



YAŞAMIN İLK 6 YILINDA KIZAMIK ANTİKOR DÜZEYLERİ

Selda KARAAYVAZ

DOKTORA TEZİ
SOSYAL PEDİATRİ ANABİLİM DALI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HAZİRAN 2017

Selda KARAAYVAZ tarafından hazırlanan “Yaşamın İlk 6 Yılında Kızamık Antikor Düzeyleri” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / ~~OY ÇOKLUĞU~~ ile Gazi Üniversitesi Sosyal Pediatri Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Figen ŞAHİN DAĞLI

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Bu tezin kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Başkan: Prof. Dr. Seçil ÖZKAN

Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Bu tezin kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye: Prof. Dr. F. Nur Baran AKSAKAL

Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

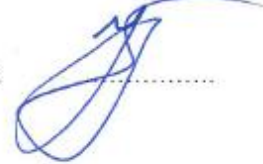
Bu tezin kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye: Prof. Dr. Songül YALÇIN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi

Bu tezin kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye: Prof. Dr. Filiz ŞİMŞEK ORHON

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Bu tezin kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Tez savunma tarihi 05/06/2017

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Selda KARAAYVAZ

05/06/2017



YAŞAMIN İLK 6 YILINDA KIZAMIK ANTİKOR DÜZEYLERİ
(Doktora tezi)

Selda KARAAYVAZ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2017

ÖZET

Kızamık hastalığı çocuklarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Özellikle bebeklik döneminde geçirildiğinde, kızamık virüsünün kendi olumsuz etkisi dışında, yol açtığı kısa ve uzun dönemli komplikasyonlar nedeniyle çocuk sağlığına ciddi zararlar verebilir. Bulaşıcılığı yüksektir. Özgün bir tedavisi bulunmamakla birlikte, kızamık aşısının doğru zamanda, doğru şekilde uygulanması koruyucudur. Bu çalışmada yenidoğan kord kanı, altı aylık, dokuz aylık ve 24-48 ay ile 49-72 ay aralığında olmak üzere toplam 564 bebek ve çocuğun kızamık antikor düzeyleri incelendi. Çalışma grubunun %49,3'ü kız, %50,7'si erkek bebektir. Yenidoğan bebeklerin sayısı 109 olup kord kanında kızamık antikoru pozitifliği %72,5 bulundu, 117 altı aylık bebekte antikor pozitifliği %2,6 oranında iken, 111 dokuz aylık bebekte pozitiflik %3,6 idi. Yirmidört ila 48 ay arası 118 çocukta %80,5 kızamık antikoru pozitifliği varken, 49-72 ay arasındaki 109 çocuğun kızamık antikor pozitifliği %66, bulundu. Gruplar, antikor pozitif ya da negatifliği açısından karşılaştırıldığında farklıydı. Farkı yenidoğanlarda ve 24-48 ay bandında, diğer yaş gruplarından yüksek bulunan kızamık antikor düzeyleri oluşturuyordu. Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde yenidoğan döneminden itibaren azalmaya başlayan kızamık antikorlarının, altı-dokuz ay arasındaki bebekleri kızamık hastalığına karşı savunmasız bıraktığı görülmektedir. Bu yaş aralığındaki bebeklerin korunması için aşılama stratejilerinin gözden geçirilmesi, yeterli toplumsal bağışıklığın sağlanarak ülkemizde kızamık eliminasyonu çalışmalarının devam etmesi gereklidir.

Bilim kodu : 1012.3

Anahtar kelimeler : Kızamık, enfeksiyon, aşılama, kızamık antikoru, seroepidemioloji

Sayfa adedi : 55

Danışman : Prof. Dr. Figen ŞAHİN DAĞLI

MEASLES ANTIBODY LEVELS IN THE FIRST 6 YEARS OF LIFE

(Ph. D. Thesis)

Selda KARAAYVAZ

GAZİ UNIVERSITY

INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

June 2017

ABSTRACT

Measles is one of the diseases which causes mortality and morbidity in childhood. Especially during infancy except for the viruses' own negative effects, the short and long term complications that follow the disease, harm the health of children. It is a very contagious disease. There is no actual specific therapy but the vaccination at the right time and route is protective. In this study, total 564 blood samples were analysed for measles IgG levels consisting of cord blood, 6, 9, 24-48 months and 49-72 months of age. Of the study group, 49,3% was female, 50,7% was male. In 109 newborns, antibody positivity were 72%. There were 117 infants at 6th months of age, having 2,6%, where 111 infants at 9th months of age, showing 3,6% measles IgG positivity. The 24-48 and 49-72 months of age groups were demonstrated 80,5% and 66,3% measles IgG positivity. There were statistically difference between all age groups. Difference was due to the high seropositivity seen in newborns and in the 24-49 months of age groups. As the results were assessed, the measles antibody levels, beginning to decrease from newborn period are, exposing the infants between 6-9 months of age, unprotected towards measles. As to protect susceptible infants in this period, there is need, to review measles immunization strategies, support population immunity and continue to measles elimination efforts.

Science code : 1012.3

Keywords : Measles, infection, immunization, measles antibody, seroepidemiology

Number of pages : 55

Advisor : Prof. Dr. Figen ŞAHİN DAĞLI

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanmasında, araştırılmasında, yürütülmesinde ve oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleri ile çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren sayın hocam Prof. Dr. Figen Şahin Dağlı'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Bu tezin fikir sahibi ve her aşamasında emeği olan, akademik yaşamımda rol modelim olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ufuk Beyazova'ya müteşekkir olduğumu belirtmek isterim. Kan örneklerinin saklanması, transferi konusunda danışmanlık veren ve örneklerin analizlerinin yapılmasını sağlayan Doç. Dr. Gülay Korukluoğlu ve Uzman Doktor Yasemin Coşgun'a, verilerin istatistiki analizleri ile yorumlanması aşamasını üstlenerek zaman ayıran sayın hocam Prof. Dr. Fatma Nur Baran Aksakal ve öğretim görevlisi Asiye Uğraş Dikmen'e de teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Kızamık Hastalığı	5
2.1.1. Etiology	5
2.1.2. Epidemiyoloji.....	5
2.1.3. Patoloji-Patogenez.....	5
2.1.4. Klinik bulgular	6
2.1.5. Laboratuvar-tanı	6
2.1.6. Ayırıcı tanı	7
2.1.7. Komplikasyonlar	7
2.1.8. Tedavi	8
2.2. Kızamık Eliminasyonu	9
2.2.1. Türkiye’ de kızamık eliminasyonu	11
2.3. Kızamık Aşısı	12
2.3.1. Tarihçe.....	12

	Sayfa
2.3.2. Kızamık aşısının yapısal özellikleri	13
2.3.3. Kızamık aşısı uygulaması	14
2.3.4. Kızamık aşısına bağlı olası yan etkiler.....	15
2.3.5. Kızamık bağışıklaması ile ilgili özel durumlar	16
2.3.6. Kızamık aşısı ile ilgili yenilikler-beklentiler.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Çalışma Grubu.....	19
3.2. Etik Kurul Onayı	19
3.3. Örnek Toplanması, Saklanması ve Analiz.....	19
3.4. İstatistiksel Analiz	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA.....	25
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	37
KAYNAKLAR.....	39
EKLER.....	49
Ek-1. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu.....	50
ÖZGEÇMİŞ	51

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.1. Çalışma grubunun yaş bandlarına göre cinsiyet dağılımı.....	22
Çizelge 4.2. Çalışma grubu yaş bandlarında cinsiyetlere göre kızamık antikör pozitiflik yüzdeleri.....	22



ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 4.1. Çalışma grubunda yaş bandlarına göre kızamık antikor pozitifliği yüzde değerleri.....	23
Şekil 6.1. İstatistiki bölge birimleri sınıflandırmasına göre Türkiye KKK aşılama hızı.....	37
Şekil 6.2. KKK aşılama hızlarının yüzdelik olarak uluslararası karşılaştırılması	38



KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Kısaltmalar	Açıklamalar
AADG	Avrupa Aşı Danışma Grubu
ABD	Amerika Bileşik Devletleri
AMRO	Dünya Sağlık Örgütü, Amerika ofisi
cDNA	Tamamlayıcı deoksiribonükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ELIZA	Enzim-Linked immunosorbent assay
EMRO	Dünya Sağlık Örgütü Doğu Akdeniz bölgesi
EURO	Dünya Sağlık Örgütü Avrupa bölgesi
GBPG	Genişletilmiş bağışıklama programı genelgesi
HIV	İnsan immune yetmezlik virusu
Ig	İmmunglobulin
IL2	İnterlökin 2
KIG	Kızamık immunglobulini
KKK	Kızamık kızamıkçık kabakulak
KKKS	Kızamık kızamıkçık kabakulak su çiçeği
PAHO	Dünya Sağlık Örgütü Tüm Amerika ofisi
PCR	Polimerize zincir reaksiyonu
PVRL4	Nectin 4 reseptörü
RES	Retiküloendotelyal sistem
RNA	Ribonükleik asit
SSPE	Subakut sklerozan panensefalit
Th1	Yardımcı T hücreleri
UNICEF	Birleşmiş Milletler ÇocuklaraYardım Fonu

1. GİRİŞ

Kızamık hastalığı çocuklarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Özellikle bebeklik döneminde geçirildiğinde, kızamık virüsünün kendi olumsuz etkisi dışında, hastalığın yol açtığı kısa ve uzun dönemli komplikasyonlar nedeniyle çocuk sağlığına ciddi zararlar verebilir. Bulaşıcılığı yüksektir. Özgün bir tedavisi bulunmamakla birlikte, kızamık aşısının doğru zamanda, doğru şekilde uygulanması koruyucudur. Yenidoğan bebekler çoklukla, doğal yoldan hastalığı geçirmiş ya da kızamık aşılı annelerden geçen antikorlar ile doğum sonrası bir dönem korunmakla birlikte, bu antikorların yıkımı sonucunda bir süre sonra enfeksiyona karşı duyarlı hale gelirler [1-3].

Bundan başka, aşılanmış ancak antikor geliştirememiş çocuklar kadar hastalığı geçirmemiş, aşısız ya da tek doz aşılı yetişkinler de kızamığa karşı hassastırlar. Toplumda hassas birey sayısı arttıkça virüsün dolaşımını engellemek imkansızlaşır. Halbuki kızamık hastalığı doğru zamanda uygulanan etkin aşılama yöntemleri ve hastalığın dikkatli izlenmesi ile bölgesel eliminasyonu ve hatta dünyada eradikasyonu mümkün olan enfeksiyon hastalıklarından birisidir. DSÖ, dünyada çiçek ve çocuk felci hastalığından sonra eradikasyonunu hedeflediği üçüncü hastalık olarak kızamığı bildirmiştir. Hastalığın, hayvan ve çevresel bir konakçısının bulunmaması, hızlı tanı koydurucu yöntemlerin varlığı, aşılamanın güvenli ve etkin olması, geniş coğrafi alanlarda bile uzun süreli kontrol edilebilmesi nedeniyle eradikasyon olasılığını mümkün kılmaktadır [4]. Kızamık aşısı, DSÖ tarafından 1974 yılında genişletilmiş aşılama programı içine eklenmiştir. Batı Pasifik bölgesinde, 2002 yılında gerçekleşen kızamık eliminasyonu sonrası, 2020 yılında dünyada beş bölgede daha eliminasyon ve bunu takiben de hastalığın eradikasyonu olasılığı gibi büyük bir hedef tartışan [5]ç DSÖ, 2010 yılında, Stratejik Aşı Danışma Bilirkişi Kurulu'nun, kızamık eradikasyonuna ilişkin biyolojik ve teknik alt yapı ile ilgili yürüttüğü çalışmalara dayanarak, kızamığın eradikasyonunun mümkün ve gerekli olduğuna dair bildirimde bulunmuştur [6].

Bu büyük hedef planlanırken, seroepidemiolojik çalışmaların, enfeksiyon ve aşılama biyoişaretlerinin prevalans verilerini kullanan, aşılama öncesi enfeksiyon epidemiyolojisini veya aşılama programlarının etkinliğini anlamayı sağlayan, çok güçlü araçlar oldukları bir kez

daha anlaşılmıştır. Seroepidemioloji, kızamık hastalığının eliminasyon programı için gereken toplumsal bağışıklık eşiğinin tahmini için gereken bilgiyi sağlar [7]. Kızamık salgınlarının önlenmesi için toplumsal bağışıklık oranının tüm bölgelerde %93-95 oranlarına ulaşması gerekir. Etkin kızamık kontrolü ancak yüksek aşılama oranlarına ulaşılması ve bu seviyenin devamı ile mümkündür. Aşı kapsama hedefleri, hastalığın kontrolü için gerekli ulusal hedeflere göre belirlenir. Bir ülkede kızamığa bağlı ölümlerin azaltılması hedefleniyorsa, aşılama kapsamı ulusal düzeyde $\geq 90\%$, bölge temelinde $\geq 80\%$ oranında tutulmalıdır. Ülkenin eliminasyon hedefi varsa her iki doz kızamık aşılması için bölgesel $\geq 95\%$ kapsama sağlanmalıdır [8]. Seroepidemioloji, bir hastalıkla ilgili serum antikor prevalans verilerini toplayan ve kullanan, enfeksiyonun görülme hızı ve belirleyicilerini tespit eden, ayrıca aşılama programlarının düzenlenmesini ve izlemine sağlayan çok önemli bir araçtır [9,10]. Aynı şekilde belirli bir enfeksiyon hastalığına karşı gelişen antikorların miktar ve kalış süreleri ile koruyuculukla olan bağımlı anlamayı da sağlar [7,11]. Seroepidemiolojik çalışmalar, aşılama sonrasında, aşı ile önlenabilir bir hastalığın kontrolü ve eliminasyonu için konulan hedefleri, gerek hastalık surveyansı gerekse aşı uygulama kapsam çalışmaları ile belirler [7].

Seroepidemiolojik çalışmalarla, bir hastalığın belirli kırılgan yaş gruplarında seroprevalansını saptamak, aşı kampanyalarının veya ulusal şemalara ek pekiştirme dozlarının gerekliliğini ortaya koyabilmek, hastalık salgınlarının nedenlerini, aşı kampanyalarının toplumsal bağışıklık üzerine etkisini ve en önemlisi aşı kapsama oranlarını saptamak mümkün olur [12]. Avrupa bölgesinde, 17 ülkeden 1996-2004 yılları arasında toplanan seroepidemiolojik veri sayesinde hangi ülkelerin kızamık eliminasyon sınırına yakın oldukları ile hangilerinin yerel salgınlar, hangilerinin epidemiler açısından risk altında oldukları anlaşılabilmektedir [13]. Ülkemiz gibi kızamığa ciddi savaş açmış, kızamık ölümlerini, virüsün dolaşımını engelleme ve aslında eliminasyon hedefi koymuş bir ülke için seroepidemiolojik çalışmalar vazgeçilmezdir.

Bağışıklamada en iyi cevabın alınabilmesi için, bebeklerde anneden geçen antikorların kaybolduğu zamanın bilinmesi gereklidir. Ancak, ulaşılması hedeflenen immunolojik cevapla kızamık hastalığına yakalanma riski de dengelenmeli ve buna uygun kızamık aşılama politikaları belirlenmelidir.

Kesitsel, prospektif bir seroepidemiolojik çalışma olarak sunduğum bu tez çalışmamda, Ankara merkez bölgeden, 0-6 yaş arası, 564 çocukta kızamık hastalığına karşı antikor durumu ile yenidoğan kord kanından başlayarak anneden geçen antikorların tükenme zamanı irdelenmiş ve kızamık aşısının doğru yapılma zamanı konusunda yorum yapılmaya çalışılmıştır.





2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kızamık Hastalığı

2.1.1. Etiology

Kızamık virüsü, paramikzovirus ailesinden yüksek bulaşıcılık özelliği bulunan morbillivirus genomundan bir RNA virüsüdür. İnsan tek konakçısıdır. Altı yapısal proteininden ikisi H (hemagglutinin) ve F (füzyon) proteinleri, konakta bağışıklığın oluşmasından asıl sorumlu olanlarıdır. H proteine karşı nötralizan antikorlar hastalıktan korunmayı sağlarken, F proteine karşı gelişen antikorlar, hastalık sırasında virusun büyümesini sınırlar [14,15]. Klinik olarak bağışıklık ve hastalık seyri üzerinde önemi olmasa da, virusun yaptığı endemi ve epidemi hareketlerinin anlaşılması ve izlemi için, DSÖ genotipleme yöntemini ortaya koymuş ve önemsemiştir. Buna göre ‘A-H’ arası 8 kategoride, 23 genotip bulunmaktadır [8,14,15].

2.1.2. Epidemiyoloji

Kızamık virusu yüksek bulaşıcılığı olan doğrudan temasla, solunum yolu damlacıkları ve konjunktiva aracılığı ile bulaşırken, daha az olarak havada bulunan damlacıklarla geçiş gösterebilir. Hassas kişilerin %90’dan fazlası virüsle karşılaştığında hastalığı geçirir. Yüz yüze temas her zaman gerekli değildir; zira virus 1 saat kadar ortam havasında asılı kalabilir, bu tür bulaşmalar daha çok uçaklar, hastaneler ve hekim ofislerinde söz konusudur. Kış sezonunun sonuna doğru ve ilkbaharda daha sık görülür. Döküntülerden 4 gün öncesi ve sonrasına dek bulaşma olur. Bağışıklık sistemi baskı altında olan hastalarda bu dönem daha uzun deneyimlenebilir [5]. Kuluçka dönemi 8-12 gün kadardır. Ancak aile içi bulaşma söz konusu olduğunda, indeks hastanın döküntüsünden itibaren, sonraki olgular 14 gün içinde beklenmekle beraber süre bu durumda, 14-21 güne kadar uzayabilir.

2.1.3. Patoloji-Patogenezi

Solunum yolu epitelinde lenfosit yoğunlaşması ile süregiden epitel nekrozu ile cilt ve ağız mukozasında vaskülit neden olur. Döküntülerin histolojisine bakıldığında, hücre içi ödem ve

diskeratozla birlikte 26'ya dek çekirdeğe sahip olabilen epidermal sinsityal dev hücreler görülür. Virüs bu dev hücrelere yerleşir. Enfekte hücrelerin birleşmesiyle Warthin-Finkeldey dev hücreleri oluşur. Bu hücre tipi, kızamık için patognomonik olup, 100 kadar çekirdekle, stoplazma ve çekirdek içinde inkluzyon cisimcikleri barındırır.

Kızamık virusu kuluçka döneminde bölgesel lenfoid dokuya yerleşir. Birincil viremi RES'te olurken, ikincil viremi vücut yüzeyinde olur. Prodrom bulguları ile viral dağılım başlar, döküntü ile birlikte antikor üretimi başladığında, bu kez viral dağılımla, bulgular da eş zamanlı azalmaya başlar. Bağışıklık sistemi baskılamasını, $CD4^+$ T hücrelerini enfekte ederek, Th1, hücrelerinin baskılanması üzerinden gerçekleştirir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kızamık virusunun alveol makrofajlarını, dendritik hücreleri ve lenfositleri hedefleyerek, solunum yolu epitelinde PVRL4 algaçlarını, diğer dokularda ise üzerinden lenfosit uyarısı yaptığı CD150 algaçlarını kullandığı gösterilmiştir [14,15].

2.1.4. Klinik bulgular

Hastalık başlamadan önceki günlerde hafif ateş, ışık hassasiyeti ile giden konjunktivit, öksürük ve burun akması görülür. Sonrasında, yüksek ateş ve mukoza ile cilt döküntüleri başlar. Döküntülerden 1 ila 4 gün önce ağız mukozası iç yan kısımlarında premolar, dişler hizasında ayrıık yerleşimli, tuz atılmış görünümü yaratan Koplik lekeleri görülür. Cilt döküntüleri alın çizgisinden boyuna doğru inerek vücut, kol ve bacaklara yayılır. Hastaların yarısında el ayaları ve ayak tabanlarında da görülür. Döküntüler, yaklaşık 7 günde, hafif soyulmalar ile başladığı sırayı izleyerek solar. Öksürük en son iyileşen bulgudur ve 10 gün kadar sürebilir. Sessiz veya subklinik kızamık tablosu anneden geçen kızamık antikorlarını halen barındıran bebekler ile kan ürünü almış kişilerde görülebilir. Ufak, belirsiz döküntüler olabildiği gibi hiç döküntü olmayabilir de. Bu kişiler aile içi dahil olmak üzere hastalığı yaymazlar [5].

2.1.5. Laboratuvar-tanı

Hastalık öncelikle klinik bulgularla tanınır, lenfopeni bulunması destekleyicidir. Kızamık salgını olmayan durumlarda hastalık klinik olarak tanınır. Serolojik olarak kızamık IgM düzeylerinin, 1-2. günden başlayarak 1 ay sonuna dek yükselmesi beklense de, hastalığın ilk

72 saatinde alınan kızamık Ig M negatifse, tekrar edilmesi gerekebilir. Akut hastalıktan 2-4 hafta sonra Ig G düzeyinde 4 kat ve üzerinde artış gösterilmesi tanı koydurucudur. Virüsün kan, idrar, solunum yolu örneklerinden kültür yapılarak üretilmesi, kendisinin ya da viral RNA'nın PCR tekniği gösterilmesi mümkündür [5].

2.1.6. Ayırıcı tanı

Cilt döküntüsü, immun temelli hastalıklar yanında kızamıkçık, adenovirus, enterovirus, Epstein- Barr virus gibi enfeksiyonlarla karıştırılabilir. Bebeklerde 6. hastalıkla, daha büyük çocuklarda 5. hastalıkla karışması olasıdır. Mikoplazma pnömonisi, grup A streptokok enfeksiyonlarında benzer döküntü görülebilir. İlaç allerjileri ve Kawasaki hastalığı da ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

2.1.7. Komplikasyonlar

Virüsün solunum yolu epiteli ve bağışıklık sistemi üzerine olan olumsuz etkilerinden kaynaklıdır. Morbidite ve mortalite yönünden 5 yaşından ufak çocuklar, özellikle 1 yaş altındaki bebekler ve 20 yaştan büyük kişiler risk altındadır. Kalabalık ortam, aile içi olgu, beslenme yetersizlikleri, retinol bağlayan protein eksikliği gibi durumlar hassasiyeti artırır.

Pnömoni (virüsün kendisi ya da ikincil enfeksiyonlar ile) en sık mortalite nedeni iken, en sık görülen komplikasyon akut otitis mediadır. Krup, trakeit, bronşit, sinüzit, mastoidit, tuberküloz aktivasyonu, ishal, kusma eşlik edebilir.

Ateşli nöbet %3'ten az görülürken, immun aracılı ansefalit %1-3 oranında mümkündür, Kızamık virüsünün yaptığı ansefalit çoklukla bağışıklık yetmezliği olanlarda, hastalık sonrası 1-10 ay içinde subakut enfeksiyon olarak görülür.

Kanamalı/kara kızamık ölümcül seyredebilen, kanamalı cilt döküntülerinin olduğu bir tipidir, nadir görülür.

Keratit, trombositopeni ve nadiren miyokardit görülebilir.

Subakut sklerozan panensefalit, kızamık hastalığı geçirildikten 7-10 yıl sonra görülen, hastayı mutlak ölümlülüğe mahkum eden, süregelen bir komplikasyondur. Hastalık sonrası virüsün değişim göstererek merkezi sinir sisteminde uzun yıllar yerleşimi, virulansının artması ve etkinleşmesi ile beyni virüslere karşı koruyan hücreleri yıkıma uğratmaya başlamasıdır. Süreç yoğun inflamasyon ve hücre ölümü ile gider ve geri dönüşümsüz nörodejeneratif yıkım yapar. Nedeni tam olarak bilinmeyen bu yavaş virus enfeksiyonu, kızamık geçirilen dönemdeki bağışıklık sistemi zayıflığı ya da virüse ait etmenlere bağlı olabilir. Hastalığın sıklığı kızamık prevalansı ile uygunluk gösterir.

Hastalık 4 evrede seyreder. Okul başarı düşüklüğü, davranım değişkenliği ve duygusal patlamalarla başlar. Yaygın myoklonus, istemsiz hareketlerle devam ederek, koreoatetoz, hareketsizlik distoni, sertlik (bazal ganglion hasarı) sonrasında yaşamsal işlevleri yöneten merkezlerin (kalp hızı, solunum, kan basıncı) yıkımı ile hastayı ölüme götürür. Olguların yarısı, kızamık hastalığını 2 yaş öncesi geçiren hastalardan oluşur. Erkek cinsinde daha sık görülür. Tanıda klinik bulguların yanı sıra;

1. BOS' ta yükselmiş Ig G ile 1/8 den yüksek titrede kızamık Ig M düzeyleri
2. EEG bulguları
3. Beyin dokudan yapılan örneklerde, tipik histopatolojik görünüm ve/veya kızamık antijeni ya da virüsün kendisinin gösterilmesi gibi bulguların birinin bulunması gerekir.

Yeni tedavi yöntemleri denenmektedir. Genel olarak nörodejeneratif hastalıklara yaklaşımda olduğu gibi hastalara destek tedaviler verilir. Son dönemde interferonla birlikte veya tek olarak uygulanan isoprinosine tedavisi ile %30-34 oranında remisyon hızı yakalanmaktadır. Bugüne değin aşı virüsüne bağlı SSPE tanımlanmamıştır.

2.1.8. Tedavi

Kızamığın özgün tedavisi yoktur. Koruyucu antibiyotik tedavisi komplikasyonları azaltmaz, antiviral tedaviler etkisizdir. Destek tedavi verilebilir. Bağışıklık sistemi baskı altında ise ribavirin tek olarak ya da intravenöz immunoglobulin ile verilir. DSÖ, vitamin A eksikliği

olan durumlarda veya kızamık ölümlülük oranı %1 üzerinde olan ülkelerde A vitamini kullanımını önermektedir [16,17].

2.2. Kızamık Eliminasyonu

Kızamık aşılması, hastalıktan korunmada bilinen tek etkili yoldur. İki doz aşılanmanın yaygınlaşması yanı sıra çocuklarda beslenme ile sağlığın korunması yönündeki iyileştirmelerle pekçok ülkede kızamık görülme oranında azalma olmakla beraber, aşılama yetersizliği olan bölgelerde, halen yılda 2.4 milyon çocuk ölümü gözlenmekte, olguların yarısından fazlası Afrika'dan bildirilmektedir [18]. Kızamık hastalığı 1990 yılında beş yaşından küçük çocuk ölümlerinin %7'sinden sorumlu iken, yoğun, kararlı aşı kampanyaları ile 2008 yılında bu oran %1'e gerilemiştir [18]. Doğru aşılama yöntemleri ile toplam çocuk ölümlerinde %23 düşüş sağlanmıştır. Buna karşın aşı ile önlenabilir hastalıklar içinde, halen beşinci sırada yer almaktadır.

Hastalık yükünün küresel düzeyde azaltılabilmesi için Dünya Sağlık Asamblesi (1989), Dünya Çocuk Zirvesi (1990) gibi platformlarda, kızamığa bağlı ölümlülüğün %95, hastalıklılık durumunun ise %90 azaltılması hedeflenmiştir. DSÖ' ye bağlı çeşitli bölgelerde kurulmuş alt birimlerde örneğin Amerika Bölgesi'nde (AMRO, PAHO) 2000, Avrupa Bölgesi'nde (EURO) 2010 ve Doğu Akdeniz Bölgesi'nde (EMRO) 2010 yılına kadar kızamık eliminasyonu hedeflenmiştir.

Kızamığa bağlı hastalıklılık durumunu azaltmayı ve bölgesel eliminasyonu hedefleyen hareketi ilk olarak, ülkeleri, bölgeleri ve küresel düzeyde eşgüdümlemeyi sağlama adına, UNICEF ve DSÖ 2001-2005 yılları için birlikte başlatmıştır, buna göre;

- 2005 yılına kadar kızamık ölümlerinin yarı yarıya azaltılması,
- Büyük coğrafi bölgelerde belirlenen kızamık eliminasyonu hedeflerine ulaşılması,
- 2005 yılında küresel düzeyde bir değerlendirme ile gelinen noktayı irdeleyerek kızamık eradikasyonunun gerçekleştirilebilmesini tekrar gözden geçirmek gibi hedefler ortaya konulmuştur.

İlk etkinlik olarak, 1997 yılında Avrupa Aşı Danışma Grubu, DSÖ Euro bölgesi kızamık eliminasyonu için bir eylem çerçevesi hazırlanmasını önermiştir. Duyarlı kitlelerin saptanarak aşılmasına dayalı eliminasyon eylemlerinin, Avrupa Bölgesi için en uygun tavır olduğu karara bağlanmıştır. Avrupa’da kızamık eliminasyonu, “21. Yüzyılda Herkese Sağlık” (Health 21) hedeflerinden birisi olarak kabul edilmiş ve Avrupa Bölge Komitesi tarafından Eylül 1998’de onaylanmıştır [19]. Hazırlanan eylem planına göre üyesi olduğumuz DSÖ Avrupa Bölgesi’nin 2002-2010 yılları için temel hedefi, yerli kızamık virüsünün yayılımını durdurmak, bunu başarabilmek için rutin aşılama hizmetleri ile yüksek aşılama oranlarına ulaşmak, kızamığa duyarlı nüfuslara ikinci kızamık dozu fırsatını vermek, hastalık ve aşı izlem sistemlerini güçlendirmek, sağlık çalışanları ve halka kızamık bağışıklaması hakkında bilgi sunmak olmuştur.

Kızamık aşılmasında, bir bölge için ulaşılmak istenen hedef çıktılarına göre, farklı stratejik kavramlar bulunur ve kullanılır. DSÖ bölgelerinde bu uygulamalarla kızamık eliminasyonunda önemli başarılar elde edilmiştir. Bunlar,

- 1- Catch-up: Önceden aşı, aşısız veya hastalığı geçirmiş, geniş hedef yaş grubunda bulunan herkesin aşılmasıdır.
- 2- Keep-up: Rutin aşı kapsamını %90 üzerinde sürdürebilmek için aşıya ulaşımın artırılması ve kaçırılmış fırsatların yakalanması adına gösterilen tüm çabalar.
- 3- Follow up: Tekrarlayıcı şekilde, yaş aralığı nispeten dar olan çocuk grubunu hedefleyen programlardır. Örneğin 1-4 yaş arası gibi. Burada duyarlı yaş grubundaki yığılmalar önlenmeye çalışılır.
- 4- Mop up: Salgınların bulunduğu alanlarda yaşayanları ya da aşılama kapsamının düşük olduğu bölgeleri hedefler [20].

Kızamık hastalığının kontrolünün sağlanması ve bölgesel eliminasyon çalışmaları ışığında 2000-2013 yılları arasında, tüm dünyada kızamık insidansında %72, hastalığa bağlı ölüm oranlarında %75 azalma sağlanmıştır [21].

ABD’de 2000, PAHO’da 2002 yıllarında kızamık eliminasyonu ilan edildikten sonra [22,23], Avrupa’da Almanya, Fransa gibi ülkeler dahil birkaç ülkede görülen kızamık salgınları

sonrasında [24-25], DSÖ, 2011-2015 yılları eliminasyon stratejik planında hedefini, “Avrupa bölgesi için kızamık eliminasyonunun 2015 yılında gerçekleşmesi” olarak belirlemiştir. Afrika bölgesi ön eliminasyon sınırına yaklaşmışken güney Afrika bölgesinde görülen salgınlar nedeniyle öngörülen hedef 2020 yılına ötelenmiştir [26]. Güney Asya ülkeleri ise hedeflerini henüz kızamık ölümlerini azaltma seviyesinde sürdürmektedir [27]. Avustralya’ da ise 1996-2007 yılları arasında yapılan 3 büyük ulusal serosurveyle, aşı kapsam tahmin hesaplamaları, hastalık bildirimi ve genotipleme yöntemleri üzerinden toplumsal kızamık bağışıklığı hedefine ulaşıldığı bildirilmiştir [28].

Kızamık hastalığı ile mücadelede çok mesafe kaydedilmiş olmakla birlikte geniş kırsal alan yerleşimlerinde yüksek aşı kapsama oranlarını yakalama güçlüğü, savaşlar, uluslararası yolculuk yoğunlukları ile göçler ve HIV yayılımı gibi zorluklar, küresel eradikasyon yolunda engeller olarak devam etmektedir.

2.2.1. Türkiye’ de kızamık eliminasyonu

Ülkemizde, 1970 yılında kentsel bölgelerde uygulanmaya başlanan kızamık aşısı sonrası kızamık prevalansında belirgin azalma görülmekle birlikte, hastalıkla ciddi savaş 1981 yılında genişletilmiş bağışıklama programı adımı ile başlatılmış, 1985 yılı ulusal aşı kampanyası ile devam etmiştir. 1996’ da hızlandırılmış kızamık aşı kampanyası sonrasında, 1998 yılında ilkökul 1.sınıf öğrencilerine 2.doz kızamık aşısı ulusal aşılama şemasına eklenmiştir [29]. Kızamık eliminasyon programı 2002 yılından beri yürütülmektedir [30]. 2006 yılında, eliminasyon programı çerçevesinde tek kızamık aşısı yerine, KKK aşısına geçilmiştir [29].

Hedef 2010 yılı sonuna kadar yerli virüs dolaşımını durdurmak, dışarıdan gelecek yeni kızamık virüslerinin ülkeye yerleşmesini önlemek ve kızamığa bağlı ölümleri engellemek şeklinde ortaya konularak, yoğun aşılama kampanyaları ve rutin aşılama uygulamaları ile aşılama oranları %94'lere ulaşmıştır. Gösterilen mücadele ile 2010 yılı sonunda tüm ülkede yalnızca 7 kızamık olgusu bildirilmişken, Avrupa’ nın çeşitli ülkelerinde 2005 yılından bu yana yaşanan kızamık salgınları 2011 de ülkemize de atlamış ve önce İstanbul sonra diğer illerde kızamık olguları görülmüştür. Olgular ağırlıklı olarak, aşılammamış 12 aydan küçük bebekler ile tek doz aşıli 1980-1991 yılları arasında doğan genç insanlardan oluştuğu için, 12

aydan küçük bebekler ve eksik aşıli yetişkinler için aşılama programları başlatılmış ayrıca hastalık bulaşı yönünden yüksek riskli bölgelerde aşılama kampanyaları yürütülerek geçtiğimiz son yılda olgu sayıları belirgin şekilde sınırlandırılmıştır. Hassas gruplar içinde, 2012-2016 yılları arasında askerlik görevine çağırılan, 1980-1991 tarihleri arasında doğmuş genç erkekler de aşılanmıştır. Sağlık alanında çalışanlara, her dönem olduğu gibi 2 doz kızamık aşısının tamamlanması ile ilgili öneriye devam edilmiştir. 2016 yılında bildirilen 9 olgu bulunması, her iki doz kızamık aşılama oranlarının %95 üzerinde olması nedeniyle, 9 aylık bebeklere ve askerlere uygulanan aşılama programı 2017 yılı şubat ayı itibariyle sonlandırılmıştır.

Kızamık hastalığının eliminasyonundan bahsedebilmek için, kızamık insidansının yılda 1/100.000'in altında olduğu gösterilmeli, tüm vakalar da ya laboratuvarla doğrulanmış ya da laboratuvarla doğrulanmış bir vakayla epidemiyolojik olarak ilişkili olmalıdır.

Eliminasyon çalışmaları için gerekli ölçütler:

1. *Aşılama hızı:* Kızamık aşısının birinci ve ikinci dozunda en az %95 kapsayıcılığa ulaşılmalıdır.
2. *Salgın büyüklüğü:* Salgınların en az %80'i, 10'dan daha az kesin kızamık vakasını kapsamalıdır.
3. *Kızamık insidans hızı:* Yıllık kızamık insidansı 1.000.000'da 1'den daha az olmalıdır. (importe vaka hariç, importe vaka ile ilişkili vaka dahil).
4. *Yerli kızamık virüsünün dolaşımı:* Ülkeler, tüm salgın zincirleri için kızamık virüs tiplendirmesini yaparak ülkede yerli virüs dolaşımı bulunmadığını göstermeli ve en az 12 ay süre ile yerli kızamık virüsünün dolaşımına rastlanmamış olmalıdır [19].

2.3. Kızamık Aşısı

2.3.1. Tarihçe

Kızamık aşısı 1963 yılından beri kullanımda olan, uygulama kapsamı genişledikçe kızamık hastalığının epidemiyolojisinde çok belirgin olumlu değişimlere yol açmış, canlı bir virüs

aşısıdır. Dünyada yılda yaklaşık 80 milyon olgu ve 4,5 milyon ölümü önleyebilmektedir [30]. Aşı kullanıma girdiğinde, ilk olarak dokuz aylık bebeklerde uygulanmaya başlamış; ancak o dönem yapılan çalışmalarda, oniki aydan ufak bebeklerde canlı virüs aşısına bağlı yan etkilerin, 12 ay sonrası uygulamaya göre arttığının görülmesi ile birlikte, gebelikte anneden bebeğe geçen antikorların olası baskılayıcı etkileri de göz önüne alınarak, 1965 yılında aşı, oniki aylık bebeklere önerilmeye başlamıştır [31].

Aşılanmanın 12 aylık bebeklere tek doz uygulanması sonrasında, %5 oranında görülen yetersiz aşı cevabı nedeniyle ikinci doz aşı gereksinimi gündeme gelmiş ve önerilmiştir. Tek dozla rastlanan yetersiz bağışıklık cevabı, aşı sonrası zamanla korunmanın azalmasına bağlı olabileceği gibi, kişisel (birincil aşı cevapsızlığı), aşının üretim, korunma, uygulanma şekli ile ya da uygulayıcıya bağlı etmenlerden (ikincil aşı cevapsızlığı) kaynaklanabilir [31].

Ülkemiz sağlık bakanlığı'nın GBP kapsamında KKK aşısı, ilk dozu 12 aylık bebeklere, ikinci doz ise ilköğretim 1. sınıfta olmak üzere 2 doz olarak uygulanmaktadır. İkinci doz aşı şemamıza 1998 yılında eklenmiştir. Coğrafi konumumuz nedeniyle beklenmedik dış ülke kaynaklı insan nüfus hareketleri fazlaca görüldüğünden, aşılanma oranlarımız yüksekken bile, dönemsel kızamık aşılanma gereksinimi doğabilmektedir.

2.3.2. Kızamık aşısının yapısal özellikleri

Kızamık aşısı, tavuk embriyon yumurtasında çoğaltılmış, canlı, hastalık yapıcı özelliği azaltılmış bir virüs aşısıdır ve 0,5 ml olarak cilt altına uygulanır. Düşük miktarda neomisin ve jelatin içerir. Tek kızamık, KKK ve ülkemizde bulunmayan KKKS aşılarının her biri tek kullanımlık dozlar halinde olup kendi sulandırıcıları bulunur. Bu aşılar buzdolabında (+2-7 °C) de saklanmalı ve sulandırıldıktan hemen sonra kullanılmalıdır. Işıkla karşılaşma aşının etkinliğini azaltır. Aşı bebeklerde üst kol ya da uylukta olağan aşı bölgelerine, cilt altı uygulama ile yapılırken, daha büyük yaştaki çocuklara ve yetişkinlere üst kol triceps kası bölgesinden cilt altı yöntemle uygulanır. Kızamık virüsü içeren aşılar, diğer aşılar ile aynı gün farklı anatomik alan kullanılarak yapılabilir.

2.3.3. Kızamık aşısı uygulaması

Güncel bilgimize göre, kızamık bağışıklamasının ilk dozu 12-15 ay arasında, sonraki doz ise 4-6 yaş arasında önerilmektedir. Ancak endemik bölge seyahati veya salgınlar söz konusu olduğunda hızlı aşılama gereksinimi doğarsa, 2 doz arası süre en az 28 gün olacak şekilde çift doz aşılama uygulanmalıdır. Bu tip özel durumlarda bağışık olmayan, aşılanma durumu bilinmeyen, iki doz aşı aldığı belgelenemeyen, 6 aydan büyük olmak kaydıyla herkes aşılanabilir. Tek aşı almış tüm yaş çocuklarında ikinci doz aşı önerilir. İlk doz aşının 6-11 ay arası uygulandığı salgın gibi özel durumlarda, bu doz gözardı edilir ve 12. ayda aşı, ilk doz kabul edilerek uygulanır ve ikinci doz yine uygun zamanda yapılır [5]. Ülkemizde 2013-2016 yılları arasındaki 4 yıllık süreçte bu şekilde bir follow-up kampanyası yürütülmüştür. Bağışık olmayan bir kişi, kızamıklı bir olgu ile karşılaştıktan sonra (yaşı ve aşı yapılmasına uygun sağlık durumu söz konusu olmak kaydı ile) ilk 72 saatte aşılandığında korunma sağlanmaktadır. Bu durumda hastalık oluşmaz ise virüsle sonraki karşılaşmalarda koruyuculuk devam etmektedir. Kızamık, bildirimi zorunlu bir hastalık olup, aşılama, okul ve çocuk bakım evlerinde salgınların önlenmesinde de tercih edilen bir yoldur [5].

KKKS şeklinde pazarlanmakta olan dört bileşenli aşı, ülkemizde bulunmamakla birlikte, 12 ay ile 12 yaş arası çocuklara önerilmektedir. Bu aşı KKK aşısı ile 4 hafta, su çiçeği aşısı ile 90 gün ara bırakılarak yapılmalıdır. Bu aşının 12-23 ay arası bebeklerde ilk doz aşılama için kullanıldığı durumda 7-9/10.000 oranında ateşli nöbet bildirilmektedir. Halbuki aynı yaş grubu için KKK ve su çiçeği aşıları ayrı uygulandığında bu oran 3-4/10.000'e düşmektedir. Bu nedenle ateşli nöbet geçiren ya da birinci derece yakınında ateşli nöbet öyküsü olan bebekler için en azından ilk doz su çiçeği ve KKK aşısının ayrı uygulaması tercih edilebilir. Nöbet geçirme öyküsü olan ve buna yönelik ilaç kullanan bebek ve çocuklar, tedavilerine devam ederken kızamık aşısı alabilirler. Hafif solunum yolu enfeksiyonlarında aşı uygulanmasının herhangi bir sakıncası yoktur.

Kızamık aşılması ile inflamatuvar barsak hastalığı ve otizm arasında herhangi bir ilişki gösterilmemiş, bugüne kadar aşıya bağlı subakut sklerozan panensefalit olgusuna rastlanmamıştır [32].

Aşı, yumurta alerjisi olan çocuklara uygulanır, tavuk embriyo kültüründe bulunan ovalbumin miktarının çok düşük olması nedeniyle anaflaksi olasılığı azdır. Ancak ilk doza ciddi alerjik yanıt gösteren çocuklar, ikinci doz öncesi bağışıklık yönünden incelenmeli; eğer ikinci doz gerekli ise bu kez cilt testi ile acil yardım ortamında, alerji ya da immunoloji uzmanı yönetiminde hazırlık yapılmalıdır. Anaflaksi yaşamış çocuklara ikinci doz uygulanmamalıdır. Aşının içinde bulunan jelatin veya neomisine karşı alerji sıklıkla kontakt dermatit şeklinde görülse de anaflaksi söz konusu ise acil yardım koşulları sağlanarak alerji uzmanı önerileri doğrultusunda uygulanabilir [5].

İmmunglobulin ve kan ürünleri, antikor içermeleri nedeniyle kızamık aşısına karşı gelişecek bağışıklık yanıtını olumsuz etkileyebilirler. Aşılama öncesi bu ürünlerin kullanımı ve üzerinden geçen zaman sorgulanmalıdır. Uygun zamanlama ile ilgili şüphe varsa serolojik inceleme yapılarak tekrar dozun kararı verilebilir. Eğer aşılama sonrası IG uygulanması gerekirse, viral çoğalma için gerekli olan 15 gün süre geçmelidir.

Altı aydan ufak bebeklere, bağışıklık sistemi doğumsal ve edinsel sebeplerle baskı altında olan çocuk ve yetişkinlere, gebelere uygulanması tercih edilmez. Kızamık aşısı olan kişiler virüsü yaymadıkları için bağışıklık yetersizliği olanların yakınlarına uygulanabilir. Yakın temaslıların aşılanması, bağışıklık sorunu olan hastanın enfeksiyondan korunması açısından ayrıca önemlidir [14].

2.3.4. Kızamık aşısına bağlı olası yan etkiler

- Yüzde 5-15 çocukta, 6-12 gün arası bir sürede görülüp, 1-2 günde sonlanan 39,4 C° a kadar olabilen ateş yükselmesi,
- Binde 3-4 çocukta, aşıdan 5-12 gün sonra görülen ateşli nöbet,
- Yüzde beş çocukta, geçici döküntü.
- Binde 22-40 oranında, trombosit sayısının düşmesi görülebilir. Genellikle 2-3 hafta içinde gelişir, ilk doz aşı sonrası daha sıktır, kanama bildirilmemiştir. İlk doz kızamık aşısı sonrası trombositopeni deneyimleyen hastalarda seroloji bakılıp ikinci doz gerekliliğine ona göre karar verilebilir.

2.3.5. Kızamık bağışıklaması ile ilgili özel durumlar

KIG, özel durumlarda (aşısız küçük bebekler, gebeler, bağışıklık sistemi baskı altında olan kişiler, hastalığa ait yan etkilerin şiddetli olabileceği kişiler vb..) hastalıkla karşılaşma sonrası ilk 6 gün içinde kas içine uygulanabilir. Olağan doz 0.25 ml/kg iken bağışıklık sistemi baskı altında olanlara 2 kat doz önerilir; ancak 15 ml üzerine çıkılmamalıdır. On iki aylıktan itibaren tek doz almış, sağlıklı yakın temaslılara immunoglobulin gerekmez. Son 3 hafta içinde damar yoluyla 400 mg/kg immunoglobulin almış hastalara da tekrar uygulanması gerekmez.

AIDS ya da HIV müspetliği, kanser tedavisi gibi durumlarda özel aşılama yönergeleri izlenmelidir. Bağışıklık sistemi cevabını değiştiren TNFA benzeri ilaçlar başlanmadan önce kızamık aşılama tamamlanmış olmalıdır; ancak TNFA kullanırken önceden bağışık olmama, antikor kaybetme gibi durumlar söz konusu ise, şüpheli karşılaşmalarda KIG uygulaması gerekir [16].

Kızamık aşısı PPD cevabı üzerine olumsuz etki gösterir, PPD ya aşı ile aynı gün ya da 4-6 hafta sonra uygulanmalıdır. Tüberküloz hastalarında ise tedaviye başlandıktan sonra aşı uygulanabilir [14].

Kortikosteroid kullanımında, diğer canlı virüs aşılarında olduğu gibi ondört günden uzun süre, 2 mg/kg veya 60 mg/m²/gün ya da günde 20 mg üzerinde prednizon ya da eşdeğeri kullanımı varsa, kullanıma 4 hafta ara verip aşılama yapılmalıdır. Kortikosteroidlerin cilt üzerine, solunum yolu ile ya da eklem içi kullanımında teorik olarak bağışıklık sistemi baskısı olmadığı kabul edilir ve aşı uygulanabilir.

2.3.6. Kızamık aşısı ile ilgili yenilikler-beklentiler

İyi bir kızamık aşısı ucuz, güvenli, ısı duyarlılığı bulunmayan, iğnesiz, yenidoğan dahil bağışıklık sağlayabilen bir aşı olmalıdır. Bu konuyla ilgili ümit vaad eden aşı çalışmaları devam etmektedir. Yüksek titrede antijen içeren kızamık aşısı, uzun süreli bağışıklık baskılaması yaparak, diğer enfeksiyonlara davet çıkaran bir özelliktedir. Aerosol şeklinde uygulanan kızamık aşısı, ilk dozda yeterli bağışıklık oluşturamamaktadır; ancak pekiştirme

etkisi iyidir ve ikinci doz olarak kullanımı gündeme gelebilir. Naked cDNA tekniği kullanılan aşının, ısı duyarlılığı yoktur, ucuzdur, anneden geçen pasif antikorlardan etkilenmemektedir. Yine DNA aşısının macaque maymunlarında, H ve F proteinlerini ayrı ya da birlikte kodlayarak güvenli, bağışıklık uyarıcı ve koruyucu olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. H, N, F genlerini taşıyan, IL2'nin adjuvan olarak kullanıldığı farklı bir DNA aşısının maymun çalışmalarında nötralizan antikorların varlığında bile etkili olduğu gösterilmiştir. Alfavirus, enterik bakteri, parainfluenza gibi alternatif virüsler aracılığıyla, kızamık gen sunumu sağlayarak bağışıklık ümit edilen aşilar yanında, bütün içinde üretilen, bitki kökenli H protein ifadenmesi sağlayacak ağızdan aşı çalışmaları da bulunmaktadır [20].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Çalışma 2014 yılında, 6 aylık bir zaman diliminde, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi çocuk sağlığı ve hastalıkları, sosyal pediatri polikliniğine başvuran sağlıklı çocuklarla yürütüldü. Çalışmanın yenidoğan kolu doğum öncesi hamile annelerden alınan olur sonrası kord kanından alınan örneklerle yürütüldü. Bebek ve çocuklar grubunda ise, bağışıklık sistemi ile ilgili bir sağlık sorunu olmayan, aşı kartı ile aşılama durumu kontrol edilen, 9 aylık grupta aşılanmamış, 12 aydan büyüklerde ise tek doz kızamık aşısı almış, ve hiçbir yaş grubunda kızamık hastalığı geçirmemiş çocuklar arasından, çalışmaya katılmak için ana-babası tarafından olur verilenler çalışmaya alındı.

Çalışmaya toplam 564 çocuk dahil edildi. Bunlar 109 yenidoğan bebek kord kanı ile 117 adet 6 aylık bebek, 111 adet 9 aylık bebek, 118 adet 2-4 yaş arası çocuk ve 109 adet 4-6 yaş arası çocuktan oluşmaktaydı. Yenidoğan bebeklerden doğum odasında kord kanı toplanırken, diğer bebek ve çocukların kan örnekleri, sağlam çocuk kan alma ünitesinde toplandı.

Sağlam çocuk polikliniğinde kan örneği alma öncesinde, bebek ve çocukların sağlam çocuk sorgusu ve muayenesi yapıldı, sağlıklı olduğu öngörülen çocuklar seçildi. Sorgulama sırasında kızamık hastalığı geçirme ve kızamık aşısı yapılma durumu özellikle sorgulandı, aşı kartları incelendi.

3.2. Etik Kurul Onayı

Tez çalışması planlanırken, araştıracının Mersin Üniversitesi'nde çalışıyor olması nedeniyle Etik Kurul izni, Mersin Üniversitesi Etik Komisyonunca değerlendirilerek, 10.02.2014 tarihli, 2014/15 karar sayılı evrak ile etik ilkelere uygun olduğuna oy birliği ile karar verildi.

3.3. Örnek Toplanması, Saklanması ve Analiz

Çalışmaya katılmayı kabul eden ana babaların çocuklarından, 5 ml venöz kan örneği alındıktan sonra, santrifüj edilerek elde kalan 3 ml kadar serum numuneleri, tüm çalışma

örnekleri toplanana kadar, laboratuvarda – 80 (± 10) °C’de muhafaza edildi. Tüm örnekler toplandıktan sonra önerilen taşıma koşulları ile Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı Ulusal Viroloji Laboratuvarına gönderildi. Test öncesi, derin dondurucudan alınan serum örnekleri oda ısısında bir saat bekletilerek oda ısısına geldiğinde işleme alındı.

İnsan serumunda kızamık virüsüne karşı kızamık IgG antikorlarının belirlenmesi amacıyla Enzygnost® Anti-Measles Virus/IgG (Siemens, Marburg, Germany) kiti kullanıldı. Yöntem indirekt ELISA prensibine dayanmakta olup test çalışması, kullanılan ticari kitin prospektüsündeki öneriler doğrultusunda manuel pipetaj, ELISA yıkayıcı ve okuyucu cihazları kullanılarak uygulandı. ELISA testinin aşamaları gerçekleştirildikten sonra mikropiplerinin optik dansite değerleri 450nm dalga boyunda spektrofotometrede okutuldu.

Testin değerlendirmesi kit içinde bulunan pozitif ve negatif kontrollerin ve hasta örneklerinin kızamık virüsü antijeni kaplı kuyucuklarda oluşturduğu reaksiyona bağlı renk değişikliği, ELISA okuyucu ölçümlerinden elde edilen abzorban değerleri göz önüne alınarak yapıldı.

Ölçülen optik dansite değerleri, düzeltme faktörü ile çarpılarak elde edilen düzeltilmiş OD değerleri;

$\Delta A_{OD} < 0.100$ ise Anti-Kızamık IgG negatif

$\Delta A_{OD} > 0.200$ Anti-Kızamık IgG pozitif

$0.100 \leq \text{Test Corrected OD} \leq 0.200$ Anti-Kızamık Ig G aradeğer olarak sonuçlandırıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS versiyon 21.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA) ile yapıldı. Kategorik olan çalışma verilerinin analizinde tanımlayıcı istatistikler kullanılarak sayı ve yüzde şeklinde sunuldu. Karşılaştırmalarda ise Ki-kare testi veya Fisher'in kesin testi kullanıldı. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Anti Kızamık IgG ara değerler alt sınıra çok yakın bulunduğundan, negatif tarafa aktarıldı.

4. BULGULAR

Çalışma toplam 564 bebek ve çocuk ile yürütüldü; bunların %49,3'ü kız (n=278), %50,7'si erkek bebektir (n=286). Çalışma grubunun bütünü ve gruplar içinde, bakıldığında cinsiyet dağılımı düzenliydi. Yaşlara göre cinsiyet dağılımı Tablo 1' de gösterilmiştir. Tüm yaş bandlarında kız ve erkek bebeklerin kızamık antikor pozitifliği Tablo 2'de gösterilmiştir.

Kordon kanlarının (n=109), %56'sı kız (n=61), %44'ü erkek bebekten alındı (n=48), bütüncül bakıldığında grubun kızamık antikor pozitiflik oranı %72,5 (n=79), negatiflik oranı %27,5 (n=30) bulundu. Yenidoğan kız bebeklerde %75,4 oranında (n=46), erkek bebeklerde ise %68,8 (n=33) oranında kızamık antikor pozitifliği vardı. Cinsiyet açısından kızamık antikor pozitifliğine bakıldığında, istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0,519).

Altı aylık bebeklerde (n=117) antikor pozitifliği %2,6 (n=3), negatifliği %97,4 (n=114) oranında bulundu. Grubun %39,3'ünü oluşturan 46 kız bebekte hiç kızamık antikoru pozitifliği yoktu. Erkek bebekler, grubun %60,7'sini oluşturuyordu (n=71) ve %4,2 (n=3) oranında pozitiflik gösteriyordu. Antikor pozitifliği açısından cinsiyetler arası fark gözlenmedi (p= 0,278).

Dokuz aylık 111 bebeğin kızamık antikor pozitifliği %3,6 (n=4), negatiflik %96,4 (n=107) bulundu. Grubun %55'i kız (n=61), %45'i erkek (n=50) bebektir. Erkek bebeklerin antikor pozitifliği %4 (n=2), kız bebeklerinki %3,3 (n=2) bulundu. Cinsiyet açısından bakıldığında antikor pozitifliği açısından istatistiksel önemli fark gözlenmedi (p=1.000)

Yirmidört-48 aylık, 118 çocuk çalışmaya alındı, %80,5 (n=95) kızamık antikor pozitifliği, %19,5 (n=23) negatiflik saptandı. Grubun %42,4'si kız (n=50), %57,6'sı erkekti (n=68). Kızlarda pozitif antikor oranı %78 (n=39) iken erkeklerde %82,4 (n=56) bulundu. Cinsiyetler arası fark yoktu (p=0,640).

Kırkdokuz-72 aylık, 109 çocuğun, %55'i kız (n=60), %45'i (n=49) erkekti, grupta kızamık antikor pozitif ve negatifliği sırasıyla %66,1 (n=72) ve %33,9 (n=37) bulundu. Sırasıyla antikor pozitif ve negatifliği kızlar için %65 (n=39) ve %35(n=21) iken, erkeklerde %67,3

(n=33) ve %32,7(n=16) saptandı. Cinsiyetler arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

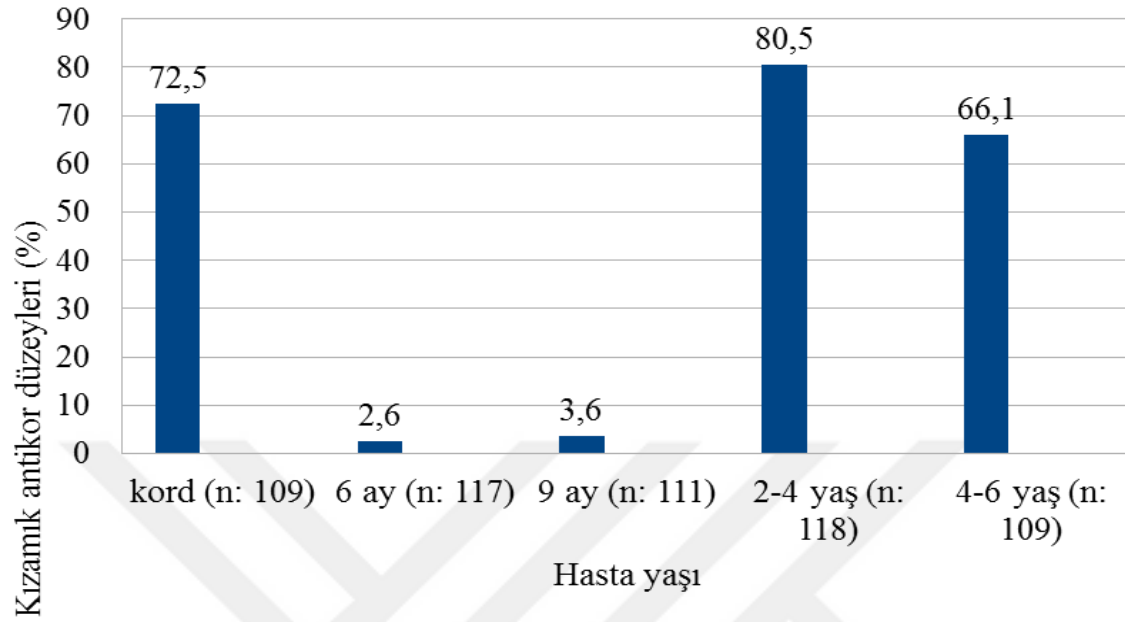
Gruplar, antikor pozitif ya da negatifliği açısından karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark gözlemlendi ($p=0.001$). Farkı yenidoğan ve 24-48 ay bandında daha yüksek bulunan kızamık antikor düzeyleri oluşturmuyordu. Kız ve erkek gruplar, kendi içlerinde, tüm yaş bandlarında karşılaştırıldıklarında, anlamlı fark bulundu; sırasıyla ($p=0,045$) ve ($p=0,000$). Bu farklılığı her iki cins için de, yenidoğan ve 24-48 ay bandında daha yüksek bulunan kızamık antikor düzeyleri oluşturmuyordu.

Çizelge 4.1. Çalışma grubunun yaş bandlarına göre cinsiyet dağılımı

Yaş bandları	Sayı (n)	Kız (n)(%)	Erkek (n)(%)
Kord kanı	109	61(56)	48 (44)
6 aylık	117	46 (39,3)	71(60,7)
9 aylık	111	61 (55)	50 (45)
24-48 aylık	118	50 (42,4)	68 (57,6)
49-72 aylık	109	60 (55)	49 (45)
Toplam	564	278 (49,3)	286 (50,7)

Çizelge 4.2. Çalışma grubu yaş bandlarında cinsiyetlere göre kızamık antikor pozitiflik yüzdeleri

Yaş bandları	Kız cinsiyet (n)(%)	Erkek cinsiyet (n)(%)	P
Kord kanı	46(75,4)	33(68,8)	0,519
6 aylık	-	3(4,2)	0,278
9 aylık	2(3,3)	2(4)	1,00
24-48 aylık	39(78)	56(82,4)	0,640
49-72 aylık	39(65)	33 (67,3)	0,841
Toplam	146 (52,5)	127 (45,7)	>0.05



Şekil 4.1. Çalışma grubunda yaş bandlarına göre kızamık antikor pozitifliği yüzde değerleri



5. TARTIŞMA

Kızamık hastalığının eradikasyonu, DSÖ tarafından milenyum hedefi olarak belirlenmesine ve tüm dünya coğrafi bölgelerinde eliminasyon adına gösterilen yüksek çabaya karşın, hastalık, çocuk sağlığı açısından tehdit olmaya devam etmektedir. Hastalık, akut seyrinde ya da erken ve süregelen komplikasyonları ile ölüme neden olma yönünden incelendiğinde küçük bebekler daha büyük risk altındadır [19].

Kızamık ölümlülük oranı, kaynaklarda %1-5 olarak bildirilmekte ve hastalığın epidemiyolojisi, hastanın kendisinin, çevresinin ve toplumun sağlık durumu ile ilgili olmakla birlikte, 6-11 aylık bebekler en ciddi ölümlülük riskine sahiptir; özellikle 6-8 ay dönemi daha yüksek risklidir. Diğer yandan aşıyla ya da doğal kızamık bağışıklığı olan annelerden, plasenta yoluyla geçen Ig G antikorlarının genel olarak 6-9 ay süre ile bebekleri koruduğu bilgisi de bulunmaktadır [7,8]. İlk 6 yaşta, çeşitli yaş gruplarındaki kızamık antikor düzeylerini gösterme amacı ile yaptığımız bu tez çalışmasında, yenidoğan grubundaki, 109 kord kanında, kızamık antikor düzeyi %72,5 oranında pozitif. Bu oran hastalık prevalansının düşük olduğu bir toplum için bile düşük sayılır. Ayrıca ciddi enfeksiyon yükü ile karşılaşan yenidoğanların anneden geçen antikorlara rağmen, tıpkı hastalığı geçirmemiş ya da hiç aşısız anne bebekleri gibi, hastalandıkları bilinmektedir [8]. Bu açıdan toplumsal bağışıklığın yüksek düzeyde tutulması önemlidir. İspanya'dan, 2013 yılında, 353 yenidoğan bebekle yapılan bir çalışmada, annelerdeki kızamık antikor prevalansı %90, kord kanında ise %89 bulunmuş, bu sonuç üzerine doğurganlık çağındaki kadınlara, ülkede son 10 yılda uygulanan KKK aşısının olumlu etkisi tartışılmış ve anne yaşı büyüklüğü ile kord kanındaki kızamık antikor düzeylerinin doğru orantılı olduğuna dikkat çekilmiştir [33].

2016 yılında yayımlanan bir çalışmada annenin kızamık antikor düzeyi ile yenidoğan bebek düzeylerinin doğru orantılı olduğu, hatta yenidoğan bebeklerdeki seviyenin annelerden daha yüksek tespit edildiği raporlanırken [34] yenidoğan bebekler ile annelerindeki kızamık antikor düzeylerinin farklı olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır [35].

Aslında kord kanındaki kızamık antikor düzeyi, annelerden yüksek beklenebilir. Bunun nedeni plasentadan geçen kızamık IgG antikorlarının, G1 yapısında olması ve geçişin 1,8/1 oranında

gerçekleşmesidir [36-38]. Bu bilgiler ışığında, yenidoğan bebeklerde bulduğumuz %72,5 seropozitiflik, annelere yansıtıldığında, annelerde bir miktar daha düşük oranlar beklenebilir. Çalışmamızda annelerin yaş, kızamık aşılama durumu, doğal enfeksiyon geçirme, beslenme, sağlık durumları ile ilgili bilgi toplanamadı; fakat 2015 yılı TÜİK istatistiklerine göre, ülkemizde 25-29 yaş grubu kadınlar, 135/1000 doğum oranı ile en yüksek doğurganlık hızına sahipler. Çalışmamızdaki yenidoğan annelerinin önemli bir kısmı bu yaş bandında olabilir [39]. Bu yaş bandı 1983-1987 tarihleri arasında doğan, ya tek doz kızamık aşılı ya da doğal hastalık geçirmiş annelerden oluşacaktır. O dönemki kızamık aşılması, anneleri çocuklukta hastalıktan korumakla beraber yıllar içinde, ülkemizdeki kızamık mücadelesi ile olgu sayısı azaltıldığı için doğal enfeksiyonla karşılaşma ve buna bağlı antikor pekiştirme etkisini yaşamamış olabilirler. Bilindiği gibi tek doz kızamık bağışıklamasının, kişisel yeterli korunma, doğurganlık çağında anneden bebeğine yeterli antikor geçişini sağlama ve toplumsal bağışıklık yaratabilme olasılığı düşüktür [40]. Gerçekten kızamığın bölgesel epidemiyolojisine bağlı olarak, hastalıkla karşılaşma yoksa, aşılı anneler doğal pekiştirici etki yaşayamadığında, bebeklere geçen antikor miktarları düşük olmakta ve kısa sürede kaybolmaktadır [3]. Çalışmamızdaki bulgulara bakarak, sadece yenidoğan bebeklerin değil, aslında annelerin de kızamığa karşı duyarlı oldukları söylenebilir. Maternal antikor profilinin coğrafi bölgelere göre değiştiğini ve bebekte antikor kaybolma hızının, sosyo-ekonomik durumla ya da bölgenin gelişmişlik düzeyi ile ters orantılı olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır [34,41,42]. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne doğum için başvuran annelerin aileleri, genelde ülkemiz ortalamasının üzerinde sosyoekonomik ve kültürel zemine sahip, çoklukla Ankara merkezde yaşayan, devlet sağlık sistemi üzerinden güvencesi bulunan, beslenme bozukluğu, süregelen enfeksiyonlar gibi risk etmenlerinin beklenmediği annelerdi.

1998 yılında Almanya ve Nijerya'da yapılan, yenidoğanlarda kızamık antikor düzeyleri ve sonrasındaki antikor kayıplarının süresinin izlendiği, karşılaştırıldığı bir kohortun sonuçlarına göre, Alman bebeklere annelerinden geçen antikor düzeyleri 2 kat yüksek, serumda kalma süresi ise daha uzun bulunmuştur [43]. Nijerya'lı annelerden bebeklere geçen kızamık Ig G düşüklüğü yanında, anne sütünden geçen kızamık IgA düzeyleri de düşük bulunmuştur. Her ne kadar, Nijerya'daki annelerin doğal enfeksiyonla karşılaşma olasılığı, Alman annelerden daha yüksek beklense de, burada sadece sosyoekonomik, coğrafi farklar değil, annelerdeki süregelen

enfeksiyöz hastalıkların özellikle HIV yükünün önemi de irdelenmiştir [44]. Bu bilgilerle, DSÖ'nün geliştirmekte olan ülkelere ilk doz kızamık aşısının 9. ayda uygulanması önerisinin bebek ölümlülüğünü azaltma adına çok isabetli olduğu görülür [3]. Kızamığa karşı doğal bağışıklığı olan annelerin bebeklerine geçen kızamık IgG antikorlarının, aşıli annelerden gelen antikor miktarına göre istatistiksel olarak anlamı yüksek bulunduğunu bildiren çalışmalar, çocukluğunda tek doz kızamık aşısı almış annelerle yapılan çalışmalardır [1,35]. Üstelik batı ülkelerinde yapılan bu çalışmalarda annelerin doğurma yaşı daha ileriye kaydığı için, antikor kaybının da daha fazla olacağı öngörülebilir. Annenin doğal kızamık enfeksiyonu geçirme sonrası edindiği antikorların, aşılama sonucu elde edilenlere göre bebekte daha uzun süreli koruma sağladığı gösterilmiş olmasına karşın, farkın büyüklüğünün aşılama için doğru zamanı saptamada ne kadar faydalı olacağı bilinmemektedir [35]. Bu bilginin aksine nadiren, aşıli ve doğal hastalık geçirmiş annelerin yenidoğan bebeklerine önemli bir antikor geçiş farkı olmadığını savunan araştırma da bulunmaktadır [45]. Anne sağlığının [46] beslenmesinin ve emzirme durumunun, bebekteki antikor düzeyine etkisi gösterilmekle birlikte, bu etkilerin büyüklüğü saptanamamıştır [2].

Çalışma grubumuzda 6 aylık bebeklerin kızamık antikor pozitifliği %2,6 bulundu. Sonuçlarımız çok düşüktü ve dünya kaynakları ile uyumluydu. Örneğin, Belçika'da yapılan beş coğrafi bölgede 207 sağlıklı anne-bebek çiftini inceleyen bir çalışmada, kızamık geçirmiş ya da çocukluğunda tek doz kızamık aşısı almış annelerin bebeklerinde 6. ay sonunda sırasıyla %95 ve %99 oranında antikor kaybı bildirilmiştir [35]. Bazı çalışmalarda, gelişmiş ülkelerde anneden geçen antikorların 12 aylık olana dek, geliştirmekte olan ülkelere ise 6. aya kadar serumda bulunduğu gösterilmiştir [43,44].

Genel olarak anneden geçen antikorların 6-9 ay kadar bebekte kaldığı bilinmekle beraber aşıli annelerden geçen antikorların ortalama ömrünü 3,5 ay olarak bildiren bir çalışmada, doğal enfeksiyon geçirmiş annelerden geçen antikorların 2 ay daha uzun kaldığı bildirilirken [1] altı ay sonunda her iki grupta benzer şekilde antikor kaybı olduğunu saptayan çalışmalar da bulunmaktadır [35,47].

Bir Hollanda çalışmasında, doğal enfeksiyon geçirmiş ve aşılammış annelerin bebeklerinde, antikor kaybının sırasıyla ortalama 5,3 ay ve 3,3 ay olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada farkın

nedeni, doğal hastalık geçiren annelerin bebeklerinin, doğumda 3,6 kat fazla kızamık antikoru ile doğmaları olarak savunulmuştur [1]. Lu ve arkadaşları (2016) anneden geçen antikorların 3. ayda düşmeye başladığını, 7. ayda çoğu bebekte negatifleştğini, sosyoekonomik düzeyi düşük ya da orta seviyede olan ailelerin bebeklerinde ise düşmenin daha erken başladığını saptamışlardır [34]. Anneden geçen antikor profilinin coğrafi bölgelere göre değiştiğini ve bebekte antikor kaybolma hızının, sosyo-ekonomik durumla ters orantılı olduğunu bildiren çalışmalarla birlikte, ülkelerarası farkı gösteren yeterli kanıt eksikliğine dikkat çeken yayınlar da bulunmaktadır. [41,42,48].

Gelişmekte olan ülkelerde, anne antikorlarının erken kaybının nedenini, annelerin düşük antikor düzeyine (özellikle Güneydoğu Asya), kızamığa özel Ig G' nin transplasental geçişinin azalmasına, çocuklukta sık geçirilen enfeksiyonlar nedeniyle antikorların kullanılmasına ve ishalleri hastalıklar sırasında antikorların barsak yoluyla kaybına bağlayan çalışma bulunmaktadır [19].

Hastalığa karşı savunmasız bu hassas dönemin kontrol altında tutulabilmesi için toplumsal bağışıklık hedefinin yakalanması ve sürdürülmesi gerekir. Zira bebeklerin 6 aydan önce veya 6. ayda aşılınmaları hem bağışıklık sisteminin olgunlaşmamış olması hem de anneden geçen nötralizan antikorlar nedeniyle başarısız olmaktadır [2].

Standart Schwartz aşısına karşı 6. ayda gelişen serokonversiyon %45, dokuzuncu, ayda %85, 12. ayda ise %95-100'dür. Hatta bazı endüstriyel ülkelerde %95-100 serokonversiyon oranına 15. aydan önce ulaşamamaktadır [7,20,49]. Edmond Zagreb suşu ile 6. ay aşılama sırasında serokonversiyon oranı %74 olarak bildirilmektedir [50].

Kızamık aşılama programları, hastalığa karşı savunmasız olan hassas grupları koruma adına toplumsal bağışıklığın %95 üzerinde sağlanmasını ve devamını, böylece hastalık insidansını düşürmeyi hedefler [7,20,40,49].

Aşı programları hayata geçirilirken, aşırıya uygun yaş ve anneden geçen antikor dinamikleri incelenir. Erken yaş aşılama sırasında kapsama oranı yüksekliği ile toplumsal bağışıklık hedefi doğru orantılı olamaz, zira boşa giden aşı miktarı fazla olacaktır. Büyük yaş aşılama sırasında

kapsama yüzdesi ile toplumsal bağışıklık düzeyi doğru orantı gösterse de, bu kez arada kalan bağışık olmayan küçük yaş grubunda ağır hastalık ve ölümlere rastlanır [7].

Çalışmamızda 9 aylık bebeklerde, kızamık antikor pozitifliği %3,6 oranında bulundu. Ülkemizin Doğu bölgesinde 2003 yılında, yaşları 1-15 ay arasında değişen, sağlıklı, 124 bebekle yapılan bir çalışmada, 7-9 ay arasında kızamık seropozitifliği %50 bildirilmiştir [51]. Sonuçlarımızdaki belirgin fark, çalışmalar arası yıl farkı ile birlikte, bölgesel fark olabilir. Doğu bölgemizde yaşayan annelerin hem doğal enfeksiyon geçirme oranları yüksek olabilir hem de tek aşıllı olanlar, kızamıkla zaman zaman karşılaşp, antikor pekişmesi yaşamış olabilirler. Benzer şekilde, İsviçre’den bir çalışmada, kızamık geçirmiş anne bebeklerinde, kızamık antikor seroprevalansına bakıldığında, 9. aydan önce %50’nin altına düşme saptanması, hastalığın düşük insidansı nedeniyle kızamıkla karşılaşmamaya ve antikor pekiştirme eksikliğine bağlanmıştır [52]. Bağışıklamada en iyi cevabın alınabilmesi için, bebeklerde anneden geçen antikorların kaybolduğu zamanın bilinmesi gereklidir. Ancak, ulaşılması hedeflenen immunolojik cevapla kızamık hastalığına yakalanma riski de dengelenmeli ve buna uygun kızamık aşılama politikaları belirlenmelidir. Tüm dünyada, salgınlar, endemik bölgelere yapılan yolculuklar ve göçler göz önüne alınarak, 12 aydan ufak bebeklerin aşılama zamanlaması için çok sayıda tartışma yapılmış ve özellikle yaşa özel kızamık insidansı ile serokonversiyon verilerine dayanarak, DSÖ, gelişmekte olan ülkelerin bir çoğu için kızamık aşılmasında en iyi zamanın 9 ay olduğunu bildirmiştir; ancak önerilen yaşta etkin aşılama her zaman yeterli serokonversiyon ve hastalıktan korunmayı garanti edememektedir [3].

Aşılama oranlarımızın yüksek olduğu bir dönemde örneğin 2010 yılında, sadece 7 kızamık olgusu bildirilen ülkemizde, 2011 yılında Avrupa’ dan importe bir olgu sonrasında İstanbul ilinde görülen salgında, aşılama yaşı gelmemiş bebekler ve doğurma çağındaki kadınlar ağırlıklı olarak hastalanmışlardır. Sonrasında komşu ülkelerden gelen kontrolsüz göç hareketinin artarak devam etmesi, olgu sayılarımızın artışı ile 2012 yılı aralık ayı sonunda, 9 aylık bebeklere kızamık aşısı uygulaması başlatılmış [53] ve bu follow-up kampanyası 2017 yılı şubat ayında sonlandırılmıştır. Bu süreçte ulusal aşı şemamızda bulunan KKK aşısına 12 ay ve ilkokul 1. sınıf olarak 2 doz uygulama aynen devam edilmiştir.

Tüm dünyada, çok sayıda çalışmaya göre, bebeklerde 8-9 ayda yapılan ilk doz kızamık aşılması ile %82-95 oranında, 11-12. ayda uygulama ile %93–100 oranında antikor geliştiği gösterilmiştir. Aşı sonrası üretilen antikor miktarı önemli olmakla beraber, kızamık bağışıklığı için gelişen antikorların yüksek avidite göstermesi de beklenir ki, 6 ve 9 aylık aşılana bebeklerde, 12 aylık bebeklerden daha düşük avidite saptanmaktadır [54].

Ülkemizde Aralık 2012-Şubat 2017 döneminde, 9 aylık, kızamık antikoru pozitif /negatif tüm bebekler, aşılanıp sonrasında ulusal aşı şemamız gereği 12. ayda tekrar kızamık aşısı olmuştur [55]. Epidemiyolojik veriler, maternal antikorların varlığında ilk kez aşılana çocuklarda, 2. dozun etkin olduğunu göstermektedir [19].

Kızamık bildiriminin 2016 yılı için 9 olguda sınırlanması ve büyük salgına neden olmayan münferit olgular olması gibi etmenler düşünülerek, 2017 yılı başı itibari ile 9 ay kızamık aşısı uygulamasına son verilmiştir [55]. Ulusal aşı şemamız onikinci ayda ilk doz, ilkokul 1.sınıfta ikinci doz alacak şekilde devam edecektir. Bulunduğumuz an itibari ile kızamık hastalığı kontrol altında olsa da, eliminasyon yolunda tüm gereklerin yerine getirilmesi ve hastalığın yakın izlemi olağanüstü dikkatle devam etmelidir [56].

Hastalığın insidansındaki en ufak artış salgınlara neden olabilir. Kızamık aşılmasının başarıyla uygulandığı ülkelerde yapılan çalışmalarda ve dünya kaynaklarında, kızamık insidansı düştüğü halde yüksek aşılanma oranlarının devamlılığı sağlanamadığında hastalığın yeniden artış gösterdiği bildirilmektedir [8]. Hatta düşük kızamık insidansı ve yüksek aşı kapsamına rağmen 2009 yılı Burkina Faso [57] ve 2010 yılı Malawi örneklerinde olduğu gibi beklenmedik kızamık salgınları görülebilmektedir. Toplumda kırılgan grupların her an olabileceğine ve aşılanma yaşı, aşının etkililiği ile anneden geçen bağışıklığın etkileşmesi gibi etmenlerin varlığına dikkat çekilmektedir [58,59]. Üstelik bu iki örnekte salgınlar beklenenden daha büyük yaş grubunu etkilemiştir. Pekçok çalışmada hastalık kontrol altında gibi gözükürken her toplum, her yaş katmanı için söz konusu olabilecek olası “hassas havuz” varlığına dikkat çekilmektedir [40].

ABD’de 2000 yılında kızamık hastalığının eliminasyon ilanının hemen sonrasında, 2001-2011 yılları arasında, olgu sayısı 3-36 arasında değişen, ufak çaplı 63 salgın buna iyi bir örnektir.

Olguların çoğunun endemik ülke ziyareti yapan, aşılama zamanı gelmemiş, aşı karşıtı gruplardan veya importe oldukları raporlanmıştır. İmporte olguların büyük kısmının Hindistan ve Avrupa kökenli olduğu bildirilmiştir [60].

Kızamık aşılması için doğru zamanı saptamaya çalışırken kırılgan yaş dönemindeki nüfusun büyüklüğü de göz önüne alınmalıdır. Örneğin, Amerika kıtasındaki 1 yaş altı nüfusun toplam nüfusa oranı, Afrika kıtasına göre farklıdır. Kırılgan yaş grubu, eğer toplam nüfusun %5'inden fazla ise, toplumsal bağışıklığın %95 oranına ulaşması imkansızlaşmaktadır [7]. Ülkemizde, yılda ortalama 1 milyon 325 bin bebek doğmaktadır, oransal bakıldığında, nüfusun %5'inin altında kalmakta ve ülkemizde titizlikle sağlanmaya çalışılan toplumsal bağışık sağlama çabalarına fazladan yük getirmemektedir [61].

Doğaldır ki, ülkelerarası kızamık aşısı uygulama şemaları arasında farklar bulunmaktadır. Kızamık hastalığı görülme hızı, hastalık kontrol hedeflerinin farklılıkları (ölümlerin azaltılması, virüs dolaşımının durdurulması, kızamık eliminasyonu gibi...), sağlık hizmeti alt yapısı ve her yaşta çocuğun ulaşılabilir olma/olmama durumu gibi ölçütler de belirleyicidir [62].

Kızamık epidemilerini önleyebilmek için toplumsal bağışıklığın, %93-95 üzerinde olması gerekir. Eğer hedef, kızamığın neden olduğu ölümleri azaltma yönünde ise bölgesel %80, ulusal %90 ve üzerinde bağışıklık gerekirken, hedef eliminasyon ise hem bölgesel hem ulusal olarak bağışıklık %95 üzerinde olmalıdır [62].

İlk doz kızamık aşılama önerisi kızamık eliminasyon hedefine doğru giden ülkelere 12. ayda, kızamıktan ölümlerin yüksek olduğu ülkelere 9. ayda önerilmektedir [40,62]. Polonya'da 2003 yılında, aşıllı annelerin bebeklerinde hızlı antikor kayıplarının saptanması sonrasında kızamık aşılama şeması değiştirilerek, ilk dozun 9. ayda, ikinci dozun 15. ayda uygulaması başlatılmıştır [63,64]. Evrensel olarak, en uygun aşılama için, alt sınırı anneden gelen bağışıklığın [20,41,42], üst sınırı ise bölgedeki hastalık insidansının [41,42] belirlediği bir pencere dönemi olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle ülkelerin anneden geçen antikor miktarları ve bunların kaybolma zamanını irdeleyen dinamik epidemiyolojik çalışmalara her zaman gereksinimi bulunur. Tekrarlı serosurvey çalışmaları da, hastalıklarla ilgili coğrafik ve

dönemsel değişiklikleri, sağlık çalışanları veya tanı testleri aracılı bildirimlere göre, çok daha güvenilir bir biçimde sunar [65].

Doğurma yaşına gelen çoğu kadın, aşı ile önlenabilir hastalıklar söz konusu olduğunda, aşıları iseler, antikor kayıpları ile bebeklerine yeterli antikor geçişi sağlayamamakta, diğer yandan doğal enfeksiyonla karşılaşma olmadığı için antikor tetiklenmesi eksik kalmakta, ayrıca batı ülkelerinde olduğu gibi doğurma yaşının büyümesiyle, risk katlanarak artmakta ve hastalığın kontrolü zorlaşmaktadır [3].

Bu nedenlerle son dönem boğmaca, kızamık gibi aşı ile önlenabilir hastalıkların değişen epidemiyolojileri ve baş etme yöntemlerini geliştirme adına seroepidemiolojik çalışmalar daha da değerlendirilmiştir. Çalışmamızın ölçeği sınırlı olsa da, ülkemizdeki kızamık bilgi havuzuna kısmi bir katkı sağlaması sevindiricidir.

Çalışmada 24-48 ay bandında bulunan 118 çocuğun kızamık antikor düzeyleri %80,5 oranında pozitif bulundu. Grubun tamamı bir yaşında tek doz kızamık aşısını almış çocuklardı.

Meksika (n=1134) ve Nikaragua (n=454)'da yapılan güncel bir çalışmada, belli coğrafi bölgelerde yaşayan 12-23 aylık, kızamık aşısı yapıldığı belgelenen bebeklerin, hastalığa karşı yüksek seronegatif oldukları gösterilmiştir. Bebeklerin bazı coğrafi bölgelerde kümelenmiş olmaları aşılama uygulamaları ile ilgili bir sorunu düşündürmekle birlikte [66] belki de kızamık aşısından sonra tahmin edilenden farklı ve hızlı şekilde antikor kaybı söz konusuydu. Birkaç çalışmada ilk doz kızamık aşısını büyük yaşta alan bebeklerde de, anneden geçen antikorların bulunup aşı cevabını bozabileceği savunulsa da [68,69] önceki bölümde de tartışıldığı üzere antikorların erkenden yitirildiği bilgisi daha baskındır. Konuyla ilgili bir başka çalışmada, aşılama sonrası %5 kadar antikor yitimi beklendiği, bunun 10-15 yıl içinde gerçekleşebileceği savunulmaktadır [67].

Güncel bilgimize göre, tek doz canlı kızamık aşısı sonrası %95 oranında antikor gelişmesi beklenir. Çalışmamızda 2-4 yaş bandında kızamık antikor pozitifliği %80,5 bulundu, bu değer %95 düzeyinden oldukça düşüktü. Bunun nedeni kişiye, aşıya ait sebeplere veya hizmet

sunumuna ait sorunlar olabilir, eğer aşılama sonrası yüksek antikor düzeyleri yakalandıysa da çocuklarımızdaki hızlı antikor kaybının nedenleri irdelenmelidir.

Bu çalışmada, 49-72 ay arası 109 çocukta, kızamık antikor seropozitifliği %66,1 bulundu, 24-48 aylık çocuklara (%80,5) göre düşüktü. Gerçekte de, kızamık aşısının ömür boyu bağışıklık sağlayacağına ait önceki bilgilerimiz, kızamık antikorlarının zaman içinde düştüğünü gösteren çalışmalarla değişime uğramıştır [70,71].

Dünyada yapılan pekçok çalışma ve deneyimlerle, bölgelere özgün optimum yaş aşılması yakalansa ve anneden geçen antikorların durumu bilinse bile, tek doz kızamık aşılmasının toplum bağışıklığını sağlayamadığı görülmektedir ve kızamık eliminasyonu hedeflenirken ikinci doz kızamık aşısı gerekliliği kanıta dayalı olarak bildirilmektedir [40,72,73].

Bebeklikte ilk doz kızamık aşı dozunu, 12-18 ay arası, 2. dozu 1,5-2 ay içinde KKKS şeklinde alan ve 3 yıllık bir izlem sonunda %98,5 gibi yüksek kızamık antikor seroprevalansı saptanan bir yayına bakıldığında [74], ikinci doz kızamık aşısının, ilkökul birinci sınıftan önce yapılmasının yararı olabileceği tartışılabilir. Buna karşın dünyada 2. doz kızamık aşısını küçük yaşa çeken ülkelerde beklenmedik salgınlara sahne olabilmektedir. Malawi ve Almanya örneğine bakıldığında, Malawi, ilk doz aşığı 9-11 ay arasında, ikinci dozu 5 yaştan önce uygulayıp kızamık kontrolü sağladığı, hatta yerel temelde eliminasyon bildirdiği 2010 yılında, beklenmedik şekilde büyük yaş grubunda dağılım gösteren bir salgına sahne olmuştur [58,59].

Diğer yandan Almanya, bir dönem araya giren salgınlardan nedeniyle toplumsal bağışıklık sağlamada zorluklar yaşadı. Bunlar yine büyük yaş grubunda dağılım gösteren olgulardı [75] ve üstelik ülkemiz gibi ilk doz aşının 12. ayda, ikinci dozun 4-6 yaş da uygulandığı bir dönemdi. Almanya, bu salgınlardan yaklaşık 9-10 yıl önce aşı şemasını değiştirerek, ilk doz uygulama aralığını değiştirmiş ve ikinci doz yaşını öncekinden aşağıya çekmişti. Salgınlarda bu değişikliğin etkisinin varlığı uzun süre tartışılmıştır.

Pekçok örnekte olduğu üzere, kızamık kontrolünde aşılama kapsam yüksekliği de tek başına yeterli bir ölçüt değildir. Duyarlı grupların yaş dağılımı, aşılama yaşı, antikor kayıpları ile aşı hizmetlerinin düzen ve kalitesi toplumsal bağışıklık dengeleri üzerinde etkilidir. Yaşamakta

olduğumuz coğrafyanın artmış iç, dış göç hareketleri ve savaşlar bölgenin sağlık dengelerini bozarak, ülkemiz için bulaşıcı hastalıklar konusunda ciddi riskler oluşturmaktadır

Yüksek kapsamda kızamık aşılması devam eden hatta eliminasyon hedefine yaklaşmakta olan bazı ülkelerde görülen salgınlar, (ülkemiz dahil) zaman zaman kızamık aşı kampanyalarını gündeme getirmiştir. Türkiye son 4 yılda, 9 aylık bebeklere ve genç askerlere uyguladığı follow up kampanyası yanında, rutin iki doz KKK aşılmasına yüksek kapsamda devam ederken, hastalığın izlemine de başarılı şekilde yürüterek, olgu sayımızda belirgin bir gerilemeyi sağlamıştır. Kızamık aşısı kampanyalarının sonlandırılabilmesi için toplumsal bağışıklığın 3 yıl üstüste, iki doz kızamık aşısı için de %90-95 üzerinde olduğunun gösterilmesi gereklidir. Kampanyalardan sonra yapılan seroloji çalışmaları, bağışıklık hedeflerine ulaşıp ulaşılmadığını gösterdiği gibi, hedeflenen yaş grubunu değerlendirerek, diğer yaş gruplarının duyarlılığını da saptayabilir. Örneğin 1994'te İngiltere'de Galler, 1996'da Brezilya Niteroi bölgesinde kızamık aşısı yakalama kampanyalarının değerlendirilmesi sonrasında, hedef yaş gruplarında kızamık duyarlılığının önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir [76,77].

Ülkemizde yapılan çalışmalar, ilk kızamık aşısının 12. aydan önce uygulanmasında bebeklerde antikor oluşumunun yetersizliğine işaret etmektedir. Ankara'dan 200 bebekle yapılan bir çalışmada 9. ay aşılması sonrasında, 11-24 ay arası bakılan kızamık antikor seropozitivitesi %71,5, Eskişehir'de yapılan bir çalışmada ise %61,3 olarak bildirilmiştir [78-79]. Yine ülkemiz verilerinde, 11 ay ile 12 yaş arası 800 çocukta erken uygulanan tek doz kızamık aşısının yeterli olmadığı gösterilmiştir [80]. Dokuz ay bebek aşılmasının sonlandırıldığı bu dönem sonrası da çalışmamıza benzer şekilde, bebek-çocuk farklı yaş katmanlarında kızamık antikor düzeylerinin izlenmesi follow up kampanyamızın sonuçlarının değerlendirilmesini sağlayabilir. Kızamık aşılması, rutin uygulamalar ve kampanyalar dahil, aşının etkili ve ucuz olması nedeniyle, son derece maliyet-etkin bir halk sağlığı müdahalesidir. Latin Amerika'da rutin bağışıklama ile ulaşılan %85 oranları ile, kampanya destekleriyle ulaşılan %95 oranları karşılaştırıldığında, ikinci uygulama maliyet-etkin bulunmuştur [81]. Güncel bilgi, kızamık aşılmasının 2 doz yapılmasının yüksek faydasını göstermiştir [20, 82, 83]. Örneğin, ABD'deki salgınların incelenmesinde, 2 doz kızamık aşısı alan çocuklardaki atak hızının, tek doz aşı uygulananlardan %30-60 daha az olduğu bulunmuştur [60].

Başka bir açıdan bakarsak, geçmişte, halen maternal antikora sahip çocukların aşılannmalarının ikinci doza da uygun cevap veremeyecek şekilde bozabileceğine dair kaygılar vardı. Fakat, yapılan çalışmalarda, 12. aydan önce ilk doz ve 15. ay veya daha sonrasında 2. dozunu alan çocuklardaki serokonversiyon oranının 15. ayda yapılan tek dozla elde edilenle aynı, %95 olduğu gözlenmiştir. Bu uygulama, bebeklik döneminde uygun kızamık aşılması zamanını seçerken üzerinde durulabilecek bir seçenektir. Dokuz aylık bebeklerde ciddi kızamık antikor düşüklüğünün tespiti, 9 ayda ilk doz ve 15. ay veya hemen sonrasında ikinci doz kızamık aşılmasını, iyi bir seçenek olarak karşımıza çıkarabilir. Ancak eliminasyona yaklaşan ülkeler için DSÖ, 2. doz kızamık aşısını okul çağında önermektedir [62], Zira canlı aşılarla yapılan bağışıklama ile gerçekleşen viremi, teorik olarak doğal enfeksiyona benzer bağışıklık cevabı oluşturur diye tahmin edilse de, bu çalışmaya benzer şekilde pekçok araştırma antikor kayıpları bildirmektedir [84]. Okul öncesi, okul dönemi ve ergenlikte, hassas havuzlar olmaması için 2. KKK dozunun okul dönemine bırakılması iyi bir seçimdir. Çok yeni yayımlanan deneysel ve epidemiyolojik tamamlayıcı bazı çalışmalar, kızamık hastalığı geçirmenin, neredeyse üç yıl kadar bir süre ile başka enfeksiyonlara karşı gelişen toplumsal bağışıklığı da olumsuz etkilediğini göstermiştir [85]. Kızamık aşısı kapsama oranlarının düşüklüğü, kızamık mortalite ve morbiditesinde artışla beraber çocukluk çağı enfeksiyonları açısından da kaçırılmış fırsatlara neden olabilir [86,87]. Ülkemizde KKK aşı kapsamı 2015 yılı itibari ile her iki doz için de %97 olarak bildirilmektedir. Yıllara göre KKK aşılama hızları şekil 1’de gösterilmiştir. Bu oran DSÖ Avrupa bölgesi ve orta-üst seviye geliri olan ülkelerle benzerdir (şekil 2) ve kızamık eliminasyonunu başaracağımızı gösteren çok önemli bir ölçüttür [88,89].

Kızamık hastalığının izleminde, eliminasyonunun başarılıldığı veya hemen eliminasyon sınırında olan, yıllık olgu bildirimi çok düşük bölgelerde, serolojik izlem çalışmaları ile salgınlar görülmeden de bağışıklıktaki boşluklar yakalanabilir. Bu boşluklar her toplumda bulunur, sıklıkla bazı aşısız gruplara [90-94], aşısız kişilerin göçlerine [94-96] aşı etkinliğinin düşüklüğüne [97] ve antikor kayıplarına bağlı olabilir [98,99]. Özellikle kızamık aşısının otizm ve barsakta enflamasyona neden olduğunu iddia eden fason yayın, pekçok toplumda aşı kabulünde zorluklar yaratarak, olgu sayısında artışlara ve hatta salgınlara neden olmuştur [100,101].

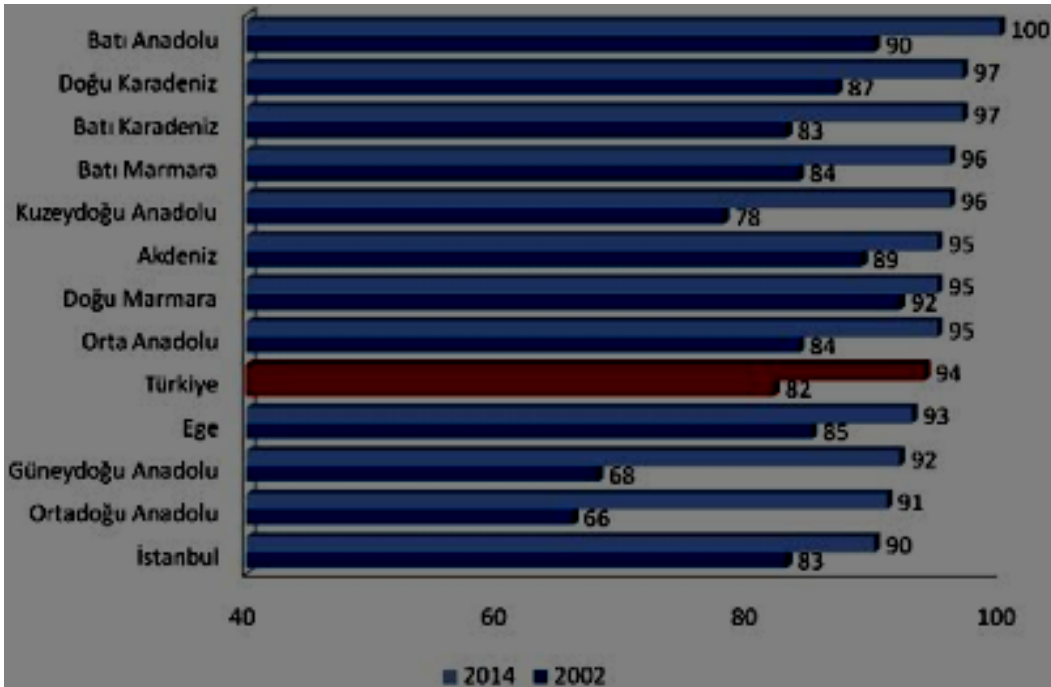
Kısıtlılıklar

Çalışmanın, Ankara gibi büyük bir ilde fakat sınırlı temsiliyet gösteren bir büyüklükte, sosyoekonomik olarak homojen ve nispeten orta-üst ekonomi seviyesinde, sağlığa ulaşımı kolay, bebek ve çocuklarla ve tek bir hastaneden yapılması kısıtlılıklarıdır. Sosyokültürel ve ekonomik seviyesi daha düşük heterojen topluluklarda sonuçlar farklı olabilirdi.

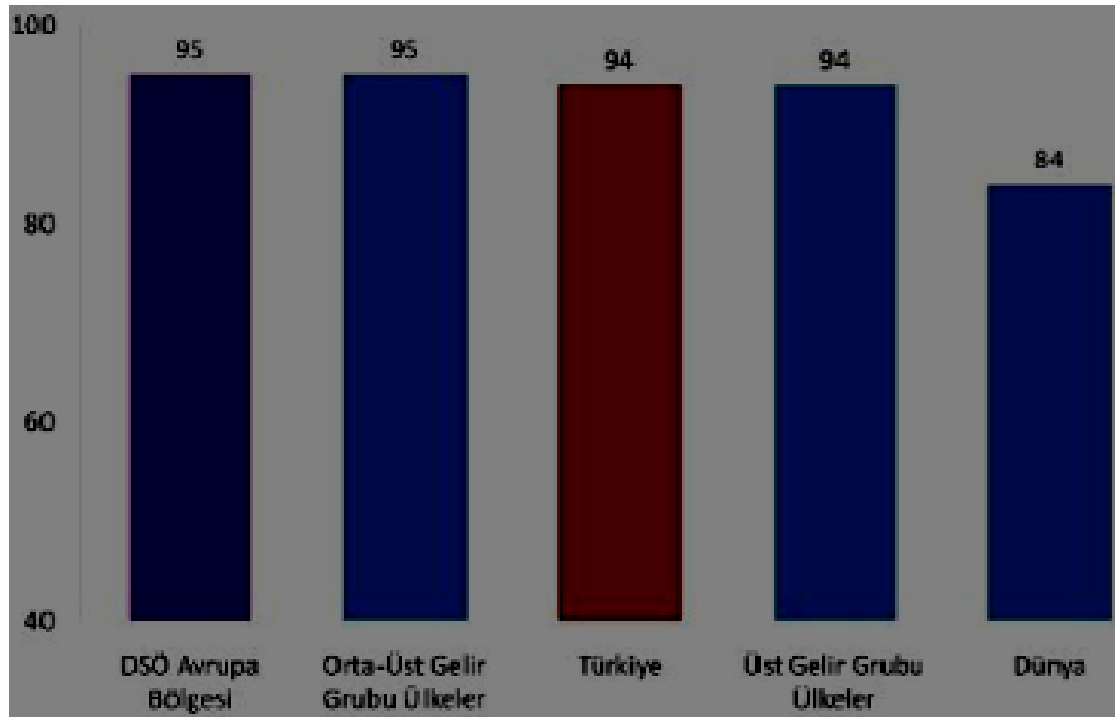
Annelerin aşılama durumları, kaç aşı oldukları ya da kızamık geçirme bilgileri sözel veya dokümanite olsun, güvenilir şekilde elde edilemediğinden bu bilgi eksik kalmıştır. Follow up kampanyası (2012-2017) sırasında 9. ayda aşılanan bebeklerin, 12. ay KKK aşısı öncesi ve belli süreler sonrasında kan örneği toplanıp kızamık antikor düzeyleri izlenebilse ülkemiz bebeklerinin uygun aşılama yaşı konusunda daha iyi bir tartışma yapılabilirdi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ülkemiz için, son duruma bakıldığında 9 aylık bebeklere yapılan kızamık aşılması, düşük kızamık insidansı yanında, son dönem kızamık olgularının dağılımına bakılarak hedefine ulaşmış görünmektedir. İki doz kızamık aşısı aldığı bilinen 1992 yılı sonrası doğan annelerin, etkin doğurma yaşına yaklaşmaları yenidoğanların bundan sonra daha yüksek antikor oranları ile doğma olasılığını yarattığını düşündürebilir. Bu şekilde yenidoğan dönemi sonrası bebeklerin kırılganlığını azaltabilir, böylece 12. ayda uygulanan ilk doz kızamık bağışıklamasına güvenli şekilde devam edebiliriz. Okul öncesi yaş grubunda görülen antikor azalmasına bakıldığında, ülkemiz için 2. kızamık aşılmasının ilköğretim birinci sınıfta yapılmasının uygun bir seçim olduğu görünmektedir. Okul öncesi eğitimin örgün hale gelmesi durumunda 2. doz KKK aşısının okul öncesi uygulanması tartışılabilir. Dünya örneklerine benzer şekilde, bizim ülkemizde de kırılgan grupların varlığı olasıdır. Hastalıkla başedebilmek için sıkı izlem, her iki doz kızamık aşısının yüksek oranlarda uygulanması, ülkemize doğru olan göç hareketinin sıkı izlemi ve geniş seroepidemiolojik çalışmaların desteği gereklidir.



Şekil 6.1. İstatistiki bölge birimleri sınıflandırmasına göre Türkiye KKK aşılama hızı (2002-2014). Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2014



Şekil 6.2. KKK aşılama hızlarının yüzdelik olarak uluslararası karşılaştırılması
Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2015. (Türkiye verisi, 2014 yılına ait)

KAYNAKLAR

1. Waaijenborg, S., Hahne, S.J., Mollema, L., Smits, G.P., Berbers, G.A., van der Klis, FR., de Melker, HE. and Wallinga, J. (2013). Waning of maternal antibodies against measles, mumps, rubella, and varicella in communities with contrasting vaccination coverage. *The Journal of Infectious Diseases*, 208(1), 10-16.
2. Caceres, V.M., Strebel, P.M. and Sutter, R.W. (2000). Factors determining prevalence of maternal antibody to measles virus throughout infancy: a review. *Clinical Infectious Disease*, 31(1), 110-119.
3. Leuridan, E. and Van Damme, P. (2007). Passive transmission and persistence of naturally acquired or vaccine-induced maternal antibodies against measles in newborns. *Vaccine* 25(34), 6296-6304.
4. Stittelaar, K.J., de Swart, R.L. and Osterhaus, A.D. (2002). Vaccination against measles: a neverending story. *Expert Review of Vaccines*, 1(2), 151-159.
5. Pickering, L.K., Baker, C.J., Kimberlin, D.W. and Long, S.S., (eds.), (2012). *American Academy of Pediatrics. Measles. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Disease*. Elk Grove Village, IL American Academy of Pediatrics, 489-499.
6. Orenstein, W.A, Strebel, P.M, Papania, M., Sutter, R.W., Bellini, W.J. and Cochi, S.L. (2002). Measles Eradication: Is It in Our Future ? *American Journal of Public Health*, 90(10), 1521-1525.
7. Cutts, F.T. and Hanson, M. (2016). Seroepidemiology: an underused tool for designing and monitoring vaccination programmes in low- and middle-income countries. *Tropical Medicine International Health*, 21(9), 1086-1098.
8. İnternet: Weekly epidemiological record Geneva, No 35, 2009, 84, 349–360. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.who.int%2Fwer%2F2009%2Fwer8435.pdf&date=2017-07-10>, adresinden 01 Mayıs 2017’de alınmıştır.
9. Osborne, K., Gay, N., Hesketh, L., Morgan-Capner, P. and Miller, E. (2000). Ten years of serological surveillance in England and Wales: methods, results, implications and action. *International Journal of Epidemiology*, 29(2), 362–368.
10. Wilson, S.E., Deeks, S.L., Hatchette, T.F. and Crowcroft, N.S. (2012). The role of seroepidemiology in the comprehensive surveillance of vaccine-preventable diseases. *Canadian Medical Association Journal*, 184(1), 70– 76.
11. Metcalf, C.J., Farrar, J., Cutts, F.T., Basta, N.E., Graham, A.L., Lessler, J. Ferguson, N.M., Burke, D.S. and Grenfell, B.T. (2016). Use of serological surveys to generate key insights into the changing global landscape of infectious disease. *Lancet*, 388(10045), 728-730.

12. Mac Neil, A., Lee, C.W. and Dietz, V. (2014). Issues and considerations in the use of serologic biomarkers for classifying vaccination history in household surveys. *Vaccine*, 32(39), 4893– 4900.
13. Andrews, N., Tischer, A., Siedler, A., Peabody, R.G., Barbara, C., Cotter, S., Duks, A., Gacheva, N., Bohumir, K., Johansen, K., Mossong, J., Ory, F.D., Prosenc, K., Slacikova, M., Theeten, H., Zarvou, M., Pistol, A., Bartha, K., Cohen, D., Backhouse, J. and Griskevicius, A. (2008). Towards elimination: measles susceptibility in. Australia and 17 European countries. *Bulletin World Health Organisation* 86, 197–204.
14. Mason, R.S. (2011). Measles. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, Behrman RE, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 1073-1075.
15. Mason, W.H. (2016). Measles. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 1542-1548.
16. Strebel, M.P., Papania, M.J., Fiebelkorn, A.P. and Halsey, N.A. (2013). Measles Vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. 6 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 352-88.
17. Gökçay, G. ve Beyazova, U. (Editörler). (2017). *İlk Beş Yaşta Çocuk Sağlığı İzlemi Kitabı*, içinde Kızamık Aşısı. (Birinci Baskı). Türkiye: Nobel Yayınevi, 512-516.
18. İnternet: URL:
<http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fmikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr%2Fums%2FK%2FKizamik.pdf&date=2017-07-10>, adresinden 06 Mayıs 2017’de alınmıştır.
19. İnternet: Bulaşıcı Hastalıkların Laboratuvar Tanısı için Saha Rehberi KIZAMIK. URL:
<http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fmikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr%2Fums%2FK%2FKizamik.pdf&date=2017-07-10>, adresinden 01 Mayıs 2017’de alınmıştır.
20. Moss, J.W, and Griffin, D.E. (2006). Global measles elimination. *Nature Reviews Microbiology*, 4(12), 900-908.
21. İnternet: URL:
<http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.who.int%2Fmediacentre%2Fnews%2Fnotes%2F2013%2Fmeasles+2013%2Fmeasles-+20130117%2Fen%2F&date=2017-07-10>, adresinden 01 Mayıs 2017’de alınmıştır.
22. Castillo-Solorzano, C., Marsigli, C., Danovaro-Holliday, M.C., Ruiz-Matus, C., Tambini, G. and Andrus, J.K. (2011). Measles and rubella elimination initiatives in the Americas: lessons learned and best practices. *The Journal of Infectious Diseases*, 204(1), 279–283.

23. Castillo-Solorzano, C., Reef, S.E., Morice, A., Andrus, J.K., Ruiz, Matus, C., Tambini, G. and Andrus, J.K. (2011). Guidelines for the documentation and verification of measles, rubella, and congenital rubella syndrome elimination in the region of the Americas. *The Journal of Infectious Diseases*, 204(2), 683–689.
24. Roggendorf, H., Mankertz, A., Kundt, R. and Roggendorf, M. (2010). Spotlight on measles 2010: measles outbreak in a mainly unvaccinated community in Essen, Germany, March-June 2010. *Euro surveillance*, 15(26), 19605.
25. Parent du Chalet, I., Antona, D., Freymuth, F., Muscat, M., Halfmeyer-Zhou, F., Maine C, Floret, D. and Levy, Bruhl, D. (2010). Spotlight on measles 2010: update on the ongoing measles outbreak in France, 2008-2010. *Euro surveillance*, 15(36), 19656.
26. Shibeshi, M.E., Masresha, B.G., Smit, S.B., Biellik, R.J., Nicholson, J.L., Muitherero, C., Shivute, N., Walker, O., Reggis, K. and Goodson, J.L. (2014). Measles resurgence in southern Africa: challenges to measles elimination. *Vaccine*, 32(16), 1798-1807.
27. O'Connor, P.M., Liyanage, J.B., Mach, O., Anand, A., Ramamurty, N., Balakrishnan, M.R. and Singh, S. (2011). South-East Asia Regional update on measles mortality reduction and elimination, 2003-2008. *Journal of Infectious Diseases*, 204(1), 396-402.
28. Gidding, H.F., Martin, N.V., Stambos, V., Tran, T., Dey, A., Dowse, G.K., Kelly, H.A., Durrheim, D.N. and Lambert, S.B. (2016). Verification of measles elimination in Australia: Application of World Health Organization regional guidelines. *Journal of epidemiology global health*, 6(3), 197-209.
29. Çalışkan, D., Piyal, B., Akdur, R., Ocaktan, M.E. ve Yozgatlıgil, C. (2016). An analysis of the incidence of measles in Turkey since 1960. *Turkish Journal of Medical Science*, 46(4), 1101-1106.
30. Ceyhan, M. (2005). Kızamık aşısı ve ülkemizdeki durum. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 48(2), 206-208.
31. Herrera, O.R, Thornton, T.A, Helms, R.A. and Foster, S.L. (2015). MMR Vaccine: When Is the Right Time for the Second Dose? *The Journal of Pediatric Pharmacology Therapeutics*, 20(2), 144–148
32. Demicheli, V., Rivetti, A., Debalini, M.G. and Di Pietrantonio, C. (2012). Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Systemic Review*, 15(2), CD004407.
33. Plans, P., de Ory, F., Campins, M., Alvarez, E., Paya, T., Guisasola, E., Compte, C., Vellbe, K., Sanches, C., Lozano, M.J., Aran, I., Bonmati, A., Carreras, R., Jane, M. and Cabero, L. (2015). Prevalence of anti-rubella, anti-measles and anti-mumps IgG antibodies in neonates and pregnant women in Catalonia (Spain) in 2013: susceptibility to measles increased from 2003 to 2013. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 34(6), 1161-1171.

34. Lu, L., Cao, Y.M., Yang, Q.Y., He, Q., Dong, Z.Q., Di, B., Fu, C.X. and Wang, M. (2016). Dynamic maternal measles antibody level in infants: a longitudinal study. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* (Abstract), 37(5), 663-667.
35. Leuridan, E., Hens, N., Hutse, V., Ieven, M., Aerts, M. and Van Damme, P. (2010). Early waning of maternal antibodies in era of measles elimination: longitudinal study. *BMJ*, 340, c1626.
36. Saji, F., Samejima, Y., Kamiura, S. and Koyama, M. (1999). Dynamics of immunoglobulins at the feto-maternal interface. *Review of reproduction*, 4(2), 81-89.
37. Malek, A., Sager, R. and Schneider, H. (1994). Maternal-fetal transport immunoglobulin-G and its subclasses during the 3Rd trimester of human-pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*, 32(1), 8-14.
38. Simister, N.E. (2003). Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine* 21(24), 3365-3369.
39. İnternet: URL:
<http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.tuik.gov.tr%2FPreHaberBultenleri.do%3Fid%3D21521&date=2017-07-10>, adresinden 07 Mayıs 2017’de alınmıştır.
40. McKee, A., Ferrari, M.J. and Shea, K. (2015). The effects of maternal immunity and age structure on population immunity to measles. *Theoretical Ecology*, 8(2), 261-271.
41. McLean, A.R. and Anderson, R.M. (1988). Measles in developing countries. Part I. Epidemiological parameters and patterns. *Epidemiology Infection*, 100(1), 111–133.
42. McLean, A.R. and Anderson, R.M. (1988). Measles in developing countries. Part II. The predicted impact of mass vaccination. *Epidemiology Infection*, 100(3), 419–442.
43. Hartter, H.K., Oyedele, O.I., Dietz, K., Kreis, S., Hoffman, J.P. and Muller, C.P. (2000). Placental transfer and decay of maternally acquired antimeasles antibodies in Nigerian children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 19(7), 635-641.
44. Oyedele, O.O., Odemiyuwa, S.O., Ammerlaan, W., Muller, C.P. and Adu, F.D. (2005). Passive immunity to measles in breastmilk and cord blood of some Nigerian subjects. *Journal of Tropical Pediatrics*, 51(1), 45-48.
45. De Serres, G., Joly, J.R., Fauvel, M., Meyer, F., Masse, B. and Boulianne, N. (1997). Passive immunity against measles during the first 8 months of life of infants born to vaccinated mothers or to mothers who sustained measles. *Vaccine* 15(6-7), 620-623.
46. Scott. S., Cumberland, P., Shulman, C.E., Cousens, S., Cohen, B.J., Brown, D.V., Bulmer, J.N, Dorman, E.K, Kawuondo, K., Marsh, K. and Cutts, F. (2005). Neonatal measles immunity in rural Kenya: the influence of HIV and placental malaria infections

on placental transfer of antibodies and levels of antibody in maternal and cord serum samples. *Journal of Infectious Diseases*, 191(11), 1854-1860.

47. Zanetta, R.A., Amaku, M., Azevedo, R.S., Zanetta, D.M., Burattini, M.N. and Massad, E. (2001). Optimal age for vaccination against measles in the State of Sao Paulo, Brazil, taking into account the mother's serostatus. *Vaccine*, 20(1-2), 226-234.
48. Dabis, F., Waldman, R.J., Mann, G.F., Commenges, D., Madzou, G. and Jones, T.S. (1989). Loss of maternal measles antibody during infancy in an African city, *International Journal of Epidemiology*, 18(1), 264-268.
49. Hall, R. and Jolley, D. (2011). International measles incidence and immunization coverage. *Journal of Infectious Diseases*, 204(1), 158-163.
50. Johnson, C.E., Nalin, D.R., Chui, L.W., Whitwell, J., Marusky, R.G. and Kumar, M.L. (1994). Measles vaccine immunogenicity in 6- versus 15-month-old infants born to mothers in the measles vaccine era. *Pediatrics*, 93(6 Pt 1), 939-944.
51. Kılıç, A., Altinkaynak, S., Ertekin, V. and Inandi, T. (2003) The duration of maternal measles antibodies in children. *Journal of Tropical Pediatrics*, 49(5), 302-305.
52. Sauerbrei, A., Groh, A., Bischoff, A., Prager, J. and Wutzler, P. (2002). Antibodies against vaccine- preventable diseases in pregnant women and their offspring in the eastern part of Germany. *Medical Microbiology Immunology*, 190(4), 167-172.
53. İnternet: URL:
http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.nhsm.gov.tr%2Fuser%2Ffiles%2Fkizamik-bilim-danisma-kurulu-kararlari-20_12_2012.pdf+genelgesi&date=2017-07-10, adresinden 06 Mayıs 2017'de alınmıştır.
54. Pauno, M., Hedman, K., Davidkin, I, Valle, M., Heinonen, O.P., Leinikki, P., Salmi, A. and Peltola, H. (2000). Secondary measles vaccine failures identified by measurement of IgG avidity: high occurrence among teenagers vaccinated at a young age. *Epidemiology and infection*, 124(2), 263-271.
55. İnternet: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Aşı ile Önlenebilir Hastalıklar Daire Başkanlığı 15.03.2017 tarihli/ E.359 sayılı yazısı. URL:
<http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fbelge.saglik.gov.tr.737cc1e3-088e-47b6-b29a-ac56d69a4963&date=2017-07-10>, adresinden 01 Mayıs 2017'de alınmıştır.
56. İnternet: TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Kızamık/kızamıkçık konjenital kızamıkçık surveyansı genelgesi URL:
<http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.saglik.gov.tr.11146%2Fkizamik-kizamikcik-ve-konjenital-kizamikcik-kks-surveyansi-genelgesi-2010.html&date=2017-07-10>, adresinden 01 Mayıs 2017'de alınmıştır.

57. Kidd, S., Ouedraogo, B., Kambire, C., Kambou, J.L., McLean, H., Kutty, P.K., Ndiaye, S., Fall, A., Alleman, M., Wannemuehler, K., Masresha, B., Goodson, J.L. and Uzicanin, A. (2009). Measles outbreak in Burkina Faso, 2009: a case-control study to determine risk factors and estimate vaccine effectiveness. *Vaccine*, 30(33), 5000–5008.
58. Minetti, A., Bopp, C., Fermon, F., François, G., Grais, R.F., Grout, L., Hurtado, N., Luguero, F.J, Porten, K., Sury, L. and Terzian, M. (2013). Measles outbreak response immunization is context-specific: insight from the recent experience of Médecins Sans Frontières. *PLoS Med*, 10(11), e1001544.
59. Minetti, A., Kagoli, M., Katsulukuta, A., Huerga, H., Featherstone, A., Chiotca, H., Noel, D., Bopp, C., Sury, L., Fricke, R., Iscla, M., Hurtado, N., Ducomble, T., Nicholas, S., Kabuluzi, S., Grais, R.F. and Luguero, F.J. (2013). Lessons and challenges for measles control from unexpected large outbreak, Malawi. *Emerging Infectious Diseases*, 19(2), 202–209.
60. Kutty, P, Rota, J., Bellini, W., Redd, S. B., Barskey, A. and Wallace, G. (2013). *VPD Surveillance Manual*, 6th Edition, Measles: Chapter 7, 1-21.
61. İnternet: URL:
<http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.tuik.gov.tr%2FPreHaberBultenleri.do%3Fid%3D21521&date=2017-07-10>, adresinden 06 Mayıs 2017’de alınmıştır.
62. İnternet: WHO guidelines for epidemic preparedness and responses to measles outbreaks URL:
http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.who.int%2Fimmunization_safety%2Fpublications%2Faefi%2Fen%2Findex.html&date=2017-07-10, adresinden 07 Mayıs 2017’de alınmıştır.
63. Janaszek, W. and Slusarczyk, J. (2003). Immunity against measles in populations of women and infants in Poland. *Vaccine*, 21(21-22), 2948-2953.
64. Szenborn, L, Tischer, A., Pejcz, J., Rudkowski, Z. and Wojcik, M. (2003). Passive acquired immunity against measles in infants born to naturally infected and vaccinated mothers. *International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 9(12), 541-546.
65. Quinn, H.E., Mahajan, D., Hueston, L., Campbell, P., Menzies, R.I., Gilbert, G.L. and McIntyre, P.B. (2011). The seroepidemiology of pertussis in NSW: fluctuating immunity profiles related to changes in vaccination schedules. *New South Wales Public Health Bulletin*, 22(11-12), 224–229.
66. Colson, K.E., Zuniga-Brenes, P., Rios-Zertuche, D., Conde-Glez, C.J., Gagnier, M.C., Palmisano, E., Ranganathan, D., Usmanova, G., Salvatierra, B., Nazar, A., Tristao, I., Sanchez, Monin., Anderson, B.W, Haakenstad, A., Murphy, T., Lim, S., Hernandez, B., Lozano, R., Iriarte, E. and Mokdad, A.H. (2015). Comparative Estimates of Crude and

Effective Coverage of Measles Immunization in Low-Resource Settings: Findings from Salud Mesoamerica 2015. *PLoS One*, 10(7), 1-21.

67. Anders, J.F., Jacobson, R.M., Poland, G.A., Jacobsen, S.J. and Wollan, P.C. (1996). Secondary failure rates of measles vaccines: a metaanalysis of published studies. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 15(1), 62-66.
68. Gans, H., Yasukawa, L., Rinki, M., DeHovitz, R., Forghani, B., Beeler, J., Audet, S., Maldonado, Y. and Arvin, A.M. (2001) Immune responses to measles and mumps vaccination of infants at 6, 9, and 12 months. *The Journal of Infectious Diseases*, 184(7), 817–826.
69. Cutts, F.T., Grabowsky, M. and Markowitz, L.E. (1995). The effect of dose and strain of live attenuated measles vaccines on serological responses in young infants. *Biologicals*, 23, 95–106.
70. Dai, B., Chen, Z.H., Liu, Q.C., Wu, T., Guo, C.Y., Wang, X.Z., Fang, H.H and Xiang, Y.Z. Duration of immunity following immunization with live measles vaccine: 15 years of observation in Zhejiang Province China. *Bulletin of World Health Organisation*, 69(4), 415–423.
71. Krugman, S. (1983). Further-attenuated measles vaccine: characteristics and use. *Reviews of Infectious Diseases*, 5(3), 477– 481.
72. Zhou, F., Reef, S., Massoudi, M., Papania, M.J., Yusuf, H.R., Bardenheier, B., Zimmerman, L. and McCauley, M.M. (2004). An economic analysis of the current universal 2-dose measles-mumps- rubella vaccination program in the United States. *The Journal of Infectious Diseases*, 189(1), 131–145.
73. Dayan, G.H., Cairns, L., Sangrujee, N., Mtonga, A., Nguyen, V. and Strebel, P. (2004). Cost-effectiveness of three different vaccination strategies against measles in Zambian children. *Vaccine*, 22(3-4), 475–484.
74. Knuf, M., Zepp, F., Helm, K., Maurer, H., Prieler, A., Kieninger-Baum, D., Douha, M. and Willems, P. (2012). Antibody persistence for 3 years following 2 doses of tetravalent MMRV vaccine in healthy children. *European Journal of Pediatrics*, 171(3), 463-470.
75. Siedler, A., Mankertz, A., Feil, F., Ahlemeyer, G., Hornig, A., Kirchner, M., Beyrer, K., Dreesman, J., Scharkus, S., Marcic, A., Reiter, S., Matysiak-Klose, D., Santibanez, S., Krause, G. and Wichmann, O. (2011). Closer to the goal: efforts in measles elimination in Germany 2010. *The Journal of Infectious Diseases*, 204(1), 373-380.
76. Oliveira, S.A., Siqueira, M.M., Mann, G.F, Costa, A.J., Almeida, M.T., Stavola, M.S., Tomasini, H. and Nascimento, J.P. (1996). Measles antibody prevalence after mass immunization campaign in Niteroi, state of Rio de Janeiro, Brazil. *Revista Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 38(5), 355–358.

77. Gay, N., Ramsay, M., Cohen, B., Hesketh, L., Morgan-Capner, P., Brown, D. and Miller, E. (1997). The epidemiology of measles in England and Wales since the 1994 vaccination campaign. *Communicable Disease Surveillance Centre of the Public Health Laboratory Service (Great Britain, Communicable disease report. CDR review*, 7(2), 17–21.
78. Guris, D., Bayazit, Y., Ozdemirer, U., Buyurgan, V., Yalniz, C., Toprak, I. ve Aycan, S. (2003). Measles Epidemiology and Elimination Strategies in Turkey. *The Journal of Infectious Diseases*, 187(1), 230-234.
79. Metintaş, S., Etiz, S., Akgün, Y., Kalyoncu, C., Sariboyacı, MA. ve Işıklı B. (1997). A serological survey of measles vaccine in a rural region of Eskişehir in Turkey, *Public Health*, 111, 373-376.
80. Kuyucu, N., Dogru, U. ve Akar, N. (1996). Antibody response to measles vaccination in Turkish children. *Infection*, 24(2), 156-158.
81. Acharya, A., Diaz-Ortega, J.L., Tambini, G., de Quadros, C. and Arita, I. (2002). Cost-effectiveness of measles elimination in Latin America and the Caribbean: a prospective analysis. *Vaccine*, 20(27-28), 3332–3341.
82. Kurugöl, Z. (2006). Measles in Turkey: a continuing problem. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*, 15(2), 52-58.
83. Rosenthal, S.R. and Clements, C.J. (1993). Two-dose measles vaccination schedules. *Bulletin of World Health Organisation*, 71(3/4), 421-428.
84. Bartoloni, A., Cutts, F.T., Guglielmetti, P., Brown, D., Bianchi-Bandinelli, M.L., Hurtado, H. and Roselli M. (1997). Response to measles revaccination among Bolivian school-aged children. *Transactions of Society Tropical Medicine Hygiene*, 91(6), 716-718.
85. Hoest, C., Seidman, J.C., Lee, G., Platts-Mills, J.A, Asad, A., Olortegui, M.P., Bessong, P., Chandyo, R., Babji, S., Mohan, V.R, Mondal, D., Mahfuz, M., Mduma, E.R, Nyathi, E., Abreu, C., Miller, M.A., Pan, W., Mason, C.J, Knobler, S.L and MAL-ED Network Investigators. (2017). Vaccine coverage and adherence to EPI schedules in eight resource poor settings in the MAL-ED cohort study. *Vaccine*, 35, 443-451.
86. de Vries, RD., McQuaid, S., van Amerongen, G. Yüksel, S., Verburgh, RJ., Osterhaus, AD., Duprex, W.P. and de Swart, R.L. (2012). Measles immune suppression: lessons from the macaque model. *PLoS Pathogens*, 8(8), e1002885.
87. Mina, M.J, Metcalf, C.J., de Swart, RL., Osterhaus, AD. and Grenfell, BT. (2015). Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. *Science*, 348(6235), 694–699.
88. İnternet: URL:
<http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.saglikistatistikleri.gov.tr>

%2Fdosyalar%2FSIY_2015.pdf.&date=2017-07-10, adresinden 07 Mayıs 2017’de alınmıştır.

89. İnternet: URL:
<http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.euro.who.int%2Fen%2Fhealth-topics%2Fdisease-prevention%2Fvaccines-and-immunization%2Fnews%2Fnews%2F2017%2F04%2Fregular-vaccination-of-migrant-population-protects-most-vulnerable-and-helps-turkey-maintain-momentum-towards-measles-elimination+&date=2017-07-10> adresinden 07 Mayıs 2017’de alınmıştır.
90. Cardemil, C.V., Jonas, A., Gerber, S., Weldaon, WC., Oberste, M.S., Beukes, A., Sawadogo, S., Patel, S.V, Zeko, S., Muroua, C., Gaeb, E., Wannemuehler, K. and Goodson, J.L. (2014). Poliovirus immunity among pregnant females aged 15–44 years, Namibia, 2010. *The Journal of Infectious Diseases*, 210(1), 136–142.
91. Kim, H.J., Hwang, S., Lee, S., Kwon, Y., Park, K., Park, Y., Bae, G.R, Lee, S.W., Jeong, Y.S and Hyeon, J.Y. (2015). A national cross-sectional study for poliovirus seroprevalence in the Republic of Korea in 2012: implication for deficiency in immunity to polio among middle-aged people. *BMC Infectious Diseases*, 15, 164.
92. Pirez, M.C., Olivera, I., Diabarboure, H., Montano, A., Baranano, R., Badia, F. and Bonnet, M.C. (2009). Seroprevalence of anti-polio antibodies in a population 7 months to 39 years of age in Uruguay: implications for future polio vaccination strategies. *Vaccine*, 27(20), 2689–2694.
93. Dykewicz, C.A., Kruszon-Moran, D., McQuillan, G.M., Williams, W.W., Van Loon, F.P., Cossen, C., Forghani, B. and Hadler, S.C. (2001). Rubella seropositivity in the United States, 1988–1994. *Clinical Infectious Diseases*, 33(8), 1279–1286.
94. Tseng, H.F., Chang, C.K., Tan, H.F., Yang, S.E., and Chang, H.W. (2006). Seroepidemiology study of rubella antibodies among pregnant women from seven Asian countries: evaluation of the rubella vaccination program in Taiwan. *Vaccine*, 24(29-30), 5772–5777.
95. Ramos, J.M., Milla, A., Rodriguez, J.C. and Gutierrez, F. (2012). Rubella immune status among immigrant and nonimmigrant women in Spain. *Journal of Medical Virology*, 84(3), 548–550.
96. Connolly, M.A., Gayer, M., Ryan, M.J., Salama, P., Spiegel, P. and Heymann, D.L. (2004). Communicable disease in complex emergencies: impact and challenges. *Lancet*, 364(9449), 1974–1983.
97. Lee, M.S., King, C.C., Jean, J.Y., Kao, C.L., Wang, C.C., Ho, M.S., Chen, C.J. and Lee, G.C. (1992). Seroepidemiology and evaluation of passive surveillance during 1988–1989 measles outbreak in Taiwan. *International Journal of Epidemiology*, 21(6), 1165–1174.
98. Markowitz, L.E., Preblud, S.R., Fine, P.E. and Orenstein, W.A. (1990). Duration of live measles vaccine-induced immunity. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 9(2), 101–110.

99. Chen, C.J, Lee, P.I., Hsieh, Y.C., Chen, P.Y., Ho, Y.H., Chang, C.J., Liu, D.P., Chang, F.Y., Chiu, C.H., Huang, Y.C., Lee, C.Y. and Lin, T.Y. (2012). Waning population immunity to measles in Taiwan. *Vaccine*, 30(47), 6721–6727.
100. Offit, P.A. and Coffin, S.E. (2003). Communicating science to the public: MMR vaccine and autism. *Vaccine*, 22(1), 1-6.
101. Jansen, V.A., Stollenwerk, N., Jensen, H.J., Ramsay, M.E., Edmunds, W.J. and Rhodes, C.J. (2003). Measles outbreaks in a population with declining vaccine uptake. *Science*, 301(5634), 804.





EKLER

Ek-1. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU								
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2014-15	Tarih: 23.01.2014	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					
	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.							
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		PROF.DR.BAHAR TUNÇTAN						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza
Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN	Farmakoloji	MEÜ Eczacılık Fakültesi Meslek Bilimleri Bölümü Farmakoloji Ab.D.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	[İmza]
Prof. Dr. Olgu HALLIOĞLU KILINÇ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	MEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ab.D.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	[İmza]
Yrd. Doç. Dr. Nimet KARAGÜLLE	Biyomühendislik	MEÜ Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	[İmza]
Prof. Dr. Aylin ERTEKİN YAZICI	Psikiyatri	MEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Psikiyatri Ab.D.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐ H ☒	[İmza]
Prof. Dr. Hasan Erdal DORUK	Üroloji	MEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Üroloji Ab.D.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	[İmza]
Prof. Dr. Murat ÖZEREN	Kalp Damar Cerrahisi	MEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Kalp Damar Cerrahisi Ab.D.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	[İmza]
Prof. Dr. Mehmet Sami SERİN	Mikrobiyoloji	MEÜ Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Ab.D.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	[İmza]
Prof. Dr. Lülüfer TAMER GÜMÜŞ	Biyokimya	MEÜ Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyokimya Ab.D.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐	[İmza]
Doç. Dr. Bahar TAŞDELEN	Biyoistatistik	MEÜ Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Ab.D.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐ H ☒	[İmza]
Doç. Dr. Sabire YURTSEVER	İç Hastalıkları Hemşireliği	MEÜ Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü İç Hastalıkları Hemşireliği Ab.D.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐ H ☒	[İmza]
Yrd. Doç. Dr. Oya ÖGENLER	Tıp Tarihi ve Etik	MEÜ Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıp Tarihi ve Etik Ab.D.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐ H ☒	[İmza]
Yrd. Doç. Dr. Nalan TİFTİK	Farmakoloji	MEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Farmakoloji Ab.D.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐ H ☒	[İmza]
Uzm. Dr. Kivılcım EREN ERDOĞAN	Patoloji	Mersin Devlet Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	[İmza]
Yüksek Şehir Plancısı Hürrem Beril LEVENT ERDAL	Şehir ve Bölge Planlama/Uluslararası Proje Yönetimi	Mersin Ticaret ve Sanayi Odası Projesi Müdürlüğü	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	[İmza]
Avukat Lale DAĞLI	Hukuk	Serbest	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	[İmza]

* Toplantıda Bulunma

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : KARAAYVAZ Selda
 Uyruğu : TC
 Doğum tarihi ve yeri : 1965-Kütahya
 Medeni hali : Bekar
 Telefon : 555 991 68 25
 e-mail : seldapolat2003@hotmail.com

Eğitim		
Derece	Okul/Program	Mezuniyet yılı
Doktora	Gazi Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sosyal Pediatri Bilim Dalı	Devam Ediyor...
Tıpta Uzmanlık	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Bakanlığı Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi	1994
Y. Lisans	Ankara Üniversitesi /Tıp Fakültesi	1989
Lisans	TED Ankara Koleji	1983

İş Deneyimi Yıl

2014-

Çalıştığı Yer

Acıbadem Üniversitesi Tıp
Fakültesi

Görev

Doçent

2012-2014

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Doçent

2007-2012

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yardımcı Doçent

1994-2007

Tarsus Devlet Hastanesi

Uzman Doktor

1989-1994

Dr.Sami Ulus Çocuk Hastanesi

Araştırma görevlisi

Yabancı Dil

İngilizce

Eserler

A. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makale ve derlemeler (SCI/SCI-E/SSC)

- Akbas, E, Soylemez, F, Hallioğlu, O, Polat, S. ve Turkoz, G. (2009). Analysis of the SRY gene in a girl with 45,X/46XY genotype. *Genetic Counseling*, 20, 249-354.
- Akbas, E., Polat, S., Celik, S.K., Altıntaş, Z.M, Yıldırım, M. ve Yılgor, E. (2011). A Severely Mental and Motor Retarded Boy with Monosomy 9pter→p22, Trisomy 10q26→qter Due To Paternal Reciprocal Translocation 46,XY,t(9;10)(p23;q26). *Genetic Counseling*, 22, 417-423.
- Arslan, I, Beyazova, U, Aksakal, N, Polat, S, Camurdan, A.D. ve Sahin, F. (2011). New opportunity for vaccinating older people: Well-child clinic visits, *Pediatrics International*, 54, 45-51.
- Atıcı, A., Mert, E., Atıcı, Ş., Hallioğlu, O., Avlan, D., Polat, S., Soyal, M.F., Kaya, .F, Okuyaz, Ç., Birbiçer, H., Nayci, A., Arpacı-Turhan, A.H., Güvelioğlu, B.A. ve Tantoğlu, Z. (2010). *Çocuklarda ileri yaşam desteği (ÇİLYAD) kurslarının erken dönem değerlendirilmesi*, Türk Pediatri Arşivi, 45, 268-271.
- Cıtak, F.E, Polat, S. ve Cıtak, E.C. (2013). Minor anomalies in childhood lymphomas and solid tumors. *Journal Pediatr Hematol Oncol* , 42-45.
- Çamurdan, M.O, Çamurdan, A.D, Polat, S. ve Beyazova, U. (2011). Growth patterns of large, small, and appropriate for gestational age infants: impacts of long-term breastfeeding: a retrospective cohort study. *Journal Pediatr Endocr Met*, 24, 463-468.
- Polat, S. Tasar, A, Ozkan, S, Yeltekin, S, Cakır, B.C, Akbaba, S, Sahin, F, Camurdan, A.D ve Beyazova, U. (2010). Perceptions and Attitudes of Mothers About Child Neglect in Turkey," *Infants and Young Children*, 23, 122-131.
- Polat, S., Atıcı, A, Karakaş, D, Çulha, G.G. ve Erdoğan, S. (2012). Peer Training Increases the Level of Knowledge on Sexual and Reproductive Health in Adolescents. *Journal of Tropical Pediatrics*, 58, 96-101.
- Polat, S., Camurdan, A.D, Aksakal, N., Agladıoğlu, S., Beyazova, U., Sahin, F., Atak, A. ve Er, A. (2011). Evaluation of perinatal and intrafamilial hepatitis B prevention programmes in a well child clinic:9-year follow up study in Turkey. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 105, 220-225.
- Polat, S., Okuyaz, C., Hallioğlu, O., Mert, E. ve Makharoblidze, K. (2011). Evaluation of growth and neurodevelopment in children with congenital heart disease. *Pediatrics International*, 53, 345-349
- Tasar, A., Sahin, F., Polat, S., İlhan M., Çamurdan, A., Dallar, Y. ve Beyazova, U. (2014). *Longterm outcomes of the shaken baby syndrome prevention program: Turkey's experience*. Türk Pediatri Arşivi, 49, 203-209.

Tasar, A.M, Dallar, Y.B, Sahin, F, Camurdan, A. ve Beyazova U. (2014). *Shaken Baby Prevention Program*. Child Abuse Review, 10.

B. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

Kar, H., Polat, S., Koçyatağı, Ö. ve Dokgöz, H. (2013). Uluslararası Katılımlı X.Adli Bilimler Sempozyumu. Adli Bilimler ve Sanat dahilinde bildiri kitapçığındaki "*Şüpheli Fiziksel İstismar ve Gözetim İhmali Olgularına Çokludisiplinli Yaklaşım*", Ankara: 139.

Polat, S., Çamurdan, A.D., Aksakal, N., Ağladioğlu, S., Beyazova, U., Şahin, F. , Atak, A. ve Er, A. (2010). Annual Congress for European Society for Social Pediatrics and Child Health (ESSOP 2010) konferansı dahilinde bildiri kitapçığındaki "*Evaluation of perinatal and intrafamilial hepatitis B prevention programs in a well child clinic:9-year follow up study in Turkey*", 37, Aydın.

Polat, S., Tasar, A., Ozkan, S., Yeltekin, S., Cakır, B.C., Akbaba, S., Sahin, F., Camurdan, A.D. ve Beyazova, U. (2008). Wonca Europe 2008 İstanbul 14th Regional Conference dahilinde ""Overcoming the Distance" Family doctor, bringing the art of medicine to the patient" bildiri kitapçığındaki "*Perceptions and Attitudes of Mothers About Child Neglect*", 120-121 pp., İstanbul.

C. Kitaplar

Yazılan ulusal kitaplar içinde bölüm yazarlığı

Arpacı, T, Y. Aslan, A. Atıcı, Ş. Atıcı, D. Avlan, H. Birbiçer, M.E. Boleken, C. Boneval, M. Cengiz, H. Ergin, M. Gönüllü, H.M. Gündüz, O. Hallioğlu, B. Işık, H. İlhan, F. Kaya, G. Koçak, E. Mert, A. Naycı, Ç. Okuyaz, T. Özdemir, S. Polat, C. Şanlı, N. Tansuğ, A.H. Turhan, B. Uçar, R. Vargün, (2010). "*Çocuklarda İleri Yaşam Desteği (ÇİLYAD) Programı*", ed. A. Atıcı, O. Hallioğlu, E. Mert, 118, Anıl Matbaacılık, Ankara.

Karaayvaz, S. (2017). *İlk Beş Yaşta Çocuk Sağlığı İzlemi Kitabı içinde, "Kızamık Aşısı"*, Ed. Gülbin Gökçay, Ufuk Beyazova, 512-516, Nobel kitabevleri.

Polat, S. (2011). "*Çocukluk Çağında Suda Boğulma-Boğulayazma*" *Çocuklarda Temel Yaşam Desteği Uygulamaları Kitabı*, ed: A. Atıcı, O. Hallioğlu, E. Mert, 215-221, Özyurt Matbaacılık, Ankara.

Polat, S. (2011). "*Çocukluk Çağında Yanıklar*" *Çocuklarda Temel Yaşam Desteği Uygulamaları Kitabı*, ed: A. Atıcı, O. Hallioğlu, E. Mert, 223-231, Özyurt Matbaacılık, Ankara.

Polat, S. (2011). *İhmal ve İstismara Uğrayan Çocuğa Bütüncül Yaklaşım "Sarsılmış Bebek Sendromu"* *Hastane Temelli Çocuk Koruma Merkezleri için Başvuru Kitabı*, ed: T Dağlı., MA İnancı, 123-127, Fersa Ofset Matbaacılık, Ankara.

Polat, S. (2015). *Çocuğa yönelik Şiddet ve Çocuğun Korunması Kitabı içinde Çocuklukta Fiziksel Büyüme, Gelişme ve Yaşa Özgü Riskler*, ed: Ed E Tolga Dağlı,, 12-17, Altan Matbaası, İstanbul.

Polat, S. (2015). *Çocuk Ürolojisinde Hasta Yönetimi Kitabı içinde, "Çocuklarda Ürogenital Muayene"* Ed. Erdal Doruk, 14-24.

Polat, S. 2011 (). *"Çocukluk Çağında Donma" , Çocuklarda Temel Yaşam Desteği Uygulamaları Kitabı*, ed: A. Atıcı, O. Hallıoğlu, E. Mert, 199-206, Özyurt Matbaacılık, Ankara.

D. Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaler/derlemeler/olgu sunumu

Atıcı, A, Polat, S. ve Turhan, A.H. (2007). Anne Sütü ile Besleme. *Türkiye Klinikleri Journal Pediatri Sci*, 3, 1-5.

Balibey, M., Polat, S., Ertem, İ., Beyazova, U. ve Şahin, F. (2011). Çocukluk Çağında Ev Kazalarına Yol Açan Etmenler," *STED*, 20, 89-97.

Boran, R, Polat, S., İlhan, M., Beyazova, U., Yılmaz, G., Şahin, F. ve Çamurdan, AD. (2011). Anne Bebek Bağlanması Üzerine Etkili Etmenler. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 12, 53-59.

Çıtak, F.E, Polat, S. ve Çıtak, E.Ç. (2011). Çocukluk Çağı Lenfadenopatilerine Yaklaşım. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 12, 21-30.

Kar, H., Polat, S., Dokgöz, H. ve Bilgin, N.G. (2010). Çocuk İstismarı Olgularında İlgili Birimler Arasında İşbirliği Eksikliğinin Yol Açabileceği Sorunlar. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 11, 93-96.

Karaayvaz, S., Gündoğdu, G., Taşdelen, B. ve Avlan, D. (2015). Sociodemographic Evaluation and the Outcomes of the Children Who had a Corrosive Ingestion History. *Symrna Tıp Dergisi*, 21-30.

Kuyucu, N. ve Polat, S. (2008). Kızamık. *Actual Medicine*, 16, 9-11.

Polat, S, Mert, E. ve Hallıoğlu, O. (2005). İlk Altı Ayda Beslenme Şekli ile Büyüme Arasındaki İlişki ve Emzirmeyi Etkileyen Durumlar. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 3, 281-286.

Polat, S. ve Beyazova, U. (2009). Çocukluk Çağında Ateşli Hastaya Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Journal Inf Dis-Special Topics*, 2, 49-55.

Polat, S. ve Evliyaoğlu, N. (2008). Göçmen Çocuklar. *Türkiye Klinikleri Journal Pediatri Sci*, 4, 52-55.

Polat, S., Çıtak, E.Ç. ve Çıtak, F.E. (2012). Kronik Karaciğer Hastası Çocuklarda Aşılama. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi*, 6, 18-23.

Polat, S., Mert, E. ve Hallıoğlu, O. (2006). İkinci Basamak Sağlık Kuruluşunda Yatan Çocuk Hastaların Özellikleri, *STED*, 15, 164-168.

Polat, S., Teziç, T., Güner, Y., Deda, G., Polat, E., Erdoğan, Ö. ve Zorlu, P. (1994). Hipernatremik Bebeklerde Görsel ve İşitsel Uyarılmış Yanıtlar. *T Klin Pediatri*, 3, 109-113.

E. Kitap içinde bölüm çevirisi

Polat, S. (2009). “*Hematüri*” *Pediatride Belirti ve Bulgular:Acil ve İlk Yardım Kitabı*, ed: K.D.Gruskin, V.WW. Chiang, S. Manzi, M.A. Davis. Çeviri ed: E. Yılgör, 236-248, Nobel Matbaacılık, İstanbul.

Polat, S. (2009). “*İstismar/Tecavüz*” *Pediatride Belirti ve Bulgular:Acil ve İlk Yardım Kitabı*, ed: K.D. Gruskin, V.WW. Chiang, S. Manzi, M.A. Davis. Çeviri ed: E. Yılgör, 25-38, Nobel Matbaacılık, İstanbul,”

F. Projeler

Karaayvaz, S. (2007-2009). *Türkiye’ de 6-17 yaş çocuklarda Çölyak Hastalığı Prevalansı Projesi*. Devlet Planlama Teşkilatı (2003 K 120470-43 kod). Yardımcı araştırmacı.

Karaayvaz, S. (2009). *Dokuz Eylül, Fırat, Harran, Karadeniz Teknik, Kırıkkale, Kocaeli, Mersin, Osman Gazi, Yüzüncü Yıl Üniversiteleri, Birinci ve Dördüncü Sınıf Öğrencilerinin Adolesan Dönemi Konusundaki Bilgi ve Yaşam Tarzlarının Belirlenmesi Araştırması*. Uluslar arası Çocuk Merkezi (ICC) Koordinatörlüğünde; Dokuz Eylül, Fırat, Harran, Karadeniz Teknik, Kırıkkale, Kocaeli, Mersin, Osman Gazi, Yüzüncü Yıl Üniversiteleri ile proje ortaklığı. Mersin Proje Yürütücüsü.

Karaayvaz, S. (2009-2010). *Cinsel Gelişim ve Üreme Sağlığı, Akran Eğitimi Projesi*. UNICEF TMK Mersin Şubesi- Mersin Üniversitesi ortaklığı, Hollanda Büyükelçiliği Parasal Desteği ve Uluslararası Çocuk Merkezi (ICC) işbirliğinde; Proje yürütücüsü.

Karaayvaz, S. (2013). *İhmal ve İstismar Mağduru Çocuklara Yönelik Tanı, Tedavi ve Rehabilitasyon Hizmetlerinin Güçlendirilmesi Projesi*. İstanbul Kalkınma Ajansı desteği ile ÇOKMED (Çocuk Koruma Merkezlerini Destekleme Derneği) Projesi. Proje Üyesi.

Karaayvaz, S. (2016-...). *BMN 111-901, Biomarin Pharmaceutical Inc. Firması tarafından yürütülen "Akondroplazisi olan çocuklar için çok merkezli, çok uluslu klinik değerlendirme araştırması"* yardımcı araştırmacı.



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR...