

TC
Sağlık Bakanlığı
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği
Şef:Doç.Dr.Ömer CERAN

8-14 YAŞ ARASI KIZ
ÇOCUKLARDA RUBELLA
SEROPREVALANSI

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Aysu Türkmen Karaağaç

İstanbul -2001

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2-18
MATERYAL VE METOD.....	19-20
BULGULAR.....	21-22
TABLO 1-2.....	23
GRAFİK.....	24
TARTIŞMA.....	25-33
SONUÇLAR.....	34
KAYNAKLAR.....	35-42

GİRİŞ VE AMAÇ

Toksoplazma, Rubella, Sitomegalovirüs ve Herpes virüs (TORCH grubu) konjenital enfeksiyona neden olan ve uygun önlem ya da tedavilerle fetusa zararı önlenebilen etkenler grubunu oluşturur.¹ Rubella virüsünün neden olduğu kızamıkçık enfeksiyonu çoğunlukla subklinik seyirli olmasına rağmen en önemli özelliği gebeliğin ilk trimesterinde geçirildiğinde fetal enfeksiyon ve ağır konjenital anomalilere neden olmasıdır.^{2,3} Rubella virüsünün bu teratojenik etkisi ilk defa 1941 yılında anlaşılmış ve virüsü izole etme, serolojik yöntemlerle antikör tayini ve pasif ve aktif immünizasyon konusundaki araştırmalar giderek önem kazanmıştır.⁴ Rubella immünizasyon programının primer amacı konjenital rubella sendromunun önlenmesidir.⁵ Bazı gelişmiş ülkelerde aşılama programları ile rubella hastalığı ve konjenital rubella sendromu insidansı önemli ölçüde azalmış; hemen hemen ortadan kaldırılmıştır.^{6,7,8} Ülkemizde rubella aşısı rutin aşı programı içinde değildir. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü verilerine göre kızların ortalama ilk evlilik yaşı 19 olup, bazı bölgelerimizde bu sınır çok daha küçük yaşlara inmektedir. Bu yüzden, yaşa özgü rubella immünitesi, rubella ve konjenital rubella sendromu insidansı konusunda yapılacak çalışmalar konjenital rubella sendromundan korunmak için planlayacağımız stratejilerde bize faydalı olacaktır.

Amacımız, 8-14 yaş arası, rubella aşısı yapılmamış kız çocuklarda rubella IgG tarayarak seropozitivite oranını belirlemek ve koruyucu önlemlerin alınmasına destek sağlayacak verileri saptamaktır.

GENEL BİLGİLER

Birinci, ikinci veya üçüncü trimesterde fetusa plasenta yoluyla geçen enfeksiyonlar “konjenital enfeksiyonlar” olarak adlandırılır.⁹ İntrauterin enfeksiyonlar embriyo rezorpsiyonu, abortus, ölü doğum, intrauterin büyüme gelişme geriliği ve çeşitli malformasyonlarla sonuçlanabilmektedir. Viral enfeksiyonlar doğumsal anomalilerin %10’undan sorumludur.¹⁰

Preterm veya düşük doğum ağırlıklı veya konjenital anomaliyle doğan bebeklerde etiyolojiyi belirlemek için yapılan incelemelerin başında TORCH grubu enfeksiyon ajanlarının araştırılması hemen bütün kliniklerde alışlagelmiş bir yöntemdir.¹¹

Ancak bu testlerin maliyeti oldukça yüksektir ve oluşan konjenital anomalilere neden olan etken tespit edilse bile tedavi çabaları olumlu sonuç vermemektedir. Örneğin, tüm dünyada önlenabilir fakat geri dönüşü mümkün olmayan konjenital körlük ve sağırlığın majör bir nedeni konjenital rubella sendromudur.^{12,13} Bu noktada konjenital enfeksiyonlara ve anomalilere neden olan etkenlerin gebelik öncesi yapılacak taramalarla saptanması ve zamanında gerekli önlemlerin alınması yönündeki çalışmaların önemi ortaya çıkmaktadır. Böylece, doğacak üzücü sonuçların daha ekonomik bir şekilde önlenmesi mümkün olacaktır.

Türkiye’de değişik yıllarda yapılan çeşitli araştırmalarda TORCH grubu enfeksiyon ajanları ile elde edilen seropozitivite oranları benzerlikler göstermektedir.¹⁴ Dünyadaki dağılımın ülkeler arasında farklılıklar sergilemesi ise her toplumun kendi koşullarına uygun protokolleri oluşturmasını sağlamıştır.¹

RUBELLA : “Rubella” veya “3 day measles” veya “German measles” adlarıyla da bilinen kızamıkçık, çocukluk çağının oldukça bilinen bulaşıcı hastalıklarından birisidir. Rubella etkeni, pleomorfik bir RNA virüsü olan Rubella virüsüdür. Bu virüs Togaviridae ailesi içinde yer alan virüsler arasında artropodlarla bulaşmayan tek virüstür. Rubella virüsü ısıya dayanıksızdır; 56 santigrat derecede infektivitesini 30 dakikada kaybeder. Ultraviyole, eter, aseton, kloroform, formalin ve alkole duyarlıdır. Hemaglütinasyon, kompleman fiksasyon ve presipitasyon antijenleri vardır. Virüs vücuda giriş yeri olan nazofarenks epitelinde ve bölgesel lenf düğümlerinde hızla ürer. Yaklaşık 6 gün sonra gelişen viremiyle deri ve diğer dokulara yayılır. İnkübasyon periyodu ortalama 14-21 gündür.¹⁵

Postnatal rubella genellikle 16-18 gün süren bir kuluçka döneminden sonra ortaya çıkan makülopapüler döküntü, özellikle postauriküler, suboksipital ve servikal olmak üzere ağrılı, generalize lenfadenopati ve hafif ateş ile seyreder. Genellikle küçük çocuklarda prodrom dönemi yoktur veya çok hafif bulgularla

seyreder ve gözden kaçabilir. Büyük çocuklarda ve erişkinlerde hafif ateş, başağrısı, halsizlik, iştahsızlık, hafif bir konjunktivit, nezle ve öksürükle seyreden prodromal belirtiler görülebilir. Lenfadenopati döküntü başlamadan en az 24 saat önce ortaya çıkar ve en az bir hafta devam eder. Posteriyor servikal bölgede oluşan çok iri lenfadenopati "Theodor belirtisi" olarak adlandırılır. Döküntünün birinci gününde yumuşak damakta kırmızı noktalar şeklinde bir enanem oluşabilir. Daha sonra yüzde döküntüler başlar ve hızlı bir şekilde boyun, kollar, gövde ve bacaklara yayılır (sentrifugal dağılım) ; öyle ki gövdede döküntüler ortaya çıkarken yüzdeki döküntüler solmaya başlar. Hafif bir kaşıntı olabilir. İkinci günde gövdedeki döküntüler birleşerek solma eğilimi gösterirken ekstremitelerdeki döküntüler genellikle birleşmezler. Üçüncü günde döküntü tamamen kaybolur, soyulma görülmez. Kızamıktan farklı olarak fotofobi yoktur. Kızıldan farklı olarak döküntülere basıldığında sarımsı bir renk görülmez ve ağız etrafında da döküntü mevcuttur. Yaklaşık % 25 vakada ise kızamıkçık döküntüsüz seyredebilir. Döküntüyle beraber ilk iki gün görülen ateş genellikle 38 °C'yi aşmaz ; nadiren 39 °C'ye kadar yükselebilir. Rubellada geçici poliartralji veya romatoid artriti taklit eder şekilde küçük eklemleri tutan artrit daha çok erişkin bayanlarda görülmekle beraber çocuklarda da rastlanabilir. Kan tablosunda, döküntüden 1 gün önce ve 5 gün sonra lökopeni olabilir ; relatif nötropeni dikkati çeker. Akut dönemde yayma preparatlarında

plasma hücresi veya Türk hücresi veya her ikisi birlikte görülebilir. Türk hücresi gelişmekte olan bir plasma hücresidir. Atipik lenfositlere de rastlanabilir.

Ensefalit (1/6000 oranında), trombositopenik veya trombositopenik purpura, hematüri, gastrointestinal kanama ve serebral kanama postnatal rubellanın nadir görülen komplikasyonları arasındadır. Trombositopenik purpura 1/3000 oranında ve kız çocuklarda daha sık görülür. Hemorajik belirtiler döküntüden yaklaşık dört gün sonra ortaya çıkar, birkaç gün ila birkaç ay devam edebilir; fakat tamamen iyileşir. Myokardit ve perikardit çok nadir komplikasyonlardır. Birkaç vakada parestezi rapor edilmiştir. Bir rubella epidemisi sonrasında ise çocukların % 8'inde orşidalji bildirilmiştir.^{15,16,17}

Konjenital rubella sendromu ise annede varolan rubella enfeksiyonunun özellikle ilk trimesterde fetüsü etkilemesi sonucu ortaya çıkan ve oftalmolojik, işitsel, kardiyolojik ve nörolojik ağır anomalilerle karakterize bir tablodur.

Konjenital Rubella Sendromu ilk kez 1941 yılında Gregg'in Avustralya'da 78 kataraktlı doğan çocuğun annelerinin kızamıkçık geçirdiğini göstermesiyle bir klinik antite olarak tanımlanmıştır.¹⁷ Rubella enfeksiyonu geçiren gebelerde klinik olarak gözlenen döküntüden birkaç gün önce viremi vardır. Maternal viremi plasental enfeksiyona ve bu da fetusta viremiye yol açar. Rubella embriyopatisinin patogenezi açık değildir. İnsan embriyosu doku kültürlerindeki incelemeler rubella enfeksiyonunun mitozu inhibe ettiğini ve kromozom kırılmalarını arttırdığını göstermiştir.^{4,17} Annesi gebeliğinin ilk 8 haftasında

rubella geçiren fetusların % 50-80'i enfekte olur. Gebeliğin ikinci trimesterinde enfeksiyon oranı % 10-20 olarak bildirilmektedir. Son trimesterde ise fetal enfeksiyon nadirdir. Erken gebelik döneminde geçirilen enfeksiyon düşük veya l doğuma yol açabilir. Malformasyon geleieme riski, gebeliğin ilk 4-6 haftasında % 30-50 ; 5-8.haftasında % 25 ; 9-12.haftasında ise % 8'dir. İlk trimesterde toplam malformasyon riski % 20'dir. 18. haftadan sonraki bulaşlarda malformasyon riski yoktur.⁴

Canlı doğan bebeklerde prognozu etkileyen kalıcı belirtilerin yanısıra yenidoğan döneminde zamanla düzelen bir kısım geçici bozukluklar da görülür. Geçici bozukluklar arasında en sık görüleni kırmızı-mor renkli maküler lezyonlar olarak ("blueberry muffin" görüntüsü) karşımıza çıkan neonatal trombositopenik purpuradır. Uzun kemiklerin metafizlerinde opasite azalması, hepatit, pnömoni, hemolitik anemi, hepatosplenomegali ve fontanel bombeliği diğer geçici patolojilerdir. Fontanel bombeliği pleositozla beraber olabilir. Kalıcı olarak rubella enfeksiyonu en sık intrauterin geleieme geriliğine neden olur. Konjenital kalp hastalığı, katarakt, sağırlık ve bazı nörolojik anomaliler konjenital rubella enfeksiyonunun neden olduğu diğer kalıcı bozukluklardır.¹⁷ Kardiyak anomaliler içinde en sık Patent Duktus Arteriosus (PDA) ile atriyal ve ventriküler septal defektler (ASD ve VSD) görülür. PDA'ya pulmoner stenoz (PS) eşlik edebilir. Myokardit görülebilir.

İşitme kaybı sensorinöral tiptedir ve kalıcıdır. Korti organ lezyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. İşitme kaybı hafif veya ağır; tek veya çift taraflı olabilir. Enfeksiyon gebeliğin 8. haftasından sonra oluşmuşsa, işitme kaybı ve buna bağlı konuşma bozukluğu tek belirti olabilir.

Konjenital rubellada en sık rastlanan göz bulgusu retinopatidir. Retinanın pigment epitelini etkileyen korioretinit genellikle görmeyi etkilemez ; rubella tanısı koymada yardımcı bir bulgudur. Katarakt nükleer tiptedir. Tek veya çift taraflı olabilir ; sıklıkla mikroftalmiyle beraberdir. Konjenital glokom doğumda mevcut olabilen veya ilk aylarda gelişebilen diğer bir göz bulgusudur.

Mental retardasyon ensefalitin ve kalıcı beyin hasarının en önemli belirtisidir. Psikomotor gerilik çoğunlukla davranış bozuklukları ve minimal beyin hasarı bulguları ile beraberdir. Karotis arterinde tromboz, myelit, optik nörit, periferik nörit, Guillain Barre sendromu konjenital rubellanın diğer nörolojik komplikasyonlardır. Nadiren ağır spastik displeji ve otizm de görülebilir. Konjenital rubellalı çocuklarda 10 yaşından sonra gelişen entellektüel gerilik, myokloni, ataksi ve konvülziyonlarla seyreden ve ölümle sonlanan "Progresif Rubella Panensefalit Sendromu"da tanımlanmıştır. Konjenital rubellalı çocuklarda, tip 1 Diabetes Mellitus ve immün yetmezlik sendromu riskinin arttığı gösterilmiştir.¹⁷

Konjenital rubellada ölüm oranı yenidoğan döneminde % 6'dır. İlk yılda bu oran % 20-35 arasında değişmektedir.¹⁷

EPİDEMİYOLOJİ : Rubella virüsü için tek konak insandır. Bulaşma damlacık yoluyla veya transplasental geçişle olur. Rubella enfeksiyonu en sık kış sonu ve ilkbahar başında görülür. Vakaların % 25-50'si asemptomatiktir. Anneden geçen antikorlar ilk 6 ay koruyucudur. İlk kez 1969 yılında organize edilen rubella aşı programı uygulanmaya başlanmadan önce rubella enfeksiyonu 6 ila 9 yılda bir ortaya çıkan epidemiler ve 10 ila 20 yılda bir görülen pandemilerle seyretmekte ve en sık 5-14 yaş gurubu çocukları etkilemekteydi. Örneğin, 1964-1965 yıllarında Amerika'da görülen bir rubella epidemisi 12 milyon çocuğun enfekte olması ve 20000 konjenital rubella sendromu vakasının ortaya çıkması ile sonuçlanmıştır. Şimdi ise puberte dönmindeki çocuklar ve genç erişkinler vakaların çoğunu oluşturmaktadır. Kızlar ve erkekler hastalıktan eşit oranlarda etkilenirler. Hastalığı geçirmekle veya aşıyla kişide rubellaya karşı kalıcı bir bağışıklık oluşmaktadır. Ancak nadiren konjenital rubella sendromuyla sonuçlanan rubella virüs reenfeksiyon vakaları ortaya çıkabilmektedir.

Rubellanın maksimum bulaşıcılık süresi döküntüler ortaya çıkmadan önceki birkaç gün ile döküntüden sonraki 5-7 gündür. Ancak yapılan çalışmalarda bazı vakaların nazofaringeal sekresyonlarında rubella virüsünün döküntüden 1 hafta öncesinden 14 gün sonrasına kadar varolduğu gösterilmiştir. Konjenital rubellalı bazı infantlarda ise virüs nazofaringeal sekresyonlarda ve idrarda 1 yıl veya daha fazla süreyle atılmaya devam etmekte ve bu çocuklar enfeksiyonun yayılmasına neden olmaktadır. Bu vakaların % 10-20'sinde 6 aylıktan itibaren

rubella virüsü nazofarinksten izole edilebilmektedir. Nazofaringeal sekresyonlar ve idrar dışında doğumsal kızamıkçıkta virüs, amniyon sıvısı, plasenta ve enfekte fetusun serum, feçes, beyin omurilik sıvısı ve diğer dokularından da izole edilmiştir. Bebeğin yaşı ilerledikçe virüs miktarı azalmaktadır. Ancak postnatal 9.ayda, hatta 30. ayda dahi idrardan, 18.ayda likor ve orta kulaktan virüs üretilmiştir. Bazen de virüsün vücuttaki yaşamı ömür boyu ömür boyu sürebilir.^{15,18} Bu özellik nedeniyle doğumsal kızamıkçık sendromlu çocuklar epidemiyolojik açıdan çevreleri için tehlikeli konaklardır.

Rubella spesifik IgG prevalansı değişik coğrafi ve sosyoekonomik yapıdaki ülkelerde farklılıklar göstermektedir. İngiltere’de 1979 yılında % 92 iken, 1985’te % 97 oranında seropozitivite bildirilmiştir.¹⁹ Amerika’nın değişik bölgelerinde % 88-94 arasında, Hindistan’da % 95, Sicilya’da % 88, Suudi Arabistan ve Kongo’da % 85, Romanya’da % 78, Jamaika’da % 69, Trinidad ve Hawaii gibi ada topluluklarında ise % 20 oranında seropozitivite bulunmuştur.²⁰

Konjenital rubella prevalansı ise 100000 canlı doğumda 1.1 ile 48.9 arasında oldukça değişkenlik göstermektedir. Türkiye’de 1986 yılında Rubella seropozitivite oranı % 89.8 olarak saptanırken, 1996 yılında bu oran % 82 bulunmuştur.

TANI : Genellikle klinik bulgular ile tanı konur. Ancak şüphe edildiğinde veya tipik klinik bulgular olmadığı halde enfeksiyon varlığını kesin olarak göstermek için rubella virüsü nazal mukoza sürüntüsünden, boğaz sürüntüsünden, kan,

idrar ve beyin omurilik sıvısından üretilebilir. Serolojik olarak hastalığın nekahat evresindeki rubella antikor titresinde dört kat artış gösterilmesi tanı koydurucudur. Rubella IgM varlığı postnatal enfeksiyon veya yenidoğanda konjenital enfeksiyonu düşündürür; ancak yanlış pozitif sonuçlar da olabilir. Konjenital enfeksiyon tanısı annenin antikor titrelerinde inisiyale oranla dört kat artış saptanması ile de konabilir. Gebe bir kadında veya yenidoğanda rubella enfeksiyonu şüphelenildiği takdirde tanı kesinleştirilmelidir.^{15,16}

Özetle, Konjenital Rubella Sendromu (KRS) tanı kriterleri üç grupta toplanabilir : 1) Klinik olarak kanıtlanmış KRS kriterleri : 2 majör kriter (konjenital katarakt, konjenital kalp hastalığı, işitme kaybı) veya 1 majör + 1 minör kriter (hepatomegali, mikrosefali, gelişme geriliği, büyüme geriliği (yaşa göre kilo < 3 persantil) ve trombositopeni (trombosit sayısı < 150000/mm³)). 2) Laboratuvar ile kanıtlanmış KRS : Rubella IgM pozitif infant + klinik bulgular 3) Olası KRS tanısı : Konjenital kalp hastalığı, işitme kaybı veya en az 1 tane KRS ile ilgili göz bulgusu (katarakt, mikroftalmi, konjenital glokom) olan infant.^{21,22,23} Bir yaşından sonra çocuklara konjenital rubella enfeksiyonu tanısı koymak çok zordur ; çünkü bu yaştan sonra serolojik testler yanıltıcı olabilir ve virüs izolasyonu oldukça güçleşir. Kızamıkçıklı bir hastayla temas etmiş bir gebede yüksek antikor titresini saptanması koruyucu antikor bulunduğuna işaret eder ve bunun viremiyi önleyeceği düşünülür. Çocukta birinci, üçüncü ve altıncı aylarda alınan kan örneklerinde hemagglütinasyon inhibisyon yapan antikor

titrelerinin kordon kanına kıyasla yüksek bulunması fetal enfeksiyonu gösterir. Günümüzde hemagglütinasyon inhibisyon (HAİ) testinin yanında en az onun kadar duyarlı olan lateks aglütinasyon, floresan antikor, pasif hemagglütinasyon, hemoliz jel ve ELİSA(enzyme linked immunoassay) testleri de kişinin rubella immünitesi hakkında bilgi vermektedir. Hatta HAİ testiyle rubella antikorunun tespit edilemeyen bazı vakalarda bu saydığımız testler kullanılarak antikor varlığını gösterebilmek mümkün olmuştur.^{15,16,17}

TEDAVİ : Rubella için spesifik bir tedavi ve bulaşıcılığı önleyici spesifik bir yöntem yoktur. Konjenital rubella sendromu bütün çocukların özellikle de kız çocukların puberte döneminde aşılmasıyla önlenabilir. Hamile bir kadında rubella enfeksiyonu gebeliğin ilk yarısında ortaya çıkarsa, multipl konjenital anomaliyle beraber bir fetal rubella enfeksiyonu riski çok yüksek olduğu için hamileliğin sonlandırılması önerilmektedir. Konjenital rubella sendromunun tedavisinde etkili bir antiviral ajan mevcut değildir. İn vitro çalışmalarda Adamantanamin hidrokloridin (Amantadin), rubella enfeksiyonunun ilk evrelerini hücre kültürlerinde inhibe ettiği gösterilmişse de bu ilaçla in vivo başarı sağlanamamıştır. Ayrıca bu ilaç hamilelerde kullanılamamaktadır. İnterferon ve İzoprinosine gibi ilaçlar da rubella tedavisinde denenmiş ve kısmen başarılı sonuçlar alınmıştır.^{15,16}

Bilateral katarakt, kalp ve diğer sistem anomalileri için cerrahi girişim uygulanabilir. Glokom acil müdahale gerektirir. Konuşma defekti ve işitme bozukluğu birarada olan hastalar için özel eğitim gerekmektedir.¹⁷

Tüm bunlardan anlaşılacağı gibi özellikle gebe kadınlar için çok riskli bir enfeksiyon olan rubellanın tedavisi mümkün olmayıp ; koruyucu önlemlerin zamanında ve doğru bir şekilde uygulanması büyük önem taşımaktadır.

Postnatal rubella enfeksiyonu geçiren bir çocuk, döküntülerinin ortaya çıkışından itibaren 7 gün süreyle okula gönderilmemelidir. Konjenital rubella enfeksiyonu olan bir çocuğun en az bir yaşına kadar bulaşıcılığı devam eder. Tekrarlanan nazofaringeal ve idrar kültürlerinde üreme olmayıncaya kadar bu çocukların özellikle gebe kadınlarla teması engellenmelidir. Rubella enfeksiyonu geçiren biriyle temas eden kişinin kanında hemen rubella IgG bakılmalıdır. Eğer pozitifse bu kişi zaten immündür. Ancak bu ilk serum dondurularak saklanmalı ve 3-4 hafta sonra ikinci bir kan örneği alınarak ilkiyle aynı anda tekrar test edilmelidir. Eğer ikinci örnek pozitif, ilki negatif ise enfeksiyon yeni olmuştur. İkinci örnekte de rubella IgG negatif ise 6 hafta sonra üçüncü kez kan alınır ve ilk örnekle beraber tekrar test edilir. İkisinde de sonuç negatif ise enfeksiyon oluşmamıştır. Sadece son test pozitif ise enfeksiyon yakın zamanda geçirilmiştir.¹⁵

Seronegatif olan ve rubella enfeksiyonu geçiren biriyle temas eden kişiye temastan sonraki ilk 7-8 gün içinde 0.25-0.50 ml/kg dozunda immünserum-globulin (ISg) intramusküler (IM) uygulanarak pasif koruma sağlanabilir. Ancak bu pasif korumanın kişiye ne kadar yararlı olacağı kullanılan üründeki antikor içeriğine ve henüz yeterince açıklanamayan çeşitli faktörlere bağlı olarak değişir. Örneğin, bazı ISg uygulanan vakalarda döküntü olmadığı ve klinik bulgular ortaya çıkmadığı halde, kanlarında canlı virüs gösterilmiştir. Bu yüzden virüse maruz kalmış, nonimmün ve gebeliğin sonlandırılması mümkün olmayan gebe kadınlar dışında pasif koruma önerilmemektedir. Bu şartlardaki bir gebeye 0.55 ml/kg (ortalama 20-30 ml) dozunda immünserum globülin (spesifik rubella immünglobülini veya standart gammaglobülin) viremi gelişmeden önce yani en geç bulaşmadan sonraki ilk 7-8 gün içinde IM uygulanır.^{15,17} Gammaglobülin kullanılması serumdaki ölçülebilir antikor titrelerinde değişiklik yapmaz veya serolojik test sonuçlarını etkilemez; bu testler araya giren enfeksiyonların teşhisinde yine faydalıdır. Yapılan bir çalışmada ISg uygulaması ile klinik bulgu veren rubella enfeksiyon oranının, % 87'den % 18'e düştüğü gösterilmiştir. Ancak gebede klinik bulguların olmaması fetusun enfekte olmayacağı anlamına gelmemektedir. Rubella enfeksiyonuna maruz kaldıktan hemen sonra annelerine ISg uygulandığı halde konjenital rubella sendromu ile doğan birçok infant rapor edilmiştir.¹⁵

Rubella virüsüne karşı aşılanmaksızın immün olduğu saptanan kişilerin % 3-10'unda ve aşılanmış olanların %14-18'inde rubella reenfeksiyonu ortaya çıkmıştır. Bu yüzden aşılanmış veya rubellaya karşı immün olduğu saptanmış bile olsa gebe kadınlar özellikle gebeliğin ilk 14 haftasında kızamıkçıklı hastalarla temas etmemeye özen göstermelidirler.¹⁵

1979 yılından beri Amerika'da rubellaya karşı bir canlı virüs aşısı olan RA 27/3 (kültür ortamı: insan embriyonik akciğer fibroblastları WI-38) uygulanmaktadır. RA 27/3 aşısının daha önce kullanılan aşılara göre bazı avantajları vardır. Bu aşı nazofaringeal antikor ve çeşitli serum antikorlarının oluşumunu sağlar ; rubella reenfeksiyonuna karşı daha etkili bir koruma sağlar ve doğal enfeksiyonun oluşturduğu çok yakın bir bağışıklık geliştirir. Aşı virüsü ısı ve ışığa hassastır ; bu yüzden aşı buzdolabında + 4 derecede saklanmalıdır. Tek bir doz liyofilize RA 27/3 ile aşılanan kişilerin % 95-98'inde antikor gelişir. Ancak aşidan sonra bile virüs özellikle nazofarinkste yerleşimini sürdürebilir ve ortalama 18-25 gün süreyle vücuttan atılımı devam eder. RA 27/3 ile aşılama sonrası oluşan immüitenin ne kadar devam ettiği kesin olarak bilinmemekle beraber % 90 oranında hayat boyu bağışıklık sağladığı düşünülmektedir. Rubella aşı etkinliği ile ilgili çalışmalarda aşı sonrası serokonversiyon oranlarının % 95 ve üzeri olduğu rapor edilmesine rağmen^{24,25,26}, serolojik araştırmalar doğurganlık çağındaki kadınların % 6 ila % 25'inin rubella seronegatif olduğunu göstermiştir.^{27,28,29,30} Ayrıca rubella virüs reenfeksiyonunun, doğal olarak

ümmünite kazanmış kişilere oranla aşılananlarda daha sık olduğuna dair kanıtlar mevcuttur.^{31,32}

Konjenital rubella enfeksiyonu aşı ile önlenabilir bir hastalık olduğundan toplumun aşılınması virüsü eradike edecektir.³³ Bu yüzden bazı ülkelerde doğurganlık çağına gelen tüm genç kızların taranarak seronegatif olanların aşılınması ; bazılarında da yaşa ve cinse bakılmaksızın birinci yaşı sonunda ve puberte öncesi rubella aşısı yapılması önerilmektedir.³⁴

Amerika'da önerilen aşı takvimine göre rubella aşısı 12.aydan itibaren uygulanmaya başlanabilir veya 15.ayda kabakulak-kızamık-kızamıkçık aşısı (MMR) olarak uygulanır. Aşının ikinci dozu çocuk okula başlamadan önce 4-6 yaşlarında veya puberte döneminde 11-12 yaşlarında yapılmalıdır.^{15,16} Aşılammamış tüm postpubertal bayan ve erkeklere tek doz MMR aşısı uygulanmalıdır. Özellikle sağlık personeli ile okullarda ve çocuk yuvalarında görev yapanların aşılınması rubellanın yayılmasını önlemek için çok önemlidir. Ancak postpubertal bayanlar hamile olmadıkları saptandıktan ve aşidan sonra en az 3 ay hamile kalmamaları konusunda uyarıldıktan sonra aşılınmalıdır. Bu uyarının iki nedeni vardır : Birinci neden, aşının fetusa zarar verebilme olasılığı , ikinci neden ise gebelik sırasında yapılacak kızamıkçık aşılarının daha sonra karşılaşılabilecek herhangi bir doğumsal anomaliden sorumlu tutulmasıdır.³⁵ Bu aşı politikası sayesinde Amerika'da rubella epidemisi kırılmış ; rapor

edilen konjenital rubella sendromu vakaları 1994 yılında 20'ye kadar gerilemiştir.^{15,16}

Bütün önerilere ve sakınlara rağmen bazen bir kadın gebeliğin başlangıcında aşılanmış olabilir. Bu durumda aşı virüsünün plasentadan geçip geçemeyeceği ve sonunda fetusu kontamine edip etmeyeceği soruları ortaya çıkmaktadır. Bu şekilde aşılandığı bilinen kadınlardan doğan 346 bebekte herhangi bir majör malformasyonla karşılaşılmamıştır.³⁶

Elimizdeki bilgiler, malformasyon tehlikesinin düşük olduğunu göstermektedir ve bu oran, şans faktörüyle açıklanabilecek majör malformasyon oranı olan % 3'ten pek farklı değildir ve gebeliğin ilk 3 ayı içerisinde dışarıdan kızamıkçık virüsü alan annelerin çocuklarında görülen % 20'lik oranın çok altındadır. Amerika'daki immünizasyon uygulamaları danışma komitesi (ACIP) ve Fransa'daki BOUE'nin önerilerine göre kızamıkçık aşısı yapılmış olması medikal abortus için geçerli bir neden değildir; ancak son karar yine de anne adayına ve doktoruna aittir.³⁷

Postpartum rubella seronegatif olduğu belirlenen bir kadın MMR ile aşılanmalıdır. Emzirme, anneye anti Rho (D) immünglobülin (Rhogam) veya kan ürünü verilmiş olması aşılama için engel değildir. Ancak bu vakalara aşından 8 hafta sonra aktif antikor cevabı gelişip gelişmediğini görmek amacıyla tekrar serolojik test yapılmalıdır.¹⁵

MMR uygulanan çocukların % 5-15'inde aşılama sonrası 5-12 gün içinde ateş görülür. % 5 vakada döküntü olur. Lenfadenopati nadirdir. Genellikle aşıdan 7-21 gün sonra ortaya çıkan ve özellikle küçük eklemleri tutan geçici artralji ve artrit küçük çocuklarda % 0.5 ; postpubertal kız çocuklarında ise % 25-100 oranında görülen bir yan etkidir. Kanada'lı bir grup araştırmacı rubella aşısından sonra bazı genç bayanlarda kalıcı artrit geliştiğini rapor etmişse de bu ilişki tam olarak açıklanamamıştır.¹⁵

Nadiren de olsa aşı sonrası özellikle geceleri ortaya çıkan kollarda ve bacaklarda parestezi ve ağrı şikayetleri rapor edilmiştir. Bu şikayetler sabahları çok belirgindir ; gün boyunca azalarak devam eder ; ortalama 5 hafta sonra tamamen kaybolur. Özellikle MMR ile aşılama sonrası bazı kişilerde trombositopeni geliştiği bildirilmiştir.¹⁵

Rubella aşısının kontrendikasyonları arasında, hamilelik dışında, ağır ateşli hastalık, yakın zamanda immünglobülin ve kan ürünü verilmiş olması, aşı komponentlerinden herhangi birine duyarlılık olması, immün yetmezlik sendromları, antimetabolitler, steroid ve steroid benzeri ilaçlarla tedavi görmek sayılabilir.

Hamilelik sırasında aşılananlarda konjenital rubella enfeksiyonu gelişme riski % 1.6 olarak tahmin edilmektedir. Amerika'da 226 seronegatif gebe kadına ilk trimesterde RA 27/3 aşısı yapılarak izlenmiş ; doğan çocukların % 2'sinde

asemptomatik rubella enfeksiyonu geliştiği ; hiçbir çocukta konjenital bir anomali saptanmadığı bildirilmiştir.¹⁵

Rubella aşısı immünglobülin ve kan ürünü verilmeden 2 hafta önce veya verildikten 3 ay sonra uygulanabilir, çünkü aşı virüsü nötralize olabilir ve başarılı bir immünizasyon sağlanamaz.^{15,17}

İmmün yetmezliği olan, malinite nedeniyle yüksek doz sistemik steroid , antimetabolit, alkilleyici ajanlar, radyoterapi alanlar ve semptomatik HIV hastaları dışındaki immünkompramize hastalara rubella aşısı yapılmamalıdır. Bu hastaları rubellaya karşı korumanın en iyi yolu çevrelerindeki kişileri aşılaktır.

İmmüsupresif tedavi bittikten en az 3 ay sonra rubella aşısı yapılabilir. Bu süre kişinin immün mekanizmalarının tekrar aktif hale geçmesi ve immüsupresif tedavi gerektiren hastalığının remisyonda olduğuna kanaat getirilmesi için gerekli süredir.¹⁵

Ondört gün veya daha uzun süre yüksek doz steroid alan ve immünkompramize olmayan hastalara rubella şısı yapmak için gerekli minimum süre steroid kesildikten sonra 1 aydır.¹⁵

MATERYAL METOD

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine 01/5/2001-01/10/2001 tarihleri arasında başvuran, 8-14 yaş arası, rubella aşısı olmamış 160 kız çocuk çalışma grubunu oluşturdu. Bu çocukların yaşları, kızamıkçık enfeksiyonu geçirip geçirmediği ve aşıları hakkındaki bilgiler annelerinden alındı. Bu bilgilere ek olarak, çocukların adı soyadı, adresi ve test sonucu Rubella IgG (-) çıkanları aşı için tekrar çağırmak üzere telefon numaraları kaydedildi. Herhangibir sosyoekonomik veya demografik özellik aranmadı.

Her çocuktan kuru tüp içine 2 cc intravenöz kan alındı ve oda ısısında pıhtılaşan kanlar santrifüj edildikten sonra serum örnekleri ayrıldı. Bu serum örnekleri Genex Gamma CN 16920 250 mcl pipetle kapaklı plastik kuyucukların içine aktarıldı ve rubella antikoru için test edilene kadar – 20 santigrat derecede 1 ay bekletildi.

Serum örnekleri Captia Rubella IgG (Bio-tek 987 Medikal cihazlar sistem limited, Ankara, Türkiye) kullanılarak mikro ELISA yöntemiyle test edildi. Serum örneklerinin absorbans değerleri optik okuyucu (Organon teknika reader 230 S version 1.22) ile 450 nm. dalga boyunda kuantitatif olarak değerlendirildi.

Sonuçları ifade etmek üzere cut off değerini hesaplamak için birinci ve ikinci kalibratör solüsyonlarının absorbans değerlerinin ortalaması alındı ve 0.5 katsayısı ile çarpıldı. Her serumun absorbans değeri bu ortalamaдан elde edilen sonuca ayrı ayrı bölündü. Bulunan ISR (Immun status ratio) değerleri kalibratör solüsyonların ortalama ISR değeri olarak hesaplanan 1.25 (9.6 IU/ml) ve üzerinde ise sonuç pozitif ; 1.20(9.1 IU/ml) ve altında ise negatif olarak değerlendirildi. 1.20-1.25 arası sonuç veren serumlar ise tekrar test edildi. Tekrarında da aynı sonuca varılan 5 vaka çalışma dışı bırakıldı. Kalan 155 vakanın sonuçları değerlendirmeye alındı.

BULGULAR

Çalışma grubumuzdaki 160 kız çocuktan 5'inin Rubella spesifik IgG antikor sonucu iki tekrarda da cut off değerinin sınır aralığında kaldığı için çalışma dışı bırakıldı. Kalan 155 kız çocuğun yaş ortalaması 11.08 idi.

Annelerinden alınan bilgiye göre hiçbir rubella aşısı olmayan bu çocukların 7'si (% 4.5) daha önce kızamıkçık enfeksiyonu geçirmişti (bu çocukların hepsi Rubella IgG pozitif bulundu) ; 41'i (%26.5) kızamıkçık geçirmemişti (bu çocukların 9'u rubella IgG negatif bulundu ; hata oranı % 78). Annelerin 107'si ise (% 69) çocuklarının kızamıkçık geçirip geçirmediğini hatırlamıyor veya bilmiyordu (bu çocukların 7'si (% 6.5) Rubella IgG negatif bulundu).

Rubella seropozitiflik ve seronegatiflik yüzdelerinin yaşlara göre dağılımı: 8 yaş grubundaki 21 kız çocuktan (% 13.5) , 16'sı Rubella IgG pozitif (% 76.2) ve 5'i Rubella IgG negatif (% 23.8) bulundu.

9 yaş grubundaki 23 kız çocuktan (% 14.8) , 19'u Rubella IgG pozitif (% 82.6) ve 4'ü Rubella IgG negatif (% 17.4) bulundu.

10 yaş grubundaki 21 kız çocuktan (% 13.5) , 18'i Rubella IgG pozitif (% 85.7) ve 3'ü Rubella IgG negatif (% 14.3) bulundu.

11 yaş grubundaki 19 kız çocuktan (% 12.2) , 18'i Rubella IgG pozitif (% 94.7) ve 1'i Rubella IgG negatif (% 5.3) bulundu.

12 yaş grubundaki 22 kız çocuktan (%14.2) , 21'i Rubella IgG pozitif (% 95.4) ve 1'i Rubella IgG negatif (% 4.6) bulundu.

13 yaş grubundaki 25 kız çocuktan (% 16.1) , 24'ü Rubella IgG pozitif (% 96) ve 1'i Rubella IgG negatif (% 4) bulundu.

14 yaş grubundaki 24 kız çocuktan (% 15.5) , 23'ü Rubella IgG pozitif (% 95.8) ve 1'i Rubella IgG negatif (% 4.2) bulundu.

Toplamda 8-14 yaş grubu 155 kız çocuktan 139'unda Rubella IgG pozitif (% 89.7) iken , 16'sında Rubella IgG negatif (% 10.3) bulundu.

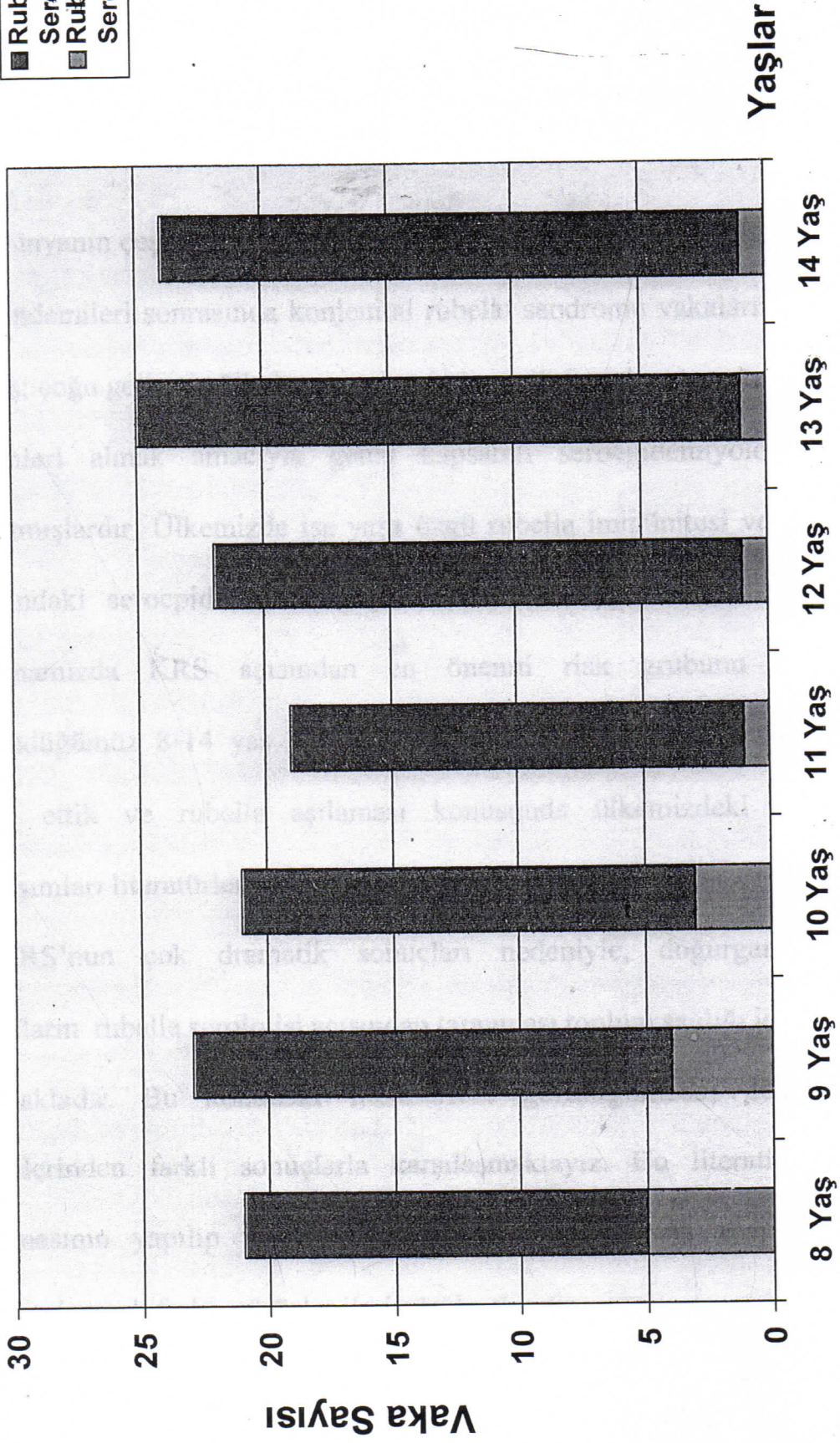
Rubella Öyküsü	Vaka Sayısı	Seropozitif	Seronegatif	%Hata Oranı
Geçirmiş	7 (% 4.5)	7 (%100)	0	0
Geçirmemiş	41 (%26.5)	32 (%78)	9 (% 22)	78
Hatırlamıyor	107 (% 69)	100 (%93.5)	7 (%6.5)	
TOPLAM	155	139	16	

TABLO 1 : Annelerden alınan bilgiye göre vakaların Rubella enfeksiyonu öyküsü.

YAŞLAR	VAKA SAYISI	RUBELLA IgG POZİTİF	SEROPOZİTİFLİK YÜZDESİ	RUBELLA IgG NEGATİF	SERONEGATİFLİK YÜZDESİ
8 yaş	21	16	% 76.2	5	% 23.8
9 yaş	23	19	% 82.6	4	% 17.4
10 yaş	21	18	% 85.7	3	% 14.3
11 yaş	19	18	% 94.7	1	% 5.3
12 yaş	22	21	% 95.4	1	% 4.6
13 yaş	25	24	% 96	1	% 4
14 yaş	24	23	% 95.8	1	% 4.2
TOPLAM	155	139	% 89.7	16	% 10.3

TABLO 2 : Rubella Seropozitiflik Ve Seronegatiflik Yüzdelelerinin Yaşlara Göre Dağılımı

■ Rubella
 ■ Seropozitif
 ■ Rubella
 ■ Seronegatif



Rubella IgG Pozitif ve Negatif Vakaların Yaşlara Göre Dağılımı

TARTIŞMA

Dünyanın çeşitli ülkelerinde değişik zamanlarda görülen rubella epidemileri ve pandemileri sonrasında konjenital rubella sendromu vakalarının sayısı hızla artmış; çoğu gelişmiş ülkeler gerçek oranları belirlemek ve geç kalmadan gerekli önlemleri almak amacıyla geniş kapsamlı seroepidemiolojik çalışmalar başlatmışlardır. Ülkemizde ise yaşa özgü rubella immünitesi ve KRS vakaları hakkındaki seroepidemiolojik çalışmalar oldukça yetersizdir. Bu yüzden, çalışmamızda KRS açısından en önemli risk grubunu oluşturduğunu düşündüğümüz 8-14 yaş arası kız çocuklarında rubella immünite oranlarını tespit ettik ve rubella aşılması konusunda ülkemizdeki ve dünyadaki yaklaşımları literatürler eşliğinde değerlendirdik.

KRS'nun çok dramatik sonuçları nedeniyle, doğurganlık çağındaki kadınların rubella serolojisi açısından taranması toplum sağlığı için büyük önem taşımaktadır. Bu konudaki literatürlere gözattığımızda, dünyanın çeşitli bölgelerinden farklı sonuçlarla karşılaşmaktayız. Bu literatürlerde rubella aşılmasının yapılıp yapılmaması ve aşının uygulama zamanı konusunda birbirinden çok farklı görüşler ileri sürülmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 1969'da yaptığı bir araştırmada dünya genelinde genç erişkinlerin % 85'inde rubella antikorunun bulunduğu rapor edilmiştir.³⁸

Amerika'da yapılan bir serolojik çalışmada 1974-1979 yılları arasında evlilik öncesi alınan 20000 serum örneğinde rubella antikor pozitifliği % 75.9 olarak bulunmuştur.³⁹

1970 yılında rubella aşısını 11-13 yaş grubu kız çocuklara rutin olarak uygulamaya başlayan İngiltere'de yapılan bir çalışmada ise 1956 yılında doğan kızlarda seronegatiflik % 4-7 iken , 1954 öncesinde doğan aşılanmamış kızlarda bu oran %11-20 bulunmuştur.⁴⁰

Tüm dünyada KRS oranı yılda 110000-308000 doğum olarak tahmin edilmektedir ve buna aynı sayıda olabileceği düşünülen KRS nedeniyle ölen bebekler dahil edilmemiştir.^{41,42,43}

KRS dünyada önlenabilir sağırılık ve körlük nedenlerinin başında gelir. Hindistan'da yapılan bir çalışmada, en sık önlenabilir sağırılık nedeni olarak KRS bulunmuştur (%29). Yine Hindistan'da yapılan başka bir çalışmada kataraktı olan 95 çocuktan 25'inde (% 29) tükürük salgısında rubella IgM pozitif bulunmuştur.^{41,44,45}

Yakın bir geçmişte Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tüm ülkeleri KRS'nun oluşturduğu ağır sonuçları önlemek için rubella aşısını rutin aşı programı içine almaya ve tüm çocuk ve doğurganlık çağındaki genç kızları aşılmaya teşvik etmeye başlamıştır.^{41,46}

1996'da DSÖ 214 ülkeden 78'inde rubella aşısının, ulusal aşı programına alındığını rapor etti. 1996-1999 yılları arasında 27 ülke daha rubella aşısını, aşı programlarına eklediler.⁴⁷ Avrupa ülkelerinin % 64'ünde rubella aşısı ulusal aşı programı içindedir. Gelişme olan ülkelerde rutin rubella aşı programı uygulama oranı ise % 28'dir.^{41,48} Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı Bulaşıcı ve Salgın Hastalıklar Daire Başkanlığı Bağışıklama Şube Müdürlüğü tarafından yayınlanan genişletilmiş bağışıklık programında kızamıkçık aşısı henüz yer almamaktadır.

Rubella aşısının rutin olarak uygulanmadığı Batı Afrika'da, Amerikalılar tarafından yapılan bir araştırmada, doğurganlık çağına gelmiş kızlarda rubella seronegatiflik oranının % 10-32 arasında olduğu tespit edilmiştir. Bu oran endüstrileşmiş ülkelerdeki aşılama öncesi oranlara uymaktadır. Aynı çalışmada bir Batı Afrika ülkesi olan ve hiçbir KRS vakasının rapor edilmediği Gana'da KRS oranı 1000 canlı doğumda 0.8 bulunmuştur. Nijerya'da ise 41 PDA'lı bebekten 9'unda, 267 sağır çocuktan 67'sinde KRS bulgularının olduğu rapor edilmiştir.^{41,49}

Kuveyt'te doğurganlık çağına gelmiş 1054 kadında rubella antikoru bakılmış seronegatiflik oranı % 5.4 bulunduğu için, rubella aşısı rutin aşı programına alınmamıştır. Mısır'lı bayanlarda ise seropozitiflik oranı % 100 'dür.⁵⁰

Gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalar, doğurganlık çağındaki kadınlarda rubella seronegatiflik oranlarının beklenenin çok üstünde olduğunu

göstermiştir. Yüksek seronegatiflik oranları, doğal enfeksiyon riskinin yüksek olduğunu gösterir ve bir rubella epidemisinin ardından birçok KRS vakasının ortaya çıkması kaçınılmazdır ; bu yüzden aşılama oldukça önemlidir.

Ülkemizde Akşit ve arkadaşlarının 1998 yılında İzmir’de, aşılanmamış bayan ve erkeklerle yaptığı 600 vakalık bir çalışmada bulunan rubella seronegatiflik oranları ; 1-4 yaş grubunda % 61.7 , 5-9 yaş grubunda % 29.5, 10-14 yaş grubunda % 12.4, 15-19 yaş grubunda % 10.3 ve 20-29 yaş grubunda % 8.4 olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada 15-19 yaş arası kızlarda seronegatiflik oranı % 13.5 olarak belirlenmiştir.⁵¹ Rubella aşı programı uygulamayan ülkelerde postpubertal bayanların seronegatiflik oranları % 10-24 arasında değişmektedir. Bu oranlar Amerika’lı kadınlarda, 1964-1965 rubella epidemisi öncesi saptanan oranlarla benzerlik göstermektedir.^{52,53} Bu epidemi sonrasında Amerika’da binlerce konjenital rubella sendromlu bebek doğmuş ve hamilelikte geçirilen rubella enfeksiyonunun birçok fetal anomaliye neden olabileceği acı bir şekilde tecrübe edilmiştir. Bundan sonraki 30 yıl boyunca Amerika, Kanada, İngiltere, Avusturalya ve Nordik ülkelerinde tüm çocuk ve genç erişkinler aşılanarak KRS vakaları %99 oranında ortadan kaldırılmıştır.⁵⁴ Rubella aşılamaının primer amacı KRS’nu önlemektir. Küba’da çocukluk çağında ve toplu aşı kampanyaları sayesinde KRS’u büyük ölçüde ortadan kaldırılmıştır. Latin Amerika’da kabakulak-kızamık-kızamıkçık aşısının (MMR) rutin aşı programına girmesine çalışılmaktadır. Brezilya’da da MMR aşı

kampanyası sayesinde KRS insidansı oldukça önemli bir düşüş göstermiştir.^{51,55,56}

Ülkemizde yapılan diğer çalışmalardan ikisi Ankara'da gerçekleştirilmiş ve hamile kadınlarda rubella seropozitiflik oranları % 98 ve % 82 bulunmuştur.^{57,58} Aynı bir şehirde bu kadar farklı iki sonucun elde edilmiş olması, en yakın zamanda tüm Türkiye'de yaşa özgü rubella immünitesinin belirlenmesi için, ayrıntılı bir seroepidemiolojik çalışma yapılması gerekliliğini göstermektedir. Şengül Az ve arkadaşları tarafından Selçuk Üniversitesinde, 18-22 yaş arası 222 kız öğrenciyle yapılan bir çalışmada ise rubella seronegatiflik oranı % 13.9 olarak bildirilmiştir.⁵⁹

DSÖ genişletilmiş immünizasyon programı Avrupa Danışma Grubu, 2010 yılı veya öncesinde Avrupa'nın tüm ülkelerinde konjenital rubellanın kontrol altına alınmış hatta ortadan kaldırılmış olmasını önermektedir.^{51,55}

Aşılamanın zamanı konusunda da farklı görüşler vardır. Amerika'da yakın bir geçmişte, 343 hamile kadından 145'inin gebeliği, hamilelik sırasında aşılandıkları için sonlandırılmıştır.⁵⁰ Aşının çocuklar tarafından iyi tolere edildiği bilinmekle beraber, post pubertal kızlarda aşı sonrası % 35 oranında artralji görülmektedir.⁵⁰ Buradan anlaşılabacağı gibi puberte sonrası kızlarda doğal rubella enfeksiyonunun çocuklara oranla daha ağır seyretmesi gibi aşı yan etkileri de daha fazla görülmektedir. Sadece çocukluk çağında aşılama yapmak KRS vakalarını zamanla ortadan kaldıracaktır ; ancak aşılanan bu çocuklar

doğurganlık çağına gelinceye kadar KRS riski devam edecektir, çünkü azalmış doğal virüs sirkülasyonu erişkin bayanlarda rubella seronegatiflik oranının, dolayısıyla gebelik sırasında enfeksiyon riskinin artmasına neden olacaktır. Örneğin, Amerika'da rubella aşısının ilk uygulanmaya başlandığı dönemlerde akkiz rubella enfeksiyonu azalmasına rağmen, seronegatif doğurganlık çağındaki kızların oranı aşı öncesi dönemdekiyle aynı kalmış ; 1978'den 1979'a, 1989'dan 1991'e pek çok rubella epidemisi ve yeni KRS vakaları ortaya çıkmıştır.^{51,54,60,61,62} Ülkemizde de, rutin aşı programında olmamakla beraber, infantlara rubella aşısı yapılarak toplumdaki virüs sirkülasyonu kırılmaya çalışılmaktadır ; bu yüzden Türkiye KRS riskinin yüksek olduğu ülkeler arasındadır. Bunu önlemenin yolu, infantların yanısıra genç bayanların da hızlı bir şekilde aşılınmasıdır. Bunun dışında, sadece çocukluk çağında yapılacak aşılama sonrası, ufak bir ihtimal de olsa, antikor cevabı çok düşük düzeyde gelişebilir ve doğurganlık çağında antikor seviyesi koruyuculuk sınırının altına inebilir.⁵⁰ Bu durum yine, kız çocukların puberte döneminde aşılınmasıyla önlenabilir. Hinman ve arkadaşları da, rubella enfeksiyonunun kontrol altına alınabilmesi için infantların yanısıra yirmi yaş altındaki tüm kız ve erkeklerin aşılınması şeklinde bir kampanya önermişlerdir.⁶³

Hem aşı maliyeti hem de KRS'ü riskini azaltmak açısından Amerika'da yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada, kız çocukları 12 yaşında aşılamının, 6 yaşında aşılamaktan % 40, 2 yaşında aşılamaktan ise % 80 daha kazançlı olduğu

saptanmıştır. Bu çalışmaya göre, hedeflenen grubun % 80'i bile aşılsa, 12 yaşında rubella aşısı yapmakla ortaya çıkacak KRS vakaları, bu kızların sadece 2 yaşında veya 6 yaşında aşılannmalarından % 30 daha az olacaktır. Hem 2 yaş hem de 12 yaşta aşılama ise maliyeti biraz yükseltmekle beraber doğal enfeksiyon oranını % 80, KRS oranını da % 95 azaltacaktır.

KRS vakalarının sayısı tam olarak bilinmese de, neden olduğu körlük, sağırılık, mental retardasyon ve kalp anomalilerinin getireceği maddi manevi yük düşünüldüğünde sağlık harcamalarında rubella aşılmasının öncelik alması gerekliliği ortaya çıkar.

Biz bu çalışmamızda 8-14 yaş arası, kız çocuklarında rubella seropozitiflik oranını % 89.7 ve seronegatiflik oranını % 10.3 bulduk. Olgularımızın tümünü aşılannmamış kabul ettiğimizden, doğal bağışıklık için oldukça yüksek olan bu oran, ülkemiz nüfusu gözönüne alındığında küçümsenemeyecek bir rakama ulaşmaktadır.

Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü ve 1993 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması verilerine göre ülkemizde ortalama ilk evlilik yaşı 19'dur ve bu yerleşim yerlerine, bölgelere ve eğitim düzeyine göre farklılıklar göstermektedir. Doğu Anadolu bölgesinde yaşayan kadınlar, Batı'da yaşayanlara göre 2 yıl daha önce evlenmektedirler. Hiç eğitimi olmayan kadınlar ile en az ortaokul eğitimi alan kadınlar arasında ortalama ilk evlilik yaşı bakımından 5 yıllık bir fark bulunmaktadır. Bir Türk kadını doğurganlık çağının

sonuna geldiğinde ortalama 2.7 doğum yapmış olacaktır. En yüksek doğurganlık hızı ise 20-24 yaş grubundaki kadınlarda görülmektedir. Ayrıca, çalışmamızda gördüğümüz kadarıyla, annelerin çoğu kızlarının kızamıkçık enfeksiyonu geçirip geçirmediği konusunda güvenilir cevaplar verememektedirler. Anneleri tarafından kızamıkçık geçirmediği ifade edilen 41 çocuktan 31'i seropozitif bulunmuş ; 101 anne ise çocuklarının kızamıkçık geçirip geçirmediğini hatırlamadıklarını ifade etmişlerdir. Tüm bu bilgiler ve veriler, ülkemizde, rubella immünitesinin doğal olarak kazanılması için maksimum kabul edilebilecek 15 yaş sınırına gelen tüm genç kızlarda rubella immünitesinin araştırılması ve negatif olanların aşılınması veya hepsine rutin tek doz rubella aşısının uygulanması şeklinde bir önlem alınması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bunun yanında, rubella aşısı doğurganlık çağına ne kadar yakın bir yaşta yapılırsa, KRS'nu önleme oranı o kadar artacağı⁶⁴ ve toplam maliyetine bakıldığında KRS'nu önlemek, akut rubella enfeksiyonunu önlemekten daha karlı⁶⁴ olacağından, bu uygulamanın ülkemiz için daha doğru olacağını düşünmekteyiz.

Ayrıca, belli bir aşı programına karar verilmeden önce tüm Türkiye'de yaşa özgü rubella immünitesinin belirlenmesi için geniş bir seroepidemiolojik çalışmaya gereksinim vardır. Çünkü bu konudaki ülkemize ait literatürler oldukça farklı sonuçlar rapor etmektedirler. Bizim olgularımızın seropozitiflik ve negatiflik oranları, Akşit ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyum göstermektedir.

Literatürlerin çoğunda, KRS vakalarının gelişmekte olan ülkelerde olduğu ve tanı konmadığı veya kaydedilmediği düşüncesi yer almaktadır. Bu da rubellaya yönelik bir aşı programının başlatılması öncesinde, seroepidemiyolojik çalışmaların yanısıra KRS olgularının tespitine yönelik çalışmalara da gereksinim olduğunu düşündürmektedir. Tüm bu çalışmaların sonuçları doğrultusunda ülkemiz için rutin bir aşılamanın gerekliliği, bunun getireceği mali yükün toplumun genel sağlık problemleri içindeki önceliği veya nasıl bir aşılama programının toplumumuz için en uygun olacağı konusunda sağlıklı kararlara varılabilecektir.

SONUÇLAR

8-14 yaşlar arası, rubella aşısı olmamış 155 kız çocukta önce kızamıkçık öyküsü sorgulandı ve sonra kanlarında rubella IgG antikor düzeyi tayin edildi.

7 vakanın kızamıkçık geçirdiği ifade edilmişti ve hepsi rubella IgG pozitif bulundu. Annelerinin kızamıkçık geçirmediğini ifade ettiği 41 çocuktan 32'si rubella IgG pozitif bulundu(hata oranı % 78). 101 anne çocuklarının kızamıkçık enfeksiyonunu hatırlayamadılar ve bu vakaların 100'ünde rubella IgG pozitif bulundu. 8 yaş grubunda seropozitiflik oranı %76.2 ve negatiflik oranı % 23.8 ; 9 yaş grubunda seropozitiflik oranı % 86.2 ve seronegatiflik oranı % 17.4 ; 10 yaş grubunda seropozitiflik oranı % 85.7 ve seronegatiflik oranı % 14.3 ; 11 yaş grubunda seropozitiflik oranı % 94.7 ve seronegatiflik oranı % 5.3 ; 12 yaş grubunda seropozitiflik oranı % 95.4 ve seronegatiflik oranı % 4.6 ; 13 yaş grubunda seropozitiflik oranı % 96 ve seronegatiflik oranı % 4 ve 14 yaş grubunda seropozitiflik oranı % 95.8 ve seronegatiflik oranı % 4 idi. Toplam 155 vakada seropozitiflik oranı % 89.7 ve seronegatiflik oranı % 10.3

Sonuç olarak rubella, hafif bulgularla seyreden hatta asemptomatik geçirildiği için gözden kaçabilen bir viral enfeksiyon olmasına rağmen, küçük bir oranda da olsa doğurganlık çağına geldiğinde seronegatif olan bayanların hamilelikte enfekte olma ve KRS ile yüzyüze kalma riski nedeniyle puberte çağındaki kızların aşılınması, üzerinde dikkatle düşünülmesi gereken bir konudur.

KAYNAKLAR

- 1) Klapper PE, Morris DJ. Screening for viral and protozoal infections in pregnancy, a review Br J. Obstet Gynaecol 1990 ; 97 : 974-83
- 2) Gershan AA. Rubella Virus (German Measles) In: Mandell GL , Benneft JE , Dolin R (eds). Principles and practice of infectious diseases. 4 th edition, Newyork: Churchill-Livingstone 1995 : 1459-65
- 3) Balık İ. Kızamıkçık In : Wilke Topçu A , Söyletir G , Doğanay M (eds) Enfeksiyon Hastalıkları , İstanbul Nobel Tıp Kitabevi , 1996 : 732-36
- 4) Kanra G , Çakır S : Konjenital Rubella : Katkı Ped.Der. 1988 , 9 : 331
- 5) Centers for Disease Control and Prevention. Measles, mumps, and rubella : vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella and congenital rubella syndrome and control of mumps. Recommendations of the Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP). MMWR 1998 ; 47: 5
- 6) Centers for Disease Control and Prevention. Rubella and Congenital Rubella Syndrome : United States , 1994-1997. MMWR 1997; 46 : 350
- 7) Centers for Disease Control and Prevention. Rubella and Congenital Rubella Syndrome : United States , January 1, 1991-May 7, 1994. MMWR 1994; 43: 397

- 8)Peltola H , Heinoen OP , Valle M , et al.The elimination of indigeneous measles,mumps and rubella from Finland by a-12- year , two dose vaccination program.N Engl J Med 1994 ; 331:1397-402
- 9)Avery M.E and Taeusch H.W : Maternal conditions and exogenous influences 1
that effect the fetus and newborn : Diseases of the Newborn , 1984 ; 1: 8-15
- 10)Tan KL,Intrauterine Infections:Ann Acad Med Singapore,1987;16(4),707-12 2
- 11)Greenough A.The TORCH screen and intrauterine infectious Arch Dis Child
1994 ; 70 : 163-5
- 12)Gray RF .Causes of deafness in schools for the deaf in Madras .Int J Pediatr
Otorhinolaryngol.1989 ; 18: 97-106
- 13)Foster A.Childhood blindness.Eye.1998 ; 2: S 27- S 36
- 14)Ustaçelebi Ş, Köksal İ, Cantürk H, Sify S, Ersöz D, Sellioğlu B, Hamilelikte
TORCH etkenlerine karşı antikorların saptanması . Mikrobiyol Bült 1986;20:1-8
- 15)American Academy of Pediatrics.Summaries of Infectious Diseases ,
Rubella.In : Peter G , ed 2000 Red Book . Report of the Committee on
Infectious Diseases.25th ed.Elk Grove Village , IL : American Academy of
Pediatrics ; 2000 : 495-500
- 16)Behrman Richard E , Kliegman Robert M , Arvin Ann M , Nelson Waldo E:
Nelson Textbook of Pediatrics-15 th ed. Grose C , Viral Infections of the Fetus
and Newborn , Rubella , 12(2) : 97.5, 527-8 ; Maldonado Y , Viral Infections ,
Rubella , 1996 : 17 (4) : 207 , 871-3

- 17)Neyzi O , Ertuğrul T : Pediatri - 2.baskı , Öneş Ü , Yalçın I , Salman N, Güler N , Uzel N ; İnfeksiyon Hastalıkları , Viral İnfeksiyonlar , Kızamıkçık , 1993 : 10 (6) : 684-6
- 18)Terry GM , Ho-Terry L , Warren RC , Rodeck CH , Cohen A , Ress KR
First trimester prenatal diagnosis of congenital rubella : a laboratory investigation.BMJ 1986 : 292 : 930-3
- 19)Miller CL , Miller E , Waight PA.Rubella susceptibility and the continuing risk of infection in pregnancy .BMJ 1987 : 294 : 1277-8
- 20)Mellinger AK , Cragan JD , Atkinson WL , Williams WW , Kleger B , Kimber RG , Tavis D , High Incidence of Congenital Rubella Syndrome After a Rubella Outbreak . Pediatr Infect.Dis J 1995 : 14 : 573-8
- 21)Cochi SL, Edmonds LE ,Dyer K ,et al.Congenital Rubella Syndrome In The USA, 1970-1985:on the verge of elimination.Am J Epidemiol.1989 ; 129:349-61
- 22)Orenstein WA , Preblud SR , Bart KJ , Hinman AR .Methods of assessing the impact of congenital rubella infection.Rev Infect Dis. 1985 ; 7 : S22 - S28
- 23)Rubella Prevention:recommenations of the Immunisation Practises Advisory Committee (ACIP). MMWR Morb.Mortal.Wkly .Rep 1990 ; 39 (RR-15) : 1-18
- 24)Herrmann,KL.Rubella In The United States : toward a strategy for disease control elimination .Epidemiol.Infect. 1991 ; 107 : 55-61

- 25) Hillary, IB, and A.H..Griffith. Persistence of rubella antibodies 15 years after subcutaneous administration of Wistar 27/3 strain live attenuated rubella virus vaccine .Vaccine . 1984 ; 2 : 274-6
- 26) Plotkin, SA, J.D.Farguar and P.L.Ogra .Immunologic properties of RA 27/3 rubella virus vaccine .A comparison with strains presently licensed in the United States.JAMA 1973 ; 226 : 585-90
- 27) Centers for Disease Control.Increase in rubella and congenital rubella , Morbid. Mortal.Weekly Rep. 1990 ; 40:93-99
- 28) Eisele , C.J. , Rubella susceptibility in women of childbearing age J.Obstet.Gynecol.Neonatal Nurs. 1993 ; 22 : 260-263
- 29) Miller,K.A. and T.D.Zagar.Rubella susceptibility in an adolescent female population .Mayo Clin.Proc. 1984 ; 59 : 31-34
- 30) Robinson, R.G., F.E.Dudenhoeffer , H.J.Holroyd , L.R.Baker , D.I.Bernstein, and J.D.Cherry . Rubella immunity in older children , teenagers and young adults : a comparison of immunity in those previously immunised with those unimmunised.J.Pediatr. 1982 ; 101: 188-191
- 31) Burgess , M.A. , Rubella reinfection – what risk to the fetus ? Med.J.Aust. 1992 ;156 : 824-825
- 32) Stephen C , A. Bell and M.Jhonson. Examining exanthemas an accounting of British Columb. measles and rubella in 1993,B.C.Health Dis.Surv.1994;3:72-80

- 33) Miller E. Rubella infection in pregnancy : remaining problems. Br J Obstet Gynaecol 1989 ; 96 : 887-92
- 34) Baysal B , Yüksel A , Eserol F , Sözen T , Badur S. Antenatal Bakım Sistemimizde Toksoplazmozis ve Rubella Taraması Gerekli mi ? Jinekoloji ve Obstetrik Derg. 1996 ; 10 (Ek/Supl 1) : 49-53
- 35) Modlin J., Herrman K., Branding – Benet A.D., Eddins D. Risk of congenital abnormality after inadvertent rubella vaccination of pregnant women. N. Engl J. Med. 1976 ; 294 , 972.
- 36) MMWR. Rubella vaccination during pregnancy: United States 1971-1986. MMWR 1987 ; 36 , 457.
- 37) Preblud S.R., Stetler E.C., Frank J.A. et al. Fetal risk associated with rubella vaccine. JAMA 1981 ; 246 , 1413
- 38) Cockburn WC : World aspects of the epidemiology of rubella , Am J Dis. Child 1969 ; 118 : 112
- 39) Strassburg MA , Imagawa DT , Fannin SL , Turner JA , Chow AW , Murray RA and Cherry JD : Rubella outbreak among hospital employees , Obstet. Gynecol 1981 ; 57 : 283
- 40) Clarke M , Schild GC , Boustred J , Saegroatt V , Pollock TM , Finlay SE , Barbara JA. Effect of rubella vaccination programme on serological status of young adults in United Kingdom. Lancet 1979 Jun 9 ; 1 (8128) : 1224-6

- 41) Lawn JE, Reef S, Baffoe-Bonnie B, Adadevoh S, Caul EO, Griffin GE . Unseen blindness , unheard deafness , and unrecorded death and disability : congenital rubella in Kumasi, Ghana. *Am J Public Health* 2000 Oct ; 90 (10) : 1555-61
- 42) Cutts F, Vynnycky E. Modelling the incidence of congenital rubella syndrome in developing countries. *Int J Epidemiol.* 1999 ; 28: 1176-1184
- 43) Assaad F, Ljungars - Esteves K. Rubella - world impact . *Rev. Infect. Dis.* 1985 ; 7: S29-S36
- 44) Rahi JS , Sripathi S , Gilbert CE , Foster A. The importance of prenatal factors in childhood blindness in India. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1997 ; 39:449-55
- 45) Ekstein MB , Brown DW , Foster A , Richards AF , Gilbert CE , Vijayalakshmi P. Congenital rubella in South India : Diagnosis using saliva from infants with cataract. *BMJ.* 1996 ; 312 : 161
- 46) WHO recommendations report of a meeting on preventing CRS : Immunization Strategies , Surveillance Needs . Geneva , 12-14 January 2000 Geneva, Switzerland: World Health Organization ; 2000; 2-3. WHO/V & B/00.10.
- 47) Robertson S. Background Document : data on rubella vaccination schedules . Report of a meeting on preventing CRS : Immunization strategies , surveillance needs . Geneva , 12-14 January 2000 Geneva , Switzerland : World Health Organization ; 2000 ; 65-77 WHO/V&B/00.10.

- 48)Robertson SE, Cutts FT,Samuel R,Diaz-Ortega J-L. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, part 2 : vaccination against rubella. Bull World Health Organ. 1997 ; 75 : 69 –80
- 49)Mingle JAA. Frequency of rubella antibodies in the population of some tropical African countries. Rev Infect Dis. 1985 ; 7 : S68-S71
- 50)Hathout H , Al-Nakib W , Lilley H , Abo-Ahmed HS , Nosseir AF. Seroepidemiology of rubella in Kuwait : an alternative vaccination policy.Int J Epidemiol 1978 Mar ; 7 (1) : 49-53
- 51)Aksit S⁽⁺⁾ , Egemen A , Ozacar T , Kurugol Z , Keskinoglu P , Tasbakan M , Caglayan S.Rubella Seroprevalence in an unvaccinated population in Izmir : recommendations for rubella vaccination in Turkey . Pediatr Infect Disease J. 1999 Jul ; 18 (7) : 577-80
- 52)Gomwalk NE , Ezeronye OU.Seroepidemiology of rubella in Imo State of Nigeria .Trans R Soc trop Med Hyg 1985 ; 79 : 777-80
- 53)Strauss J, Dobahi SS, Danes L , Kopecky K , Svandova E .Serological survey of rubella in Yemen. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol 1989 ; 33: 163-7
- 54)Plotkin,Stanley A.MD.Where rubella is still a problem (opinion and analysis) Lippincott Williams & Wilkins , Inc.The Pediatric Infectious Disease Journal July 1999 ; 18 (7) : 575-576

- 55)European Advisory Group on the Expanded programme on Immunization (EAG/EPI).Report on the Fourteenth meeting , London , United Kingdom , January 27 to 29,1998
- 56)Massad E, deAzevedo Neto RS, Burattini MN, et al.Assessing the efficacy of a mixed vac strategy against rubella in Sao Paulo,Brazil.IntJ Ep.1995;24: 842-50
- 57)Dilmen U , Kaya S , Ciftci U , Göksin E .Rubella and Toxoplasmosis in gestation , stillborn babies and in abortions.Doga Tr Med Sci 1990 ; 14 : 294
- 58)Guner H , Gunay A , Rota S , Seroprevalence of rubella virus in Turkish pregnant women .Int J Gynecol Obstet 1994 ; 44 : 139-41
- 59)Sengul AZ , Tuncer I , Gunaydin M , Baykan M , Ozerol IH .Incidence of rubella IgG antibodies in young girls.Mikrobiyol Bul 1991 Jan ; 25 (1) : 47-50
- 60)Plotkin SA.Rubella vaccine .In : Plotkin SA , Mortimer EA , eds.Vaccines. 2nd ed.London : Sounders , 1994 : 123-35
- 61)Anderson RM , May R.Vaccination against rubella and measles : quantitative investigations of different policies.J Hyg (Camb) 1983 ; 33 : 1075-9
- 62)Lindegren ML , Fehrs LJ , Hadler SC , Hinman AR .Update : rubella and congenital rubella syndrome , 1980-1990.Epidemiol Rev 1991 ; 13 : 341-8
- 63)Hinman A , Hersh B , de Quadros C.Rational use of rubella vaccine for prevention of CRS in the Americas.Pan Am J Public Health 1998 , 4 : 156-60
- 64)Schoenbaum SC , Hyde JN Jr Bartoshesky L , Crampton K.Benefit cost analysis of rubella vaccination policy.N Engl J Med 1976 Feb 5;294 (6) : 306-10