

**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**SİVAS YÖRESİNDE EVLİLİK ÖNCESİ KADINLARDA
RUBELLA IgG ANTİKORLARININ ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gamze ŞEKER

**HAZİRAN-2005
SİVAS**

**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**SİVAS YÖRESİNDE EVLİLİK ÖNCESİ KADINLARDA
RUBELLA IgG ANTİKORLARININ ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gamze ŞEKER

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
Yrd. Doç. Dr. A.Yasemin ÖZTOP**

**HAZİRAN-2005
SİVAS**

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 05.01.1984 tarih ve 84/1 No' lu kararı ile kabul edilen tez yazma yönergesine göre hazırlanmıştır.

Bu alışma T-231 nolu “Sivas Yöresinde Evlilik Öncesi Kadınlarda Rubella IgG Antikorlarının Araştırılması” isimli yüksek lisans tez projesi olarak Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri komisyonu tarafından desteklenmiştir.

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Bu tez Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulun'ca belirlenen jüri tarafından uygun görülmüş ve Yönetim Kurulu'nun kararıyla kabul edilmiştir.

Başkan :

Üye :

Üye :

ONAY

Yukarıdaki imzaların,adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Prof. Dr. Öge ÇETİNKAYA

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanmasında ve yürütülmesinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım danışman hocam Yrd. Doç. Dr. A. Yasemin ÖZTOP' a teşekkür ederim.

Tüm bölüm hocalarıma ve istatistik bölümü hocalarımdan Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR' a teşekkürlerimi sunarım.

Serumların toplanmasına yardımcı olan Ana çocuk sağlığı ve İl Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı Laboratuvarı çalışanlarına emeklerinden dolayı teşekkür ederim.

Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna bu çalışmayı destekledikleri için teşekkür ederim.

Gamze ŞEKER

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
ÖZET.....	vii
SUMMARY.....	viii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
Rubella Virüsünün Özellikleri.....	3
Morfolojisi.....	3
Dirençliliği.....	3
Antijenik Yapısı.....	4
Hayvanlar için Patojenitesi.....	4
Doku Kültürlerinde Üreme Özelliği.....	5
Patojenitesi.....	5
Rubella Virüsünün Neden Olduğu Hastalıklar.....	6
Bağışıklık.....	7
Laboratuvar Tanısı.....	8
Tedavisi.....	11
Epidemiyoloji.....	11
Korunma ve Kontrol.....	12
GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
Kullanılan Araç ve Gereçler.....	14
Rubella IgG Kiti İçeriği.....	14
Serumlar.....	15
Deneyin yapılışı.....	15
Kalitatif değerlendirme.....	16
Kantitatif değerlendirme.....	16
İstatiksel değerlendirme.....	17
BULGULAR.....	18
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	25
KAYNAKLAR.....	31

TABLULAR DİZİNİ**Sayfa no**

Tablo I. Rubella IgG antikorlarının yaş gruplarına göre durumu.....	20
Tablo II. Rubella IgG antikorlarının yerleşim yerlerine göre dağılımı.....	21
Tablo III. Rubella IgG antikorlarının yaş gruplarına ve yerleşim yerlerine göre durumu.....	22
Tablo IV. Antikor titrelerinin yaş gruplarına göre durumu.....	23
Tablo V. Antikor titrelerinin yerleşim yerlerine göre durumu.....	23

ÖZET

Bu çalışmada 2004 yılının Şubat- Eylül aylarında İl Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı Laboratuvarı ve Ana Çocuk Sağlığı'na başvuran evlilik çağındaki kadınlarda rubella IgG antikorları ELISA testi ile aranmıştır. Çalışılan 182 serumun 179'unda rubella IgG pozitifliği saptanmış ve antikor titreleri 11 IU/mL -1000 IU/mL arasında bulunmuştur.

Çalışmadaki yaş grupları incelendiğinde 17-20 yaş arası 87 kişinin 86'sında (%98.9); 21-24 yaş arası 57 kişinin 55'inde (%96.5); 25-28 yaş arası 27 kişinin tamamında (%100) ve 29-36 yaş arası 11 kişinin tamamında (%100) pozitiflik bulunmuştur. Yaş grupları ile antikor varlığı arasındaki fark istatistiksel olarak değerlendirildiğinde ise, sonuç önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

Köy ve merkez ilçede yaşayanlar arasında rubella IgG antikor varlığı incelendiğinde köyde yaşayan 34 kişinin 33'ünde (%97.1) ve merkez ilçede yaşayan 148 kişinin 146'sında (%98.6) pozitiflik saptanmıştır. Yerleşim yerleri ile antikor varlığı arasındaki fark istatistiksel olarak önemsiz çıkmıştır ($p>0.05$).

Antikor titreleri yaş gruplarında; 17-20 yaş arası ortalama 403,50 IU/mL 21-24 yaş arası ortalama 279,68 IU/mL; 25-28 yaş arası ortalama 299,80 IU/mL ve 29-36 yaş arası ortalama 185,72 IU/mL olarak bulunmuştur. Yaş gruplarındaki antikor miktarları arasındaki fark istatistiksel olarak değerlendirildiğinde sonuç önemsiz çıkmıştır ($p>0.05$). Yerleşim yerlerinde antikor titreleri köyde yaşayanlarda ortalama 151,42 IU/mL ve merkez ilçede yaşayanlarda ortalama 378,62 IU/mL olarak bulunmuştur. Köy ve merkez ilçedeki antikor titreleri karşılaştırıldığında köyde yaşayanların antikor titreleri daha düşük bulunmuştur ve istatistiksel olarak değerlendirildiğinde sonuç önemli çıkmıştır ($p<0.05$).

SUMMARY

In this study, Rubella IgG antibodies of the women in their marriage period who were registered in the Provincial Health and Child Center were measured by ELISA between February and September in 2004. Analysed 179 of the 182 units of serum were found to contain positivity of IgG and their antibody titrates were between 11IU/mL and –1000 IU/mL.

Among age groups in this study, 86 of 87 people between 17-20 (98.9%); 55 of 57 people between 21-24(96.5%); the whole group of 27-year-old between 25-28 (100%) and 11 people between 29-36 had positivity of rubella IgG antibody. When the difference between age groups and antibody presence, the difference was not significant ($p>0.05$).

When the presence of Rubella IgG antibody between villagers and city dwellers was compared, 33 of 34 villagers (97.1%) and 146 of 148 of city dwellers (98.6%) were found to have rubella IgG antibody. The difference between dwelling places and antibody presence was found to be insignificant statistically ($p>0.05$).

The amount of antibody among the age groups was approximately found to be 403.50 IU/mL between 17-20, 279.68 IU/mL between 21-24, 299.80 IU/mL between 25-28 and 187.72 IU/mL between 29-36. The difference of antibody amounts among the was not significant statistically ($p>0.05$). The antibody amounts in dwelling places were approximately found to be 151.42 IU/mL for villagers and 378.62 IU/mL for city dwellers. When the amounts of antibody for villagers and city dwellers were compared, the titrates of villagers were found to be less and when the antibody titrates were analysed statistically, the difference was found to be significant ($p<0.05$).

GİRİŞ VE AMAÇ

Kızamıkçık virüsü, rubella adı da verilen kızamıkçık hastalığının etkenidir. Bu hastalık genellikle çocukluk ve gençlik döneminde geçirilen döküntü ve ateşle karakterize bir infeksiyondur (34).

Rubella tüm dünyada yaygındır. Hastalığa neden olan virüs solunum sekresyonlarından damlacıklar yolu ile bulaşır. Kızamıkçık ortaya çıkış dönemine göre iki şekilde adlandırılır. Bunlardan biri postnatal diğeri ise konjenital kızamıkçıktır (1,27,34,45). Postnatal kızamıkçığın belirgin tablosu daha çok gençlerde ve yetişkinlerde görülür. Çocuklarda prodrom dönemi belirtileri siliik olmakta, hafif ateş, halsizlik, lenfadenopati ve döküntü görülmektedir (34). Konjenital rubella ise, gebeliğin ilk üç ayı içinde kızamıkçık virüsü ile enfekte olan kadınlarda gelişmektedir. Virüsün neden olduğu patolojik olaylara bağlı olarak fetüste, konjenital defektler, ölü doğum, düşük ve erken doğum görülebilmektedir (34). Anne hamileliliğinin ilk ayı içerisinde kızamıkçığa yakalanırsa % 50, ikinci ayında yakalanırsa % 22, dördü ve beşinci ayında yakalanmış ise % 6-10 arasında konjenital malformasyonlar görülebilir. Genellikle gebeliğin 3-12. haftaları arasında yakalanılan kızamıkçıkta ölü doğum, düşük, göz, kalp ve diğeri organ defektleri ile karşılaşılır (1,11).

Kızamıkçığın kesin tanısı virüs izolasyonunu veya serolojik incelemeleri gerektirir. Virüs izolasyonu özel laboratuvarlarda yapılacak çalışmaları içeren, zor ve zaman alıcı bir yöntemdir. Serolojik tanıda ise, hemagglütinasyon inhibisyon (HI), pasif hemagglütinasyon (PHA), lateks agglütinasyonu (LA), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), floresan immonassay (IFA), radio-immonassay (RIA) ve kompleman birleşme (KB) deneyi kullanılır (11). ELISA testi rubellaya özgü IgG antikorlarının araştırılmasında kullanılan spesifik ve uygulanması kolay bir yöntemdir (22).

Kızamıkçık ile ilgili ülkemizde rutin aşılama programı yapılmadığından çocukluk çağında hastalığın geçirilmesiyle doğal bağışıklık

kazanılmaktadır. Buna rağmen aşı olmamış ve hastalığı geçirmemiş bireyler de bulunabilmektedir. Özellikle bu kişilerin evlenme çağına gelmiş olması ve hastalıkla karşılaşmalarının hamilelik dönemine denk gelmesi konjenital defektli doğumlara neden olacağından bu kişilerin serolojik yollarla tespit edilerek gerekli uyarıların yapılması gerekmektedir.

Çalışmada yöremizde yaşayan doğurganlık çağındaki kadınların kızamıkçığa duyarlılıklarını belirleyerek, literatüre katkı sağlamak, konjenital rubella sendromu riskini değerlendirmek ve ileride planlanabilecek koruyucu programlara katkı sağlamak amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

Rubella (kızamıkçık) çocukluk çağının hafif ateşli ve döküntülü bir hastalığıdır. Kızamıkçık ilk defa iki Alman doktor tarafından “Alman kızamığı” olarak adlandırılmıştır. Bu hastalık yıllarca kızıl ve kızamık ile karıştırılmış ancak Maton ve Weale kızamıkçığın kızıl ve kızamıktan farklı olduğunu ortaya koymuştur. Kızamıkçık 1881 yılında ayrı bir hastalık olarak kabul edilmiş ve Weale bu hastalığa Rubella adını vermiştir (1,45).

Hamilelik sırasında rubella infeksiyonunun bebekte konjenital rahatsızlıklara sebep olduğu 1941 yılında Greeg tarafından ortaya konmuştur. Rubella virüsü ilk kez 1962’de izole edilmiştir (45).

Rubella Virüsünün Özellikleri

Morfolojisi

Kızamıkçık virüsü 60-70nm büyüklüğünde ikosehedral simetricali, pozitif polariteli tek sarmallı RNA içeren zarflı bir virüstür. Virüs replikasyonu hücre sitoplazmasında olur ve virüs tomurcuklanma ile olgunlaşır (27).

Kızamıkçık virüsü *Togaviridae* ailesinin *Rubivirus* cinsinde yer alır. Kızamıkçık virüsünün sınıflandırılmasında morfolojik, antijenik ve fizikimyasal özellikleri esas alınmıştır. Kızamıkçık virüsünün bir antijenik tipi vardır. Virüs yapısında üç yapısal protein içerir. Bunlardan iki tanesi viral zarfta yer alıp E1 ve E2 olarak adlandırılır. E1 ve E2 glikoprotein yapısında olup E1, 58000 dalton ve E2 42000-47000 dalton ağırlığındadır. E1’in hemaglütinin özelliği vardır. Üçüncü önemli protein ise protein C’dir. Protein C nükleokapsidin yapısını oluşturur ve 33000 dalton ağırlığındadır (27,45).

Dirençliliği

Kızamıkçık virüsü ısı, yüksek ve düşük pH ve birçok kimyasal ajana ve zarf yapısındaki lipid nedeniyle lipid çözücülerine ve tripsine karşı duyarlıdır.

Virüs 37 °C' de ve 56 °C'de kısa sürede aktivitesini kaybeder. Buna karşılık 40°C'ye de 24 saat dayanıklıdır. Virüsün uzun süre saklanması için -70°C bekletilmesi gerekir. Kızamıkçık virüsü 6.8'in altında ya da 8.1'in üzerindeki pH'larda ve ultraviyole, eter, kloroform, formalin ve b-propiolakton gibi ajanlarla da aktivitesini kaybeder (27).

Antijenik Yapısı

Kızamıkçık virüsünün hemaglutinasyon, komplemanı bağlayan presipitasyonu oluşturan, nötralizan ve trombositleri bir araya toplayan antijenleri vardır. Ayrıca hemolitik aktivitesi de bulunmaktadır (1).

Hemaglutininin zarfın yüzeyinde bulunan çıkıntılarla ilgilidir. +4 ve 22°C'lerde aktif, 37°C'de inaktiftir. Hemaglutininler -20°C'de aylarca +4°C'de haftalarca ve 37°C'de bir gece stabildir. 56°C'de ise birkaç dakikada harap olurlar. Antijenin eter veya tripsinle muamelesi hemaglutinasyon aktivitesini yok eder. Kızamıkçık hemaglutininlerinin eritrositlere bağlanması için Ca⁺⁺ iyonlarına ihtiyaç vardır. Kızamıkçık hemaglutininleri yumurtadan yeni çıkmış civciv, güvercin, kaz ve O kan grubu insan eritrositlerini aglutine ederler (1).

Komplemanı bağlayan antijenler protein yapısındadırlar. Bu antijenler genellikle infekte hücre kültürü sıvısında elde edilir. Üç çeşit antijen vardır. Bunlardan birincisi sükrozda yüzme dansitesi 1.19-1.23 g/mL olan infektivite ve hemaglutinasyon aktivitesi ile ilişkili büyük bir partikül antijeni, ikincisi sükrozda yüzme dansitesi 1.08-1.14 g/mL olan ve muhtemelen virüsün protein örtüsünün bir alt ünitesini oluşturan küçük bir çözünabilir partiküldür. Üçüncü ise virüsün ribonükleoprotein özü ile ilişkili olduğu sanılan bir partiküldür (1).

Hayvanlar İçin Patojenitesi

Kızamıkçık virüsü, primatlarda ve küçük laboratuvar hayvanlarının bir kısmında (gelincik, tavşan, hamster ve süt emen fareler) ürer. Virüs hiçbir hayvanda hastalık ya da konjenital bir hastalık oluşturmaz. Rhesus maymunları burun içi, damar içi ve kas içi yollardan enfeksiyona duyarlıdır. Hayvanların

%50'sinde viremi meydana gelir ve hepsinin nazofarenks sekresyonundan virüs izole edilebilir, döküntüler meydana gelmez. Gelincik kızamıkçık virüsü çalışmalarında en elverişli laboratuvar hayvanıdır. Yavru gelincikler deri altı ve beyin içi yolla virüse çok duyarlıdırlar (1).

Doku Kültürlerinde Üreme Özelliği

Kızamıkçık virüsü çeşitli doku kültürlerinde üretilir. Bunlar arasında maymun böbreği hücre kültürü, insan amnion hücre kültürü ve insan embriyonik böbrek hücre kültürü sayılabilir. Kızamıkçık virüsü birçok hücre kültüründe üreyebilmesine karşın belirgin bir sitopatik etki oluşturmaz. Hücre kültürlerinde minimal etki oluşturan kızamıkçık virüsünün saptanmasında viral interferens testi kullanılır. Ancak kızamıkçık virüsü, tavşan böbreği, tavşan korneası ve bebek hamster böbreği gibi devamlı hücre kültürlerinde sitopatik etki oluşturarak ürer. Kızamıkçık virüsü kaz, güvercin ve 1 günlük civciv eritrositleri gibi bazı türlerin eritrositlerini aglutine edebilir. Ayrıca tripsin ile muamele edilmiş insan eritrositleri de +4°C'de kızamıkçık virüsü tarafından hemaglutine edilebilir (45).

Patojenitesi

İnfeksiyon solunum yolu ile bulaşır. Döküntülerin başlamasından 1 hafta önce ve 1 hafta sonrasına kadar virüs nazofarengeal sekresyonlarda bulunur ve hastalar bulaştırıcıdır. Rubella virüsü önce üst solunum yolu mukozası, lokal lenf nodülleri ve retikuloendotelial sistemde çoğalır, sonra kana karışarak viremi oluşturur ve bütün vücuda yayılır. Deri, eklem ve plasenta gibi hedef organları infekte eder. Döküntü ve artralji, virüse karşı gelişen immün cevaptan kaynaklanır (1,45).

Gebelik sırasında rubella infeksiyonu geçirilirse rubella virüsü maternal viremi sırasında transplasental yolla fetüse bulaşır. Fetal dokularda çoğalır ve kronik infeksiyon oluşturur. Fetal infeksiyon özellikle gebeliğin ilk 16 haftasında olursa fetüs için yüksek risk oluşturur. Virüs konjenital olarak infekte yeni doğanlarda birkaç yıl kadar tespit edilebilir, idrarla yüksek konsantrasyonlarda

çıkarılabilir veya ilk yıl boğazda tespit edilebilir. Kızamıkçık virüsü hücreleri tahrip etmemekle birlikte, hücrelerin üremesini yavaşlatarak doğum sırasında organlarda bulunması gerekenden daha az sayıda hücre bulunması yada kromozomal kırılmalar oluşması şeklinde fetüse zarar vermektedir (1,45).

İnfekte yeni doğanlar bazen asemptomatik bile olsalar aylarca rubella virüsünü çıkarmaya devam ederler ve virüsün gebe kadınlara bulaşmasında önemli rol oynarlar. Bu nedenle bağışık olmayan gebe kadınlar bebeklere yakın temastan kaçınmalıdırlar (45).

Rubella Virüsünün Neden Olduğu Hastalıklar

Rubella virüsünün sebep olduğu kızamıkçık hastalığı, ortaya çıkış dönemine göre postnatal ve konjenital olarak iki kısımda incelenir.

Postnatal kızamıkçıkta inkübasyon süresi 14-21 gün arasında değişir. İnkübasyon süresi ortalama 18 gündür. Postnatal kızamıkçığın bulaşması nazofaringeal sekresyonla doğrudan temas yada damlacık infeksiyonu yoluyla meydana gelir. Çocuklarda hastalığın ilk belirtisi döküntüdür. Erişkinlerde düşük ateş, baş ağrısı, yorgunluk boğaz ağrısı, öksürük ve lenfadenopati gibi 1-5 gün süren prodromal dönemden sonra döküntü görülür. Döküntülerin ilk gününden sonra bütün belirtiler kaybolmaya başlar. Kızamıkçıkta döküntü kırmızı, iğne başı büyüklüğünde noktacıklar halinde veya daha büyük olarak başlar. Kızamıkçıkta lenfadenopati tipik olarak görülür. Birçok hastada lenfadenopati döküntülerden 7 gün önce başlar ve döküntülerden iki sonra kaybolur. Çocuklarda hastalığın ilk belirtisi olan döküntüler önce yüzde görülür, daha sonra boyun, kol, karın ve bacaklara yayılır. Kızamıkçığın birinci gününün sonunda vücudun hemen her bölgesi pembe-kırmızı, birbirinden ayrı makülopapüler döküntü ile kaplanır. İkinci günde yüzdeki döküntüler kaybolmaya başlar ve karındaki döküntüler birbiri ile birleşerek hafif geçen kızıldakine benzer kızarıklar oluşturur. Kol ve bacaklardakiler ise tek tek kalırlar. Üçüncü günde ise döküntüler kaybolur. Çocuklarda ilk gün hafif ateş görülür (27).

Çocuklarda komplikasyonlar nadiren ortaya çıkarken, erişkinlerde ve adolesan çağdakilerde artrit görülebilir. Ayrıca çok nadir de olsa ensefalit görülebilir (1,27).

Konjenital kızamıkçıkta annenin kızamıkçığa yakalanma zamanına bağlı olarak fetüste bazı hasarlar meydana getirir. Anne hamileliğin ilk ayı içinde kızamıkçık geçirirse % 80, 13-16. haftalarda % 40-50, 17-20. haftalarda ise % 5 oranında fetüste hastalığın oluşma olasılığı vardır (3,27,45).

Kızamıkçık virüsü özellikle fetüste hücre büyümesinin yavaşlaması ve kromozom kırılmaları gibi birçok etki meydana getirir. Fetal infeksiyonlar düşük veya ölü doğumla sonuçlanabilir. Fetüs yaşarsa klinik belirtileri değişmekle birlikte birçok kalp, göz ve merkezi sinir sistemi hastalıkları oluşturur (1,27,45).

Konjenital rubella sendromu, sağırılık, katarakt, patent duktus arteriyozis gibi kalp anomalileri, mikrosefali, mental gerilik, büyüme geriliği, menengeosefalit, hepatit ve hepatosplenomegali gibi çeşitli belirtilerle ortaya çıkar. İlk trimesterden sonra fetüste genellikle sağırılık ve retinopati oluşur (27,45).

Bağışıklık

Postnatal kızamıkçıkta ilk olarak ortaya çıkan antikorlar IgM sınıfındadır. IgM sınıfı antikorları IgG sınıfı antikorlar takip eder. IgM sınıfı antikorlar ortalama 3-5 ay içinde kaybolur. Ancak IgG antikorları tekrarlayan infeksiyonlara karşı koruyucu olarak hayat boyu belirli bir düzeyde devam eder. Kızamıkçık virüsü ile hamilelik esnasında infekte olan bebekler kızamıkçık virüsüne karşı ikinci trimesterden sonra antikor sentezlerler. Fetüste bulunan IgG sınıfı antikorlar maternal antikorlar olarak anneden geçerken, IgM sınıfı antikorlar anneden bebeğe geçemeyeceğine göre fetüs tarafından sentezlenmişlerdir. Bu nedenle bebeklerde doğumdan sonra kızamıkçık IgM antikorlarının saptanması konjenital infeksiyonu tanımlama da önem taşır (27).

Laboratuvar Tanısı

Rubellanın klinik tanısı güvenilir değildir, laboratuvar tanı ile doğrulanması gerekir. Özellikle gebelikte döküntü görülürse mutlaka laboratuvar tanısı yapılmalıdır. Gebelikte sık olarak subklinik rubella görüldüğünden döküntülü bir hasta ile temasın olup olmadığı araştırılmalıdır (45).

Kızamıkçığın laboratuvar tanısı genellikle serolojik olarak yapılmakla beraber konjenital kızamıkçıkta virüs izolasyonuna ihtiyaç vardır. Postnatal kızamıkçıkta virüs izolasyonu döküntülerin çıktığı dönemde boğaz sürüntüsünden yapılabilir. Konjenital kızamıkçıkta ise beyin omirilik sıvısı, idrar, lökositler veya otopsi materyali kullanılabilir. Genellikle izolasyon için Afrika yeşil maymun böbrek hücre kültürü kullanılır. Bunun yanı sıra virüs, bebek hamster böbrek hücre kültürü, tavşan böbreği, tavşan korneası gibi devamlı hücre kültürlerinde sitopatik etki oluşturarak üreyebilir (27, 45).

Rubella infeksiyonunun tanısında serolojik testler kullanılır. Serolojik tanıda hemagglütinasyon inhibisyon (HI), pasif hemagglütinasyon (PHA), lateks agglütinasyonu (LA), floresan antikor testleri(IFA), kompleman birleşme (KB) deneyi ve enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) uygulanabilir.

Kızamıkçık HI antikorları semptomların görülmesinden kısa süre sonra ortaya çıkar, 7-10 günde en üst düzeye ulaşır ve yıllarca devam eder. HI antikorlarının mevcudiyeti geçirilmiş kızamıkçık enfeksiyonunun uygun bir göstergesidir. Dezavantajı testten önce serumda bulunan beta lipoprotein inhibitörlerinin ortadan kaldırılma zorunluluğudur.

PHA testi de kızamıkçık infeksiyonunun araştırılmasında kullanılan önemli bir testtir. Test için çözünebilir kızamık virüs antijeni ile kaplanmış insan eritrositleri kullanılır. Test “negatif” yada “pozitif” olarak bildirilir. İnhibitörlerin ortadan kaldırılması için bir işlem gerekmez ve HI testi ile %98 uyum sağlar .

Lateks agglütinasyon testi de çabuk sonuç vermesi, kolay oluşu ve her yerde uygulanabilir olması bakımından tanı yönünden uygun bir testtir (1).

FA testinde floresan boyalar antikorlara bağlanırlar. Bu şekilde floresan boylarla birleşmiş antikorlar antijenleri ile birleştikten sonra ultraviyole ışınları ile ışınlandırılan fluoresans mikroskop altında incelenir.

KB testi, antijenlerin antikorları ile birleştikten sonra ortama katılan kompleman ile birleşmeleri ve bu şekilde hasta serumlarında antijene uygun antikor bulunup bulunmadığının araştırıldığı deneylerdir. Ancak bazı durumlarda antijen+antikor+kompleman birleşmesi olsa da değişimler gözlenemiyebilir. Bu durumda ayrı bir antijen +antikor sistemine ihtiyaç duyulur. Koyun eritrositleri ve bunlara karşı özgül antikor içeren serumlar (hemolitik serum) kompleman birleşmesinde ayıraç olarak kullanılır. Koyun eritrositleri, kendi antikorları ile birleştikten sonra komplemanla karşılaşınca onada bağlanır ve sonunda koyun eritrositleri erir, meydana gelen değişimler rahatlıkla gözlenir.

ELISA testi ise antijen antikor ilişkisinin antikorlara bağlanmış bir enzimin aktivitesini inceleme esasına dayanır. Aranan antikorları bağlayabilen antijenlerin üzerine araştırılan serum ilave edilir. Belirli bir süre beklendikten sonra yıkama yapılır. Yıkama sonunda enzimle işaretli insan antiglobulini ilave edilir. Eğer serumda antikor varsa antijenle birleşmiş, yıkama sonunda ortamda kalmıştır ve üzerine eklenen enzimle işaretli antiglobulinleri tutmuştur. Enzimin substratı ilave edildiğinde meydana gelen renk değişiminden antikorun varlığı saptanır. ELISA testi ile aynı şekilde antijen araması da yapılır (5).

Total rubella antikorlarının tespiti için kullanılan HI testi, spesifik IgG ve IgM antikorlarının tespiti için kullanılan ELISA, LA testi ve IFA testleri ile yer değiştirmiştir. Testlerde serum örnekleri hastalığın başlangıcından hemen sonra alınmalıdır. Akut ve iyileşme dönemine ait serumlarda rubellaya özgül IgG antikor titreleri arasında 4 kat veya daha fazla bir titre artışının gözlenmesi veya tek bir akut evre serum örneğinde IgM varlığı veya serokonversiyonun tespiti geçirilmekte olan infeksiyonu gösterir. Özgül IgM antikorlarının saptanması için IgM antikor capture ELISA da kullanılabilir. Rubella IgG antikorlarının taranmasında en çok kullanılan test ELISA ve LA testidir. Rubella IgG antikor

titresinin 3-15 IU/mL veya daha yüksek olması rubellaya karşı bağışıklık durumunu gösterir. ABD’de 10 IU/mL ‘nin koruyuculuk için yeterli olduğu kabul edilir. Temastan sonra rubella IgG ve IgM antikorları tespit edilmese daha sonra tekrar serum örneği alınmalıdır. Çünkü inkübasyon periyodu 21 gün kadar uzun olabilir ve rubella antikorları hastalığın başlangıcından 10 gün sonraya kadar tespit edilmeyebilir (45).

Rubella IgM antikorlarının saptanması primer rubella infeksiyonunu gösterir. Rubella IgG avidite testi primer infeksiyonun tanısı için kullanılır. Primer infeksiyondan hemen sonra gelişen özgül IgG düşük aviditeli olup antijene daha zayıf bağlanır. Gebelik sırasında geçirilen reinfeksiyonunu primer infeksiyondan ayırt etmek önemlidir. Özgül IgM cevabı her ikisinde ortaya çıkar. Reinfeksiyonda IgG yüksek aviditeye sahip olduğundan dolayı, IgG avidite testi genellikle tanı problemini çözer.

Konjenital kızamıkçığın güvenilir tanısı laboratuvar yöntemleri ile konur. Tanı yeni doğanlarda kızamıkçık virüsünün izolasyonu, kordon kanında veya doğumdan hemen sonra alınan kan serumunda özgül kızamıkçık IgM’nin gösterilmesi, tespit edilen kızamıkçık antikorlarının bebekte 8 ile 12. aylara kadar devamı şeklindeki kriterlerden birine göre yapılır. Eğer saptanan IgG anneden geçmişse 8-12. aylarda çocuğun dolaşımından kaybolacak, anneden geçmemişse bebeğin dolaşımında bulunmaya devam edecektir (1).

Hücre kültüründe rubella virüsünün izolasyonu konjenital rubella tanısında önemlidir. Çünkü infekte yeni doğanın hayatının ilk yılında boğazından ve idrarından yüksek titrede virüs yayılır ve virüsü 6 ay veya daha fazla süre ile duyarlı erişkinlere bulaştırabilir. Rubella izolasyonu birçok primer ve devamlı hücre kültüründe yapılabilir. Fakat sitopatik etki tavşan böbrek hücre kültürü, bebek hamster böbrek hücre kültürü,tavşan korneası gibi birkaç dizide meydana gelir. Virüs üremesini tespit için immünfloresan metod kullanılır. Hücre kültüründe minimal sitopatik etki oluşturan rubella virüsünün tespiti için interferens testi kullanılır. Echovirüs gibi başka bir virüs hücre kültürüne ekilir.

Rubella virüsü ile enfekte olamayan kültürde echovirüs sitopatik etki yaparak çoğalacaktır, fakat rubella virüsünün çoğaldığı kültürde echovirüse ait sitopatik etki görülmez (45).

Konjenital rubella tanısında diğer bir yaklaşım da spesifik rubella IgM antikorlarının tespiti. Konjenital rubella sendromlu bebeklerde IgM antikorlarının tespiti tanı için yeterlidir. Çünkü IgM antikorları plasentadan geçmez (24).

Kızamıkçık virüs serolojisi; aşılanmamış bir anne hamileliğin ilk trimestrinde kızamıkçıklı biri ile temas ettiğinde annede IgG antikorlarının varlığına bakmak için, genç kızların evlilik öncesi risk taşıyıp taşımadığının saptanmasında, hamilelik sırasında döküntüsü olan annelerden doğan bebeklerde fetüste infeksiyon meydana gelip gelmediğinin araştırılmasında uygulanmalıdır (27).

Tedavisi

Kızamıkçık virüs enfeksiyonunun spesifik bir tedavisi yoktur. Gebeliğin ilk üç ayında anne kızamıkçığa yakalandığında terapötik abortus uygulanır (45).

Epidemiyoloji

Rubella bütün dünyada yaygındır. Genellikle 5-9 yaş grubundaki çocuklarda ve gençlerde görülür. Kızamıkçık virüsünün yayılması genellikle solunum yolu ile olur. Hasta kişiler döküntü çıkarmadan 3-5 gün öncesinde ve döküntü çıkardıktan sonra 1 hafta süre ile hastalığın yayılmasında etkili olurlar (27,45). Gelişmiş ülkelerde evlilik çağına gelmiş kadınların %20'si rubellaya karşı duyarlıdır. Türkiye'de yapılan çalışmalarda %85-95 oranında pozitiflik saptanmıştır. Ülkemizde epidemiler 7-10 yılda bir, daha çok bahar aylarında görülür ancak artık eskisi kadar çok görülmemektedir (6,27,34,45). Rubella IgG oranları ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Fildişi sahilinde %59,4, Avustralya'da % 97,5 pozitiflik bildirilmiştir. ABD'de 6-11 yaş % 92, 12-19 yaş % 83, 20-29 yaş % 85, 30-39 yaş % 89, 39 yaş üzeri % 93 pozitiflik

saptamışlardır Aşılamadan sonra Avustralya'da % 82 olan pozitiflik % 96'ya çıkmıştır (6). Japonya'da 1995 yılına kadar her beş yılda bir rubella epidemisi ortaya çıkmış ve 1965-1985 yılları arasında 1600 KRS olgusu saptanmıştır. Japonya'da aşılama kanununun yeniden gözden geçirilmesinden sonra oran belirgin şekilde azalmış ve birkaç tane konjenital rubella sendromu olgusu saptanmıştır (44). Almanya'nın doğu bölümünde ortalama yaşları 28 olan anne ve kordon serumunda yapılan çalışmaların %87'sinde rubella virüsüne karşı gelişen antikolar saptanmıştır (38). Dünya sağlık örgütünün Avrupa bölgesindeki ülkelerden bildirdiği konjenital rubella sendromu sayısı çok düşüktür. Son üç yılda bildirilen konjenital rubella sendromu sayısı 2000 yılında 53 olgu, 2001 yılında 19 olgu, 2002 yılında 8 olgu şeklindedir (37).

Konjenital kızamıkçık ile doğan bebekler özel öneme sahiptirler. Çünkü virüs böyle bebeklerin değişik dokularında aylar ve yıllarca tespit edilebilir. Duyarlı doktorlar, hemşireler ve böyle bebeklerle uğraşan diğer kişiler hastalığın büyük riski altındadırlar (1).

Korunma ve Kontrol

Rubella virüsünün sebep olduğu kızamıkçık ortaya çıkış dönemine göre postnatal kızamıkçık ve konjenital kızamıkçık olarak iki grupta incelenir. Hastalığa karşı hastalığa yakalanma dönemi dikkate alınarak aktif olarak aşı ile ve pasif olarak gamma globulinler yardımı ile korunma uygulanmaktadır.

Aktif korunma: Kızamıkçık virüsünün 1962 yılında izole edilmesinden sonra aşı geliştirme çalışmaları başlatılmıştır. En çok kullanılan aşı suşu RA27/3'dür. Aşılananların %95'den fazlasında serokonversiyon oluşur ve koruma en az 15-20 yıl sürer. Rubella aşısı genellikle 15 aylık çocuklara kızamık ve kabakulak aşıları ile birlikte karma aşı şeklinde (MMR) deri altı yoldan yapılır. 4-5 yaşında tekrar uygulanır. Çocuk doğurma yaşındaki kadınlar rubella IgG için taranmalı ve duyarlı bulunanlar aşılanmalıdır. İmmünizasyondan 8 hafta sonra antikor titresine bakılır. %5'inde serokonversiyon oluşmayabilir. Tekrar aşılama sonunda çoğunda antikor cevabı gelişir. Aşı virüsü aşılların boğazından izole

edilebilir. Fakat duyarlı konağa bulaşma gösterilmemiştir. İmmünizasyondan 2-3 hafta sonra hafif geçici rubelliform döküntüler oluşabilir, artralji, artrit, görülebilir (45).

Anne adaylarına aşılama sonrası 3 ay süre ile doğum kontrolü uygulanmalıdır. Çünkü aşı virüsü plasentayı geçebilmektedir. Aşının rutin kullanımından sonra kızamıkçık vakaları giderek azalmıştır. Canlı aşı olması sebebiyle immün sistemi bozuk hastalara yapılmamalıdır (45).

Pasif koruma: Pasif immünizasyonun seronegatif gebe kadınlar dışında kullanımı önerilmez. Hamile olan bir kadının kızamıkçığa karşı bağışık olmadığı biliniyorsa koruma için insan gamma-globulini kullanılabilir. Kızamıkçığı önlemek için gamma-globulin kullanımı ile ilgili yapılan çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu farklılıkta, teması takiben verilme zamanı, gamma globulin içerisinde bulunan kızamıkçık antikorları seviyesindeki değişiklik, kullanılan gamma globulinin dozunun etkisi vardır (1). Normal insan gamma globulini ile yapılan pasif korumanın rubella infeksiyon riskini yada fetal infeksiyon riskini azalttığı kanıtlanmamıştır sadece hastalığın hafif geçirilmesini sağlayabilir (45).

Aşılama en iyi kontrol metodudur. Hastaların döküntülerin görülmesinden itibaren hiç olmazsa bir hafta süre ile izole edilmesi faydalıdır. Fakat bulaşıcılık süresi döküntülerin görülmesinden önce başladığından fazla başarılı bir kontrol metodu değildir. Bağışık olmayan kadınlar gebelik esnasında, bilinen veya şüpheli kızamıkçık durumlarından korunmalıdırlar (1).

GEREÇ VE YÖNTEM

Kullanılan Araç ve Gereçler

1. Distile su
2. Mikropipetler (10µl, 100µl, 1000µl) ve tek kullanımlık uçlar
3. Etüv (37°C ± 1°C)
4. Tüpler / mikrotüpler
5. Derin dondurucu (-20°C)
6. Yıkama sistemi (Organon teknika mikrowell system)
7. Plak okuyucusu (EL312 Bio-tek Instruments)
8. Rubella IgG ELISA kit (Biokit, İspanya)

Rubella IgG Kit İçeriği

Mikrokuyular: 12×8 rubella virüs antijeni ile kaplı kuyular.

Konjugat: Peroksidazla birleşmiş 1×0,35 ml tavşan anti insan IgG antikorları.

Konjugat sulandırıcısı: 1×15 ml Tris tampon; sarı boya,%0,02 thimerosal ve %0,001 gentamisin sülfat.

Örnek sulandırıcısı: 2×50 ml fosfat tampon; deterjan, koruyucular protein, yeşil boya ve %0,1'den az sodyum azide.

Yıkama çözeltisi: 2×50 ml konsantre fosfat tamponu; %1 Tween 20 ve %0,001 Thimerosal. Kullanılmadan önce distile su ile 1/10 oranında sulandırılır.

Substrat tamponu: 1×14 ml sitrat-asetat tamponu; hidrojen peroksit ve %0,002 gentamisin sülfat.

Kromojen: 1×1.5 ml 3,3',5,5' tetrametil benzidin (TMB). Dimetil sülfoksit içinde çözülür.

Yüksek pozitif kalibratör: 200IU/mL anti rubella IgG içeren 1×0,6 ml sulandırılmış insan gamma globulini.

Düşük pozitif kalibratör (Dpk) : 10 IU/ml anti rubella IgG içeren 1×0,6 ml sulandırılmış insan gamma globulini.

Negative kontrol: 1×0,6 ml sulandırılmış negatif insan gamma globulin

Reaksiyon durdurucu çözelti solusyon: Anti IgG 1 ×12 ml 1 N sülfirik asit

Yapışkan bantlar: İnkübasyon esnasında kuyuların üzerini örtmek için kullanılır.

Semi logaritmik grafik kağıdı

Serumlar

2004 yılının Şubat ayından Eylül ayına kadar Ana Çocuk Sağlığı ve İl Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı Laboratuvarına evlenme amacıyla Hepatit ve HIV testleri yaptırmak için başvuran, 17-36 yaşları arasında gönüllü 547 kadından, kan alınmıştır. Kan alınan kişilere yaşları ve yaşadıkları yerler sorulmuştur. Kanların serumları ayrılarak -20°C de çalışmaya alınana kadar bekletilmiştir. Serum örneklerinde Rubella IgG antikorları ELISA yöntemiyle ve ticari kitin önerileri doğrultusunda araştırılmıştır.

Evrendeki birey sayısı ve olayın görülme olasılığı bilindiğinden kullanılan formül yardımıyla örneklem büyüklüğü saptanmıştır. Toplanan 547 serumun 182 tanesinin yaş gruplarına göre dağılımı şöyledir; 17-20 yaş grubunun 67'si merkez, 20'si köyden; 21-24 yaş grubunun 49'u merkez, 8'i köyden; 25-28 yaş grubunun 23'ü merkez, 4'ü köyden; 29-36 yaş grubunun 9'u merkez, 2'si köyden olacak şekilde ayrılarak çalışmaya alınmıştır. Serumlar seçilirken tabakalı ve sistematik örnekleme yönteminden faydalanılmıştır.

Deneyin Yapılışı

1. Tüm reagenler çalışmadan önce oda sıcaklığında bekletildi.
2. Tüm sıvılar kullanılmadan önce çalkalandı.
3. Yıkama çözeltisi 1/10 distile su ile sulandırıldı (50ml yıkama çözeltisi + 450ml distile su).
4. Serumlar 1/101 oranında kullanıma hazır örnek sulandırımıyla sulandırıldı (10 µl serum+1ml sample diluent).

5. Negatif kontrol (10 µl NK+1ml sample diluent) hazırlandı.
6. 100 µl sulandırılmış serum mikro kuyulara dağıtıldı (10µl serum+1ml sample diluent).
7. 100 µl kalibratör ve Negatif Kontrol dağıtıldı. Substrat blank boş bırakıldı.
8. Kuyular kağıtla kapatılarak 1 saat 37 °C de bekletildi.
9. Yıkama işi 3 kere yapıldı.
10. 100 µl sulandırılmış konjugat eklendi.
11. 30 dakika 37°C de bekletildi.
12. 100 µl kromojen substrat eklendi.
13. Karanlıkta oda sıcaklığında 20-25°C de 30 dakika bekletildi.
14. 100 µl durdurucu çözelti eklendi.
15. ELISA plak okuyucusunda absorbans değerleri saptandı.

Kalitatif değerlendirme;

Serum absorbansı / Dpk	≥ 1	pozitif
" "	< 0.9	negatif
" "	$\geq 0.9 < 1$	ara değer

Kantitatif değerlendirme

Kitin semi logaritmik grafik kağıdı yardımıyla rubella IgG antikor titreleri bulundu. Elde edilen absorbans değerlerinin linear logaritmaları alındı. Grafiğin Y ekseninde düşük pozitif kontrolün absorbansının lineer logaritması, X ekseninde ise bu değere karşılık gelen 10 IU /ml'lik absorbans miktarı işaretlendi. Aynı şekilde yüksek pozitif kontrolün absorbans değerinin linear logaritması Y eksene ve buna karşılık gelen absorbans değeri 200 IU/ ml X ekseninde işaretlendi. X ve Y eksenlerindeki karşılıklı noktalar birleştirildi. Elde edilen düşük ve yüksek pozitif kontrollere ait noktalar düz bir doğru ile birleştirildi. Serumlara ait logaritma değerleri teker teker Y ekseninde işaretlendi. Y ekseninden X eksenine paralel çizgiler çizildi. Bu çizgilerin

doğruya değdiği yerden X eksenine dik çizgiler çizilerek X ekseninde karşılık geldiği absorbands değerleri bulundu.

İstatistiksel Değerlendirme

Rubella IgG antikor varlığının yaş grupları ve yerleşim yerlerine göre farklılık gösterip göstermediği istatikselsel olarak ki-kare analizi, elde edilen absorbands değerlerinin yaş gruplarına göre farklılığı varyans analizi, absorbands değerlerinin yerleşim yerlerine göre farklılık gösterip göstermediği iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ile incelenmiştir (32).

BULGULAR

Bu çalışmada İl Halk Sağlığı ve Ana Çocuk Sağlığı Merkezine başvuran 182 genç kadından alınan serum örneklerinde Rubella IgG antikorları ELISA yöntemi ile araştırıldı ve 179 kişide (%98,4) rubella IgG pozitifliği bulundu. Kan alınan kişilere kızamıkçık aşısı yaptırıp yaptırmadıkları soruldu ancak, aşı olup olmadıklarını hatırlamadıklarını söylediler.

Çalışmadaki yaş grupları incelendiğinde 17-20 yaş arası 87 kişinin 86'sında (%98.9); 21-24 yaş arası 57 kişinin 55'inde (%96.5); 25-28 yaş arası 27 kişinin tamamında (%100) ve 29-36 yaş arası 11 kişinin tamamında (%100) rubella IgG antikorları bulunmuştur. Yaş gruplarından 17-20 ile 21-24 yaş arasındaki toplam 3 kişide ise rubella IgG antikoruna rastlanmamıştır. Sonuçlar Tablo I'de gösterilmiştir.

Yaş grupları ile rubella IgG antikor varlığı arasındaki fark istatistiksel olarak değerlendirildiğinde sonuç önemsiz bulundu ($p>0.05$).

Köy ve merkez ilçede yaşayanlar arasında rubella IgG antikor varlığı incelendiğinde köyde yaşayan 34 kişinin 33'ünde (%97.1), merkez ilçede yaşayan 148 kişinin 146'sında (%98.6) rubella IgG antikorları bulundu. Köyde yaşayan 1 ve merkez ilçede yaşayan 2 kişide ise rubella IgG antikoruna rastlanmadı. Sonuçlar Tablo II' de gösterildi.

Yerleşim yerleri ile Rubella IgG antikor varlığı arasındaki fark istatistiksel olarak incelendiğinde sonuç önemsiz bulundu ($p>0.05$).

Köy ve merkez ilçedeki yaş grupları rubella IgG antikorlarının varlığı bakımından incelendiğinde; köyde yaşayan 17-20 yaş arası 20 kişinin tamamında (%100), 21-24 yaş grubunda 8 kişinin 7'sinde (87.5), 25-28 yaş arası 4 kişinin tamamı (%100) ve 29-36 yaş arası 2 kişinin tamamında (%100) ve merkez ilçede yaşayan 17-20 yaş arası 67 kişinin 66'sında (%98.5), 21-24 yaş arası 49 kişinin 48'inde (%98), 25-28 yaş arası 23 kişinin tamamında (%100) ve 29-36 yaş arası 9

kişinin tamamında (%100) rubella IgG antikorları bulundu. Sonuçlar Tablo III'de gösterildi.

Merkez ilçe ve köydeki yaş gruplarında bulunan rubella IgG antikor varlığı istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo I. Rubella IgG antikorlarının yaş gruplarına göre durumu.

	<i>17-20</i>		<i>21-24</i>		<i>Yaş grupları</i> <i>25-28</i>		<i>29-36</i>		<i>Toplam</i>	
	<i>sayı</i>	<i>%</i>	<i>sayı</i>	<i>%</i>	<i>sayı</i>	<i>%</i>	<i>sayı</i>	<i>%</i>	<i>sayı</i>	<i>%</i>
Pozitif	86	98.9	55	96.5	27	100	11	100	179	98.4
Negatif	1	1.1	2	3.5	0	0	0	0	3	1.6
Toplam	87	100	57	100	27	100	11	100	182	100

Tablo II. Rubella IgG antikorlarının yerleşim yerlerine göre dağılımı.

<i>Yerleşim yeri</i>	Rubella IgG				Toplam	
	Pozitif <i>Sayı</i>	%	Negatif <i>Sayı</i>	%	<i>Sayı</i>	%
Köy	33	97.1	1	2.9	34	100
Merkez İlçe	146	98.6	2	1,4	148	100
Toplam	179	98.4	3	1.6	182	100

Ki-kare: 0.464 p>0.05

Tablo III. Rubella IgG antikorlarının yaş gruplarına ve yerleşim yerlerine göre durumu.

Yaş	Merkez İlçe				Köy			
	Pozitif <i>sayı</i>	%	Negatif <i>sayı</i>	%	Pozitif <i>sayı</i>	%	Negatif <i>sayı</i>	%
17-20	66	98,5	1	1,5	20	100	-	0
21-24	48	98,0	1	2,0	7	87,5	1	12,5
25-28	23	100	-	0	4	100	-	0
29-36	9	100	-	0	2	100	-	0
Toplam	146	98,6	2	1,4	33	97,1	1	2,9

Ki-kare=3.24 p>0.05 (köy) Ki-kare= 0.62 p>0.05 (merkez ilçe)

Absorbans değerlerinin linear logaritmalarının grafiğe yerleştirilmesiyle dūřuk ve yūksek pozitifliklerle bunlara karşılık gelen antikor titrelerinin (10IU/mL ve 200 IU/mL'nin) oluşturduğu doğru ile çizilen grafikten her bir serumun antikor titreleri hesaplanmıştır. Buna gōre sonucu pozitif çıkmış olan 179 kişide 11 IU/mL – 1000 IU/mL arasında antikor titresi saptanmıştır.

Antikor titreleri yaş gruplarında; 17-20 yaş arası ortalama 403,50 IU/mL ; 21-24 yaş arası ortalama 279,68 IU/mL ; 25-28 yaş arası ortalama 299,80IU/mL ve 29-36 yaş arası ortalama 185,72 IU/mL olarak bulundu. Sonuçlar Tablo IV' de gōsterildi.

Tablo IV. Antikor titrelerinin yaş gruplarına gōre durumu.

<i>Yaş grubu</i>	<i>X ± S</i>
17-20	403,50±375,13
21-24	279,68±253,16
25-28	299,88±293,69
29-36	185,72±94,26

f= 2.834 p>0.05

Yaş gruplarındaki antikor titreleri arasındaki fark istatistiksel olarak karşılaştırıldığında sonuç önemsiz bulundu (p>0.05).

Yerleşim yerlerinde antikor titreleri kōyde yaşayanlarda ortalama 151,42 IU/mL ve merkez ilęede yaşayanlarda ortalama 378,62 IU/mL olarak bulundu. Sonuçlar Tablo V' de gōsterilmiřtir.

Tablo V. Antikor titrelerinin yerleşim yerlerine gōre durumu.

<i>Yerleşim yeri</i>	<i>X± S</i>
Kōy (n=34)	151.42 ± 117.52
Merkez İlęe (n=148)	378.62 ± 340.08

Yerleşim yerlerine göre antikor titreleri arasındaki fark istatistiksel olarak değerlendirildiğinde ise sonuç önemlidir ($p < 0.05$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kızamıkçık çocukluk çağında hafif seyreden bir hastalıktır. Kızamıkçığın halk sağlığı yönünden önemi gebelik süresince geçirilen enfeksiyon nedeni ile ortaya çıkabilen konjenital rubella sendromudur. Bu nedenle kızamıkçık salgınlarının tespiti ve bu dönemde kızamıkçık olguları ile temas eden gebelerin saptanarak incelemeye alınması gerekir. Bu tür gebelerin derhal kızamıkçık duyarlılığı ve enfeksiyonu yönünden test edilmesi ve konjenital rubella sendromu riski yönünden değerlendirilmesi son derece önemlidir (24,27,34, 45).

Rubella ve konjenital rubella sendromu konusundaki veriler Türkiye’de yetersizdir ve ulusal aşılama şemasında rutin olarak rubella aşısı bulunmamaktadır. Çalışmamızda kan örneklerinin alındığı kişiler kızamıkçık geçirip geçirmediğini yada aşı olup olmadıklarını hatırlamamışlardır. Bu konu ile ilgili yapılan çeşitli çalışmalarda da aynı durum ile karşılaşmıştır (35). Bu nedenle de anne adaylarının serolojik yöntemlerle kızamıkçık açısından araştırılması ve negatif çıkanlar için gerekli önlemlerin alınması gerekir. Dünya sağlık örgütü aşılama konusunda 2010’a kadar veya daha erken bir zamanda konjenital rubellanın Avrupa’daki tüm ülkelerde kontrol altına alınması veya elimine edilmesi gerektiğini tavsiye etmiştir. Dünyada 78 ülkenin rubella aşılama programı vardır (52). Aşılama programı sanayileşmiş ülkelerin %100’ünde, ekonomik olarak geçiş sürecinde olan ülkelerin %71’nde ve gelişmekte olan ülkelerin %48’inde uygulanmaktadır (9).

Rubellanın klinik tanısı güvenilir değildir, tanının laboratuvar yöntemiyle doğrulanması gerekir. Özellikle gebelikte döküntü görülürse mutlaka laboratuvar testleriyle tanı yapılmalıdır. Gebelikte sık olarak subklinik rubella görüldüğünden döküntülü bir hasta ile temasın olup olmadığı da araştırılmalıdır (45). Rubella laboratuvar tanısı genellikle serolojik olarak yapılır. ELISA, LA, IFA testleri serolojik tanıda en çok kullanılan testlerdir (45). Çalışmamızda kolay ve pratik bir yöntem olan ELISA kullanılmıştır. 2004 yılının Şubat ayından Eylül ayına kadar

İl Sağlık Müdürlüğü ve Ana Çocuk Sağlığı'na başvuran evlilik çağındaki kadınlardan alınan kanlar rubella IgG pozitifliği açısından incelenmiştir. Evlilik çağındaki 182 kişinin 179'unda (%98,4) rubella IgG antikorlarına rastlanmıştır. Çalışma grubunda saptanan antikor titrelerinin 11 IU/mL-1000 IU/mL arasında değiştiği ve antikor titresinin geometrik ortalamasının 207,31 IU/mL olduğu bulunmuştur. Karakoç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada antikor titresinin geometrik ortalaması 148,14 IU/mL olarak bildirilmiştir (23). Çalışmamızda antikor titreleri yaş gruplarında; 17-20 yaş arası ortalama 403,50 IU/mL; 21-24 yaş arası ortalama 279,68 IU/mL; 25-28 yaş arası ortalama 299,80 IU/mL ve 29-36 yaş arası 185,72 IU/mL olarak bulunmuştur. Seker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada antikor titresini 24-143 IU/mL (41) arasında bulunmuş, Polonya'da yapılan bir çalışmada ise antikor titrelerinin yaş gruplarındaki artış ile azaldığı ve 15-16 yaş arasında 132,9 IU/mL, 41 IU/mL olduğu bildirilmiştir (47). Yaptığımız çalışmada da antikor titresini yaş arttıkça azalmıştır. Ancak yaş grupları arasındaki bu fark istatistiksel olarak değerlendirildiğinde sonuç önemsiz çıkmıştır. Yerleşim yerlerinde antikor titreleri köyde yaşayanlarda ortalama 151,42 IU/mL ve il merkezinde yaşayanlarda ortalama 378,62 IU/mL olarak bulunmuştur, ancak bu konu ile ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlanmadığından sonuç tartışılmamıştır.

Ülkemizde rubella IgG seropozitifliğini belirlemeye yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Doğurganlık çağındaki kadınlarda rubella IgG pozitifliğinin araştırıldığı bazı çalışmalar şöyledir; Seker ve arkadaşları; İstanbul da 160 (48 evli ve 112 bekar) kadında % 91 (41), Tekerekoğlu ve arkadaşları Malatya'da %88 (43), Özkan ve arkadaşları; Ankara'da %96,7 (31), Ergen ve arkadaşları; İzmir'de %95,5 (14), Bulut ve arkadaşları; Malatya'da %82,4 (4), Nuhoğlu ve arkadaşları; Eskişehir'de %87,2 (28), Yazgı ve arkadaşları; Erzurum bölgesinde %90,6 (48), Işık ve arkadaşları genç erişkin kadınlarda %86,25 (18), Köksal ve arkadaşları; Doğu Karadeniz Bölgesi'nde %66,8 (21), Leblebicioğlu ve arkadaşları; Samsun'da %91,1 (26), Söyletir ve arkadaşları; İstanbul'da %90,51 (36), Köksal ve arkadaşları; Ankara bölgesinde %93 (22), Erensoy ve arkadaşları;

İzmir Bölgesi'nde % 92,55 (13), Öz N.; Sivas bölgesinde %89,4 (30) oranında Rubella IgG pozitifliği bulunmuşlardır.

Gebelerde yapılan çeşitli çalışmalarda ise IgG seropozitifliği; Karakoç ve arkadaşları; Adana'da 100 kadında %100 (23), Yücel ve arkadaşları; Ankara da %93,6 (50), Kaleli ve arkadaşları; Denizli'de %93,05 (19), Kızirgil ve arkadaşları Elazığ'da %92,6 (25), Güner ve arkadaşları %82,1 (17), Özbal ve arkadaşları Kayseri'de %25 (29), Rota ve arkadaşları; Ankara'da %85,7 (33), Ustaçelebi ve arkadaşları; Ankara'da %89,8 (46), Cengiz ve arkadaşları; Ankara'da %86,5 (9) oranında pozitiflik bulunmuşlardır.

Ülkemizde çeşitli yaş gruplarında rubella IgG varlığının araştırıldığı çalışmalar ise şu şekilde özetlenebilir. Cengiz ve arkadaşları; Ankara'da 0-16 yaş arasında 82 kişide %86,6 (7) ve bir başka çalışmada aynı yaş arası 175 kişide %87 (8), Karakoç ve arkadaşları; Adana'da 12-18 yaş grubu kızlarda %92 (23), Şen ve arkadaşları; Ankara'da 12-17 yaşlarında %43,5 (40), Yalçın ve arkadaşları Ankara'da 10-17 yaş grubunda % 92,6 (49), Çavuşlu ve arkadaşları; İstanbul'da çocuk ve erişkinlerde yaptıkları çalışmada okul öncesi %12,5, ergen dönemde %65,3 ve erişkinlerde %85,3 (10), Sivrel-Arısoy ve arkadaşları; Manisa'da 17-25 yaş arasındaki genç kızlarda %95,5 (35), Akdağ ve arkadaşları; Erzurum Bölgesi'nde 4-7 yaş grubunda %67,8; 8-11 yaş %78,3; 12-15 yaş %88,7; 16-19 yaş %92,3 ve 20- 24 yaş %98,4 (2), Taheri ve arkadaşları; Çukurova'da 16-25 yaşlarındaki genç kızlarda %92 (42), Erensoy ve arkadaşları; İzmir'de 15-24 yaş %96,3; 25-34 yaş %92,5; 35-44 yaş %92,6 ; 45-49 yaş %75 (13), Şengül ve arkadaşları; Konya'da 18-20 yaşlarındaki genç kızlarda % 86,04 (39), Rota ve arkadaşları 16-20 yaş %85,71; 21-25 yaş %86,14; 26-30 yaş %82,81; 31-35 yaş %85,11 ve 36 yaş üzeri %85,19 (33), Kocabeyoğlu ve arkadaşları; 17-20 yaş grubundaki kızlarda Ankara'da %86,2 (20) oranında pozitiflik bulunmuşlardır.

Elde edilen sonuçların ve çalışmamızda bulduğumuz %98,4'lük oranın kızamıkçık ile ilgili ülkemizde rutin aşılama programı yapılmadığı dikkate alındığında doğal bağışıklık yoluyla kazanılmış olduğu söylenebilir. Ülkemizde

hastalığın geçirilmesi sonucu kazanılan doğal bağışıklık virüsün yayılmasının bozulması sonucu ileri yaşlarda geçirme şekline dönüşecek ve hastalık çocukluk çağı yerine doğurganlık yaş grubunda geçirilecektir. Bu durumda da konjenital rubella sendromlu bireylerin sayısı artış gösterecektir. Ayrıca çalışmalarda elde edilen pozitiflik oranları da yeterli değildir. Çünkü yapılan çalışmalar belirli bölgelerde ve belirli sayılar da yapılmakta toplumun tamamını yansıtmamaktadır (40). Daha sağlıklı sonuçların alınması için çalışmaların geniş çaplı ve daha fazla birey ile yapılması gerekmektedir. Çalışmamızda bulduğumuz %1,6'lık negatiflik oranının evlenme çağına gelmiş kişilerde görülmesi ve hastalıkla karşılaşmalarının hamilelik dönemine denk gelme riskinin konjenital defektli doğumlara neden olacağı dikkate alındığında, bu kişilerin serolojik yollarla tespit edilerek gerekli uyarıların yapılması gerekmektedir.

Çocukların rubella için aşılmasının gerekliliği ile ilgili endişelerini Edmunds ve arkadaşları 2000 yılında bir makalede de dile getirmişlerdir. Rutin rubella aşılmasının yapılmadığı Etiyopya'da yapılan bir çalışmada 5-9 yaş arasının en hızlı enfeksiyon atağının gerçekleştiği dönem olduğuna dikkat çekilirken, çocuklarda çok yüksek oranda aşılama oranına kısa sürede ulaşılamazsa ülkede binde 0,3 olan konjenital rubella sendromunun görülme sıklığının azaltılmak yerine artacağı görüşü paylaşılmıştır. Aynı makalede aşılamanın konjenital rubella sendromunun görülme sıklığını azaltması için evlenecek tüm kadınların taranıp seronegatif olanların evlenmeden önce aşılması önerilmiştir (40).

Çeşitli ülkelerde yapılmış çalışmalarda da; Çin'de %88,80, Suudi Arabistan'da %93,3 pozitiflik saptanmıştır (16). Valencia'da %81,8, Vojvodina'da %97,3, Etiyopya'da %91 (23), İtalya'da % 90,1 (35), Avustralya'da %99 (35), Kongo'da %85 (35), Jamaika'da % 69 (35), İsviçre'de doğurganlık çağındaki kadınlarda % 94,3 (51) pozitiflik saptanmıştır. Kuveyt'te 600 gebe kadın %7.7 negatiflik bulunmuştur (40). Ayrıca İsrail de 1000 canlı doğumun 1.7'sinde; Panama'da 2.2'sinde; Singapur'da 1.5 ve Jamaika'da 1.7'sinde konjenital rubella sendromu görülmüştür (23). ABD'de 6-11 yaş

grubunda %92, 12-19 yaş grubunda %83, 20-29 yaş grubunda %85, 30-39 yaş grubunda %89, 39 yaş ve üzeri yaş grubunda %93 pozitiflik saptamışlardır (12). Suudi Arabistan'da 15-25 yaş grubundaki gençlerde %92 ve 40 yaş ve üzeri yaş grubunda %100 pozitiflik saptamışlardır (15). Japonya'da ise koruyucu aşılama kanununun gözden geçirilmesinden sonra rubella olgu sayısı azaldığı sadece birkaç tane konjenital rubella sendromu ortaya çıktığı görülmüştür. 1995 yılından beri de rubella epidemisi görülmemiştir (44). Dünya sağlık örgütünün Avrupa'daki ülkelerden bildirdiği konjenital rubella sendromu sayısı çok düşüktür. Son üç yılda bildirilen konjenital rubella sendromu sayısı 2000 yılında 53 olgu, 2001 yılında 19 olgu, 2002 yılında 8 olgu şeklindedir. Bu olguların %38'i Romanya'dan bildirilmiştir (37).

Çalışmamızda 4 ayrı yaş grubu incelenmiş ve 17-20 yaş % 98,9, 21-24 yaş %96,5, 25-28 yaş % 100 ve 29-36 yaş da %100 oranında pozitiflik bulunmuştur. Bulunan değerler konu ile ilgili yapılmış diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Çalışma sonucu doğurganlık çağındaki kadınların %1,6'sının Rubella virüsüne duyarlı olduğu saptanmıştır. Bu oran az olmasına rağmen, konjenital rubella sendromu riskini taşıdıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamız bir ön çalışma niteliğindedir ve yöremizdeki durumu yansıtabilmesine rağmen ileride yapılabilecek olan eliminasyon veya aşılama programlarına ışık tutması için daha geniş gruplarla ve ülkenin tamamını kapsayacak şekilde başka çalışmaların planlanması gereklidir.

Sonuç olarak;

1. Toplam 182 doğurganlık çağındaki kadının 179'unda (%98.4) Rubella IgG pozitifliği saptanmıştır.

2. Çalışmadaki yaş gruplarında rubella IgG antikor varlığı incelendiğinde 17-20 yaş arası 87 kişinin 86'sında (%98.9); 21-24 yaş arası 57 kişinin 55'inde (%96.5); 25-28 yaş arası 27 kişinin tamamında (%100) ve 29-36 yaş arası 11 kişinin tamamında (%100) pozitiflik bulunmuştur. Yaş grupları ile rubella IgG antikor varlığı arasındaki fark istatistiksel olarak değerlendirildiğinde ise sonuç önemsizdir.

3. Köy ve merkez ilçede yaşayanlar arasında rubella IgG antikor varlığı incelendiğinde köyde yaşayan 34 kişinin 33'ünde (%97.1) ve merkez ilçede yaşayan 148 kişinin 146'sında (%98.6) pozitiflik saptanmıştır. Yerleşim yerleri ile antikor varlığı arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdir.

4. Çalışmada 179 kişide saptanan rubella IgG antikor titreleri 11 IU/ml – 1000 IU/ml arasında bulunmuştur.

Rubella IgG antikor titreleri yaş gruplarında; 17-20 yaş arası ortalama 403,50 IU/mL ; 21-24 yaş arası ortalama 279,68 IU/mL ; 25-28 yaş arası ortalama 299,80IU/mL ve 29-36 yaş arası ortalama 185,72 IU/mL olarak bulunmuştur. Yaş gruplarındaki rubella IgG antikor titreleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdir.

5. Yerleşim yerlerinde rubella IgG antikor titreleri köyde yaşayanlarda ortalama 151,42 IU/mL ve merkez ilçede yaşayanlarda ortalama 378,62 IU/mL olarak bulunmuştur. Köy ve merkez ilçedeki rubella IgG antikor titreleri arasındaki fark ise önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Akan E. Genel ve Özel Viroloji. Türkiye klinikleri yayınevi, 1989:S:260
2. Akdağ, R., Taşyaran, A., Akyüz, M., Güraksın, A., Parlak, M., Yılmaz Ş. Erzurum bölgesindeki kız çocuklarında ve genç kızlarda kızamıkçık seropozitiflik oranı. Klimik Derg.,1994; 7:132-133
3. Bakırcı, G. Gebelikteki torch infeksiyonları. Sağlık ve Toplum, 2000;10:12-15
4. Bulut, Y., Tekerekoğlu, M.S., Otlu, B., Durmaz, B., Özerol, İ.H. Malatya'da doğurganlık yaşındaki kadınlarda rubella seropozitifliği. İnönü Üni. Tıp Fak. Derg., 2000;7:145-147
5. Prof.Dr. Bilgehan, H. Temel mikrobiyoloji ve bağışıklık bilimi. 8.baskı, İzmir, 1996.
6. Cengiz, L., Cengiz, A.T., Kıyan, M., Uğurel, Ş. Rubella virüsü ve infeksiyonları. Türk Mikrobiyol. Cem. Derg., 1991;21:83-90
7. Cengiz, T., Kıyan, M., Dolapçı, İ., Aysev, D., Tibet, M. Çocukluk yaşlarındaki olguların serumlarında rubella IgG ve IgM antikorlarının ELISA ile araştırılması. İnfek. Derg., 1996; 10: 249-252
8. Cengiz, T., Kıyan, M., Dolapçı, İ., Aysev, D., Tibet, M. Çeşitli yaşlardan çocukların serumlarında ELISA ile sitomegalovirüs (CMV) ve rubella virüs IgG –IgM antikorlarının araştırılması. Mikrobiyol. Bült.,1996;30:87-94
9. Cengiz, S.A., Cengiz, L., Us, E., Cengiz, A.T. Gebe kadınların serumlarında Rubella IgG ve IgM'nin ELISA ile araştırılması. İnfek. Derg., 2005;19:19-24

10. Çavuşlu, Ş., Öncül, O., Erdemoğlu, A., Özsoy, M. F., Emekdaş, G. Çocuk ve erişkin serum örneklerinde rubella seroprevelansı. *İnfek. Derg.*, 2001; 15:419-424
11. Dworkin, P.H. National medical series for independent study. Nobel tıp kitabevleri , 2000:300-301.
12. Dykewicz, CA., Kruszan-Moran, D.,McQuillan, GM., Williams, WW., Van Loon, FPL., Cossen, C., Forghani, B., Hadler, SC. Rubella seropositivity in the united states, 1988-1994. *Clin. İnfec. Dis.*, 2001; 33: 1279-1286
13. Erensoy, S., Tavmergen, E., Bilgiç, A., Oruç,S. İnfertilite olgularında rubella serolojik göstergelerinin bulunma sıklığı. *İnfek. Derg.*,1991;5:153-154
14. Ergen, P., Özgüneş, N., Üçışık, A.C., Ceylan, N., Çoşkunsu, F. Doğurganlık çağındaki kadınlarda rubella seroprevalansı. *Göztepe Tıp Derg.*, 2001;16:76-77
15. El-Mekki, AA., Zaki, ZM. Screening for rubella antibodies among Saudi women of child bearing age. *Saudi Med. J.*, 1998;19:575-577
16. Ghazi, HO., Telmasani, AM., Mahomed, MF. Torch agents in pregnant Saudi women . *Medical Principles and Practice.* 2002;11: 180-182
17. Güner, H., Günay, A., Rota, S. Seroprevalance of rubella-virus in turkish pregnanat women. *İnternational J. of Gynecology and Obstetrics .* 1994; 44 :139-141
18. Işık, K., Köse, Ş., Sivrel, A., Esen, N. Genç erişkinlerde kızamıkçık seropozitiflik oranları. *Türk Ekopatol. Derg.*, 1996; 2:25-27

19. Kaleli,B., Kaleli, İ., Aktan, E., Yurdakul, B., Akşit, F. Gebelerde rubella ve sitomegalovirüs enfeksiyonu. *İnfek. Derg.*,1997 ;11:325-327
20. Kocabeyoğlu, Ö., Gün, H., Yılmaz, E., Güngör, S., Emekdaş, G., Yücel, N. 17-20 yaş grubundaki kız öğrencilerde rubella virüs IgG ve IgM antikor düzeylerinin ELISA ve Floresan antikor testleriyle araştırılması. *Mikrobiyol Bült.*, 1988;22:36-44
21. Köksal, İ., Aynacı, M., Kardeş, B., Aydemir, V. Doğu Karadeniz bölgesinde erişkin yaş grubunda Toksoplazma,kızamıkçık ve sitomegalovirus seropozitiflik oranları. *Mikrobiyol. Bült.*,1994; 28:58-66
22. Köksal, İ., Ustaçelebi, Ş. Doğurganlık yaşındaki kadınlarda kızamıkçık seropozitiflik oranının hemaglutinasyon önlenim ve elisa IgG yöntemleri ile saptanması ve kıyaslanması. *Mikrobiyol Bült.*,1998;22:284-295
23. Karakoç,G.B., Altıntaş, D.U., Kılınç, B., Karabay, A., Mungan , N. O., Yılmaz, M., Evliyaoğlu, N. Seroprevalence of rubella in school girls and pregnant women. *European J. of Epidemiol.* 2003;18:81-84
24. Kılıçturgay, K., *Klinik mikrobiyoloji; Nobel tıp kitabevi; 1994:251-257*
25. Kizirgil, A., Aşçı, Z., Seyrek, A., Önal, S., Yılmaz, M. Gebelerde antirubella antikorlarının araştırılması. *İnfek Derg.*, 1996; 10:381-382
26. Leblebicioğlu, H., Günaydın, M., Durupınar, B., Pirinççiler, M. Doğurganlık yaş grubundaki kadınlarda anti rubella antitoksoplazma ve anti CMV antikorlarının dağılımı. *Ankara Hastanesi Tıp Bült.*,1992; 27:39-42
27. Prof.Dr. Mutlu, G., Prof. Dr. İmir, T., Prof. Dr. Cengiz, A.T., Prof. Dr. Ustaçelebi, Ş., Prof. Dr. Tümbay, E., Prof. Dr . Mete, Ö. Temel ve klinik mikrobiyoloji, Ankara, 1999:953-956.

28. Nuhoğlu, S., Ünsal, A., Metintaş, S., Kalyoncu, C., Akgün, Y., Etiz, S. Eskişehirde doğurgan çağdaki kadınlarda kızamıkçık duyarlılığı. İnfek. Derg., 1999;13:575-579
29. Özbal, Y., Dönmez, M., Kurtoğlu, S., Kılıç, H. Genç anne ve bebeklerinde kızamıkçık ve sitomegalovirüs antikor bulguları. Türk Mikrobiyol. Cem. Derg., 1987; 17:200-204
30. Öz, N. Sivas bölgesinde çeşitli yaş gruplarında kızamıkçık antikor durumunun araştırılması. C. Ü. Yüksek Lisans Tezi, Sivas, 1984.
31. Özkan, S., Maral, I., Bumin, M.A. Seroprevalence of toxoplasma rubella, cytomegalovirus, herpes simplex, and human immunodeficiency virus in health professionals of golbaşı primary health care units. Türkiye Klinikleri Jinekoloji-Obstetrik. 2002;12:258-261
32. Özdamar, K., Paket programları istatistiksel veri analizi. 2 baskı, Eskişehir, 1999.
33. Rota, S., Yıldız, A., Güner, H., Toksöz, D., Erdem, A. Hamilelerde ELISA yöntemi ile rubella risk grubunun tesbiti. Türk Mikrobiyol. Cem. Derg., 1988;18:145-152
34. Serter, D. Virüs, Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri, 1997: 310-314.
35. Sivrel-Arısoy, A., Tünger, Ö., Şanlıdağ, T., Gazi, H., Özbakkaloğlu, B. Genç kızlarda rubella serolojik göstergelerinin bulunma sıklığı. Türk mikrobiyol. Cem. Derg., 1999; 29:86-88
36. Söyletir, G., Babacan, F., Soyoğul, Ü., Johansson, C.B. Doğurganlık yaş grubu kadınlarda antirubella ve antitoksoplazma antikorlarının dağılımı. Türk mikrobiyol. Cem. Derg., 1989; 19:378-383

37. Spika, J., Hanon, F., Pebody, R., Emiroğlu N. Preventing congenital rubella infection in the European Region of WHO: 2010 target. *Eurosurveillan.*, 2004; 9:4
38. Sauerbrei, A., Prager, J., Bischoff, A., Wutzler, P. Antibodies against vaccine-preventable diseases in pregnant women and their offspring. Measles, mumps, rubella, poliomyelitis and varicella. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2004; 47:10-5
39. Őengöl, Z., Tuncer, İ., Günaydın, M., Baykan, M., Özerol, İ.H. Genç kızlarda rubella IgG antikor insidansı. *Mikrobiyol. Bült.*, 1991; 25:47-50
40. Şen, T.A., Millik, F., Kınık, E. Adölesan kızlarda rubella antikor seroprevalansı. *Genel Tıp Derg.*, 2003;13:53-58
41. Seker, S., Abasiyanik, MF., Salih ,BA. Rubella immune status of pregnant and non-pregnant women in İstanbul. *Saudi Med. J.*, 2004;25: 575-579
42. Taheri, D., Yarkın, F., Köksal, F., Akan, E. Çukurova bölgesinde puberte öncesi ve puberte dönemi popülasyonda rubella virüs enfeksiyonlarının prevalansı. *Çukurova Üni. Tıp Fak. Derg.*, 1993; 18:193-199
43. Tekerekoğlu, M.S., Çizmeçi, Z., Özerol, İ.H., Durmaz, R. Doğurganlık çağındaki kadınlarda rubella ve sitomegalovirüs antikrılarının araştırılması. *İnönü Üni. Tıp Fak. Derg.*, 2003;10: 129-131
44. Terada, K. Rubella and conjenital rubella syndrome in Japan: epidemiological problems. *Jpn J Infect Dis.*, 2003; 56:81-7
45. Ustaçelesi, Ő., Abacıoğlu, H., Badur, S. Moleküler, klinik ve tanısal viroloji. Ankara, 2004: 148-151.

46. Ustaçelebi, Ş., Köksal, İ., Cantürk, H., Saify, S.J., Ersöz, D., Sellioğlu, B. Hamilelikte TORCH etkenlerine karşı antikorların saptanması. Mikrobiyol. Bült., 1986; 20:1-8
47. Wysokinska, T., Janaszek, W., Bucholc, B., Gorska, P., Gniadek, G., Slusarczyk, J., Rawicz, M. The prevalence of anti rubella antibodies in women of childbearing age in Poland. Warsaw Med. Uni, Poland, 2003.
48. Yazgı, H., Arseven, G., Dilli, N., Ayyıldız, A. Erzurum yöresinde anti Rubella antikor sıklığının değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol. Cem. Derg.,1996; 26:117-119
49. Yalçın, A., Çalışkan, D., Işık, A. Abidin Paşa sağlık grup başkanlığı bölgesinde iki ilk öğretim okulu (6.,7. ve 8. sınıflar) ve iki lisede rubella seroprevalans çalışması. Ankara Üni. Tıp Fak. Mecm., 2003; 56:225-324
50. Yücel, A., Bozdayı, G., İmir, T. Gazi üniversitesine başvuran gebe kadınlardaki TORCHE seroprevalansı. İnfek. Derg., 2002; 16:279-283
51. Zufferey, J., Jacquier, P., Chappuis, S., Spinnler, O., Hohlfeld, P., Zuber, PLF., Bille, J. Seroprevalence of rubella among women of childbearing age in Switzerland. European J. of Clin. Microbiol. and Infec. Dis.. 1995; 14: 691-696
52. World Health Organization. Strategic plan for measles and congenital rubella infection in the European Region of WHO. World Health Organization. 2003

