

GEBE KADINLARIN SERUMLARINDA RUBELLA IgG VE IgM'İN ELISA İLE ARAŞTIRILMASI

INVESTIGATION OF RUBELLA IgG AND IgM ANTIBODIES WITH ELISA IN PREGNANTS' SERA

S. Aslıhan CENGİZ¹

Lügen CENGİZ²

Ebru US³

A. Tefvik CENGİZ³

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı;

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı;

³ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı; Ankara

Anahtar Sözcükler: Rubella, gebelik, prevalans

Keywords: Rubella, pregnancy, prevalence

Geliş: 30 Temmuz 2004

Kabul: 22 Kasım 2004

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, gebelerde rubella prevalansını saptamak idi. Çalışma grubuna, 18-40 yaş diliminden 156 gebe kadın alınmıştır. Bunlardan 14'ü 1-10., 49'u 11-20., 52'si 21-30., ve 41'i 31-40. gebelik haftasında idi. Gebelik sayıları da farklı olup 62'si birinci gebeliğinde ve yedisini beş ve üstü gebeliğinde incelemeye alınmıştır. Bu gebelerin serumlarında Novum ve Meddens EIA test kiti kullanılarak, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Seroloji Laboratuvarlarında rubella IgG ve IgM antikorları araştırılmıştır. Rubella IgM pozitif serumlarda lateks yöntemi ile romatoid faktör bakılmıştır. Bu olguların 135'inde (%86.5) rubella IgG seropozitifliği ve 21'inde (%13.5) rubella IgG seronegatifliği belirlenmiştir. Risk grubundaki 21 olgu, 18-30 yaş diliminde yer almıştır. Rubella IgM ise olguların beşinde (%3.2) seropozitif olarak saptanmıştır. Gebelikte geçirildiğinde bebek açısından oldukça kötü sonuçlara yol açabilen rubella infeksiyonundan korunmak için gebelik öncesi serolojik durum araştırılmalı, seronegatif olgular aşılanmalı ve Türkiye'de de rubella aşısı rutin olarak uygulanmalıdır.

SUMMARY

The purpose of this study was to determine the prevalence of rubella in pregnant women at 18-40 years of age. Fourteen were in the 1st-10th, 49 in the 11th-20th, 52 in the 21st-30th and 41 in the 31st-40th week of pregnancy. Their parturition numbers were also different: 62 had their first pregnancy and seven had their ≥ 5 pregnancies at the time of the study. The sera of the pregnant women were studied with Novum and Meddens EIA kits for rubella IgG and IgM antibodies in the Department of Microbiology, Ankara University Hospital. The IgG positive sera were evaluated with latex agglutination method for rheumatoid factor. Rubella IgG seropositivity was found in 135 (86.5%) and rubella IgG seronegativity in 21 (13.5%). Twenty-one cases in the risk group were at the 18-30 years of age. Rubella IgM was found positive in 5 (3.2%) cases. Rubella infection may lead to poor outcomes for infants. To prevent rubella infection the serologic status should be investigated before pregnancy, the seronegative cases should be vaccinated and rubella vaccination program should be carried out routinely in Turkey.

GİRİŞ

Kızamıkçık, anne-çocuk sağlığı yönünden günümüzde de önemini koruyan bir infeksiyondur. Çeşitli çalışma sonuçları, doğurganlık çağındaki kız-kadınların %10-15'inin seronegatif olduğunu göstermiştir. Bu kadınlar, gebelikleri sırasında rubella virus infeksiyonu için risk altında bulunmaktadır (1-6).

Hafif seyirli kızamığı andıran, lenfadenopati, döküntü ve beden ısısında yükselme ile karakterize kızamıkçığın en önemli özelliği fetal infeksiyona ve anomalilere neden olmasıdır. Ölü doğum ve spontan düşüklükler de görülebilmektedir (7, 8). Konjenital rubella sendrom (KRS)'lu fetusta *in utero* ölüm veya gelişme geriliği, konjenital katarakt, sensinöral işitme kaybı, kalp ve santral sinir sis-

temi defektleri, hepatit, hepatosplenomegali ve trombositopenik purpura ile interstisyel pnömoni gelişebilmektedir (9-11). Bunun dışında, çocukluk çağında salgınlar yaparak iyi huylu bir gidiş göstermektedir (1).

Kızamıkçıkta ömür boyu hem sıvısal, hem de hücrel bağışıklık bulunmakla birlikte, nadir de olsa re-infeksiyonlar izlenebilmekte ve bu olgularda IgG düzeyinde yükselme saptanması ile tanıya gidilebilmektedir (12, 13).

Kızamıkçık kesin tanısı için virus izolasyonu yapılmakta veya serolojik testlerle özgül kızamıkçık antikorları araştırılmaktadır. Bu amaçla ELISA, rubella IgG ve IgM antikorlarının araştırılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır (14, 15).

Bu çalışmada 18-40 yaş diliminden 156 gebe kadın serumunda ELISA ile rubella IgG ve IgM antikorları araştırılmıştır. Yaş gruplarına, gestasyon yaşına ve gebelik sayısına göre bulguların değerlendirimi yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubunu Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Obstetrik Polikliniği'ne başvuran, değişik gebelik trimesterlerinde bulunan, 18-40 yaş diliminden 156 kadın oluşturmuştur. Bu olgulardan 8-10 ml venöz kan alınmış ve steril koşullarda serumları ayrılarak çalışma anına kadar -20°C'de derin dondurucuda saklanmıştır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Seroloji Laboratuvarı'nda, EL-9 Mikroplate reader ELISA aygıtında, test kitlerindeki önerilere göre, rubella IgG ve IgM antikorları aranmıştır. Bunun için Novum ve Meddens EIA test kitleri kullanılmıştır (16, 17). Rubella IgM pozitif serumlarda lateks yöntemiyle RF bakılmıştır (18).

BULGULAR

Bu çalışmada 156 olgunun 19'unun 18-20 yaş grubunda, 46'sinin 21-25 yaş grubunda, 35'inin 26-30 yaş grubunda olduğu anlaşılmıştır. Otuz-bir ve üstü yaş diliminde ise 35 olgu bulunmaktadır. Yaş gruplarına göre rubella IgG ve IgM bulguları Tablo 1'de verilmiştir. Bu tabloda görüldüğü üzere, 156 olgudan 21'inde rubella IgG negatifliği gözlenmiştir (%13.5). Risk grubundaki bu olguların tamamı 18-30 yaş diliminde yer almıştır. Rubella IgM ise olguların beşinde (%3.2) seropozitif olarak saptanmıştır. IgM pozitif olguların tamamında RF negatif bulunmuş olup 18-30 yaş diliminde yer aldıkları gözlenmiştir. Bu olguların çoğunluğunun gebeliklerinin üçüncü trimesterinde olduğu, obstetrikle ilgili belirgin bir patolojilerinin bulunmadığı gözlenmiştir. Bunlardan birinin özgeçmişinde bir ölü doğum ve bir düşük yapma bulgularına rastlanmıştır.

Gebelerden 14'ü 1-10 gebelik haftasında, 49'u 11-20 gebelik haftasında, 52'si 21-30 gebelik haftasında, 41'i 31-40 gebelik haftasında bulunmaktadır. Gestasyon yaşına göre rubella IgG ve IgM bulguları Tablo 2'de açıklanmıştır.

Tablo 1. Gebe kadınların serumlarında rubella IgG ve IgM'nin yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grubu	Rubella IgG						Rubella IgM					
	Pozitif		Negatif		Toplam		Pozitif		Negatif		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
15-20	19	12.18	7	4.48	26	16.66	4	2.56	22	14.10	26	16.66
21-25	46	29.50	8	5.13	54	34.63	-	-	54	34.63	54	34.63
26-30	35	22.43	6	3.85	41	26.28	1	0.64	40	25.64	41	26.28
31-35	22	14.10	-	-	22	14.10	-	-	22	14.10	22	14.10
36-40	13	8.33	-	-	13	8.33	-	-	13	8.33	13	8.33
Toplam	135	86.54	21	13.46	156	100	5	3.20	151	96.80	156	100

Tablo 2. Gestasyon yaşına göre rubella IgG ve IgM bulguları

Gebelik haftası	Rubella IgG						Rubella IgM					
	Pozitif		Negatif		Toplam		Pozitif		Negatif		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
1-10	13	8.33	1	0.64	14	8.97	-	-	14	8.97	14	8.97
11-20	42	26.92	7	4.49	49	31.41	1	0.64	48	30.77	49	31.41
21-30	45	28.86	7	4.49	52	33.35	2	1.28	50	32.07	52	33.35
31-40	35	22.43	6	3.84	41	26.27	2	1.28	39	24.99	41	26.27
Toplam	135	86.54	21	13.46	156	100	5	3.20	151	96.80	156	100

Tablo 3. Gebelik sayısına göre rubella IgG ve IgM'nin dağılımı

Gebelik sayısı	Rubella IgG						Rubella IgM					
	Pozitif		Negatif		Toplam		Pozitif		Negatif		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
1	51	32.70	11	7.06	62	39.76	3	1.92	59	37.84	62	39.76
2	44	28.21	5	3.20	49	31.41	1	0.64	48	30.77	49	31.41
3	30	19.22	4	2.56	34	21.78	1	0.64	33	21.14	34	21.78
4	4	2.56	-	-	4	2.56	-	-	4	2.56	4	2.56
5 ve üstü	6	3.85	1	0.64	7	4.49	-	-	7	4.49	7	4.49
Toplam	135	86.54	21	13.46	156	100	5	3.20	151	96.80	156	100

Gebelik sayıları da farklı olup 62'si birinci gebeliğinde ve yedisi ≥ 5 gebeliğinde incelemeye alınmıştır. Bulgular Tablo 3'de özetlenmiştir.

Rubella IgG: negatif, rubella IgM pozitif beş olgu bulunmuştur. Rubella IgG ve IgM negatif sayısı ise 16'dır. Rubella IgG pozitif ve rubella IgM negatif bulgu 135 olguda saptanmıştır.

TARTIŞMA

Morgan Capner ve ark. (19) rubellalı hastalar ile teması olan gebelerde önemli bir tanı probleminin varlığını ve kesin tanı koyabilecek virolojik yöntemlere gereksinim olduğunu belirtmişlerdir. Serokonversiyonun veya 2-3 hafta ara ile alınmış iki serum örneğinde dört kat titre artışının gösterilmesi, her zaman primer infeksiyonla re-infeksiyonun ayırımında yeterli olamamaktadır. Ancak yenidoğanda, prognoz açısından bu iki infeksiyon arasında büyük fark vardır. Erişkinlerde primer infeksiyon genellikle klinik belirtilerle seyrederken, re-infeksiyon olguları, sıklıkla asemptomatik olup gebelerde önemli problemler oluşturmaktadır. Klinik semptomlarla belirgin gidiş gösteren re-infeksiyonun gebe kadında fötüsü etkileyecek şekilde görülmesi oldukça nadirdir. Gebelerin rubella infeksiyonunda konjenital infeksiyon prognozu için, rubella spesifik IgM testlerinin yapılması ve yorumlanması gerekmektedir. Böylece rubella spesifik IgM varlığına ve yokluğuna göre:

- Şüpheli olgular,
- Primer infeksiyon
- Re-infeksiyon
- Rubella dışı olgular

sınıflandırımı yapılabilmektedir (20). Rubella IgM antikoru primer veya rekürrent kızamıkçığın göstergesi olarak kabul edilmekte ve aktif infeksiyon bulgusu niteliği taşımaktadır (21). Rubella IgG ise geçirilmiş infeksiyon bulgusu olarak değerlendirilmektedir.

Sivrel-Arısoy ve ark. (22) 17-25 yaş arası 134 kız öğrenciden 128'inde (%95.5) rubella IgG seropozitifliğine karşın %4.5 rubella seronegatifliğini saptamışlardır. Söyletir ve ark. (5) kadınlarda %90.5 anti-rubella IgG ve %0.18 anti-rubella IgM pozitifliğini bildirirken Kocabeyoğlu ve ark. (23) 17-20 yaş grubundan kız öğrencilerde %86.2 seropozitiflik oranını vermişlerdir. Gemicioğlu ve ark. (24) 18-24 yaş grubunda %92.7, 16-35 yaş grubunda doğum yapanlarda %100 seropozitiflik saptamışlardır. Leblebicioğlu ve ark. (25) ise kadınlarda %91.1 anti-rubella IgG pozitifliği bildirirken %8-9 seronegatiflik açıklamışlardır. Gebelerde kızamıkçık immunitisini inceleyen Ustaçelebi ve ark. (3) %89.8, Yılmaz ve ark. (26) %82, Rota ve ark. (6) %85.07 seropozitivite oranlarını bildirmişlerdir.

Zamanında sağlıklı doğum yapan annelerde kızamıkçık immunitisini inceleyen Cengiz ve ark. (27), 182 anne serumundan 176'sında (%96.7) anti-rubella IgG'yi pozitif ve altısında (%3.3) negatif bulmuşlardır. Bu seronegatif altı olgunun kızamıkçık için risk grubunda olduğu açıklanmıştır. Bu araştırmacılar yaşla birlikte seropozitiflik oranlarının arttığına işaret etmişlerdir (27).

Bu çalışmada rubella IgG seropozitifliği %86.5 ve rubella IgM seropozitifliği %3.2 oranlarında belirlenmiştir. Rubella aşısının 1969 yılında geliştirilmesi ve rutin olarak uygulanması ile epidemilerin önüne geçilebilmiş, bu immunitenin post-pubertal popülasyona da yansması sonucu hastalığın insidansı ve KRS büyük oranda azalma göstermiştir (28-30). Dünya çapında her yıl 100.000'den fazla çocuğun KRS ile doğduğu tahmin edilmektedir. 2001 yılında 123 ülkeden toplam 836.356 rubella olgusu bildirilmiştir. 1996'da Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı araştırmaya göre 214 ülkeden 78'inin (%36) rutin aşılama programlarında rubella aşısını kullandığı saptanmıştır. 2002'nin sonuna kadar rubella aşısını rutin olarak uygulayan ülke sayısı 124'e (%58) çıkmıştır. Rubella aşısı kullanımı ekonomik gelişim düzeyine göre değişmek-

tedir. Sanayileşmiş ülkelerde %100, ekonomik olarak geçiş sürecinde olan ülkelerde %71, gelişmekte olan ülkelere ise bu oran %48'dir (31).

Japonya'da 1995 yılına kadar her 5 yılda bir rubella epidemisi ortaya çıkmış ve 1965-1985 yılları arasında en az 1600 KRS olgusu saptanmıştır. 1994 yılını takiben Koruyucu Aşılama Kanununun yeniden gözden geçirilmesinden sonra yaklaşık 3000 klinik tarafından yapılan ulusal surveyansda rubella olgu sayısının belirgin olarak azaldığı (birkaç bin olgu kadar) ve sadece birkaç tane KRS olgusunun ortaya çıktığı görülmüştür. Japonya'da 1995 yılından beri rubella epidemisi görülmemiştir (32).

Almanya'nın doğu bölümünde ortalama yaşları 28 olan 290 anne ve kordon serumunda yapılan bir çalışmada rubellaya karşı gelişen antikorlar incelendiğinde, gebelerin %87'sinde rubella virusa karşı saptanabilir düzeyde antikorların varolduğu görülmüştür. Yenidoğanlardaki antikor seroprevalanslarının da annelerinden farklı olmadığı gözlenmiştir. Annelerde görülen rubellaya karşı %13'lük immunité açığının yenidoğanlarda KRS açısından bir risk oluşturduğu sonucuna varılmıştır (33).

Dünya Sağlık Örgütü'nün Avrupa Bölgesindeki ülkelere bildirilen KRS sayısı çok düşüktür. Bu durum, muhtemelen, surveyans programının yetersizliğinden kaynaklanmaktadır. Son üç yılda bildirilen KRS sayısı; 2000 yılında 53 olgu; 2001 yılında 19 olgu; 2002'de ise sekiz olgu şeklindedir. Bu olguların %38'i Romanya'dan bildirilmiştir (34).

Türkiye'de kızamıkçık aşısının rutinde uygulanmaması nedeniyle %86.5 seropozitiflik, daha çok infeksiyonun geçirilmesi sonucu gelişmiştir. Ancak yine de %13.5 seronegatiflik gözlenmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda da rubella virusunun yüksek seroprevalansı esas olarak doğal infeksiyona bağlıdır. Doğu Almanya'da çocuk doğurma yaşındaki kadınların %10'u rubellaya karşı duyarlı bulunmuştur (35). 1998 yılında bu oran %0.8-3'e düşmüştür (36). Eski Alman Demokratik Cumhuriyeti (GDR)'ndeki rubella aşısı öyküsü olan gebe kadınların oranının düşük (%38) olması, rubella aşısının sadece mesleki risk altında olan seronegatif genç kızlara uygulandığını göstermektedir (37).

Gebeliğin ilk 12 haftasında geçirilen akut rubella genellikle fetal infeksiyonla sonuçlanmaktadır. Bu dönemde infekte bebeklerin %85'inde organ bozuklukları oluşmaktadır (38, 39). Miller ve ark. (39) gebeliğin 12-16 haftalarında, rubellanın %54 oranlarında fetal infeksiyona yol açtığını, bunların %35'inde bazı bozukluklar yaptığını bildirmişlerdir. Gebeliğin 23-26 haftalarında fetal infeksiyon oranı %25'e kadar düşmekte ve son iki ayda yeniden artmaktadır (40). Gebeliğin 16. haftasından sonraki fetal infeksiyonun, konjenital defekt yapma olasılığının daha az olduğu bildirilmiştir (40). Craddock-Watson ve ark. (40) 2-8 haftalarda infekte olan 11 fetusun onunda (%91), 9-10 haftalarda infekte sekiz fetustan beşinde (%63) ve 11-19 haftalarda infekte olan 16 fetustan ikisinde (%13) rubella virus izolasyonu yapılmıştır. Bu çalışmada değişik gebelik haftalarında bulunan 156 olgunun tamamında obstetrikle ilgili bir patoloji gözlenmemiştir. Rubella IgM pozitif beş olgunun çoğunluğunun gebeliklerinin üçüncü trimestrinde olduğu saptanmıştır. Bu beş olgudan üçü ilk gebeliğinde bulunmaktadır. Bunlardan geriye kalan iki olgudan biri ikinci gebeliğinde, diğeri üçüncü gebeliğinde kontrole alınmıştır.

Çalışmada rubella IgM: pozitif, rubella IgG: negatif olgu sayısı beştir. Rubella IgG pozitif, rubella IgM negatif dağılımı ise 135'tir. Her ikisinin birlikte negatif olduğu gebe sayısı ise 16'dır. Bu bulgu; IgM pozitifliğinin reinfeksiyondan çok, primer infeksiyonla ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmada, sonuç olarak, gebe 156 kadının serumunda:

1. Rubella IgG, 21 olguda (%13.5) negatif bulunmuş ve risk grubu olarak değerlendirilmiştir.
2. Rubella IgG seropozitifliği ise 135 olgu (%86.5) olarak saptanmış ve geçirilmiş rubella infeksiyonu bulgusu olarak not edilmiştir.
3. Rubella IgG: negatif, rubella IgM: pozitif beş olgu (%3.2) saptanmıştır. Primer infeksiyon bulgusu olarak değerlendirilmiştir.

Risk grubunun varlığı ve %3.2 oranında IgM pozitifliği de dikkate alınarak, rubella aşılama programının önemine işaret edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Gershon AA. Rubella virus (German Measles). In: Mandell GI, Douglas RG, Bennett J, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill-Livingstone. 3rd ed. 1995: 1242.
2. Skurrie IJ, Head JL, Garland SM. Detection of rubella-specific immunoglobulin G: comparison of the enzyme-linked immunosorbent assay and an automated microparticle enzyme immunoassay (IMx). *J Clin Microbiol* 1991; 29: 1752-3.

3. Ustaçelebi S, Köksal I, Cantürk H, Saify SJ, Ersoz D, Sellioğlu B. Hamilelikte TORCH etkenlerine karşı antikorların saptanması. *Mikrobiyol Bül* 1986; 20: 1-8.
4. Cengiz AT, Kıyan M, Dolapçı Gİ, Aysev D, Tıbet M. Çeşitli yaşlardan çocukların serumlarında ELİSA ile sitomegalovirus (CMV) ve rubella virus IgG-IgM antikorlarının araştırılması. *Mikrobiyol Bül* 1996; 30: 87-94.
5. Söyletir G, Babacan F, Soyoğlu Ü, Johansson CB. Doğurganlık yaş grubu kadınlarda anti-rubella ve anti-toxoplasma antikorlarının dağılımı. *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg* 1989;19: 378-83.
6. Rota S, Yıldız A, Güner H, Tokgöz D, Erdem A. Hamilelerde ELISA yöntemi ile Rubella risk grubunun tesbiti. *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg* 1988; 18: 145-52.
7. Krugman S, Katz SL, Gershon AA, Wilfert CM. *Infectious Diseases of Children*. 9th ed. St. Louis: Mosby Year Book, 1992: 381.
8. Ueda K, Hisanaga S, Nishida Y, Shepard TH. Low-birth-weight and congenital rubella syndrome: effect of gestational age at time of maternal rubella infection. *Clin Pediatr* 1981; 20: 730-3.
9. Alfort CA. Rubella. In: Remington JS, Klein O, eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1976: 71.
10. Cooper LZ. The history and medical consequences of rubella. *Rev Infect Dis* 1985; 7 (Suppl 1): S2-10.
11. Ziring PR. Congenital rubella: the teenage years. *Pediatr Ann* 1977; 6: 762-70.
12. Fosgren M, Carlsen G, Strongent K. Case of congenital rubella after maternal reinfection. *Scand J Infect Dis* 1979;11: 81-3.
13. Wilkins J, Leedom JM, Salvatore MA, Portnoy B. Clinical rubella with arthritis resulting from reinfection. *Ann Intern Med* 1972; 77: 930-2.
14. Truant AL, Barksdale BL, Huber TW, Elliott LB. Comparison of an enzyme-linked immunosorbent assay with indirect hemagglutination and hemagglutination inhibition for determination of rubella virus antibody: evaluation of immune status with commercial reagents in a clinical laboratory. *J Clin Microbiol* 1983; 17: 106-8.
15. Bellamy K, Hodgson J, Gardner PS, Morgan-Capner P. Public Health Laboratory Service IgM antibody capture enzyme linked immunosorbent assay for detecting rubella specific IgM. *J Clin Pathol* 1985; 38: 1150-4.
16. Behrinwerke AG. RapiTex RF, latex RF reagent for the detection of rheumatoid factors. Germany: 1999.
17. Meddens Diagnostic BV. Rubella IgG EIA. 7250 AA Vorden, 2001.
18. Novum Diagnostica GmbH. Rubella Röteln-Virus IgM ELİSA, Germany, 2001.
19. Morgan-Capner P, Hodgson J, Sellwood J, Tippett J. Clinically apparent rubella reinfection. *J Infect* 1984; 9: 97-100.
20. Morgan-Capner P, Rodeck CH, Nicolaides KH, Cradock-Watson JE. Prenatal detection of rubella-specific IgM in fetal sera. *Prenat Diagn* 1985; 5: 21-6.
21. Daffos F, Forestier F, Grangeot-Keros L, et al. Prenatal diagnosis of congenital rubella. *Lancet* 1984; 2: 1-3.
22. Sivrel-Arisoy A, Tünger Ö, Şanlıdağ T, Gazi H, Özbakkaloğlu B. Genç kızlarda rubella serolojik göstergelerinin bulunma sıklığı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1999; 29: 86-8.
23. Kocabayoglu O, Gün H, Yılmaz E, Güngör S, Emekdaş G, Yücel N. 17-20 yaş grubundaki kız öğrencilerde rubellavirus IgG ve IgM antikor düzeylerinin elisa ve floresan antikor testleriyle karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bül* 1988; 22: 36-44.
24. Gemicioğlu N, Gökoğlu M, Alp H. Çeşitli yaş gruplarında kızamıkçık antikor bulguları. *Türk Virol Derg* 1979; 1: 57.
25. Leblebicioğlu H, Günaydın M, Durupınar B, Pirinççiler M. Doğurganlık yaş grubundaki kadınlarda anti-rubella anti-toxoplazma ve anti CMV antikorlarının dağılımı. *Ank Hst Tıp Bül* 1992; 27: 39-42.
26. Yılmaz Ö, Okuyan M, Bahraminejad R. Erişkin kadınlarda ve çocuklarında rubella antikorlarının elisa ile belirlenmesi. *İnfek Derg* 1986; 2: 221-6.
27. Cengiz L, Cengiz AT, Kıyan M, Kara F, Uğurel MŞ. Zamanında, sağlıklı doğum yapan annelerde kızamıkçık immunitésinin ELİSA yöntemi ile değerlendirilmesi. *Ankara Tıp Mec* 1995; 48: 111-8.
28. Bart KJ, Orenstein WA, Preblud SR, Hinman AR. Universal immunization to interrupt rubella. *Rev Infect Dis* 1985; 7 (Suppl 1): S177-84.
29. Crawford GE, Gremillion DH. Epidemic measles and rubella in air force recruits: impact of immunization. *J Infect Dis* 1981; 144: 403-10.
30. Robinson RG, Dudenhoefter FE, Holroyd HJ, Baker LR, Bernstein DI, Cherry JD. Rubella immunity in older children, teenagers, and young adults: a comparison of immunity in those previously immunized with those unimmunized. *J Pediatr* 1982; 101: 188-91.
31. Robertson SE, Featherstone DA, Gacic-Dobo M, Hersh BS. Rubella and congenital rubella syndrome: global update. *Rev Panam Salud Publica* 2003;14: 306-15.
32. Terada K. Rubella and congenital rubella syndrome in Japan: epidemiological problems. *Jpn J Infect Dis* 2003; 56: 81-7.
33. 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.
34. Spika J, Hanon FX, Wassilak S, Pebody R, Emiroglu N. Preventing congenital rubella infection in the European Region of WHO: 2010 target. *Euro Surveill* 2004; 9 (4).

35. **Sandow D, Gerike E, Rasch G, Rosmus K.** Necessity and strategy of rubella vaccination. *Zbl Ärtzl Fortbild* **1990**; 84: 373-5.
36. **Tischer A, Gericke E.** Rötelsituation in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* **2000**; 43: 940-9.
37. **Sauerbrei A, Groh A, Bischoff A, Prager J, Wutzler P.** Antibodies against vaccine-preventable diseases in pregnant women and their offspring in the eastern part of Germany. *Med Microbiol Immunol* **2002**; 190: 167-72.
38. **Cochi SL, Edmonds LE, Dyer K, et al.** Congenital rubella syndrome in the United States, 1970-1985. On the verge of elimination. *Am J Epidemiol* **1989**; 129: 349-61.
39. **Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM.** Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* **1982**; 2: 781-4.
40. **Cradock-Watson JE, Miller E, Ridehalgh MK, Terry GM, Ho-Terry L.** Detection of rubella virus in fetal and placental tissues and in the throats of neonates after serologically confirmed rubella in pregnancy. *Prenat Diagn* **1989**; 9: 91-6.

İLETİŞİM

S. Aslıhan CENGİZ
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
06500 Beşevler, ANKARA
e-posta: ascengiz13@hotmail.com