

Tıbbi Viroloji Notları



Rubella Virus (Kızamıkçık Virüsü)

Rubella Virus (German Measles)

Fatih ŞAHİNER¹ [ID]

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[Department of Medical Microbiology, Gulhane Medical Faculty, University of Health Sciences, Ankara, Türkiye].

Correspondence: Fatih Şahiner; Prof., Department of Medical Microbiology, Gulhane Medical Faculty, University of Health Sciences, Ankara, Türkiye. E-mail: fsvirol@gmail.com

Özet

Pozitif polariteli zarflı bir RNA virüsü olan rubella virus doğal yolla sadece insanları enfekte ederken, aynı cinste yer alan ve yeni tanımlanan hayvan virüslerinin gelecekte insan enfeksiyonlarına neden olması bir risk olarak görülmektedir. Kızamıkçık dünya genelinde yaygın olarak görülen, çocuklarda ve yetişkinlerde genellikle asemptomatik olarak geçirilen veya hafif seyirli bir klinik hastalık şeklinde ortaya çıkan bir viral enfeksiyondur. Gebelik sırasında (özellikle ilk 12 haftasında) geçirilen primer maternal enfeksiyon, fetal veya yenidoğan ölümüne veya katarakt, kalp kusurları ve sensörinöral sağırlık gibi kalıcı doğum kusurlarının bir araya geldiği "konjenital rubella sendromuna" neden olabilmektedir. Kızamıkçık aşı ile önlenbilir hastalıklar arasında yer alır. Günümüzde canlı zayıflatılmış kızamıkçık aşısı dünya genelinde birçok ülkede yaygın olarak uygulanmakta olup, sıklıkla kızamık ve kabakulak antijenleri ile birlikte verilmektedir. Dünyanın bazı bölgelerinde çift doz aşılama programları ile virüsün endemik bulaşının sonlandırıldığı ve enfeksiyonun elimine edildiği raporlanmış olsa da, Afrika ve Doğu Akdeniz başta olmak üzere dünyanın belirli bölgelerinde kızamıkçık olgularının endemisitesi devam etmektedir. Spesifik ve onay almış bir antiviral tedavisi henüz bulunmayan kızamıkçık için hasta yönetimi semptomatik ve destekleyici tedaviyi içerir. Bu makalede kızamıkçığın tarihçesi, klinik bulguları ve laboratuvar tanısı gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kızamıkçık, Canlı attenüe aşı, Komplikasyon, Konjenital enfeksiyon, Tanı.

Abstract

Rubella virus is an enveloped positive-sense RNA virus that naturally infects only humans. However, there is a risk that newly identified animal viruses of the same genus may cause human infections in the future. Rubella is a viral infection that is common worldwide and is usually asymptomatic or presents as a mild clinical illness in children and adults. Primary maternal infection during pregnancy (*especially in the first 12 weeks*) can result in fetal or neonatal death or "congenital rubella syndrome", which is associated with permanent birth-defects such as cataracts, heart defects and sensorineural hearing loss. Rubella is a vaccine-preventable disease. Today, the live attenuated rubella vaccine is widely used in many countries around the world and is often administered together with measles and mumps antigens. Although endemic transmission of the virus has been reported to have been interrupted and infection eliminated in some parts of the world by double-dose vaccination programs, rubella remains endemic in certain parts of the world, particularly in Africa and the eastern Mediterranean. Patient management of rubella includes symptomatic and supportive care, as there is no specific and approved antiviral treatment yet. In this article, the history, clinical manifestations, and laboratory diagnosis of rubella are reviewed.

Keywords: Rubella, Live attenuated vaccine, Complication, Congenital infection, Diagnosis.

Giriş

Kızamıkçık pozitif polariteli, zarflı bir RNA virüsü olan *Rubivirus rubellae*'nin@ neden olduğu dünya genelinde yaygın bir viral enfeksiyondur. Kızamıkçık enfeksiyonu geçiren kişilerin yaklaşık %25-50'sinde herhangi bir semptom görülmez. Çoğu kişide ise genellikle, hafif dereceli ateş, boğaz ağrısı ve yüzde başlayıp vücudun geri kalanına yayılan döküntülerin eşlik ettiği hafif seyirli bir hastalık tablosu gelişir. Bazı yetişkinlerde, döküntüler henüz ortaya çıkmadan baş ağrısı, hafif seyirli bir konjunktivit ve genel bir halsizlik ve kırgınlık tablosu görülebilir. Kadınların %50-70 kadarında **artrit** gelişirken, çocuklarda ve erkeklerde bu nadir bir durumdur. Kızamıkçık enfeksiyonu santral sinir sistemi (SSS) tutulumu ve kanama sorunları dahil olmak üzere nadir ama daha ciddi sorunlara da neden olabilmektedir. Konjenital enfeksiyonlarda **sensörinöral işitme kaybı**, **kardiyak anomaliler** ve **katarakt** bulguları görülebilirken, klinik gözlemler ile bu bulgulara yenidoğan trombositopenik purpurası, hepatit, kemik lezyonları, meningoensefalit, diyabet, tiroid bozuklukları (hipertiroidi, hipotiroidi, tiroidit) gibi komplikasyonlar da eklenmiştir. Ayrıca, bazı olgularda kızamıkçık enfeksiyonunun geç dönem komplikasyonu olarak yüksek mortaliteli bir nörolojik sekel olan ilerleyici kızamıkçık panensefaliti (*progressive rubella panencephalitis*, PRP) de gelişebilmektedir.



Şekil 1. Kızamıkçık dersi için önemli konu başlıkları.

Elli yılı aşkın bir süredir kullanılan **canlı zayıflatılmış** kızamıkçık aşısı konjenital rubella sendromu ve ilişkili komplikasyonların önlenmesine önemli katkı sağlamıştır. Bazı ülkelerde uygulanan yaygın aşılama programları ile endemik bulaşın önlendiğinin bildirilmesi, virüsün dünyadan eradike edilebilme olasılığını ortaya koymuştur. Bununla beraber devam eden çatışmalar, aşı erişimi ve aşı reddi ile ilgili sorunlar bu hedefe ulaşılmasının önündeki en önemli engellerdir. **Henüz@** onaylanmış etkin bir spesifik tedavisi bulunmayan kızamıkçık için en önemli koruyucu önlem aşı olmak iken, gebelik sürecinde temas ve seyahat önlemleri, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) süreyans sistemi, riskli gruplarda tarama testleri ve hızlı tanı testleri gibi koruyucu uygulamalar da geliştirilmiştir. Kızamıkçık aşısı sıklıkla kızamık ve kabakulak antijenleriyle birlikte verilir (*measles, mumps, rubella*; MMR) ve yaşam boyu bağışıklık sağlar. Kızamıkçık aşısı iki doz şeklinde 12. ve 48. ayların sonunda uygulanmaktadır.

Tipik döküntü ve lenfadenopati kızamıkçığı desteklemektedir. Bununla beraber, bu tanı laboratuvar incelemeleri ile doğrulanmalıdır. Tanıda IgM ve IgG testleri, IgG avidite testleri, revers-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), virüs izolasyonu (rutin tanıda kullanılmaz) gibi laboratuvar tanı yöntemlerine başvurulur.

Şekil 1 üzerinde önemli noktalarına değinilen ve ana hatları çizilen bu yazıda kızamıkçık virüsünün tarihçesine, genel özelliklerine, neden olduğu hastalık ve komplikasyonlara, epidemiyolojisine ve tanı yöntemlerine dair özet bilgilere yer verilmiştir.

Tarihçe

Kızamıkçık erken dönem Arap hekimler tarafından hafif ateş, lenfadenit ve nezle semptomlarının eşlik ettiği bir cilt hastalığı olarak **al-hamikah** olarak biliniyordu, ancak o dönemde bu hastalığın kızamığın bir çeşidi olduğu düşünülmüştür [1,2]. Kızamıkçıkla ilgili daha yakın dönemlere ait ilk tanımlama ise hastalığın klinik belirtilerinin 1752'de 'de Bergen' ve 1758'de Orlow olmak üzere iki Alman doktor tarafından kaydedildiği 1700'lü yıllara dayanır. O zamanlar yine bu hastalığın kızamığın bir türevidi olduğu düşünülüyordu ve güçlü Alman etkisi nedeniyle hastalık halk arasında **Alman kızamığı** olarak bilinmekteydi. O dönemde kızamıkçık ile kızamık ve kızıl arasında ilişki olduğuna dair önemli varsayımlar vardı. Bu varsayımlar 1814 yılında başka bir Alman hekim George de Maton'un hastalığı **rötheln** olarak bilinen ayrı bir klinik hastalık olarak belgelemesi ile son buldu. Hindistan'da okul çocukları arasında bir salgın hastalık olduğunu bildiren İngiliz Ordusu cerrahı Henry Veale tarafından 1841 tarihinde ise ilk kez Latince **rubella** (*little red*) tanımı kullanılmıştır [3,4]. Hastalık, Henry Veale tarafından 1866 yılında **rötheln** yerine **rubella** olarak yeniden adlandırıldı ve bir makale olarak yayınlandı [4,5]. Sonraki süreçte Londra'da düzenlenen uluslararası bir kongrede kızamık ve kızıldan farklı bir hastalık olarak tanınmış ve resmi olarak **kızamıkçık** olarak adlandırılmıştır [6]. Alfred Hess, 1914 yılında kızamıkçıklı çocukların kanındaki enfeksiyonun maymunlara aktarılabilir olduğunu tespit etmiş, ancak yaptığı incelemelerde bir bakteri gözlemleyemeyince, kızamıkçığa filtrelenebilen bir virüsün neden olduğundan şüphelenmiştir [7]. Sonraki yıllarda (1938) Hiro ve Tasaka, hastaların burun yıkantı sularını filtre ederek insanların deri altına enjekte etmiş ve çocuklara kızamıkçık bulaştırarak bu gözlemi doğrulamıştır [7]. Habel (1942) ise hastaların burun yıkantı sularını ve kanlarını makak maymunlarına inoküle ederek maymunlarda hastalık oluşturmuştur [8]. **Konjenital kızamıkçık** enfeksiyonunun sekelleri ise ilk olarak 1941 yılında Avustralyalı oftalmolog Norman Gregg'in hamileliğin ilk üç ayında geçirilen anne enfeksiyonu ile **konjenital katarakt** arasındaki ilişkiyi bildirmesi ile tanımlandı [7,9]. Hope-Simpson da (1944) gebelik sırasında kızamıkçık geçiren annelerden doğan iki çocukta konjenital katarakt ile birlikte **kalp defektleri** bulunduğunu ve bebeklerden birinin yaşamını kaybettiğini bildirmiştir [10].

Kızamıkçık virüsü ilk kez 1962 yılında iki araştırma grubu, "Paul D. Parkman ve ark. ile Thomas H. Weller ve Franklin A. Neva", tarafından doku kültüründe **izole edildi** ve bu keşif zayıflatılmış kızamıkçık virüsü aşılarının geliştirilmesinin temelini oluşturdu [7,9,11]. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1964'ten 1965'e kadar süren büyük kızamıkçık salgını, tahminen 12.5 milyon kızamıkçık olgusu, 20 000 konjenital rubella sendromu vakası ve 2000'den fazla ölümle sonuçlandı [7]. Bu salgın, konjenital rubella sendromunun klinik spektrumunun anlaşılması ve aşı geliştirilmesi amaçları ile yoğun araştırmalar yapılmasına yol açtı [7]. Aşı geliştirmek hedefi ile 1965 - 1967 yılları arasında yoğun çabalar harcanırken bu çalışmaların ortak paydası hücre kültürlerinde pasajlar yapma yoluyla virüsü zayıflatmaktı [7,9,12]. Bu dönemde, Meyer ve ark. [13] Afrika yeşil maymun böbrek hücre kültürlerinde (HPV-77), Hilleman ve ark. [14] ördek embriyo hücrelerinde (HPV-77/DEV), Prinzie ve ark. [15] tavşan böbreği hücrelerinde (Cendehill suşu) ve Plotkin ve ark. [16] insan diploid fibroblast hücre kültüründe kızamıkçık virüsünü zayıflatmayı başardılar. Bu çalışmalar farklı hücre kültürlerini de kapsayacak şekilde ticari kullanıma uyarlandı ve canlı zayıflatılmış aşılar 1969 ve 1970 yıllarında ABD veya Avrupa'da kullanım onayları aldılar [11,12]. O dönemde bir insan hücre kültürüne karşı kontaminasyon ile ilgili önyargılar nedeni ile insan diploid fibroblast aşısının (RA 27/3) ABD'deki onayı aynı dönemde geliştirilen diğer aşılara göre gecikmiştir [12]. Sonraki yıllarda ise diğer aşılarda ilgili yan etkiler ve düşük koruyuculuk oranları ortaya çıkınca subkutan aşılama ile %95'in üzerinde serokonversiyon geliştiren RA 27/3 suşu günümüzde dünya genelinde en yaygın kullanılan aşı olmuştur [12]. RA 27/3 aşısının diğer aşılardan farklı olan özellikleri arasında aşı suşunun 30°C'de çoğalmaya adaptasyonu ve aşının intranazal olarak da uygulanabiliyor olması yer alır [12]. Canlı aşı çalışmaları dışında 1970'li yıllarda tavşanlarda viral zarf veya nükleokapsid

içeren kızamıkçık subünit aşısı deneyleri ve hücre kültürlerinden pürifiye edilen materyal ile deneysel çalışmalar da yapılmıştır [17,18]. İlk kızamıkçık aşılarının ABD’de 1969 yılında ruhsatlandırılmasından kısa bir süre sonra (1971) kombine kızamık, kabakulak, kızamıkçık (MMR) aşısı ve 30 yılı aşkın bir süre sonra (2005 yılında) ise MMR+suçiçeği kombine aşısı (MMRV) ABD’de lisans almıştır [11].

ABD Hastalık Kontrol Merkezleri (*Centers for Disease Control, CDC*) 1989’da kızamıkçık eliminasyon programını başlattı ve takip eden on yılda ABD’de sadece 117 kızamıkçık vakası rapor edildi. ABD’de 2001 yılında ilk kez 100’den az vaka rapor edildi ve 2004’te 10’dan az vaka ortaya çıktı; ki bunların tümünün başka ülkelerden gelen impoerte vakalar olduğu tahmin edilmektedir [19]. CDC, 21 Mart 2005’te bir zamanlar bebekler için ciddi bir sağlık tehdidi ve ciddi doğum kusurlarının ve abortusların önemli bir nedeni olan kızamıkçığın ABD’de ortadan kaldırıldığını (elimine edildiğini) ilan etti [19]. Bu gelişmeden sonra Pan-Amerikan Sağlık Örgütü (PAHO), kızamıkçığı 2010 yılına kadar Kuzey ve Güney Amerika’nın tamamından ortadan kaldırma hedefini belirledi [19]. Hedeflenen bu tarihten 5 yıl gibi çok da uzun olmayan bir süre sonunda 2015 yılında Amerika kıtasının endemik kızamıkçık bulaşından arınmış olduğu (PAHO/DSÖ) ilan edildi [20].

İsimlendirme

Rubi; Latince rubeus’tan "kırmızımsı" türetilmiştir [21]. Kızamıkçık (rubella) adı, kırmızının küçültülme hali olan (küçük kırmızı, kırmızıçık) Latince rubellus kelimesinden türetilmiş ve ilk kez Henry Veale tarafından 1866’da kullanılmıştır [7]. Kızamıkçık ilk kez ayrı bir hastalık olarak Alman klinisyenler tarafından tanımlandığı için hastalık Alman kızamığı olarak da anılmıştır [7]. Bir diğer tanımlama ise döküntülerin ortalama üç gün kadar sürmesi ile ilişkili olarak üç gün kızamığı şeklindedir [21].

Sınıflandırma

Rubella virus yakın zamana kadar (2018’den önce) *Togaviridae* ailesinde sınıflandırılmaktaydı [7,21]. Bulaş yolu, neden olduğu hastalık tabloları ve genomik özelliklerindeki farklılıklar nedeni ile günümüzde *Matonaviridae* ailesi *Rubivirus cinsi* içerisinde sınıflandırılmaktadır [21]. Rubella virus, yakın zamana (2022) kadar *Rubivirus cinsinin* tek üyesi idi. Günümüzde (2023) *Rubivirus cinsi*, insanları enfekte eden tür olan rubella virus (*Rubivirus rubellae*), yarasaları enfekte eden ruhugu virus (*Rubivirus ruteetense*) ve kemirgenleri ve hayvanat bahçesindeki hayvanları enfekte eden *Rustrela virus* (*Rubivirus strelense*) olmak üzere üç@ türü içermektedir [22].

Kızamıkçık virüsü, viral genomun yapısal proteinleri kodlayan bölümünün 3’ proksimal üçte birindeki nükleotid dizisinde yaklaşık %8-10 farklılık gösteren iki dal (*clade*) ve "13 genotip"@ olarak sınıflandırılır. Genotipleme E1 proteini kodlama bölgesindeki 739 nükleotidin sekanslanmasını içerir [7]. Bazı ülkelerde uygulanan eliminasyon stratejileri nedeniyle 2016 yılından 2018’e kadar hem kızamık hem de kızamıkçık virüslerinin genetik çeşitliliği azalmıştır. Bu dönemde küresel kızamıkçık nükleotid sürveyans veri tabanına gönderilen 1296 rubella virus dizisinin incelenmesi sorası genotip sayısının 2016’da beşten 2018’de ikiye düştüğü gözlemlenmiştir [7]. Ancak, bu veriyi yorumlarken kızamıkçık virüslerine yönelik küresel sürveyansın çok geniş kapsamlı olmaması nedeni ile rubella virus dizilerinin eksik rapor ediliyor olabileceği dikkate alınmalıdır. Örneğin, 2018 yılında çok sayıda doğrulanmış kızamıkçık vakasının rapor edildiği iki bölge olan Afrika ve Doğu Akdeniz bölgeleri bahsedilen analizde temsil edilmemiştir [7].

Antijenik yapısı stabil bir virüs olan rubella dünya genelinde tek bir kararlı serotip olarak bulunur ve bu özelliği ile 1960’larda geliştirilen aşilar günümüzde de koruyucu olmayı sürdürmektedir [7].

Virion yapısı

Rubella virus partikülleri heterojen görünüme sahip olup, virionların şekli küresel bir görünümünden tüp benzeri yapılara kadar değişmektedir. Virion büyüklüğü, nükleokapsid çekirdek, çift katmanlı bir lipit zarf ve yüzey glikoproteinleri ile uzunluk ve genişlik olarak 50 ila 90 nm arasında değişmektedir [22]. Flaviviruslarda görüldüğü gibi lipit çift katmanı ile nükleokapsid çekirdeği arasında bir boşluk vardır. İç çekirdek, alfavirus parçacıklarından farklı olarak ikozahedral simetri göstermez, daha ziyade kapsid (C)

proteini, genellikle glikoprotein sivri uçlarının altında, izgara benzeri bir düzende bir homodimer olarak düzenlenir [22]. Rubella virus ısıyla inaktivasyon, ultraviyole ışığa maruz bırakma, deterjanlar ve asitler, üre, formaldehit ve beta-propiolakton gibi çeşitli kimyasallarla işleme tabi tutularak fiziksel olarak denatüre edilebilir. Rubella virus partikülleri parçacıkları fizyolojik pH aralıklarında stabildir, soğuğa görece dayanıklıdır ve önemli bir enfektivite kaybı olmadan -80°C'de saklanabilir [22].

Genomik özellikler

Matonaviridae ailesi, 9.6-10 kb'lik pozitif polariteli non-segmente RNA genomlarına sahip zarflı virüslerden oluşur [22,23]. Rubella virus genomu 9,762 kb uzunlukta olup, yüksek (%69) G+C oranına sahiptir. Replikasyon sırasında genom RNA'sına ek olarak yapısal proteinleri kodlayan bir subgenomik RNA da sentezlenir [22,24].

Viral proteinler

Viral genom, yapısal ve yapısal olmayan iki polipeptidi kodlar [7,23]. Yapısal olmayan polipeptid olan p200 iki ayrı proteine (p150= proteaz/metiltransferaz ve p90'a=RdRp) ayrılır. Üç yapısal protein ise kapsid proteini (CP) ve iki zarf proteini (E1-E2) [7,23]. Glikozile edilmiş zarf proteinleri E1 ve E2, lipit zarftan çıkıntı yapan sivri uçlar oluşturmak üzere birleşirler; bu proteinler viral adezyon, füzyon ve konakçı hücrelere giriş için önemlidir [22]. Zarf glikoproteini E1, reseptör bağlanmasında ve membran füzyonunda rol oynar ve nötralize edici veya hemaglutinasyonu inhibe eden antikoları ortaya çıkaran baskın antijendir [7,25]. E1'deki nötralizasyon ve hemaglutinasyon epitoplarındaki amino asit dizileri, halihazırda dolaşımda olan suşlar arasında önemli bir farklılık göstermemektedir [22].

Replikasyon döngüsü

Viral replikasyon, replikasyon fabrikası komplekslerinin oluşumuna katılan hücrel membranlarla birlikte sitoplazmada gerçekleşir [22,23]. Rubella virus için genom replikasyonu, genomik diziyi tamamlayıcı olan negatif polariteli RNA'nın senteziyle başlar. Bu RNA hem genomik hem de subgenomik RNA sentezi için bir şablon/kalıp görevi görür. Subgenomik RNA sentezi intergenik bölgede mevcut olan bir promotör tarafından uyarılır. İki yapısal olmayan protein (p90 ve p150) viral genomdan eksprese edilirken, üç yapısal protein CP, E1 ve E2, subgenomik RNA'dan eksprese edilir [22].

Konak ve doku tropizmi

İnsanlar kızamıkçık virüsünün bilinen tek doğal konakçısıdır, bununla beraber primatlar, tavşanlar, hamsterler, gelincikler, kobaylar (guinea pig) ve süt emen farelerin tümü kızamıkçık virüsü ile deneysel olarak enfekte edilebilmektedir [7,26,27]. Ayrıca, yakın zamanda memelilerde Rubivirus cinsine eklenen iki akraba virüs tespit edilmiştir. Bu yeni virüsler Uganda'daki asemptomatik yarasalardan izole edilen ruhugu virus ve bir Alman hayvanat bahçesinde akut ensefaliti olan bir keseli ve iki plasental memeliden izole edilen rustrela virus türleridir. Her üç virüs türünün zarf proteinlerini kodlayan yüksek düzeyde korunmuş gen bölgeleri, yakın zamanda tanımlanan bu virüslerin potansiyel olarak insanları enfekte edebileceğini düşündürmektedir [7].

Rhesus makak maymunları burun içi, damar içi ve intramusküler yollardan enfeksiyona duyarlıdır [8]. Primatlara ek olarak, virüsün intranazal inokülasyonundan sonra tavşan, hamster, guinea pig ve gelinciklerin akciğerlerinde kızamıkçık virüsünün çoğaldığına dair kanıtlar elde edilmiştir. İntranazal inokülasyon sonrası 20 haftaya kadar hamster akciğerinden virüs geri elde edilebilmiştir. Virüsün akciğerdeki bu uzun süreli kalıcılığı gelincik, guinea pig veya tavşanda tespit edilmemiştir. Farklı yollarla aşıl原因 hayvanların hiçbirinde kızamıkçık virüsüne atfedilen herhangi bir hastalık kaydedilmemiş ve akciğerlerde kızamıkçık virüsü varlığı ile makroskopik akciğer lezyonları arasında tutarlı bir korelasyon kaydedilmemiştir [27]. Ek olarak, kızamıkçık virüsünün hayvanlarda hastalık ya da konjenital bir defekt oluşturduğuna dair bir bilgi bulunmamaktadır.

Rubella virus patofizyolojisine ilişkin bir anlayış kazanmak için virüsün doku tropizmini anlamak önemlidir [9]. Kızamıkçık virüsü solunum damlacıkları ve doğrudan temas yoluyla bulaşır ve ilk virüs replikasyonu nazofaringeal mukozada meydana gelir ve ardından virüs bölgesel lenf düğümlerine yayılır [7]. Nazofarenks ve üst solunum yollarının lenfoid dokularındaki ilk enfeksiyon "sistemik viremiye" yol açar ve bu süreçte plasental enfeksiyon da gelişir; virüsün plasenta boyunca ve otopsi incelemelerinde ulaşılan kanıtlara göre başlıca enfekte mononükleer hücreler yoluyla neredeyse tüm fetal organlara yayıldığı gösterilmiştir [7,9,28].

Virüsün **nörotropizm** gösterdiğine dair ilk bulgular 1960'lı yıllarda fetüs ve bebeklerin beyin omurilik sıvısı ve beyin dokularından virüsün izole edilmesine dayanır [9]. Sonraki yıllarda yeni bulgular ile bu bilgi desteklenmiştir. Kızamıkçık virüsü için konakçı hücresele reseptörleri büyük ölçüde bilinmemektedir, ancak miyelin oligodendrosit glikoproteininin santral sinir sisteminde rubella virus için hücresele bir reseptör olduğu rapor edilmiştir [7]. Nörotropik özellikler sergileyen rubella virus, insan beyninde mikroglia hücrelerini etkilemektedir [9]. Bununla beraber, yürütülen in-vitro deneyler; enfeksiyonun heterojen hücre popülasyonlarında meydana geldiğini, ancak diğer hücre tiplerinin yokluğunda mikroglia hücreleri açısından zenginleştirilmiş monokültürlerde enfeksiyon gelişmediğini göstermiştir [9].

Kızamıkçık virüsü ayrıca, **birçok farklı hücre ve doku kültüründe çoğalabilmektedir**. Hücre kaynakları arasında insanlar, primatlar, tavşanlar, domuzlar, köpekler, kuşlar, hamsterler ve sığırlardan elde edilen olgun ve embriyonik dokular bulunur [29].

İmmün yanıt ve patogenez

Kızamıkçığa karşı gelişen aşı kaynaklı ve doğal bağışıklık çoğu kez **yaşam boyu** devam etmesine rağmen antikor titresi zaman içerisinde azalır ve enfekte bir kişi ile temas sonrası IgG titrelerinde artış gözlenebilen ancak genellikle **subklinik** seyreden **sekonder enfeksiyonlar** gelişebilir [30,31]. Bir salgına temas eden ve yeniden enfekte olan olguların incelendiği bir çalışmada, reenfeksiyon oranının aşı bağışıklığı olanlarda doğal bağışıklığı olanlara göre daha yüksek oranda olduğu, aşılama sonrası reenfeksiyon gelişen bir hastanın boğaz örneğinde virüs izole edildiği, ancak aşı kaynaklı veya doğal bağışıklığı olan kişilerin hiçbirinde semptomatik hastalık gelişmediği bildirilmiştir [32]. Gebelikteki sekonder enfeksiyonların fetüsü etkileme olasılığının da çok düşük olduğu değerlendirilmektedir [30].

Kızamıkçık komplikasyonlarından bazılarının (artralji, **artrit**, trombositopenik purpura ve ensefalit dahil olmak üzere) patofizyolojisi tam olarak anlaşılmasına rağmen, konakçı bağışıklık yanıtlarından kaynaklandığı düşünülmektedir [7]. Rubella virus enfeksiyonunun, nöronlar ve nöral progenitör hücreler de dahil olmak üzere mikroglial olmayan hücrelerde güçlü bir interferon yanıtına yol açtığı ve bu yanıtın mikroglia hücrelerinin varlığıyla zayıfladığı gösterilmiştir [9].

Fetal enfeksiyon, organ gelişiminin en önemli dönemi olan **ilk trimesterde** virüsün indüklediği **apoptoz** sonucu hücre ölümü ve bozulmuş hücre bölünmesinden (**mitotik blok**, mitozun durması) kaynaklanan kalıcı hasarlara neden olabilir [7,33,34]. Hücresele destrüksiyon ve mitozun durması, büyümenin ve doku gelişiminin bozulması ile sonuçlanır. **Konjenital rubella sendromu** ile ilişkili kardiyovasküler, SSS, işitme ve diğer sistemik kusurlar ve gelişme geriliği; kan damarı duvarlarının ve kalp yüzeylerinin doğrudan zarar görmesine (nekrotik hasar ve fibromusküler proliferasyon) atfedilir [33]. Kızamıkçık virüsü ile enfekte olmuş fetüslerin otopsi incelemeleri, **gözlerde**, **kulaklarda**, **kalpte** ve **beyinde** noninflamatuar nekroz ile birlikte yaygın hücresele hasarı göstermektedir. Kataraktlı fetüslerde lensin patolojik incelemesinde; piknotik nükleuslar, sitoplazmik vakuoller ve primer lens hücrelerinde inklüzyon cisimcikleri görülmüştür. Hücresele nekroz ayrıca koklear kanal epitelinde, miyokartta ve "kalp ve beyindeki kan damarlarının endotel hücrelerinde" de gözlemlenmiştir [7].

Epidemiyoloji

Birçok gelişmiş ülkede uygulanan başarılı aşılama programlarına rağmen kızamıkçık günümüzde dünya çapında birçok bölgede endemik olmayı sürdürmekte ve toplumsal bağışıklığın yetersiz olduğu

yerlerde salgınlar meydana gelmektedir [9]. Dünya genelinde 2010 yılı itibarıyla tahmini olarak her yıl 105 000 konjenital rubella sendromlu bebeğin doğduğu tahmin edilmektedir [9]. Kızamıkçık olguları ve konjenital rubella sendromu vakalarının yetersiz raporlanması nedeniyle bölgesel verileri ve dünya genelindeki olgu sayılarını tahmin etmek için sıklıkla kızamıkçık serolojisi verileri ile kızamıkçık virüsü bulaşma modelleri birleştirilmektedir. Konjenital rubella sendromu için vaka ölüm oranının farklı ortamlarda %5 kadar düşük ve %34'e kadar yüksek olduğu rapor edilmiştir, bu verilere dayanarak konjenital rubella sendromuna atfedilebilecek tahmini yıllık ölüm 5000 ile 34000 aralığındadır. Her ne kadar titizlikle modellenmiş bu tahminlerin üzerinden 10 yıldan fazla zaman geçmiş olsa da, DSÖ halen mevcut küresel konjenital rubella sendromu yükünün yıllık yaklaşık 100 000 vaka olduğunu bildirmektedir [7]. Bu tür analizlerin yapıldığı en son yıl olan 2016'daki modelleme çıktıları, 2010'daki küresel konjenital rubella sendromu yükünün 105 000 vaka (%95 CI 54 000–158 000) olduğunu tahmin etmektedir ve bu yüksek sayıların kızamıkçığı içeren aşılı henüz uygulamayan ülkeler tarafından tetiklendiği değerlendirilmektedir [7].

Kızamıkçık içeren aşılamanın geliştirilmesinden ve kullanıma sunulmasından önce, kızamıkçık virüsünün düşük seviyeli endemik dolaşımı her 3-8 yılda bir meydana gelen salgınlara kesintiye uğramaktaydı, bununla beraber Meksika ve Peru gibi bazı ülkelerde yıllık salgınlar da meydana gelmiştir [7]. Aşılamanın yapılmaması durumunda, kızamıkçık vakalarının okul dönemlerine denk gelecek şekilde mevsimsel olarak dağılması ve çoğu kişinin çocukken enfekte olması beklenir. Ancak böylesi bir durumda vakaların yaş dağılımı geniş olabilir ve üreme çağındaki bazı kadınlar enfeksiyona duyarlı kalabilir. Bu ve benzeri epidemiyolojik farklılıklardan dolayı bir popülasyonda üreme çağındaki duyarlı kadınların oranı büyük ölçüde değişiklik göstermektedir. Kızamıkçık içeren aşılamanın kullanıma sunulmasından önce, konjenital rubella sendromu insidansının, endemik dönemlerde 1000 canlı doğumda 0.1 ile 0.2 vaka ve kızamıkçık salgınları sırasında 1000 canlı doğumda 0.8 ile 4.0 vaka arasında değiştiği tahmin edilmiştir [7].

DSÖ verilerine göre endemik bulaşma ve olgu raporları başlıca Afrika, Doğu Akdeniz ve Güneydoğu Asya DSÖ Bölgelerinde devam etmektedir [9]. Bununla beraber, rubella virüsü içeren aşı programlarına sahip ülkeler de salgınlara karşı duyarlı olmaya devam etmektedir. Örneğin, Japonya ve Çin'de 2013-14 ve 2018-19'daki salgınlar dünya çapında bildirilen kızamıkçık vaka sayılarında iki kat artışa neden olmuş (2018'de toplam 26 033 vakaya karşılık 2019'da 49 179 vaka) [35] ve ertesi yıl konjenital rubella sendromu olgularında ciddi bir artış gözlemlenmiştir (2019'da dünya çapında toplam 423 vakaya karşılık 2020'de 1252 vaka) [9].

Aşılamanın uygulamaya konması, nüfus demografisinden oldukça etkilenen karmaşık bulaşma dinamikleri oluşturmuştur. Çocuklarda kızamıkçık virüsü bulaşının ortadan kaldırılmasına yol açmayan bir aşılama kapsamı (kısmi aşılama) popülasyondaki virüs dolaşımını azaltarak ortalama enfeksiyon yaşını artırır, böylece bireyler erken çocukluk döneminde enfeksiyondan kaçır ve daha ileri yaşlarda enfekte olurlar. Artan aşı kapsamı ise bulaştırıcı ve duyarlı kişiler arasındaki temas sayısını azaltır ve bu durum kızamıkçık vaka sayısını azaltır. Aşılama kapsamı yeterince yüksekse (tahmini >%80) insidans üreme çağındaki kişiler dahil olmak üzere tüm yaş gruplarında azalacak ve bu da konjenital rubella sendromu vakalarının azalmasına yol açacaktır [7].

Doğrudan üreme çağındaki kadınları hedef alan bir aşılama programının konjenital rubella sendromu vakalarını artırma olasılığı düşüktür [7]; ancak aşılamanın hükümet tarafından önerildiği ancak zorunlu tutulmadığı etkisiz bir aşılama stratejisi (Japonya) veya cinsiyete göre hedeflemenin (Polonya) erkekleri yaşamın ilerleyen dönemlerinde duyarlı hale getirdiği ve dolayısıyla enfeksiyon riskiyle karşı karşıya bıraktığı gösterilmiştir [7,31]. Bu duyarlı erkekler, çocuk doğurma çağındaki duyarlı kadınları kızamıkçık riskine sokarak kızamıkçık salgınlarına yol açabilme potansiyeli taşımaktadır [7].

Küresel rubella aşısı kapsamı 2020'de sadece %70'lere ulaşmış olsa da küresel aşılama ile rubella virus enfeksiyonlarının ortadan kaldırılması iddialı ancak ulaşılabilir bir hedef olmayı sürdürüyor [7]. Kızamıkçık eliminasyonu, iyi performans gösteren bir süreyans sisteminin varlığında, tanımlanmış bir alanda (örneğin, belirli bir bölge veya ülke) endemik kızamıkçık virüsü bulaşmasının en az 12 ay boyunca

olmaması olarak tanımlanır. Kızamıkçık içeren aşuların yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile kızamıkçık ve konjenital rubella sendromu yükünün son on yılda azaltılmış olması, kızamıkçığı bölgesel olarak ortadan kaldırmanın mümkün olduğunu göstermiştir [7].

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü'ne bildirilen kızamıkçık olgu sayılarının yıllara göre değişimi. @

	2022	2021	2020	2019	2018	2017	2016	2015	2000*
Global	17865	10029	10363	49179	26033	14756	23419	23760	670894
Afrika	10310	3880	4887	6027	11787	6166	4157	5302	865
Amerika	81	7	7	25	6	7	2	5	39228
Güneydoğu Asya	3728	2103	1514	4537	4533	4386	10361	6515	1165
Avrupa	62	77	211	671	800	842	1472	655	621039
Doğu Akdeniz	2678	2919	755	2603	1622	931	1981	1885	3122
Batı Pasifik	1006	1043	2989	35316	7285	2424	5446	9398	5475

*Olgu sayılarındaki azalmaya dikkat çekmek için geçmiş yıllara bir örnek olarak tabloya 2000 yılına ait veriler eklenmiştir.

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü'ne bildirilen konjenital rubella sendromu olgularının yıllara göre değişimi. @

	2022	2021	2020	2019	2018	2017	2016	2015	2000*
Global	1527	716	1252	423	449	835	369	282	156
Afrika	5	100	28	9	18	24	14	78	0
Amerika	0	0	2	0	0	5	2	2	80
Güneydoğu Asya	554	401	248	358	342	754	319	183	26
Avrupa	2	2	2	8	14	17	6	14	47
Doğu Akdeniz	933	200	958	26	39	13	9	0	0
Batı Pasifik	33	13	14	22	36	22	19	5	3

*Toplam kızamıkçık olgu sayılarına göre konjenital rubella bildirimlerinin az olduğu geçmiş yıllara bir örnek olarak tabloya 2000 yılına ait veriler eklenmiştir. Bir önceki tablodaki yüksek olgu sayılarına rağmen düşük sayıdaki konjenital olgular geçmiş yıllarda konjenital rubella sürveyansının yetersiz yapıldığını göstermektedir.

Türkiye'de aşı öncesi dönemde doğal enfeksiyonlar ve sonraki yıllarda aşılama programlarının bir sonucu olarak rubella seropozitifliği yüksek düzeylerde; 2004-2014 yılları arasında yürütülen 15'ten fazla çalışmada doğurganlık çağındaki kadınlarda rubella IgG pozitifliği %76.6 ila %99.5 aralığında bulunmuştur [36].

Bulaş yolları ve korunma

Kızamıkçık enfeksiyonu kızamıktan daha az bulaşıcıdır; bulaştırıcılık katsayısı (*reproductive number*, R0) kızamıkçık için yaklaşık 7 iken, kızamık için yaklaşık 12'dir [35]. Aşılama öncesi dönemde genç erişkinlerin %98'inde kızamığa karşı bağışıklık varlığını gösteren serolojik kanıtlar varken [37], bu oran kızamıkçık için %80-90 aralığında bulunmuştur [38]. Kızamıkçık virüsü solunum damlacıkları ve doğrudan temas yoluyla bulaşır [7,22]. Anneden bebeğe intrauterin (transplasental) geçiş klinik önemi olan diğer bir bulaş yoludur [7].

İzolasyon

Konjenital enfeksiyonlu bebekler ise virüsü duyarlı kişilere bulaştırmada önemli rol oynarlar. Aşı öncesi tanı alan konjenital rubella sendromlu bebekler, 3 aylıktan sonra iki negatif viral moleküler test veya kültürle bulaşıcı olmadıkları gösterilmedikçe, 1 yaşından önce hastaneye kabul edilirse virüs saçarak enfeksiyonun yayılmasına neden oldukları için temas izolasyonuna alınmalıdır [7]. Kızamıkçık aşısı olan 12 aydan büyük çocuklarda ise konjenital rubella sendromunun doğrulanması zor olabileceği

için, enfekte bir yenidoğan (asemptomatik olsa bile), nötralize edici antikorların varlığına rağmen doğumdan sonra aylarca virüs saçabilir ve duyarlı kişiler için tehlike oluşturabilir, bu nedenle bağışık olmayan gebe kadınların bebeklere yakın temastan genel olarak kaçınması önemlidir [39].

Sürveyans

Kızamıkçık enfeksiyonlarına karşı koruyucu toplum sağlığı önlemlerden biri **sürveyanstır**. Kızamıkçık ve konjenital rubella sendromu sürveyans sistemlerinin türü ve kalitesi ülkelere göre önemli farklılıklar göstermektedir. DSÖ üyesi 194 ülkenin 122'sinde kızamıkçık için ve 95'inde konjenital rubella sendromu için DSÖ'nün minimum standart sürveyans kriterlerine ulaşılmıştır (2023) [7]. Kızamıkçık için DSÖ izlemi "ateş, döküntü ve benzer klinik görünümüleri" nedeniyle **kızamık** sürveyans sistemlerine entegre edilmiş ulusal vaka bazlı sürveyansı içermektedir. DSÖ'nün ayrıca konjenital rubella sendromu için spesifik tanı kriterlerinin yer aldığı bir paneli içeren sentinel bölge vaka bazlı sürveyans programı da bulunmaktadır [7]. Sürveyans uygulamasının zorlukları nedeniyle, kızamıkçık ve konjenital rubella sendromu vaka sayıları küresel boyutta büyük ölçüde eksik rapor edilmektedir; 2020'de DSÖ'ye yalnızca 10363 kızamıkçık vakası ve 1252 konjenital rubella sendromu vakası rapor edilmiştir (*seroepidemiolojik modellerlere göre yıllık 100 000 vaka tahmini dikkate alındığında raporlanan olgu sayısının 10 kat kadar daha düşük olduğu görülmektedir*) **Tablo 1** ve **Tablo 2**.

Kızamıkçık aşısının kızamık aşısı ile birlikte uygulanması ve iki hastalığın aynı sürveyans sistemlerini paylaşması nedeniyle kızamıkçık eliminasyonu ile kızamık eliminasyonu iç içe geçmiş durumdadır. Bu nedenle, kızamık yükünün azaltılmasına yönelik ulusal çabalar, aynı zamanda kızamıkçık kontrolünü de olumlu yönde etkileyecektir. Kızamıkçığı ortadan kaldırmaya yönelik en önemli zorluklar ve gereklilikler şöyle sıralanabilir: (1) **kızamık** aşısı kapsamının artırılması (rutin aşılama ve kampanyalar yoluyla en az %80'e) ve henüz kızamık aşısı uygulanmayan 21 ülkede kızamıkçık içeren aşılarda da birlikte uygulamaya konulması, (2) kızamık-kızamıkçık aşılama kapsamının artırılması ile kızamıkçık içeren aşılarda uygulamaya koyan ülkelerde kapsamın genişletilmesi ve (3) salgının ortadan kaldırılmasını sağlamak ve sürdürmek için hızlı salgın tespitini ve müdahaleyi mümkün kılmak üzere sürveyansın iyileştirilmesi.

Aşı uygulamaları

Kızamık-kızamıkçık aşısının yetersiz kapsamının nedenleri çeşitli ve karmaşıktır. Örneğin, hem aşıya erişim (örneğin uzak veya çatışmalardan etkilenen bölgeler) hem de talep (örneğin aşı reddi ve tereddüt) konusundaki zorlukları içermektedir. Aşı uygulamasında kullanılan yeni **mikrodizi yamalar** (*microarray patches*), geleneksel iğne ve şırıngalara (enjektör) göre; soğuk zincir taşıma ihtiyacının azalmasıyla birlikte termostabilite, tüm sağlık çalışanları tarafından uygulama kolaylığı, tedarik zinciri gerekliliklerinin ve tıbbi atıkların azalması, aşı tereddütünün veya reddinin azaltılma potansiyeli ve doz tasarrufu da dahil olmak üzere birçok operasyonel avantaj sunmaktadır. Sonuç olarak bu yaklaşımla, sıfır doz alan çocuklar ve gözden kaçırılan topluluklar dahil olmak üzere ulaşılması zor popülasyonların daha kolay aşılanabilir olacağı değerlendirilmektedir [7].

Tarama testleri ve hızlı tanı testleri

TORCH kompleksi veya TORCH enfeksiyonu terimi, toksoplazmoz, diğerleri-*others* (sifiliz, hepatit B), **rubella**, sitomegalovirus ve herpes simpleks virusu içerir. İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü (*human immunodeficiency virus*, HIV) ve Zika virusu da bazen bu gruba dahil edilir [40]. Konjenital enfeksiyonlarla ilişkili diğer patojenler arasında parvovirus ve su çiçeği virüsü de bulunur. Kızamıkçık tarama testlerinin rutin uygulaması özellikle maliyet sorunu nedeni ile halen tartışmalıdır [36]. Ülkemizde gebelerde **TORCH taraması** ya hiç yapılmamakta ya da standardize edilmemiş tarama yöntemleri uygulanmaktadır.

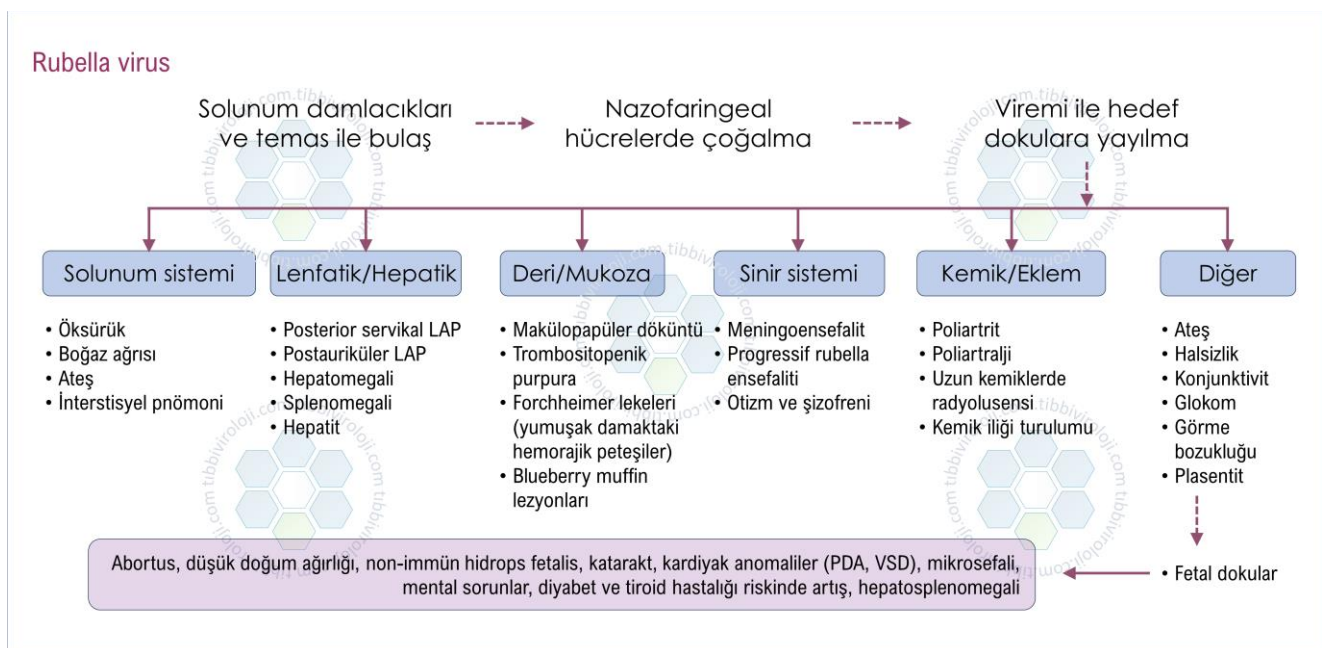
Kızamıkçığa özgü IgM antikorları için **temas noktası hızlı tanı testlerinin** (*point-of-contact tests*), kızamıkçık salgınlarını tespit etmek ve aşılama kampanyalarını daha hızlandırmak için sürveyansı iyileştirebileceği ve böylece salgının boyutunu ve süresini azaltabileceği öngörülmektedir. Kızamıkçığa özgü IgG antikorları için temas noktası tanı testlerinin ise özellikle doğurganlık çağındaki kadınlar

arasında yaşa özgü bağışıklık eksikliklerini belirlemede veya duyarlı çocukları belirlemek ve aşılama stratejilerine ilişkin bilgi vermek için okula girişte kullanılabileceği değerlendirilmektedir. Bu tür testler, duyarlı gebeleri belirlemek ve enfeksiyon riskini azaltmak için maruziyetlerden en iyi nasıl kaçınılacağı konusunda rehberlik sağlamak için erken doğum öncesi randevularda da kullanılabilir. Bu testler aynı zamanda kızamıkçık hastalığının yükünü tahmin etmede ve kızamıkçığı kontrol etmek ve ortadan kaldırmak için ulusal ve bölgesel aşılama planları oluşturmada önemli olan toplum temelli serolojik araştırmaların yürütülmesinin maliyetini ve zorluğunu da azaltabilecektir [7].

Klinik bulgular

Kızamıkçık enfeksiyonu tipik olarak çocukluk döneminde ortaya çıkan hafif ve kendi kendini sınırlayan bir hastalığa neden olur [9]. Kızamıkçık ortaya çıkış dönemine göre iki şekilde adlandırılır; biri **doğum sonrası (postnatal)** diğeri ise **konjenital** kızamıkçıktır. Doğum sonrası enfeksiyon (**çocukluk çağı veya erişkinlerde**) karakteristik döküntülerle birlikte ateşle seyreden iyi seyirli hastalığa yol açarken, nadiren artralji ve **artrit** gibi komplikasyonlar da gelişebilir [22]. Bununla birlikte, hamilelik sırasındaki enfeksiyon düşük, ölü doğum veya konjenital rubella sendromu dahil bir dizi doğum kusuruna neden olabilmektedir [9]. Gebeliğin özellikle **ilk üç ayında (ilk trimester)** seronegatif kadınların kızamıkçık virüsü ile primer enfeksiyonu ciddi fetal malformasyonların gelişmesine neden olabilmektedir [22].

Kızamıkçık virüsü ile enfekte kişilerin %25-50'si asemptomatiktir, bu da hastalık sürveyansını zorlayıcı ve duyarsız hale getirir. Klinik hastalık sıklıkla **ateş**, yaygın eritematöz **makülopapüler döküntü** ve **lenfadenopati** ile karakterize hafif, kendi kendini sınırlayan bir tablo ile sonuçlanır. Komplikasyonlar artralji, artrit, trombositopenik purpura ve ensefaliti içerir [7]. Ateş tipik olarak düşük derecedir ve buna baş ağrısı, halsizlik, hafif konjonktivit (özellikle yetişkinlerde), boğaz ağrısı, öksürük ve burun akıntısı eşlik edebilir. Bu belirti ve semptomlar döküntüden 5 gün öncesine kadar ortaya çıkabilir (prodromal dönem). Lenfadenopati de döküntüden önce başlayabilir ve karakteristik olarak arka kulak çevresi (**postauricular**), arka servikal ve suboksipital lenf düğümlerini tutar ve 5-8 gün sürer. Döküntü tipik olarak virüse maruz kaldıktan ortalama 17 gün sonra (12-23 gün aralığında) yüzde başlar ve 24 saat içinde gövdeye ve ekstremitelere yayılır ve ortalama 3 gün sürer (**üç gün kızamığı**). Eklem belirti ve semptomları genç kızlarda ve yetişkin kadınlarda daha yaygındır; kızamıkçıklı yetişkin kadınların %50-70'e varan kısmında geçici poliartralji veya poliartrit gelişir. Kızamıkçık nadiren trombositopenik purpura (yaklaşık 3000 vakada bir) ve ensefalit (yaklaşık 6000 vakada bir) ile de ilişkilidir [7].



Şekil 2. Kızamıkçık enfeksiyonlarında etkilenen organlar ve klinik bulgular.

Konjenital enfeksiyon ve doğum kusurları riski, organ gelişiminin çoğunun gerçekleştiği gebeliğin ilk 12 haftasında (birinci trimester) en yüksek düzeydedir. Bu dönemde ortaya çıkan primer anne enfeksiyonlarının %80-85'i konjenital kusurlarla sonuçlanır. Bu risk, 13-16. gebelik haftalarında %50'ye, ikinci trimesterde 26. haftaya kadar enfeksiyon meydana gelmesi durumunda %25'e kadar düşer. Gebeliğin ilk 20 haftasında kızamıkçık nedeniyle düşük veya ölü doğum riski %3 kadar yüksektir [7]. Fetal enfeksiyon bulguları **konjenital rubella sendromu** olarak bilinen doğum kusurlarını içerir [9,22]. Konjenital rubella sendromunun en yaygın özellikleri **sensörinöral işitme kaybı**, **konjenital katarakt** ve **kalp anomalileri** iken, mikrosefali, gelişimsel gecikme, otizm ve şizofreni spektrum bozuklukları gibi daha az sıklıkta görülen komplikasyonlar da bildirilmiştir [9]. İnterstisyel pnömoni, meningoensefalit, sarılık, trombositopenik purpura ve hepatosplenomegali konjenital enfeksiyonların diğer belirtileridir (**Şekil 2**) [7]. **İşitme bozukluğu en yaygın** bulgudur ve vakaların %60-90'ında görülür, hastaların %45'inde kalp kusurları, yaklaşık %30'unda katarakt ve %10-15'inde hastalığın diğer belirtileri (hepatosplenomegali ve trombositopeni gibi) meydana gelir [7]. Dermal eritropoez, yaygın kırmızı-mavi makülopapüler lezyonlarla karakterize bir deri bulgusu olan karakteristik **blueberry muffin** lezyonları ile sonuçlanır. Oküler kusurlar arasında glokom, mikroftalmi, pigmenter retinopati ve koryoretinit bulunur. Patent duktus arteriyozus, periferik pulmoner arter stenozu ve ventriküler septal defektler en sık görülen konjenital kalp defektleridir. Uzun kemiklerin radyolusensisi de gözlenebilir. Konjenital rubella sendromlu bebekler sıklıkla birden fazla konjenital anomali ile ortaya çıkar, ancak bazen tek bir anomali de görülebilir; ve tek anomali görüldüğünde bu en sık 13 ila 20. gebelik haftaları arasında meydana gelen transplasental enfeksiyonun ardından gelişen işitme bozukluğudur [7]. Rubella virus enfeksiyonu gebeliğin 20. haftasında veya sonrasında meydana geldiğinde transplasental enfeksiyon oluşabilse bile, konjenital rubella sendromu riski keskin bir şekilde azalır [7]. İlk trimesterden sonra geçirilen primer anne enfeksiyonlarında fetüste en sık sağırılık gelişirken, diğer nadir komplikasyonlar gelişme geriliği, iletişim sorunları, oküler tutulum (retinopati) şeklindedir [41,42].

Progresif rubella panensefaliti sıklıkla temelde bir primer enfeksiyon tipi olan konjenital rubella sendromu gelişen bebeklerde bu primer enfeksiyondan aylar ila yıllar sonra gelişen ve genellikle ölümcül olan nadir bir nörodejeneratif hastalıktır. Bu hastalarda beyin omurilik sıvısında kızamıkçık virüsüne karşı yüksek konsantrasyonda IgG antikörleri bulunur ve bu bulgu tanı koydurucudur [7].

Koruyucu Aşılar

Kızamıkçık dünya çapında yaygın aşıyla önlenebilir bir hastalıktır [6]. Kızamıkçık virüsüne yönelik canlı zayıflatılmış aşılar yüksek koruyuculuk düzeyine sahiptir ve bu aşuların ulusal aşılama programlarına dahil edilmesi, virüsün 2005 yılında ABD'de ve daha sonra dünya genelinde birçok ülkede elimine edilmesini sağlamıştır [20]. Kızamık içeren aşılarla kızamıkçık aşılarının eklenmesi sonrası rutin aşılama programları ile tüm çocukları hedef alan aşılama stratejileri DSÖ'nün kızamıkçık için tercih ettiği aşılama yöntemidir [7]. DSÖ'nün iki doz şeklinde kullanımını önerdiği kızamık, kızamıkçık, kabakulak (KKK-MMR) aşısı Türkiye'de 1989 yılından bu yana mevcut olmasına karşın Sağlık Bakanlığı tarafından 2006 yılında "Genişletilmiş Bağışıklama Programına" alınmıştır [43]. Sağlık Bakanlığı'nın bu programının ana hedefi her bir antijen için etkinliği korunmuş aşı ile ülke genelinde %95 aşılama oranına ulaşmak ve bunun devamlılığını sağlamaktır [43]. Rubella ile ilgili aşılama programındaki hedef anne adaylarında en az %90 oranında bağışıklık düzeyi yakalamak ve konjenital rubella sendromunu kontrol altına almaktır [43]. İki doz olarak uygulanan aşı sonrası serokonversiyon %98-100'e ulaşmakta ve immünite uzun yıllar (yaşam boyu) devam etmektedir [44].

Aşı yan etkileri ve komplikasyonlar

Kızamıkçık aşısı kapsamının genişlemesi ve gelişmiş ülkelerde konjenital rubella sendromunun ortadan kaldırılması ile birlikte, daha az görülen aşı komplikasyonları daha belirgin hale gelmektedir. Artrit ve artralji kızamıkçık enfeksiyonunun bir göstergesi olması yanında, erişkinlerde aşılamının en sık görülen yan etkisidir [45]. Literatürde makülopapüler döküntü, ateş, miyalji, lenfadenopati, boğaz ağrısı

ve baş ağrısı ile birlikte hafif şiddetli kızamıkçık bulgularının görülebildiği aşı suşlarından kaynaklanan nadir klinik hastalık raporları da bulunmaktadır [46-49]. Her bir yan etkinin görülme sıklığı doğrudan yaşla birlikte değişir. Bebeklerde neredeyse hiç aşı yan etkisi görülmezken, özellikle 30 yaşın üzerinde olmak üzere kadınlarda %50'ye varan oranda çeşitli yan etkiler bildirilmiştir [49]. Aşıyla ilişkili kızamıkçık enfeksiyonu insidansı bilinmemektedir, kızamıkçık ile ilgili klinik hastalıkların çoğunluğu iyi huylu bir seyir izlediğinden, aşılama sonrasında hafif semptomları olan hastalar tıbbi yardıma başvurmayabilir ve dolayısıyla aşıyla ilişkili kızamıkçık vakalarının çoğuna teşhis konulmaz [46]. Polinöropati ve radikülönörit doğal enfeksiyon sonrası gelişebileceği gibi aşılama sonrası da oluşabilir [45,47,50]. Ayrıca aşılama sonrası demiyelinizasyon, optik nörit, miyelit, ensefalit, fasiyal paralizi, karpal tünel sendromu, parestezi gelişen olgular da bildirilmiştir [46-48,51]. Trombositopeninin doğal enfeksiyonlardaki tahmini insidansı 1/3000 iken, aşılamanın nadir görülen bir yan etkisi olarak olgu sunumları şeklinde bildirimler raporlanmıştır [45]. Doğuştan bağışıklık bozukluğu olan pediatrik hastaların kutanöz granülomlarında aşıdan türetilmiş kızamıkçık virüsünün 2014 yılında ilk tanımlanmasından bu yana, hem aşıdan türetilmiş hem de vahşi tip virüsleri içeren 80'den fazla rubella virus granülom vakası rapor edilmiştir [52]. Bağışıklık yetersizliği olan 100'e yakın hastada ve klinik olarak bağışıklığı yeterli birkaç yetişkinde aşı kaynaklı kızamıkçık virüslerinin neden olduğu enfeksiyonlar gözlemlenmiştir [20,52]. Bu hastalar başlangıçta kutanöz granülomlarla tanımlanmış, ancak daha sonra akciğer, karaciğer ve kemik iliği gibi ek enfeksiyon bölgeleri de belgelenmiştir [20].

Gebelik döneminde aşıya maruz kalan kadınların bir bölümünde (%4-20) transplental geçiş gösterilmiş, ancak kızamıkçık aşı suşu ile ilişkili bir konjenital anomali bildirilmemiştir. Bununla beraber, aşı içeriğinde bulunan virüsün potansiyel olumsuz etkilerinden dolayı aşının hamilelik döneminde (veya hemen öncesinde) uygulanması **kontrendikedir**. Aşıdan sonra ise **en az 3 ay gebe kalınmaması** önerilmektedir [53]. Önceki (1982) bir çalışmada aşı içeriğindeki kızamıkçık virüsünün aşılama sonrası 34 güne kadar anne sütüne geçebildiği ve emzirilen bebeklere bulaşarak bebeklerin nazofaringeal sekresyonlarından izole edilebildiği bildirilmiştir [54]. Aynı çalışmada anne sütü alan bebeklerin %25'inde herhangi bir klinik hastalık olmaksızın kızamıkçık virüsüne geçici serokonversiyon geliştiği de gözlemlenmiştir [54].

Potansiyel bir alerjen olarak neomisine ve jelatine karşı anafilaktik reaksiyon gösteren kişilerde kızamıkçık aşısı kontrendikedir [49,55]. Yumurtaya duyarlı kişilerde reaksiyonlar meydana gelebilir ancak bu çok nadirdir [49]. Canlı zayıflatılmış kızamıkçık aşısı mitojene hatalı lenfosit yanıtı ve bozulmuş sitokin üretimi dahil olmak üzere aşılama sonrası en az 1 ay devam edebilen immünsüpresyona neden olabilir [56]. İmmün yetmezlikli kişilere kızamıkçık aşısı yapılmamalıdır, sistemik immünosupresan ilaç tedavisinin aşılama öncesi 3 ay süreyle kesilmesi gerekmektedir [49]. Kısa süreli (2 haftadan az) kortikosteroid tedavisi ise kızamıkçık aşısının uygulanmasına kontrendikasyon oluşturmaz [49].

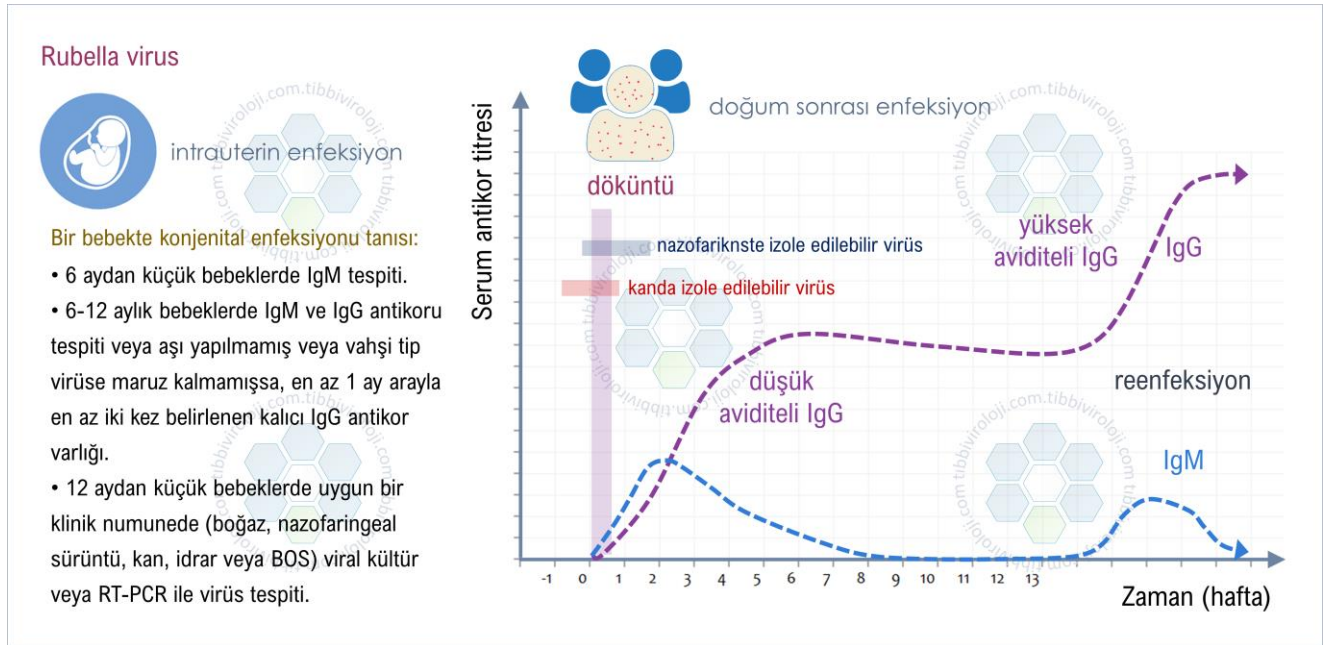
Tanı

Özellikle bir salgın sırasında veya "kızamıkçık aşısı belgesi" olmayan bir hastada endemik kızamıkçık virüsü bulaşmasının olduğu bir ülkeye seyahat geçmişi varsa kızamıkçıktan klinik olarak şüphelenilebilir, ancak bu öngörü laboratuvar testleriyle doğrulanmalıdır. Kızamıkçıkla karıştırılabilecek diğer akut enfeksiyonlar arasında kızıl, kızamık virüsü, HHV tip 6 (*human herpesvirus*), parvovirus B19 ve dang virusu enfeksiyonu yer alır. Tıbbi öykü ve fizik muayenede, kızamıkçığın klinik özelliklerine, özellikle de ateş ve döküntü varlığında, arka kulak çevresi (postauriküler), arka servikal ve suboksipital lenfadenopatiye ve genç kızlarda ve kadınlarda artralji ve artrit varlığına odaklanılmalıdır [7]. Kızamıkçık hastalarının yaklaşık %20'sinde görülen Forchheimer lekeleri (1898'de *Forchheimer tarafından tanımlanmış*) bazı hastalarda döküntüden önce (prodromal dönemde) ya da döküntünün ilk günü yumuşak damakta görülebilen küçük, kırmızı enantemlerdir. Bu lekeler kızamıkçığa özgü olmayıp kızamık, kızıl ve diğer sistemik enfeksiyonlarda da görülebilmektedir. Ancak klinik bilgilerle birlikte Forchheimer lekelerinin varlığı kızamıkçık teşhisini destekler ve tanısal testler ve enfeksiyon önleme çabaları için bir gösterge niteliğindedir [57].

Doğum sonrası kızamıkçık enfeksiyonunu takiben **2 hafta içerisinde antikorlar** saptanabilir hale gelir ve bu döküntüyle eşzamanlıdır (**Şekil 3**). IgM antikor konsantrasyonları, döküntünün başlangıcından yaklaşık 5 ila 10 gün sonra zirveye ulaşır ve enfeksiyondan yaklaşık 8 hafta sonra tespit edilemeyecek düzeylere gelinceye kadar hızla düşer, ancak IgG antikorlarının varlığı kişinin yaşamı boyunca devam etmektedir [7]. Başıklığı olan annelerden doğan bebeklerde, doğumdan sonra azalan ve genellikle bebek 9 aylık iken tespit edilemeyecek düzeylere inen koruyucu konsantrasyonda, anneden türetilmiş anti-rubella IgG antikorları bulunur [7].

Primer enfeksiyonlarda en yaygın kullanılan tanısal test, kızamıkçık virüsüne karşı IgM antikorlarının enzim immünoassay temelli testler ile saptanmasıdır (*geçmişte western blot testi de kullanılmış*); ancak ticari kitler düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahip olabilir, bu da yanlış pozitif ve yanlış negatif test sonuçlarına neden olabilir. Yanlış pozitif IgM enzim immünoassay sonuçları; romatoid faktör, parvovirus IgM antikorları ve heterofil antikorların çapraz reaksiyona girmesinden kaynaklanabilir. Döküntünün başlangıcından 5 gün sonra alınan serum örneğinde IgM antikor testleri negatif ise kızamıkçığı doğrulamak için ikinci bir örnek daha alınmalıdır. Akut ve iyileşme dönemindeki numuneler arasında IgG antikor konsantrasyonunda minimum %400'lük (4 katlık) bir artış da tanısal değere sahiptir. Ancak insidansın düşük olduğu yerlerde bu testlerin pozitif öngörü değeri düşük olabilir. Bazı durumlarda, yüksek aviditenin geçirilmiş enfeksiyonla uyumlu olması ve düşük aviditenin yeni enfeksiyonla uyumlu olması nedeniyle IgG avidite testleri de tanıda ve hasta değerlendirmesinde yararlı olabilir [7].

Akut kızamıkçık tanısı ayrıca döküntü başlangıcından sonraki 10 güne kadar burun, boğaz ve idrar örneklerinde hücre kültürü ile viral izolasyon (*epidemiyolojik çalışmalarda kullanılan ancak rutin tanıda uygulanmayan bir yaklaşım*) ve RT-PCR ile rubella virus RNA'sının saptanması yaklaşımları ile de doğrulanabilir. Bununla birlikte, kızamıkçık virüsünün tespiti, döküntü başlangıcından sonraki 3 gün içinde en başarılıdır. CDC tarafından sağlık bakım hizmeti verilen ortamlarda döküntü başlangıcından sonraki 7 gün boyunca damlacık önlemleri alınması tavsiye edilmektedir [7].



Şekil 3. Kızamıkçık enfeksiyonlarının tanısında temel kriterler ve test zamanları.

Doku kültüründe kızamıkçık virüsünün üretilmesi, **sitopatik etkinin gözlenmesi** veya başka bir virüsün çoğalmasına müdahale etme (**interferans**) yeteneği ile belirlenebilir [29]. Kızamıkçık virüsünün klinik materyalden primer izolasyonu ve rutin tanı için önerilen ve en yaygın kullanılan standart yöntem primer Afrika yeşil maymun böbrek hücre kültürü hücrelerinde izolasyondur [29,58]. Bu sistemde,

kızamıkçık virüsü kolay çoğalır, ancak gözlenebilir bir sitopatik etki oluşturmaz. Bu durumda doku kültüründeki enfeksiyon, kültür ortamına echovirus 11 veya başka bir uygun enterovirus inoküle edilmesinden sonra tipik enterovirus sitopatik etkisinin ortaya [çıkması](#) ile gösterilir [29]. Kızamıkçık virüsünün birincil izolasyonu için bahsedilen sistemine yaygın bir alternatif, enfeksiyonun sitopatik etkiyle tanımlanabildiği RK-13 tavşan böbrek hücre hattı gibi bir devamlı hücre kültürünün kullanılmasıdır [29]. Laboratuvar çalışmaları ve nötralizan antikorların belirlenmesi için en sık RK-13 (*rabbit kidney*), BHK-21 (*baby hamster kidney*) ve LLC-MK2 gibi birçok farklı hücre hatları kullanılabilir. Kızamıkçık virüsünün en yüksek titreleri ise BHK-21 ve Vero hücre hatlarında elde edilmektedir. Kızamıkçık virüsü birçok hücre hattında plak oluşumunu indükler [29]. Vero hücreleri laboratuvara uyarlanmış virüs türleri ile enfekte olduklarında sitopatik etki sergiler [58]. Tüm hücre sistemlerinde persistan enfeksiyon meydana gelir ancak bazı kültürlerde sitopatik etki nedeniyle kalıcı enfeksiyon gelişimi sınırlıdır [29,58].

Annede kızamıkçık veya erken gebelikte maruz kalma öyküsü olsun veya olmasın özellikle katarakt, sensörinöral işitme bozukluğu ve konjenital kalp hastalığı üçlüsü ile birlikte anormallikler kümesi temelinde klinik olarak konjenital rubella sendromundan şüphelenilmelidir, ancak laboratuvar doğrulama gereklidir [7]. Kordon kanında özgül IgM saptanması veya koryon vilusunda ve amniyotik sıvıda RT-PCR ile rubella virus RNA'sının saptanması intrauterin tanı yöntemleridir. Kataraktı veya sensörinöral işitme bozukluğu olan çocuklar için uygun klinik ve epidemiyolojik koşulların varlığında (duyarlı anne veya potansiyel kızamıkçık virüsüne maruz kalma durumu gibi) ekokardiyografi ve ayrıca kızamıkçık testi yapılması önerilir. Kızamıkçık virüsüne karşı IgM antikorlarını tespit etmeye yönelik serolojik analizler, ilk olarak 1960'larda [hamileliğin sonlandırılması kararlarına](#) rehberlik etmek üzere geliştirilmiş ve bu nedenle yüksek düzeyde doğruluğa ihtiyaç duyulmuştur. Hem IgM antikorları hem de kızamıkçık virüsü saçılması, konjenital kızamıkçık enfeksiyonunu takiben aylarca sürebilir. Yaşamın ilk 6 ayı içerisinde kızamıkçık virüsüne özgü IgM antikorlarının saptanması, kızamıkçık aşısından önceki ilk 7-11 ay boyunca stabil veya artan rubella spesifik IgG antikorları gibi sonuçlar da konjenital enfeksiyon için doğrulayıcıdır [7]. Konjenital rubella sendromu olduğundan şüphelenilen bebeklerde doğumdan sonra mümkün olan en kısa sürede nazofaringeal sürüntü ve idrar toplanmalıdır; bu örnekler kızamıkçık virüsünün RT-PCR ile tespiti veya hücre kültüründe virüs izolasyonu için kullanılabilir. Konjenital rubella sendromu olan çocukların kan ve katarakt örneklerinde de kızamıkçık virüsü tespit edilebilmektedir [7].

Bir bebekte konjenital kızamıkçık enfeksiyonu veya sendromunun doğrulayıcı laboratuvar tanısı aşağıdaki kriterlerden en az birini karşılamalıdır [7]:

- 6 aydan küçük bebeklerde kızamıkçık IgM antikorunun tespit edilmesi.
- 6-12 aylık bebeklerde kızamıkçık IgM ve IgG antikorunun tespit edilmesi veya kızamıkçık aşısı yapılmamış veya vahşi tip kızamıkçık virüsüne maruz kalmamışsa, en az 1 ay arayla en az iki kez belirlenen kalıcı kızamıkçık IgG antikor konsantrasyonu.
- 12 aydan küçük bebeklerde uygun bir klinik numunede (boğaz, nazofaringeal veya nazal sürüntüler, kan, idrar veya beyin omurilik sıvısı numuneleri) viral kültür veya RT-PCR ile kızamıkçık virüsü tespiti.

IgM antikorları 1 yıla kadar kalabilse de konjenital rubella sendromu vakalarının yaklaşık %50'si, test duyarlılığına bağlı olarak 6 aylıkken IgM negatiftir. Doğumdan kısa bir süre sonra test edilen bazı bebeklerde IgM saptanamayabileceğinden, konjenital rubella sendromundan şüphelenilen IgM negatif bebekler 1 aylıkken veya kısa bir süre sonra tekrar test edilmelidir [7]. Altı aydan büyük bir bebekte konjenital rubella sendromunun laboratuvar doğrulaması, IgM sonucu negatifse tek başına IgM testine dayalı olmamalıdır. Birkaç ay boyunca IgG antikorunun süreklilik gösteren konsantrasyonunu kontrol etmek için en az 1 ay sonra seri IgG testi yapılmalıdır [7].

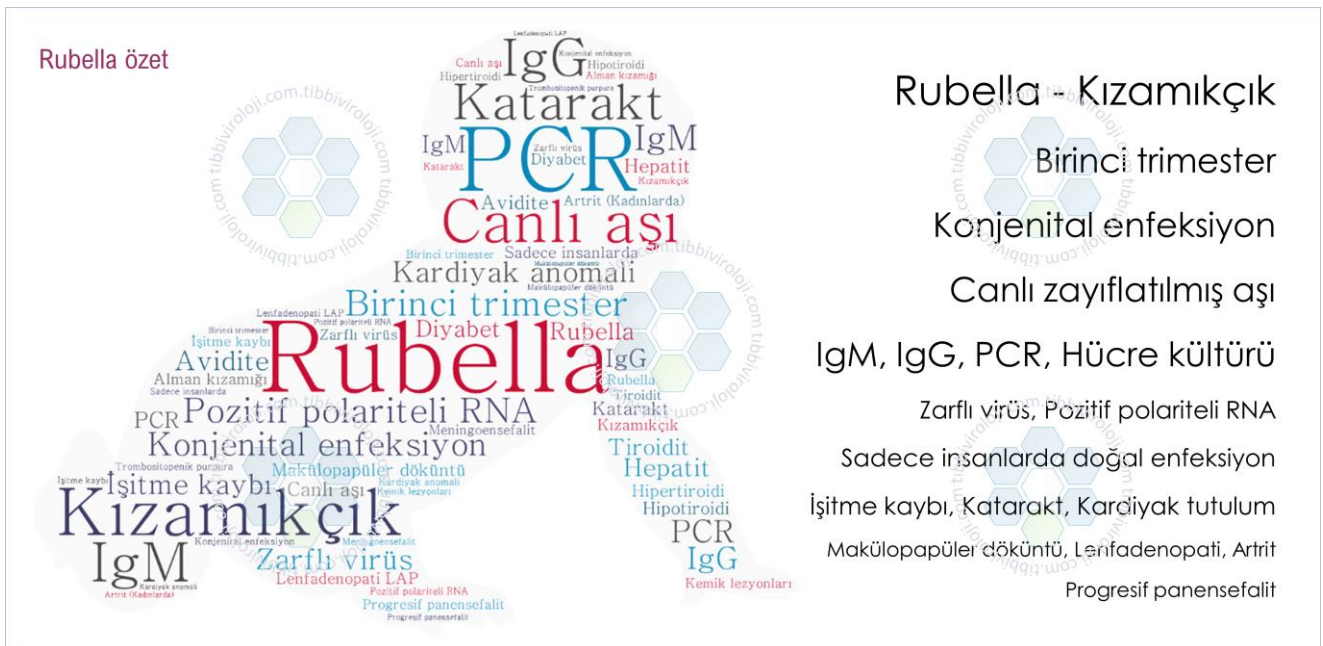
Tedavi

Kızamıkçığı tedavi edecek veya hastalığın daha hızlı geçmesini sağlayacak onaylı spesifik bir ilaç henüz bulunmamaktadır. Çoğu durumda semptomlar hafiftir ve hafif semptomlar ve artrit için yatak istirahati ve asetaminofen gibi ateş düşürücü ilaçların kullanılması ile semptomatik tedavi önerilir [59].

Konjenital kızamıkçık bir kez geliştikten sonra tedavi edilemez. Ancak aşıyla önlenemez en yaygın yenidoğan hastalığıdır. Anneye tek doz kızamıkçık aşısı uygulanması ömür boyu bağışıklık sağlayabilir. Annelerin hamileliğin başlangıcında bağışıklıklarını kontrol ettirmeleri de değerlidir [40].

Kızamıkçık virüsü için onaylanmış spesifik bir antiviral tedavinin bulunmamasından yola çıkarak, mevcut küçük moleküllerin kızamıkçık enfeksiyonuna karşı kullanılıp kullanılmayacağını belirlemeyi amaçlayan bir çalışmada (2023), Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (*Food and Drug Administration, FDA*) onaylı ilaçlar ve antiviraller de dahil olmak üzere bilinen hedefleri olan biyoaktif molekülleri içeren ve yaklaşık 3500 ilaçtan oluşan bir kütüphane taranmış ve aday moleküller olarak kızamıkçık virüsüne karşı aktif ve güçlü antiviral aktiviteye sahip iki nükleozit analogu (NM107 ve AT-527) belirlenmiştir [20]. NM107 ve AT-527 insanlarda daha önce test edildiğinden ve AT-527'nin güvenli ve iyi tolere edildiği gösterildiğinden dolayı bu antivirallerin kızamıkçık virüsü enfeksiyonlarının tedavisi için geliştirilebilecek moleküller olduğu önerilmiştir [20].

Kızamıkçık aşısı bulunmadan önce, kızamıkçık enfeksiyonunu önlemenin bir yolu olarak 1960'lı yıllarda pasif bağışıklama araştırılmış ve karışık sonuçlar elde edilmiştir. Kızamıkçık vakalarının düşük olduğu ülkelerde, belirli durumlarda maruz kalan ve duyarlı hamile kadınlar için hala pasif aşılamanın kullanılması önerilmektedir [60]. ABD, Birleşik Krallık ve Yeni Zelanda'daki ulusal rehberler, kızamıkçık enfeksiyonu gelişmesi durumunda annenin kızamıkçığa karşı bağışık olmadığı bilindiği ve hamileliğin sonlandırılmasının kabul edilmediği durumlarda kızamıkçığa maruz kalan hamile kadınlara tek bir insan immünoglobulin enjeksiyonu ile pasif aşılama yapılmasını önermektedir [60]. Bu uygulamanın hastalığın klinik semptomlarının görülme olasılığını azaltabileceğini ve bunun fetüse yönelik riski azaltabileceği öngörülmektedir [60]. Mevcut kanıtlar, poliklonal immünoglobulinlerin kızamıkçığı önlemede faydalı olduğunu ve bu müdahalenin maruziyetten sonraki beş güne kadar yararlı olabileceğini ve etkinliğinin doza bağlı olduğunu desteklese de, poliklonal immünoglobulinlerin konjenital kızamıkçık sendromunun önlenmesindeki etkinliği hakkında doğrudan sonuca varmak için henüz yeterli düzeyde kanıt olmadığı belirtilmektedir [60].



Şekil 4. Kızamıkçık ders notları özet bilgileri ve konu tekrarı.

Sonuç

Kızamıkçık geçmişte neden olduğu salgınlar ve konjenital rubella sendromu olgularının getirdiği yük ile ciddi bir halk sağlığı sorunu iken, günümüzde yaygın kullanılan aşilar ile enfeksiyon yükü ve komplikasyonları önemli oranlarda azaltılmıştır. Bununla beraber aşılama uygulamalarının yetersiz kaldığı durumlar (düşük kapsamlı aşılama, çatışma bölgelerinde aksayan aşı programları, maliyet, aşıya erişim sorunları ve aşı reddi gibi) nedeni ile bölgesel viral salgınlar ortaya çıkabilmekte ve virüsün elimine edilmesi hedeflerinden uzaklaşmaktadır. Yeni antiviral hedefler, hızlı tanı ve tarama testleri ve yeni nesil aşı platformları umut vadeden gelişmeler iken, yeni tanımlanan türler ile zoonotik enfeksiyon riskleri, olgu bildirimlerinin yetersizliği nedeniyle aksayan sörveyans ve bunun bir sonucu olarak gerçek enfeksiyon yükünün öngörülebilmesi önemli zorluklar olarak karşımızda durmaktadır.

Çıkar beyanı: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir. **Finansal destek:** Bu çalışmaya finansal destek verilmemiştir.

Not: Tıbbi Viroloji hızlı gelişen bir bilim alanı olup, makale içeriğindeki bazı bilgiler yeni gelişmeler ile birlikte hızlı bir şekilde güncellenebilmektedir [@]. Makale ile ilgili güncellemeler için [makale özet sayfasını](#) ve güncel [pdf dosyasını](#) inceleyebilirsiniz.

Kaynaklar

- [1]. James Cherry, Gail J. Demmler-Harrison, Sheldon L. Kaplan, William J. Steinbach, Peter J Hotez. Section XVII Viral Infection. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases: Expert Consult - Online and Print, 2-Volume Set. 2013, page:2196.
- [2]. Tamayo L, Garcia-Gonzalez E, Brown TJ. Rubella (German Measles), Chapter 22. Mucocutaneous Manifestations of Viral Diseases, Stephen K. Tying (Ed.). 2002, page: 519.
- [3]. A Report of the Committee to Review the Adverse Consequences of Pertussis and Rubella Vaccines. Howson CP, Howe CJ, Fineberg HV, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 1991. PMID: 25121241.
- [4]. Veale H. History of an Epidemic of Rötheln, with Observations on Its Pathology. Edinb Med J. 1866 Nov;12(5):404-414. PMID: 29646314.
- [5]. Lee JY, Bowden DS. Rubella virus replication and links to teratogenicity. Clin Microbiol Rev. 2000 Oct;13(4):571-87. doi: 10.1128/CMR.13.4.571. PMID: 11023958; PMCID: PMC88950.
- [6]. Miller, C.L., Bradley, H. (1987). Congenital rubella. In: Profound Retardation and Multiple Impairment. Springer, Boston, MA. Doi: 10.1007/978-1-4899-7146-3_7
- [7]. Winter AK, Moss WJ. Rubella. Lancet. 2022 Apr 2;399(10332):1336-1346. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02691-X. PMID: 35367004.
- [8]. Habel K. Transmission of rubella to Macacus mulatta monkeys. Public Health Rep (1896-1970) 1942; 57: 1126-1139.
- [9]. Popova G, Retallack H, Kim CN, Wang A, Shin D, DeRisi JL, Nowakowski T. Rubella virus tropism and single-cell responses in human primary tissue and microglia-containing organoids. Elife. 2023 Jul 20;12:RP87696. doi: 10.7554/eLife.87696. PMID: 37470786; PMCID: PMC10370260.
- [10]. R.E. Hope Simpson. Rubella and Congenital Malformations. Lancet 1944; 243(6293): P483.
- [11]. Tatiana Lanzieri, Penina Haber, Joseph P. Icenogle, Manisha Patel. Rubella (Chapter 20). Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 14th Edition. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, Georgia, USA. (2021).
- [12]. Plotkin SA. The history of rubella and rubella vaccination leading to elimination. Clin Infect Dis. 2006 Nov 1;43 Suppl 3:S164-8. doi: 10.1086/505950. PMID: 16998777.
- [13]. Meyer HM, Parkman PD, Hobbins TE, et al. Attenuated rubella viruses: laboratory and clinical characteristics. Am J Dis Child 1969; 118: 155-69.
- [14]. Hilleman MR, Buynak EB, Whitman JE Jr, Weibel RW, Stokes J Jr. Live attenuated rubella virus vaccines. Experiences with duck embryo cell preparations. Am J Dis Child. 1969 Aug;118(2):166-71. PMID: 5815860.
- [15]. Prinzie A, Huygelen C, Gold J, Farquhar J, McKee J. Experimental live attenuated rubella virus vaccine. Clinical evaluation of Cendehill strain. Am J Dis Child. 1969 Aug;118(2):172-7. PMID: 5794812.
- [16]. Plotkin SA, Farquhar JD, Katz M, Buser F. Attenuation of RA 27-3 rubella virus in WI-38 human diploid cells. Am J Dis Child. 1969 Aug;118(2):178-85. PMID: 5794813.
- [17]. Cappel R, De Cuyper F. Efficacy and immune response to rubella subunits vaccines. Arch Virol. 1976;50(3):207-13. PMID: 1259596.
- [18]. Väänänen P, Vaheri A. Large-scale purification of rubella virus and preparation of an experimental split

rubella virus vaccine. *Appl Microbiol.* 1971 Sep;22(3):255-9. PMID: 5119198.

[19]. Bloom S. Vaccine program rubs out rubella in the US. *J Clin Invest.* 2005 May;115(5):1106. doi: 10.1172/JCI25195. PMID: 15864334.

[20]. Dittmar M, Whig K, Miller J, Kamalia B, Suppiah S, Perelygina L, Sullivan KE, Schultz DC, Cherry S. Nucleoside analogs NM107 and AT-527 are antiviral against rubella virus. *PNAS Nexus.* 2023 Aug 3;2(9):pgad256. doi: 10.1093/pnasnexus/pgad256. PMID: 37674858; PMCID: PMC10479830.

[21]. International Committee on Taxonomy of Viruses, Washington, DC. *Virus Taxonomy: 2021*, July 2021. Available at: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> [Accessed December 12, 2023].

[22]. Mankertz A, Chen MH, Goldberg TL, Hübschen JM, Pfaff F, Ulrich RG, ICTV Report Consortium. ICTV Virus Taxonomy Profile: Matonaviridae 2022. *J Gen Virol.* 2022 Dec; 103(12). doi: 10.1099/jgv.0.001817. PMID: 36748520.

[23]. ViralZone, Swiss Institute of Bioinformatics, Switzerland. *Matonaviridae*. Available at: https://viralzone.expasy.org/8916?outline=all_by_species [Accessed December 12, 2023].

[24]. Kang HJ, Kim YJ, Lee HM, Nam JG, Kim SS. Complete Genome Sequence of a Genotype 2B Rubella Virus Isolated in South Korea in 2015. *Genome Announc.* 2017 Sep 21;5(38):e00940-17. doi: 10.1128/genomeA.00940-17. PMID: 28935733.

[25]. Mori Y, Miyoshi M, Kikuchi M, Sekine M, Umezawa M, Saikusa M, et al. Molecular Epidemiology of Rubella Virus Strains Detected Around the Time of the 2012-2013 Epidemic in Japan. *Front Microbiol.* 2017 Aug 9;8:1513. PMID: 28848523; PMCID: PMC5553008.

[26]. Parkman PD, Phillips PE, Kirschstein RL, Meyer HM Jr. Experimental rubella virus infection in the rhesus monkey. *J Immunol.* 1965 Oct;95(4):743-52. PMID: 4953955.

[27]. J. S. Oxford. The Growth of Rubella Virus in Small Laboratory Animals. *J Immunol* (1967) 98 (4): 697-701.

[28]. Nguyen TV, Pham VH, Abe K. Pathogenesis of Congenital Rubella Virus Infection in Human Fetuses: Viral Infection in the Ciliary Body Could Play an Important Role in Cataractogenesis. *EBioMedicine.* 2014 Oct 30;2(1):59-63. PMID: 26137534.

[29]. James D. Cherry Rubella Virus (Chapter 186). Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases (Sixth Edition), Part III, 2009, Pages 2271-2300.

[30]. Chen FP, Chu KK. Subclinical rubella reinfection in pregnancy: report of a case. *J Formos Med Assoc.* 1993 Mar;92(3):294-5. PMID: 8102288.

[31]. Crooke SN, Haralambieva IH, Grill DE, Ovsyannikova IG, Kennedy RB, Poland GA. Seroprevalence and durability of rubella virus

antibodies in a highly immunized population. *Vaccine.* 2019 Jun 27;37(29):3876-3882.

[32]. Horstmann DM, Liebhaber H, Le Bouvier GL, Rosenberg DA, Halstead SB. Rubella: reinfection of vaccinated and naturally immune persons exposed in an epidemic. *N Engl J Med.* 1970 Oct 8;283(15):771-8.

[33]. Mawson AR, Croft AM. Rubella Virus Infection, the Congenital Rubella Syndrome, and the Link to Autism. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Sep 22;16(19):3543. doi: 10.3390/ijerph16193543. PMID: 31546693; PMCID: PMC6801530.

[34]. Gordon-Lipkin E, Hoon A, Pardo CA. Prenatal cytomegalovirus, rubella, and Zika virus infections associated with developmental disabilities: past, present, and future. *Dev Med Child Neurol.* 2021 Feb;63(2):135-143. PMID: 33084055.

[35]. Plotkin SA. Rubella Eradication: Not Yet Accomplished, but Entirely Feasible. *J Infect Dis.* 2021 Sep 30;224(12 Suppl 2):S360-S366. PMID: 34590132.

[36]. İnci A, Yener C, Güven D. Bir devlet hastanesinde gebe kadınlarda toksoplazma, rubella ve sitomegalovirüs seroprevalansının araştırılması. *Pamukkale Tıp Dergisi* 2014; 7(2): 19-25.

[37]. Krugman S. Measles and mumps immunization: benefit versus risk factors. *Dev Biol Stand.* 1979;43:253-7. PMID: 520672.

[38]. Ministry of Health NZ, The New Zealand Ministry of Health. Rubella (Chapter 19). *Immunisation Handbook* 2020. <https://www.health.govt.nz/our-work/immunisation-handbook-2020/19-rubella#keyinfo18>

[39]. Mark R. Schleiss, Ketzela J. Marsh, 37 - *Viral Infections of the Fetus and Newborn*, Editor(s): Christine A. Gleason, Sandra E. Juul, Avery's Diseases of the Newborn (Tenth Edition), Elsevier, 2018, p:482-526.e19.

[40]. Jaan A, Rajnik M. TORCH Complex. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560528/>

[41]. Cradock-Watson JE, Ridehalgh MK, Anderson MJ, Pattison JR, Kangro HO. Fetal infection resulting from maternal rubella after the first trimester of pregnancy. *J Hyg (Lond).* 1980 Dec;85(3):381-91. PMID: 7462590; PMCID: PMC2134019.

[42]. Wolff SM. The ocular manifestations of congenital rubella. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1972;70:577-614. PMID: 4197454.

[43]. Ağca H. Doğurganlık Çağındaki Kadınlarda Rubella ve Sitomegalovirus Antikorlarının Araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 41(1):15-17, 2011.

[44]. Seçmeer G, Oğuz S. Kızamık kızamıkçık kabakulak (KKK) aşısı. *Çocuk Enfeksiyon Derg.* 2008; 2(Suppl. 1): 115-9.

[45]. A Report of the Committee to Review the Adverse Consequences of Pertussis and Rubella Vaccines. Washington (DC): National Academies Press (US);

1991. 7, Evidence Concerning Rubella Vaccines and Arthritis, Radiculoneuritis, and Thrombocytopenic Purpura. NBK234372.

[46]. Ong SWX, Vasoo S, Sadarangani SP, Cui L, Marimuthu K, Lim PL, Kong JW, Wong JCC, Puong KY, Chan KP. Vaccine-associated Rubella - a report of two cases and a review of the literature. *Hum Vaccin Immunother.* 2021 Jan 2;17(1):224-227. PMID: 32530771; PMCID: PMC7872085.

[47]. Kline LB, Margulies SL, Oh SJ. Optic neuritis and myelitis following rubella vaccination. *Arch Neurol.* 1982 Jul;39(7):443-4. PMID: 7103782.

[48]. Gualberto FA, de Oliveira MI, Alves VA, Kanamura CT, Rosemberg S, Sato HK, Arantes BA, Curti SP, Figueiredo CA. Fulminant encephalitis associated with a vaccine strain of rubella virus. *J Clin Virol.* 2013 Dec;58(4):737-40. PMID: 24216323.

[49]. Susan E. Reef, Stanley A. Plotkin, Chapter 54 - Rubella Vaccines, Editor(s): Walter Orenstein, Paul Offit, Kathryn M. Edwards, Stanley Plotkin, Plotkin's Vaccines (8th Edition), Elsevier, 2023, pp: 1025-1056.e19.

[50]. Schaffner W, Fleet WF, Kilroy AW, Lefkowitz LB, Herrmann KL, Thompson J, Karzon DT. Polyneuropathy following rubella immunization. A follow-up study and review of the problem. *Am J Dis Child.* 1974 May;127(5):684-8. PMID: 4825588.

[51]. Karussis D, Petrou P. The spectrum of post-vaccination inflammatory CNS demyelinating syndromes. *Autoimmun Rev.* 2014 Mar;13(3):215-24.

[52]. Zhang D, Wanat KA, Perelygina L, Rosenbach M, Haun PL, Drolet BA, Shields BE. Cutaneous granulomas associated with rubella virus: A clinical review. *J Am Acad Dermatol* 2024; 90(1): 111-21. PMID: 37271455.

[53]. Centers for Disease Control (CDC). Rubella vaccination during pregnancy--United States, 1971-1981. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1982 Sep 10;31(35):477-81. PMID: 6815464.

[54]. Losonsky GA, Fishaut JM, Strussenberg J, Ogra PL. Effect of immunization against rubella on lactation products. II. Maternal-neonatal interactions. *J Infect Dis.* 1982 May;145(5):661-6. PMID: 7077090.

[55]. Spencer JP, Trondsen Pawlowski RH, Thomas S. Vaccine Adverse Events: Separating Myth from Reality. *Am Fam Physician.* 2017 Jun 15;95(12):786-794. PMID: 28671426.

[56]. Pukhalsky AL, Shmarina GV, Bliacher MS, Fedorova IM, Toptygina AP, Fisenko JJ, Alioshkin VA. Cytokine profile after rubella vaccine inoculation: evidence of the immunosuppressive effect of vaccination. *Mediators Inflamm.* 2003 Aug;12(4):203-7. PMID: 14514470; PMCID: PMC1781617.

[57]. Fukuda M, Harada T, Shimizu T, Hiroshige J. Forchheimer Spots in Rubella. *Intern Med.* 2020 Jul 1;59(13):1673. PMID: 32213763.

[58]. Teryl K. Frey, Jerry S. Wolinsky, Rubella Virus (Togaviridae), Editor(s): Allan Granoff, Robert G. Webster, Encyclopedia of Virology (Second Edition), Elsevier, 1999, Pages 1592-1601.

[59]. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, Georgia, USA. Rubella. Available at: <https://www.cdc.gov/rubella/about/treatment.html> [Accessed December 18, 2023].

[60]. Young MK, Cripps AW, Nimmo GR, van Driel ML. Post-exposure passive immunisation for preventing rubella and congenital rubella syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015(9): CD010586. PMID: 26350479; PMCID: PMC8761358.