

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

SİVAS İL MERKEZİNDE 9-16 YAŞ GRUBU ÇOCUKLARDA
KIZAMIK KIZAMIKÇIK VE KABAKULAK SEROPREVALANSININ
ARAŞTIRILMASI

Dr. Sibel ÇELİK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SİVAS – 2008

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

SİVAS İL MERKEZİNDE 9-16 YAŞ GRUBU ÇOCUKLARDA
KIZAMIK KIZAMIKÇIK VE KABAKULAK SEROPREVALANSININ
ARAŞTIRILMASI

Dr. Sibel ÇELİK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Asım GÜLTEKİN

SİVAS – 2008

1.TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarıma, tezimin seçimi ve yürütülmesinde emeğini esirgemeyen hocam sayın Prof. Dr. Asım GÜLTEKİN'e, istatistik çalışmalarında yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı hocam sayın Yrd Doç Dr. Ziyet ÇINAR'a, gösterdikleri yakın ilgi ve iş birliğinden dolayı her gün birlikte çalışmaktan gurur duyduğum asistan arkadaşlarıma, bu uzun ve zorlu yolda desteğini hiç esirgemeyen eşim sayın Dr. Nurullah ÇELİK'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sibel ÇELİK

2. ÖZET

Aşı ile önlenabilir hastalıkların seroprevalansının belirlenmesi immünizasyon programlarının değerlendirilmesinde oldukça önemlidir. Bu çalışmanın amacı, Sivas'ta adolesan popülasyonda, yaşa spesifik kızamık, kızamıkçık ve kabakulak (KKK) seroprevalansını belirlemek ve bunu etkileyen risk faktörlerini tanımlamaktır.

Bu çalışma, şubat 2006 ile şubat 2007 tarihleri arasında Sivas il merkezinde, yaşları 9-16 arası değişen 401 okul çağı çocuğu ile yapılmıştır. Bu çocukların 205 (% 51.1)'i erkek, 196 (%48.4)'sı kızdı. Her bir katılımcı için anket dolduruldu ve kızamık, kızamıkçık ve kabakulak için IgG antikor titresi kantitatif olarak Enzim-Linked İmmunosorbent Assay (ELİSA) yöntemi ile çalışıldı. 9-16 yaş grubu çocuklarda kızamık, kızamıkçık ve kabakulak seroprevalansı sırası ile %82.5, %85.5 ve %72.5 olarak bulundu.

Seroozitiflik ile yaş, cinsiyet, anne ve babanın eğitim durumu, sosyoekonomik durum, evde yaşayan kişi sayısı, konut tipi, kreşe gidip gitmeme durumu ve aile tipine göre bağışıklık durumu karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamsızdı.

Sonuç olarak, bu seroprevalans çalışması, kızamık, kızamıkçık ve kabakulak aşılarının rutin aşı takviminde yer alması gerektiğini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Aşı, KKK, Seroprevalans

3. SUMMARY

Determination of antibody levels against vaccine-preventable diseases is great of value to assess immunization programmes. The aim of this study was to determine the prevalence of age-specific measles, mumps and rubella (MMR) seroprevalence of population of adolescent in Sivas as well as the factors affecting the seroprevalence.

This cross-sectional population-based study was carried out on for hundred and one school children aged between 9-16 years during february 2006 and february 2007. There were 205 (51.1 %) boys and 196 (48.4%) girls. For each participant, a questionnaire was completed and measles, mumps, rubella-specific IgG antibodies were screened quantitatively by Enzim-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). The seroprevalence of measles, mumps and rubella in the 9-16 year-old children, was found to be 82.5 %, 72.5% and 85.5 % respectively.

No marked variation was found between seropositivity levels and age, sex, paternal education levels, socioekonomic level, number of siblings and previous history of having one to kindergarten.

In conclusion, this seroprevalence study seems to confirm MMR vaccination strategies have to be improved.

Keywords: MMR, Seroprevalence, Vaccine

KISALTMALAR

BCG	:	Bacillus Calmette Guanine
DBT	:	Difteri Boğmca Tetanoz
DNA	:	Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
ELİSA	:	Enzim-Linked İmmunosorbent Assay
HIV	:	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
Ig G	:	İmmünglobulin G
Ig M	:	İmmünglobulin M
ISG	:	İmmün Serum Globulin
İVİG	:	İntravenöz İmmün Globulin
KKK	:	Kızamık Kızamıkçık Kabakulak
KRS	:	Konjenital Kızamıkçık Sendromu
PCR	:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PFU	:	Plak Oluşturan Ünite
RNA	:	Ribonükleik Asit
SPSS	:	Statistical package for the social science
SSPE	:	Subakut Sklerozan Panensefalit

5.TABLO VE ŞEKİLLER

TABLO 1	: Ülkemizde Uygulanan Aşı Takvimi.....	5
TABLO 2	: Konjenital Kızamıkçık Sendromunun Önemli Klinik Bulguları.....	25
TABLO 3	: Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Yaş ve Cinsiyetlerine Göre Dağılımı.....	49
TABLO 4	: Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Anne ve Babalarının Öğrenim Durumu.....	49
TABLO 5	: Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Sosyoekonomik Durumu.....	50
TABLO 6	: Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Kreşe Gidip Gitmeme Durumu.....	50
TABLO 7	: Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Aile Tipi Dağılımı.....	50
TABLO 8	: Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Kızamıkçık Bağışıklık Durumu	51
TABLO 9	: Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Kızamık Bağışıklık Durumu.....	52
TABLO 10	: Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Kabakulak Bağışıklık Durumu	52
TABLO 11	: Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Yaşlara Göre Ig G Antikor Titreleri.....	53
TABLO 12	: Baba Öğrenim Durumuna Göre Kızamıkçık Bağışıklık Durumu	53
TABLO 13	: Baba Öğrenim Durumuna Göre Kızamık Bağışıklık Durumu.....	54
TABLO 14	: Baba Öğrenim Durumuna Göre Kabakulak Bağışıklık Durumu.....	54
TABLO 15	: Anne Öğrenim Durumuna Göre Kızamıkçık Bağışıklık Durumu.....	54
TABLO 16	: Anne Öğrenim Durumuna Göre Kızamık Bağışıklık Durumu.....	55
TABLO 17	: Anne Öğrenim Durumuna Göre Kabakulak Bağışıklık Durumu.....	55
TABLO 18	: Sosyoekonomik Duruma Göre Kızamıkçık Bağışıklık Durumu.....	56
TABLO 19	: Sosyoekonomik Duruma Göre Kızamık Bağışıklık Durumu.....	56
TABLO 20	: Sosyoekonomik Duruma Göre Kabakulak Bağışıklık Durumu.....	56
TABLO 21	: Konut Tipine Göre Kızamıkçık Bağışıklık Durumu.....	57
TABLO 22	: Konut Tipine Göre Kızamık Bağışıklık Durumu.....	57
TABLO 23	: Konut Tipine Göre Kabakulak Bağışıklık Durumu.....	57
TABLO 24	: Evde Yaşayan Kişi Sayısına Göre Kızamıkçık Bağışıklık Durumu.....	58
TABLO 25	: Evde Yaşayan Kişi Sayısına Göre Kızamık Bağışıklık Durumu.....	58
TABLO 26	: Evde Yaşayan Kişi Sayısına Göre Kabakulak Bağışıklık Durumu.....	58
TABLO 27	: Kreşe Gidip Gitmeme Durumuna Göre Kızamıkçık Bağışıklık Durumu.....	59
TABLO 28	: Kreşe Gidip Gitmeme Durumuna Göre Kızamık Bağışıklık Durumu.....	59
TABLO 29	: Kreşe Gidip Gitmeme Durumuna Göre Kabakulak Bağışıklık Durumu.....	59
TABLO 30	: Aile Tipine Göre Kızamıkçık Bağışıklık Durumu.....	60
TABLO 31	: Aile Tipine Göre Kızamık Bağışıklık Durumu.....	60
TABLO 32	: Aile Tipine Göre Kabakulak Bağışıklık Durumu.....	60

İÇİNDEKİLER

1. TEŞEKKÜR	III
2. ÖZET	IV
3. İNGİLİZCE ÖZET.....	V
4. KISALTMALAR	VI
5. TABLO VE ŞEKİLLER	VII
6. GİRİŞ VE AMAÇ	1
7. GENEL BİLGİLER	2
7.1 AŞILAMANIN TARİHİ.....	4
7.2 ÜLKEMİZDE UYGULANAN AŞI TAKVİMİ.....	5
7.3 KIZAMIK.....	6
7.4 KIZAMIKÇIK.....	21
7.5 KABAKULAK	34
8. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	47
9. BULGULAR.....	49
10. TARTIŞMA.....	61
11. SONUÇLAR.....	68
12. KAYNAKLAR.....	70
13. EKLER.....	82

6. GİRİŞ VE AMAÇ

Kızamık, kızamıkçık ve kabakulak hastalıkları çocukluk çağında ve ileri yaşlarda önemli sağlık problemlerine neden olduğundan, bu hastalıkların eradikasyonu için dünyada ve ülkemizde yeni görüşler ve aşılama stratejileri geliştirilmektedir. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünün 25.02.2008 6111 tarih 2008/14 sayılı genelgesi ile aşı takviminde yeni değişiklikler yapılmıştır (Tablo 1).

Bu çalışmanın amacı Sivas'ta yaşayan adolesan popülasyonun yaşa spesifik kızamık, kızamıkçık ve kabakulak seroprevalansını tanımlayarak hem ülkemizde yapılan benzer çalışmalar ve hem de diğer ülkelerdeki çalışmalarla karşılaştırmalar yapmaktır.

Böylece ülkemizde henüz rutin uygulamaya giren KKK aşısının gerekliliği tartışılacak ve daha sonra ki tarihlerde aşılınmış popülasyonda yapılacak benzer çalışmalarla KKK aşısının etkinliğinin değerlendirilmesine olanak sağlanacaktır.

Ayrıca adolesan popülasyonda kızamık, kızamıkçık, ve kabakulak'a karşı bağışıklık durumu hakkında aileler bilgilendirilecek ve yaş, cinsiyet, sosyoekonomik düzey, evde yaşayan kişi sayısı, kreşe gidip gitmeme durumu gibi bazı faktörlerin bağışıklık durumunun etkileyip etkilemediği değerlendirilecektir.

Kızamıkçık enfeksiyonu çocukluk çağının hafif seyirli viral bir enfeksiyonu dur, ancak Konjenital Kızamıkçık Sendromu (KRS)'na yol açabilmesi nedeni ile özel bir önem taşımaktadır. Kızamıkçık gebelik döneminde geçirilirse düşük doğum ağırlığı, prematürite, ve bir dizi konjenital anomaliye (katarakt, konjenital kalp hastalığı, sağırılık vb.) neden olabilir. Buna ek olarak inutero enfekte olan bazı çocuklar doğumdan sonra aylarca virüsü yaymaya devam edebilir. Bu yüzden kızamıkçık bağışıklama programının asıl amacı KRS'nun önlenmesidir (1). Biz bu çalışma ile daha önce aşılınmamış adolesan kız çocuklarının aşı programına alınıp alınmaması konusunu tartışacağız.

7. GENEL BİLGİLER

Bulaşıcı hastalıklara karşı aşılama her çocuğun hakkıdır. Çocukların aşılması maliyet yararlılık oranı en düşük olan koruyucu hekimlik uygulamasıdır (2).

Aşı konusu günümüz tıbbında ve tıp tarihinde en önemli konuların başında gelmektedir. Aşılamanın önemi "aşılama bir hekimin insan sağlığına yapabileceği en büyük katkıdır" şeklinde özetlenebilir. Bunun nedeni başka hiçbir tıbbi veya cerrahi yöntemle mümkün olmayan, "bir hastalığın ortadan kaldırılmasının" aşı ile gerçekleştirilebilir olmasıdır (3). Nitekim geçtiğimiz yüzyıllarda yüzbinlerce insanın ölümüne neden olan çiçek hastalığı aşılama sayesinde artık sadece tarih sayfalarında yer almaktadır. Eradike edilen bu hastalığın aşısı da uygulamadan kaldırılmıştır. Eradikasyon hedefi konulan ikinci hastalık olan poliomiyelitte de bu noktaya çok yaklaşılmış durumdadır. Avrupa bölgesinin son vahşi virüsa bağlı poliomiyelit vakası 1998 yılının Kasım ayında Ağrı ilinde saptanmış, yürütülen aşı kampanyaları sonucu ülkemiz 2002 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından poliodan arındırılmış ülke sertifikasını almıştır. Dünyada sadece birkaç coğrafi bölgede kalan vakaların da kısa sürede ortadan kalkacağını hesaplayan DSÖ, 2012 yılında polio aşısını da uygulamadan kaldırmayı hedeflemektedir. Kızamık için de tüm dünyada yoğun bir eliminasyon programı yürütülmektedir ve vaka sayıları son yıllarda dramatik bir şekilde azalmaktadır. Üstelik bu aşılama çalışmaları enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan antimikrobik ilaçlarla kıyaslandığında çok düşük maliyetlerle gerçekleşmektedir (3).

Bağışıklama hizmetleri, bebekleri, çocukları ya da erişkin bireyleri enfeksiyona yakalanma riskinin en yüksek olduğu dönemden önce aşılayarak,

bu hastalıklara yakalanmalarını önlemek amacı ile yürütülen önemli bir temel sağlık hizmetidir. Aşılama çalışmaları, özellikle bebek ölümlerinin azaltılmasında önemli yer tutar. DSÖ'ne göre, dünyada gelişmekte olan ülkelerde bebek ölümlerinin 1/5'i aşı ile önlenebilir hastalıklardan meydana gelmektedir. Aşı ile korunabilir hastalıklardan ölümlerin engellenmesi amacıyla DSÖ tarafından Genelleştirilmiş Bağışıklama Programı geliştirilmiş ve 1981 yılından itibaren ülkemizde de uygulanılmaya başlanılmıştır (4).

Her ülkenin rutin aşılama programı o ülke için özeldir ve diğer ülkelerden farklıdır. Ülkelerin rutin aşı programlarının aşıyla ve korunulması hedeflenen hastalıkla ilgili özellikler dikkate alınarak planlanması gerekir. Hastalığın sıklığı, komplikasyonları, mortalitesi ve maliyeti; aşının etkinliği, uygulama kolaylığı, saklama ve ulaşım olanakları o aşının rutin program içerisine alınması lehinde; hastalığın tedavi olanağının olması, etkin diğer korunma yollarının bulunması, aşının maliyeti ve yan etkileri ise aleyhinde olan faktörlerdir (3). Bunlar dikkate alınarak ülkemiz için de bir rutin aşılama takvimi geliştirilmiştir (Tablo 1). İki Eylül 2005 tarihinde yapılan Sağlık Bakanlığı Bağışıklama Danışma Kurulu 'nda bu şemada önemli değişiklikler yapılmıştır. Dokuzuncu ayda kızamık aşısı kaldırılarak 12'nci aya kızamık-kabakulak-kızamıkçık (KKK) aşısı konmuş; 2,4,6 ve 18-24'üncü aylarda Hib aşısı eklenmiş, ilköğretim sekizinci sınıfa ek hepatit B aşısı konmuştur. 25-02-2008 tarihinde aşı takvimi yeniden gözden geçirildi (Tablo 1).

7.1. Aşılamanın Tarihi

Aşılamanın tarihçesine bakacak olursak, 7.yüzyılda Hintli Budistler yılan zehiri içerek, yılan sokmasına karşı bağışık (toksoid tip) olmayı denemişlerdir. Çin'de 10.yüzyılda çiçek hastalığından korunmak için çiçek hastalığını hafif geçiren olguların püstülünden alınan materyali, hastalık geçirmemiş kişilerin derisini çizerek enfekte etmişler ve böylece bu kişileri bağışık hale getirmişlerdir (variolyasyon). 1716 yılında İngiltere'nin İstanbul'da görevli büyük elçisinin eşi Lady Montagu memleketine yazdığı detaylı mektuplarda İstanbulda Türklerin uyguladığı variolyasyon pratiğini anlatmış ve uygulanmasını sağlamıştır (5). Çiçek hastalığında mortalite % 25 civarında iken variolyasyon'dan sonra komplikasyon ölümleri %4 civarına düşmüştür. Çiçek aşısını geliştiren ve ilk bilimsel yayını yapan Edward Jenner 1798 yılında çiçek aşısı çalışmalarını yayınlamıştır (5). Bu yayından 87 yıl sonra Louis Pasteur 1885'de kuduz aşısını keşfetmiştir. 1896'da tifo ve kolera aşıları, onlardan 1 yıl sonra da veba aşısı keşfedilmiştir. 20.Yüzyılın ilk yarısında Difteri, Boğmaca, Tetanoz, Tüberküloz (BCG), Sarıhumma, İnfluenza ve Riketsiya aşıları keşfedilmiştir (5).

7.2 Ülkemizde Uygulanan Çocukluk Çağı Aşı Takvimi

Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünün 25.02.2008 6111 tarih 2008/14 sayılı, “Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi” ile aşı takviminde değişiklik yapıldı. Yapılan bu değişikliklerle birlikte aşı takviminin son hali Tablo 1 ‘de verilmiştir.

Tablo 1: Ülkemizde Uygulanan Çocukluk Çağı Aşı Takvimi

	<i>Doğumda</i>	<i>1. ayın Sonu</i>	<i>2. ayın Sonu</i>	<i>4. ayın Sonu</i>	<i>6. ayın Sonu</i>	<i>12. ay</i>	<i>18-24 ay</i>	<i>İlköğretim 1. sınıf</i>	<i>İlköğretim 8. sınıf</i>
Hep B	I	II			III				
BCG			I						
DaBT-İPA-Hib			I	II	III		R		
KKK						I		R	
OPA					v		v	v	
Td								v	v

Hep B: Hepatit B aşısı

BCG: Bacille Calmette-Guerin aşısı

DaBT-İPA-Hib: Difteri, aselüler Bogmaca, Tetanoz, İnaktif Polio, Hemofilus influenza tip b aşısı (Beşli Karma aşısı)

KKK: Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak aşısı

OPA: Oral Polio aşısı

Td: Eriskin Tipi Difteri-Tetanoz aşısı

R: Rapel (Pekistirme)

7.3 KIZAMIK

Kızamığın yazılı tarihi 10. yüzyılda yaşamış Ebu Bekir olarak da bilinen Fars'lı doktor Razi'nin yazılarına kadar uzanmaktadır (5). Ancak 7. yüzyıl kadar eski bir dönemde Yahudi doktor EI Yehudi (7) gibi bazı hekimler hastalığı tanımaktaydı.

Rubeola ve morbilli ilk kez orta çağda kullanılan tanımlayıcı latince sözcüklerdir. Morbilli "hastalık" anlamına gelen ve sadece bubonlu veba için kullanılan morbus'un kısaltılmışıdır; morbili minör bir hastalığı ifade eder. İngilizce "measles" kelimesi muhtemelen latince deri döküntüleri ve yaralar nedeniyle acı çeken zavallı anlamındaki miser sözcüğünün kısaltması olan mesel (misellus'un ingilizce'ye uyarlanmış bir formu) kelimesinden türetilmiştir (5).

Akut olguların infekte materyalini kullanan Goldberger ve Anderson (8) 1911'de insanlardan maymunlara kızamık enfeksiyonunu bulaştırarak kızamık hastalığından sorumlu bir maddeyi veya enfeksiyöz etkeni açıkça göstermiştir. Bu bulgu kızamık virüsüne ilişkin izolasyon ve kültür teknolojilerinin keşfinden öncesine aitti. Enders ve Peebles (9) 1954'de insan ve maymun böbrek dokularından kızamık virüsünü başarıyla izole ettiler. Virüsün civciv embriyolarına adaptasyonu ve civciv embriyosu doku kültürlerinin oluşturulması aşının geliştirilme ve 1963'de ruhsatlandırılmasına giden yolu açmıştır (5).

7.3.1. ETYOLOJİ

Kızamık virüsü yuvarlak, segmentler içermeyen, tek sarmallı, negatif-kodlama özelliğine sahip 120-250 nm çapında bir RNA virüsüdür. Paramyxoviridae ailesinin Morbillivirus cinsinin bir üyesidir. (1) Altı yapısal proteini vardır. Üçü [fosfoprotein (P), büyük protein (L) ve nükleoprotein (N)] RNA ile kompleks meydana getirerek nükleokapsidi oluşturur. Diğer üçü [füzyon proteini (F), hemaglütinin proteini (H) ve matriks proteini (M)] kılıf ile kompleks oluşturur. F ve H proteinleri virüsün konak hücre membranına füzyonundan sorumlu olup viral penetrasyon ve hemolizi sağlamaktadır. Viryonlar yakın bir tarihte tanımlanmış hücresel reseptör CD46'ya bağlanarak hücre içine penetre olur, membranla füzyona uğrar ve nükleokapsidi sitoplazma içine salar. Viral replikasyon yaklaşık 24 saat sürer. Viral proteinler ve RNA'nın sentezinden sonra hücre membranından infeksiyöz viral parçacıklar tomurcuklanır (1).

Klinik örneklerden izole edilen kızamık virüsünü kültürde üretmek zordur. Primer insan fetüsü veya infant böbreği veya primer maymun böbrek hücrelerinin de kullanılabilmesine rağmen en iyi ipek maymunu B95a lenfosit hücre dizisinden izole edilir (5).

7.3.2 PATOGENEZ VE PATOLOJİ

Normal konakta kızamık virüsüyle karşılaşma ile daha sonraki akut hastalık arasındaki olay dizisi kapsamlı biçimde incelenmiş, tanımlanmış ve gözden geçirilmiştir (10). Bu bilgiler maymun ve insanlardan elde edilen verilere dayanmaktadır. İlk önce nazofarenksin solunum epitelinde ve olasılıkla konjunktivalarda lokalize enfeksiyon mevcuttur ve bölgesel lenfatiklere yayılır. Spesifik olarak virüsle karşılaşmadan 2-3 gün sonra virüsün inokülasyon bölgesinde ve ayrıca bölgesel ve uzak retiküendotelyal dokuda çoğalmasıyla

birlikte primer viremi mevcuttur. Virüs ile karşılaşmadan 5-7 gün sonra 4-7 gün süren ve deri, konjunktivalar, solunum yolu ve başka uzak organlarda enfeksiyon ve daha fazla replikasyona yol açan yoğun bir sekonder viremi mevcuttur (11). Kan ve infekte dokularda virüs miktarı, virüs ile karşılaşmadan 11-14 gün sonra maksimuma ulaşır ve daha sonraki 2-3 gün boyunca hızla düşer. Karakteristik döküntüler olasılıkla bir aşırı duyarlılık reaksiyonunun belirtisidir ve hücre aracılı bağışıklık sisteminin baskılandığı kişilerde görülmeyebilir (5).

Kızamık enfeksiyonunun patogenezi immünizasyon yoluyla korunmanın, nazofarenkste lokalize veya nazofarenksten yayılan inhibe edici bir replikasyon veya inkübasyon döneminde oluşan vireminin inhibisyonu ile sağlanabildiğini göstermektedir. İlk yaklaşım lokal sekretuvar IgA antikorunun veya transüdata IgG'nin varlığını gerektirmektedir (12). İkinci yaklaşım virüsü nötralize etmek için dolaşımda aktif veya pasif yolla edinilmiş antikorun varlığını gerektirmektedir. İnfeksiyon sadece antikor verilerek önlenebilirse de, hücresel bağışıklık indüksiyon da gerekebilir. Primer agamaglobulinemili çocuklar, bağışıklık sistemi normal olan çocuklara göre daha şiddetli kızamık enfeksiyonları geçirmezler ve enfeksiyondan sonra her iki grupta da uzun süreli bağışıklık gelişir. Bu gözlemler kızamığı önlemede tek başına hücre aracılı bağışıklığın yeterli olduğunu göstermektedir (1,5).

Etken ile tekrar karşılaşıldığında primer vireminin engellenmesinin gerekli ve hatta mümkün olup olmadığı bilinmemektedir, ancak sekonder vireminin önlenmesi gerektiği açıktır. Gerçekte, bağışıklık sistemini tekrar uyarmak ve anamnestik tipte bir antikor yanıtı oluşturmak için başlangıçta

kısıtlı bir replikasyon ve dolaşımında az miktarda viral antijenin varlığı gerekebilir (5).

7.3.3 KLİNİK BULGULAR

Klasik Klinik Seyir;

Kızamığın ilk semptomları havayolu veya damlacıklar aracılığıyla virüs ile karşılaşmayı izleyen 10-12 günlük inkübasyon döneminden sonra görülür. İnfeksiyon parenteral karşılaşmadan sonra ortaya çıkarsa inkübasyon dönemi 2-4 gün kısalmıştır (7). Bağışıklık baskılanmış kişilerde inkübasyon dönemi daha uzun olabilir (13). Prodromal evre ateş, kırıklık, konjunktivit, koriza ve trakeobronşitin (öksürük olarak kendini gösteren) başlamasıyla ortaya çıkar ve 2-4 gün sürer. Bu semptom kompleksi herhangi bir üst solunum yolu enfeksiyonunda görülen ile benzerdir. Sonraki 4 gün içinde vücut ısısı artarak 40.0 °C'ye kadar yükselebilir. Döküntüler başlamadan 1-2 gün önce yanak mukozası üzerinde kızamık için patognomonik olan “Koplik Lekeleri” ortaya çıkar ve bu lekeler döküntülerin başlamasından 1-2 gün sonra da gözlenebilir (1,5). Döküntü virüsle karşılaşmadan genellikle 14 gün sonra ortaya çıkan, eritemli makülopapüler erüpsiyon şeklindedir ve 3-4 gün içinde baştan (yüz, alın, saç hattı, kulaklar ve boynun üst kısmı) gövdeye ve ekstremitelere yayılır. Egzantem en çok yüzde ve vücudun üst bölümlerinde belirgindir ve başlangıçta üzerine bastırılınca beyazlaşır. Sonraki 3-4 gün içinde döküntü ortaya çıkış sırasına göre soluklaşır ve beyazlaşmayan kahverengimsi bir görünüm alır (5).

İnkübasyon döneminin sonlarına doğru ve döküntülerin erken evrelerinde virüs hem nazofarinks hem de kandan izole edilebilir (14).

Döküntülerin ortaya çıkışından 4-7 gün sonrası gibi geç bir dönemde idrardan virüs izole edilmiş olmasına rağmen viremi genellikle antikorların ortaya çıkmasına paralel olarak döküntülerin başlamasından 2-3 gün sonra kaybolur (5). Kızamıklı kişilerin döküntülerin ortaya çıkmasından 2-4 gün önce ile 4 gün sonrasına kadar enfeksiyöz oldukları kabul edilir. Kızamık virüsü enfeksiyonu bağışıklık sisteminde eşzamanlı olarak aktivasyona ve supresyona yol açar (15). Kızamık hastalığı sırasında salınan sitokinlerin ölçümü viral klirens için önemli olan CD8+ T hücrelerinin ve optimal antikor üretimini sağlayan tip 2 CD4+ T hücrelerinin aktivasyonunu düşündürmektedir (16). Enfeksiyon sonrasında iyileşme serum ve salgılarda antikorların üretimi ve hücre sel bağışıklığın oluşmasıyla ilişkilidir (16). Daha sonra virüs ile karşılaşıldığında antikorların artışıyla birlikte sublinik bir enfeksiyon oluşabilmesine karşın doğal enfeksiyondan sonra oluşan bağışıklığın yaşam boyu sürdüğüne inanılmaktadır (5).

Klinik Varyantlar:

Tipik kızamık seyri antikorların varlığıyla değiştirilebilir (7). Bu durum anneden plasenta yoluyla antikorlar alan infantta veya hastalığı yok etmek veya hafifletmek amacıyla karşılaşmadan sonra immünglobulin verilmiş bireylerde söz konusudur (1,5). Bazı kişilerde sublinik enfeksiyon gelişmesine rağmen, çoğunda kalıcı bağışıklık sağlayan kısa süreli, hafif derecede bir hastalık gelişir. Ancak bağışıklık tam değilse ikinci bir klinik kızamık hastalığı oluşabilir (17). Tipik veya modifiye olmuş kızamık hastalığı, doğal enfeksiyon (18) veya aşılama dan sonra tekrar ortaya çıkan enfeksiyonu nadiren izleyebilir. Schaffner ve ark. (19) 8 yıl önce kızamık hastalığı geçirdiği kaydedilen 16 yaşındaki bir kızda tipik ancak hafif bir kızamık olgusunu bildirmişlerdir. Bu hastada

döküntülerin ikinci gününde hemaglutinasyonu inhibe eden antikor titresi 1 :200, 23 gün ve 6 ay sonra ise sırasıyla 1 :600 ve 1 :320 düzeyindeydi. Antikorların hızla ortaya çıkışı, ulaşılan yüksek titreler ve örneklerin hiçbirinde Ig M antikorunun bulunmaması sekonder immün yanıtı akla getirmiştir. İnfeksiyondan sonra oluşan bağışıklığı inceleyen bildirimlerin antikor tayinini esas almalarına rağmen, bağışıklık büyük ölçüde T lenfositlerin belleğine ve işlevlerine dayanır (5).

Bağışıklığı bozulmuş konakta kızamık enfeksiyonu uzun süreli, şiddetli ve sıklıkla ölümcüldür (20). Bu kişilerde enfeksiyon döküntü olmadan da oluşabilir. Hastalığın şiddetinin esas olarak hücresele bağışıklığın bozulmasına bağlı olduğuna inanılmaktadır (21). Özellikle akut progresif ensefalit (inklüzyon cismi ensefaliti) ve karakteristik dev hücreli pnömoni ciddi komplikasyonlardır (Hecht pnömonisi) (1,5). İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) hastalığı olan kişilerde kızamık hastalığının daha şiddetli olduğu saptanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde olgu ölüm oranlarının HIV ile infekte çocuklarda % 50 kadar yüksek düzeyde olduğu bildirilmiştir (22).

Vahşi tip virüs ile karşılaşmadan sonra gecikmiş şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişme riski taşıyan ve ölü kızamık virüsü aşısı uygulanan bireylerin bazılarında atipik bir kızamık varyantı oluşmuştur. Atipik kızamık olan hastalarda kızamık virüsü F proteinine karşı antikor oluşmamış ve kızamık antijenine karşı abartılı hücresele yanıtlar oluşmuştur (23). Virüs ile karşılaşma hücresele ve humoral bağışıklık arasında, dolaşımda aşırı derecede yüksek kızamık virüsüne spesifik antikorların üretimiyle karakterize dengesiz bir yanıtı yol açmıştır. Bir veya iki haftalık bir inkübasyon dönemini yüksek ateş, baş ağrısı, abdominal ağrı, miyalji ve öksürüğü içeren bir prodromal evre

izlemiştir. Sonraki 2-3 günde ekstremitelerde merkeze doğru yayılan olağandışı döküntüler ortaya çıkmıştır (1,5).

7.3.4 KOMPLİKASYONLAR

Kızamık enfeksiyonuyla ilişkili komplikasyonlar pek çok değerlendirme ve gözden geçirmenin konusu olmuştur. Endüstrileşmiş ülkelerde en çok bildirilen kızamık hastalığına ilişkin komplikasyonlar otitis media (% 7-9), pnömoni (% 1-6), diyare (% 6), postinfeksiyöz ensefalit (1/1000-2000 kızamık olgusu), subakut sklerozan panensefalit (SSPE) (1/100.000 olgu) ve ölümdür (1000 olguda 1.0 -3.0) (5). Ateş, döküntüler başladıktan 1-2 gün sonra düşmezse komplikasyonların varolduğu düşünülebilir. İnfantlarda ve yetişkinlerde ciddi komplikasyonların riski yüksektir (7). Ölümlerin yaklaşık % 60'ından sorumlu olan pnömoni genç hastalarda daha yaygındır. Akut ensefalit ise yetişkinlerde daha sık ortaya çıkar (24). Pnömoni, primer viral pnömoni (Hecht pnömonisi) veya en çok stafilokoklar, pnömokoklar ve Haemophilus influenzae'nin neden olduğu bakteriyel süperenfeksiyon şeklinde oluşabilir (5). Diğer tanımlanmış komplikasyonlar trombositopeni, larengotrakeobronşit, stomatit, hepatit, apandisit ve ileokolit, perikardit ve miyokardit, glomerülonefrit, hipokalsemi ve Stevens-Johnson sendromunu içermektedir (5). Uzun süreden beri kızamık enfeksiyonunun tüberkülozu alevlendirdiği veya aktive ettiği varsayılmış olmasına rağmen artık kesinlikle böyle bir olasılık söz konusu değildir (25).

Kızamık enfeksiyonu gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklarda yıkıcı bir seyir izler ve mortalite oranları %5-15 gibi yüksek bir düzeyde olabilir (7).

Deri döküntüleri yaygın ve sıklıkla hemorajiktir (kara kızamık). Belirgin deskuamasyon bıraktıktan sonra iyileşirler. Mukozanın inflamasyonu stomatit ve diyareye neden olur. Akut enfeksiyondan sonra uzun süre devam edebilen ve mevcut kötü beslenme koşullarını daha da ağırlaştırır diyare yaygın bir ölüm nedenidir (26). Mediastinal ve subkutan amfizem, keratit , kornea ülserasyonu ve ekstremitte gangrenleri nadir değildir. A vitamini eksikliğiyle birlikte keratit yüksek insidanslı körlüğe yol açar (27). Sıklıkla stafilokoklardan kaynaklanan sekonder bakteriyel enfeksiyonlar püstüller, furonküller, pnömoni, osteomyelit ve başka piyojenik komplikasyonlara yol açar (5).

SSPE defektif bir kızamık virüsünün neden olduğu inatçı enfeksiyondan kaynaklanan nadir dejeneratif bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır (28). Antijen saptama analizleri, elektron mikroskopisi, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve in situ RNA hibridizasyonu kullanılarak hastalıktan etkilenen beyin dokusunda etken saptanmıştır. Ruhsal ve motor bozukluk semptom ve bulguları kızamık enfeksiyonundan ortalama 7 yıl sonra başlar. Hastalarda ilerleyici kişilik değişiklikleri oluşur, miyoklonik konvülsiyonlar ve motor yetersizlikler gelişir ve hastalar komaya girerek ölürlür. Ortalama olarak belirtiler 9 yaşında ortaya çıkar. Kadınlara göre erkeklerde daha sık görülür (2-4:1) (1,5). SSPE hastalarının serum ve beyin omurilik sıvılarında yüksek titrede kızamığa spesifik antikorlar bulunur. Hastalıklı beyin dokusundan izole edilen kızamık virüslerinde normal replikasyon ve konak membranından tomurcuklanmayı engelleyen mütasyonlar vardır; bu tip mütasyonlar virüsün M, H veya F genlerinde oluşabilir (28). Kızamık enfeksiyonunun bir komplikasyonu olarak SSPE'nin oluşma sıklığı yaklaşık 1/100.000 olgu düzeyindedir (5).

İngiltere'deki bir araştırmacı ekibi kızamık veya kızamık aşısı ile karşılaşma ve sonradan Crohn hastalığı veya ülseratif kolit gelişmesi arasında bir ilişkiyi öne sürmüştür (29). Bu araştırmacılar kızamık virüsüyle veya kızamık aşısı virüsüyle oluşan enfeksiyonun gastrointestinal kanalda inatçı enfeksiyona yol açarak yaşamın ileri dönemlerinde Crohn hastalığına neden olabildiği sonucuna varmışlardır. Ancak güncel kanıtlar kızamık veya kızamık aşısı ile daha sonra Crohn hastalığı gelişmesi arasında nedensel bir ilişkiyi desteklememektedir (5).

Annedeki kızamık enfeksiyonunun konjenital anomaliler ile ilişkili olduğuna dair ikna edici kanıtlar olmamasına rağmen gebelik sırasında oluşan enfeksiyon yüksek bir düşük ve prematürite riskiyle ilişkilidir (30). İntrauterin karşılaşmadan sonra yenidoğanda klinik hastalık kısa süreli bir inkübasyon dönemine sahiptir ve hafif-şiddetli derecelerde görülebilir (5).

7.3.5 TANI

İki-dört gün süren öksürük, koriza, konjunktivit ve fotofobiyle karakterize bir prodromal dönemden sonra akut eritematöz döküntüler ve ateş belirtileri gösteren çocuklarda kızamıktan kuşkulanılmalıdır. Güncel deneyimler klinik kızamığın diğer ateşli döküntülü hastalık nedenlerinden ayırt edilmesinin, özellikle kızamık hastalığı insidansının düşük olduğu bölgelerde zor olabildiğini ortaya koymaktadır. Kızamık tanısını destekleyen klinik özellikler karakteristik Koplik lekelerinin varlığı, 2-4 gün süren ve giderek şiddetlenen prodromal semptomlar, döküntülerin baştan gövdeye ve ekstremitelere yayılması ve döküntülerin ortaya çıkışından kısa bir süre sonra ateşin düşmesini içerir (1,5). Epidemiyolojik amaçlara uygun şekilde klinik kızamık olgusu 3 gün veya daha uzun süre devam eden deri döküntüleri,

(ölçülürse) 38.4°C (101°F) üstü ateş, konjunktivit veya koriza şeklinde tanımlanır (31). Tanı koymak için en azından 3 gün devam eden deri döküntüsü kriterinin varlığı gerektiğinden bu tanımlama klinik tanı amacıyla kısıtlı bir kullanım alanına sahiptir. Bu klinik tanımlamaya birçok başka hastalık da dahil edilebilir. Dünyanın bazı bölgelerinde epidemiyolojik amaçlar için "3 gün süren döküntüler" tanımını içermeyen daha az spesifik bir klinik tanımlama kullanılmaktadır. Kızamığın nadir görüldüğü durumlarda tanıyı doğrulamak için laboratuvar testlerine gerek vardır (5).

Kızamık tanısı koymak için virüsün izolasyonu, klinik materyalin direkt sitolojik incelemeleri veya virüs antijeninin gösterilmesi gibi yöntemler kullanılabilmesine rağmen, en sık kullanılan yöntem kızamık enfeksiyonuna spesifik IgM antikorunun tayinidir. Akut enfeksiyon ve nekahet arasındaki döneme ait serum örneklerinde kızamık antikorlarında artış da tanısal değer taşır ancak iki kan örneğinin alınmasını gerektirir. İdrar, kan ve nazofarenks mukusunda kızamık virüsü RNA'sını tanımlamak için PCR kullanılabilir (31). Kızamık bir RNA virüsü olduğundan PCR analizinden önce RNA'nın DNA üzerine aktarılması (transkripsiyon) gerekir; bu da kızamık tanısının DNA virüslerinin saptanmasıyla karşılaştırıldığında daha az duyarlı olmasına neden olur (5).

Primer akut enfeksiyonda, genellikle döküntülerin ortaya çıkışından sonraki birkaç gün içinde serumda antikorlar belirir, yaklaşık 5 haftada maksimuma ulaşır ve daha sonra biraz düşerek yaşam boyu varlığını sürdürür (1,5).

Başlangıçta hem IgG hem de IgM antikorları oluşur. Ancak enfeksiyon başladıktan çok sonra IgG antikorları saptanabilir. IgM antikorları ise 6-8 hafta sonra nadiren saptanabilir. Serum ve salgılarda IgA antikorları da oluşur (1).

Virüs ile tekrar karşılaşma genellikle IgG antikorunun hızla yükselmesiyle birlikte karakteristik bir anamnestik yanıtı indükler. Mevcut serolojik analizlerden bazıları kullanıldığında tekrar karşılaşma sonrasında IgM saptanamayabilir. Tekrar karşılaşmadan sonra IgM saptanırsa, IgM/IgG oranı daha önce virüs ile karşılaşmamış kişiye göre daha düşük düzeyde olacaktır (1,5).

7.3.6 BAĞIŞIKLAMA

7.3.6 a Pasif Bağışıklama Yoluyla Korunma

Immunglobulinler:

Antikor uygulamasının dezavantajı yalnızca geçici (yaklaşık 3-4 hafta) bir bağışıklık sağlamasıdır. Ancak belirli koşullarda kızamık hastalığına karşı hızlı ve görece güvenilir bir korunma arzu edilir. Bu koşullar 1 yaşından küçük çocukların, gebe kadınların, bağışıklığı bozulmuş kişilerin ve canlı virüs aşısı ile aşılınması kontrendike olan duyarlı kişilerin hastalık ile karşılaşmasını içermektedir. Bu öneriler bir kızamık olgusu ile bilinen karşılaşmadan sonraki 6 gün içinde 0.05-0,5 mL/kg dozlarda verilen immünglobülinin daha sonraki hastalığı modifiye etme veya önlemede etkili olduğunu gösteren çalışmalar sonucu ortaya atılmıştır (32).

Güncel öneriler hastalık ile karşılaşmadan sonraki 6 gün içinde intramüsküler yolla 0.25 mL/kg doz da immünglobülin verilmesi yönündedir(33). Bağışıklığı bozulmuş kişilerde doz 0.50 mL/kg'ye yükseltilmelidir. Olguların tümünde maksimum doz 15 mL düzeyindedir. Hasta en azından 12 aylıksa ve aşı kontrendike değilse aktif hastalık yokluğunda verilen doza göre 5-6 ay sonra aşı uygulanmalıdır (33).

Intravenöz immünglobulin (IVIG) kullanılabilir ancak, çeşitli IVIG preparatlarını üreten firmaların yayınladıkları bilgiler bu ürünlerin değişik

titrelerde kızamık antikoları içerdiklerini ancak tüm preparatların immünglobülin için kullanılan özdeş standarda göre minimal bir titreye sahip olduğunu göstermektedir (5).

7.3.6 b Aktif Bağışıklama Yoluyla Korunma (Aşı)

Ennders ve Peebles'in 1954'de kızamık virüsünü doku kültürlerinde izole etmesi ve çoğaltmasının ardından aşı hızla geliştirilmiş, test edilmiş ve ruhsatlandırılmıştır. Virüsün izole edildiği gençten adını alan Edmonston suşu tüm dünyada pek çok aşının geliştirilmesi amacıyla kullanılmıştır (34).

Çoğu Edmonston suşundan türevlenmiş, pek çok kez zayıflatılmış aşılar geliştirilmiştir ve bunlar tüm dünyada aktif olarak kullanılmaktadır (5).

Kızamık aşısı, kullanım tarihinin sonuna doğru en azından 1000 medyan doku kültürü infeksiyöz dozu (TCID₅₀) içermelidir. Bu doz 0.5 mL içinde uygulanır. Önerilen uygulama yolu subkutan enjeksiyondur. intramüsküler uygulamaya ilişkin sınırlı veri bulunmasına rağmen bu yol da subkutan aşılamaya kadar etkili gibi görünmektedir (35).

Güvenirlilik ve immünojenite verileri, kızamık antijeni ile kızamıkçık ve kabakulak antijenlerinin kombine edilmesinin hem güvenilir hem de etkili olduğunu göstermektedir (36).

Kızamık aşısı sonrası serokonversiyon %95-%98 arasındadır (1,5).

Canlı kızamık virüsü aşısı çeşitli immünizan ajanlarla örneğin sarıhumma aşısı, poliovirüs aşısı, difteri ve tetanoz toksoidleri ve pertussis aşısı, meningokok aşısı, hepatit B aşısıyla birlikte veya eşzamanlı olarak uygulandığında başarılı sonuçlar alınmıştır (37,38).

Kızamık aşısı rutin çocukluk çağı bağışıklama programının bir parçası olarak kızamıkçık ve kabakulak aşısıyla birlikte kombine aşı (KKK) şeklinde uygulanmaktadır. Çalışmalar bu üç antijenin kombinasyonunun, virüs suşundan bağımsız olarak her bir aşıyla ayrı ayrı gözlemlenen yüksek serokonversiyon oranları oluşturduğunu ve üç antijenin tümüne duyarlı kişilerde reaksiyon riskinde hiçbir artış olmadığını göstermiştir (39).

Aşılamanın Yan etkileri

Pek çok kez zayıflatılmış aşuların kullanımıyla kızamık aşısına bağlı reaksiyonların insidansı büyük ölçüde düşmüşse de, aşılananların yaklaşık %5-15'inde 39.4°C veya daha yüksek ateş oluşmaktadır. Ateş genellikle aşılanmadan sonraki 7.-12. günler arasında ortaya çıkmakta ve yaklaşık 1-2 gün sürmektedir. Doğal kızamık hastalığındaki ateşin aksine aşıya bağlı ateş genellikle rahatsız edici değildir. Ancak aşılananların bir kısmında febril nöbetleri tetikleyebilir (40). Aşılananların yaklaşık %5'inde döküntüler oluşur. Döküntüler aşılandıktan 7-10 gün sonra başlar ve yaklaşık 2 gün sürer (5).

Sinir sistemini tutan ensefalit ve ensefalopati, Gullian-Barre sendromu, Reye sendromu, okülomotor paralizi, optik nörit, retinopati, işitme kaybı ve serebellar ataksi gibi istenmeyen olaylar bildirilmiştir (41). Artralji veya artrit, allerjik fenomenler ve trombositopeni gibi başka reaksiyonlar da bildirilmiştir(42). Deri ve yumuşak dokuları tutan reaksiyonlar da kaydedilmiştir. Bu olayların gerçekten aşılanmayla mı ilişkili olduğu yoksa tesadüfi mi olduğunu belirlemek genellikle zordur (5).

Aşı için kontrendikasyonlar:

Genellikle yüksek ateş, immünsüpresyon, gebelik, neomisine karşı anafilaksi öyküsü varsa veya yakın zamanda immünglobülin veya başka kan ürünleri verilmişse aşılama kontrendikedir (5).

Aşının İmmünglobülin ve Diğer Kan Ürünleri ile Verilmesi

Pasif yolla edinilen antikorlar aşı serokonversiyonunu engelleyebildiğinden aşılama immünglobülin ve diğer kan ürünlerinin (verilen kan ürününün dozuna bağlı olmak üzere) verilmesinden 3-11 ay sonraya ertelenmelidir. Ayrıca, mümkünse immünglobulin almadan en azından 2 ay önce aşı uygulanmış olmalıdır (1,5).

7.3.7 EPİDEMİYOLOJİ

Bir immünizasyon programının yokluğunda kızamık yaygın, yüksek derecede bulaşıcı, belli bir popülasyonda adolesan çağa gelene kadar hemen hemen herkesi etkileyen mevsimsel bir hastalıktır (7).

Kızamık esas olarak büyük, solunum yolu damlacıklarıyla insandan insana bulaşır ancak aerosolize damlacık çekirdekleri şeklinde hava yoluyla da bulaşmaktadır. Prodrom döneminde maksimal derecede bulaşıcıdır. Duyarlı ev içi temaslarda sekonder atak oranları yüksek düzeyde olup %90 veya üstüne çıkabilir (44). Döküntü belirmeden önce ve belirdikten sonra virüs atıldığından sekonder eviçi olgularda egzantem indeks olgudan ortalama 14-15 gün sonra (aralık: 7-18 gün) ortaya çıkmaktadır. Primer enfeksiyonların neredeyse tümünün (anneden gelen antikor veya parenteral immünglobülinle modifiye edilenler dışında) klinik belirti verdiği düşünülmektedir. Virüs ile karşılaşan bağışık kişilerden asemptomatik bulaşma gösterilmemiştir (7).

Kızamık virüsü o kadar bulaşıcıdır ki, duyarlılık oranı düşük popülasyonlarda bile görece yüksek sayıda duyarlı insan bir araya toplandığında kızamık virüsünün toplumda dolaşıma girmesi beklenebilir (7). Çoğu aşılanmış olan lise ve üniversite öğrencilerinde oluşan salgınlar virüsün geri kalan az sayıda duyarlı kişileri de etkileme becerisini göstermektedir (45-46).

Halk Sağlığı Sorunu Olarak Anlamı:

Dünyanın bazı bölgelerinde kızamık hastalığının kaydadeğer biçimde kontrol altına alınmış olmasına rağmen kızamık hala çocuklarda aşıyla önlenemez ölümlerin önde gelen nedenidir (5). Kızamık gelişmekte olan ülkelerde diyare, solunum yolu hastalığı ve körlük olgularının çoğundan da sorumludur (47). Tüm yaş gruplarında ölüm nedenini önem derecesine göre sıralayan bir çalışmada kızamık sekizinci sırada yer aldı ve 1990'da dünya çapında 1.100.000 ve 1996'da 1 milyon ölümden sorumlu oldu (48).

Aşılamanın Epidemiyolojik Sonuçları :

Kızamık aşısı uygulamasının hedefi, hastalığı ve kızamığa bağlı ölümü engellemektir (49). Aşılama bireyin kızamık hastalığı riskini azaltmaktadır ancak kızamık virüsü ortamda dolaştığı sürece aşılanmamış kişiler ve aşılandıktan sonra koruyucu bağışıklık gelişmemiş kişiler kızamığa yakalanmaktadır. Tek bir kızamık aşısı dozuyla yüksek kapsamlı bir aşı uygulaması kızamık insidansını düşürecek ve "balayı" adı verilen bir dönemin başlamasına yol açacaktır. Bu dönem boyunca aşılanmamış veya aşılandıktan sonra koruyucu bir bağışıklık gelişmemiş duyarlı kişilerin sayısı artacaktır.

Sonuçta duyarlı kişilerin sayısı kritik eşiği aştığında esas olarak ileri yaştaki kişilerde olmak üzere kızamık salgınları oluşur. Pek çok ülke tek dozlu kızamık aşısı takvimleri kullanmış ve süregelen salgınlar nedeniyle çoklu-doz stratejilerine geçmişlerdir. Belli aralıklarla kitlesel aşılama kampanyalarına dayanan stratejiler dahil olmak üzere çoklu-doz stratejileri duyarlı kişilerin çoğalmasını önleyerek salgınları engellemeye çalışmaktadır. Bu programların nihai hedefi ve nihai mücadelesi tüm kızamık olgularını önlemektir (1,5).

7.4 KIZAMIKÇIK

Kızamıkçık, keşfedildiği 18. yüzyılın son dönemleri, birdenbire önemli hale geldiği 1941 yılı ve artık kontrol edildiği 1980 ve 1990'lı yıllar boyunca aşı geliştirilmesi ve uygulanması ile yakından ilişkili ilginç bir öyküye sahiptir. Hastalığı diğer döküntülerden ayıran ilk araştırmacıların Alman olmalarından dolayı; İngilizce'de yaygın olarak German Measles olarak adlandırılmaktadır. 1841 'de bir İngiliz hekim Hindistan' daki bir erkekler okulunda salgın tanımlamış ve Latince'de "küçük kırmızı" anlamına gelen kızamıkçık terimini kullanmıştır (50).

Yirminci yüzyıl boyunca kızamıkçık pek dikkat çekmemiştir. Ancak 1941 yılında Avustralya' lı bir oftalmolog olan Mc Alister Gregg (51), maternal kızamıkçığa bağlı gelişen konjenital kataraktla ilişkili bir rapor yayınlamıştır. Kendisine olağan sayının üzerinde kataraktlı bebek getirildiğini fark eden Gregg incelemelerini derinleştirmiş ve annelerin 1940 Avustralya salgınına isabet eden gebelik dönemlerinde enfeksiyonu geçirme öyküleri olduğunu ortaya koymuştur (50).

Gregg'in orijinal bildirimini, kızamıkçığın konjenital kataraktın yanısıra kalp hastalığı ve sağırlıktaki rolünü doğrulayan Avustralya'lı, İsveç'li, Amerika'lı ve İngiliz epidemiyolojist ve teratolojistlerin bildirimleri izlemiştir. Böylece karakteristik konjenital kızamıkçık triadı ortaya konmuştur (1,50).

Virüs ilk kez 1962'de izole edilmiş, 1965 ve 1967 yılları arasında, birkaç zayıflatılmış kızamıkçık suşu geliştirilmiş; ardından klinik çalışmalara geçilmiştir (52). 1969-1970 yıllarında kızamıkçık aşısı klinik kullanıma girmiş, 1970'in sonlarından bu yana da aşılar kızamıkçık ve konjenital kızamıkçık sendromu'nun epidemiyolojisini belirleyen önemli bir etken olmuştur (50).

7.4.1 ETYOLOJİ

Kızamıkçık ajanı, togavirüs ailesine ait RNA genomu taşıyan kübik, orta büyüklükte (70 nm), lipid zarflı bir virüsdür. Rubelia virüsünün DNA genomu infeksiyözdür ve komplementary DNA kopyaları bunun transkripsiyonunu kolaylaştırır (53). Kızamıkçık virüsünün sadece 1 serotipi vardır. Virüs izolasyonu genellikle Afrika yeşil maymun böbrek hücre kültüründe yapılmaktadır. Kızamıkçık virüsünün özellikle kuş kaynaklı kırmızı kan hücrelerini hemaglutine etmesi tanıda son derece önemlidir. Viral hemaglutinin, hemaglutinasyon inhibisyon antikorlarının ölçülmesinde antijen olarak kullanılır. Çok sayıda test yapılmasını mümkün kılan başka serolojik incelemeler de kullanıma girmiş durumdadır. Bunların başlıcaları, lateks aglutinasyon, indirekt hemaglutinasyon, ELISA ve floresan inhibisyon testleridir. Gelişmekte olan ülkelerde tükürükte antikor aranması kolay uygulanan bir yöntemdir (54-55).

PATOGENEZ VE PATOLOJİ

Kızamıkçık patogenezi, immunolojik süreci etkileyebilen iki noktada ortaya çıkmaktadır. Bunlardan ilki, virüsün ilk olarak çoğaldığı ve buradan lokal lenf düğümlerine yayıldığı bölge olan nazofarinkstir. Geçirilmiş enfeksiyon ya da aşılama ile uyarılan nazofarinksteki sekretuvar IgA, mukozal çoğalmayı engelleyebilmektedir. ikinci nokta, inkubasyon döneminin ilk haftasında başlar; bu dönemde aktif ya da pasif olarak kazanılmış antikorların varlığı ile viremi engellenebilmektedir (6,50).

Gebe bir kadındaki viremi süresince, virüs plasentayı infekte edebilir. plasental çoğalma fetal enfeksiyona öncülük etmektedir; virüs buradan fetal dolaşıma girer ve fetal organları infekte eder. İn vitro çalışmalar, insan embriyonik hücrelerinin virüse duyarlı olduğunu ve kronik enfeksiyon geliştiğini göstermiştir. Aynı fenomende in vivo da oluşabilmektedir. infekte hücrelerin bölünmesi uyarıldığında; hem deneysel olarak in vitro hem de embriyolojik gelişim durumunda in vivo koşullarda mitoz inhibe olmaktadır. Mitozdaki bu inhibisyon çözünebilir protein inhibitör veya apoptozisin uyarılması aracılığı ile olmaktadır. Böylece organogenezis kesintiye uğramaktadır. Lens, kohlea ve beyin gibi bazı organlarda virüsün neden olduğu hasar daha fazladır. Bu zararın düzeyinin sitopatoloji kadar vaskülit ve iskemi ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir; ancak gerçek hala bilinmemektedir (56).

7.4.3 KLİNİK BULGULAR

7.4.3 a Edinsel Kızamıkçık

Kızamıkçığın inkubasyon periyodu 14-21 gündür; çoğu hastada temastan 14-17 gün sonra döküntü çıkmaktadır (57). Temastan sonraki ilk hafta süresince semptom yoktur. ikinci haftada, özellikle oksipital ve

postauricular olmak üzere lenfadenopati dikkati çekebilmektedir. Bu haftada virüs kültürü yapıldığında nazofarinkste kızamıkçık virüsü gösterilmektedir. Virüsün kanda bulunduğu 2. haftanın sonunda düşük derecede ateş, ($< 39^{\circ}\text{C}$), halsizlik ve hafif konjunktiviti içeren prodromal bir tablo olabilmektedir. Eğer hala gelişmemişse, muhtemelen lenfadenopati ortaya çıkmaktadır. Inkubasyon periyodunun sonunda yüz ve boyunda makülopapüler eritematöz döküntüler görülmektedir. Bazen zor fark edilecek kadar az olan döküntü sıcak duş ve banyodan sonra belirginleşmektedir. Bir günden üç güne kadar geçen bir sürede döküntü aşağıya doğru yayılmakta ve bir yandan da solmaya başlamaktadır. Farinks ve idrarda virüs atılımı 1-2 hafta daha sürebilmektedir; fakat viremi döküntünün başlaması ile sonlanmaktadır (58).

Edinsel kızamıkçık iyi huylu bir hastalık olarak düşünülmeyle birlikte, erişkinlerde artrit ve artraljiye sık rastlanır, kızamıkçık enfeksiyonunu izleyen kronik artrit de bildirilmiştir (59). Daha az rastlanan komplikasyonlar olan trombositopeni ve ensefalit ise ölümcül olabilmektedir. Altıbin vakada bir görülen ensefalit, postinfeksiyöz tiptedir; fakat varolan sınırlı sayıda patolojik veri demiyelinizasyona ait çok az kanıt sunmaktadır (60). Bir Japon salgınında, ensefalit insidansı 1600 vakada bir olmuştur (61). Ayrıca ilerleyici kızamıkçık panensefalitinin nadir ve geç bir sendromu olarak Guillain-Barre Sendromu da bildirilmiştir (62).

7.4.3.b Konjenital Kızamıkçık

Kızamıkçık, fetal ineksiyöz patolojiler içinde ilk tanınanıdır. Fetusun bütün organları etkilendiğinden, KRS'nin uzun bir anomali listesi olması şaşırtıcı değildir. Hem organogenezisi kesintiye uğratması ile sonuçlanan

teratojenik hem de karaciğer ve dalak gibi organları tutan inflamatuvar etkileri söz konusudur (Tablo 2) (62).

TABLO 2: Konjenital kızamıkçık Sendromunun Önemli Klinik Bulguları (62)

-
- | | |
|------------------------------------|-------------------------------|
| • Katarakt | • Zeka geriliği |
| • Retinit | • Otizm |
| • Mikroftalmi | • intrauterin büyüme geriliği |
| • Glokom | • Hepatosplenomegali |
| • Kohlear sağırılık | • Trombositopenik purpura |
| • Santral işitme kaybı | • İnterstisyel pnömoni |
| • Patent ductus arteriosus | • Diabet |
| • Periferik pulmoner arter darlığı | • Hipotirodizm |
| • Mikrosefali | • Ensefalit |
-

Gebelik süresince enfeksiyonu geçirme zamanı fetal sonuçla ilgili olarak son derece önemlidir. Erken enfeksiyon ciddi göz hasarı ile sonuçlanmaya eğilimli iken; gebeliğin ikinci yarısının sonlarında geçirilen enfeksiyon sağırlıkla sonuçlanmaktadır. Gebeliğin ilk 12 haftasının annedeki kızamıkçık enfeksiyonu için en tehlikeli zaman olduğu çok açıktır. Fetal hastalık insidansı sonraki 4 hafta boyunca azalmaktadır; 16-20. haftalarda komplikasyon olarak sadece tek bir sağırılık bildirilmiştir. Döllenme öncesi kızamıkçık nadiren fetal enfeksiyon ile sonuçlanmaktadır; fakat döküntülerin son menstruasyondan sonraki 12 gün içinde olmasının risk taşıdığı gösterilmiştir (63).

Fetal kızamıkçık insidansına yönelik çalışmaların çoğunda annedeki kızamıkçık enfeksiyonuna klinik olarak tanı konmaktadır. Eğer sadece virolojik olarak doğrulanmış maternal kızamıkçık enfeksiyonu dikkate alınırsa, gebeliğin ilk trimestrinde fetusa geçiş oranı %80'in üzerinde bulunmaktadır (64). Ayrıca diabet ve tiroiditi de içeren çeşitli otoimmün sendromlar

konjenital kızamıkçık enfeksiyonunun geç komplikasyonları olarak ortaya çıkmaktadır (65).

7.4.4 TANI

Laboratuar destek olmadan, sadece klinik ile tanı kesin olarak konulamaz. Prodrom dönemi boyunca ve döküntüden sonraki iki hafta süresince kan ve nazofarinksten virüs izole edilebilmektedir. Virüs izolasyonunda genellikle Afrika yeşil maymun böbrek hücreleri kullanılır. Doku kültüründe virüsün çoğalmasının yavaş olması nedeniyle serolojik tanı yöntemleri tanıda daha çok kullanılmaktadır (50). Polimeraz zincir reaksiyonu kızamıkçık RNA'sının tanısına yönelik olacak şekilde düzenlenmiştir. Bu yöntemin özgül ve duyarlı olduğu görülmüş; özellikle de fetustaki kızamıkçık enfeksiyonunun prenatal tanısında yararlı bulunmuştur (66). Serolojik tanı akut ve nekahat dönemi örnekleri arasında 4 kat titre artışının gösterilmesi veya akut örnekte Ig M antikorlarının saptanması ile konulmaktadır (50).

Katarakt, sağırılık ve kalp hastalığı birlikteliğinin ortaya konması KRS tanısına götürmektedir. Bununla birlikte izole anomaliler ve halk sağlığı açısından tanı, laboratuarda doğrulanmalıdır. İnfanttaki KRS'nun tanısı, virüs izolasyonu, IgM antikorlarının gösterilmesi veya hala varlığını sürdürüyorsa anneden pasif olarak geçen maternal antikorların saptanması ile konulabilmektedir (50). Biopsi, otopsi veya katarakt çıkarılması gibi cerrahi işlemlerle elde edilen dokulardan virüs izole edilebilir; fakat daha çok nazofaringeal sürüntü, idrar örneği veya BOS örnekleri kullanılmaktadır. Doğumda bu kaynakların en az birinde virüs pozitifdir; yaşamın ilk yılı boyunca kademeli olarak azalarak negatifleşir. Ağır vakalarda, virüs salınımı

birkaç yıl sürebilmektedir. IgM antikorları doğumdan sonraki bir yıl boyunca bulunmaktadır. IgG'nin devamlılığı KRS'lu bebeklerin %95'inde 6 aydan daha fazla sürebilmektedir. Bir bebekte 6 aydan daha uzun süren seropozitif sonuçlar alınıyorsa KRS olabileceği için kızamıkçık aşısı yapılmaz (6,50).

7.4.5 BAĞIŞIKLAMA

7.4.5.a.Pasif Bağışıklama Yoluyla Korunma

Immunglobulinler:

Çoğu erişkin kızamıkçık geçirmiş olduğundan, normal immun serum globulin (ISG) kızamıkçık antikorları içermektedir. Immunglobulinlerde hemaglutinasyon inhibisyon testi ile 1:16 titrede kızamıkçık antikoru olduğu gösterilmiştir (67). Aşı geliştirilmeden önce, kızamıkçık ile karşılaşan gebelere fetal enfeksiyonu önlemesi umuduyla sıklıkla ISG verilmekteydi. Bu uygulamanın sonuçları net olmamakla birlikte, 20-30 mL gibi yüksek dozlarda verildiğinde aşık semptomlar ve viremi önlenebilmiştir (68). Deneysel çalışmalar pasif antikorların klinik kızamıkçık önleyici etkisi olduğunu doğrulamıştır; fakat pratik uygulamada birçok durumda gama globulin konjenital fetal anomalileri önleyememiştir (68). KRS hastalarında yapılan bir çalışmada, annelerin %6'sının temastan sonra gama globulin alma öyküsü olduğu belirtilmiştir. ISG'nin tam bir etkinliği yokmuş gibi görünmektedir (50). ISG'nin tek gerçek endikasyonu; seronegatif bir kadının kanıtlanmış enfeksiyonu olan birisiyle teması olması durumudur. Temastan sonra 1 haftadan az bir zaman geçmişse ilk serum örneği alınarak yüksek dozda (20 mL) ISG IM olarak verilebilir. Ig M antikorlarını aramak ve Ig G artışını görmek için, 3 ve 4. haftalarda nekahat örnekleri alınmalıdır. Temas olan kadında döküntü olmaması, vireminin ve fetal enfeksiyonun önlendiği anlamına gel-

memektedir. Yeni IV gama globulinler yüksek konsantrasyonda kızamıkçık antikorları içermemektedir (67).

Yüksek titrede globulinle yapılmış deneysel bir çalışmada daha iyi sonuçlar vermiş olmakla birlikte; günümüzde hiperimmun gama globulin üretimi yapılmamakta ve ticari olarak da bulunmamaktadır (50).

7.4.5.b Aktif Bağışıklama Yoluyla Korunma

Kızamıkçığa karşı "bir alt ünitesi inaktive" aşı üretilmiştir, bununla birlikte inaktive aşının bebekleri koruyabildiği şüphelidir; erişkin kadınların immunizasyonunda yararlı olabilmektedir (50).

Bir çok canlı aşı suşu üretilmiş olmakla birlikte Japonya hariç tüm dünyada en çok kullanılan aşı RA 27/3 'tür. Bu aşı uygun immunojenisitesi, reenfeksiyona direnci sağlaması ve düşük yan etki oranı nedeniyle yaygın kabul görmüştür. Bunun sonucunda da bugün elde olan bilgilerin çoğu RA 27/3 suşu ile ilgili olmuştur (69).

Dozaj ve Veriliş Yolu

RA 27/3 aşı dozu olarak en az 1000 plak oluşturan ünite (PFÜ) virüs cilt altı olarak verilmektedir. Ancak < 3 PFU gibi küçük cilt altı dozlarda bile immunojeniktir. İntranazal verildiğinde de immunojenik olması, diğer kızamıkçık aşı suşlarında gösterilemeyen, RA 27/3' e özgü bir özelliktir (70). İntranazal verilmesinin immun yanıtın kalitesi açısından avantaj sağladığını destekleyen çalışmalar mevcuttur. Ancak yeterli düzeyde immunizasyon oluşturmak için gereken intranazal doz 10.000 PFU gibi yüksek bir dozdur. Daha düşük dozlar (özellikle çocuklarda) sıklıkla yetersiz yanıtla sonuçlanmaktadır (71).

Kızamık ve Kabakulak ile Kombinasyon

Kızamıkçık aşılması çoğu kez kızamık ve kabakulağı da içeren üçlü aşı olarak yapılmaktadır (KKK). Üçlü aşının bir parçası olan kızamıkçık aşısına yanıt, tek olarak yapılan kızamıkçık aşısındaki yanıtla aynı düzeydedir (36).

Aşının Dayanıklılığı

Kızamıkçık aşısı -70°C veya -20°C 'de dondurulmaya karşı çok dayanıklıdır. Virüsün canlılığı ve gücü en az 5 yıl sürmektedir. Oda ısısında 3 ay sonra, 37°C 'de 3 haftada etkinliğini önemli oranda kaybeder. Virüs sulandırıldıktan sonra dayanıksızdır ve 8 saat içinde kullanılmalıdır (50).

Aşılamanın sonuçları

Aşılama hem Ig M ve Ig G sınıfı antikorları hem de hücrel immun yanıtı uyarmaktadır. Beklendiği üzere aşılama, doğal enfeksiyonda olduğu gibi Ig M sınıfı antikorların erken dönemde üretilmeleri izler. Bu antikorlar aşılamadan sonra 1. ayda en yüksek değerlerine ulaşır ve 1 aydan fazla devam ederler (72).

Kızamıkçık aşısı ile oluşan immun yanıt doğal enfeksiyon sonrası olana kalite olarak benzer; ancak daha düşük kantitededir. Canlı virüs, viremi ve faringeal salgılanma oluşturur; ancak ikisi de düşük düzeydedir ve bulaştırıcı değildir. Aşılama, Ig G ve Ig M antikor yanıtı izler. Doğal enfeksiyon, re-enfeksiyondan korunmada önemli olan nazal salgısal antikor oluşturur, RA 27/3 aşısı da aynı özelliklerdedir (6,50).

Yapılan çalışmalar kızamıkçık aşısının %90-97 oranlarında koruyucu olduğunu göstermiştir (73). Bununla birlikte; aşıların ve doğal bağışık bireylerin reenfeksiyonu süresince klinik kızamıkçık dokümanete edilmiştir (74).

Bundan başka, nisbeten seyrek görülmesine rağmen gebelikteki maternal reenfeksiyon konjenital kızamıkçık ile sonuçlanmaktadır (75), bu oran %5in altındadır, oysa primer enfeksiyonda bu oran en az %80'dir (50).

Tüm bebeklerin aşılması KRS'yi muhtemelen 30-40 yılda; bütün kız öğrencilerin aşılması 10-20 yılda; erişkin kadınların aşılması (eğer tümü immunize olursa) ise hemen eradike edecektir (50).

Kombine Aşılama

Daha önce değinildiği gibi; kızamıkçık aşısı okul öncesi çocuklarına yapıldığında bu hemen daima KKK aşısı olarak kızamık ve kabakulak aşlarıyla kombinasyon şeklinde olmaktadır. Komponentlerinden bir ya da ikisine bağımsızlık olması KKK uygulanmasına kontrendikasyon oluşturmamaktadır ve bazı yazarlar aşılama programlarında KKK'yi özellikle tercih etmektedir. Kızamıkçık ya da KKK aşısı, difteri ve tetanoz toksoidleri ve boğmaca aşısı; haemophilus influenzae aşısı; inaktive polio aşısı; hepatit B aşısı; oral polio aşısı ve suçiçeği aşısı ile aynı zamanda (fakat ayrı ayrı) verilebilmektedir (50).

Aşının Yan Etkileri

1991 yılında kızamıkçık aşısının 4 olası yan etkisi hakkında bir komite raporu yayınladı: Akut artrit, kronik artrit, nöropati ve trombositopeni (76).

Artrit ve Artralji: Kanada'da yan etkilere ilişkin bir derlemede, 100.000'de 0.3'ü artrit veya artralji olmak üzere, 100.000 doza karşılık 28.7 reaksiyon oranı bildirilmiştir (77). Artrit, en azından erişkinlerde kızamıkçığın bir komponentidir; aşılamanın da en önemli yan etkisidir. RA 27/3 çocuklarda nadiren reaksiyonlara neden olmakta; fakat erişkinlerin yaklaşık %25'inde geçici eklem semptomları ortaya çıkmaktadır (50). Eklem inflamasyonunun mekanizması, snovial dokunun virüsle direkt inflamasyonu şeklindedir.

Laboratuar çalışmaları kızamıkçık RNA'sı ve kızamıkçık peptidlerinin otoimmunitiyi uyurabileceğini düşündürmüştür (78-79).

Eklem reaksiyonları yüksek Ig G veya uzamış Ig M yanıtı ile ilişkili değildir (50). Tingle ve arkadaşları (80) RA 27/3 ile aşılama ya da doğal enfeksiyon sonrası artriti olanlarda yürütülen prospektif bir çalışmanın verilerini sunmuşlardır. Akut artrit insidansı, hastalık grubunda %52 ve aşılanlarda % 14 bulunmuştur. Hastalık geçiren kadınların %30'unda; aşılanların %5'inde tekrarlayan artropati gelişmiştir (50).

Diğer Yan Etkiler: Aşılanalarda bazen döküntü, lenfadenopati, ateş, boğaz ağrısı ve baş ağrısının olduğu hafif kızamıkçık ortaya çıkmaktadır. Bu yan etkilerin insidansı yaşa bağlı olarak çok değişmektedir; bebeklerde neredeyse hiç görülmezken; kadınların neredeyse %50'sinde ortaya çıkmaktadır (50).

Aşılanmanın Komplikasyonları

RA 27/3 ile aşılama sonrası çok az ciddi olay bildirilmiştir (81). Polinöropati doğal enfeksiyonun bir parçasıdır ve kızamıkçık aşılmasının sık rastlanmayan komplikasyonlarından birisidir. Karpal tünel sendromu ve Horner Sendromu da görülebilmektedir. Nöropatili çocuklar motor ve duyu sinir iletiminde bozulma göstermektedir (50). Biri HPV-77, diğeri belirlenemeyen bir aşı ile aşılanan iki kişide optik nörit bildirilmiştir (82), iki olguda transvers miyelit ve RA 27/3, Cendehill ve belirlenemeyen bir aşı ile aşılanan üç olguda diffüz miyelit rapor edilmiştir. RA 27/3 içeren KKK ile aşılanan 4 olguda transvers miyelit gelişmiştir. Yine RA 27/3 ile aşılama sonrası fasiyal

paresteziler ortaya çıkmıştır (83). HPV-77 DEV kullanımı sonrası 2 Guillan-Barre Sendromu bildirilmiş; fakat etyolojik ilişki doğrulanamamıştır. Kızamıkçık aşılmasını izleyen hafif bir orşit tablosu da mevcuttur (50).

Ayrıca kronik trombositopeninin KKK aşısı sonrası alevlendiği rapor edilmiştir (84). İmmunizasyon Öneri Komitesi; KKK aşısı sonrası trombositopenik purpura gelişen çocuklarda tekrar aşılamaı önermemektedir; fakat risk-yarar dengesi gözetilmelidir (85-86).

Kızamıkçık aşısının, tüberkulin reaksiyonu ve Candida'ya karşı hücrel immunité, fitohemaglutinin yanıtları ve supresör T hücrelerinin artışııı içeren nonspesifik hücrel immunitéyi geçici olarak baskıladığı bildirilmiştir. KKK aşısı ile aşılana çocuklardaki çift kör bir çalışmada, artropati insidansı % 1 bulunmuş; diğer reaksiyonlara ait çok az delil saptanmıştır (50).

Aşılamanın Kontrendikasyonları

Genel Kontrendikasyonlar (87)

Kızamıkçık aşısı, ateşli ya da ateşsiz hafif solunum yolu enfeksiyonu geçirenlere yapılabilir. Konjenital immun yetersizlikleri olanlar hiçbir zaman canlı virüs aşısı olmamalıdır; fakat bu hastaları korumak amacıyla ailelerine kızamıkçık, kızamık ve kabakulak aşıları yapılmalıdır. Sistemik immunsupresan ilaç alanlarda 3 ay bekléyerek aşı uygulanmalıdır. Kısa süreli (2 haftadan az) kortikosteroid tedavisi kızamıkçık aşısı yapılmasına kontrendikasyon oluşturmamaktadır. HIV ile enfekte çocuklara KKK aşısının içinde olarak kızamıkçık aşısı yapılmalıdır.

Neomisinle anaflaktik reaksiyon geçirmiş olanlara bu antibiyotiği içeren kızamıkçık aşısı uygulanmamalıdır.

Ig G almadan önceki 2 hafta içinde ya da Ig G aldıktan sonraki 3 ayda aşılama önerilmemektedir.

Gebelik, kızamıkçık aşılması için kontrendikasyon olmaya devam etmektedir. Aşılama kadınlar 3 ay süreyle gebeliğe karşı önlem almalıdır.

KRS'li çocuklar, seronegatif olsalar bile parenteral kızamıkçık aşısına muhtemelen yanıt vermeyecektir. RA 27/3 ile intranazal aşılanabilirler; fakat bu çocukların aşılanmalarına ilişkin bir öneri yoktur (87).

7.4.6 EPiDEMiYOLOJi

7.4.6 a Edinsel Enfeksiyon

Birçok farklı ülkede yürütülen serolojik sürveyansın sonuçlarına göre kızamıkçık tüm dünyada yaygın bir enfeksiyondur. İnfeksiyonun ortaya çıkma yaşı bölgeden bölgeye değişmektedir. Çocukluk çağındaki enfeksiyonların çoğu asemptomatik olduğundan fark edilmez ve tanı almaz (50).

Kızamıkçık esas olarak virüsün nazofarinkste yerleşmesi ile solunum yollarından bulaşmaktadır. Diğer birçok enfeksiyonda olduğu gibi bazı kızamıkçık hastaları da solunum yolu salgıları ile çok miktarda virüs çıkarır ve bunlar çok infeksiyöz olan "yayıncılar"dır. Gelişmekte olan ülkelerde kızamıkçık epidemiyolojisinde kızamıkçık antikorlarının seroprevalansından yararlanılmaktadır. Nüfus yoğunluğunun fazla olduğu yerler dışında seroprevalansta görülen büyük farklılıklar kızamıkçığın sporadik epidemiler yaptığını düşündürmektedir (50).

7.4.6. b Konjenital Enfeksiyon

KRS'nin epidemiyolojisine yönelik bilgilerin çoğu İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nden bildirilmiştir. 1963-1964 kızamıkçık salgınında en az 30.000 bebek intrauterin kızamıkçıkdan zarar görmüştür; insidans 10.000

gebelerde 100'dür. Philadelphia'da da gebelerin % 1 'i gibi yüksek bir orandadır (88). KRS oranı 10 000 de 4-8 gibi yüksek oranlarda iken ABD'de aşının ilk lisans aldığı 1970 tarihten sonra, oran devamlı azalarak 10.000 gebelerde 0.001 gibi çok düşük değerlere inmiştir (89). KRS'nin İngiltere'deki epidemiyolojisi ABD'dekine benzemektedir; aşı öncesi dönemde 10.000 doğumda yaklaşık 4.6 oranındadır (90).

KRS ile ilgili olarak dünya çapındaki verilerin bir derlemesinde, gelişmekte olan ülkelerde 1000 canlı doğumda 0.6-2.2 oranında bulunmuştur; bu oranlar gelişmekte olan ülkelerdeki aşılama öncesi oranlara benzemektedir (91).

Halk sağlığı açısından önemine bakılacak olursa ekonomik yükün bir tek KRS'li çocuk için 221.660 \$, epideminin toplam maliyetinin 1.5 milyar \$ olduğu tahmin edilmiştir (50).

7.5 KABAKULAK

İlk kez Hipokrat M.Ö. 5. yüzyılda kabakulak hastalığının klinik tablosunu tanımlamıştır. Johnson ve Goodpasture, 1932 yılında dönüm noktası niteliğindeki bir çalışmalarında kabakulak hastalığının etyolojik etkeninin bir virüs olduğunu tanımlamışlardır. İlk kez Habel ve Enders 1945'de gelişmekte olan civciv embriyosu içinde kabakulak virüsünün kültürünü gerçekleştirdiler. Civciv embriyosu ve doku kültüründe kabakulak virüsünün çoğalması inaktive edilmiş ve canlı virüs aşılarının geliştirilmesine olanak tanımıştır. 1946 yılında deneysel yolla geliştirilen bir inaktif aşı 1951'de insanlarda test edilmiştir. İlk canlı zayıflatılmış kabakulak virüsü aşıları 1960'larda eski Sovyetler Birliği ve Amerika Birleşik Devletleri'nde geliştirilmiştir (50).

7.5.1 ETYOLOJİ

Kabakulak virüsü Paramyxoviridae ailesinden Rubulavirus cinsinin bir üyesidir. Bu aile Newcastle hastalığı virüsü, insan parainfluenza virüsü tip 2, 4a ve 4b, simian virüsü tip 5'i içermektedir. Bu virüs, yedi geni kodlayan 15.384 nükleotid içeren, kapsüllü, negatif RNA sarmallı bir virüstür (6,93).

Monoklonal antikorlar bulunmadan önce kabakulak virüsleri arasında herhangi bir antijenik farklılık gösterilememiştir. Monoklonal antikorları kullanan araştırmacılar kabakulak virüsünün yapısal proteinlerini birbirlerinden ayırt ederek çeşitli antijenik farklılıkları göstermiştir (94). Nötralize edici aktivitede suşa spesifik farklılıkların tanımlanmış olmasına rağmen bu farklılıkların enfeksiyon veya aşılardan sonra diğer suşlara karşı duyarlılığa yol açmada yetersiz olduğu düşünülmektedir. Ancak semptomatik kabakulak virüs reenfeksiyonları bildirilmiştir (95).

Kabakulak virüsü genomunun farklı segmentlerinin nükleotid dizi analizi benzerliklerine göre kabakulak aşısı suşları ve dolaşımdaki vahşi-tip suşların gruplandırılmasına olanak tanımıştır (92).

7.5.2 PATOGENEZ VE PATOLOJİ

Kabakulak sıklıkla organ (özellikle tükürük bezleri) tutulumuna yol açan vireminin eşlik ettiği bir solunum yolu enfeksiyonu olarak kabul edilir. Kabakulak virüsü tükürük ve idrar içinde uzun süre kaldığından enfeksiyon muhtemelen üst solunum yollarını infekte eden büyük damlacıklarla bulaşır. infekte bireylerin yaklaşık üçte biri tükürük bezi veya başka bir organ tutulumu göstermez. Atipik solunum yolu hastalığı olan bireylerden kabakulak virüsü

izole edilmiş olduğundan, pek çok enfeksiyonun solunum yolu ötesine geçmediği sonucuna varılabilir. Viremi inkübasyon döneminin sonuna doğru oluşur ve parotit oluşana kadar 12-25 gün (genellikle 16-18 gün) geçer (5). En sık görüleni enfeksiyonların üçte ikisinde oluşan, parotis veya başka tükürük bezlerinin tutulumudur. En sık görülen ikinci hastalık parotit yokluğunda da oluşabilen menenjit (92). Merkezi sinir sistemi tutulumunun insidansı konusunda yargıda bulunmak zordur. Rutin olarak lomber ponksiyon yapılırsa enfeksiyonların yarısında meninkslerde inflamasyon saptanacaktır. Ancak tanı yalnızca klinik menenjit bulgularına dayanırsa olguların yalnızca % 0.5-15.0'inde merkezi sinir sisteminin etkilendiği düşünülür (96).

Her durumda beyin omurilik sıvısından virüsün izolasyonu menenjitin bir viremi komplikasyonu olduğunu doğrular ve kabakulağa bağlı nefrit, orşit, ooforit, pankreatit, mastit, tiroidit, artrit ve sağırlığa yol açan endolenfatik enfeksiyonları da açıklar (92).

Gebe bir kadında enfeksiyon sırasında oluşan viremi plasenta ve fetüsten kabakulak virüsünün izole edildiğine ilişkin bildirimleri açıklamaktadır (92). Virüs ile karşılaşmadan sonra kabakulağı önlemede immünglobulin uygulaması genellikle yetersiz kaldığından hücrel bağışıklık korunmada muhtemelen rol oynamaktadır. Bununla birlikte inaktive edilmiş kabakulak virüsü aşısının büyük ancak geçici etkinliği antikorların en önemli korunma yöntemi olduğunu düşündürmektedir. Kabakulak virüsü suşları arasındaki antijenik farkların küçük çaplı olmasına rağmen semptomatik reenfeksiyon bildirilmiştir (95). Genellikle antikor düzeylerinde asemptomatik yükselmelere ancak bazen de hafif hastalığa yol açan reenfeksiyonlar da sık görülebilir (92).

7.5.3 KLİNİK BULGULAR

Kabakulak hastalığının klasik semptomu tek veya daha çok çift taraflı olabilen ve virüs ile karşılaşmadan ortalama 16-18 gün sonra gelişen parotittir. Parotitten birkaç gün önce ateş, baş ağrısı, kırıklık, miyalji ve anoreksi gibi nonspesifik semptomlar ortaya çıkar. Kesitsel çalışmalardan elde edilen veriler, kabakulak virüsü enfeksiyonlarının %15-20'sinin tipik akut parotite yol açtığını göstermektedir; bazı çalışmalarda enfeksiyonların %40-50'si nonspesifik veya primer solunum yolu semptomlarıyla ilişkilendirilmiştir (97). Özellikle 5 yaşından küçük çocuklarda kabakulak alt solunum yolu enfeksiyonu şeklinde ortaya çıkabilir. Çocuklara göre yetişkinlerde asemptomatik enfeksiyon daha sık oluşabilir ve büyük çocuklara kıyasla 2-9 yaş arası çocuklarda parotit daha sık görülebilir. Kabakulak virüs enfeksiyonunun ciddi komplikasyonları parotit kanıtı olmaksızın da meydana gelebilir. Ateş genellikle 1-6 gün sürmesine rağmen parotis bezinin şişliği 10 gün veya daha uzun sürebilir. İş veya okul günü kaybı ortalama 7 gündür (92,97-98).

7.5.4 KOMPLİKASYONLAR

Çocuklara göre yetişkinlerde bazı parotit komplikasyonlarının daha yüksek oranlarda olduğu bilinmektedir (97). Kabakulak gelişen postpubertal erkeklerin %38 kadarında orşit oluşabilir (99). Kabakulağa bağlı orşiti olan erkeklerin %30 kadarında çift taraflı testis tutulumuna rağmen kısırlık nadiren oluşmaktadır. Kabakulak orşitinden sonra testis kanseri riskinde artış bildirilmiştir (100). Olguların %4'ünde genellikle hafif derecede pankreatit oluşabilir. Diabetes mellitus ile kabakulağın ilişkisi öne sürülmekle birlikte henüz kanıtlanamamıştır (92).

Hem popülasyona dayalı hem de geniş çaplı salgınlar sırasında yürütülen çalışmalarda klinik olguların %4-6'sında merkezi sinir sistemi tutulumu bildirilmiştir (97). Kabakulak meningoensefaliti olan hastaların yarısında parotis bezi tutulumuna ilişkin kanıtlar yoktur (101).

Kabakulak çocuklarda görülen sensorinöral sağırılığın başlıca nedenidir. Sağırılık birden ortaya çıkabilir, çift taraflı ve kalıcı nitelikte olabilir. Periferdeki lenflerden kabakulak virüsü izole edilmiştir (102).

15 yaş üzeri kadın hastaların %31'inde mastit bildirilmiştir. Ayrıca, ooforiti yansıttığı düşünülen pelvik ağrı da gözlenmiştir. Gelecekteki infertiliteye neden olacağı ileri sürülmüşse de henüz doğrulanmamıştır (92).

Kabakulak artropatisi en sık genç yetişkinlerde ve kadınlardan çok erkeklerde görüldüğü bildirilen nadir bir komplikasyondur. Artropati, artraljiler, poliartiküler gezici artrit veya diz, kalça veya ayak bileğinin monoartriti şeklinde ortaya çıkabilir veya inatçı olabilir (103).

Kabakulak virüsü enfeksiyonu olan bireylerde hastalın 5-10. günleri arasında bazen elektrokardiyografik anormallikler saptanabilir ancak klinik açıdan belirgin miyokardit nadir görülür. Miyokardit genellikle kendi kendini sınırlayan tarzdadır ancak ölümcül olgular da bildirilmiştir. Tam kalp bloğu gibi ileti anormallikleri de oluşabilir (92).

Serolojik veriler ve kabakulak deri antijen testine karşı oluşan pozitif reaksiyonlara dayanarak, uzun zamandan beri endokardiyal fibroelastozun intrauterin veya postnatal kabakulak enfeksiyonunun bir komplikasyonu olduğu düşünülmüştür (92). Ni ve ark. (104) endokardiyal fibroelastozlu 29

hastanın 21'inin (% 72) kalp kasında PCR ile kabakulak virüsü genomunun saptandığını bildirmiştir.

Gebeliklerinin ilk üç ayı içinde kabakulak hastalığı geçiren kadınlarda fetüs ölümlerinde artış gözlenmiştir. Gebelik sırasında annedeki kabakulak hastalığı nedeniyle konjenital malformasyonların insidansında artış gösterilmemiştir, ancak kabakulak virüsünün plasentayı geçtiği ve fetüsü infekte ettiği gösterilmiştir (105). Kabakulak hastalığının yenidoğanlarda iyi huylu bir enfeksiyon olduğu düşünülse de, şiddetli hastalık da oluşabilir (92).

7.5.5 TANI

Kabakulak tanısı parotit varlığına dayanarak klinik olarak koyulur. Coxsackie ve parainfluenza virüsleri gibi başka virüsler de parotite yol açabilirse de bu etkenler salgın ölçeğinde parotite neden olmazlar. Yüksek düzeyde kabakulak aşılması yapılmadığında klinik açıdan kabakulak olduğundan kuşku edilen parotit olgularının çoğu kabakulak virüsü enfeksiyonu ile ortaya çıkan kabakulaktır (92).

Geçmişte, kabakulak tanısı için komplement fiksasyonu, nötralizasyon, hemaglutininin inhibisyonu gibi serolojik analizler kullanılmıştır. Bu analizler için iki serum örneği gerekir ve hastalığın mümkün olduğu kadar erken döneminde akut serum örnekleri alınmalıdır. Diğer paramyxovirüslerle çapraz reaksiyonlar oluşabilir. Nötralize edici antikorların gösterilmesi son derece zahmetlidir ve hem komplement fiksasyonu hem de hemaglutinasyon inhibisyon analizleri görece duyarlı olmayan testlerdir. Jelde hemoliz analizi yeterince basit olması nedeniyle serolojik taramalar için uygun bir testtir. Ancak hem yalancı pozitif hem de yalancı negatif sonuçlar verebilir (106).

Günümüzde IgM ve IgM antikorları için enzimatik immünosorbant analizler (ELISA'lar) yaygın biçimde kullanılmaktadır. IgM antikor analizlerinin kullanımı tek bir akut serum örneği analiziyle kabakulak hastalığı tanısını koymaya olanak verir ve diğer paramyxovirüslerle çapraz reaksiyonlar oluşmaz (107). Komplement fiksasyonu, hemagglütinasyon inhibisyonu ve jelde hemoiz testleri ile karşılaştırıldığında IgM ELISA daha duyarlıdır (108).

Bazı laboratuvarlar kabakulak IgM antikorları için indirekt floresan antikor analizleri önermiştir. Bu teknikle kabakulak IgM antikorları için yalancı pozitif test sonuçları bildirilmiştir (109).

Kabakulağa karşı bağışıklık nötralize edici antikorların varlığı veya ELISA ile IgG antikorlarının saptanması yoluyla belgelenebilir. Aşılınmış kişilerde yapılan birçok çalışmada nötralize edici antikorların saptanamadığı olgularda bile ELISA ile serokonversiyon gösterilmiştir (106). Bunun nedeni bilinmemekle birlikte esas olarak doğrudan F proteinine yönelik bir antikorla ilişkili olabilir. Komplementin eklenmesiyle nötralize edici antikorlar saptanabilir. Kabakulak deri testi güvenilir değildir ve duyarlı bireylerin saptanması için kullanılmamalıdır (92).

7.5.6 BAĞIŞIKLAMA

7.5.6.a Pasif Bağışıklama Yoluyla Korunma

İmmünglobulinin virüs ile karşılaşmadan sonra kabakulağa karşı koruma veya komplikasyonları önlemede etkin olduğu gösterilememiştir. Benzer şekilde kabakulak immünglobulininin etkili olduğu gösterilememiştir. Alaska'daki bir salgından sonra yapılan bir çalışmada duyarlı kişilere kabakulak immünglobulininin uygulanması atak oranlarını belirgin biçimde azaltmamış veya klinik komplikasyonları önlememiştir. Annenin antikorlarının

plasentadan geçtiği ve yaşamlarının ilk yıllarında infantları kabakulaktan koruduğu anlaşılmaktadır (92).

7.5.6.b Aktif Bağışıklama Yoluyla Korunma (Aşılama)

Aşı Suşları

Dünya çapında 10'dan fazla kabakulak aşı suşu kullanılmaktadır. Suşlar embriyonlu yumurta, civciv embriyosu fibroblast hücre kültürü, insan diploid hücre kültürü, bildircin embriyosu fibroblast hücre kültürü, ve primer gine domuzu böbrek hücresi kültürüne adapte edilmiştir. Aşı hem monovalent hem de kızamıkçık aşısı (kabakulak-kızamıkçık) veya kızamık ve kızamıkçık aşılılarıyla (KKK) kombine olarak kullanılmaktadır. Deltoid kasın üst bölümüne derialtı yolla 0.5 mL uygulanır. Aşı 2- 8°C'de saklanmalı ve ışıktan uzak tutulmamalıdır (92).

Yapılan çalışmalar maliyet-yarar analizleri kabakulak veya KKK aşısı uygulamasıyla aşılama programına harcanan her dolar için 7 -14 dolar tasarruf edildiğini göstermiştir (110).

Aşılamanın Sonuçları

İmmün Yanıtlar

A.B.D.'li çocuklarda ruhsatlandırma öncesi deneyimlerin tümü önceden seronegatif 6283 çocuğun %96.9'unda aşılama sonrası nötralize edici antikorların geliştiğini göstermiştir. Ruhsatlandırma sonrası bir çalışma kabakulak aşısı uygulananların bir kısmında immün yanıtın bağışıklamadan 4 hafta sonra tamamlanamayabildiğini ortaya koydu; serokonversiyon oranları 4. haftada %86.6 ve 5. haftada %93.3'dü (92).

Almanya'da önceden seronegatif olan çocukların toplam %94.4'ünde dört Urabe aşı lotundan biriyle aşılandıktan sonra nötralize edici antikorlar gelişti (111).

Kızamık ve kızamıkçık aşılarıyla birlikte L-Zagreb suşuyla yapılan sonraki çalışmalar serokonversiyon oranlarının %98 gibi yüksek bir düzeyde olduğunu göstermiştir (112).

Üçlü KKK aşısının bir bileşeni olarak kabakulak aşısının immünojenitesi değerlendirilmiştir. iki çalışmada Jeryl Lynn suşu %90 (geometrik ortalama titre 31) ile %98 arasında konversiyon sağlamıştır (36).

Kabakulak hastalığı ile karşılaşmadan sonra uygulanan kabakulak aşısı klinik korunma sağlamamakta veya hastalığın şiddetini hafifletmemektedir. Ancak bir gözlemsel çalışmadan elde edilen kanıtlar kabakulak salgını sırasında kitlesel aşılamanın salgını sona erdirmeye yardımcı olabildiğini düşündürmektedir (113).

Antikorların Kalıcılığı:

Klinik etkinlik çalışmasına katılan aşılanmış çocukları içeren bir izlem çalışmasında serolojik testler aşılanmadan en az 12 yıl sonra 1:2 veya daha yüksek nötralize edici antikor titrelerinin varlığını koruduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalarda antikor düzeylerinin zaman geçtikçe klinik kabakulaktan sonra gözlenenenden istikrarlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir (92).

Kabakulak aşısı preparatı tipinin (monovalent veya KKK) aşı başarısızlığı riskini etkilediği kanıtlanamamıştır (92).

Diğer Aşılarla Eşzamanlı Uygulama:

Kabakulak aşısının difteri ve tetanoz toksoidleri ve tam hücreli pertüsis aşısı ile, difteri ve tetanoz toksoidleri ve aselüler pertüsis aşısı ile veya oral

poliovirüs aşısı, Haemophilus influenzae tip b konjüгат aşısı veya hepatit B aşısıyla eşzamanlı olarak KKK formunda uygulanması antikor yanıtlarını bozmamış veya ciddi istenmeyen olayların oranını arttırmamıştır (112). Ayrı kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşılarıyla kombine olarak veya KKK aşısıyla eşzamanlı ancak ayrı injeksiyon bölgelerine suçiçeği aşısı uygulanmasının güvenilir ve immünojenik olduğu gösterilmiştir (113).

İstenmeyen Olaylar

Kabakulak aşısına karşı en yaygın istenmeyen reaksiyonlar parotit ve düşük dereceli ateştir. Aşıya bağlı parotit en çok aşılandıktan 10-14 gün sonra meydana gelir (114). Kabakulak aşısından sonra deri döküntüleri, prurit ve purpuranın bildirilmesine rağmen bu olaylar nadirdir ve genellikle hafif ve geçicidir. Jeryl Lynn ve Urabe suşlarıyla yapılan bir çalışmada Jeryl Lynn aşısı uygulanan çocukların % 1.6 ve Urabe aşısı alanların % 1-2'sinde parotis ve/veya submaksiller şişlik kaydedilmiştir. Kabakulak aşısından sonra oluşan komplikasyonların incelenmesi kabakulak aşılarının çoğunun kızamık ve kızamıkçık aşılarıyla kombine olarak verilmesi gerçeğiyle güçleşmektedir. Biyolojik olasılıklara dayanarak aşılandıktan nadiren orşit, artrit, sensorinöral sağırılık, ve akut miyozit izleyebilir. KKK aşısının uygulamasından sonra bildirilen yaygın retinopati, yürüme bozuklukları ve trombositopenik purpura gelişiminde kabakulak aşısının rolünü değerlendirmek zordur. Amerika Birleşik Devletleri'nde dağıtılan bir milyon canlı kabakulak virüs aşısıyla 0.4 ensefalit olgusu bildirilmiştir. Kabakulak aşısından sonra nadiren febril konvülsiyonlar bildirilmiştir (92).

Aseptik Menenjit

Daha önce belirtildiği gibi doğal kabakulak enfeksiyonunun en sık görülen komplikasyonlarından biri menenjittir. Zayıflatılmış aşılarda kullanılan kabakulak suşları viremi ve dolayısıyla viremi komplikasyonu olarak menenjit oluşturma potansiyellerinin çoğunu kaybetmişlerdir ancak bu potansiyel tamamen yok olmamıştır. Aşılama sonrasında oluşan aseptik menenjitin oranı Jeryl Lynn suşu için yaklaşık 1/800.000 ve Leningrad-3 suşu için yüksek düzeyde, 1/1000 oranındadır (115). Hastalığın inkübasyon dönemi genellikle aşılardan sonraki 2-3 haftadır ve beyin omurilik sıvısında lenfositik pleositoz dahil klinik semptomlar ve bulgular doğal hastalıklakiler ile benzerdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde Jery Lynn suşuyla aşılandıktan sonra menenjit gelişimi muhtemelen aşılama zamanı ile tesadüfen çakışan ve pasif izleme göre ancak 1.8 milyon dozda 1 oluşan nadir bir olaydır (92).

Aşılama ve hospitalizasyon kayıtlarının mevcut olduğu 12-23 aylık çocukları kapsayan geniş çaplı bir çalışmada uygulanan her 100.000 doz başına 1 çocuk KKK aldıktan sonra 30 gün içinde hospitalize edilmiştir (92).

Aşılama Endikasyonları

Çocukların tümü ve belirli bazı yüksek riskli yetişkin ve adolesan grupları için iki KKK aşısı dozunun uygulanmasını önerilmiştir. İlk KKK aşısı dozu çocukların tümüne 12-15 aylıkken ve ikinci doz rutin olarak 4-6 yaşlarda uygulanmalıdır (92).

Önlemler ve Kontrendikasyonlar

Civiv embriyosu hücre kültüründe üretilen kabakulak aşısı az miktarda ovalbümin (yumurta albümini) içerdiğinden yumurta alerjisi olan insanlarda ciddi allerjik reaksiyonlar gelişme riskinden endişe duyulmuştur. Ancak

çalışmalar yumurta alerjisi olan kişilerde kabakulak aşısı uygulanmasından sonra anafilaksi gibi ciddi allerjik reaksiyonlar yaşanma riskinin son derece düşük olduğunu ve deri testinin aşılarmaya ilişkin allerjik reaksiyonları öngörmediğini göstermiştir (116). KKK ve içerdığı aşılarm stabilizör madde olarak hidrolize jelatin içermektedir. Bu nedenle jelatin veya jelatin içeren ürünlere karşı anafilaktik reaksiyon öyküsü olan kişilere KKK aşısı veya bileşenleri uygulanırken son derece dikkatli olmak gerekir. Jelatine karşı duyarlılığın deri testiyle kontrolü düşünülebilir ancak bu amaca uygun spesifik bir protokol yayınlanmamıştır (117). Benzer şekilde neomisine karşı anafilaktik reaksiyon öyküsü olan kişilere de aşı uygulanmamalıdır. Neomisine karşı kontakt dermatit öyküsü aşı uygulaması açısından kontrendikasyon oluşturmaz. Kabakulak aşısı penisilin içermemektedir (92).

Pasif yolla edinilen antikör aşıya verilen yanıtı bozabildiğinden kabakulak aşısı immünglobulin uygulamasından en az 2 hafta önce verilmeli veya 3 ay sonraya ertelenmelidir. Teorik fetal hasar riski nedeniyle canlı kabakulak virüs aşısı gebe kadınlara verilmemelidir (92).

Edinsel immünyetmezlikli hastalara veya başka nedenlerden (örn: lösemi, lenfoma, jeneralize malinite veya kortikosteroidler, alkilleyici ilaçlar, antimetabolitler ile tedavi veya radyoterapi) ötürü bağışıklık sistemi baskılanmış kişilere canlı kabakulak virüsü aşısı uygulanmamalıdır (92).

7.5.7 EPİDEMİYOLOJİ

Dünya çapında yapılan serolojik çalışmalar kabakulak aşısı uygulanmadığında kabakulak virüsü enfeksiyonuna yakalananların yaş ortalamasında önemli farklılık olduğunu göstermiştir. St. Lucia'daki bir

seroepidemiyolojik çalışma çocukların % 70'inin 4 yaşlarında kabakulak açısından seropozitif olduğunu göstermiştir (118). Buna karşın Hollanda, Singapur ve İskoçya çalışmaları 4 yaşında ve daha küçük çocukların çoğunun duyarlı kaldığını göstermiştir. Hollanda'da en fazla 4-6 yaş arası çocuklar hastalığa yakalanmıştı ve 14 yaşındaki kişilerin %90'ından fazlasında ve 18-65 yaş arası yetişkinlerin %95'inde kabakulak virüsünü nötralize eden antikolar bulunmuştur. Çocuklara 1988 yılında rutin kabakulak aşılmasına başlamadan önce İngiltere'de enfeksiyona yakalananların yaş ortalamasınının 6-7 olduğu bildirilmiştir. İngiltere'den gelen kanıtlar enfeksiyona yakalanma ortalama yaşında, muhtemelen okul öncesi çocuklarla temasların artması nedeniyle bir ölçüde azalma olduğunu göstermektedir. İspanya'da kitlesel aşılamaya başlanmadan önce 3-5 yaş arası çocukların üçte ikisi ve 6-7 yaşındaki çocukların yarısından çoğu kabakulak virüsüne duyarlıydı (92).

Gözlenen farklılıklardan bir bölümü kuşkusuz daha büyük orandaki subklinik kabakulak enfeksiyonuna bağlıydı, ancak kabakulağa yakalanma ortalama yaşınının daha yüksek olması kabakulak virüsünün daha az bulaşıcı olduğunu desteklemektedir. Epidemiyolojik bildirimlerin çoğu salgınlar arası dönemin yaklaşık 3 yıl olduğunu düşündürmektedir. Ilıman bölgelerde kabakulak mevsimsellik göstererek kış boyunca ve ilkbaharda pik insidansa ulaşır ve yazın en düşük düzeye iner (92).

8. YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışma Şubat 2006 ile Şubat 2007 tarihleri arasında Sivas il merkezinde yürütüldü. Kaynak popülasyon Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Pediatri polikliniğine başvuran yaşları 9-16 yıl arası değişen ilköğretim çağı çocuklarıdır.

Sivas il merkezinde yaşayan 9-16 yaş arası adolesan çocuk sayısı ilgili resmi kuruluşlardan öğrenilerek (44 017) çalışmaya alınacak minimum olgu sayısı 401 olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya alınacak olgu sayısı sistematik örnekleme yöntemi ile seçildi (119). Katılımcıların bazı sosyodemografik özelliklerini sorgulayan bir anket formu düzenlendi (Ek 1).

Yaşları 10-16 yıl arası değişen, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Pediatri polikliniğine başvuran hastaların ailelerine çalışma hakkında bilgi verilerek izin alındı, anket formu araştırmacı tarafından dolduruldu. Katılımcılardan asepsi ve antisepsiye dikkat edilerek steril bir enjektörle 4 ml venöz kan alındı, kanlar 30 dakika içinde Cumhuriyet Üniversitesi Tıp fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına iletildi ve serumu ayrılarak çalışma yapılincaya kadar 2-8 C de saklandı. Örnekler daha uzun sürede çalışılması planlandığı durumlarda -20 C'de saklandı.

Kızamık IgM ve IgG (Vircell Measles ELİSA IgM/IgG, İspanya), Kızamıkçık IgM (Bioelisa Kızamıkçık IgM, immunocapture, İspanya) ve IgG (Bioelisa Kızamıkçık IgG), Kabakulak IgM ve IgG (Vircell Mumps ELİSA IgM/IgG, İspanya) antikorları Enzim-Linked İmmunosorbent Assay (ELİSA) yöntemi ile çalışıldı.

Sivas'taki mahalleleri gelişmişlik düzeyine göre ayıran bir çalışma esas alınarak (120) çalışmaya katılan öğrencilerin sosyoekonomik durumu iyi, orta ve kötü olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

8.1. İstatistiksel Analiz:

Çalışmamızda istatistiksel değerlendirmede veriler bilgisayara SPSS (Statistical package for the social science) 12.0 programı kullanılarak kaydedildi. Sonuçlarda bağımsız iki gruba ait oranları karşılaştırırken “Ki-kare” testi, bağımsız iki gruba ait ortalamaları karşılaştırırken “Student t-testi” kullanıldı. Verilerimiz Ortalama \pm Standart sapma şeklinde verildi. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bu çalışmaya başlanmadan önce T.C. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 04-12-2007 tarih ve 2007-10/1 nolu kararı (Ek 2) ile izin alınmıştır.

9.BULGULAR

9.1 Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Bazı sosyodemografik özellikleri;

Çalışmaya aldığımız 401 çocuğun minimum yaşı 9, maksimum yaşı 16 ve yaş ortalaması 12.83 ± 1.98 idi. Bu bireylerin 196'sı (%48.9) kız, 205'i (%46.2) erkekti. Yaş gruplarında cinsiyet yönünden farklılık anlamsızdı. ($\chi^2=5.01$ $p>0.05$) Tablo 3 'te çalışmaya alınan öğrencilerin yaşa ve cinsiyete göre dağılımı verilmektedir.

Tablo 3:Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Yaş ve Cinsiyetlerine Göre Dağılımı

YAŞ	KIZ		ERKEK		TOPLAM
	n	%	n	%	
9-11	71	55.9	56	44.1	127
12-14	84	48.3	90	51.7	174
15-16	41	41.0	59	59.0	100
TOPLAM	196	48.4	205	51.1	401

($\chi^2=5.01$ $p=0.081$ $P>0.05$)

Çalışmaya katılan öğrencilerin annelerinin %76.3'ü babalarının %46.3'ü Okur yazar değil/okur yazar/ilkokul mezunu (OYD-OY-İLKOKUL) iken, ortaokul/Lise mezunu olma oranı sırası ile, %19.7 ve %40.4 idi, yüksekokul mezunu oranları ise sırası ile, %4.0 ve %13.2 idi (Tablo 4).

Tablo 4: Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Anne ve Babalarının Öğrenim Durumu

	BABA		ANNE	
	n	%	n	%
OYD-OY-İLKOKUL	186	46.3	306	76.3
ORTAOKUL-LİSE	162	40.4	79	19.7
YÜKSEKOKUL	53	13.2	16	4.0

Çalışmaya katılan öğrencilerin 127'si (%31.7) iyi, 129'u (%32.1) orta ve 145'i (%36.2) kötü sosyoekonomik düzeye sahipti. Yaş gruplarına göre sosyoekonomik düzey açısından bakıldığında farklılık anlamsızdı ($\chi^2=5.89$ $p>0.05$), (Tablo 5).

Tablo 5: Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Yaşa Göre Sosyoekonomik Durumu

YAŞ	İYİ		ORTA		KÖTÜ		TOPLAM
	n	%	n	%	n	%	
9-11	48	37.8	32	25.2	47	37.0	127
12-14	49	28.2	65	37.4	60	34.5	174
15-16	30	30.0	32	32.0	38	38.0	100

($\chi^2=5.89$ $p=0.207$ $P>0.05$)

Çalışmaya katılan öğrencilerin 35'i (%8.7) daha önce kreşe gitmiş iken 368'i (%91.3) dah önce kreşe gitmemişti (Tablo 6).

Tablo 6: Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Kreşe Gidip Gitmeme Durumu

	N	%
GİTTİ	35	8.7
GİTMEDİ	366	91.3

Çalışmaya katılan öğrencilerin aile tipi dağılımına bakıldığında 294'ü (%73.3) çekirdek, 79'u (%19.7) birleşik, 28'i (%7.0) parçalanmış aile tipine sahipti (Tablo 7).

Tablo 7: Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Aile Tipi Dağılımı

	n	%
ÇEKİRDEK	294	73.3
BİRLEŞİK	79	19.7
PARÇALANMIŞ	28	7.0

9.2 Çalışmaya katılan öğrencilerin kızamık, kızamıkçık ve kabakulak bağışıklık durumu:

Çalışmaya katılan öğrencilerin kızamıkçık için bağışıklık durumu;, Kız öğrencilerde % 85.2 erkek öğrencilerde % 85.8 ortalama % 85.5 idi, kızamık için bakıldığında sırası ile, % 82.7, % 82.4, % 82.5 idi, kabakulak için bakıldığında sırası ile, %71.4, %73.7, %72.5 idi. Kızamıkçık, kızamık ve kabakulak için bağışıklık durumu yaş ve cinsiyet açısından önemsiz bulunmuştur (Tablo 8,9,10).

Tablo 8: Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Yaş ve Cinsiyetlerine Göre Kızamıkçık Bağışıklık Durumu

YAŞ	KIZ				TOPLAM	ERKEK				TOPLAM
	DUYARLI		BAĞIŞIK			DUYARLI		BAĞIŞIK		
	n	%	n	%		n	%	n	%	
9	3	17.6	14	82.3	17	4	25.0	8	75.0	12
10	5	21.7	18	78.2	23	5	35.7	9	64.3	14
11	9	29.0	22	70.9	31	4	13.3	26	86.6	30
12	3	11.5	23	88.4	26	6	21.4	22	78.5	28
13	2	7.4	25	92.5	27	2	5.7	33	94.2	35
14	1	3.2	30	96.7	31	1	3.7	26	96.2	27
15	3	13.6	19	86.3	22	3	9.6	28	90.3	31
16	3	15.7	16	84.2	19	4	14.2	24	85.7	28
TOPLAM	29	14.7	167	85.2	196	29	14.1	175	85.8	205
	(x ² =10.56 p=0.103 P>0.05)					(x ² =34.6 p=0.073 P>0.05)				

Tablo 9: Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Yaş ve Cinsiyetlerine Göre Kızamık

Bağışıklık Durumu

YAŞ	KIZ					ERKEK				
	DUYARLI		BAĞIŞIK		TOPLAM	DUYARLI		BAĞIŞIK		TOPLAM
	n	%	n	%		n	%	n	%	
9	3	15.0	16	85.0	19	4	33.0	8	67.0	12
10	3	14.0	18	86.0	21	4	28.0	10	72.0	14
11	4	12.9	27	87.1	31	6	20.0	24	80.0	30
12	6	23.1	20	76.9	26	4	14.3	24	85.7	28
13	6	22.2	21	77.8	27	6	17.1	29	82.9	35
14	4	12.9	27	87.1	31	3	11.1	24	88.9	27
15	5	22.7	17	77.3	22	5	16.1	26	83.9	31
16	3	15.9	16	84.2	19	4	14.3	24	85.7	28
TOPLAM	34	17.3	162	82.7	196	36	17.6	169	82.4	205

($x^2=2.652$ $p=0.865$ $P>0.05$) ($x^2=4.49$ $p=0.610$ $P>0.05$)

Tablo 10: Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Yaş ve Cinsiyetlerine Göre Kabakulak Bağışıklık Durumu

YAŞ	KIZ					ERKEK				
	DUYARLI		BAĞIŞIK		TOPLAM	DUYARLI		BAĞIŞIK		TOPLAM
	n	%	n	%		n	%	n	%	
9	8	36.0	14	64.0	22	3	25.0	9	75.0	12
10	6	33.3	12	66.6	18	4	28.57	10	71.42	14
11	7	22.6	24	77.4	31	11	36.7	19	63.1	30
12	7	26.9	19	73.1	26	4	14.3	24	85.7	28
13	6	22.2	21	77.8	27	15	42.9	20	57.1	35
14	13	41.9	18	58.1	31	3	11.1	24	88.9	27
15	4	18.2	18	81.8	22	4	12.9	27	87.1	31
16	5	26.3	14	73.7	19	10	35.7	18	64.3	28
TOPLAM	56	28.6	140	71.4	196	54	26.3	151	73.7	205

($x^2=5.84$ $p=0.441$ $P>0.05$) ($x^2=16.05$ $p=0.063$ $P>0.05$)

Çalışmaya katılan öğrencilerin IgG antikor titreleri yaş gurplarına göre Tablo 11’de verilmiştir. Kabakulak ve Kızamık için IgG antikor titreleri bakımından farklılık önemsiz bulunmuştur, kızamıkçık için 9-11 ve 12-14 yaşları arasında farklılık bulunurken diğerleri arasında fark önemsiz bulunmuştur.

Tablo 11: Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Yaşlara göre IgG Antikor Titreleti

YAŞ	Kabakulak IgG		Kızamık IgG		Kızamıkçık IgG	
	n	x±s	n	x±s	n	x±s
9-11	118	13.75±8.37	122	17.77±9.73	115	10.57±61.1
12-14	155	14.86±7.55	156	18.60±9.57	113	47.41±121.7
15-16	83	15.71±6.97	84	18.75±8.19	78	27.53±79.20

(F=1.64 p=0.194 P>0.05)

(F=0.35 p=0.701 P>0.05)

(F=5.05 p=0.007 P<0.05)

9.3 Kızamık, Kızamıkçık ve Kabakulak için bağışıklık durumunu etkileyebilecek sosyodemografik özellikler.

9.3.1 Babanın öğrenim durumu

Babanın öğrenim durumu ile çalışmaya katılan öğrencilerin bağışıklık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Tablo 12,13,14).

Tablo 12: Baba Öğrenim Durumuna Göre Kızamıkçık Bağışıklık Durumu

BABA ÖĞRENİM DURUMU	DUYARLI		BAĞIŞIK		TOPLAM
	n	%	n	%	
OYD-OY-İLKOKUL	24	12.3	165	87.6	189
ORTAOKUL-LİSE	26	15.4	139	84.5	165
YÜKSEK OKUL	11	18.8	44	81.2	55
TOPLAM	61	14.7	348	85.2	401

(χ^2 11.25 p=0.93 P>0.05)

Tablo 13: Baba Öğrenim Durumuna Göre Kızamık Bağışıklık Durumu

BABA ÖĞRENİM DURUMU	DUYARLI		BAĞIŞIK		TOPLAM
	n	%	n	%	
OYD-OY-İLKOKUL	35	18.8	151	81.2	186
ORTAOKUL-LİSE	24	14.8	138	85.2	162
YÜKSEK OKUL	11	20.8	42	79.2	53
TOPLAM	70	17.5	331	82.51	401

($\chi^2=1.42$ p=0.491 P>0.05)

Tablo 14: Baba Öğrenim Durumuna Göre Kabakulak Bağışıklık Durumu

BABA ÖĞRENİM DURUMU	DUYARLI		BAĞIŞIK		TOPLAM
	n	%	n	%	
OYD-OY-İLKOKUL	56	30.1	130	69.9	186
ORTAOKUL-LİSE	40	24.7	122	75.3	162
YÜKSEK OKUL	14	26.4	39	73.6	53
TOPLAM	110	27.4	291	72.6	401

($\chi^2=1.30$ p=0.520 P>0.05)

9.3.2 Annenin öğrenim durumu

Annenin öğrenim durumu ile çalışmaya katılan öğrencilerin bağışıklık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Tablo 15,16, 17).

Tablo 15: Anne Öğrenim Durumuna Göre Kızamıkçık Bağışıklık Durumu

ANNE ÖĞRENİM DURUMU	DUYARLI		BAĞIŞIK		TOPLAM
	n	%	n	%	
OYD-OY-İLKOKUL	45	14.7	261	85.2	306
ORTAOKUL-LİSE	11	13.9	68	86.1	79
YÜKSEK OKUL	2	12.5	14	87.5	16
TOPLAM	58	14.4	341	85.5	401

($\chi^2=4.14$ p=1.0 P>0.05)

Tablo 16: Anne Öğrenim Durumuna Göre Kızamık Bağışıklık Durumu

ANNE ÖĞRENİM DURUMU	DUYARLI		BAĞIŞIK		TOPLAM
	n	%	n	%	
OYD-OY-İLKOKUL	53	17.3	253	82.7	306
ORTAOKUL-LİSE	11	13.9	68	86.1	79
YÜKSEK OKUL	6	37.5	10	62.5	16
TOPLAM	70	17.5	331	82.51	401

($\chi^2=5.14$ $p=0.076$ $P>0.05$)

Tablo 17: Anne Öğrenim Durumuna Göre Kabakulak Bağışıklık Durumu

ANNE ÖĞRENİM DURUMU	DUYARLI		BAĞIŞIK		TOPLAM
	n	%	n	%	n
OYD-OY-İLKOKUL	87	28.4	219	71.6	306
ORTAOKUL-LİSE	18	22.8	61	77.2	79
YÜKSEK OKUL	5	31.3	11	68.8	16
TOPLAM	110	27.4	291	72.6	401

($\chi^2=1.11$ $p=0.565$ $P>0.05$)

9.3.3 Sosyoekonomik Duruma Göre bağışıklık durumu.

Çalışmaya katılan öğrencilerin sosyoekonomik durumu ve bağışıklık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Tablo 18,19, 20).

Tablo 18: Sosyoekonomik Duruma Göre Kızamıkçık Bağışıklık Durumu

SOSYOEKONOMİK DURUM	DUYARLI		BAĞIŞIK		TOPLAM
	n	%	n	%	n
İYİ	21	14.4	124	85.5	145
ORTA	17	13.1	112	86.8	129
KÖTÜ	20	15.4	107	84.2	127
TOPLAM	58	14.4	343	85.5	401

($x^2=6.52$ $p=0.589$ $P>0.05$)

Tablo 19: Sosyoekonomik Duruma Göre Kızamık Bağışıklık Durumu

SOSYOEKONOMİK DURUM	DUYARLI		BAĞIŞIK		TOPLAM
	n	%	n	%	n
İYİ	25	17.2	120	82.8	145
ORTA	20	15.5	109	84.5	129
KÖTÜ	25	19.7	102	80.3	127
TOPLAM	70	17.5	331	82.5	401

($x^2=0.78$ $p=0.676$ $P>0.05$)

Tablo 20: Sosyoekonomik Duruma Göre Kabakulak Bağışıklık Durumu

SOSYOEKONOMİK DURUM	DUYARLI		BAĞIŞIK		TOPLAM
	n	%	n	%	n
İYİ	45	31.0	100	69.0	145
ORTA	30	23.3	99	76.7	129
KÖTÜ	35	27.6	92	72.4	127
TOPLAM	110	27.4	291	72.6	401

($x^2=2.07$ $p=0.354$ $P>0.05$)

9.3.4 Konut tipine Göre Bağışıklık Durumu.

Çalışmaya katılan öğrencilerin konut tipi ve bağışıklık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Tablo 21,22,23).

Tablo 21: Konut Tipine Göre Göre Kızamıkçık Bağışıklık Durumu

KONUT TİPİ	DUYARLI		BAĞIŞIK		TOPLAM
	n	%	n	%	n
GECE KONDU	13	15.2	72	84.7	85
APARTMAN	26	13.1	171	86.8	197
MÜSTAKİL	18	15.7	96	84.2	114
TOPLAM	57	14.3	339	85.6	396

$$(x^2=3.64 \quad p=0.88 \quad P>0.05)$$

Tablo 22: Konut Tipine Göre Kızamık Bağışıklık Durumu

KONUT TİPİ	DUYARLI		BAĞIŞIK		TOPLAM
	n	%	n	%	N
GECEKONDU	15	17.6	70	82.4	85
APARTMAN	32	16.2	165	83.8	197
MÜSTAKİL	22	19.3	92	80.7	114
TOPLAM	69	17.4	327	82.6	396

$$(x^2=0.47 \quad p=0.79 \quad P>0.05)$$

Tablo 23: Konut Tipine Göre Kabakulak Bağışıklık Durumu

KONUT TİP	DUYARLI		BAĞIŞIK		TOPLAM
	n	%	n	%	n
GECE KONDU	28	32.9	57	67.1	85
APARTMAN	48	24.4	149	85.6	197
MÜSTAKİL	33	28.9	81	81.1	114
TOPLAM	109	27.5	287	72.5	396

$$(x^2=2.35 \quad p=0.309 \quad P>0.05)$$

9.3.5 Evde Yaşayan kişi sayısına Göre Bağışıklık Durumu.

Çalışmaya katılan öğrencilerin evde yaşayan kişi sayısı ve bağışıklık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Tablo 24,25, 26).

Tablo 24: Evde Yaşayan Kişi Sayısına Göre Kızamıkçık Bağışıklık Durumu

KİŞİ SAYISI	DUYARLI		BAĞIŞIK		TOPLAM
	n	%	n	%	
4≤	19	14.3	113	85.6	132
4>	39	14.4	230	85.5	269
TOPLAM	58	14.4	343	85.5	401

($x^2=1.48$ $p=0.829$ $P>0.05$)

Tablo 25: Evde Yaşayan Kişi Sayısına Göre Kızamık Bağışıklık Durumu

KİŞİ SAYISI	DUYARLI		BAĞIŞIK		TOPLAM
	n	%	n	%	
4≤	25	18.9	107	81.1	132
4>	45	16.7	224	83.9	269
TOPLAM	70	17.5	331	82.5	401

($x^2=0.30$ $p=0.584$ $P>0.05$)

Tablo26: Evde Yaşayan Kişi Sayısına Göre Kabakulak BağışıklıkDurumu

KİŞİ SAYISI	DUYARLI		BAĞIŞIK		TOPLAM
	n	%	n	%	
4≤	43	32.6	89	67.4	132
4>	67	24.9	202	75.1	269
TOPLAM	110	27.4	291	72.6	401

($x^2=2.61$ $p=0.106$ $P>0.05$)

9.3.6 Kreşe Gidip Gitmeme Durumuna Göre Bağışıklık Durumu.

Çalışmaya katılan öğrencilerin kreşe gidip gitmeme ve bağışıklık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Tablo 27, 28, 29).

Tablo 27: Kreşe Gidip Gitmeme Durumuna Göre Kızamıkçık Bağışıklık Durumu

	DUYARLI		BAĞIŞIK		TOPLAM
	n	%	n	%	
GİTTİ	5	14.2	30	85.7	35
GİTMEDİ	53	80.3	313	19.6	366
TOPLAM	58	14.4	343	85.5	401

($x^2=0.28$ $p=0.99$ $P>0.05$)

Tablo 28: Kreşe Gidip Gitmeme Durumuna Göre Kızamık Bağışıklık Durumu

	DUYARLI		BAĞIŞIK		TOPLAM
	n	%	n	%	
GİTT	7	20.0	28	80.0	35
GİTMEDİ	63	17.2	303	82.8	366
TOPLAM	70	17.5	331	82.5	401

($x^2=0.17$ $p=0.678$ $P>0.05$)

Tablo 29: Kreşe Gidip Gitmeme Durumuna Göre Kabakulak Bağışıklık Durumu

	DUYARLI		BAĞIŞIK		TOPLAM
	n	%	n	%	
GİTTİ	10	28.6	25	71.4	35
GİTMEDİ	100	27.3	266	72.7	366
TOPLAM	110	27.4	291	72.6	401

($x^2=0.02$ $p=0.874$ $P>0.05$)

9.3.7 Aile Tipine Göre Bağışıklık Durumu.

Çalışmaya katılan öğrencilerin aile tipi ve bağışıklık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Tablo 30, 31,32).

Tablo 30: Aile Tipine Göre Kızamıkçık Bağışıklık Durumu

AİLE TİPİ	DUYARLI		BAĞIŞIK		TOPLAM
	n	%	n	%	n
ÇEKİRDEK	43	14.62	251	85.37	294
BİRLEŞİK	11	13.92	68	86.07	79
PARÇALANMIŞ	4	14.28	24	85.71	28
TOPLAM	58	14.46	343	85.53	401

($\chi^2=1.11$ p=0.996 P>0.05)

Tablo 31: Aile Tipine Göre Kızamık Bağışıklık Durumu

AİLE TİPİ	DUYARLI		BAĞIŞIK		TOPLAM
	n	%	n	%	n
ÇEKİRDEK	54	18.4	240	81.6	294
BİRLEŞİK	11	13.9	68	86.1	79
PARÇALANMIŞ	5	17.9	23	82.1	28
TOPLAM	70	17.5	331	82.5	401

($\chi^2=0.85$ p=0.652 P>0.05)

Tablo 32: Aile Tipine Göre Kabakulak Bağışıklık Durumu

AİLE TİPİ	DUYARLI		BAĞIŞIK		TOPLAM
	n	%	n	%	n
ÇEKİRDEK	83	28.2	211	71.8	294
BİRLEŞİK	19	24.1	60	75.9	79
PARÇALANMIŞ	8	28.6	20	71.4	28
TOPLAM	110	27.4	291	72.6	401

($\chi^2=0.56$ p=0.753 P>0.05)

10. TARTIŞMA

Bir immünizasyon programının yokluğunda kızamık yaygın, yüksek derecede bulaşıcı, belli bir popülasyonda adolesan çağa gelene kadar hemen hemen herkesi etkileyen mevsimsel bir hastalıktır.(7)

Ülkemizde rutin kızamık aşısı uygulaması 1970 yılında başlamıştır. 1988 yılında kızamık aşılama sırasında yapılan bir değişiklikle, aşılama yaşı 12 – 15. aydan 9. aya indirilmiştir. Bu değişiklik erken vakaları önlemek için yapılmıştır. 1998 yılına kadar tek doz olarak uygulanmış, okullarda görülen salgınların engellenmesi amacıyla 1998 yılında ilköğretim birinci sınıfta uygulanmak üzere ikinci doz takvime eklenmiştir. 2003-2006 döneminde 18.5 milyon 15 yaş altı çocuğumuza ek bir doz Kızamık aşısı uygulanarak % 96.2 aşılama oranına ulaşılmıştır. Bunun sonucunda azalan virüs dolaşımı dikkate alınarak 1 Ocak 2006 tarihinden itibaren ilk doz kızamık aşılama yaşı 9. aydan 12. aya alınmış ve bu tarihten itibaren 12. ay ve ilköğretim birinci sınıfta olmak üzere iki doz kızamık aşılması konulmuş; 1 Temmuz 2006 tarihinden itibaren de aşısı takvimindeki kızamık aşısı yerine KKK uygulanmaya başlamıştır. Günümüzde artık uygulama 12. ay ve ilköğretim birinci sınıfta iki doz KKK aşısı şeklinde devam etmektedir. Ülkemizde uygulanmakta olan rutin aşısı programı nedeni ile çalışmamıza katılan öğrencilerin tamamı en az 1 doz kızamık aşısı olmuş kabul edilmektedir.

Çalışmamızda kızamık için seropozitiflik oranı %82.5, kız öğrencilerde %82.7, erkek öğrencilerde %82.4 olarak bulunmuştur. Cinsiyetler arası fark önemsiz olarak bulunmuştur. Ayrıca yaş, sosyoekonomik durum, anne ve babanın eğitim durumu, evde yaşayan kişi sayısı, konut tipi, kreşe

gidip gitmeme durumu ve aile tipine göre bağıklık durumuna bakıldığında fark istatistiksel olarak anlamsızdı .

Kanra ve Ark (121)'nin yaptıkları çalışmada, 8 ilde 30 yaş altı popülasyonda kızamık seropozitiflik oranını %59.6 olarak bulunmuştur, 11-15 yaş arasında bu oran %55.1 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan bu geniş kapsamlı çalışmada illere göre dağılım ise şöyle idi, Adana %41.1, Ankara %71.2, Diyarbakır %62.7, Erzurum %59.1, Samsun %61.6, Trabzon %68.5, İzmir %30.4. Bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında bu çalışmada ki kızamık seropozitiflik oranı oldukça düşük görülmektedir (%82.5-%59.6). Bu fark Sağlık Bakanlığı tarafından ülkemizde yürütülen Kızamık eliminasyon programı çerçevesinde yapılan çalışmalarla açıklanabilir: Bu çalışma kapsamında 2003-2006 döneminde 18.5 milyon 15 yaş altı çocuğumuza ek bir doz Kızamık aşısı uygulanarak % 96.2 aşılama oranına ulaşılmıştır. Kanra ve ark.'nın 1998 yılında yaptıkları çalışmada aşılama oranı %62-87 idi. Ayrıca çalışmalarda kullanılan yöntemlerin farklı oluşuda (ELİSA-Hemaglutinin İnhibisyon Testi) seropozitiflik oranlarında ki farklılığa katkıda bulunmuş olabilir. Her iki çalışmada da cinsiyetler arası fark önemsiz bulunmuştur.

Egemen ve arkadaşları (122), İzmir'de yaptıkları çalışmada kızamık seropozitiflik oranını %91.6 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada cinsiyet ve sosyoekonomik durum ile seropozitiflik arasında anlamlı ilişki bulunamazken yaşla bağıklık durumu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında sosyoekonomik durum ve cinsiyetle seropozitiflik arasında anlamlı ilişki bulunamaması paralellik göstermektedir. Bu çalışmada yaş grupları arasında farklı seropozitiflik oranları kızamık aşı sayısına bağılı olabilir, çünkü 1-4 yaşta kızamık için daha düşük seropozitiflik oranı bulunmuştur ki bu yaş grubundaki çocuklar bir kez aşılansınlardır.

Erzurum, Erzincan ve Kars (123) yöresinden yapılan bir çalışmada kızamık seropozitiflik oranları sırası ile şöyle idi: %48.9, %79.9 ve %73.7. Bu çalışmada da yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum, kardeş sayısı ve babanın eğitim düzeyi ile kızamık seroprevalansı arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Bu sonuç bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Ancak bizim çalışmamızdan farklı olarak annenin eğitim düzeyi ile seroprevalans arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

İran'da 5-25 yaş arası daha önce aşılanmış popülasyonda bakılan kızamık IgG antikör pozitifliği oranı %54.76 olarak bulunmuştur (124). Brezilya'da yapılan bir çalışmada 9-15 yaş arası seropozitif oranı % 44 iken Polonya'da %96 olarak tespit edilmiştir (125).

Birçok farklı ülkede yürütülen serolojik sürveyansın sonuçlarına göre kızamıkçık tüm dünyada yaygın bir enfeksiyondur. İnfeksiyonun ortaya çıkma yaşı bölgeden bölgeye değişmektedir. Çocukluk çağındaki enfeksiyonların çoğu asemptomatik olduğundan fark edilmez ve tanı almaz(50). Çocukluk çağının hafif seyirli viral bir enfeksiyonu olan kızamıkçık, Konjenital Kızamıkçık Sendromu (KRS)'na yol açabilmesi nedeni ile özel bir önem taşımaktadır. Kızamıkçık gebelik döneminde geçirilirse düşük doğum ağırlığı, prematürite, ve bir dizi konjenital anomaliye (Katarakt, konjenital kap hastalığı, sağırılık vb.) neden olabilir. Buna ek olarak inutero enfekte olan bazı çocuklar doğumdan sonra aylarca virüsü yaymaya devam edebilir. Bu yüzden kızamıkçık bağışıklama programının asıl amacı KRS'nun önlenmesidir (1).

Çalışmamızda aşılanmamış popülasyonda kızamıkçık seropozitiflik oranı %85.5 olarak tespit edilmiştir. Bu oran kızlarda %85.2, erkeklerde %85.8 olup cinsiyetler arası fark anlamsız bulundu. Ayrıca yaş, sosyoekonomik durum, anne ve babanın eğitim durumu, evde yaşayan kişi sayısı, konut tipi, kreşe gidip gitmeme durumu ve aile tipine göre bağışıklık durumuna bakıldığında fark istatistiksel olarak anlamsızdı.

Ülkemizde farklı yaş gruplarında kızamıkçık seropozitiflik oranları araştırılmıştır; Yalçın ve arkadaşları %92.7 (126), Söyletir ve arkadaşları (127) ise 17-40 yaş grubunda %90.5, Akşit ve arkadaşları 15-29 yaş grubunda %86.0 (128), Kocabeyoğlu ve arkadaşları(129) 17-20 yaş grubunda %86.2, Rota ve

arkadaşları (130) 15-40 yaş grubunda %85.0, Ustaçelebi ve arkadaşları (131) 17-40 yaş grubunda %10.2 olarak bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda bulunan %14.8 kızamıkçık seronegatifliği ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir. Duyarlı doğurganlık çağındaki kadınların gebelikleri döneminde kızamıkçık enfeksiyonuna yakalanmaları durumunda KRS'li bebekler doğurabilecekleri göz önünde bulundurulursa Ülkemizde 1 temmuz 2006 tarihinden itibaren uygulamaya giren KKK aşısının önemi anlaşılmaktadır.

Dünyada özellikle gelişmiş ülkelerde son 20-25 yıldır kızamıkçık aşısı rutin olarak uygulandığından dolayı ülkemizde karşılatırma yapmak olanaksızdır. Ancak aşılama öncesi yapılan çalışmalara bakıldığında %80-90 arası bir seropozitiflik gösterdiği görülmektedir (132,134).

Yalçın ve arkadaşları'nın (126) yaptıkları çalışmada, 10-17 yaş grubunda 229 öğrencide kızamıkçık seropozitivitesi % 92.7 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada bizim çalışmamızla paralel olarak kızamıkçık seropozitifliği ile cinsiyet, baba öğrenim durumu, anne öğrenim durumu, sosyoekonomik durum, konut tipi, evde yaşayan kişi sayısı, kardeş sayısı, daha önceden kreşe gitme durumuna göre bir fark saptanmamıştır .

Çalışmamızda cinsiyete göre kızamıkçık bağışıklık durumunu incelediğimizde; erkek öğrencilerde bu oran %85.8, kızlarda ise %85.2 olup arada anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Yapılan bir çok çalışmada da, bizim çalışmamıza benzer sonuçlar elde edilmiştir. Akşit ve arkadaşları 20 yaş altındaki kişilerde cinsiyete göre seropozitiflik açısından bir fark saptamamışken, 20-29 yaş grubundaki kadınlarda seropozitiflik oranını aynı yaş grubundaki erkeklerden anlamlı düzeyde düşük bulmuşlardır. Bu durumu, 20-29 yaş grubundaki erkeklerin ev dışında kadınlardan daha çok zaman geçirmeleri ve kalabalık çalışma koşullarından ötürü virüsü daha kolay almalarıyla, 20 yaşından küçük kadın ve erkeklerdeki seropozitiflik oranlarının farklı olmamasını da, ülkemiz nüfusunda genç erkek ve kadınların öğretim durumu ve diğer yaşam koşulları arasında artık eskiden olduğu gibi bir farklılık olmamasına bağlayarak açıklamışlardır (126,128).

Yapılan çalışmalarda genel olarak ebeveyn öğreniminin çocuğun sağlığı üzerinde etkili bir faktör olduğu gör÷lmektedir. Ancak kızamıkçık enfeksiyonu damlacık yoluyla bulaşan bir enfeksiyon olup, çalışmamızda ebeveyn öğrenimi ile kızamıkçık bağışıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda aşılammamış popülasyonda kabakulak seropozitiflik oranı %72.5 olarak tespit edilmiştir. Bu oran kızlarda %71.4, erkeklerde %73.7 olup cinsiyetler arası fark anlamsız bulundu. Ayrıca yaş, sosyoekonomik durum, anne ve babanın eğitim durumu, evde yaşayan kişi sayısı, konut tipi, kreşe gidip gitmeme durumu ve aile tipine göre bağışıklık durumuna bakıldığında fark istatistiksel olarak anlamsızdı.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda Kanbur ve arkadaşları (135) 9-16 yaş grubunda kabakulak seropozitiflik oranını %89.2 bulmuşlardır. Gürgöze ve ark. (136) Elazığ'da 1-16 yaş grubunda yaptıkları çalışmada kabakulak seropozitiflik oranının %71.1 olarak bulmuşlardır. Bu çalışma da sosyoekonomik durum ve seropozitiflik oranına bakıldığında sosyoekonomik durumu düşük olanlarda seropozitiflik oranında artış gör÷lmektedir. 1-15 yaş grubunda Koç ve arkadaşları(137) yaptıkları çalışmada %63.4 olarak bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda bulunan sonuçlar ülkemizde yapılan diğer bazı çalışmalarda karşılaştırıldığında, Gürgöze ve ark. çalışması ile paralellik göstermekte iken Koç ve ark. yaptığı çalışmadan daha yüksek, Kanbur ve ark. yaptığı çalışmadan daha düşük oranda seropozitiflik bulunmuştur.

Dünya çapında yapılan serolojik çalışmalar kabakulak aşısı uygulanmadığında kabakulak virüsü enfeksiyonuna yakalananların yaş ortalamasında önemli farklılık olduğunu göstermiştir. St. Lucia'daki bir seroepidemiyolojik çalışma çocukların % 70'inin 4 yaşlarında kabakulak

açısından seropozitif olduğunu göstermiştir (118). Buna karşın Hollanda, Singapur ve İskoçya çalışmaları 4 yaşında ve daha küçük çocukların çoğunun duyarlı kaldığını göstermiştir. Hollanda'da en fazla 4-6 yaş arası çocuklar hastalığa yakalanmıştı ve 14 yaşındaki kişilerin %90'ından fazlasında ve 18-65 yaş arası yetişkinlerin %95'inde kabakulak virüsünü nötralize eden antikorlar bulunmuştur. Çocuklara 1988 yılında rutin kabakulak aşılmasına başlamadan önce İngiltere'de enfeksiyona yakalananların yaş ortalamasının 6-7 olduğu bildirilmiştir.

Kızamık ve kızamıkçık ile karşılaştırıldığında kabakulak seroprevalansının daha düşük oluşu virüsün daha az bulaşıcı olduğunu düşündürmektedir.

Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda farklı sonuçların çıkması çalışmaya alınan yaş grupları arasındaki farklılıklar, çalışmanın yapıldığı illerdeki nüfus yoğunlukları ve kullanılan serolojik yöntemlerin farklı oluşuna bağlı olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda saptanan %14.5 kızamıkçık seronegativite oranı göz önüne alındığında kızamıkçık ve KRS 'den korunmak için, ülkemizde özellikle adolesan dönemi dahil doğurganlık çağındaki tüm kadınlarda bu enfeksiyona karşı bağışıklığın kazanılmış olması önemlidir.

Çalışmamızda tespit ettiğimiz %17.5 kızamık seronegativite oranı hastalığa bağlı ölümü engellemek, ileri yaşta kızamık salgınlarını önlemek için çoklu doz stratejileri gerekmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda tespit edilen %14.5 kızamıkçık, %17.5 kızamık, %27.5 kabakulak seronegativite oranları ile KKK aşısının ve rapel dozunun önemi vurgulanmaktadır.

İlimizde ilk defa yapılan bu çalışma daha sonra yapılacak benzer çalışmalarla KKK aşısının etkinliğinin araştırılmasına olanak sağlayacaktır.

SONUÇLAR

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Pediatri polikliniğine başvuran yaşları 9-16 yıl arası değişen 401 çocukta yapılan kızamık, kızamıkçık, kabakulak seroprevalans araştırması çalışmamızın sonuçları aşağıda verilmiştir.

1. Çalışmamızda kızamık için seropozitiflik oranı %82.5, kız öğrencilerde %82.7, erkek öğrencilerde %82.4, olarak bulunmuştur, cinsiyetler arası fark önemsiz olarak bulunmuştur. Ayrıca yaş, sosyoekonomik durum, anne ve babanın eğitim durumu, evde yaşayan kişi sayısı, konut tipi, kreşe gidip gitmeme durumu ve aile tipine göre bağışıklık durumuna bakıldığında fark istatistiksel olarak anlamsızdı.
2. Çalışmamızda aşılınmamış popülasyonda kızamıkçık seropozitiflik oranı %85.5 olarak tespit edilmiştir. Bu oran kızlarda %85.2, erkeklerde %85.7 olup cinsiyetler arası fark anlamsız bulundu. Ayrıca yaş, sosyoekonomik durum, anne ve babanın eğitim durumu, evde yaşayan kişi sayısı, konut tipi, kreşe gidip gitmeme durumu ve aile tipine göre bağışıklık durumuna bakıldığında fark istatistiksel olarak anlamsızdı.
3. Çalışmamızda aşılınmamış popülasyonda kabakulak seropozitiflik oranı %72.5 olarak tespit edilmiştir. Bu oran kızlarda %71.4, erkeklerde %73.7 olup cinsiyetler arası fark anlamsız bulundu. Ayrıca yaş, sosyoekonomik durum, anne ve babanın eğitim durumu, evde yaşayan kişi sayısı, konut

tipi, kreşe gidip gitmeme durumu ve aile tipine göre bağışıklık durumuna bakıldığında fark istatistiksel olarak anlamsızdı.

4. Kızamık IgG antikor titresi 9-11 yaş grubunda 17.77 ± 9.73 , 12-14 yaş grubunda 18.6 ± 9.57 , 15-16 yaş grubunda 18.75 ± 8.19 olarak bulundu. Kızamıkçık IgG antikor titresi 9-11 yaş grubunda 10.57 ± 61.1 , 12-14 yaş grubunda 47.41 ± 121.7 , 15-16 yaş grubunda 27.53 ± 79.20 olarak bulundu. Kabakulak IgG antikor titresi 9-11 yaş grubunda 13.75 ± 8.37 , 12-14 yaş grubunda 14.86 ± 7.55 , 15-16 yaş grubunda 15.71 ± 6.97 olarak bulundu.

KAYNAKLAR

1. Krugman S, Katz SL, Gershon AA. Measles. in Krugman S (eds): Infectious Diseases of Children. 8th ed. St. Louis, CV Mosby, 1985: 152-66.
2. Nelson Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. In: Wilbert H.M, (eds): Measles, Mumps, Rubella. 18th ed. Philadelphia:wb saunders, 2007:1331-41.
3. Yurdakök M. Katkı Pediatri Dergisi Aşılar, Hacettepe Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AB, 2006:28(5-6);503-54.
4. Gökçay G, Klinik Çocuk Forumu. İçinde: Aycan S, Noyan N, Ülkemizde Rutin Aşı Programları ve Uygulamada Karşılaşılan sorunlar, 2002; 2(2): 1-8.
5. Plotkin SL, Plotkin SA. Measles vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, (eds): Vaccines. 4th ed. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders; 2004:389-440.
6. Jenner E.Variolate Vaccinae. London, Low, 1798.
7. Black FL. Measles. in Evans AS (ed). Viral Infections of Humans. Epidemiology and Control. 3rd ed. New York, Plenum Publishing, 1989: 451-65.
8. Goldberger J, Anderson JF. An experimental demonstration of the presence of the virus of measles in the mixed buccal and nasal secretions. JAMA. 1911:57;476-78.
9. Enders JF, Peebles TC. Propagation in tissue cultures of cytopathogenic agents from patients with measles. Proc Soc Exp Biol Med. 1954:86;277-86.
10. Cherry JD. Measles. in Feigen RD, Cherry JD (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases (2nd ed). Philadelphia, WB Saunders, 1987:1607-28.
11. Moench TR, Griffin DE, Obriecht CR. Acute measles in patients with and without neurological involvement: Distribution of measles virus antigen and RNA. J Infect Dis. 1988:158;433-42.

12. Centers for Disease Control. Classification of measles cases and categorization of measles elimination programs. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1983; 31;707-11.
13. Case records of the Massachusetts General Hospital: Weekly clinicopathological exercises. Progressive pulmonary consolidations in a 10 year-old boy with Evans' syndrome. *N Engl J Med.* 1988;319;495-509.
14. Gresser I, Chany C. Isolation of measles virüs from the washed leukocyte fraction of blood. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1963;113;695-98.
15. Griffin DE. Immune responses during measles virüs infection. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1995;191;117-34.
16. Griffin DE, Ward BJ, Esolen LM. Pathogenesis of measles virüs infection: An hypothesis for altered immune responses. *J Infect Dis.* 1994;170(suppl1);24-31.
17. Linnemann CC Jr. Measles vaccine: Immunity, reinfection and revaccination. *Am J Epidemiol.* 1973; 97;365-71.
18. Cherry JD, Feigen RD, Lobes JA Jr. Urban measles in the vaccine era: A clinical epidemiologic and serologic study. *J. Pediatr .* 1972;81;217-30.
19. Schaffner W, Schluederberg AES, Byrne EB. Clinical epidemiology of sporadic measles in a highly immunized population. *N Engl J Med.* 1968; 279;783-89.
20. Kaplan LJ, Daum RS, Smaron M, McCarthy CA. Severe measles in immunocompromised patients. *JAMA.* 1992;267;1237-41.
21. Krasinski K, Borkowsky W. Measles and measles immunity in children infected with human immunodeficiency virus. *JAMA.* 1989; 261;2512-16.
22. Palumba P, Hayt L, Demasia K. Population based study of measles and measles immunization in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J.* 1992;11;1008-14.
23. De Quadros CA. Global eradication of poliomyelitis and measles: Another quiet revolution. *Ann Intem Med.*

- 1997:127;156-58.
24. Atkinson WL, Markowitz LE. Measles and measles vaccine. *Semin Pediatr Infect Dis* 1991;2;100-7..
 25. Flick JA. Does measles really predispose to tuberculosis? *Am Rev Respir Dis*. 1976;114;257-65.
 26. Greenberg BL, Sak RB, Salazar L. Measles associated diarrhea in hospitalized children in Lima, Peru: Pathogenic agents and impact on growth. *J Infect Dis*. 1991;164;495-502.
 27. Gilbert CE, Wood M, Waddel K, Foster A. Causes of childhood blindness in east Africa: Results in 491 pupils attending 17 schools for the blind in Malawi, Kenya and Uganda. *Ophthalmic Epidemiol*. 1995;2;77-84.
 28. Gascon GG. Subacute sclerosing panencephalitis. *Semin Pediatr Neurol*. 1996;3;260-269.
 29. Thompson NP, Montgomery SM, Pounder RE, Wakefield AJ. Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? *Lancet*. 1995;345;1071-74.
 30. Atmar RL, Englund JA, Hammill H. Complications of measles in pregnancy. *CI in Infect Dis*. 1992;14;217-26.
 31. Jin L, Richards A, Brown DW. Development of a dual target-PCR for detection and characterization of measles virus in clinical specimens. *Mol Celi Probes*. 1996;10;191-200.
 32. Perkins FT. Passive prophylaxis of measles. *Arch Ges Virusforsch*. 1965;16;210-17.
 33. American Academy of Pediatrics. Measles. in Peter G (eds). 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics.1997: 344-57.
 34. Mirchamsy H, Bahrami S, Shafyi A. The isolation and characterization of a human diploid cell strain and its use in production of measles vaccine. *J Biol Stand*. 1986;14;75-9.
 35. McGraw TT. Reimmunization following early immunization with measles vaccine: A prospective study. *Pediatrics*. 1986;77;45-8.
 36. Walker D, Carter H, Jones IG. Measles, mumps, and kızamıkçık:

- The need for a change in immunization policy. *BMJ*. 1986;292:1501-02.
37. Parkman PD, Hopps HE, Albrecht P, Meyer HM Jr. Simultaneous administration of vaccines. In, Halsey NA, de Quadros CA (eds). *Recent Advances in immunization. A Bibliographic Review. Publication 451*. Washington, DC, Pan American Health Organization. 1983:65-80.
 38. Adu FO, Omotade OO, Oyedele OL. Field trial of combined yellow fever and measles vaccines among children in Nigeria. *East Afr Med J*. 1986;73:579-82.
 39. Makino S, Sasaki K, Nakayama T. A new combined trivalent live measles (AIK-C strain), mumps (Hoshino strain) and rubella (Takahashi strain) vaccine. *Am J Dis Child*. 1990;144:905-10.
 40. Peltola H, Heinonen OP. Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine. A double-blind placebo-controlled trial in twins. *Lancet*. 1986;1:939-42.
 41. Brodsky L, Stanievich J. Sensorineural hearing loss following live measles virus vaccination. *Int J Pediatr Otorhinolaryngology*. 1985;159-63.
 42. Beeler J, Varricchio F, Wise R. Thrombocytopenia after immunization with measles vaccines: Review of the vaccine adverse events reporting system (1990 to 1994). *Pediatr Infect Dis*. 1996;15:88-90.
 43. Siber GR, VVerner BG, Halsey NA. Interference of immunoglobulin with measles or rubella immunization. *J Pediatr*. 1993;122:204-21.
 44. Sutter RW, Markowitz LE, Bennetch JM. Measles among the Amish: A comparative study of measles severity in primary and secondary cases in households. *J Infect Dis*. 1991;163:12-16.
 45. Centers for Disease Control and Prevention. Measles outbreak among school-aged children in Alaska, 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1996;45:777-80.
 46. Centers for Disease Control and Prevention. Measles outbreak-southwestern Utah, 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*.

- 1997:46;766-69.
47. Foster SO, McFarland DA, John MA. Health sector priorities review, measles. in Jamison DT, Mosley WH (eds). *Evolving Health Sector Priorities in Developing Countries*. Washington, OC, The World Bank. 1993:161-83.
 48. Murray JCL, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global burden of disease study. *Lancet*. 1997:349;1269-76.
 49. Cutts FT, Markowitz LE. Successes and failure in measles control. *J Infect Dis* 170(suppl 1). 1994:32-41.
 50. Plotkin SL, Plotkin SA. Rubella vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders. 2004:707-743.
 51. Gregg NM. Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans Ophthalmol Soc Aust*. 1941:3;35-46.
 52. Meyer HM, Parkman PD, Hobbins TE. Attenuated rubella viruses: Laboratory and clinical characteristics. *Am J Dis Child*. 1969:118;155-65.
 53. Wang C, Dominguez G, Frey T. Construcion of rubella virus genome-length cDNA clones and synthesis of infectious RNA transcripts. *J Virol*. 1994:68;3550-57.
 54. Hermann KL. Available rubella serologic tests. *Rev Infect Dis*. 1985:7;8108-12.
 55. Perry K, Brown D, Parry J. Detection of measles, mumps, and rubella antibodies in saliva using antibody capture radioimmunoassay. *J Med Vurol*. 1993:40;235-40.
 56. Duncan R, Lee N, Atreya C. Variation in rubella virus induced apoptosis corresponds to constitutive differences in levels of regulatory factors [abstract]. 16th Annual Meeting of the American Society for Virology; Bozeman, MT. July 19-23,1997:P 113.
 57. Heggie AD, Robbins FC. Natural rubella acquired after birth. *Am J Dis Child*. 1969:118;12-7.
 58. Plotkin ST, Rubella virüses. In: Lennette EH, Schmidt NJ

- (eds). *Diagnostic Procedures for Viral and Rickettsial Infections* (4th ed). Washington, DC, American Public Health Association. 1969:364-413.
59. Fraser FRE, Cunningham AL, Hayes K. Rubella arthritis in adults. isolation of virus, cytology and other aspects of infection. *Clin Exp Rheumatol*. 1983:287-93.
 60. Pistenick D, Hoppe J, Dannecker G. Fulminant verlaufende Rotelnenzephalitis mit letalem Ausgang. *Monatsschr Kinderheilkd*. 1997:145;105-8.
 61. Moriuchi H, Yamasaki S, Mori K. A rubella epidemic in Sasebo, Japan in 1987, with various complications. *Acta Paediatr Jpn*. 1990:32;67-75.
 62. Cooper L, Preblud SR, Alford CA. Rubella. In Remington JS, Klein JO (eds). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant* (4th ed). Philadelphia, WB Saunders. 1995:268-311
 63. Enders G, Nickerl-Pacher U, Miller E, Cradock Watson JE. Outcome of confirmed periconceptional maternal rubella. *Lancet*. 1988;1:1445-47.
 64. Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet*. 1982;2:781-84.
 65. Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocr Rev*. 1993;14:107 -20.
 66. Tanemura M, Suzumori K, Yoshiaki Y. Diagnosis of fetal rubella infection with reverse transcription and nested polymerase chain reaction: A study of 34 cases diagnosed in fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174;578-82.
 67. Siber GR, Werner BG, Halsey NA. Interference of immune globulin with measles and rubella immunization. *J Pediatr*. 1993;122;204-11.
 68. Martin du Pan R, Koechli B, Douath A. Protection of nonimmune volunteers against rubella by intravenous administration of normal human gamma globulin. *J Infect Dis*.

1972:126;341-44.

69. PerkinS FT. Licensed vaccines. *Rev Infect Dis.* 1985;7;73-6.
70. Freestone DS. Clinical trials carried out to assess non-parenteral routes for administration of Wistar RA27/3 strain live attenuated rubella vaccine. *Dev Biol Stand.* 1976: 33;237-40.
71. Paradise JE, Nemorofsky Huggins GR. Intranasal administration of RA27/3 rubella virüs vaccine: A clinical trial in yougn adults. *J Adolesc Health Care.* 1984;5;75-8.
72. Meegan JM, Evans BK, Horstmann DM. Use of enzyme immunoassays and the latex agglutination test to measure the temporary appearance of immunoglobulin G and M antibodies after natural infection or immunization with rubella virus. *J Clin Microbiol.* 1983;18;745-48.
73. Greaves WL, Orenstein WA, Hinman AR, Nersesian WS. Clinical efficacy of rubella vaccine. *Pediatr Infect Dis.* 1983;2;284-86.
74. Morgan-Capner P, Burgess C, Ireland RM, Sharp JC. Clinically apparent rubella reinfection with a detectable rubella specific IgM response. *BMJ.* 1983;286;1616.
75. Robinson J, LeMay M, Vaudry W. Congenital rubella after anticipated maternal immunity: Two cases and a review of the literature. *Pediatr Infect Dis J.* 1994;13;812-15.
76. Howson CP, Howe CJ, Fineberg HV. *Chronic Arthritis in Adverse Effects of Pertussis and Rubella Vaccines.* Washington, DC, Institute of Medicine, National Academy Press. 1991:196.
77. Epidemiologic report. Adverse events temporally associated with immunizing agents: 1989 report. *Can Med Assoc J.* 1991;145;1269-75.
78. Nepon G, Ou D, Lybrand T. Recognition of altered self major histocompatibility complex molecules modulated by specific peptide interactions. *Eur J Immunol.* 1996;26;949-52.
79. Pogue G, Hoftmann J, Duncan R. Autoantigens interact with cis-acting elements of rubella virus RNA. *J Virol.* 1996;70;6269-77.
80. Tingle AJ, Ailen M, Petty RE. Rubella-associated arthritis. I. Comparative study of joint manifestations associated with natural

- rubella infection and RA27/3 rubella immunization. *Ann Rheum Dis.* 1986;45:110-14.
81. Centers for Disease Control. Adverse Events Following Immunization. Surveillance Report No: 1. 1979-1982. US Department of Health and Human Services, Public Health Service. Atlanta, Centers for Disease Control, August 1984.
 82. Kline LB, Margulies SL, Oh SJ. Optic neuritis and myelitis following rubella vaccination. *Arch Neurol.* 1982;39:443-44.
 83. Joyce K, Rees J. Transverse myelitis after measles, mumps, and rubella vaccine. *BMJ.* 1995;311:422.
 84. Vlach V, Forman E, Miron D, Peter G. Recurrent thrombocytopenic purpura after repeated measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics.* 1996;97:738-39.
 85. Advisory Committee on Immunization Practices. Update: Vaccine side effects, adverse reactions, contraindications and precautions. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1996;45(RR-12):1-35.
 86. Pool V, Chen R, Rhodes P. Indications for measles-mumps-rubella vaccination in a child with prior thrombocytopenia purpura. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;15:423-24.
 87. Centers for Disease Control and Prevention. Rubella prevention: Recommendation of the immunization Practices Advisory Committee. *MMWR Morb Wkly Rep.* 1990;39 (RR-15);1-18.
 88. De Azevedo Neto R, Silveria A, Nokes D. Rubella seroepidemiology in a non-immunized population of Sao Paulo State, Brazil. *Epidemiol Infect.* 1994;113:161-73.
 89. Yamamoto L, Mejfa E, Lopez R. Susceptibility to rubella infection in females at high risk. *Trop Geogr Med.* 1995;47:235-38.
 90. Peckham C. Congenital rubella in the United Kingdom before 1970: The prevaccine era. *Rev Infect Dis.* 1985;7:11-6.
 91. Cutts F, Robertson Diaz, Ortega J, Samuel R. Control of Rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, part I: Burden of disease from KRS. *Bull World Health Organ.* 1997;75:55-68.
 92. Plotkin SL, Plotkin SA. Mumps vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W,

- Offit P, eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders; 2004:441-469
93. Okazaki K, Tanabayashi K, Takeuchi K. Molecular coding and sequence analysis of the mumps virus gene encoding the L protein and the trailer sequence. *Virology*. 1992;188:926-30.
 94. Yates PJ, Afzal MA, Minor PD. Antigenic and genetic variation of the HN protein of mumps virus strains. *J Gen Virol*. 1996;77:2491-97.
 95. Gut JP, Lablache C, Berh S, Kirn A. Symptomatic mumps virus reinfections. *J Med Virol*. 1995;45:17-23.
 96. immunization Practices Advisory Committee. Mumps prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1989;38:392-7.
 97. Falk WA, Buchan K, Dow M. The epidemiology of mumps in southern Alberta, 1980-1982. *Am J Epidemiol*. 1989;130:736-49.
 98. Hersh BS, Fine PEM, Kent WK. Mumps outbreak in a highly vaccinated population. *J Pediatr*. 1991;119:187-93.
 99. Postovit VA. Epidemic parotitis in adults. *Voen Med Zh*. 1983;3:38-41.
 100. Brown LM, Pottern LM, Hoover RN. Testicular cancer in young men: The search for causes of the epidemic increase in the United States. *J Epidemiol Community Health*. 1987;41:349-54.
 101. Levitt LP, Rich TA, Kinde SW. Central nervous system mumps: A review of 64 cases. *Neurology*. 1970;20:829-34.
 102. Okamoto M, Shitara T, Nakayama M. Sudden deafness accompanied by asymptomatic mumps. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1994; 514(suppl):45-8.
 103. Harel L, Amir J, Reish O. Mumps arthritis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1990;9:928-9.
 104. Ni J, Bowles NE, Young-Hwue Kl. Viral Infection of the myocardium in endocardial fibroelastosis. Molecular evidence for the role of mumps virus as an etiologic agent. *Circulation*. 1997;95:133-39.
 105. Kurtz JB, Tomlinson AH, Pearson J. Mumps virus isolated from a fetus. *BMJ*. 1982;284:471.

106. Christenson B, Böttiger M. Methods for screening the naturally acquired and vaccine-induced immunity to the mumps virus. *Biologicals*. 1990;18;213-9.
107. Meurman O, Hanninen P, Krishna RV, Ziegler T. Determination of IgG and IgM class antibodies to mumps virus by solid-phase enzyme immunoassay. *J Virol Methods*. 1982;4;249-57.
108. Ukkonen P, Granström M, Penttinen K. Mumps-specific immunoglobulin M and G antibodies in natural mumps infection as measured by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Med Virol* 1981;8;131-42.
109. Schluter WW, Reef SE, Dykewicz CA, Jennings CE. Pseudo-outbreak of mumps-Illinois, 1995 (abstract 338). Abstracts of the 30th National Immunization Conference; Washington, DC; April 9-12,1996.
110. White CC, Koplan JP, Orenstein WA. Benefits, risks and costs of immunization for measles, mumps and rubella. *Am J Public Health*. 1985;75;739-44.
111. Wharton M, Cochi SL, Hutcheson RH. A large outbreak of mumps in the postvaccine era. *J Infect Dis*. 1988;158;1253-60.
112. Beck M, Weisz-Malecek R, Mesko-Prejac M. Mumps vaccine L-Zagreb, prepared in chick fibroblasts. I. Production and field trials. *J Biol Stand*. 1989;17;85-90.
113. Just M, Berger R, Just V. Evaluation of a combined measles-mumps-rubella-chickenpox vaccine. *Dev Biol Stand*. 1986;65;85-8.
114. Fescharek R, Quast U, Maass G. Measles-mumps vaccination in the FRG: An empirical analysis after 14 years of use. II. Tolerability and analysis of spontaneously reported side effects. *Vaccine*. 1990;8;446-56.
115. Cizman M, Mozetic M, Radescek-Raker R. Aseptic meningitis after vaccination against measles and mumps. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8;302-8.
116. Fasano MB, Wood RA, Cooke SK, Sampson HA. Egg hypersensitivity and adverse reactions to measles, mumps, and rubella vaccine. *J pediatr*. 1992;120;878-81.
117. Measles, mumps, and rubella-vaccine use and strategies for measles, rubella, and congenital rubella syndrome elimination and mumps control,

118. Cox MJ, Anderson RM, Bundy DAP, Nokes DJ. Seroepidemiological study of the transmission of the mumps virus in St. Lucia, West Indies. *Epidemiol Infect.* 1989;102:147-60.
119. Sümbüloğlu V, Sümbüloğlu K. Sağlık Bilimlerinde Araştırma Yöntemleri. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi. 1998: 66-8
120. Çınar Z, Sümbüloğlu K, Alpar R, Sivas ilinde sağlık araştırmalarında kullanılmak üzere çeşitli sayı ve nitelikte örnekleme planının geliştirilmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 1994;16;191-6
121. Kanra G, Tezcan S, Badur S. Hepatitis B and measles seroprevalence among Turkish children. *The Turkish Journal of Pediatrics.* 2005;47; 105-10.
122. Egemen A, Aksit S, Ozacar T, Kurugol Z, Keskinoglu P ve ark. Measles seroprevalence in Izmir with special emphasis on measles vaccination policy for Turkey. *Pediatrics Int.* 2001 Aug;43(4):379-84
123. Altınkaynak S, Ertekin V, Güraksın A, Kılıç A, Yiğit N. The sero-epidemiology of measles in children from Eastern Turkey West Indian Med J. 2005;54 (4);236
124. Yekta Z, Porali R, Taravati MR, Salary Sh, Khalily F, Shahabi S. Measles IgG sero-prevalence and its attributable factors in 5–25-year-old cases prior mass vaccination campaign in Urmia, northeastern Iran. *IRCMJ.* 2007;9(1);28-35
125. Cox MJ, Azevedo RS, Massad E. Measles antibody levels in a vaccinated population in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1998;92;227-30.
126. Yalcın A, Çalışkan D, Işık A. Abidinpaşa Sağlık Grup Başkanlığı Bölgesi'nde İki İlköğretim Okulu (6 .7. ve 8. Sınıflar) Ve İki Lisede Rubella Seroprevalans Çalışması Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2003;56(4); 225-34.
127. Söyletir G, Babacan F, Soyoğul Ü, Johansson C.B. Doğurganlık Yaş Grubu Kadınlarda Antirubella ve Antitoksoplazma Antikorlarının Dağılımı, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi.

- 1989:19(4);378-83.
128. Akşit S, Egemen A, Özacar T, Kurugöl Z, Keskinoglu P, Taşbakan M, Çağlayan S. İzmir’de Aşılammış bir Grupta Kızamıkçık Seroprevalansı:Türkiye’de Kızamıkçık Bağışıklaması İçin Öneriler, *Pediatric İnfection Disease J.* 1999;18;577-80.
129. Kocabeyoğlu Ö, Gün H, Yılmaz E, Güngör S, Emekdaş G, Yücel N. 7-20 Yaş Grubundaki Kız Öğrencilerde Kızamıkçık Virüs Ig G ve Ig M Antikor Düzeylerinin ELISA ve Fluoresan Antikor Testleriyle Araştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni.* 1988;22;36-44.
130. Rota S, Yıldız A, Güner H, Toksöz D, Erdem A. Hamilelerde ELISA Yöntemi ile Kızamıkçık Risk Grubunun Tespiti. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi.* 1988;18(3-4);145-52.
131. Ustaçelebi Ş, Köksal T, Cantürk H. Hamilelikte TORCH Etkenlerine Karşı Antikorların Saptanması, *Mikrobiyoloji Bülteni.* 1986;20;1-8.
132. Galazka A. Rubella in Europe, *Epidemiol Infect.* 1991;107;43-54.
133. Ceylan N. Van Yöresinde Adolesan Dönem Kız Çocuklarında Kızamıkçık Seroprevalansı, *UzmanlıkTezi.* Van, 1998.
134. Menser M.A, Hudson J.R, Murphy A.M, Upfold L.J. Epidemiology of Congenital and Results of Rubella Vaccination in Australia, *Reviews of Infectious Disease.* 1985;7(1);37-41
135. Kanbur N, Derman O, Kutluk T. Age Spesific Mumps Seroprevalence of an unvaccinated population of adolescents in Ankara, Turkey. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2003;56;213-15.
136. Gürgöze MA, Yılmaz E, Gödekmerdan A, Akça Z, Doğan Y. Seroprevalence of mumps, varicella and rubella antibodies in children 1-16 years of age in eastern Turkey *The Turkish Journal of Pediatrics* 2006; 48: 185-8.
137. Koç H, Ataş E, Baykan M. Konya’da 1-15 yaş grubu çocuklarda kabakulak seroprevalansı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 1999;42:357-65.

