sonra gelişen yüksek aviditeli antikörlerin varlığı, eski infeksiyon kanıtıdır
- Gebe kadınlar için avidite testi, ilk üç aylık dönemde Rubella infeksiyonunu ekarte etmeye yardımcı olmak için en yararlıdır.
- Geç gebelikte o kadar yararlı değildir çünkü infeksiyon ilk trimesterde ortaya çıkarsa üçüncü trimesterde avidite yüksek olacaktır.

# Fetüste Tanı



- Prenatal tanıda PCR testi infeksiyonun olası tanısı için kullanılır
- Amniyotik sıvı, fetal kan veya koryon villus biyopsilerinde viral genomun saptanmasına dayanır.
- İntrauterin büyüme gelişme geriliği olan fetüsün varlığında, kızamıkçık da dahil olmak üzere konjenital viral infeksiyonlar taranmalıdır.

# Doğum sonrası Tanı

- ELISA kullanılarak yenidoğan serumunda Rubella IgM antikorlarının saptanması ve IgG titresindeki artışın görölmesi
- İnfeksiyonun doğrulanması için PCR kullanılarak nazofaringeal sürüntülerde, idrarda ve oral sıvıda Rubella virüsünün saptanmasıyla yapılır.
- Viral salınım 12 aya kadar devam edebilir

# TEDAVİ

- Gebede akut infeksiyonun tedavisi semptomatiktir.
- Glukokortikoidler, trombosit transfüzyonu ve diğer destekleyici önlemler, trombositopeni veya ensefalopati gibi komplikasyonları olan hastalarda verilebilir.
- Gebe hastada prognoz iyidir.
- Bununla birlikte, fetüs üzerindeki potansiyel etkileri nedeniyle, kadınlara maternal-fetal bulaşma konusunda danışmanlık yapılmalıdır
- 16. gebelik haftasından önce gebeliğin sonlandırılması önerilmelidir

# TEDAVİ –Konjenital Rubella

Spesifik semptomlar tedavi edilse bile maruz kalan veya etkilenmiş fetüs için kesin olarak yararlı olan **tedavi yoktur.**

# Korunma



- Gebelikten önce aşılama, gebelik sırasında kızamıkçiktan korunmak için en önemli stratejidir.
- Kızamıkçık aşısı virüsü ile fetal infeksiyon teorik riski nedeniyle gebelik sırasında aşılama kontrendikedir
- Kadınlara aşılamadan sonraki bir ay gebelikten kaçınmaları tavsiye edilir.
- Bununla birlikte, kızamıkçık aşısı ile ilişkili konjenital rubella sendromu bildirilmemiştir.
- Bu nedenle, gebelik sırasında yanlışlıkla aşılanan kadınlar için hamileliğin sonlandırılması **endike değildir**.
- Aşı, duyarlı olan tüm doğum sonrası bireylere yapılmalıdır.

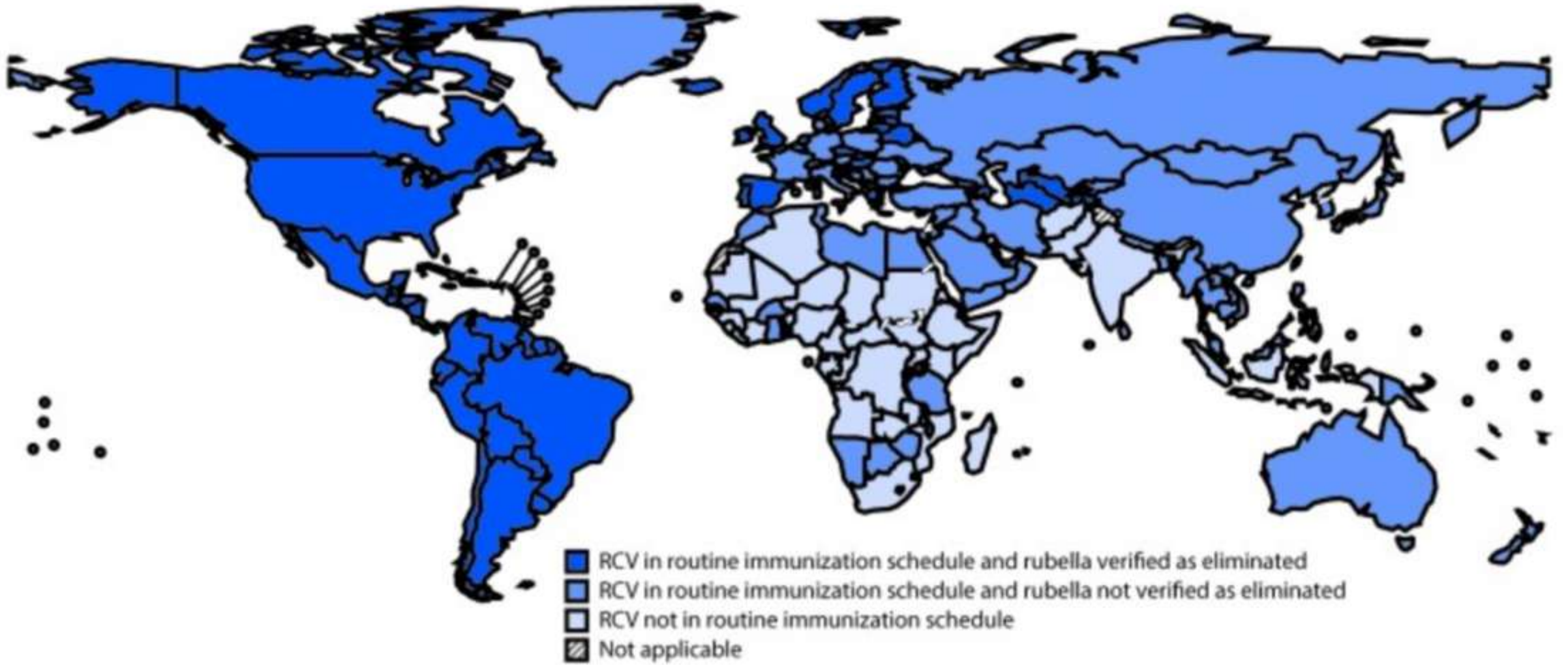


# Korunma



- DSÖ, henüz kızamıkçık aşısını uygulamaya koymamış olan tüm ülkelere bunu tavsiye etmektedir.
- 2015 yılında, DSÖ Amerika Bölgesi, dünyada kızamıkçık endemik bulaşmasını ari ilan eden ilk bölge oldu.
- Aralık 2018 itibariyle, 194 ülkeden 168'i kızamıkçık aşısını uygulamaya koydu
- Aşılamanın küresel olarak kapsamının %69 olduğu tahmin ediliyor.
- Konjenital Rubella Sendromu oranları, aşılama kapsamının en düşük olduğu Afrika ve Güneydoğu Asya bölgelerinde en yüksektir.

# Dünyada Rubella Aşılması ve Eliminasyon



RCV:Rubella-containing vaccine

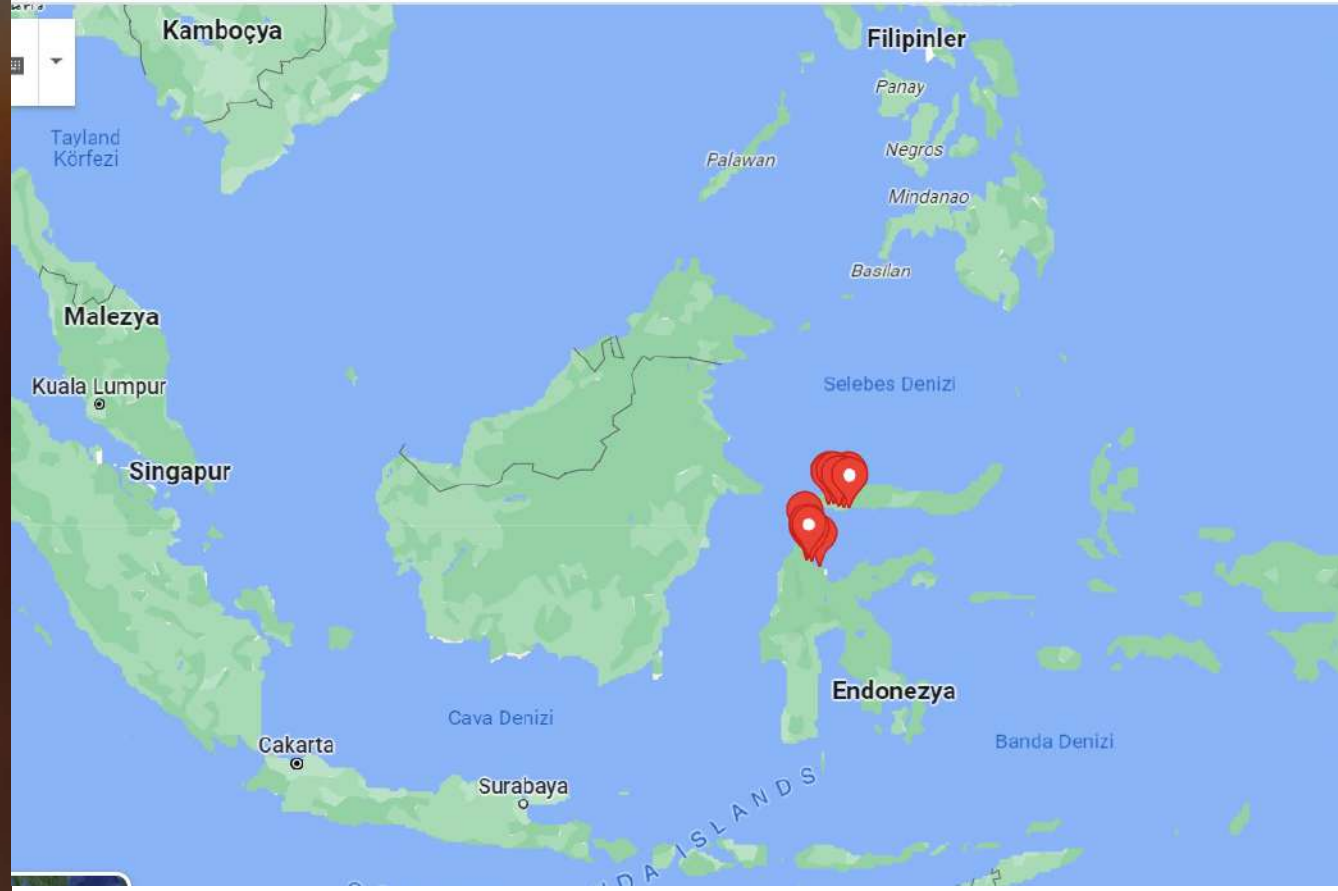
Grant GB, et al. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2017



## Yetişkin Aşılama

Haydi Büyükler Aşıya: Türkiye'de Erişkinlere Yönelik Aşı Uygulamaları:

- Ülkemizde kızamıkçık aşısı 2006 yılında çocukluk çağı ulusal aşı takvimine eklenmiştir.
- Özellikle doğurganlık çağında olan gebelik dönemi dışındaki tüm kadınlara ve iki doz KKK aşısı uygulandığına ilişkin kaydı olmayan tüm erişkinlere KKK aşısı uygulanması önem taşımaktadır.
- KKK aşısı olmayan tüm erişkinlere, talepleri halinde, aile hekimleri tarafından dört hafta arayla iki doz olarak ücretsiz uygulanmaktadır.



- DSÖ  
Parigi Moutong Bölgesi, Central Sulawesi'de bir öğrenci işaretli parmağını göstererek kızamık ve kızamıkçık aşısı olduğunu gösteriyor



Teşekkür ederim