

Manifestasi Okular dan Non Okular Sindrom Rubella Kongenital Pada Penderita Katarak Kongenital

Josiah Irma¹, Iwan Sovani², Maya Sari Wahyu², Feti Karfiati²

¹Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Pelita Harapan

²Pusat Mata Nasional RS Mata Cicendo

ABSTRACT

Background: Maternal infection with rubella in the first trimester of pregnancy result in congenital rubella syndrome (CRS). It caused blindness, deafness, congenital heart disease and mental retardation. One of the main cause of blindness in CRS is congenital cataract. Infant affected with CRS worldwide estimated 238.000 each year and 46.000 live in South East Asia.

Objective: This study aimed to looked for other ocular and non ocular manifestation from 0-11 months old congenital cataract infants based on World Health Organization (WHO) CRS case definiton: suspected, clinically confirmed and laboratory confirmed.

Methods: This is a retrospective observational study. We collected all data from computer base medical record, patient with congenital cataract 0-11 months old that came to Pediatric Ophthalmology unit Cicendo Eye Hospital from January 2012 until December 2013. Age, sex, laterality, axial length, cataract morphology, retinopathy pigmentary, cardiac disorder, hearing impairment, mental disorder and laboratory serology rubella for IgM and IgG were recorded.

Results: We found ninety three patients diagnosed with CRS from congenital cataract cases. Ocular manifestation include microphthalmia in 63 eyes (33.9%), microcornea in 30 eyes (16.1%), and pigmentary retinopathy in 1 eye (0.5%) . The most common type of cataract morphology was nuclear type (49.9%). Non-ocular manifestation include cardiac disorder in 16 cases (17.2%), hearing impairment in 1 case (1.1%) and mental retardation in 6 cases (6.4%). Case definition based on WHO criteria were 93 cases (100%) for suspected, 20 cases (25.8%) for clinically confirmed and 15 cases (42,8%) for laboratory confirmed.

Conclusion: Ocular manifestation for CRS in congenital cataract 0-11 months old were microphthalmia, microcornea, pigmentary retinopathy. Other manifestation found were cardiac disorder, hearing impairment and mental retardation.

Key words: Congenital Rubella Syndrome, Congenital Cataract

pISSN: 1978-3094 • Medicinus. 2017;6(3):71-6

Pendahuluan

Infeksi maternal rubella pada trimester pertama menyebabkan Sindrom Rubella Kongenital (*Congenital Rubella Syndrome* atau CRS), yang dapat menyebabkan gangguan okular seperti glaukoma, katarak kongenital, mikrofthalmia, mikrokornea dan gangguan non okular seperti gangguan pendengaran, penyakit jantung kongenital, retardasi mental, hingga lahir mati (*stillbirth*). Bayi dengan CRS umumnya memiliki lebih dari dua kelainan yang berhubungan dengan infeksi virus rubella. Spesialis mata dari Australia, Norman Gregg pada tahun 1941 melaporkan adanya hubungan antara katarak kongenital dengan infeksi virus rubella saat masa kehamilan.¹⁻⁴

CRS saat ini masih ditemukan di negara-negara berkembang. Bayi lahir dengan CRS

diperkirakan sebanyak 238.000 setiap tahun di seluruh dunia, diantaranya 46.000 bayi lahir di Asia Tenggara. Laporan *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2012 menyatakan bahwa sangat sedikit negara di daerah Afrika, Pasifik Selatan dan Asia Tenggara yang menyediakan imunisasi rubella terhadap penduduknya, sehingga beban global CRS masih belum teratasi.⁵⁻⁶

Data di India menunjukkan 10-15% katarak kongenital pada bayi (*infant*) disebabkan oleh Maternal Rubella. Manifestasi okular yang luas dan sifat infeksi rubella yang umumnya subklinis menjadikan pemeriksaan laboratorium terhadap serologi dan deteksi virus menjadi hal yang penting untuk dilakukan agar dapat mencegah penularan virus rubella.⁴ Manifestasi okular dan non-okular yang ditimbulkan oleh CRS ini cukup banyak, sehingga penulis tertarik untuk menilainya melalui pasien katarak kongenital berdasarkan definisi kasus CRS yang ditetapkan WHO, yaitu *suspected* (dugaan), *clinically confirmed* (konfirmasi klinis) dan *laboratory confirmed*

Corresponding Author:

Josiah Irma (✉)

Faculty of Medicine Universitas Pelita Harapan
Jl. Boulevard Jend.Sudirman, Lippo Karawaci, Tangerang,
Indonesia. Tel: +62-21-54210130; Fax: +62-21-54210133;
Email: josiah.irma@uph.edu

(konfirmasi laboratorium).

Metodologi

Penelitian ini merupakan penelitian observasional deskriptif yang dilakukan di Pusat Mata Nasional (PMN) Rumah Sakit Mata Cicendo Bandung dengan mengambil data dari rekam medis pasien usia 0-11 bulan yang didiagnosa katarak kongenital pada bulan Januari 2012 hingga Desember 2013 yang berobat ke poliklinik Pediatri Oftalmologi. Data yang diambil adalah usia, jenis kelamin, lateralitas, panjang aksial bola mata, diameter kornea, morfologi katarak, ada atau tidaknya bercak hipopigmentasi pada retina, gangguan jantung, gangguan pendengaran, retardasi mental serta hasil pemeriksaan laboratorium serologi rubella.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah semua anak usia 0-11 bulan yang didiagnosa katarak kongenital pada waktu kunjungan Januari 2012 hingga Desember 2013. Data tersebut kemudian dikelompokkan menjadi tiga bagian berdasarkan definisi kasus CRS yang ditetapkan WHO, yaitu kasus dugaan, konfirmasi klinis dan konfirmasi laboratorium.

Kasus dugaan didefinisikan semua bayi yang berusia 0-11 bulan yang disertai dengan penyakit jantung dan atau gangguan pendengaran dan atau salah satu tanda kelainan mata berikut: katarak, mikroftalmia, glaukoma kongenital. Bayi juga dapat diduga CRS jika terdapat riwayat rubella yang telah dikonfirmasi saat kehamilan walaupun saat lahir bayi tersebut tidak menunjukkan tanda adanya CRS.

Kasus konfirmasi klinis didefinisikan semua bayi yang dideteksi oleh dokter ahli sekurang-kurangnya dua dari komplikasi yang disebutkan pada bagian (a) atau satu di (a) dan satu di (b). Kategori (a) adalah katarak, glaukoma kongenital, penyakit jantung kongenital, gangguan pendengaran, retinopati pigmentosa. Kategori (b) adalah purpura, splenomegali, mikrosefali, retardasi mental, meningoensefalitis, *radiolucent bone disease*, *jaundice* yang dimulai 24 jam setelah lahir.

Kasus konfirmasi laboratorium didefinisikan bayi dengan hasil pemeriksaan laboratorium serologi antibodi spesifik IgM rubella positif.

Segmen anterior bola mata dinilai dengan pemeriksaan lampu celah. Diameter kornea

diukur dari limbus ke limbus menggunakan penggaris dalam satuan milimeter (mm). Mikrokornea didefinisikan diameter kornea kurang dari 9 mm pada bayi baru lahir. Panjang aksial bola mata diukur dengan menggunakan *A-Scan Biometry NIDEK EchoScan US-3300* buatan Jepang dengan melakukan pengukuran dari kapsul anterior lensa hingga nervus optikus yang dinyatakan dalam satuan mm. Mikroftalmia didefinisikan panjang aksial bola mata kurang dari 16 mm pada bayi baru lahir. Bercak hipopigmentasi dinilai pada retina setelah dilakukan operasi menggunakan funduskopi indirek. Pemeriksaan mata tersebut seluruhnya dilakukan oleh dokter spesialis mata. Kelainan sistemik atau kelainan penyerta lain dicatat berdasarkan hasil temuan dari konsultasi pada dokter spesialis anak, dan pemeriksaan laboratorium dicatat berdasarkan hasil pemeriksaan serologi antibodi imunoglobulin spesifik IgM dan IgG rubella.

Hasil penelitian dicatat dalam *Windows Microsoft Excell* dan dihitung menggunakan program *SPSS for Windows Release 18.0*.

Hasil Penelitian

Terdapat 93 data rekam medis katarak kongenital yang dikumpulkan dari Januari 2012 hingga Desember 2013.

Tabel 1 menampilkan karakteristik kasus katarak kongenital yang diduga CRS tahun 2012 dan 2013. Kasus katarak kongenital lebih banyak ditemukan pada laki-laki, sebanyak 49 bayi (52.7%). Penyebaran usia kunjungan lebih banyak saat bayi usia 0-6 bulan, yaitu 67 bayi (72%), dengan nilai mean 4.01. Katarak kongenital bilateral lebih banyak dijumpai pada 81 bayi (87.1%). Mikroftalmia dengan panjang aksial bola mata <16 mm sebanyak 63 mata dari 186 mata (33.9%) dengan nilai mean 16.73. Mikrokornea dengan diameter <9mm sebanyak 30 mata dari 186 mata (16.1%), namun masih terdapat data yang tidak tersedia sebanyak 20 mata (10.8%). Tipe katarak yang banyak ditemukan adalah nuklear dengan jumlah 86 mata (49.4%) dari 174 mata dengan katarak. Kelainan penyerta yang berhubungan dengan CRS diantaranya kelainan jantung pada 16 bayi (17.2%), gangguan pendengaran pada 1 bayi (1.1%) dan retardasi mental pada 6 bayi (6.4%).

Tabel.1 Karakteristik Penderita

Karakteristik	Jumlah	Persentase (%)
Jenis Kelamin (n:93)		
-Laki-laki	49 Pasien	52.7%
-Perempuan	44 Pasien	47.3%
Usia Kunjungan (n:93)		
0-6 bulan	67 Pasien	72%
7-11 bulan	26 Pasien	28%
		Mean: 4.01
Lateralitas (n:93)		
-Unilateral	12 Pasien	12.9%
-Bilateral	81 Pasien	87.1%
Panjang Aksial (n:186)		
<16 mm	63 Mata	33.9%
≥16 mm	123Mata	66.1%
		Mean:16.73
Diameter Kornea (n:186)		
<9 mm	30 Mata	16.1%
≥9mm	136 Mata	73.1%
*NA	20 Mata	10.8%
Tipe Katarak (n:186)		
Nuklear	86 Mata	49.4%
Lamelar	8 Mata	4.6%
Membranosa	20 Mata	11.5%
Polaris	14 Mata	8%
Posterior	1 Mata	0.6%
Polaris	45 Mata	25.9%
Anterior		
*NA		
Kelainan Penyerta		
-Kelainan Jantung	16 Pasien	17.2%
-Gangguan pendengaran	1 Pasien	1.1%
-Retardasi Mental	6 Pasien	6.4%

*NA : Not Available

Tabel 2 menampilkan kasus katarak kongenital yang dikelompokkan ke dalam definisi kasus CRS berdasarkan WHO tahun 2012 dan 2013. Terdapat 93 kasus katarak kongenital (100%) masuk dalam kelompok kasus dugaan, dimana seluruh kasus tersebut masuk dalam kriteria kasus dugaan dengan salah satu tanda berupa katarak. Kasus konfirmasi klinis

sebanyak 24 kasus (25.8%) yaitu, katarak disertai gangguan jantung sebanyak 16 kasus, katarak disertai gangguan jantung dan gangguan pendengaran sebanyak 1 kasus, katarak disertai retinopati pigmentosa sebanyak 1 kasus dan katarak disertai retardasi mental sebanyak 6 kasus.

Kasus konfirmasi laboratorium dengan IgM positif sebanyak 15 kasus (42.8%) dari 35 kasus yang dilakukan pemeriksaan laboratorium serologi rubella.

Tabel.2 Data CRS Definisi Kasus

Kriteria WHO	Jumlah	Persentase (%)
Kasus Dugaan	93 Pasien	100
Konfirmasi Klinis	24 Pasien	25.8
*Konfirmasi Laboratorium	15 Pasien	42.8

*Jumlah pasien yang dilakukan pemeriksaan laboratorium sebanyak 35 pasien.

Tabel 3 menampilkan distribusi gejala mata pasien CRS berdasarkan kriteria definisi kasus CRS WHO: kasus dugaan, konfirmasi klinis dan konfirmasi laboratorium. Terdapat 184 mata kasus dugaan, 46 mata kasus konfirmasi klinis, dan 30 mata konfirmasi laboratorium. Tanda pada mata yang ditemukan untuk CRS dari kasus katarak kongenital yaitu adanya katarak baik bilateral maupun unilateral, mikroftalmia dengan ukuran bola mata ≤16 mm, mikrokornea dengan ukuran < 9 mm, serta retinopati pigmentosa (*salt & pepper appearance*).

Tabel.3 Distribusi Gejala Mata Berdasarkan Definisi Kasus CRS

Gejala Klinis Mata	Kasus Dugaan (n=184 Mata)	Konfirmasi Klinis (n=46 Mata)	Konfirmasi Laboratorium (n=30 Mata)
Katarak	174 (94.6%)	46 (100%)	30 (100%)
Mikroftalmia	63 (34.2%)	21 (45.6%)	7 (23.3%)
Mikrokornea	42 (22.8%)	4 (8.7%)	14 (46.7%)
Retinopati Pigmentosa	1 (0.5%)	1 (2.2%)	0 (0%)

Gejala klinis mata pada kasus dugaan diantaranya: 174 mata (94.6%) dengan katarak, mikroftalmia pada 63 mata (34.2%), mikrokornea pada 42 mata (22.8%) dan retinopati pigmentosa pada 1 mata (0.5%). Gejala klinis mata pada kasus konfirmasi klinis

terdapat 46 mata (100%) dengan katarak, 21 mata mikroftalmia (45.6%), mikrokornea 4 mata (8.7%) dan retinopati pigmentosa pada 1 mata (2.2%). Gejala klinis mata pada kasus konfirmasi laboratorium terdapat 30 mata dengan katarak (100%), 7 mata mikroftalmia (23.3%), 14 mata mikrokornea (46.7%) dan tidak terdapat kasus retinopati pigmentosa.

Diskusi

Data rekam medis yang masuk kedalam kriteria inklusi untuk penelitian ini sebanyak 93 data selama 2 tahun (2012-2013). Penelitian serupa pernah dilakukan pada tahun 2007 di India, oleh Vijayalakshmi dkk melihat prevalensi gejala mata pada sindrom rubella kongenital di India Selatan dimana penelitian tersebut merupakan penelitian dalam suatu populasi dengan jumlah sampel mencapai 1072. Perbedaan dengan penelitian ini adalah lingkup penelitian ini dilakukan di internal PMN RS Mata Cicendo, dan penelitian hanya dilihat dari kasus yang didiagnosa katarak kongenital. Penelitian di India dilakukan di seluruh RS dan layanan bakti sosial di bawah sistem pelayanan Kesehatan Mata Aravind selama periode 1 tahun dan sampel yang diambil usia kurang dari 5 tahun. Tanda pada mata yang ditemukan pada penelitian ini juga tidak sebanyak yang ditemukan oleh penelitian Vijayalakshmi dkk. Kelainan mata yang ditemukan di India antara lain: mikroftalmia, katarak, kelainan rigiditas pupil, kekeruhan kornea, mikrokornea, hipoplasia iris, glaukoma, retinopati pigmentosa dan anoftalmik. Penelitian Vijayalakshmi dkk juga diambil dari temuan baik tanda pada mata atau tanda lainnya yang masuk dalam CRS atau berdasarakan riwayat adanya infeksi rubella pada ibu saat kehamilan dan tidak hanya dilihat dari 1 tanda mata saja seperti yang dilakukan dalam penelitian ini.⁴

Rubella, suatu penyakit yang ditandai dengan lesi kulit ringan berupa ruam makulopapular berasal dari bahasa latin yang artinya "merah". Penyakit ini disebabkan oleh virus rubella, anggota genus Rubivirus pada famili Togaviridae, merupakan virus RNA *single-stranded* dan memiliki selubung (*envelope*) dan hanya memiliki satu serotype.⁷

Infeksi virus rubella pada bayi dapat terjadi secara kongenital maupun pasca lahir. Manusia merupakan satu-satunya inang. Infeksi ditularkan melalui saluran respirasi (*droplet*), kemudian virus bereplikasi di dalam nasofaring dan kelenjar limfe lokal. Periode inkubasi virus ini berkisar antara 12 hingga 23 hari (rata-rata 18 hari). Viremia terjadi pada hari ke-5 hingga ke-7 setelah paparan dan menyebabkan penyebaran virus ke organ-organ yang berbeda.

Infeksi rubella menyebabkan epidemi musiman setiap 5-9 tahun di seluruh dunia.⁸⁻⁹

Kelainan yang paling sering terjadi pada sindrom rubella kongenital adalah gangguan pendengaran (unilateral atau bilateral sensorineural), kelainan mata (katarak, glaukoma kongenital atau retinopati pigmentosa) dan kelainan jantung, yaitu duktus arteriosus persisten (PDA) atau stenosis pulmonal perifer. Manifestasi klinis lain: mikrosefali, keterlambatan perkembangan, purpura, meningoencephalitis, hepatosplenomegali, berat badan lahir rendah *radiolucent bone disease* dan *jaundice* yang dimulai 24 jam setelah lahir. Gangguan pendengaran juga dijumpai pada penelitian ini, namun tidak sebanyak gangguan jantung. Retinopati pigmentosa juga tidak banyak ditemukan pada penelitian ini. Manifestasi klinis lain seperti mikrosefali, purpura, meningoencephalitis, hepatosplenomegali, *radiolucent bone disease* dan *jaundice* yang dimulai 24 jam setelah lahir tidak tercatat dalam dokumentasi rekam medis.

Apabila virus rubella menginfeksi lensa embrionik, dapat memperlambat pembelahan dan maturasi sel, sehingga menyebabkan degenerasi serabut lensa, kegagalan mempertahankan keadaan dehidrasi lensa, terjadi nekrosis dan akhirnya lensa menjadi berwarna keruh. Terdapat area sentral yang terdiri dari serabut lensa yang berdegenerasi dan tidak dapat mengubah asam amino menjadi protein, sehingga sel tersebut tidak memiliki organel. Serabut lensa sekunder kemudian menyelubungi area sentral lensa embrionik tersebut dan menyebabkan kekeruhan. Penelitian ini menunjukkan tipe katarak yang banyak dijumpai adalah tipe nuklear sebesar 49.4%.

Katarak dapat terjadi apabila ibu terinfeksi rubella sebelum minggu ke-9 hingga ke-11 kehamilan. Umumnya katarak yang terjadi unilateral, karena satu mata sering lebih cepat berkembang dibandingkan mata lainnya, dan infeksi virus rubella pada lensa memiliki interval kepekaan yang sempit. Progresivitas katarak dapat terjadi setelah lahir karena lensa yang belum matur dapat berperan sebagai *reservoir* untuk virus, hal ini dapat berlangsung hingga usia 3 tahun. Pernyataan ini tidak sesuai dengan hasil penelitian ini, dimana katarak kongenital lebih banyak terjadi bilateral.

Mikroftalmia juga merupakan tanda yang terjadi pada CRS. Diagnosis mikroftalmia umumnya dikatakan apabila panjang aksial bola mata berukuran kurang dari 16 mm untuk bayi baru lahir. Mikroftalmia dapat terjadi unilateral maupun bilateral, dan sering

berhubungan dengan adanya katarak.

Sekitar 10% - 20% pasien dengan CRS baru lahir dan sekitar 20-30% pasien CRS mengalami kondisi mikrokornea. Keterlambatan perkembangan okular dalam tingkat seluler serta gangguan menyeluruh dari pembelahan sel diduga merupakan penyebab abnormalitas. Apabila mikroftalmia dan mikrokornea disertai katarak bilateral, kemungkinan besar prognosis pasca operasi akan buruk. Mikroftalmia dan mikrokornea pada penelitian ini terjadi pada beberapa kasus namun jumlahnya tidak melebihi 50% dari data selama 2 tahun. Hal ini sedikit berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Vijayalakshmi, *et al* pada 46 bayi (87 mata) dengan CRS di India, sebesar 56% mengalami kelainan katarak disertai mikroftalmia dan mikrokornea.

Penegakkan diagnosa CRS, sebaiknya dilakukan pemeriksaan ulang IgG anti rubella pada bayi sebelum pasien berusia 12 bulan, yang diharapkan akan menunjukkan kadar IgG yang tetap tinggi, atau pemeriksaan aviditas IgG yang akan menunjukkan adanya aviditas rendah terhadap antibodi IgG 1 anti rubella. Antibodi ini matang lebih lambat pada bayi dengan CRS dibandingkan dengan bayi yang terinfeksi pasca lahir, dan dapat terdeteksi hingga usia 3 tahun.²¹⁻²³

Pemeriksaan laboratorium sangat diperlukan untuk memastikan diagnosa CRS, mengingat hampir 50% pasien asimtomatik. Imunitas humoral dan *cell-mediated* terbentuk setelah infeksi atau pemberian imunisasi. Dengan adanya infeksi, antibodi IgM dapat terdeteksi dalam darah pada hari ke-3 atau ke-4 dan antibodi IgG dalam satu minggu setelah onset ruam. Adanya IgM spesifik rubella pada bayi menandakan bahwa bayi telah terinfeksi secara kongenital, karena antibodi ini tidak dapat melalui barrier plasenta. IgM spesifik rubella dapat dideteksi hingga dua bulan pasca infeksi dan menurun perlahan hingga enam sampai tujuh bulan pasca infeksi, vaksinasi maupun reinfeksi.^{9,20}

Bayi dengan CRS umumnya akan memiliki IgM positif hingga usia tiga sampai enam bulan, sehingga konfirmasi laboratorium pada bayi di atas usia 6 bulan yang dicurigai CRS tidak dapat ditegakkan hanya berdasarkan pemeriksaan IgM. IgM yang ditemukan pada bayi dibawah 6 bulan tersebut menjadi alasan pemeriksaan IgM khususnya bayi dibawah usia 6 bulan. Penelitian ini ditemukan bahwa tidak semua bayi-bayi dilakukan pemeriksaan laboratorium, dan tidak didokumentasikan pada usia berapa bayi tersebut dilakukan

mengalami kondisi mikroftalmia yang umumnya ringan. Diagnosis mikrokornea dikatakan apabila diameter kornea kurang dari 9 mm pada bayi pemeriksaan laboratorium. Hal ini sangat disayangkan mengingat dari sejumlah kasus yang dilakukan pemeriksaan hasil yang menunjukkan kasus konfirmasi laboratorium sebesar 42.8%.^{21,23}

Keterbatasan dari penelitian ini adalah kurang lengkapnya ketersediaan data dalam rekam medis dan juga belum adanya standarisasi pemeriksaan kasus CRS sehingga tidak semua kasus katarak kongenital ditelusuri mengenai riwayat rubella pada ibu, pemeriksaan klinis mata, pemeriksaan lain yang menunjang CRS dan pemeriksaan laboratorium serologi antibodi IgG dan IgM rubella. Keterbatasan ini mempengaruhi hasil penelitian ini, sehingga diperlukan penelitian prospektif lanjutan dengan standarisasi pemeriksaan yang sama untuk semua kasus yang diduga CRS.

Kesimpulan & Saran

Kasus CRS yang ditelusuri melalui kasus katarak kongenital usia 0-11 bulan berdasarkan kriteria WHO yaitu kasus dugaan, konfirmasi klinis dan konfirmasi laboratorium, menunjukkan manifestasi okular berupa mikroftalmia, mikrokornea dan retinopati pigmentosa yang disertai dengan kelainan lain yaitu kelainan jantung, pendengaran dan retardasi mental.

Saran untuk diperhatikan adalah dibuat suatu standar pemeriksaan untuk kasus CRS jika diperoleh tanda-tanda CRS baik manifestasi mata atau manifestasi lainnya dan dilakukan pemeriksaan laboratorium serologi antibodi IgM dan IgG rubella untuk penegakkan kasus. Riwayat kehamilan pada ibu juga digali dan didokumentasi secara lengkap, sehingga data yang diperoleh nantinya bisa memberikan gambaran CRS yang lebih akurat dan dapat menjadi patokan untuk program penurunan kasus CRS kedepannya.

Acknowledgement

Terima kasih kepada Departemen Ilmu Kesehatan Mata Pusat Mata Nasional Rumah Sakit Mata Cicendo Bandung, khususnya DR. Dr. Iwan Sovani, Sp (K)., M.Kes, Dr. Maya Sari Wahyu, SpM (K), M.Kes dan DR. Dr. Feti Karfiati, SpM(K), M.Kes atas kesempatannya menimba ilmu dan melakukan penelitian di tempat ini.

Daftar Pustaka

1. Mukherjee PK. Disorders of Lens in Children:Chapter 9. Dalam: Pediatric Ophthalmology. India, New Age International (P) Ltd, 2005.p.298-9.
2. World Health Organization. Weekly epidemiological record: Rubella vaccines. WHO, 2011.p301-315.
3. Plotkin S. Vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. Correlates of vaccine-induced immunity. Philadelphia, Saunders, 2008:467-517.
4. Vijayalakshmi P, Rajasundari Amala T, et al. Prevalence of Eye Signs dalam Congenital Rubella Syndrome in South India: A Role for Population Screening. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:1467-1470
5. SE, Cochi SL. The Evidence for the Elimination of Rubella and Congenital Rubella Syndrome in the United States: A Public Health Achievement. *CIN* 2006;43:S123-5.
6. Dewan P, Gupta P. Burden of Congenital Rubella Syndrome (CRS) in India: A *Systematic Review*. *Indian Pediatr* 2012;49:377-99.
7. WHO. Global Measles and rubella strategic plan 2012-2020.
8. Neighbors, M; Tannehill-Jones, R (2010). "Childhood diseases and disorders". *Human diseases* (3rd ed.). Clifton Park, New York: Delmar, Cengage Learning. pp. 457–79
9. Departement of Health and Human Services. Center for Disease Control and Prevention. National centre for immunization and respiratory disease.Immunization services division. 2013.
10. World Health Organization. Surveillance Guidelines for Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome in the WHO European Region: Update December 2012. WHO, 2012:11-15
11. Andrade J.Q. Rubella in pregnancy: Intrauterine transmission and perinatal outcome during a Brazilian epidemic. *J Clin Virol* 2006;35(3):285
12. Nasiri R, Joseffi J, Khajedaloe M, Sasafray Y, Delgoshaei F. Congenital Rubella Syndrome after Rubella Vaccination in 1-4 weeks periconceptional period. *Indian J Pediatr* 76(3): 279-28
13. McLean H, Redd S, Abernathy E, Icenogle J, Wallace G. Congenital Rubella Syndrome: Chapter 15. *VPD Surveillance Manual*. 5th ed. 2012.
14. Banatvala JE, Brown DWG. Rubella. *Lancet* 2004;363:1127-37
15. Tang JW, Aarons E, Hesketh LM, et al. Prenatal diagnosis of congenital rubella infection in the second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2003; 23: 509–12.
16. Duszak R, Congenital Rubella Syndrome major review. *Optometry* 2009;80:36-43
17. Vijayalakshmi P, Kakkar G, Samparathi A, et all. Ocular Manifestations of Congenital Rubella Syndrome in a Developing Country. *Indian J. Ophthalmol* 2002;50:307-11
18. Reef S, Coronado V. Congenital Rubella Syndrome. (<http://www.deafblind.com/crs.html>)
19. Mahony JB, Chernesky MA. Rubella Virus. In: *Manual of Clinical Laboratory Immunology*. Sixth Ed. Washington DC, American Society of Microbiology, 2002; 687–95.
20. L.Skuta Gregory,MD. Basic Science and Clinical Course Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Section 6.American Academy of Ophthalmology.San Fransisco.2012.
21. WHO. The Immunological Basis for immunization Series. Module 11: Rubella.
22. United States Centers for Disease Control and Prevention. Control and prevention of rubella: Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps. Morbidity and Mortality Weekly Report, 14 june 2013, 50 (No. Vol 62-RR 4).
23. World Health Organization. Manual For the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection. Geneva, WHO, 2007.