

الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الطب المخبري

التحري عن أزداد الحصبة الألمانية من نمط IgG لدى  
طالبات مدرسة التمريض بجامعة دمشق .

Detection of IgG Antibodies to Rubella Virus in Nursing School –  
Damascus University

بحث علمي أعد لنيل درجة الماجستير في قسم الطب المخبري

برئاسة وإشراف :أ.م.د.تيسير البني

إعداد :د.نور سقباني

## فهرس المحتويات

الصفحة	العنوان
	<b>أولاً: القسم النظري</b>
3	مقدمة
4	تصنيف الفيروسس ودورة حياته
4	فيروسات RNA ايجابية الطاق
5	عائلة الفيروسات
5	بنية الفيروسات
6	تصنيف الفيروسات
7	وبائيات الفيروسس
9	طرق السراية
9	الأعراض والمضاعفات
14	التشخيص
15	العلاج
15	الوقاية

## ثانياً: القسم العملي:

19	خلفية البحث وأهميته
21	أهداف البحث
21	مجموعه الدراسة
21	الإعتبرارات الاخلاقية
22	خطة العمل
24	المواد والطرائق
24	بعض التعريفات العلمية
25	تعريف بالعنائد المستخدمة للإختبارات
29	دراسة النتائج
30	مناقشة النتائج والاستنتاج
32	الدراسة والمقارنة
33	التوصيات

## ثالثاً: الملاحق

ملحق بالإستمارات والموافقة المستنيرة
ملحق ببيانات ونتائج المشاركات

## رابعاً: المراجع

### أولاً: المقدمة:

هو فيروس واسع الإنتشار , حيث يختلف إنتشاره حسب المنطقة الجغرافية والحالة الإجتماعية والعمل , وهو مصنف ضمن عائلة الفيروسات الطخائية . يحتوي على جينوم رنا مفرد الطاق إيجابي , ويعد الإنسان هو المستودع الوحيد له .

له نمط مستضدي واحد والأضداد الموجهة ضد الراصة الدموية تعدل قدرته على الخمج. (1)

يمكن القضاء على الفيروس بسهولة بالحرارة والأشعة فوق البنفسجية(1)

يؤدي الخمج الى مناعة مدى الحياة , تعبر الأضداد المشيمة وتؤدي لوقايه حديثي الولادة, رغم أن هناك حالات نادرة ثبتت بالفحوص المصلية لعودة الاصابة سواء بعد تعرض سابق للمرض أو بعد التمنيع.(2)

### 1-2 تصنيف الفيروس Classification:

يتبع الفيروس الى عائلة الفيروسات الطخائية التي هي احدى العائلات الأساسية في فيروسات الرنا إيجابية الطاق , ولمعرفة بنية الفيروس وتنسخه لأبد من مراجعة أهم مميزات فيروسات الرنا إيجابية الطاق وعائلة الفيروسات الطخائية.

#### 1-2-1- فيروسات RNA ايجابية الطاق:

وتتضمن خمسة عائلات أساسية وهي:

1 فصيلة الفيروسات البيكورناوية Picorinaviridae

2 فصيلة الفيروسات الطخائية Togaviridae

3 فصيلة الفيروسات المصفرة Flaviviridae

4 فصيلة الفيروسات الكالسي Claciviridae

5 فصيلة الفيروسات المكلمة Coronaviridae

تسبب هذه الفيروسات العائدة لهذه العائلة طيفا واسعا من الأمراض ولكنها تشترك بعدد من الصفات وهي:

تتكاثر داخل الهيولى

-الجينوم الخاص بها يلعب دور RNA رسول ويكون معدي

- ال RNA لا يكون مجزأ

-الفيريون لا يحوي أنظيمات

-البروتينات الخاصة بالفيروس هي بروتينات تركيبية

- بعض هذه الفيروسات مغلقة والبعض الآخر غير مغلقة.

### 1-2-2 عائلة الفيروسات الطخائية Togaviridae:

تتميز الفيروسات الطخائية بانها مغلقة متناظرة جينومها عبارة عن RNA وحيد الطاق ايجابي ,لها ثلاثة بروتينات بنيوية أحدها يمثل بروتين القفيصة

E1 capsid protein (C) التي تحيط بالجينوم بينما البروتينان الأخران

E2 هما بروتينان سكريان يمثلان الأشواك (SPIKES) التي تمتد من الطبقة

الشحمية المضاعفة مشكلة مستضد الراصة الدموية HEMAGGLUTININ

تقسم الفيروسات الطخائية الى جنسين

1 فيروسات ألفا

2 فيروسات الروبي

### 1-2-3 فيروسات ألفا:

وهي عبارة عن 26 فيروس منقولة بالمفصليات, تنتقل للإنسان والحيوانات الأليفة

عن طريق لدغ البعوض, وبعد لدغة البعوض تتكاثر الفيروسات ضمن الأعضاء

المستهدفة وخاصة الجملة العصبية المركزية.

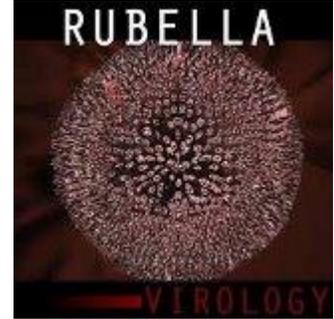
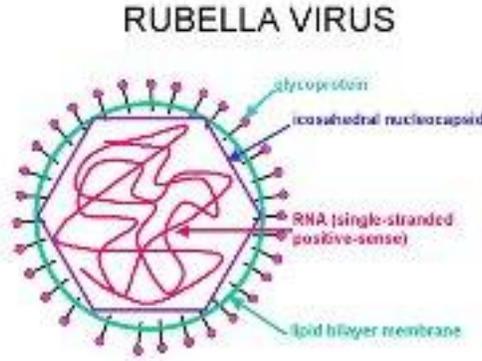
أغلب الحالات لا تترافق مع أعراض سريرية وتكشف فقط بالفحوص المخبرية أي بارتفاع عيار الأضداد المرافقة<sup>(3)</sup>

الوقاية تكون بالقضاء على أماكن تكاثر البعوض وبإعطاء لقاح فيروس التهاب الدماغ الخيلي الفنزويلي في الأماكن الموبوءة<sup>(1)</sup>.

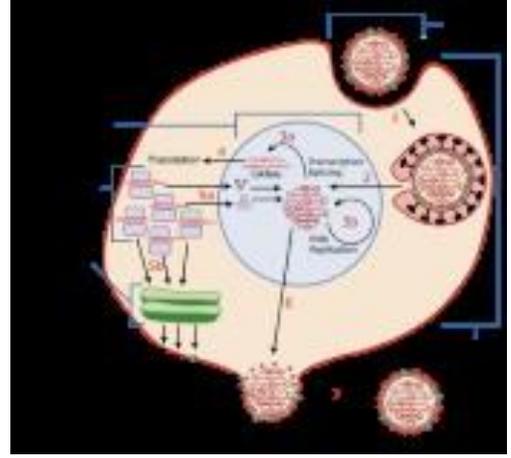
4-2-1 فيروسات الروبي:

فيروس الحصبة الألمانية (الحميراء) هو العضو الوحيد في جنس فيروسات الروبي<sup>(4)</sup>.

5-2-1 صفات فيروس الحصبة الألمانية:



يحتوي على جينوم من الـ RNA مفرد الطاق إيجابي تحيط به قفيصة عديدة الوجوه يبلغ قطرها 50-75 نانومتر يغلفها غلاف ليوبروتيني تبرز من الغلاف أشواك تحوي على الراصة الدموية يتضاعف الفيروس ضمن هيولى الخلية المضيفة وتخرج الفيروسات البنات من الخلية بطريقة البرعمة<sup>(8)</sup>.



له نمط مستضدي واحد والأضداد الموجهة ضد الراصة الدموية تعدل قدرته على  
الخمج. (4)

الإنسان هو الثوي الطبيعي له (4).

### 1-3 وبائيات فيروس الحصبة الألمانية

تحدث الحصبة الألمانية في جميع بقاع العالم وهي عادة ما تكون مرضا خفيفا من  
أمراض الطفولة , أما إذا حدثت العدوى عند سيدة في بداية حملها الأول فقد تتسبب  
في وفاة الجنين حيث ترفع معدل الإجهاض بنسبة 20% من الحالات أو الإصابة  
بالمتلازمة الخلقية للحصبة الألمانية وما ينجم عنها من عيوب عديدة ولا سيما في  
المخ والقلب والعينين والأذنين . كما أنها سبب رئيسي وراء ما يحدث من اختلال  
بصري وسمعي وتخلف عقلي في البلدان التي لم يتم مكافحة الإصابة بعدوى  
الحصبة الألمانية أو القضاء عليها.

ورغم أن عبء المتلازمة الخلقية للحصبة الألمانية يصعب تمييزه في جميع البلدان  
فيقدر أن أكثر من مئة ألف حالة تقع سنويا في البلدان النامية وحدها , وتحدث  
الأوبئة في المناطق التي لا يستخدم فيها اللقاح كل 6-9 سنوات.

حيث أن تكلفة رعاية حالات المتلازمة الخلقية للحصبة الألمانية هي تكلفة عالية  
بسبب ما ينجم عنها من عجز مستديم.

إصابة الحامل بالفيروس أول 20 أسبوع من الحمل يزيد نسبه ولادة جنين مصاب بمتلازمة الحصبة الألمانية الولادية.

حيث معدل إصابة المرأة الحامل غير الممنعة 50% من الحالات عند التعرض خلال الشهر الأول من الحمل , و 20 % من الحالات عند تعرض المرأة خلال الشهر الثاني من الحمل , و 10 % من الحالات خلال الشهر الثالث من الحمل .

الإستجابات المناعية للعدوى:

إن الإصابة الطبيعية بالحصبة الألمانية تعطي عادة مناعة طوال العمر الا انه كانت حالات هنالك حالات نادرة ثبتت بالفحوص المصلية لعودة الإصابة سواء بعد تعرض سابق للمرض أو بعد التمنيع.<sup>(9)</sup>

**كما كانت هنالك حالات لعودة المرض أثناء الحمل مما أدى للإصابة بالمتلازمة الخلقية للحصبة الألمانية لدى بعض الحوامل اللاتي اكتسبن المناعة الطبيعية بعد المرض او بعد التمنيع ولكن الخطر على الجنين كان منخفضا .**

ويمكن تحري الأضداد بعد فترة تتراوح بين 14 – 18 يوم بعد العدوى المكتسبة من الحصبة الألمانية, ومع بداية ظهور الطفح البقعي الحطاطي وترتفع معدلات الغلوبولين المناعي من النمط IgG وبعد إسبوع واحد من الإستجابة الخلطية تبدأ المناعة اللمفية المتواسطة بالخلايا والخاصة بالحصبة الألمانية ويبدو انها تستمر مدى الحياة.

ان الأضداد المكتسبة من الام يمكن ان توفر حماية من الحصبة الألمانية خلال الأشهر القليلة بعد الولادة(مناعة مكتسبة منفعلة) كما يمكنها تعديل الإستجابة المناعية للقاح الحصبة الألمانية.

في دراسة لمدة تواجد المناعة بعد التمنيع باللقاح الثلاثي وجد أن 97% من الممنعين يبقون ايجابيين للمصل لمدة تصل الى 15 عاما بعد التمنيع وبصورة عامة يعطى لقاح الحصبة الألمانية في العمر المتراوح بين 12-15 شهرا .

## 1 4 طرق السراية:

تنتقل العدوى عبر القطيرات التنفسية من الشخص المريض للشخص الطبيعي وقد تتواجد في البول والبراز وعلى الجلد وينتقل من الأم المصابة للجنين عبر المشيمة .

يكون الشخص المصاب معدي لمدة 7 أيام قبل ظهور اي أعراض ويستمر مدة 4 ايام بعد ظهور الاعراض.  
لايوجد حالات حامل للفيروس.

## 1- 5 الأعراض والمضاعفات Symptoms and complications :

يحدث التضاعف البدئي للفيروس في البلعوم الأنفي والعقد اللمفاوية الموضعية ثم ينتشر منها الى الأعضاء الداخلية والجلد عبر الدم.  
تتراوح مدة الحضانة بين 12-23 يوم بمتوسط يصل الى 18 يوم.  
وتنتشر الفيروسات في الدم خلال فتره تتراوح بين 5-7 أيام بعد التعرض للإصابة لتنتشر الى مختلف الأعضاء.  
وفي الحوامل يصيب الفيروس المشيمة والجنين في طور النمو وقد يتواجد الفيروس بعينات البلعوم الأنفي خلال الأسبوع الذي يسبق الطفح وبعد أسبوعين تاليين من ظهوره , ويحدث الإنحسار التام بعد فتره تتراوح بين 1-5 ايام ,ويمكن للرضع المصابين بالحصبة الألمانية الخلقية أن يستمر لديهم إفراز الفيروس لمدة عام او أكثر في المفرزات البلعومية وفي البول.  
الأعراض السريرية:

يتظاهر سريريا بشكلين

1 الحصبة الألمانية

2 متلازمة الحصبة الألمانية الخلقية.

## أولاً الحصبة الألمانية (حصبة الثلاث ايام)

تبدأ الأعراض البادرية بعد فتره حضانة تستمر 12\_24 يوم وهي:

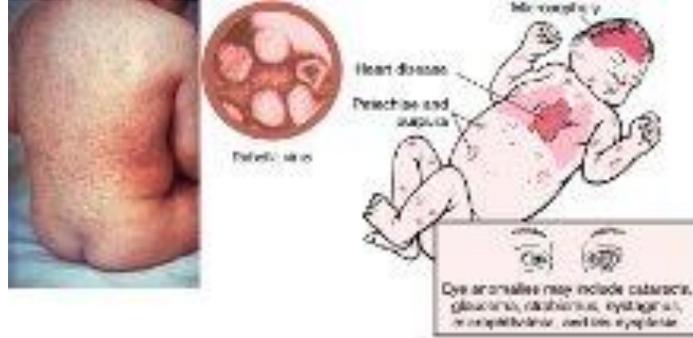
- 1 - دعت
- 2 - حمى
- 3 - قهم
- 4 - ألم راس
- 5 - إتهاب ملتحمة متوسط
- 6 - سيلان انف

ثم يتطور الطفح بعد 1-5 أيام من بدء الأعراض.  
لم يتضح سبب الطفح إنما ممكن ان يكون ناجما عن إتهاب الأوعية  
الشعرية المتواسط باليات مناعية.  
يبدأ الطفح على الوجه والجبهة ويترقى بإتجاه الأسفل ليشمل الأطراف  
يشفى خلال ثلاثة أيام بدون عقابيل حيث أن شفاء الطفح يكون بنفس  
ترتيب إنتشاره.

يكون الطفح على شكل لطاخات وحطاطات زهرية

تظهر ضخامة عقد لمفاوية خاصة خلف الإذن والرقبة.  
عدوى المرض لدى البالغين وهي أكثر شيوعا لدى النساء وتؤدي الى  
الإصابة بالتهاب المفاصل عند 5-10 % من المراهقين والبالغين وهي  
ناجمة عن المعقدات المناعية وتؤدي الى آلام مبرحة فيها تدوم الى فترة  
تتراوح بين 3-10 ايام في حين تختفي باقي الأعراض خلال أيام.  
وفقا للدراسات المصلية فان 20-50% من جميع حالات الحصبة  
الألمانية هي حالات تحت سريرية.

## ثانياً : الحصبة الألمانية الولادية:



إن الإصابة بالحصبة الألمانية الخلقية ومتلازمتها هي نتيجة الإصابة بالعدوى في الحمل المبكر أو الحمل بأسابيع قليلة، تتم العدوى من الأم الحامل غير الممنعة عبر المشيمية الى الجنين، وقد يتلو الخمج داخل الرحم إسقاط عفوي أو تحدث التشوهات الولادية حيث أن إذا حدث الإنتان خلال 0-28 يوم قبل الحمل هناك إحتمال إصابة الجنين بنسبة 43% أما إذا حدث الإنتان خلال 0-12 أسبوع بعد الحمل هناك إحتمال إصابة الجنين بنسبة 51%.

أما إذا حدث الإنتان خلال 13-26 أسبوع بعد الحمل فان هناك إحتمال إصابة الجنين بنسبة 23%.

عادة لا يتأثر الجنين في حال حدوث الإصابة بالثلث الأخير من الحمل أو خلال الأسبوع 26-40 من الحمل.

المشاكل نادراً ما تحدث إذا أصيبت الحامل بعد الأسبوع 20 من الحمل وتستمر بطرحها بعد الولادة.

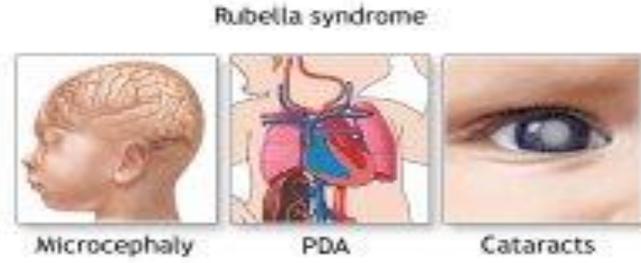
تم إكتشاف المتلازمة بعام 1941 من قبل العالم الإسترالي نورمان ميغا السترغريك.

الثالثوث العرضي للمتلازمة الحصبة الألمانية الخلقية:

1 صمم حسي (58% من المرضى)

2 تشوهات عينية خاصة (إعتلالات الشبكية ساد, صغر حجم العين  
43% من المرضى)

3 آفات قلبية ولادية خاصة تضيق الشريان الرئوي, بقاء القناة  
الشريانية سالكة (50%)



ADAM



التظاهرات الأخرى للمتلازمة تتضمن :

- اضطرابات في الطحال والكبد ونقي العظم (قد تختفي بعد هذه  
الاضطرابات بوقت قصير بعد الولادة)
- تخلف عقلي
- صغر حجم الرأس

- عيوب في العين



- نقص حجم الولادة

- فرقرية نقص الصفائح

- تكون الدم خارج النقي

- ضخامة كبد

- صغر الفك

الأطفال الذين يتعرضون للفيروس ضمن الرحم يجب متابعتهم بشكل  
حثيث خلال سنوات بعد الولادة لأنهم يتعرضون لخطر متزايد من :

- تأخر تطور

- اضطراب توحد

- انفصام شخصية

- التهاب الدرقية

- صعوبات تعلم

- السكري النمط الاول

- زرق

وقد لوحظ أيضاً تعرض الأفراد الذين أصيبوا بالمتلازمة بالتهاب

الدماغ الشامل المصلب تحت الحاد (SSPE)

يحمل الوليد الفيروس في أمكنة مختلفة مثل المفرزات الأنفية والبول

والبراز, السائل الدماغي الشوكي والعيون,النقي.

يستمر الطرح الفيروسي عدة أشهر وحتى سنة بعد الولادة وبوجود إصابة عينية يمكن عزل الفيروس في أوساط العين حتى عدة سنوات وبالتالي يكون الوليد مصدر عدوى الأشخاص المحيطين فيه. إن ظهور أي من العلامات التالية بالصدى يجب أن يحملنا على وضع الإنتان داخل الرحمي بفيروس الروبيلا بالحسبان . نقص نمو داخل الرحم والضخامة البطينية وسماكة المشيمة أو تضخمها والتكلسات الدماغية وأي دليل على خبز جيني أو شذوذ في حجم السائل الأمنيوسي. في دراسات لوحظ أن العمى يحدث إذا كانت الإصابة خلال الأسابيع الأولى من الحمل<sup>(8)</sup>.

الصمم يحدث إذا كانت الإصابة خلال الأسبوع التاسع من الحمل. تشوهات القلب إذا كانت الإصابة خلال 5-10 أسابيع من الحمل . تشوهات الأسنان إذا كانت الإصابة خلال 6-9 أسابيع من الحمل التخلف العقلي بداية الثلث الثاني من الحمل بعض التشوهات السابقة قد لا تكتشف بعد الولادة مباشرة مثل تشوهات الأسنان والتخلف العقلي والصمم قد يتأخر إكتشافها حتى عمر 2-4 سنوات<sup>(9)</sup>.

### التشخيص:

الفحص السريري ورؤية الإندفاعات المرافقة وضخامة العقد اللمفاوية الرقبية توجه نحو التشخيص ولكن لا يعتمد عليها. الفحوص المخبرية: سواء بعزل الفيروس أو بكشف الأضداد بالمصل هي الوسائل الوحيدة لتأكيد التشخيص.

عزل الفيروس يتم بزراعة من المفرزات البلعومية الأنفية أو من البول أو من السائل الدماغى الشوكي وكل عضو في الجسم ,أما عندما يشتبه بالإصابة بالحصبة الألمانية عند الحامل فإن الطريقة التشخيصية الأكثر مصداقية هي المقايسة المناعية الأنظيمية الاليزا ELISA لأضداد IgM

أما لتأكيد إصابة الجنين فيمكن إجراء PCR لكشف ال RNA الفيروسي للحصبة الألمانية داخل السائل الأمنيوسي<sup>(17)</sup>.

يحتوي مصل الرضيع المصاب ضد من نوع IgM مكتسب بشكل فاعل وضد من نوع IgG مكتسب بشكل منفعل من الأم وبعد الشهر السادس يفقد الرضيع ال IgG المكتسب عبر المشيمية وعند بلوغه السنة من العمر يكون ال IgG المكتسب بصورة فاعلة هو ضد الحصبة الألمانية المسيطر.

عندما يصاب الانسان بالحصبة الألمانية ينتج الجسم نوعين من الأضداد IgM ,IgG والذي يستمر مدى الحياه هو ال IgG أما ال IgM فيتناقص عادة خلال 6 أشهر.

### المعالجة:

لا توجد معالجة مضادة للفيروس وتكون المعالجة عرضية . أما الأطفال المولودون ومعهم متلازمه الحصبة الألمانية الولادية (CONGENITAL RUBELLA SYNDROME) CRS فيجب عزلهم , وأن يقوم على العناية بهم أشخاص تعرضوا سابقا للخمج بالحصبة الألمانية أو ممنوعين ضدها. يمكن تصحيح التشوهات القلبية جراحيا .

### الوقاية:



- ▶ تتم الوقاية بإعطاء لقاح الحصبة الألمانية لأطفال ضمن البرنامج التلقيحي لوزارة الصحة.
- ▶ تم ترخيص اللقاح في الولايات المتحدة عام 1971

وبدء إعطاء الجرعة الثانية للقاح عام 1986 .  
وتجنب التماس المباشر وخاصة النساء الحوامل سلبيات المصل مع  
مفرزات الأشخاص الذين يحتمل أن يطرحوا الفيروس في مفرزاتهم  
ولاسيما الأطفال المصابين بالحصبة الألمانية.

لن يغير اللقاح المضاد للحصبة الألمانية للبالغين من آليات إنتقال الفيروس  
في حين القصور في إجراءات تمنيع الأطفال قد يؤدي الى زيادة حالات  
الإستعداد للإصابة بين النساء في سن الإنجاب وبالتالي إرتفاع خطر  
الإصابة بالمتلازمة الخلقية للحصبة الألمانية.

تندر الإحصاءات التي يعول عليها حول المتلازمة الخلقية للحصبة  
الألمانية في البلدان النامية على أن معدلات وقوع المتلازمة قبل إدخال  
القاح في البلدان المتقدمة والنامية على حد سواء كانت متباينة أثناء فترات  
توطن المرض وتراوحت بين 0,1-0,2 لكل ألف مولود حي وتقاربت  
المعدلات الوبائية بين 1-4 ألف مولود حي بدون إختلافات ملحوظة بين  
البلدان الصناعية والبلدان النامية. وإن إجراء ترصد سيرولوجي طولاني  
من شأنه أن يؤدي الى رصد البرنامج التمنيعي ولا سيما اذا أخذت العينات  
من النساء في سن النشاط التناسلي وقبل حدوث الحمل وهذا الرصد يمكنه  
أن يوفر معطيات لتحديد التعديلات الضرورية واللازمة للإستراتيجية  
التمنيعية<sup>(12)</sup>

إن الهدف الأساسي من التمنيع هو الوقاية من الإصابة بالعدوى الخلقية  
للحصبة الألمانية ويوصى باتباع أسلوبين :

- 1- الإقتصار على الوقاية من المتلازمة الخلقية للحصبة الألمانية وذلك  
بتمنيع المراهقات و/ أو السيدات في سن الإنجاب.
- 2- التخلص من الحصبة الألمانية ومتلازمتها الخلقية من خلال التمنيع  
العالمي للرضع وصغار الأطفال (مع أو بدون الحملات المجموعية).

إن اللقاحات المضادة للحصبة الألمانية المصرح بها والمتداولة دولياً في الوقت الحالي تتركز على ذراري الفيروس الحي المضعف RA27\3 كما تتوافر في الصين واليابان ذراري أخرى من اللقاح المضعف ولقد تم تمرير اللقاحات خلال الخلايا الصبغية البشرية وثبتت فعاليتها ومأمونيتها. لمحمة سريعة عن لقاح الحصبة الألمانية :



لقاح الحصبة الألمانية عبارة عن سلالة حية مضعفة تستخدم منذ أكثر من 40 عام حيث تم ترخيص اللقاح في الولايات المتحدة الأمريكية عام 1971 وبدء إعطاء الجرعة الثانية للقاح عام 1989 ويعطي اللقاح مناعة طويلة الأمد حتى 10 سنوات ويقوى بجرعة داعمة بينما يعطي الإنتان الطبيعي مناعة ضد المرض مدى الحياة. وتتوافر لقاحات الحصبة الألمانية إما في صيغة أحادية التكافؤ (لقاح موجه الى مرض واحد حصراً) أو في توليفات وهي الأكثر شيوعاً تقترن بلقاحات أخرى , كاللقاحات المضادة للحصبة والنكاف أو لقاحات الحصبة و النكاف والحمق<sup>(20)</sup> . يعطى لقاح الMMR بمقدار 0,5 ملم عن طريق الحقن تحت الجلد أو عن طريق الحقن العضلي.



وتقسم عموماً ردود الفعل السلبية اللاحقة للتطعيم بطابع الاعتدال وقد تشمل الشعور بالألم واحمرار مكان الوخز والإصابة بحمى منخفضة وظهور طفح جلدي وألم في العضلات. ولم تسفر حملات التحصين الشاملة في إقليم الأمريكتين التي غطت أكثر من 250 مليون مراهق وبالغ عن تشخيص أية ردود فعل سلبية خطيرة ناجمة عن اللقاح.

اللقاح الذي سيعطى خلال الزيارة Vaccine	عمر الطفل Child Age	الزيارة Visit Number
ب ث ج (السل) + التهاب الكبد B BCG+ Hepatitis B	منذ الولادة At birth	الأولى First
(دفتريا- كزاز - سعال ديكى- التهاب الكبد B- المستدمية النزلية) + شلل عضلي ١ (Diphtheria- Tetanus- Pertusis- Hemophilus Influenza- Hepatitis B)+ parenteral Polio 1	بداية الشهر الثالث Beginning of 3rd month	الثانية Second
(دفتريا - كزاز - سعال ديكى- المستدمية النزلية) + شلل عضلي ٢ (Diphtheria- Tetanus- Pertusis- Hemophilus Influenza)+ IM Polio 2	بداية الشهر الخامس Beginning of 5th month	الثالثة Third
(دفتريا- كزاز - سعال ديكى- التهاب الكبد B- المستدمية النزلية) + شلل فموي ١ (Diphtheria- Tetanus- Pertusis- Hemophilus Influenza- Hepatitis B)+ oral Polio 1	بداية الشهر السابع Beginning of 7th month	الرابعة Fourth
MMR1 + شلل فموي ٢ + فيتامين أ MMR 1+ oral Polio 2+ Vit A	بعمر السنة One year	الخامسة Fifth
MMR2 + (دفتريا- كزاز - سعال ديكى- المستدمية النزلية) + شلل فموي داعمة + فيتامين أ MMR 2 +(Diphtheria -Tetanus- Pertusis- Hemophilus Influenza)+ booster oral Polio+ Vit A	بعمر ١٨ شهر 18 months	السادسة sixth

بصورة عامة يعطى لقاح الحصبة الألمانية في العمر المتراوح بين  
12- 15 شهراً كما يمكن أن يتلقاه الأطفال من عمر تسعة أشهر  
وتعطى الجرعة الثانية بعمر 5- 6 سنوات

كما أن يمكن للأطفال الأكبر سناً  
تلقى اللقاح إضافة إلى المراهقين والطلبة ومن يقومون بالعناية  
بالأطفال ,والعاملين في الخدمات الرعاية الصحية  
والعسكريين والبالغين من الرجال ممن يتصلون بالنساء في سن  
الإنجاب, ويجب تجنب إعطاء اللقاح أثناء الحمل بسبب ما يحدثه نظرياً  
من خطر ماسخ على أن هذا الخطر لم يثبت من أي وقت مضى ,ولم  
تحدث أي حالة من حالات المتلازمة الخلقية للحصبة الألمانية  
( Congenital rubella syndrome ) بين ألف سيدة حامل تلقت  
اللقاح بصورة غير متعمدة في بداية حملهن ولذا فلا داعي الى تحرى

الحمل قبل التمنيع ,وفي حال التخطيط للحمل يجب ترك فاصل زمني لمدة شهر واحد بين تلقي اللقاح والحمل<sup>(10)</sup> .

ان التمنيع بلقاح الحصبة الألمانية إذا ما أعطي أثناء الحمل لا يعتبر سببا للإجهاض<sup>(11)</sup> .

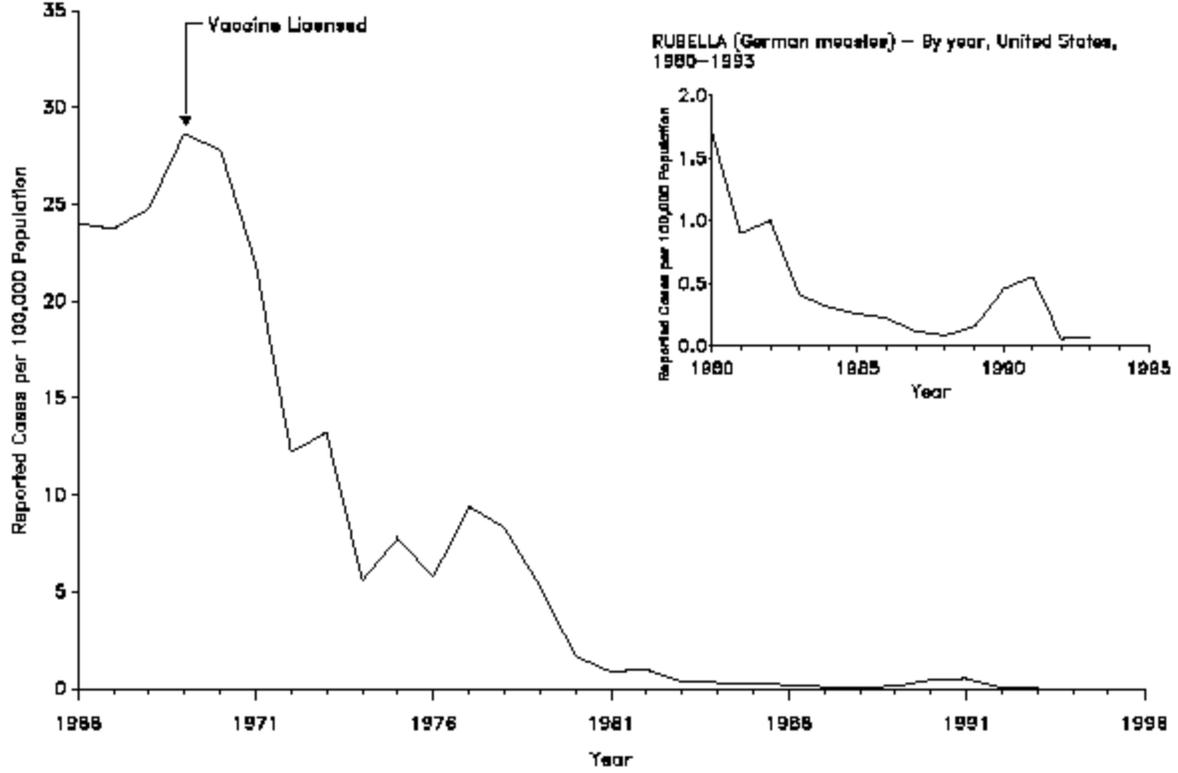
يمنع إعطاء اللقاح لمن يعانون من العوز المناعي ومن يخضعون للمعالجة من إصابتهم بالأورام والكتبت المناعي وقد تتداخل أضداد الحصبة الألمانية الموجودة في مشتقات الدم مع الأضداد الخاصة بلقاح الحصبة لذلك يجب على من يتلقون مشتقات الدم أن ينتظروا ثلاثة أشهر على الأقل قبل التمنيع وإذا أمكن يجب تجنب مشتقات الدم لمدة أسبوعين بعد التمنيع .

لا يوجد أي خطر من تمنيع من تم تمنيعهم باللقاح من قبل ولا ضرورة لإجراء فحص مصلي قبل التمنيع.

وعلى الرغم من الاهتمام الذي أثير حول تسبب تمنيع النساء البالغات بلقاح الحصبة الألمانية في الإصابة بالالتهاب المفصلي المزمن إلا أن عددا كبيرا من الدراسات الوبائية لم تؤكد دور اللقاح في حدوث أي أمراض مزمنة في المفاصل<sup>(17)</sup> .

توصى منظمة الصحة العالمية بضرورة أن تنظر جميع البلدان التي لم تأخذ بعد بلقاح الحصبة الألمانية بضرورة استخدامه ضمن البرامج الراسخة للتطعيم عندها.

## RUBELLA (German measles) — by year, United States, 1966–1993



وفي نيسان أطلقت مبادرة استئصال للحصبة المعروفة الآن باسم

- مبادرة استئصال الحصبة والحصبة الألمانية). خطة استراتيجية عالمية  
لاستئصال هذين المرضين تغطي الفترة بين 2012 و2020 وهي  
خطة تضم أهدافا عالمية جديدة بشأن عامي 2015 و2020 وهي:  
1 تقليل الوفيات الناجمة عن الحصبة في العالم بنسبة لا تقل عن  
95% مقارنة بمستوياتها عام 2000  
2 رصد المرض باستخدام وسائل رصد فعالة.  
3 إجراء ما يلزم من بحوث وتحسين وسائل التطعيم ضد المرض  
وتشخيصه.

## ثانيا : القسم العملي:

### خلفية البحث وأهميته:

إن فيروس الحصبة الألمانية هو من أكثر مسببات العدوى الخلقية شيوعا ويحدث في جميع بقاع العالم وعادة ما تكون مرضاً خفيفاً من أمراض الطفولة أما إذا حدثت العدوى في بدايات الحمل فقد تسبب في وفاة الجنين حيث ترفع معدل الإجهاض بنسبه 20% أو الإصابة بالمتلازمة الخلقية للحصبة الألمانية ما ينجم منها من عيوب عديدة ولاسيما في المخ والقلب والعينين والأذنين بالإضافة إلى الإصابة بالعقائيل طويلة الأمد التي تضمن التوحد والإصابة بالسكري نمط 1 والتهاب الدرقية.

تسلط هذه الدراسة الضوء على دراسة الحالة المناعية لأضداد الحصبة الألمانية من نمط ال IgG لدى الفتيات ضمن سن النشاط التناسلي قبل حدوث الحمل , وإجراء الإختبارات المخبرية أيضاً , حيث أن الفتيات التي تظهر الإختبارات أنهن غير ممنعات بشكل كاف واقعات تحت خطورة الإصابة بالحصبة الألمانية وبالتالي إصابة أجنثهم في حال حدوث حمل بالمتلازمة الخلقية للحصبة الألمانية وبالتالي يجب أن يتلقين التوجيهات والتدابير الوقائية اللازمة لتجنب العدوى .

## أهداف البحث

دراسة الحالة المصلية للفتيات ضمن سن النشاط التناسلي (فتيات مدرسة التمريض ) في مدينة دمشق تجاه فيروس الحصبة الألمانية, أي تحديد نسبة اللواتي يبدين سلبية لأضداد الفيروس (غير الممنعات) ونسبة اللواتي يبدين إيجابية لأضداد الفيروس واتخاذ الاجراءات الوقائية المناسبة بما فيها اللقاح عند الطالبات الغير ممنعات بشكل كاف.

### تصميم الدراسة :

هذا البحث يمثل دراسة قطعية عرضية لدراسة نسب التمتع ضد الفيروس الحصبة الألمانية في عينة من جمهرة الفتيات في سن النشاط التناسلي لمدرسة التمريض بدمشق .

### مجموعة الدراسة

شملت الدراسة 180 طالبة من طالبات مدرسة التمريض بسن النشاط التناسلي .

فترة الدراسة من تشرين الأول 2014 إلى تشرين الأول 2015

### الإعتبارات الأخلاقية

نضمن من هذا البحث احترام خصوصيات المرضى والسرية ولما كان هذا البحث يندرج ضمن الدراسات الوصفية فإنه لا يحمل خطورة على المشاركات فيه فهو ليس دراسة تجريبية , وعلى العكس فهو يقدم خدمة لهن بتحديد الحالة المناعية لديهن لأضداد الحصبة وبالتالي حمايتهن وحماية أجنثهم مستقبلاً من الإصابة بالمرض.

وفي الملاحق يأتي نموذج عن الموافقة المستنيرة والإستبيان التي  
اعتمد لتعبئته من قبل الفتيات المشاركات.

### **خطة العمل :**

يتم شرح الدراسة للطالبة وأخذ موافقتها على الدخول مع ضمان  
سرية المعلومات , تحضر استبيانات لتملأها الطالبات المشمولات  
بالدراسة . (يرفق الاستبيان لاحقا بقسم الملاحق)

### **العمل المخبري:**

تؤخذ العينات (دم كامل على أنبوب جاف ليتم تحضير المصل)



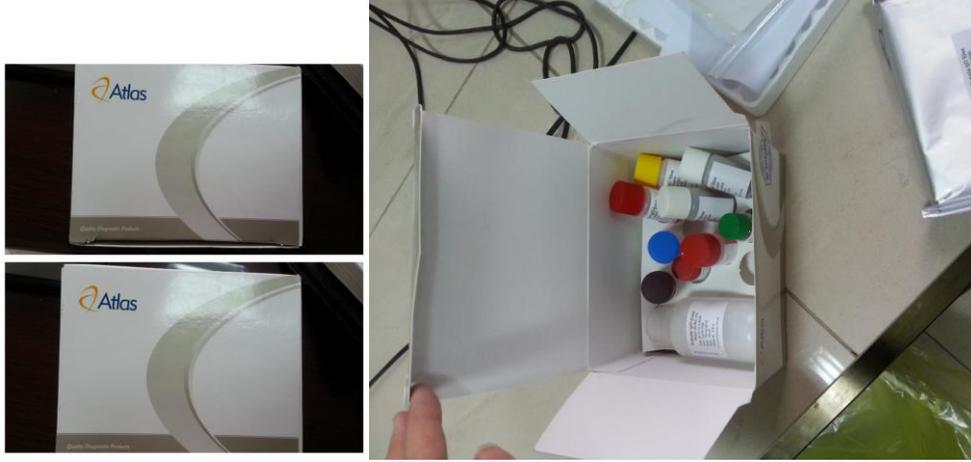
تنقل العينات للحصول على المصل



تجمد المصول المجموعة بدرجة حرارة (-20) مئوية إلى يتم  
الانتهاء من جمع العينات.  
حيث تم العمل عليها لاحقاً على جهاز الإليزا الآلي في مشفى  
المواساة (جهاز chem. Well أميركي الصنع, ينجز اختبارات  
الكيمياء والإليزا مفتوح الكواشف, آلي كامل) الأجهزة خضعت  
للمعايرة والكونترول ضمن العمل  
المخبري.



تم التحري عن أضداد الحصبة الألمانية بواسطة كيت كاشف  
لأضداد الحصبة الألمانية نمط IgG (بريطاني الصنع شركة  
(ATLAS



أخيراً نقوم بتصميم النتائج وتحليلها بالطرق الأحصائية.

## المواد والطرائق

بعض التعريفات العملية:

### THE ENZYME LINKED IMMUNSORBENT ) ELISA (ASSAY

وهي من الطرق المخبرية المعتمدة لمعايرة نمط أضداد الفيروس  
الحصبة الألمانية IgG

حيث نقوم بالتحري عن الأضداد النوعية في مصل المريض  
الموجهة تجاه المستضد الفيروسي , و في هذه الدراسة نعتمد نمط  
طريقة الاليزا غير المباشرة حيث تكون المستضدات الهدفية مثبتة  
على قعر آبار الإختبار, يضاف إليها مصل المريض وتحضن معه  
ثم تغسل وتحضن مع مصل يحوى أضداد لأضداد البشرية  
المرتبطة بالأنزيم , ثم تغسل ثم نضيف الركيزة التي يعمل عليها

الأنزيم والتي تتحول بفعله (إن كان موجوداً وذلك في العينات الإيجابية) إلى مادة أخرى ذات لون وعندما يحدث تحول كامل باللون نضيف سائل الإيقاف ثم نقرأ الامتصاصية لكل عينة حيث تقاس درجة اللون بمقياس الطيف الضوئي , ويتناسب شدة اللون طرداً مع تركيز الأنزيم وبالتالي طرداً مع تركيز الأضداد النوعية الموجودة في مصل المريض )

### تعريف بالعتائد المستخدمة للاختبارات

#### عتيدة الكشف عن RV IgG من شركة الاطلس الطبية.

المبدأ: هذا الإختبار مبنى على طريقة مقاييسية مناعية أنزيمية حيث يستخدم بيروكسيداز فحل الخيل (HRP) كأنزيم مقترن مع أضداد خلال الحضان الأول ترتبط أضداد الحصبة الألمانية إذا وجدت ضمن العينة إلى مستضدات RV التي تغطي سطح الآبار ثم بدورة الغسيل يتم طرح كل المواد الأخرى غير المرتبطة ثم في مرحلة الحضان التالية سيرتبط ضد آخر ( هو ضد الغلوبينات البشرية IgG المقترن بالبيروكسيداز) بمعقد مستضد ضد RV وبعد عدة دورات لاحقة من الغسيل , يضاف إلى الآبار محلول لالون له مولد للون (تتراميل بنزيدين ) TMB هو محلول الركيزة التي يعمل عليها أنزيم البيروكسيداز ويقوم بقلبها إلى معقد ذي لون, سيتم إيقاف تطور اللون بواسطة إضافة حمض الكبريت stop solution, يتم قياس الكثافة الضوئية بواسطة مقياس الطيف الضوئي عند طول موجة 450-620nm وهذه الكثافة تتناسب طرداً مع تركيز antiRV IgG في العينات.

## الكواشف:

صلاحية المواد بعد الفتح شهران بحدود درجة حرارة 2-8 درجة مئوية.

- 1 - صفيحة الآبار المطلية (coated micro plate) الحفظ بدرجة حرارة 2-8 درجة مئوية ضمن الكيس المرفق مغلفا بشكل جيد.
- 2 - الأنزيم المقترن أنزيم البيروكسيداز الخيلية جاهز للإستخدام.
- 3 - الكونترول السلبي جاهز للإستخدام .
- 4 - الكونترول الإيجابي جاهز للإستخدام.
- 5 - محلول الغسيل المركز (washing solution) يمدد بالماء المقطر 1:20 صالح بعد التمديد 30 يوم بدرجة حرارة 2-8 درجة مئوية. (إذا كان فيه بلورات غير ذائبة نعيد تعليقه ونضعه بدرجة حرارة 37 لعدة دقائق فتذوب).
- 6 - الركيزة A هيدروجين بيروكسيد
- 7 - الركيزة B مولد اللون TMB جاهز للإستخدام
- 8 - ممدد العينات المركز جاهز للإستخدام
- 9 - لاصق وأكياس نايلون.

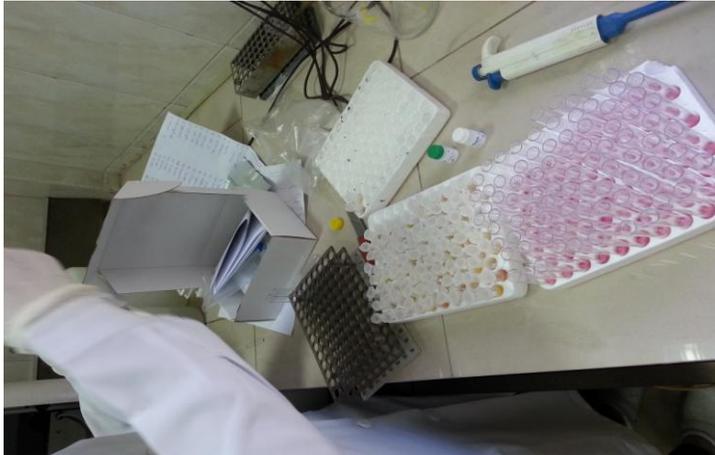
## شروط العينة:

- تجنب العينات الكيلوسية والمنحلة
- عينات الدم المجموعة على أنابيب EDTA والهيبارين أو الاوكسالات قد تؤثر على طريقة المقاييسية ويفضل تجنب استخدام هذه الأنابيب وجمع العينات على أنابيب جافة.

- حفظ العينات بحرارة 2-8 درجة مئوية لمدة أسبوع وبدرجة حرارة -20 درجة مئوية لمدة اكثر من ذلك.
- تمديد العينة حيث نأخذ 10 ميكروليتر من العينة مع 100 ميكروليتر من ممدد العينات.

### مراحل الإختبار:

1. تدفئة الكواشف والعينات بحرارة الغرفة.
2. مزج العينات بواسطة القلب.
3. يترك بئر للبلانك وثلاثة آبار للكونترول السلبي واثنان للكونترول الإيجابي حيث يضاف 100 ميكروليتر من كل سائل للآبار المخصصة بالترتيب.
4. يوزع 100 ميكروليتر من sample diluents في الآبار المخصصة مع 10 ميكروليتر مصل من العينات, يرج لمدة 30 ثانية ثم يغطى بالاصق ويحضان بحرارة 37 درجة مئوية لمدة 45 دقيقة.



5. غسل كل بئر ب 350 ميكروليتر من محلول الغسيل المدد 6 مرات ثم تفريغ الآبار بشكل كامل.
6. إضافة 100 ميكروليتر من الانزيم مقترن Enzyme conjugate إلى الآبار المخصصة ما عدا البلانك.

7. تغطية صفيحة الآبار بالاصق وحضن بدرجة حرارة 37 درجة مئوية لمدة 45 دقيقة.
8. غسيل 6 مرات ب 350 ميكرو ليتر من محلول الغسيل.
9. يضاف 50 ميكروليتر من ركيزة A ثم 50 ميكروليتر من ركيزة B لكل من الآبار المخصصة مع البلانك.
10. يمزج ل 15 ثانية ويحضن بدرجة حرارة 37 بالظلام لمدة 10 دقائق.
11. يضاف 50 ميكروليتر من سائل الإيقاف Stop solution لكل من الآبار المخصصة مع البئر الحاوي على البلانك ويمزج بشكل جيد وهذا المزج ضروري جدا للتأكد من تحول اللون من الأزرق إلى الأصفر بشكل كامل.
12. قراءة الامتصاصية خلال 30 دقيقة على طول موجة 450 نانو متر ل620 نانو متر .

#### تفسير النتائج:

تؤخذ بالاعتبار الكثافات الضوئية للكونترولات السلبية والإيجابية والقيمة الفاصلة.

تقارن امتصاصية العينات بامتصاصية الكونترولات.

1. القيم التي هي دون امتصاصية القيمة الفاصلة **سلبية**.

2. القيم التي هي فوق امتصاصية القيمة الفاصلة **إيجابية**.

#### معايير المصادقية:

يجب تحقق القيم التالية:

الكثافة الضوئية للكونترول السلبي  $0,1 \geq$   
الكثافة الضوئية للكونترول الإيجابي  $0,7 \leq$   
حساب قيمة الحد الفاصل يتم عن طريق المعادلة  
التالية

$0,1 +$  mean absorbance of negative  
control replicates

وحسب الدراسة ونتائجها يكون قيمة الحد الفاصل  
:cut off

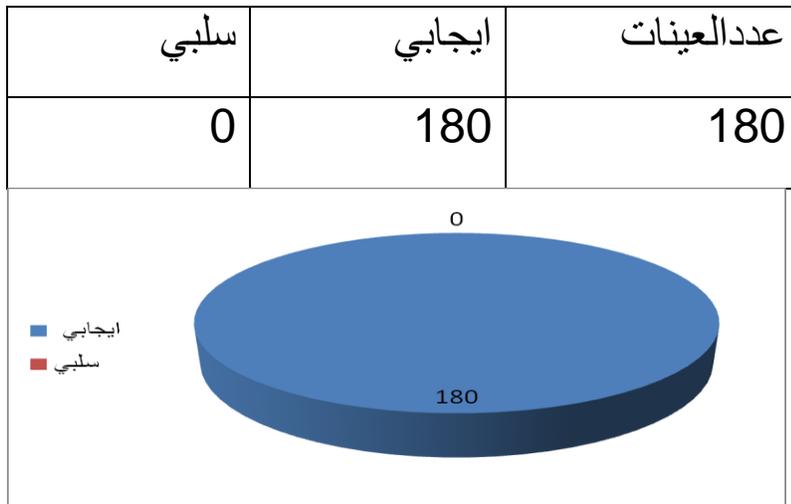
$$0,1 + 0,03=0,103$$

والقيم الأعلى من cut off إيجابية والأقل منه  
سلبية .

الحساسية: حساسية الاختبار 98,21%

النوعية: نوعية الاختبار 94,2%

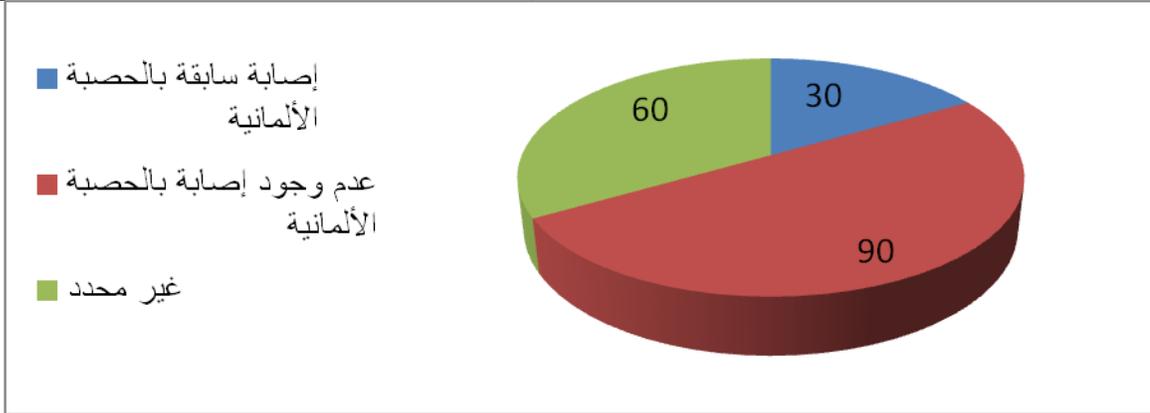
### عرض النتائج:



## دراسة النتائج:

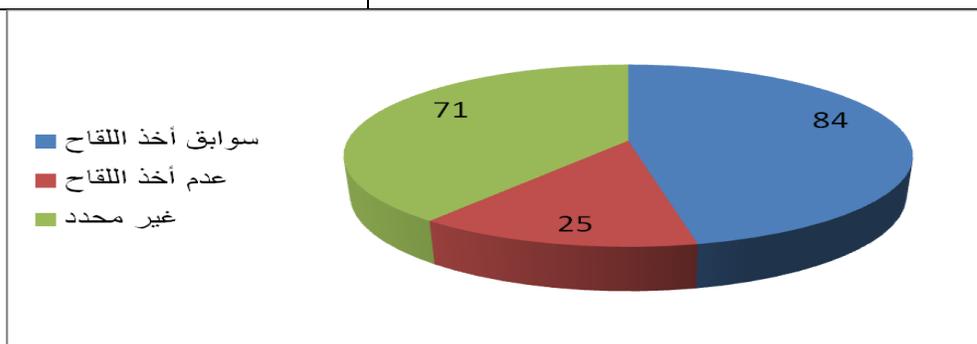
تراوحت أعمار الطالبات بين 19-25 سنة (متوسط العمر  $20 \pm 1,24$ )  
توزع المشاركات حسب إصابة سابقاً بالحصبة الألمانية أو عدم الإصابة.

30	إصابة سابقة بالحصبة الألمانية
90	عدم وجود إصابة بالحصبة الألمانية
60	غير محدد



توزع المشاركات حسب أخذ سابق للقاح الحصبة الألمانية أو عدم أخذه.

84	سوابق أخذ اللقاح
25	عدم أخذ اللقاح



### مناقشة النتائج:

تبين من الدراسة التي أجريت على 180 طالبة من طالبات مدرسة التمريض أن نسبة الإيجابية 100% وهي نسبة تدل على مناعة جيدة اكتسبت لدى الطالبات من أخذ لقاح MMR أو تعرض سابق للمرض (لا يمكن أن نكون دقيقين بسبب عدم توافر معلومات دقيقة من قبل المشتركات لأن الإصابة بالمرض قد تحدث بسن الطفولة وصعوبة تذكره وعدم القدرة للرجوع إلى بطاقات التلقيح الوطني الخاصة بهن) ورغم إيجابية الأضداد عند جمهرة من الطالبات (مجموعة الدراسة) يفضل وضع برنامج تثقيفي للطالبات لشرح موجز عن المرض وخطورته عند المرأة الحامل سلبية الأضداد وذلك بأخذ لقاح للحصول على مناعة واقية تزيد عن 95% وهي مماثلة لتلك المكتسبة من الإصابة بالعدوى طبيعياً حيث أظهرت دراسة عن مدة تواجد المناعة بعد التمنيع حيث وجد أن 97% من الممنعين ايجابيين المصل لمدة قد تصل إلى 15 عام بعد التمنيع. وفيما يأتي مقارنة نتائج بنتائج دراسات مشابهة في دول محيطة وقريبة وأخرى بعيدة:

1. في دراسة الدكتورة عبير الكفري في جامعة دمشق والمنشورة بمجلة المجلس العربي للاختصاصات عام 2015 في التحري عن أضداد الحصبة الألمانية

- لدى طالبات الجامعة العربية الدولية بلغت نسبة الايجابية 96,5% ونسبة العينات السلبية 1,5%.(20)
2. في دراسة سورية للدكتورة براء شحادة والمنشورة بالمجلة العربية السعودية عام 2010 أجريت عند طالبات جامعة القلمون الخاصة بسوريا بلغت نسبة الايجابية 86,6%.(21)
3. في دراسة مغربية للدكتور كادي بلوم عند نساء بعمر 15-35 عام أجريت عام 2007 بلغت نسبة الإيجابية 83,2%.(22)
4. دراسة أردنية للدكتور جارور الهجيانة الباليبيسي عام 2007 بلغت النسبة 85,3%.(23)
5. في دراسة سودانية للباحث آدم مكاوي كنعان أجريت في الخرطوم بين عامي 2008 و2009 عند سيدات حوامل في الخرطوم بلغت نسبة الإيجابية 95%.(24)
- أما الدراسات العالمية فقد عثرنا على دراسة اسبانية أجريت عام 2011 بلغت فيها نسبة الإيجابية 95%.(25)
- وفي دراسة يابانية وجد أن إيجابية أضداد IgG قد تجاوزت ال 90% لدى العاملين في مجال الرعاية الطبية.(26)
- وفي دراسة يابانية أخرى أجريت عام 2012 عن جدوى لقاح الحصبة الألمانية لدى طالبات جامعيات حيث اعطين جرعتين من اللقاح كانت نسبة إيجابية أضداد IgG حوالي 95% وبالتالي جرعتين من اللقاح كافية لإعطاء مناعة من المرض.(27)
- وفي دراسة أجريت في تركيا عام 2007 بلغت نسبة إيجابية أضداد IgG للحصبة الألمانية 94%.(30) ودراسه مماثلة أجريت بالهند عام 2010 بلغت إيجابية الأضداد 93%.(28)
- فيما يلي نلخص نتائج الدراسات بجدول

الدراسة	عدد العينات	نسبة إيجابية أضداد IgG الحصبة الألمانية
دراستنا	180	%100
دراسة دكتورة عبير جامعة دمشق	205	%96,5
دراسة جامعة القلمون 2010	300	%86,6
دراسة مغربية 2007	350	%83,2
دراسة سودانية عام 2007 و 2009	400	%95
دراسة إسبانية 2011	420	%95
دراسة يابانية 2010_2007	500	%90
دراسة تركية 2007	450	%94

### الاستنتاج:

يلاحظ في جميع هذه الدراسات العربية والعالمية ومن خلال دراستنا أن هناك تمنيع جيد تجاه فيروس الحصبة الألمانية ويوجد توعية صحية جيدة وأن اللقاح يعطي فعالية جيدة ومناعة مناسبة واقية طويلة المدى .

## التوصيات:

نوصي من خلال هذا البحث أن يستمر إعطاء لقاح MMR حيث لوحظ أنه لقاح ناجح وفعال في الوقاية من الحصبة الألمانية

## ثالثاً : الملاحق:

1 الاستبيان :

			الاسم
			العمر
			المهنة
سكن ضمن المدينة			العنوان
سكن ضمن الريف			
		غير متزوجة	الحالة العائلية
غير حامل	حامل	متزوجة	
			سوابق مرضية
			سوابق الإصابة بالحصبة الألمانية
			سوابق أخذ لقاح الحصبة الألمانية

## صورة الموافقة المستنيرة

أنا الدكتورة نور سقباني و أقوم ببحث علمي طبي لصالح كلية الطب البشري.  
لقد تم اختيارك للدخول في دراسة أعدتها لتحري أضداد الحصبة الألمانية  
الغرض من هذه الدراسة تحديد الحالة المناعية لدى طالبات مدرسة التمريض ضمن  
سن النشاط التناسلي تجاه فيروس الحصبة الألمانية , أي تحديد نسبة اللواتي يبدين  
سلبية لأضداد الفيروس (غير الممنعات) ونسبة اللواتي يبدين إيجابية لأضداد الفيروس  
واتخاذ الاجراءات الوقائية المناسبة بما فيها اللقاح عند الطالبات الغير ممنعات بشكل  
كاف

عنوان البحث هو:

**(التحري عن أضداد الحصبة الألمانية من نمط لدى طالبات مدرسة التمريض جامعة دمشق )**  
و الآن فإن دخولك في الدراسة طوعي تماما و لن تتأثر رعايتك الصحية بذلك و جميع المعلومات التي  
ستعطينا إياها ستكون يضرية تماماً. نحن نستخدم هذه المعلومات بدون اسم مع تلك التي نحصل عليها من  
العديد من المشاركين الآخرين.

التاريخ:

التوقيع:

## رابعاً- المراجع:

### 1-الكتب المرجعية:

1 علم الجراثيم والفيروسات الطبي (البنبي - عرفات - السحار) 2005

2 Kumar & Clark's Clinical Medicine - Seventh Edition 2009

### 2-الدراسات المنشورة في المجلات والمواقع الطبية المحكمة

1\_Brenzel L et al. Disease control priorities in developing countries. In: Cairns KL et al, eds. Vaccinepreventable diseases. Washington, DC, The International Bank for Reconstruction and Development/The

2-World Bank, 2006:389-411 Module 7: measles update 2009. Geneva, World Health Organization, 2009 (The Immunological

3-basis for immunization series). (Also available from . Department of Virology, University of Helsinki, Haartmaninkatu 3, SF-00290, Helsinki, Finland

4- Department of Bacteriology and Immunology, University of Helsinki, Haartmaninkatu 3, SF-00290, Helsinki, Finland

5- Megyeri K, Berencsi K, Halazonetis TD et al. (June 1999). "Involvement of a p53-dependent pathway in rubella virus-induced apoptosis". *Virology* **259** (1): 74-84

6- ^ Chen MH, Icenogle JP (April 2004). "Rubella virus capsid protein modulates viral genome replication and virus infectivity". *Journal of*

*Virology* **78** (8): 4314–22. doi:[10.1128/jvi.78.8.4314-4322.2004](https://doi.org/10.1128/jvi.78.8.4314-4322.2004). PMC [374250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/374250/). PMID [15047844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15047844/).

7- Beatch MD, Everitt JC, Law LJ, Hobman TC (August 2005). "Interactions between rubella virus capsid and host protein p32 are important for virus replication". *J. Virol.* **79** (16): 10807–20. doi:[10.1128/JVI.79.16.10807-10820.2005](https://doi.org/10.1128/JVI.79.16.10807-10820.2005). PMC [1182682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1182682/). PMID [16051872](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16051872/).

8- Beatch MD, Hobman TC (June 2000). "Rubella virus capsid associates with host cell protein p32 and localizes to mitochondria". *J. Virol.* **74** (12): 5569–76. doi:[10.1128/JVI.74.12.5569-5576.2000](https://doi.org/10.1128/JVI.74.12.5569-5576.2000). PMC [112044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/112044/). PMID [10823864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10823864/).

9- "Standardization of the nomenclature for genetic characteristics of wild-type rubella viruses" (PDF). *Wkly Epidemiol Rec* **80** (14): 126–132. 2005. PMID [15850226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15850226/)."

10. Atkinson, William (2011). [\*Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases\*](#) (12 ed.). Public Health Foundation. pp. 301–323. ISBN [9780983263135](https://www.isbn-international.org/product/9780983263135). Retrieved Mar 2015.

11. Megyeri K, Berencsi K, Halazonetis TD et al. (June 1999). "Involvement of a p53-dependent pathway in rubella virus-induced apoptosis". *Virology* **259** (1): 74–84. doi:[10.1006/viro.1999.9757](https://doi.org/10.1006/viro.1999.9757). PMID [10364491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10364491/).

12. Sudharshan S, Ganesh SK, Biswas J (2010). "Current approach in the diagnosis and management of posterior uveitis". *Indian J Ophthalmol* **58** (1): 29. doi:[10.4103/0301-4738.58470](https://doi.org/10.4103/0301-4738.58470). ISSN [0301-4738](https://www.isn-international.org/product/0301-4738). PMID [20029144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20029144/).

13. "Congenital rubella syndrome | Sense". [www.sense.org.uk](http://www.sense.org.uk). Retrieved 2015-07-30.

14. Oster ME, Riehle-Colarusso T, Correa A (January 2010). "An update on cardiovascular malformations in congenital rubella syndrome". *Clin Mol Teratol.* **88** (1): 1–8. doi:[10.1002/bdra.20621](https://doi.org/10.1002/bdra.20621). PMID [19697432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19697432/).

15. Muhle, R; Trentacoste, SV; [Rapin, I](#) (May 2004). "[The genetics of autism.](#)". *Pediatrics* **113** (5): e472–86. [doi:10.1542/peds.113.5.e472](#). [PMID 15121991](#).
16. Brown, A. S (9 February 2006). "[Prenatal Infection as a Risk Factor for Schizophrenia](#)". *Schizophrenia Bulletin* **32** (2): 200–202. [doi:10.1093/schbul/sbj052](#). [PMC 2632220](#). [PMID 16469941](#).
17. Forrest, JillM.; Menser, MargaretA.; Burgess, J. A. (1971-08-14). "[HIGH FREQUENCY OF DIABETES MELLITUS IN YOUNG ADULTS WITH CONGENITAL RUBELLA](#)". *The Lancet*. Originally published as Volume 2, Issue 7720 **298** (7720): 332–334. [doi:10.1016/S0140-6736\(71\)90057-2](#).
18. "[Rubella vaccines: WHO position paper.](#)" KLLL-----09(PDF). *Wkly Epidemiol Rec* **86** (29): 301–16. 15 July 2011. [PMID 21766537](#).
19. Document WHO/VSQ/ GEN/ 96.02 available from the VAB documentation centre, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland.
20. *Santis M, Cavaliere AF, Straface G, et al. Rubella infection in pregnancy. Reprod Toxicol 2006;21(4):390-8.*
12. *Plotkin SA. Rubella eradication. Vaccine 2001;19*
21. *Barah F, Chehada AG. Prevalence of rubella IgG antiodies among Syrian females of childbearing age. Saudi Med J 2010 Jan;31(1):78-81.*
22. *Caidi H, Bloom S, Azilmaat M, et al. Rubella seroprevalence among women aged 15-39 years in Morocco. East Mediterr Health J 2009 May-Jun;15(3):526-31.*
23. *Jarour N, Hayajneh WA, Balbeesi A, et al. Seroprevalence of rubella among Jordanian women of childbearing age. Vaccine 2007 May 4;25(18):3615-8.*
24. *Adam O, Makkawi T, Kannan A, et al. Seroprevalence of rubella among pregnant women in Khartoum state, Sudan. East Mediterr Health J 2013 Sep;19(9):812-5.*

25. Hernández Díaz R, Rodrigo Val MP, Misiego Peral A, et al. Seroepidemiologic study of rubella in childbearing women in Aragon, Spain (2003-2007). *Gac Sanit* 2011 Jan-Feb;25(1):20-2.
26. Kimura T, Tsunekawa K, Ogiwara T, et al. Seroprevalence of measles- and mumps-specific immunoglobulin G among Japanese healthcare students increased during 2007-2012. *Jpn J Infect Dis* 2013;66(5):411-5.
27. Takeuchi J, Goto M, Kawamura T, et al. Influence of vaccination dose and clinico-demographical factors on antibody titers against measles, rubella, mumps, and varicella-zoster viruses among university students in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2013;66(6):497-502.
28. Ocak S, Zeteroglu S, Ozer C, et al. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in southern Turkey. *Scand J Infect Dis* 2007;39(3):231-4.
29. Koksaldi-Motor V, Evirgen O, Azaroglu I, et al. Prevalence of toxoplasmosis, cytomegalovirus and rubella IgG antibodies in Hatay women and children. *West Indian Med J* 2012 Mar;61(2):154-7.