

مقارنة بين طريقتين مخبريتين لتحديد مستوى المناعة ضد فيروس الروبيلا عند النساء في مدينة اللاذقية

الدكتور هيثم يازجي*

قبل للنشر في 1997/7/23

□ ملخص □

الإنسان هو الثوي الوحيد لفيروس الحصبة الألمانية (المنتمي إلى عائلة التوغافيروس) والذي ينتقل عن طرق القطرات التنفسية فيسبب عادة خمجاً طفحياً خفيفاً عند الأطفال إلا أن خطورة هذا الفيروس تكمن في قدرته الماسخة حيث أن الخمج الوالدي بفيروس الحصبة الألمانية أثناء الفترة الأولى من الحمل مرتبط بالعديد من التشوهات الولادية الخطيرة.

في هذه الدراسة قمنا بدراسة معدل انتشار أضداد فيروس الحصبة الألمانية عند مجموعة من سكان مدينة اللاذقية [الأولى تضمن /250/ أنثى في سن الخصوبة والثانية ضمن /50/ امرأة حامل] وذلك باستخدام طريقة التراص الدموي HAI وبطريقة الـ ELISA، ثم مقارنة نتائج كلتا الطريقتين للتوصل إلى الطريقة الأكثر حساسية ودقة في تقدير درجة التمنيع ضد فيروس الحصبة وفي تشخيص الخمج الأولى. باستخدام طريقة التراص الدموي كانت النتائج الإيجابية (1/160-1/20) عند 60% من إناث المجموعة الأولى وعند 90% من مجموعة الحوامل بينما انخفضت نسبة النتائج الإيجابية بطريقة ELISA (IgM+, 10IU>IgG) إلى 44% في المجموعة الأولى وإلى 74% في مجموعة الحوامل. أي أن 16% من الحالات المدروسة في كلتا المجموعتين كن منيعات بحسب طريقة HAI بينما يعتبرن في الواقع مؤهبات للإصابة بحسب نتائج طريقة ELISA التي تعتمد على معايرة الـ IgG و IgM النوعية بفيروس الحصبة الألمانية.

إن نتائج هذه الدراسة تقودنا إلى ضرورة اعتماد طريقة الـ ELISA للتحرري عن IgG, IgM النوعية بفيروس الحصبة الألمانية بدلاً من طريقة HAI بغية تشخيص الخمج الأولي ولتحديد معدل الأضداد والمناعية عند النساء الحوامل والمؤهبات للإصابة.

* مدرس في قسم الأحياء الدقيقة - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

ACOMPARISON BETWEEN TWO LABORATORY METHODS TO DETERMINE THE LEVEL OF ONTIBODIES AND IMMUNITY TO RUBELLA VIRUS IN WOMEN IN LATTAKIA

Dr. HAITHAM YAZJI*

Accepted 23/7/1997

□ ABSTRACT □

Humans are the only host for rubella. The virus is included in the togaviridae family, spread by respiratory and usually causes a mild exanthematous childhood disease but maternal rubella infection has since been correlated with several congenital defects especially in the first period of pregnancy.

In this study we have been determined the distribution of antibodies to rubella in two groups of women in Lattakia [250 women of childbearing age were included in the first and 50 pregnant in the second], using tow different methods (indirect hemagglutination HAI and ELISA).

Results of two methods were compared to determine the immune status of women discussed in this study and to indicate the primary infection.

HAI was positive (1/20-1/160) at 60% of women in the first group and at 90% of pregnant.

Positive results have been decreased, using ELISA (IgG > 10 IU and IgM+) to 44% in the first group and to 74% among pregnant. So, 16% of studied cases in either groups were immunized when sera tested by HAI but actually they were expectant to infection depending on the ELISA results which measure the rubella - specific IgG and IgM.

According to our result, ELISA must be used as a method of choice to detect the rubella - specific IgM and IgG instead of HAI to diagnose primary infection and to determine the level of antibodies and immunity to rubella in expectant women of childbearing age and pregnant.

*Lecturer in Department of Microbiology - Medicine Faculty - Tishreen University -Lattakia - Syria

1- الدراسة النظرية:

1-1- المميزات الهامة:

إن فيروس الحصبة الألمانية عضو في عائلة فيروسات التوغا يتكون من قطعة واحدة من RNA مفرد الشريط ومحيفة نووية عشرينية الوجوه وغلاف ليبيروتيني كما يمتلك على عكس الفيروسات نظرية المخاطية (كفيروسات الحصبة والنكاف) شريط RNA إيجابي وبالتالي لا يمتلك بوليميراز في النيويون [1]. إن الأشواك السطحية للفيروس تحوي الراص الدموي و الأضداد تجاه الراص الدموي تعدل القدرة الخمجية للفيروس [16]. علماً بأن الفيروس يمتلك نمطاً مستضدياً وحيداً.

1-2- ملخص دورة التضاعف:

بما أن معرفة دورة تضاعف فيروس الحصبة الألمانية غير كاملة فإن الدورة التالية تعتمد على تضاعف فيروسات التوغا الأخرى فبعد دخوله الخلية ونزع غلافه تتم ترجمة الشريط RNA الجينوم الإيجابي إلى بروتينات عديدة بنوية وغير بنوية (لاحظ الفرق بين فيروسات بروتين مفرد كبير يتم تقطيعه لاحقاً) [16]. واحد بروتينات الحصبة الألمانية غير البنوية هو بوليميراز RNA المعتمدة على RNA والتي تضاعف الجينوم أولاً بصنع شريط سلبي كقالب ثم بصنع الذرية إيجابية الشريط على هذا القالب [15]. يحدث التضاعف والتجميع في السيتوبلازما ويتم اكتشاف الغلاف من الغشاء الخارجي عندما يغادر النيرون الخلية [1].

1-3- الانتقال والوبائيات:

الإنسان هو الثوي الوحيد لفيروس الحصبة الألمانية ينتقل عن طريق القطرات التنفسية خاصة في فترة الطفولة (تزداد سرياء الخمج في المناطق المكتظة كدور الحضانة) [15، 10]. يحدث المرض في كل أنحاء العالم كما تصادف الأوبئة كل 6-9 سنوات في المناطق التي لا يستخدم فيها اللقاح [13، 8، 15]. حوالي 20% من النساء في سن الخصوبة متأهبات للعدوى بالخمج (إلا إذا كن ملحات سابقاً) وبالتالي يعرضن أجنتهن لخطر التشوهات الولادية عند أصابتهن بالفيروس في الثلث الأول من الحمل، لذلك توجد برامج وقائية في الدول المتطورة للتأكد من وجود الأضداد عند النساء قبل أن يتم الحمل لديهن [12، 10، 7، 5، 4، 3].

1-4- الأمراض والمناعة:

حالما يجتاز الفيروس الخط الدفاعي الطبيعي في البلعوم الأنفي والرئة تبدأ الأضداد بالتشكل فوراً بعد بدء فيروسية الدم وتعيق بذلك انتشار الفيروس ولكن تضاعف الفيروس يبقى مستمراً في النسيج إلى أن تتدخل المناعة الخلوية والانتروفيريون للحد من تضاعف الفيروس [1]. تشير هنا إلى أن الخمج الطبيعي يسبب مناعة واقية دائمة مدى الحياة ويمنع انتقال الفيروس إلى الجنين كما أن الـ IgA الإفرازي يلعب دوراً هاماً في مقاومة التعرض التالي لفيروس الحصبة الألمانية [18، 9].

إذا لم تكن المرأة الحامل ممنعة بتكاثر الفيروس ضمن المشيمة ثم ينتقل إلى نسيج الجنين ويتضاعف فيها. الفيروس قد لا يكون حالاً لخلايا نسيج الجنين ولكنه يلعب دوراً ماسخاً حيث يغير في الانقسام الخيطي

وفي تركيب الكروموزوم وبالتالي تحدث تشوهات ولادية تالية للخمج بهذا الفيروس وشدة هذه التشوهات تتعلق بالنسيج المتأذي وبمرحلة التطور الجنيني التي حدث الخمج خلالها [4،5].
إن الأطفال المصابين أثناء الحياة الجنينية يمكن أن يستمروا في طرح فيروس الحصبة الألمانية لمدة تزيد عن السنة بعد الولادة (الفيروس قد يتواجد في كرة العين لمدة 3-4 سنوات) وهذا يمثل خطراً كبيراً على الصحة العامة لاحتمال انتقال الفيروس إلى النساء الحوامل. وهنا نشير إلى أن هناك أطفالاً لا عرضيين وغير مشوهين يعتبرون مصدراً للعدوى بالفيروس ولا يمكن تشخيصهم إلا بعزل الفيروس [14،15].

5-1- الموجودات السريرية:

A- الحصبة الألمانية:

إن الحصبة الألمانية مرض أخف وأقصر من الحصبة فبعد فترة حضانة 12-14 يوم تحدث فترة بادرية وجيزة تتألف من حمى ودعث ليلوها طفح حطاطي يبدأ على الوجه وينتشر إلى الأسفل ليشمل الأطراف. إن ضخامة العقد خلف الأذن مميزة والطفح يستمر مدة 3 أيام. والإصابة عند الكهول يمكن أن تكون أكثر شدة بحيث أنها يمكن أن تسبب (وخاصة عند النساء) التهاب مفاصل عديد بسبب المعقدات المناعية، كما يمكن أن يسبب التهاب دماغ تالي للإصابة بفيروس الحصبة الألمانية [1،16].

B- متلازمة الحصبة الألمانية الولادية:

إن أهمية فيروس الحصبة الألمانية لا تعود لكونه سبباً لمرض خفيف في الطفولة وإنما لكونه مأسخاً Teratogen فعندما تصاب امرأة حامل أثناء الثلث الأول (حتى الأسبوع العشرين) وخاصة الشهر الأول يمكن أن تحدث تشوهات ولادية هامة كنتيجة لفيروس الدم الوالدي والانتان الجنيني. وتعزى زيادة معدل الشذوذات أثناء الأسابيع الأولى من الحمل إلى تطور الأعضاء الحساس جداً الذي يحدث في ذلك الوقت [3]. إن التشوهات واسعة وتشمل بشكل رئيسي القلب "مثل القناة الشريانية المفتوحة" والعين "مثل الساد" والدماغ "مثل الصمم والتخلف العقلي" [4،5،11].

6-1- التشخيص المخبري:

1. يمكن أن يزرع فيروس الحصبة الألمانية في مزرعة خلوية إلا أنه لا يسبب تأثيراً ممرضاً للخلايا (CPE) إلا بشكل خفيف لذا يتم التعرف عليه عادة عن طريق التداخل في التأثير الممرض للخلايا لفيروس الايكو فإن كان فيروس الحصبة الألمانية موجوداً لا يظهر (CPE) عندما تخمخ المزرعة بشكل إضافي بفيروس الايكو [11].
2. كما يمكن أن يوضع التشخيص أيضاً بكشف ارتفاع في عيار الأضداد 4 أضعاف أو أكثر بين مصل الطور الحاد والناقة [ياختبار تثبيط التراص الدموي أو ELISA] أو بكشف وجود الضد IgM في عينة مفردة لمصل الطور الحاد حيث يشير وجود الضد IgM عند النساء الحوامل المعرضات لفيروس الحصبة الألمانية إلى انتان حديث وأما وجود عيار الأضداد IgG (1/8 أو أكثر) فيشير إلى المناعة والوقاية لاحقاً للجنين. وإذا حدث الانتان الحديث فإن بزل السائل الأمينوسي يظهر وجود فيروس الحصبة الألمانية فيه يشير إلى إصابة جنينية أكيدة [9،12].
3. حديثاً هناك طريقة مازالت قيد التطور في مراكز الأبحاث وهي طريقة PCR (Polymerase Chain

(Reaction) التي تعتمد على البحث عن قطع نوعية من RNA الفيروس في العينات المأخوذة من الأم أو السائل الأمينوسي وهي طريقة عالية الحساسية أو النوعية إلا أنها لم تطرح تجارياً للاستخدام الروتيني[2].

1-7- المعالجة:

لا توجد معالجة بمضادات الفيروسات.

1-8- الوقاية:

وتكون بالتمنيع بلقاح حي مضعف وهو لقاح فعال وطويل الأمد "عشر سنوات على الأقل" ولا يسبب إلا القليل من الآثار الجانبية باستثناء آلام المفاصل العابرة عند بعض النساء وهو يعطي تحت الجلد للأطفال دون 15 شهراً من العمر "عادة بالتشارك مع لقاح الحصبة والنكاف" MMR وللنساء الشابات البالغات غير الممنعات إذا لم يكن حوامل ويجب أن يتناولن موانع الحمل خلال الأشهر الثلاثة التالية رغم عدم وجود دليل على أن فيروس اللقاح يسبب التشوهات كما أن اللقاح لا يعطي للمصابين مناعياً. لقد أدى اللقاح إلى نقص كبيرة في حدوث الحصبة الألمانية الولادية. فهو يحرض نوعاً من IgA التنفسي فيقطع بذلك انتشار الفيروس الفاع عن طريق الحمل الأنفي. لا يمنع تناول الغلوبولين المناعي إصابة الجنين عند النساء الحوامل من التعرض لفيروس الحصبة الألمانية[2]. العديد من المشافي تطلب من العاملين فيها التحري عن مناعتهم إما بالاختبارات المصلية أو بإثبات التمنيع[15،17].

2- الدراسة العملية:

2-1- هدف الدراسة:

أ- دراسة وتحديد معدل انتشار أضداد الحصبة الألمانية في عينة عشوائية من الإناث البالغات (15-25 سنة) غير الحوامل في محافظة اللاذقية بدراسة عيار الأضداد بطريقة التراص الدموي ومقارنتها مع طريقة الاليزا ELISA.

ب- دراسة وتحديد معدل انتشار أضداد الحصبة الألمانية في عينة عشوائية عند الحوامل (20-40 سنة) في محافظة اللاذقية بطريقة التراص الدموي ومقارنتها مع طريقة الاليزا ELISA.

2-2- طرق التحليل المخبري:

2-2-1- عينة الدراسة:

شملت الدراسة على /300/ حالة من الإناث من سكان محافظة اللاذقية.

أخذت العينة بدون توجه من مراجعين لمشفى الأسد الجامعي في العيادات ومن أقرباء المرضى وزائريهم وتم جمع العينات وتقسيمها على الشكل التالي:

أولاً: مجموعة مؤلفة من /250/ أنثى مقسمة إلى مجموعات عمرية بين 15-25 سنة بهدف تحديد فيما إذا كانت هناك مناعة ضد الحصبة الألمانية أو لتشخيص الانتان الأولي.

في هذه المجموعة أجرينا دراسة مقارنة لتحديد عيار أضداد الحصبة الألمانية وذلك بطريقتين مختلفتين هما التراص الدموي وطريقة الاليزا.

ثانياً: مجموعة مؤلفة من 50/ امرأة حامل في الأشهر الأولى من الحمل وفي هذه المجموعة أجرينا دراسة مقارنة بين طريقتين مخبريتين أيضاً (الليزا وطريقة التراص الدموي) لتحديد المناعة ضد الحصبة الألمانية أو الانتان الأولي كما استبعدنا الحالات السلبية وراقبناها حتى نهاية الحمل.

2-2-2- النتائج:

تفسير النتائج كان على الشكل التالي:

I- بطريقة التراص الدموي غير المباشر HAI: تعتبر النتيجة إيجابية إذا كان نهى التراص أكبر أو يساوي 1/20، أما عند الأشخاص الممنعين سابقاً فإن الأرقام الإيجابية تتراوح بين 1/160-1/20. هناك بعض الحالات التي تكون فيها الأرقام مرتفعة أكثر من ذلك وهذا يعود إلى اللقاح الداعم الذي يعطى أحياناً.

II- بطريقة ELISA: يتم تقدير الإيجابية بالوحدات الدولية حيث يعتبر عيار الـ IgG سلبياً إذا كان أقل من 10 I.U ويعتبر إيجابياً إذا كان أعلى من 10 I.U أما بالنسبة بالـ IgM فتعطي النتيجة إما إيجابية (+) أو سلبية (-).

أما النتائج التي خرجت منها الدراسة فكانت على الشكل التالي:

أجري اختبار HAI لـ 250/ أنثى بين عمر 15-25 سنة وكانت النتيجة على الشكل التالي: 150/ أنثى من أصل 250/ كانت عيار HAI إيجابياً (أكثر من 20/1) أي بمعدل 60% من النساء المدروسات لديهن مناعة مكتسبة بشكل عفوي أو بالتلقيح. أجري الاختبار نفسه بطريقة الـ ELISA فكانت الإيجابية (أكثر من 10 وحدات دولية) فقط عند 110 نساء (44%).

أما النتائج التي تخص الهدف الثاني من الدراسة وهو تطبيق الاختبارين معاً على 50/ امرأة حامل منذ الشهر الأول وتقييم المناعة عندهن ومراقبة ذوات الاختبار السلبية (أي الأضداد النوعية للروبيلا من نوعي IgM, IgG) وذلك حتى نهاية الحمل وكانت النتائج على الشكل التالي:

- أجري اختبار HAI على 50/ امرأة حامل في الشهر الأول من الحمل وكانت إيجابية التفاعل عند 45/ امرأة بشكل ملحوظ وهو أكثر من 1/20.

- أخضعت نفس التحاليل بطريقة الـ ELISA فنقص معدل الإيجابية إلى 37/ امرأة أي أن معدل الإيجابية في الطريقة الأولى كان حوالي 90% بينما في الطريقة الثانية هو 74%. وهذا الفرق سيجعل الطبيب السريري في حيرة وخاصة أثناء الحمل.

أخضعت نفس المجموعة التي أجري لها اختبار الـ ELISA لمعايرة IgM فكان سلبياً في مجموع الاختبارات وهذا يدل على مناعة هؤلاء النساء المكتسبة قبل الحمل.

تمت مراقبة النساء الباقيات غير الممنعات حسب النتائج وعددهن 13/ ثلاثة عشر امرأة من نهاية الشهر الأول وحتى الولادة بمعايرة IgM, IgG النوعي الخاص بالروبيلا فلم تتغير النتائج عندهن ما عدا اثنتان حصل لديهما إيجابية في IgM في الشهر الرابع للحمل والأخرى في الشهر السادس وتمت مراقبة هذه الإيجابية بعد شهر فزادت أرقام IgM بشكل ملحوظ وبرقم وصل عند المريضة الأولى (IgM+++ و IgG) إلى 780 I.U وعند المريضة الثانية (IgM+++ و IgG إلى 1050).

أخبرنا الطبيب السريري المعالج فأحدهن رفضت إجراء ما يسمى بإنهاء الحمل والأخرى وافقت

على إنهاء الحمل ولحسن الطالع ذهبت إحداهن إلى فرنسا وأجرت اختبارات أكثر تعقيداً وعلماً بعد ذلك أن الحمل تم على خير وتبين أن المريضة أصيبت بفيروس CM.V الذي ينشط الجملة المناعية الخلطية مما يؤدي إلى إيجابية كاذبة تشبه نتائجها الإصابة الحادة بالحصبة.

2-2-3- المناقشة:

إن الأضداد الأولى تظهر بعد الإصابة هي من نوع IgM وتستمر بالارتفاع لمدة أسبوع تقريباً وتبقى شكل ثابت لمدة أسابيع حتى تتلاشى نهائياً وهكذا فإن الأضداد IgM يمكن كشفها في الفترة بين 5-6 أسابيع بعد ظهور الأعراض أما بالنسبة لأضداد IgG فتظهر بعد عدة أيام من ظهور الـ IgM وترتفع بسرعة خلال أسبوع إلى أسبوعين ثم تبدأ بالانخفاض لتحافظ بعد ذلك على معدل وسطي يستمر لسنين طويلة. ظهرت بعض الحالات التي كانت فيها أرقام الأضداد أعلى من المعدل الوسطي لأرقام الأضداد المرتفعة في هذه الدراسة سواء بطريقة الـ اليزا أو بطريقة التراص الدموي وذلك بسبب إعطاء اللقاح الداعم. إن طريقة التراص الدموي (أي نهي التراص الدموي بوساطة أضداد فيروس الروبيلا) تستخدم بكثرة في أوروبا وخاصة فرنسا ولكن الدراسة وبالتوافق مع الدراسات العالمية [7] أشارت إلى:

- نقص في حساسية هذه الطريقة وخاصة في كشف عيار الأضداد المخفضة الأمر الذي يؤدي إلى ارتفاع نسبة السلبية الكاذبة.

- إن وجود الهيموليزين الطبيعي عند المريض (منشؤه المريض نفسه) أو وجود ناهيات غير نوعية للتراص الدموي مثل العامل الروماتيزمي أو بعض المركبات الليبوبروتينية الأخرى يمكن أن تزيد من نسب الإيجابية الكاذبة ففي دراستنا هذه انخفضت نسبة الأضداد من 60% بطريقة التراص الدموي إلى 44% بطريقة الـ اليزا الذي يشير إلى حساسية الـ اليزا العالية من جهة وإلى ارتفاع نسبة الإيجابية بطريقة التراص الدموي الأمر الذي يؤدي إلى جعل نسبة غير قليلة من الإناث المشمولات بالدراسة (16%) يعتقدن على أنهن ممنعات ولا يحتجن للقاح.

إن طريقة التراص الدموي لا تميز بين نوعي أضداد فيروس الروبيلا (IgM و IgG) بينما طريقة الـ اليزا مكنتنا من تحديد مستوى كل من هذه الأضداد وبالتالي ساعدت في توجيه الطبيب المعالج إلى معرفة ما إذا كانت الإصابة (وخاصة عند الحوامل) حديثة أو قديمة (مناعة واقية) فطريقة الـ اليزا أدت إلى انخفاض معدل الإيجابية عند الحوامل بنسبة 16% من جهة وإلى توضيح علاقة الأضداد مع فترة الإصابة من جهة أخرى وذلك بمعايرة الـ IgM. كما أن طريقة الـ اليزا سمحت لنا بمراقبة الحوامل غير الممنعات وذلك بمعايرة IgM و IgG.

2-2-4- مقارنة النتائج مع النتائج المحلية والعالمية:

حسب معلوماتنا لا توجد دراسة محلية ضمن هذا المجال وقد قارنا دراستنا مع دراسة فرنسية لمعهد باستور حيث كانت نتائج النساء غير الممنعات أقل بكثير من النسبة الموجودة في دراستنا وهي تعادل 96% أما في الولايات المتحدة فتعتبر النساء الممنعات قبل الحمل تعادل 100%. إن دراستنا تتوافق مع نتائج الدراسات في الدول المتقدمة [6، 10، 17] التي تبين حساسية الـ اليزا العالية للتحري عن الأضداد النوعية بالروبيلا حيث تراوحت حساسية الـ اليزا بين (94-100%) وحساسية التراص الدموي فتراوحت بين (80-90%).

التوصيات:

1. يجب إعطاء اللقاح منذ العام الأول للولادة مع لقاحات الحصبة والنكاف لأن اللقاح فعال وطويل الأمد.
2. يجب أن لا يعطى اللقاح لمضعفي المناعة.
3. يجب معايرة أضداد الروبيلا قبل الحمل عند جميع النساء البالغات فإذا كانت سلبية يعطى اللقاح مع مانع حمل لمدة ثلاثة أشهر إذا كن متزوجات.
4. في حال سلبية الاختبار أثناء الحمل يجب مراقبة الحمل شهرياً بإجراء اختبار الـELISA.

REFERENCES

المراجع

- [1]- Bakshi S.S., L.Z: Rubella (review). Clin Dermatol 7:8; 1989.
- [2]- Bosma-J.J., Corbett. K.M., O'Shea-S. Use of PCR for prenatal and postnatal, 33(11):2881-7, 1995.
- [3]- Centers for disease control: Rubella vaccination during pregnancy MMWR 36:457, 1989.
- [4]- C.D.C. Rubella and congenital rubella - United States, 1985-1988 MMWR 38: 11, 1989.
- [5]- Cochi S.L., Edmonds L.D., Dyer K. etel: Congenital rubella syndrome in USA 1970-1985 on the verge of elimination. Am. J. Epidemiol. 129:349, 1989.
- [6]- De-Ory-F, Domingo - C.J., Echevarria, J.M. Specific IgG avidity in the diagnosis of rubella virus infection, Med. Clin. Bare, 107(3):118, 1996.
- [7]- Grangcot - Keros - L, Pustowitz - Evaluation of cobas core rubella IgG EIA Recomb, a new enzym immunoassay besde on recombinant rubella - like particles. J-Clin. Microbiol, 33(9):2392-4, 1995.
- [8]- Horstmann D.M., Liebhaber H. et al: Rubella reinfection of Vaccinted and naturally immune presons exposed in an epedemic. N. Engl. J. Med. 283:771, 1991.
- [9]- Horstmann D.M., Schluederbery. A. Emmons J.E. et at. Persistance of vaccine induced immune responses to rubella, comparision with natural infection. Rev. Infect. Dis S7:S80, 1985.
- [10]- Johnson - H, Hillar - IB Mmr, Vaccination, measles epidemiology and sero - surveillance in Republic of Irelan. Vaccine 13(6):533-7, 1996.
- [11]- Lawless M.R. Abramson J.S. et al. Rubella susceptibility in 60th graders: Effectiveness of current immunization practice - Pediatrics, 65:1087, 1980.
- [12]- Matter - L, Bally - F, German - D, Schopfer - K. Thinceclence of rubella virus infections in switzerland after the intraduction of MMR moss vaccination programme. Eur-J-Epidemiolo. 11(3):305-10, 1--5.
- [13]- Orenstein W.A., Bart K.J., Hinman AR et al: The oppotunity and obligation to eliminate rubella from the USA. J. Am. Med. assoc 251: 1984-1988.
- [14]- O'shea S., Best J. et al. Development and persistence of class - specific antibodies in the serum and nasopharyngeal washing of rubella vaccines J. Infect. Dis. 151-89, 1993.
- [15]- Patrick R. Murray, Grorhe S. Kobayashi et al: Epidemiology of rubella - in: Medical Microbiology 2nd ed. Mosby - year book, Inc. 660-605, 1994.
- [16]- Parkman P.D., Hopps H.E, Meyer H.M.: rbella virus: Isolation, chracterization and laboratory diagnosis. Am. J. Dis child 118:68, 1996.
- [17]- Rouleau, D. And Pedreault - L. Rubella: epidemiology, diognosis and prevention. Union - Med. Can 124(3):2-3, 1995.
- [18]- Tardien M., GrosPierre B. et al. Circulation immune coplexes contaning rubella antigen in late - onset rubella syndrome. J. Pediate 97-370, 1992.
- [19]- tsukahara - T, Horiuchi - Y - Immunohistochemical study of cellular events in lesional skin during common virus infectiohns. J- Dermatol: 23(1):22-23, 1996.
- [20]- Womersley - J, schern - K - Fraser - G Stewart - I, Health Bull - Edinb. 45:223, 1996.