

S.S.K. Göztepe Eğitim Hastanesi  
İnfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği  
Klinik Şefi: Doç. Dr. Nail Özgüneş

**DOĞURGANLIK ÇAĞINDAKİ KADINLARDA  
RUBELLA SEROPREVALANSI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Pınar ERGEN**

**İSTANBUL 2000**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde katkısı olan, değerli hocam, SSK Göztepe Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Şefi Doç. Dr. Nail ÖZGÜNEŞ'e, asistanlık dönemimde eğitimim için gerekli ortamın sürdürülmesinde emeği olan SSK Göztepe Hastanesi Başhekim'i Prof. Dr. Hasan ERBİL'e, her zaman sonsuz anlayış, dostluk ve yardımlarını gördüğüm Şef Yardımcısı Uzm. Dr. Saadet YAZICI'ya, Başasistan Uzm. Dr. Ayşe Canan ÜÇİŞİK'a ve Uzm. Dr. Nüket CEYLAN'a, rotasyonlarım sırasında desteklerini gördüğüm 3. Dahiliye Servisi Şefi Doç. Dr. Hilmi ÇİFTÇİ'ye, Çocuk Hastalıkları Servisi Şefi Uzm. Dr. Sevil ÖZÇAY'a ve Şef Yardımcısı Uzm. Dr. Olcay YASA'ya, 4.5 yıl süresince yardımlaşma ve dayanışma içerisinde olduğum hekim, hemşire, biyolog, laborant ve personel olarak görev yapan herkese ayrı ayrı içtenlikle teşekkür ederim.

Doktor olup, bu güzel mesleği icra etmeme neden olan ve her zaman desteklerini gördüğüm sevgili anne ve babama, her zaman yanımda olan, en iyi dostum sevgili eşim Op. Dr. A. Mete ERGEN'e teşekkür ederim.

Dr. Pınar ERGEN

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
BULGULAR.....	23
TARTIŞMA.....	27
SONUÇ.....	33
ÖZET.....	34
KAYNAKLAR.....	35

## GİRİŞ

Çocukluk çağının hafif döküntülü bir hastalığı olan rubella (kızamıkçık), gebelik döneminde geçirildiğinde fetüste ciddi konjenital malformasyonlara neden olabileceği gibi ölü doğum, düşük ve prematüre doğum nedeni de olabilir. Kızamıkçığa duyarlı kadınların aktif olarak bağışıklanması ile bu komplikasyonlar önlenmektedir.

Toplumumuzda yetişkin grupta %80-90 oranında rubella seropozitifliği mevcut olup, bu oran aşılanmaya değil, infeksiyon bağışıklığına bağlıdır. Hastalıkla her yaşta karşılaşma ihtimali mevcuttur.

Gelişmiş ülkelerde, postnatal rubella enfeksiyonunu kontrol altına alarak, toplumsal immuniteyi geliştirmek ve rubella embriyopatisini önlemek amacı ile aşılama programları düzenlenmiştir. Türkiye’de ise Ulusal Aşılama Programı’nda yer almamakla birlikte rubella aşısı bugün pek çok doktorun önerisi ve ailenin isteği ile uygulanmaktadır. Doğurganlık çağındaki birçok bilinçli kadın duyarlılık durumlarını öğrenerek aşılanmasına rağmen, halen rubella hakkında yeterince bilgisi olmayan kadınlar çoğunluktadır.

Ülkemizde rubella aşısının ulusal aşılama programına alınması gereklidir. Ulusal aşılama programının çocukluk çağı ve erişkin aşı programı olarak genişletilmesi ve rubella aşısının bu çerçevede erişkin aşı programına adapte edilmesi daha uygun gibi görünmektedir.

Çalışmamızdaki amaç; risk altında bulunan, doğurganlık çağındaki kadınlara dikkat çekmektir. Duyarlı kadınların tespiti ve aşılanması ile gelişmiş ülkelerde olduğu gibi konjenital rubella sendromunun eradike edilebileceği düşünülmektedir.

## GENEL BİLGİLER

Rubella (Kızamıkçık, German Measles) akut bir infeksiyon hastalığı olup, çok hafif prodromal semptomlar, döküntü, özellikle postaurikuler, suboksipital ve servikal lenf düğümlerinin büyümesi ile karakterize, 3 günlük döküntü olarak da bilinen bir çocukluk çağı infeksiyonudur. 1941 yılından beri rubella virüsü üzerinde oldukça fazla çalışma yapılmış ve hamilelik sırasında fetüse geçerek konjenital malformasyonlara neden olabileceği saptanmıştır. Hastalık doğum öncesi fetal (prenatal) rubella ve doğum sonrası çocukluk çağı (postnatal) rubellası olarak iki grupta incelenebilir (1,2,3,4).

### Tarihçe

Eski tarihlerde rubella infeksiyonunun Arap doktorlar tarafından "al-hanikah" adı altında bilindiği ve kızamığın bir çeşidi olarak düşünüldüğü belirtilmiştir. 18. yüzyılda Alman araştırmacılar tarafından klinik özellikleri tanımlanmasına rağmen rubella 19. yüzyıl sonuna kadar bir çok doktor tarafından kızamığın hafif formu olarak kabul edilmiştir. Alman otoriteler tarafından "Rötheln" ismi verilen hastalık 19. yüzyılın ortalarına kadar Alman doktorların hastalığa gösterdikleri büyük ilgi nedeniyle diğer ülkelerde de "Alman Kızamığı" olarak adlandırılmıştır.

1866 yılında İskoç bir doktor olan Veole tarafından Edinburg Medical Journal'da hastalığa söylenmesi daha kolay olan "Rubella" ismi verilmiş ve 1881 yılında Londra'da Uluslararası Tıp Kongresi'nde bağımsız bir hastalık olarak kabul edilmiştir (5,6).

1914 yılında Hess, rhesus maymunları ile yaptığı bulaşma çalışmaları sonucunda infeksiyonun bir virüsten kaynaklandığını ileri sürmüştür. 1938 yılında Hiro ve Tosaka akut dönemdeki hastalardan elde edilen nazal sıvıların inokülasyonu ile hastalık oluşturana kadar bu ispatlanamamıştır. 1941 yılına kadar çocukluk çağıının önemsiz bir hastalığı olarak kabul

edilmesine rağmen bu tarihten sonra dikkatleri üzerine çekmiştir. Bu tarihte Avustralya'lı oftalmolojist Sir Norman Gregg Avusturalya'da ve özellikle Sydney'de yenidoğanlarda alışılmadık sayılarda konjenital katarakta ani bir artış olduğunu ve neredeyse tüm vakalarda çocukların annelerinin hamileliklerinin ilk trimestrinde rubella geçirdiklerini yayınlamıştır. Gregg ayrıca bu çocuklarda diğer oküler anomalilerden ve yüksek kardiyak lezyon insidansında da söz etmiştir. Kısa sürede İngiltere ve Amerika'da Gregg'i doğrulayan birçok makale yayınlamaya başlanmıştır. Yapılan araştırmalar konjenital rubella infeksiyonu ile ilgili majör malformasyonların konjenital kalp hastalığı, katarakt ve sağırılığı içerdiğini göstermiştir (5,6,7,8,9).

1942 yılında Habel ve ark. nazal sıvı ve kan kullanarak rhesus maymunlarına rubella infeksiyonu bulaştırmışlardır. 1950'li yıllarda gönüllülerde yapılan çalışmalarda Krugman ve Ward vireminin döküntüden önceki evrede oluştuğunu ve infeksiyonun döküntü olmadan da oluşabileceğini göstermişlerdir. 1962 yılında Harvard Okulu Halk Sağlığı'ndan Weller ve Neva, Walter Reed Ordusu Araştırma Enstitüsü'nden Parkman ve ark. doku kültür hücrelerinde rubella virüsünün ürediğini yayınlamışlardır. Bu başarı serolojik testler ve aşının gelişimine öncülük etmiştir. A.B.D.'de Meyer ve ark. tarafından canlı attenüe rubella virüs aşısı HPV<sub>77</sub>DE<sub>5</sub> cinsinden üretilmiştir. 1969 yılında canlı attenüe rubella aşısı üretilmeye başlanmıştır. (5,6,8,10,11).

### **Etyoloji**

Rubella 40-70 nm. çapında bir RNA virüsüdür. Fiziksel, kimyasal ve RNA genomunun özelliklerine göre Togoviridae familyasının Rubivirus genusu kapsamındadır. Virüs morfolojik olarak sferik görünümündedir. Çift membranlı bir zarf ve bunun iç bölümünde 30-40 nm. çapında bir nükleokapsid içerir. Dış yüzeyinde 5-6 nm. uzunluğundaki

dikensi çıkıntılar virüsün 1 günlük civciv ve erişkin kaz eritrositlerini aglutine etme özelliğini sağlar (7,12).

*Tablo 1: Rubella Virüsünün Fizik ve Morfolojik Özellikleri (7)*

Virüsün Çapı	40-70 nm.	
Nükleokapsidin		
Çapı	30-40 nm.	
Simetrisi	Icosahedral	
Sedimentasyon katsayısı	150S	
Mol.A.	2.4-4.0 x 10 <sup>6</sup>	
Nükleik asit	Tek sarmallı RNA	
Yüzey çıkıntılarının uzunluğu	5-6 nm.	
Şimik yapısı	RNA %2.4	Lipid %18.8
	Protein %74.8	Karbonhidrat %4
Isıya duyarlılığı		
4°C	7 günden fazla dayanır	
-70°C	Dayanıklı	

Rubella virüsünün sadece tek bir antijenik tipi vardır. Virüs yapısında 3 adet yapısal protein bulunur. Bunlardan 2 tanesi viral zarfda yer alıp E<sub>1</sub> ve E<sub>2</sub> olarak adlandırılmıştır. Glikoprotein yapısında olan E<sub>1</sub> 58000, E<sub>2</sub> 42000-47000 Dalton ağırlığındadır. E<sub>1</sub>; 5-6 nm. uzunluğunda çıkıntılar şeklindedir ve hemaglutinasyon fonksiyonu ile ilgilidir. Viryonun 3. önemli proteini olan protein C nükleokapsid yapısını oluşturur ve 33000 Dalton ağırlığındadır. Rubella virüs genomu tek iplikli (+) polariteli RNA içerir. Virüs replikasyonu hücre sitoplazmasında olur. Virüsün hücreden olgunlaşması tomurcuklanma ile olur (2,6,13).

Virüs zarfı lipid içeriği nedeniyle lipid çözücülerine ve tripsine duyarlıdır, ayrıca ısıya, yüksek ve düşük pH'ya ve birçok kimyasal ajana duyarlıdır (2). UV ışınlar, eter, kloroform, formalin, etilenoksit, beta propiolaktöz ile inaktive olur. -70°C'da virüs uzun süre saklanabilirken +56°C'da virüs hızla inaktive olur (2,6,14). Rubella virüsü 6.8'in altında veya 8.1'in üzerindeki pH'larda inaktive olur. Virüs maymun böbreği hücre kültürü, insan amniyon hücre kültürü ve insan embriyonik hücre kültürü gibi çeşitli hücre kültürlerinde üretilebilir (2). Bunlardan insan amniyon ve tiroid hücreleri, tavşan kornea ve böbrek

hücreleri ile maymun böbrek hücrelerinden hazırlanmış olanlarda belirgin sitopatik etki yapar. Buna karşılık diğer hücre kültürlerinde gözle görülebilir bir değişme ve sitopatik etkiye neden olmaz (1,12).

Rubella virüsünün hemaglutinasyon, komplemanı bağlayan ve presipitasyon oluşturan, nötralizan ve trombositleri biraraya toplayan (platellet agregasyon) antijenleri vardır. Rubella virüsünün ayrıca hemolitik aktivitesi de bulunmaktadır (7).

### **Epidemiyoloji**

İnsanlar rubella virüsü için tek konaktır. Tüm dünyada yaygın olarak görülen hastalık ilkbahar aylarında pik yapar. Erkekler ve kızlar eşit olarak etkilenir.

Rubella hafif kendini sınırlayan bir hastalık olduğu için, bildirim zorunlu olduğu ülkelerde bile bildirim yeterli yapılamamaktadır. Rubella 1966 yılından beri A.B.D.'nde bildirim zorunlu hastalıklar içindedir (6). Ülkemizde ise halen bildirim zorunlu hastalıklar arasında değildir (15).

Dünyanın birçok yerinde rubella infeksiyonu 5-9 yaşında prevalansı artan bir çocukluk çağı hastalığıdır. A.B.D.'nde yapılan çalışmalarda aşının uygulanmasından hemen önceki dönemde (1966-1969) en yüksek atak oranı 5-9 yaş grubunda iken 1985'den 1988'e kadar rapor edilen vakaların %50.2'si 19 yaşın üzerindeki kişilerdir (5,6,13,16).

A.B.D.'nde hastalığın pik yaptığı dönemler 1935, 1943 ve 1964'dür. 1964'de 488.796 vaka rapor edilmiştir. Aşının takdim edildiği 1969 yılında 50.000 vaka, 1974'de 12.000 ve 1976-78 yılları arasında 16.000-20.000 arası olan sayı 1980'de 4.000'e düşmüştür (5).

A.B.D.'nde çocuklar başlıca virüs kaynağı oldukları için aşılama ilk hedef olmuşlardır. Aşılama sonrası dönemde bildirilen vakaların büyük bölümünden adölesanlar ve genç erişkinler sorumludur. Rubellanın aşından sonra epidemileri azalmıştır ve günümüzde



kreş, okul, kışla, hastane gibi toplu yaşanan yerlerde küçük salgınlar görülebilmektedir (6,14).

Doğurganlık çağındaki kadınların immünite oranı arttıkça, konjenital rubella sendromlu vaka sayısı azalmakla birlikte, halen ülkemiz dahil dünyanın pek çok ülkesinde rubella aşısı isteğe bağlı uygulandığı için rubella insidansı aşı öncesi döneme paralel seyretmektedir.

Çocuk doğurma yaşındaki kadınların %80'inden fazlasında rubella antikorları vardır. Tüm duyarlı gebe kadınların her yıl % 0.5-2'si enfekte olmaktadır. Konjenital hastalıklar 1.000 doğumun % 0.2-0.5'inde olmaktadır. Lokal epidemiler her 6-9 yılda bir olup, epidemiler esnasında duyarlı gebelerde konjenital hastalık oranı % 4-30 'a varır (17).

Rubella yakın temas sonucu infekte bireylerin solunum sekresyonlarından damlacıklar yoluyla bulaşır. Virüs solunum sekresyonlarında, döküntülerin başlangıcından 10 gün önce ve 15 gün sonrası bulunabilir. Döküntülerin ortaya çıktığı dönem en bulaşıcı dönemdir. Konjenital rubellalı yeni doğanlar ise aylarca virüsü solunum sekresyonları ve idrarları ile çevreye yayarlar (1,13,18). Bu durum özellikle bebek servislerinde çalışan hemşirelerde nazokomiyal infeksiyon açısından önemlidir.

Rubella ömür boyu hem humoral hem de hücrel bağışıklık bırakır. Aneden geçen bağışıklık 6 ay kadar sürer. Reinfeksiyon nadirdir ve genellikle kalabalık topluluklarda tekrarlayan temaslar sonucu görülür. Klinik seyri atipik ya da belirtisiz olduğundan tanı ancak serumdaki IgG titresindeki artış ile konur (16).

Semptomatik veya asemptomatik primer maternal viremi fetal infeksiyon için zorunludur. Viremi süresince virüs placentayı geçer ve fetüsü enfekte eder. Fetal infeksiyon oluşma olasılığı ve meydana getirebileceği hasar gebelik haftasına bağlıdır (17). Maternal reinfeksiyonlar sırasında virüsün intrauterin geçişi son derece nadirdir.

İdeal olarak her hamile kadın hamilelikten önce aşılmalı ve seropozitif duruma getirilmelidir (6).

### **Patogenez ve Patoloji**

Damlacık infeksiyonu şeklinde bulaşan rubella virüsünün, organizmada ilk yerleştiği ve ürediği bölge üst solunum yolları mukozası ve boyun lenf bezleridir. Virüs daha sonra buralardan kana geçer. Rubella döküntülerinden 1 hafta önce hasta kanında virüsü saptamak mümkün olmaktadır. Virüse özgü antikorlar ise döküntüden hemen sonra serumda saptanır. Döküntülerin görülmesiyle birlikte veya engeç 24-48 saat içinde dolaşımdaki rubella virüsü kandan kaybolur (2).

Rubella virüsünü, viremi boyunca kandan ve döküntü döneminin ilk 24 saati içinde deri biyopsilerinden izole etmek olasıdır. Yine viremi döneminde idrar, dolaşımdaki lenfositler, sinovya sıvısı, BOS, uterus ve serviks salgıları, anne sütü, konjonktiva ve döküntülerden kısa bir süre önce ve sonrasında dışkı virüs izolasyonu için elverişlidir. Nazofaringiyal salgılardan virüs izolasyon şansı diğer materyallere göre daha kolay ve uzun sürelidir. Ortalama olarak döküntülerin 1 hafta öncesinden başlayarak döküntüleri izleyen 2 haftalık bir dönem boyunca nazofaringeal salgıdan rubella virüsünü üretmek mümkündür (12). Döküntüler; kızamıktakine benzer şekilde antijen antikor kompleksinin inflamatuvar etkisi ile kapiller endotelinde harabiyete bağlı oluşmaktadır (16).

Hamile kadınlarda rubella infeksiyonları sırasında görülen patolojik değişiklikler ve bunların sonuçları oldukça değişiktir. Hamileliğin ilk trimestrinde annenin infeksiyonun bebek için yüksek derecede teratojenik etki yapma riski vardır. Fetal anomali riski diğer trimestrelerde azalır. Özellikle hamileliğin 4. ayından sonra çok nadir olarak anomali gelişir (2). Konjenital rubella sendromunda görülen patolojik olayların temel nedenleri; persistan infeksiyona bağlı olarak fetüs hücrelerinin çoğalmalarının inhibe olması, vaskülopati sonucu

dokuların yetersiz kanlanmaları, doku nekrozu ve artan kromozomal bozukluklardır. Fetal persistan infeksiyonların bir diğer önemli özelliği de, bir kez başladıktan sonra süreklilik göstermesi ve hatta canlı doğan bebeklerde doğum sonrasında kandaki nötralizan antikorlara rağmen devam etmesidir (2,7,12,17).

### **Klinik**

Rubella genellikle iyi gidişli bir hastalık olup, infeksiyon çocuklardan çok erişkinlerde önemlidir. Maternal rubella infeksiyonu plental viremi ve fetal infeksiyon nedeniyle yenidoğanda ciddi hastalıklara neden olabilir.

#### *Postnatal (Akkiz) Rubella İnfeksiyonu:*

Hastalığın şiddeti yaşa göre değişiklik gösterir. Çocuklarda yetişkinlere göre daha hafif seyirlidir. İnkübasyon süresi 14-21, ortalama 18 gündür. Rubella infeksiyonu genellikle döküntülerin ortaya çıkışıyla farkedilir. Yetişkinlerde prodrom bulguları daha sık görülür. Prodrom dönemi kızamığinkinden kısa ve çok hafif olduğundan genellikle gözden kaçar. Döküntüden önce ateş, baş ağrısı, anoreksi, hafif konjuktivit, nezle, öksürük ve lenfadenopati ile seyreden prodromal belirtiler görülebilir. Kızamıktaki gibi fotofobi yoktur. Döküntünün 1. gününde kırmızı ve nokta şeklinde yumuşak damakta belirgin olan bir enanem oluşabilir (Forscheimer lekeleri). Yapılan çalışmalarda infeksiyonun %25-50 oranında subklinik veya döküntüsüz yalnız lenfadenopati ile seyrettiği belirtilmiştir. Lenfadenopatisiz döküntü görülmez. Rubella infeksiyonunun en tipik belirtisi retroauriküler ve subokspital büyük, ağrılı lenfadenopatilerdir. Splenomegali hastalığın akut evresinde görülebilir. Lenfadenopati döküntünün 1-6 gün öncesinden 7-14 gün sonrasına kadar bulunur (16,19).

Rubella infeksiyonunun döküntüleri pembe renklidir. Yüz ve boyundan başlar, yukarıdan aşağı doğru yayılarak gövde ve ekstremiteleri tutar. Döküntülerin yayılması kızamıktan daha hızlıdır. Gövdede döküntü görüldüğünde yüzdeki döküntü kaybolmuş

olabilir. Döküntüler, başladıktan sonra 24-48 saat içerisinde jeneralize olurlar. Başlangıçta pembe makülopapüler olan lezyonlar ayrı ayrı durur fakat 2. gün göğüste toplu iğne başı biçiminde birbirine yaklaşmış yaygın eritemli şekil alabilir ve kızıyla karıştırılabilir. Döküntüler solarken deskuame olurlar. Hafif kaşıntı olabilir. Döküntülere hafif nezle, konjunktivit ve hafif ateş eşlik edebilir (4,8,16).

#### *Konjenital (Doğumsal) Rubella İnfeksiyonu:*

Postnatal rubella infeksiyonu iyi gidişli bir hastalık olmasına rağmen, gebelikte geçirilen infeksiyon fetal infeksiyona ve gestasyonel yaşa bağlı teratojenite riskine sahiptir. Fetal ölüm prematür doğum, düşük doğum ağırlığı ve çeşitli konjenital malformasyonlara neden olur.

Maternal viremi plasental infeksiyona ve bu da fetusta viremiye yol açar. Fetal organlarda yaygın infeksiyon gelişir. Annesi gebeliğin ilk 8 haftasında rubella infeksiyonu geçiren fetusların %50-80'i enfekte olur. Gebeliğin 2. trimestrinde fetal infeksiyon oranı %10-20 olarak bildirilmektedir. Son trimesterde fetal infeksiyon nadir olarak bildirilmektedir. Konjenital rubella infeksiyonu sırasında virüs amniyon sıvısı, plasenta ve enfekte fetüsün serum, feçes, nazofarinks sekresyonu, BOS, idrar ve diğer dokularında izole edilmiştir. Bebeğin yaşı ilerledikçe virüs azalmaktadır. Ancak postnatal 30. ayda idrardan, 18. ayda BOS ve orta kulaktan virüs üretilebilmiştir. Konjenital rubella infeksiyonlu çocuklar çevreleri için epidemiyolojik açıdan tehlikeli konaklardır (1,10).

Konjenital rubellanın klinik bulguları 3 bölüme ayrılır:

1. Yenidoğan ve süt çocuklarında geçici bulgular,
2. Doğumda var olan veya yaşamın ilk yılında belli olan kalıcı bulgular,
3. Çocukluk çağı, adölesan ve genç erişkinlerde görülen geç başlangıçlı ve gelişimsel bulgular.

Tablo 2: Konjenital Rubella Klinik Bulguları (8)

Geçici	Kalıcı	Geç başlangıçlı ve gelişimsel
<b>Sık:</b>		
Hepatosplenomegali	IUGR	Psikomotor retardasyon
Konjuge hiperbilirubinemi	Büyüme geriliği	Davranış bozuklukları
Purpura	PDA	Hipotoni
Trombositopeni	Pulmoner stenoz	Diabetes mellitus
“Blueberry muffin” döküntüsü	Katarakt	Kronik geçici rubelliform döküntü
Lenfadenopati	Mikroftalmi	
Kemiklerde radyolusensi	Retinopati	
Meningoensefalit	Sensorinöral işitme kaybı	
EEG bozuklukları	Küçük baş çevresi	
<b>Nadir:</b>		
Prematürite	VSD	Otizm
Myokardit	ASD	Kronik progresif panensefalit
Bulanık kornea	Glokom	İnterstisyel pnömoni
Hepatit	Mikrosefali	Hiper-hipotroidizm
İnterstisyel pnömoni	İntrakraniyal kalsifikasyonlar	Troidid
Hemolitik anemi, lökopeni	Hipertansiyon,renal arter stenozu	Growth hormon eksikliği
Hipogammoglobulinemi	Timik hipoplazi	Keratit
Geniş ön fontanel	Anormal diş morfolojisi	Keratokonus
Neovaskülarizasyon		
İshal		

1. Geçici Bulgular: İmmün kompleksler, hücrel immün bozukluklar ve aktif infeksiyon sonucudur. Bunların içinde en sık görüleni kırmızı mor maküler lezyonlara yol açan neonatal trombositopenik purpuradır. Diğer geçici bulgular röntgende uzun kemiklerin metafizer kısımlarında opasite azalması, hepatit, hepatosplenomegali, hemolitik anemi, pnömoni, myosit, myokardit, diyare, korneada bulanıklık, fontanel kabarıklığı sayılabilir.

Geçici bulguların çoğu günler, haftalar ve aylar içinde genellikle spontan olarak tam düzelir, sekel kalmaz.

2. Kalıcı Bulgular: Kalıcı bulgular arasında konjenital kalp hastalığı, katarakt, sağırılık, zeka geriliği ve diğer sistemleri içeren anomaliler yer almaktadır. Bunlar yapısal defektler olup bozulmuş organogenez (göz, kalp ve diğer organ defektleri), doku yıkımı ve skarlaşmaya sekonder olarak (katarakt, vasküler stenoz, sağırılık) gelişirler.

Kardiyak defektler içinde en sık patent duktus arteriozus (PDA) ile atriyal ve ventriküler séptal defektlere rastlanır. PDA'ya pulmoner arter darlığı eşlik edebilir.

Konjenital rubella sendromlu çocukların %80-87'sinde sağırılık görülür. Sağırılık kalıcıdır ve korti organ lezyonuna bağlı olduğu sanılmaktadır. Sağırılık hafif veya ağır, tek veya çift taraflı olabilir. İnfeksiyon gebeliğin 8. haftasından daha sonra oluşmuşsa sağırılık ve buna bağlı konuşma bozukluğu tek belirti olabilir.

En sık görülen göz defekti pigmenter retinopatidir. Pigmenter retinopati kataraktlı olgularda bilateral görülürken, tek başına olduğunda sıklıkla unilateraldir. 1/3 olguda görülen katarakt nükleer tiptedir. Tek veya çift taraflı olabilir ve sıklıkla mikroftalmi ile birlikte. Konjenital glokom diğer bir göz belirtisidir ve doğumda mevcuttur veya ilk aylarda gelişir.

Zeka geriliği ensefalitin ve kalıcı beyin hasarının en önemli belirtisidir. Çok defa psikomotor gerilik, davranış bozuklukları minimal beyin hasarı bulguları ile birlikte. Nadiren ağır spastik displeji ve otizm görülebilir.

3. Gelişimsel ve Geç Başlayan Bulgular: Bunlar endokrinopatiler, sağırılık, oküler hasar, vasküler etkiler ve santral sinir sistemi hastalıklarıdır. Vasküler yetmezlik, persistan viral infeksiyon, viral reaktivasyon ve immünolojik hasar geç başlayan bulgulardan sorumludur.

Konjenital rubella sendromlu çocuklarda Tip 1 diabetes mellitus riskinin arttığı gösterilmiştir. Konjenital rubella sendromlu çocuklarda (10 yaştan sonra) geç olarak gelişen ve entelektüel gerileme, myokardit, ataksi ve konvülsiyonlarla ortaya çıkan ve ölümlü sonuçlanan "progresif rubella panensefaliti" tanımlanmıştır (1,3,8,10,19,20,21).

### **Tanı**

Rubellada laboratuvar tanısı genellikle serolojik olarak yapılmakla beraber özellikle konjenital rubellada virüs izolasyonuna gerek duyulabilir (2).

*Postnatal Rubella Tanısı:*

- Virüs İzolasyonu: Postnatal rubella olgularında en elverişli inceleme materyalleri hastalık belirtilerinin ilk 3-4 günü içinde alınan nazofarinks ve boğaz sürüntüleridir. Ayrıca hastaların idrar ve diğer vucut sıvıları da bu amaçla kullanılabilir.

Rubella virüsünün izolasyonu için en çok kullanılan hücre kültürü tipleri arasında maymun (BCS-1, Vero) ve tavşan (RK-13, SIRC) kökenli hücreler bulunmaktadır.

- Seroloji: Hemaglutinasyon inhibisyon testi ilk kullanılan testtir (17). Dezavantajı hasta kanındaki hemaglutininlerin biraz geç oluşması ve bunların İmmunoglobulin G (IgG) ve İmmunoglobulin M (IgM) tipi antikorların bir karışımı olmasıdır. Dolayısı ile kesin tanı için 10 gün ara ile alınmış ve en az 4 misli titre artışının saptandığı iki serum gerekmektedir (12).

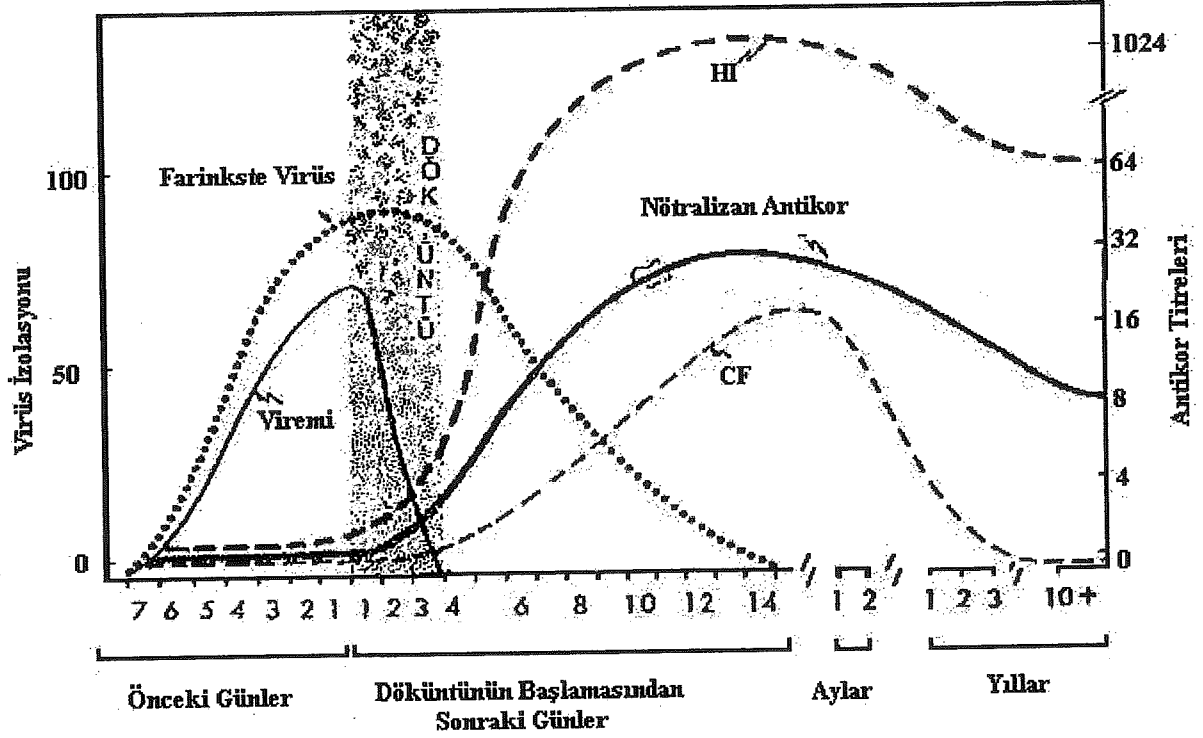
Latex aglutinasyon ve virüs nötralizasyon testleri de rubella tanısında kullanılan testler olmakla birlikte günümüzde sık kullanılmamaktadırlar.

Rubellada virüse özgül IgM antikorlarının saptanması akut infeksiyonun tanımlanmasında oldukça önemlidir. Bu amaçla günümüzde indirekt florasan antikor tekniği ve ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kullanılmaktadır (2,12,13,22).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) günümüzde rubella tanısını koymada kullanılan diğer bir yöntemdir (13).

Bulaşma sonrası 14-18. günde veya döküntünün 3-5. gününde rubella IgM antikorları ortaya çıkar ve 20-30. günde en yüksek düzeye ulaşır. 50-70. günde azalarak kaybolurlar. IgG antikorları genellikle döküntüden 5-10 gün sonra ortaya çıkar ve 15-30 günde hızla artarak en yüksek düzeye ulaşır. IgG antikorlar hayat boyu sabit düzeyde kalırlar.

Şekil 1: Postnatal rubella virüs izolasyonu ve antikor yanıtı (HI: Hemagglütinasyon inhibisyon antikorları, CF: Kompleman fiksasyon antikorları) (1)



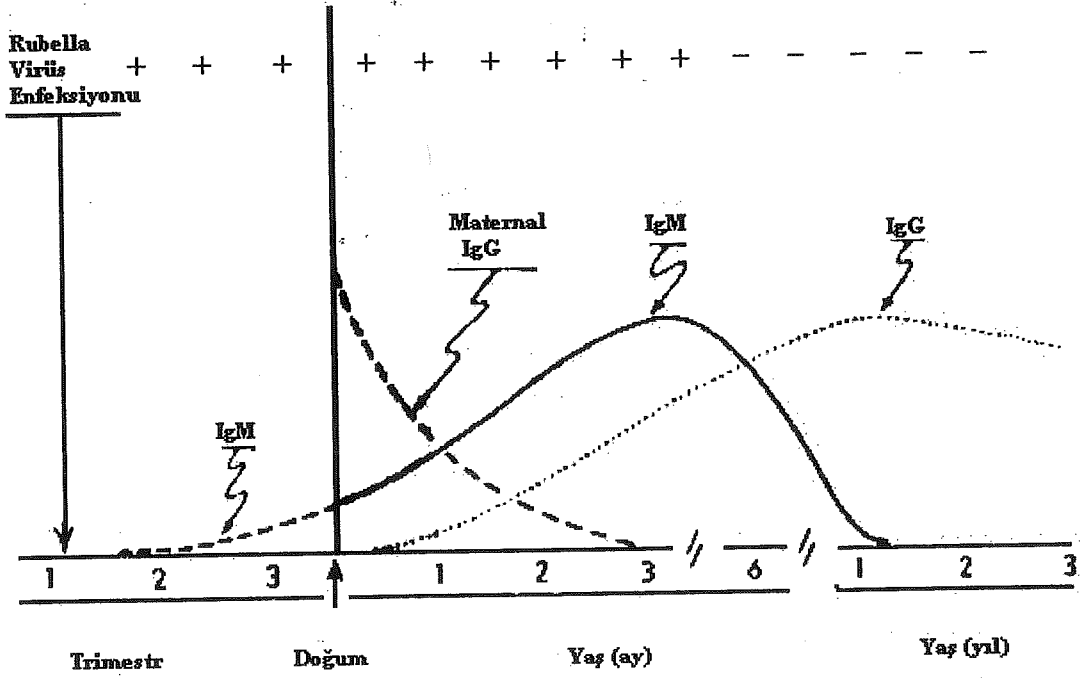
#### Prenatal Rubella Tanısı:

Fetal infeksiyon tanısı spesifik anti-rubella IgM antikorlarının 22. haftadan sonra fetal kanda saptanması ile konur. Kordosentezin geç gebelik haftalarında uygulanmasının daha güvenilir olduğunun bilinmesi, özellikle maternal infeksiyonun erken gebelik haftalarında olduğu olgularda kimlere kordosentez önerilmesi gerektiği tartışmasını ortaya çıkarmaktadır.

PCR yöntemi ile amniyon mayi, koryon villüsler ve fetal kordonda çalışma yapılmış ve çok erken dönemde fetal infeksiyonun tanısının yapılabileceği bildirilmiştir. Plasental biyopsi bu amaçla 12. haftadan itibaren yapılabilir (12).



Şekil 2: Konjenital rubellada virüs izolasyonu ve antikor yanıtı (1)



#### Neonatal Tanı:

- Virüs İzolasyonu: Rubella virüsü nazofarinks sekresyonları, konjonktiva, idrar, BOS, gaita, lenç, kemik iliği gibi birçok doku ve organdan izole edilebilir. Viral atılımı doğumdan sonraki ilk 3 ay içinde en fazladır (17).
- Seroloji: Yenidoğan, aktif kazanılan IgM antikorları ve transplasental geçen maternal rubella IgG antikorlarına sahiptir. Doğumdan sonraki birkaç ay içinde maternal IgG tipi antikorlar azalırken IgM antikorlar yüksek olarak devam eder (3,8). 1. yılın sonunda aktif kazanılan rubella IgG antikorları, saptanan başlıca antikorlardır (1). 5-6 aylık veya daha büyük çocuklarda rubella antikor varlığı veya erken dönemde rubella IgM görülmesi konjenital rubella infeksiyonunun göstergesidir (1). Antikorlar hemagglütinasyon inhibisyon, latex agglütinasyon, indirekt floresan antikor tekniği ve ELISA yöntemleri ile gösterilebilmektedir. PCR bu dönemde de tanı amacı ile kullanılabilir.

### *Ayırıcı Tanı:*

Postnatal rubella infeksiyonunun kızamık, kızıl, enfeksiyöz mononükleoz, roseola infantum, 5. hastalık, ilaç erüpsiyonları, enteroviral infeksiyonlar ile ve perinatal rubella infeksiyonunun ise benzer bulguları nedeniyle konjenital sitomegalo virüs (CMV) infeksiyonu, sifiliz, toksoplazmoz, herpes simpleks virüsü (HSV) infeksiyonu ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

### **Tedavi**

Postnatal rubella infeksiyonunun spesifik bir tedavisi yoktur. Semptomatik olarak tedavi edilir. Ateş ve baş ağrısı için parasetamol kullanılabilir. Artrit ve ateşi olan hastalara yatak istirahati önerilir. Hastalar döküntüden önceki 7 gün ve döküntüden sonraki 14 güne kadar bulaştırıcıdır. Bu dönemde izolasyonları sağlanmalıdır (19).

Konjenital rubella infeksiyonunun da spesifik bir tedavi ve bulaşıcılığı önleyici bir önlemi yoktur. Glokom acil müdahale ister. Bilateral katarakt, kalp ve diğer sistem anomalileri için gerekli cerrahi girişim uygulanmalıdır. Kanama diyatezi ve işitme bozukluğu birarada olan hastalar için özel eğitim olanakları gerekir (1,10).

### **Koruyucu Önlemler**

#### Pasif İmmünizasyon

1.İmmün Serum Globulin (İSG): Donör olarak kullanılan birçok erişkin rubella infeksiyonu geçirmiş olduğundan yaklaşık hemagglütinasyon inhibisyon titresi ile 1/2560 titrede rubella antikoru içerir. Pasif immünizasyon için etkinliği tespit edilmemiştir. İSG için tek endikasyon rubellaya maruz kalan ve abortusu kabul etmeyen hamile kadınlardır.

Temastan 1 hafta veya daha az süre geçmişse İSG 20 ml. IM olarak verilebilir. 3-4 hafta sonra IgM ve IgG antikor titrelerinde yükselmeyi kontrol için serumlar alınmalıdır. Döküntünün olmaması vireminin veya fetal infeksiyonun önlendiğini göstermez (8).

2.Rubella Hiperimmünglobulin: Yüksek rubella antikor titresi olan kişilerden hazırlanmıştır. Hemaglutinasyon inhibisyon titresi 1/8000'dir. Viremiyi önlemede belirgin faydası görülmemiştir (8).

### Aktif İmmünizasyon

Rubella aşısı pratiğe girmeden önce anneler kızlarını rubella infeksiyonu geçirmeleri için rubella infeksiyonu geçiren bireyler ile temas ettirirlerdi ve böylelikle evlilik öncesi genç kızlar rubellaya karşı immünite kazanmış olurlardı. Rubella virüsünün 1962 yılında hücre kültüründe ilk inokülasyonundan sonra aşı geliştirme çalışmaları başlamıştır. Önceleri inaktive aşı hazırlanmış, ancak inaktivasyonun viral antijenite kaybına neden olması bu aşının pratikte kullanılmasına olanak sağlamamıştır (2).

İlk canlı atenüe aşı 1969 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde lisans almış ve pratikte kullanılmaya başlanmıştır. HPV77-DE5 aşısı maymun böbrek hücrelerinde 77 defa ve ördek embriyosunda 5 defa pasajla elde edilmiş ilk aşıdır. Bundan kısa bir süre sonra lisans alan Cendehil aşısı primer yeşil maymun böbrek hücre kültüründe izole edilen rubella virüsünün 51 defa primer tavşan böbreği hücre kültürlerinde pasajı ile elde edilmiştir. Diğer bir aşı 1979 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde lisans almış olup, bu aşı insan diploid WI-38 (insan diploid akciğer fibroblastlarında) hücrelerinde izole edilmiş ve aynı hücre kültürlerinde 25 defa pasajlanarak atenüe hale getirilmiştir. RA 27-3 adı verilen bu aşı Amerika Birleşik Devletleri'nde ve diğer birçok ülkede yaygın olarak kullanılmaktadır. Tek başına verilebilmekle beraber kızamık, kızamıkçık, kabakulak aşısı olarak 3'lü aşı şeklinde de kullanılabilir (2).

*İmmün Cevap:* Aşılama hem IgM hem de IgG antikorlarını artırır ve aynı zamanda hücre sel immünite de etkilenir. Biyolojik olarak nötralizan antikor cevabı daha önemli olsa da immünolojik cevap hemaglutinasyon inhibisyon antikor titreleri ile değerlendirilir. Aşığı takiben 21-28 gün içinde %95-100 arasında serokonversiyon bildirilmiştir. Aşı kompleman fikse edici ve presipitan antikor titrelerini de artırır. Nazofarinksde sekretuvar IgA yapımını indükleyerek reinfeksiyonu da önleyebilir. Aşıdan 7-11 gün sonra düşük düzeyde bir viremi oluşur. Aşıdan sonraki 7-21 gün içinde nazofarinksden düşük titrede virüs ekskresyonu bildirilmiştir. Maksimum atılım yaklaşık 11. günde olmaktadır ancak aşı virüsünün temashıları enfekte ettiği bildirilmemiştir.

Aşının koruyucu etkinliği %97-100 arasında değişmektedir. İmmünitenin sürekliliğini değerlendirmek için yapılan çalışmalarda immünitenin 12-17 yıl arasında devam ettiği bildirilmiştir. Bu çalışmada aşılananların %96'sında ölçülebilen düzeyde antikor pozitifliğinin devam ettiği görülmüştür (8).

*Yan Etkiler:* Artrit aşılamamın en önemli yan etkisidir. Artralji erişkinlerde (özellikle kadınlarda) çocuklara oranla daha fazla görülür. Diz ve parmak eklemleri sıklıkla tutulur. Eklem şikayetleri genellikle aşılamadan 3-15 gün sonra ortaya çıkar, 1-11 gün sonrada geçer. Tekrar görülmeleri nadirdir (23). Polinöropati aşılamadan yaklaşık 40 gün sonra çıkar ve kollarda parestezi ve ağrı veya diz ağrısı, çömelme pozisyonunda kalma şeklinde görülebilir. Optik nörit, transvers myelit, diffüz myelit, fasiyal paralizi, Guillain Barre nadir ancak ciddi komplikasyonlardır. Döküntü, lenfadenopati, ateş, boğaz ağrısı ve baş ağrısı görülebilir. Trombositopeni de aşılamadan sonra görülebilen nadir komplikasyonlardandır (8,23,24,25).

#### *Aşı Endikasyonları:*

Aşılamada asıl amaç ulaşılabilen her kesimin aşılanmasıdır. Ülkemizde rutin çocuk aşılama programında olmamasına rağmen, birçok ülkede rubella aşısı rutin aşılama programına alınmıştır.

Konjenital rubella sendromunun önlenmesinde en etkili ve direk yol doğurganlık çağındaki kadınların aşılansdır.

Askeri birlik, kolej öğrencilerine, kreş çalışanlarına, öğretmenlere ve hastane personeline de rutin aşılama önerilmektedir.

Rubella aşısı 0.5 ml. dozda subkutan olarak uygulanmaktadır. Aşının ticari olarak monovalan, divalan (MR) ve trivalan (MMR) formları vardır (8,23).

#### *Aşı Kontrendikasyonları:*

1. Rubella aşısı lösemi, lenfoma, malignite gibi immün sistemin bozulduğu hastalıklarda, kortikosteroid ve kemoterapötik ilaç kullanımına bağlı immün yetmezliklerde kullanılmamalıdır. Aşılama immün süpresif tedavinin bitiminde 3 ay sonra ertelenmelidir.

2. Ciddi ateşli hastalıklarda aşının yapılması geciktirilmelidir.

3. Rubella aşısı hamilelerde kontrendikedir ve aşidan sonra 3 ay gebe kalınmamalıdır.

4. Neomisin ve yumurtaya karşı anaflaktik reaksiyon öyküsü olanlara aşılama yapılmamalıdır (8,23,24).

#### *Diğer Aşılarla Birlikte Kullanımı:*

Canlı kızamık, kızamıkçık ve kabakulak aşıları gerek kombine gerek tek başına kullanılmaktadır. Kombine veya tekil kullanılmaları etkinlikleri açısından fark yaratmaz. Kombine aşılarından herhangi biri için bir uyarı veya kontrendikasyon varsa bu tüm kombine aşı için geçerlidir. Kızamıkçık aşısı oral polio aşısı ve DBT aşıları ile eşzamanlı yapılabilmektedir. Bu şekilde serokonversiyon oranlarında azalma olmadığı gösterilmiştir (8,23).

## **ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)**

Yöntem için kullanılan eşdeğer isimler:

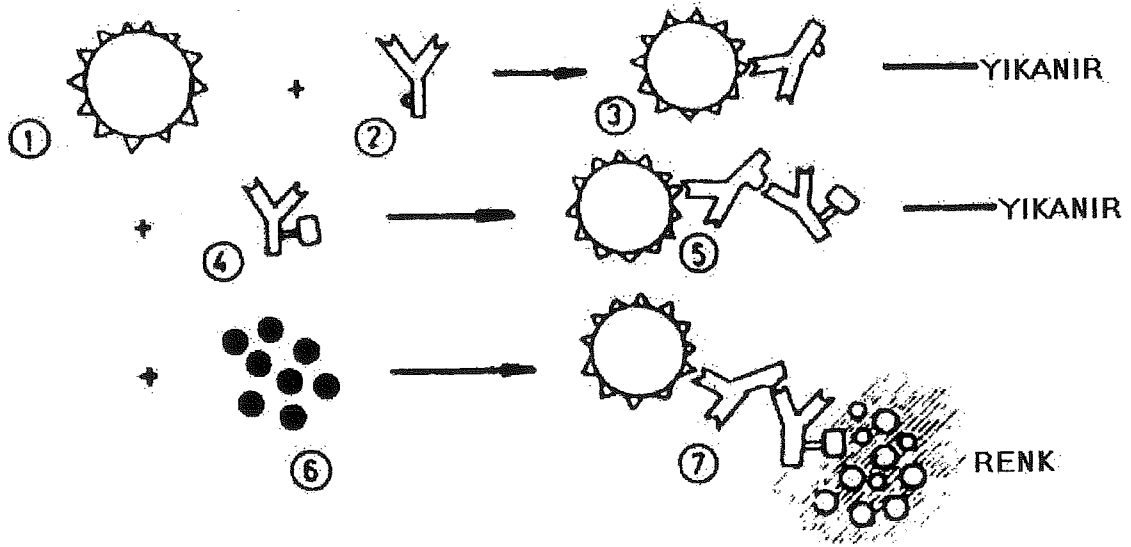
- EIA: Enzyme immunoassay
- EMIT: Enzyme multiplied immunoassay technique

ELISA yöntemi özgül antijen ve antikor bağlanmasını göstermek amacıyla enzimle işaretli konjugat ve enzim substratı kullanılarak renklendirilme esasına dayanır. Antijen ve antikor bağlanması özgül olduğu için elimizde neye özgül olduğunu bildiğimiz antijen var ise bununla örneklerdeki antikorun varlığını, tipini ve miktarını, antikor var ise bununla da örnekteki antijenin varlığını ve miktarını saptayabiliriz.

*Çeşitli ELISA yöntemleri (26,27):*

1. Direk ELISA (Sandwich ELISA)
2. İndirek ELISA
3. Kompetitif ELISA
4. Nonkompetitif ELISA
5. Makro / mikro ELISA
6. ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay)

Şekil 3: ELISA ile antikor arama (26)



1. Antijen kaplı plastik boncuk,
2. Aranan antikor,
3. Antikor varsa antijene yapışır,
4. Enzim işaretli (insan) antoglobulin,
5. O da komplekse yapışır,
6. Enzime uygun kromojen substrat,
7. Oluşan renk kolorimetrik olarak ölçülür.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Göztepe SSK Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları polikliniğine Şubat 1999 – Haziran 1999 tarihleri arasında herhangi bir nedenle başvuran, 18-35 yaş arası 163 kadın ile hastanemizde doktor, hemşire ve laboratuvar teknisyeni olarak görev yapan 18-35 yaş arası 193 kadın, toplam 356 gönüllü çalışmamıza dahil edildi. Yaş aralıklarına göre 4 grup oluşturuldu; 1.grup 18-22 yaş, 2.grup 23-27 yaş, 3.grup 28-31 yaş ve 4.grup 32-35 yaş olarak belirlendi. Tüm gönüllülerden 5 ml. kan alınıp düz tüpe konuldu. Alınan kanlar steril koşullarda 5 dk. 1500 devirde santirfüje edilerek serumları ayrıldı. Tüm serumlar çalışma gününe kadar -20°C’da derin dondurucuda saklandı. Araştırılan her gönüllüye aşağıdaki sorular soruldu.

1. Deneğe ait genel bilgiler; adı, soyadı, yaşı, mesleği, medeni durumu, anaokulu ya da yatılı okula gidip gitmediği, yaşadığı yer, ailedeki kişi sayısı
2. Rubella enfeksiyonu öyküsü
3. Aşılama öyküsü
4. Rubella enfeksiyonunun hamilelik sırasında geçirilmesinin ne tür komplikasyonlara neden olabileceğini bilip bilmediği

Çalışmamızda ELISA yöntemiyle antikor araştırmak için CloneSystems EIAgen Rubella IgG kitleri (Biochem Immunosystems, İtalya) kullanıldı. Sonuçların okunması için Bio-Tek EL 301 Strip Rider cihazı kullanıldı.

İncelemede antijen ile kaplı 96 kuyucuktan ilk 5’i kalibratör (5,15,50,100,200 IU/ml), 1’i negatif kontrol, 1’i kör ve diğer 89 kuyucuk denek serumları için kullanıldı. Kalibratörler sulandırılmadan, diğer serumlar 1/101 oranında sulandırılarak 100µl olarak kuyucuklara dağıtılıp 37°C’da 45 dk. inkübe edildi ve inkübasyon sonucu 4 defa yıkandı. Her bir



kuyucuğa 100µl kojugat eklenip 37°C'da 45 dk. daha inkübe edilip 4 defa yıkandı. Daha sonra 100µl substrat eklenerek oda ısısında 15 dk. tutuldu ve ardından 100µl stop solüsyon eklendi. Sonuçlar 450 nm. dalga boyundaki okuyucuda okutuldu.

Cut off değeri kalibratör 2'ye göre ayarlandı (cut off = kalibratör 2 = 15 IU/ml.). Hasta değerleri ile cut off değer oranı 1.1'in üzerinde olan serumlar pozitif olarak değerlendirildi.

Çalışmada kullanılan araç ve gereçler:

1. ELISA kiti
2. Mikroplate spektrofotometre (450-620nm.)
3. Mikropipetler (10µ., 100µ., 1ml.)
4. Dereceli mezür
5. Serum sulandırmada kullanılan tüpler
6. Kurutma kağıtları
7. Distile su
8. İnkübatör (37°C)

Sonuçlar ortalama  $\pm$  SEM şeklinde ifade edildi. Gruplar arasındaki farklılıklar chi-square testi ile değerlendirildi ve istatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Yaşları 18-35 arasında ( $26.4 \pm 1.4$ ) değişen, doğurganlık çağındaki 356 kadın çalışma grubuna alındı. Çalışmaya alınan kadınların yaş gruplarına göre dağılımları tablo 3’de verilmiştir.

*Tablo 3: Çalışmaya alınan kadınların yaş gruplarına göre dağılımı*

Gruplar	Yaş Aralığı	(n)	%
grup 1	18-22 yaş	71	19.9
grup 2	23-27 yaş	113	31.8
grup 3	28-31 yaş	94	26.4
grup 4	32-35 yaş	78	21.9
TOPLAM		356	

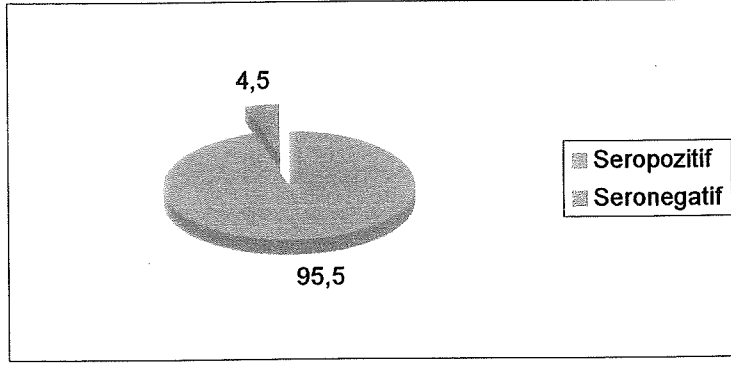
Çalışma grubunu oluşturan 193 kişi (%54.2) sağlık personeli, 163 kişi (%45.8) herhangi bir nedenle polikliniğimize başvuran kadınlardı. 167 kadın (%46.9) evli, 189’u (%53.1) bekarı. Çalışmaya katılan kadınların meslek gruplarına göre dağılımı tablo 4’de verilmiştir.

*Tablo 4: Çalışmaya alınan kadınların meslek gruplarına göre dağılımları*

Meslek Grupları	(n)	%
Hekim	56	15.7
Hemşire	124	34.8
Lab. Teknisyeni	13	3.7
Ev Hanımı	98	27.5
Öğrenci	39	11
Çalışan (işçi, memur)	26	7.3
TOPLAM	356	

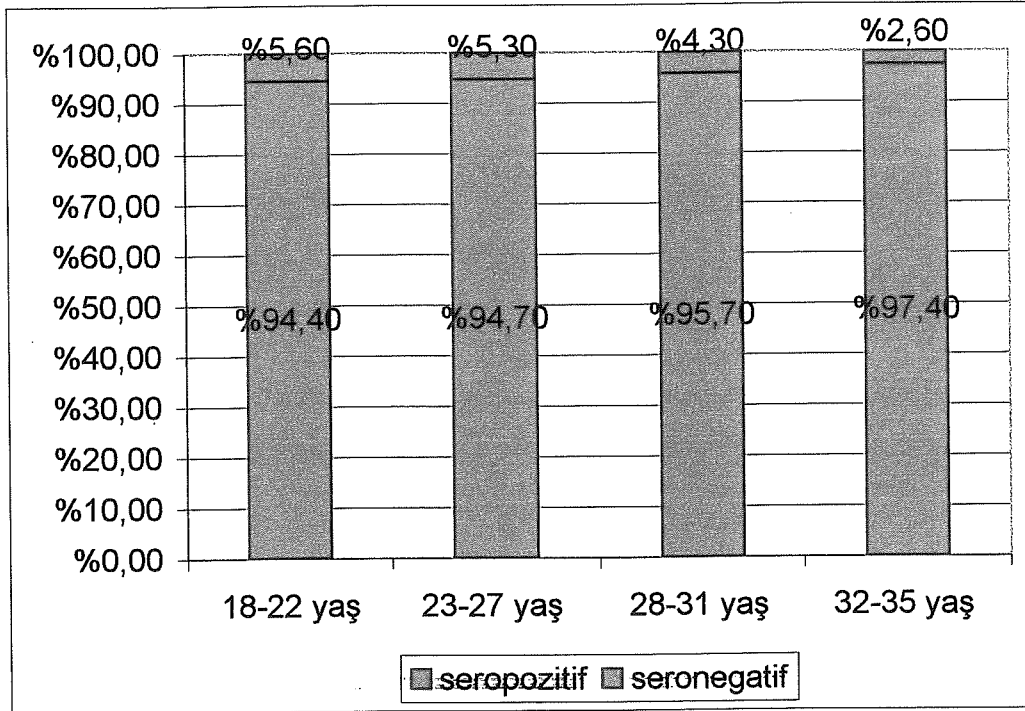
Çalışmaya katılanların %95,5'inde rubella IgG (+), %4,5'inde ise rubella IgG (-) olarak tespit edildi (Şekil 4).

Şekil 4: Çalışma grubundaki seronegatiflik oranı



Yaşlara göre gruplar arasında seropozitiflik ve seronegatiflik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Yaşlara göre seropozitiflik ve seronegatiflik oranları şekil 5'de verilmiştir.

Şekil 5: Yaşlara göre seropozitif – seronegatif oranları

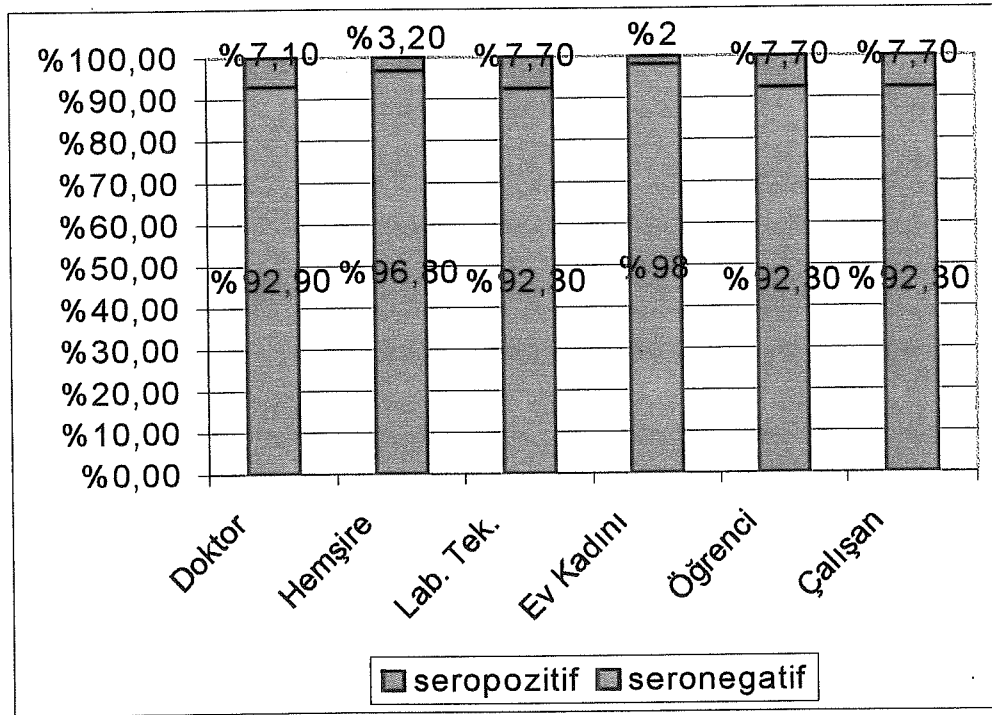


Meslek gruplarına göre gruplar arasında seropozitiflik ve seronegatiflik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Meslek gruplarına göre seropozitiflik ve seronegatiflik oranları tablo 5 ve şekil 6'da verilmiştir.

Tablo 5: Toplumda seropozitiflik ve seronegatiflik oranları

	Toplam Sayı	Seropozitif		Seronegatif	
		n	%	n	%
Hastane çalışanları	193	184	95.3	9	4.7
Poliklinik Hastaları	163	156	95.7	7	4.3
TOPLAM	356	340		16	

Şekil 6: Meslek gruplarına göre seronegatif – seropozitif oranları



Evli ve bekar olmalarına göre gruplar arasında seropozitiflik ve seronegatiflik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Evli ve bekar olmalarına göre seropozitiflik ve seronegatiflik oranları tablo 6'da verilmiştir.

*Tablo 6: Evli ve bekar seropozitiflik ve seronegatiflik oranları*

	Toplam Sayı	Seropozitif		Seronegatif	
		n	%	n	%
Evli	167	159	95.2	8	4.8
Bekar	189	181	95.8	8	4.2

Sağlık personeli rubella komplikasyonlarını ve aşılamanın önemini biliyordu ancak poliklinik hastalarından çalışmaya katılan gruptaki kadınlar konu hakkında bilgi sahibi değildi.

Çalışmaya katılan ve hepsi evli olan 4 doktor, 3 hemşire ve 1 laboratuvar teknisyeni hamilelik öncesi yaptırdukları tahlillerde rubella IgG'nin (-) tespit edilmesi üzerine daha önce aşılanmışlardı. 7 doktor, 3 hemşire ve 2 laboratuvar teknisyenin daha önce yapılan tahlillerinde IgG (+) bulunmuştu. Evli doktor, hemşire ve laboratuvar teknisyenlerinin rubella IgG tetkiki konusunda daha duyarlı davrandıkları tespit edildi.

30 yaşında bir doktorun 1 yıl önce rubella enfeksiyonu geçirdiği ve rubella IgM tetkikinin (+) bulunduğu, 32 yaşındaki bir çocuk servisi hemşiresinin hamileliğinin 2. ayında rubella enfeksiyonu geçirdiği ve rubella IgM (+)'liğinin de tespiti üzerine hamileliğinin sonlandırıldığı öğrenildi.

## TARTIŞMA

Kızamıkçık genel olarak morbidite ve mortalitenin minimal olduğu hafif seyirli, döküntülü bir infeksiyon hastalığı olmakla birlikte hamilelikte geçirilen kızamıkçık özellikle gebeliğin ilk trimestrinde spontan abortus, ölü doğum, prematüre doğum, düşük doğum ağırlıklı doğum ve konjenital malformasyonlara neden olabilir (6,28,29).

Bu çalışmada 18 – 35 yaş arası doğurganlık çağındaki bir grup genç kız ve kadında rubella IgG antikoları araştırılmış ve rubella seronegatifliğinin önemine dikkat çekilmek ve aşılamanın gerekliliği vurgulanmak istenmiştir.

Çalışmamıza katılan 356 kişiden 340'ında (%95.5) seropozitiflik saptadık. Ülkemizde kızamıkçık aşısının rutin uygulaması olmadığından bu yüksek seropozitiflikte infeksiyon bağışıklığı ön plana çıkmaktadır.

Çalışma grubumuzdaki kişilerde rubella seropozitifliğinin yaş, evli ya da bekar olma, anaokuluna ve yatılı okula gidip gitmeme, kalabalık ailede yaşama, kasaba ya da şehirde büyüme ve sağlık alanında çalışıp çalışmama gibi koşullardan etkilenmediğini saptadık. Sağlık alanında çalışma ve toplu yaşama rubella infeksiyonu için risk faktörü olabilmekle birlikte bizim çalışmamızda anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışma grubumuzdaki sağlık personelinde seronegatiflik oranı %4.7 olarak tespit edildi. Bu değer risk altında çalışan bir grup için hiç de azımsanmayacak bir değer olarak kabul edildi ve kişilere durumları bildirilerek aşılınmaları önerildi. Araştırma sırasında bir çocuk hastalıkları servisi hemşiresinin ilk hamileliğinin rubella IgM pozitifliği nedeniyle sonlandırılmış olduğunu öğrendik ve duyarlı kişilerin aşılınmaları konusundaki düşüncelerimiz desteklenmiş oldu. Hastanelerde özellikle doğum kliniklerinde konjenital rubella sendromlu (KRS) bebeklerden gelişebilen rubella salgınları olabildiği bildirilmektedir. Bu nedenle rubella ile en çok karşılaşma riski olan doğum ve bebek servisi

hemşire ve doktorları işe başlamadan veya hiç olmaz ise gebe kalmadan önce serumlarında rubella IgG antikor tayini yaptırmalıdır ve duyarlı olanlar mutlaka aşılmalıdır (16).

Ülkemizde çeşitli yaş gruplarında rubellaya karşı bağışıklık oranları değişik metodlarla araştırılmıştır. ELISA yöntemiyle rubella seropozitifliğini; Sivrel Arısoy ve ark. 134 genç kızda %95.5 (30), Akşit ve ark. 20-29 yaşları arasındaki 83 kadında %85.2 (31), Yılmaz ve ark. 174 genç erişkin kadında %90.22 (32), Cengiz ve ark. 0-16 yaş diliminde 175 olguda %85.7 (33,34), Beycan ve ark. 17-25 yaş arası 215 doğurganlık çağındaki kadında %91.1 (35), Yazgı ve ark. 280 kadın ve erkekde %82.5 (36), Söyletir ve ark. doğurganlık çağındaki 548 kadında %90.5 (37), Erensoy ve ark. 1100 infertil kadında %92.55 (38), Yılmaz ve ark. 102 yenidoğum yapmış annede %98 (39) ve Nuhoglu ve ark. doğurganlık çağındaki 397 kadında %87.2 (40) bildirmişlerdir.

Hamilelerde değişik metodlarla bağışıklık oranları araştırılmıştır. Kizirgil ve ark. 88 gebede ELISA yöntemiyle %92.6 (41), Rota ve ark. 288 gebede ELISA yöntemiyle %85.07 (42), Vural ve ark. 178 gebede ELISA yöntemiyle %83 (43) ve Bozkaya ve ark. 427 gebede HAI yöntemi ile 92.75 (44) rubella seropozitifliği bildirmişlerdir.

Yaptığımız çalışmada bulduğumuz %95.5 seropozitiflik oranı görüldüğü gibi ülkemizde yapılan diğer rubella seropozitiflik oranları ile uyumludur.

Ülkeler arasında farklı rubella seropozitiflik oranları bildirilmektedir. ABD’de hastane çalışanları arasında yapılan bir araştırmada %94.7 (45), 1990-1996 yılları arasında gebelerde yapılan bir başka çalışmada 350 gebede %85 (46), Tayvan’da yapılan 4770 genç kız ve kadını kapsayan çalışmada %61.5 (47), İngiltere’de 14 – 44 yaş grubu genç kız ve kadınlardan toplanmış 1.3 milyon serum örneğinde %95.8 (40) ve Brezilya’da 20 – 29 yaş grubunda 329 kadında %90.5 (40) rubella seropozitifliği saptanmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Genişletilmiş Bağışıklama Programı Avrupa Danışma Grubu 2010 yılına kadar tüm Avrupa ülkelerinde konjenital rubellanın tam olarak kontrol

altına alınmasını ya da ortadan kaldırılmasını önermektedir. Rubella, Türkiye’de bildirim zorunlu hastalıklar arasında değildir, rubella aşısının ulusal bağışıklama takvimine eklenmesi konusunda tartışmalar sürmekte birlikte rubella enfeksiyonu ve konjenital rubella sendromu hakkında yeterli veri yoktur. Avrupa ülkelerinin %64’ü ulusal bağışıklama programına rubella aşısını katmış durumdadır. Türkiye’de henüz rubella aşısı ulusal bağışıklama programına dahil edilmemekle birlikte yaklaşık 10 yıldır kızamık, kabakulak ve kızamıkçık (MMR) aşısı hekim önerisiyle ya da anne babaların isteğiyle uygulanmaktadır (15,31). 1998 yılında Yıldırım ve ark. yaptığı bir çalışmada öğretim üyelerinin %78’i, sağlık ocağı hekimlerinin %82’si ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlarının %94’ü MMR aşısını çocuğun 12-15’inci ayında ilk doz ve ilk okula başlarken rapel dozu olarak yapılmasını önermişlerdir (48).

ABD’de aşılama programından önce her 6-9 yılda büyük kızamıkçık epidemileri görülürdü. 1962 yılında dünya çapında başlayan, 1964’de ABD’de yayılan kızamıkçık epidemisi 12.5 milyon kızamıkçık vakası, 11000’den fazla düşük veya terapötik abortus ve yaklaşık 20000 KRS ile doğan çocuğa (2100 tanesi yenidoğan döneminde ölmüştür) yol açmıştır. Ekonomik olarak ülkeye 1.5 milyar Amerikan Dolar’ı külfet getirdiği tespit edilmiştir. 1969 yılında rubella aşısının lisansının alınmasıyla 1988’e kadar rubella ve KRS olgularında %99 oranında bir azalma görülmüştür. Aynı yıl 220 kızamıkçık vakası ve sadece 1 KRS bildirilmiştir (23). A.B.D.’de aşılama öncesi rubella enfeksiyonu genelde okul çağı çocuklarının (5-9 yaş) hastalığı olarak bilinirdi. Aşılama ile birlikte rubella enfeksiyonunun yaşla ilgili karakteristiği dramatik olarak değişmiştir. 1985’den 1988’e kadar rapor edilen vakaların %50.2’si 19 yaş üzerindeki kişilerdir (6,23).

İsveç’de ilk doz 18. ay ve ikinci doz 12 yaşında olmak üzere iki doz aşılama stratejisi sonucunda 1985’den beri KRS görülmemiştir (49,50). Finlandiya’da iki doz aşılama programı ile (1979-1992) ülkeden rubella eradike edilmiş, 1986’dan sonra KRS



görülmemiştir (51). ABD'de ise 1989 yılından bu yana ikinci doz olarak ACIP (Advisory Committee of Immunization Practices) tarafından önerilen anaokuluna girişde ya da Amerikan Pediatri Akademisi tarafından önerilen 11 - 13 yaşlarında MMR aşısı şeklinde uygulanmaktadır (49,52).

İspanya'da yapılan bir çalışmada 15 aylık iken aşılanan çocukların 3-7 yaşlarına geldiklerinde rubella virüsüne karşı antikor seviyelerinin azaldığı saptanmış ve ikinci doz aşılama gerektiği belirtilmiştir (53). Japonya'da bir çalışmada da ikinci doz aşının yüksek antikor oranları sağlama açısından ve primer aşılamanın başarısızlığından korunmak için yapılabileceği belirtilmiştir (54). 11-13 yaş civarında yapılacak rapelin doğurganlık çağındaki kadınlarda bağışıklığın sürdürülmesi açısından daha iyi olabileceği belirtilmektedir (49). Buna rağmen çocukluk çağında aşılama ile immün kılınmış bir kişinin bağışıklığının ne kadar süre olacağı hala tartışma konusudur. Doğurganlık çağındaki kadınları aşılama, yalnızca çocuk aşılama başlanması çocukken aşılama kişiler doğurganlık çağına erişene dek, 20 yaş ve üzerinde KRS gelişmesini önleyemeyebilecektir (31).

İngiltere ve birçok ülkede A.B.D.'nin aksine çocuk ve epidemik rubella eliminasyonundan ziyade, immünizasyon çabasında 11-14 yaş grubundaki kızlar ve doğurganlık çağındaki kadınların selektif immünitesi hedeflenmiştir. Bu yaklaşım rubellanın epidemik paternini değiştirmesi beklenemez ancak genç yetişkin kadınlarda hastalığı azaltır. İngiltere'deki serolojik çalışmalar sonucunda hedef kitlede seronegatiflerin sayısında belirgin bir azalma görülmüştür (6).

Kasım 1991 tarihinde ACIP tarafından yetişkinlerin immünizasyonu ile ilgili bir bildiri yayınlanmıştır. Bu bildiri de aşının yetişkinlere, özellikle immünitesi kanıtlanmamış kadınlara, kontrendikasyon yoksa yapılması önerilmiştir. Rutin sağlık veya jinekolojik kontroller, aile planlama klinikleri, evlilik öncesi incelemeler, herhangi bir nedenle yattığı

hastaneden çıkarılmadan önce, doğumdan veya düşükden sonra yani sağlık sistemiyle temasa geçtiği herhangi bir dönem immün olmayan kişiler için fırsat olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca üniversitedeki duyarlı kişilerin aşılınmaları istenmelidir. Doğurganlık çağındaki kadınların çalıştığı yerlerdeki halk sağlığı programlarında her çalışanın aşılama durumu saptanmalı ve rubella aşılması yapılmalıdır. Enfekte hastalarla teması olacağı düşünülen tüm hastane personeli aşılmalıdır. İşe alınacak kişilerde taranarak aşılınmaları konusunda öneriler getirilmiştir (18,24,55).

Araştırmamızda sağlık personeli dışındaki kişilerin rubella ve komplikasyonları hakkında yeterince bilgi sahibi olmadığı saptanmıştır. Geçirilen döküntülü hastalıklar ve aşılama programları ile ilgili sağlıklı bilgiler alınamamıştır. Toplum, özellikle kadınlar bu konuda bilinçlendirilmelidir. Toplumdaki %4.5 'luk seronegatiflik değeri her ne kadar az ve önemsenmeyecek bir değer gibi gözükse de tek bir çocuğun bile KRS'li olmasının ailesine ve topluma getireceği psikolojik ve ekonomik sorunlar düşünülürse konunun ciddiyeti anlaşılacaktır. KRS doğurganlık çağında yapılacak tek bir aşıyla önlenilecek bir hastalık olup toplum bu konuda bilinçlendirilmelidir.

Çocukluk çağında yapılan 1 doz hatta 2 doz aşı bile ileriki yaşlarda geçirilecek rubella ve buna bağlı KRS'nin ortaya çıkmasına engel olamayabilir, çünkü çocukluk çağında yapılan aşılama ile oluşan antikor seviyeleri erişkin çağa gelene kadar koruyucu düzeyde kalamayabilir. Bu nedenle doğurganlık çağındaki kadınları hedef alan aşılama programının uygulanması ülkemiz için daha uygun görülmektedir.

Rubella embriyopatisinin ciddiyeti ve KRS'li bir çocuğun rehabilitasyonunun ne kadar güç olduğu düşünülürse, doğurganlık çağındaki kadınların aşılınmasının önemi ortaya çıkmaktadır. Aşılama programlarının uygulandığı ülkelerdeki KRS olgularının belirgin olarak azalmış olması aktif immünizasyonun gerekliliğini göstermektedir. ACIP'in de önerdiği gibi gebe olma olasılığı taşıyan kadınlar dışlandıktan ve aşıdan sonra 3 ay gebe

kalmamaları konusunda danışmanlık verildikten sonra adölesan kızlar da dahil Türkiye'deki doğurganlık çağındaki tüm kadınlara rubella aşısı uygulanmalıdır.

Çalışmamız sonucunda tüm Rubella IgG'si (-) olarak tespit edilen kadınlara durum bildirilip aşılannmaları önerildi. Özellikle sağlık personeli tarafından bu durum ilgiyle karşılandı.

## SONUÇ

Doğurganlık çağındaki 356 kadında yapılan çalışmada elde edilen verilere göre;

- Tüm deneklerde %95.5 seropozitiflik tespit edilmiş olup bu oran ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla uyumlu idi.
- Toplumun birçok kesiminden kadınlar çalışmaya alınmış olup duyarlılık açısından yaş gruplarına, mesleklerine ve evli – bekar olmalarına göre anlamlı bir fark bulunmadı.
- Sağlık personeli haricindeki kadınların rubella hakkında yeterince bilgi sahibi olmadıkları tespit edildi.
- Hastane personeli olan 8 kişi haricinde rubella aşısı öyküsü mevcut değildi. Rubella aşısı ulusal bağışıklama programı içinde bulunmadığı için tespit ettiğimiz yüksek seropozitiflik infeksiyon bağışıklığı olarak değerlendirildi.
- Hastane personelinde %4.7 olarak tespit edilen seronegatiflik düşük bir değer olarak görünse de risk altında çalışan bir grup için anlamlı olarak değerlendirildi.

## ÖZET

Rubella çocukluk çağının döküntülü bir hastalığı olup erişkinlikte, özellikle gebelikte geçirildiğinde ölü doğum, düşük ve konjenital rubella sendromu nedeni olabilmektedir. Çalışmamızda doğurganlık çağındaki 356 kadında rubella seroprevelansı araştırıldı. Çalışmaya çeşitli yaş ve meslek gruplarından evli ve bekar kadınlar dahil edildi. Çalışmada ELISA yöntemiyle rubella IgG antikoru araştırıldı. Denekler arasında %95.5 seropozitiflik tespit edildi. Bu oran Türkiye’de yapılan diğer çalışmalarla uyumlu bulundu. Çalışma sonucunda yaş ve meslek grupları, evli ve bekar kadınlar arasında rubella seropozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. %4.5 olarak tespit edilen seronegatiflik yüksek bir değer olarak görülmemekle birlikte, doğurganlık çağındaki bu kadınların infeksiyonla karşılaşma ihtimalleri mevcut olup, aşılınmaları konjenital rubella sendromundan korunmak için en etkili yol olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Krugman S, Katz SL, Gershon AA, Wilfert CM; Rubella (German Measles). *Infectious Diseases of Children* (Krugman s, Katz SL, Gershon AA, Wilfert CM). 9<sup>th</sup> ed. St.Louis, Mosby Year Book. 381, 1992
2. Ustaçelebi Ş; Kızamıkçık Virüsü. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji* (Mutlu G, İmir T, Cengiz AT, Ustaçelebi Ş, Tümbay E, Mete Ö). 1. baskı. Ankara, Güneş Kitabevi. 953, 1999
3. Pass RF; Rubella and Congenital Rubella. *Current Pediatric* (Gellis K). Philadelphia, WB Saunders Company. 564, 1984
4. İnce E, Doğru Ü; Döküntülü Hastaya Yaklaşım. *Prognoz*, 2-2: 105, 1998
5. Horstmann DM; Rubella. *Viral Infections of Humans Epidemiology and Control* (Evans AS). 2<sup>nd</sup> ed. NY, Plenum Medical Book Company. 519, 1991
6. Cherry JD; Rubella. *Text Book of Pediatric Infectious Diseases* (Feigin, Cherry JD). 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders Company. 1792, 1992
7. Akan E; Kızamıkçık. *Genel ve Özel Viroloji* (Akan E). 3. baskı. İzmir, Saray Medikal Yayıncılık. 103, 1994
8. Ceyhan M, Erdem G; Kızamık – Kızamıkçık – Kabakulak (MMR) Aşılıarı. *Katkı Pediatri Dergisi*, 19 (2-3): 172, 1998
9. Cengiz L, Cengiz AT, Kıyan M, Uğurel Ş; Rubella Virüsü ve İnfeksiyonları. *Türk Mikrobiyoloji Cem. Der.* 21 (1):83, 1991
10. Preblud SR, Alford CA.; Rubella. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant* (Remington JS, Klein JO). 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders Company. 197, 1990

11. Leissa B, Sever JL; Rubella Virus and Immune Responses to Infection. Infectious Diseases (Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR). Philadelphia, WB Saunders Company. 1825, 1992
12. Serter D; Paramikzovirüsler ve Rubella Virüsü. Virüs Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları (Serter D). 1. baskı. İstanbul, Nobel Kitabevi. 291, 1997
13. Gershon AA; Rubella Virus (German Measles). Principles and Practice of Infectious Diseases (Mandell GL, Bennett JE, Dolin R). 5<sup>th</sup> ed. Pennsylvania, Churchill Livingstone. Vol. 2. 1708, 2000
14. Cooper LZ; Rubella. Rudolph's Pediatrics (Rudolph AM). 19<sup>th</sup> ed. Connecticut, Appleton and Lange. 686, 1991
15. Koçoğlu F, Koçoğlu T; İnfeksiyon Hastalıklarının Epidemiyolojisi. İnfeksiyon Hastalıkları (Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M). 1. baskı. İstanbul, Nobel Kitabevi. 21, 1996
16. Balık İ; Kızamıkçık. İnfeksiyon Hastalıkları (Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M). 1. baskı. İstanbul, Nobel Kitabevi. 732, 1996
17. Erata YE; Gebelikte Rubella ve Human Parvovirüs B-19 İnfeksiyonları. Ankem Dergisi. 12-3:266, 1998
18. Churchill RB, Pickering LK; Infection Control Challenges in Child – Care Centers. Infect Dis Clin North Am. 11(2):347, 1997
19. Neyzi O; Kızamıkçık (Rubella). Pediatri (Neyzi O). 2. baskı. İstanbul, Nobel Kitabevi. 684, 1993
20. Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan III VC; Rubella. Nelson Textbook of Pediatrics (Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan III VC). 14<sup>th</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders. 794, 1992

21. Hall AJ, Peckham CS; Infections in Childhood and Pregnancy as a Cause of Adult Disease-Methods and Examples. British Medical Bulletin 53(no.1);10, 1997
22. Costello M, Youngbluth M; Viral Infections. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods (Henry JB). 19<sup>th</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders. 1083, 1996
23. Wharton M, Cochi S, Williams WW; Measles, Mumps and Rubella Vaccines. Infectious Diseases Clinic of North America, Vol.4, No.1, 47, 1990
24. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); Update on Adult Immunization; Recommendations of the ACIP. MMWR. 40(RR-12):1, 1991
25. Tingle AJ, Mitchell LA, Grace M et al; Randomised Double-Blind Placebo-Controlled Study on Adverse Effects of Rubella Immunisation in Seronegative Women. The Lancet. Vol. 349;1277, 1997
26. Bilgehan H; Enzimli İmmün Deney. Klinik Mikrobiyolojik Tanı (Bilgehan H). 2. baskı. İzmir, Fakülteler Kitabevi. 275, 1995
27. Aybay C; ELISA. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji (Mutlu G, İmir T, Cengiz AT, Ustaçelebi Ş, Tümbay E, Mete Ö). 1. baskı. Ankara, Güneş Kitabevi. 330, 1999
28. Whitley RJ, Stagno S; Rubella. Infections of the Central Nervous System (Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT). 2<sup>nd</sup> ed. New York, Raven Press. 242, 1997
29. Gershon AA; Rubella. Harrison's Principles of Internal Medicine (Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC). 14<sup>th</sup> ed. Singapore, McGraw-Hill Book Company. part 7, section 14; 786, 1998
30. Arısoy AS, Tünger Ö, Şanlıdağ T ve ark.; Genç Kızlarda Rubella Serolojik Göstergelerinin Bulunma Sıklığı. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 29:86,1999
31. Akşit S, Egemen A, Özaçar T ve ark.; İzmir'de aşılammamış Bir Grupta Rubella Seroprevalansı: Türkiye'de Rubella Bağışıklaması İçin Öneriler. Pediyatrik Enfeksiyon Hastalıkları Dergisi. 15:26, 1999



32. Yılmaz Ö, Okuyan M, Bahraminejad R; Genç Erişkin Kadınlarda ve Çocuklarda Rubella Antikorlarının ELISA ile Belirlenmesi. *İnfeksiyon Dergisi*. 2(2):221, 1988
33. Cengiz AT, Kıyan M, Dolapçı İ ve ark.; Çocukluk Yaşlarındaki Olguların Serumlarında Rubella IgG ve IgM Antikorlarının ELISA ile Araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi*. 10(3): 249, 1996
34. Cengiz AT, Kıyan M, Dolapçı İ ve ark.; Çeşitli Yaşlardan Çocukların Serumlarında Sitomegalovirüs (CMV) ve Rubella Virüs IgG - IgM Antikorlarının Araştırılması. *Mikrobiyol Bült*. 30:87, 1996
35. Beycan İ, Beycan Y, Nişli S; Doğurganlık Çağındaki Kadınlarda Rubella Antikorlarının Araştırılması. VIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. C-68, 1997
36. Yazgı H, Arseven G, Dilli N ve ark.; Erzurum Yöresinde Anti-Rubella Antikor Sıklığının Değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 26: 117, 1996
37. Söyletir G, Babacan F, Soyoğul Ü ve ark.; Doğurganlık Yaş Grubu Kadınlarda Antirubella ve Antitoksoplazma Antikorlarının Dağılımı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 19(4): 378, 1989
38. Erensoy S, Tavmergen E, Bilgiç A ve ark.; İnfertilite Olgularında Rubella Serolojik Göstergelerinin Bulunma Sıklığı. *İnfeksiyon Dergisi*. 5(3):153, 1991
39. Yılmaz Ö, Okuyan M, Kavukçu S ve ark.; Cytomegalovirus (CMV), Rubella ve Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Antikorlarının Anne ve Yenidoğan Göbek Kordon Kan Serumlarında Araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 23:184, 1993
40. Nuhoglu S, Ünsal A, Metintaş S ve ark.; Eskişehir'de Doğurgan Çağdaki Kadınlarda Kızamıkçık Duyarlılığı. *İnfeksiyon Dergisi*. 13 (4): 575, 1999
41. Kizirgil A, Aşçı Z, Seyrek A ve ark.; Gebelerde Antirubella Antikorlarının Araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi*. 10(4):381, 1996

42. Rota s, Yıldız A, Güner H ve ark.; Hamilelerde ELISA Yöntemi ile Rubella Risk Grubunun Tespiti. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 18(3-4):145, 1988
43. Vural B, Vural F, Erk A; Gebelerde Rubella İmmunizasyonunun Taranması ve Postpartum Rubella Aşılmasının Önemi. *Klinik Bilimler ve Doktor.* 5(3):404, 1999
44. Bozkaya E, Çetin ET; 1980-1988 Yılları Arasında Laboratuvarımıza Başvuran Gebe Kadınlarda Kızamıkçık Antikor Düzeyi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 19 (1):57, 1989
45. Fraser V, Spitznagel E, Medoff et al.; Results of a Rubella Screening Program for Hospital Employees: A Five-Year Review (1986-1990). *Am J Epidemiol.* 138(9):756, 1993
46. McElhaney RD, Ringer M, DeHart DJ et al.; Rubella Immunity in a Cohort of Pregnant Woman. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 20:64, 1999
47. Lin DB, Chen CJ; Current Seroepidemiology of Rubella Virus Infection Among Female Residents in Taiwan. *J Med Virol.* 41:174, 1993
48. İldırım İ; Türkiye’de Aşı Takviminin Tartışılması. 1. Ulusal Pediatrik Enfeksiyon Kongresi Özet Kitabı. 25, 1999
49. Johnson CE, Kumar ML, Whitwell JK ve ark.; Birinci Kızamık – Kabakulak – Kızamıkçık Aşısından Sonra Antikor Persistansı ve Dört ile Altı Yaş Arasında ve Onbir ile Onüç Yaşları Arasında Yapılan İkinci Dozlarda Yanıtların Karşılaştırılması. *Pediyatrik Enfeksiyon Hastalıkları Dergisi.* 4:35, 1997
50. Böttiger M, Forsgren M; Twenty Years Experience of Rubella Vaccination in Sweden: 10 Years of Selective Vaccination (of 12-year-old Girls and of Woman Postpartum) and 13 Years of a General Two-dose vaccination. *Vaccine.* 15(14):1538,1997
51. Ukkonen P; Rubella Immunity and Morbidity: Impact of Different Vaccination Programs in Filland 1979-1992. *Scand J Infect Dis.* 28:31,1996

52. The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), The American Academy of Pediatrics (AAP), The American Academy of Family Physicians (AAFP), American Medical Association (AMA); Immunization of Adolescents; Recommendations of ACIP, AAP, AAFP and AMA. *MMWR*. 45(RR-13):1, 1996
53. Gutierrez J, Rodriguez M, Huber E et al.; Seroepidemiology of Measles, Mumps and Rubella Virus Infections in Normal Children and Adults in Southern Granada, Spain: Response to a Vaccination Programme. *Microbios* 88:143, 1996
54. Asahi T, Ueda K, Hidaka Y et al.; Twenty-three-year Follow-up Study of Rubella Antibodies After Immunization in a Closed Population, and Serological Response to Revaccination. *Vaccine*. 16(15):1791, 1997
55. Pickering LK, Dejarimo AS; Pediatric Infections. *Infect Dis Clin North Am*. 6:243, 1992