



**T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KIZAMIK AŞISININ İKİNCİ DOZU DAHA ERKEN
BİR YAŞTA MI YAPILMALI?**

Dr. Vildan BOZ ERKAN

**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. S. Ümit SARICI**

**ANKARA
2015**

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum, tezimin her aşamasında bilimsel katkılarıyla bana yardımcı olan ve tecrübelerinden yararlanırken hoşgörü ve sabır gösteren değerli hocam Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. S. Ümit Sarıcı'ya en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Asistanlığım boyunca mesleki gelişimimde büyük katkıları olan, desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Enver Ekici ve sayın Prof. Dr. Cüneyt Ensari'ye, tezimin laboratuvar çalışmaları sırasında yardımcı olan sayın Prof. Dr. Muhittin Serdar'a, tezimin yazım aşamasında yardımcı olan sayın Uzm. Dr. Demet Altun'a, ihtisas süresi boyunca uyum içinde çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma, her zaman sevgi, saygı ve anlayış içinde çalıştığımız tüm çalışma arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Her koşulda bana destek olan, beni bugünlere getiren canım aileme, tıp fakültesine başladığım günden itibaren her zaman yanımda olan, bu zahmetli yolda bir an olsun yanımdan ayrılmayan sevgili eşim Anıl Erkan'a, ailemize ışık olan biricik kızım Zeynep'e teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Vildan BOZ ERKAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KIZAMIK HASTALIĞI.....	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Etiyoloji	3
2.1.3. Bulaşıcılık	5
2.1.4. Epidemiyoloji.....	5
2.1.5. Kızamığa karşı mücadele stratejileri.....	8
2.1.6. Patogenez ve patoloji.....	9
2.1.7. Klinik bulgular	10
2.1.8. Diğer kızamık tipleri	12
2.1.8.1. Atipik kızamık	12
2.1.8.2. Modifiye kızamık.....	12
2.1.8.3. Hemorajik kızamık	12
2.1.8.4. İmmün yetmezliği olanlarda kızamık.....	12
2.1.8.5. Gebelerde kızamık	13
2.1.8.6. Erişkinlerde kızamık.....	13
2.1.8.7. Tüberkülozlu hastada kızamık	13
2.1.9. Tanı	14
2.1.10. Ayırıcı tanı.....	15
2.1.11. Komplikasyonlar	15
2.1.11.1. Subakut Sklerozan Panensefalit (SSPE)	17

2.1.12. Kızamığa bağlı ölümler	19
2.1.13. Tedavi	21
2.1.14. Korunma	22
2.1.14.1. Pasif bağışıklık.....	23
2.1.14.2. Aktif bağışıklık	23
2.1.14.3. Kızamık aşuları	23
2.1.14.4. Konakta korunmayı etkileyen faktörler	24
2.1.14.4.1. Maternal antikolar ve aşılama yaşı	24
2.1.14.4.2. Sosyoekonomik durum	26
2.1.14.4.3. Aşılama yaşı.....	26
2.1.14.4.4. Akut hastalık varlığı	27
2.1.14.5. Aşı uygulama yolu	28
2.1.14.6. Aşı sonrası bağışıklığın süresi	28
2.1.14.8. Endikasyonlar.....	29
2.1.14.9. Kontrendikasyonlar	29
2.1.14.9.1. Gebelik	29
2.1.14.9.2. Ateşli hastalıklar	30
2.1.14.9.3. Allerji.....	30
2.1.14.9.4. Kan ürünlerinin kullanımı	30
2.1.14.9.5. İmmünsüpresif tedavi:.....	31
2.1.14.10. Aşının yan etkileri	31
2.1.14.11. Aşı yetersizliği.....	32
2.1.14.12. Aşı şemaları.....	33
2.1.15. Kızamık eradikasyonu, eliminasyonu ve kontrolü	33
2.1.16. Kızamık salgınları	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. ÇALIŞMA GRUPLARININ SEÇİMİ.....	35
3.2. TERİMLER	36
3.3. ARAÇ VE GEREÇLER	36
3.4. LABORATUVAR ANALİZİ.....	36
3.5. ETİK KURUL İZİNİ	37

3.6. VERİ ANALİZİ.....	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	45
ÖZET.....	46
ABSTRACT.....	47
7. KAYNAKLAR.....	48
EK. BİLGİLENDİRME VE RIZA FORMU.....	56

KISALTMALAR

%	:	Yüzde olarak oran
AAP	:	American Academy of Pediatrics
ACIP	:	The Advisory Committee on Immunization Practices
BOS	:	Beyin omurilik sıvısı
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	:	Enzyme linked immunoassay
HIV	:	Human immunodeficiency virus
IVIG	:	İntravenöz immünglobulin
KK	:	Kızamık-Kızamıkçık
KKK	:	Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak
NT	:	Nötralizasyon testi
OAG	:	Okul aş1 günleri
SPSS	:	Statistical package for social sciences
SSPE	:	Subakut sklerozan panensefalit
TCID₅₀	:	50% tissue culture infective doses

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	Türkiye’deki kızamık olgu sayıları ve mortalite hızı	6
Tablo 2.	Kızamık enfeksiyonunun patogenezi	9
Tablo 3.	Kızamık mortalitesine etki eden durumlar	20
Tablo 4.	Türkiye’de maternal antikor oranları ile ilgili çalışmalar	26
Tablo 5.	Çalışma gruplarındaki olguların cinsiyete göre dağılımı	38
Tablo 6.	Çalışma gruplarının demografik verileri	38
Tablo 7.	Çalışma gruplarının kızamık IgG antikor titre değerleri.....	39
Tablo 8.	Çalışma gruplarının kızamık antikor titre değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

- Şekil 1.** UV ve ısıya duyarlı, 100-300 nm'lik pleomorfik virionların yapısı.....4
- Şekil 2.** Uluslararası kızamık insidansının yıllara göre karşılaştırılması7
- Şekil 3.** Kızamık hastalığının klinik özelliklerinin hastalığın günlerine göre görülme durumu.....11
- Şekil 4.** Kızamık antikor titrelerinin ve ortalamalarının iki grupta karşılaştırmalı dağılımı39
- Şekil 5.** Çalışma gruplarında kızamık antikor titrelerinin dağılımı (Koruyucu antikor titresi >10 IU/ml'dir)40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bulaşıcı hastalıklar dünyanın her ülkesinde yüzyıllardır en büyük sağlık sorunu olmuş ve çok sayıda insan ölümüne yol açmıştır. Bulaşıcı hastalıklar nedeniyle olan ölümler günümüzde de tüm ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır.

Kızamık, bulaştırıcılığı en yüksek olan enfeksiyonlardan birisidir ve dünyadaki önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasındadır. Kızamık aşısı öncesi dönemde 2-3 yılda bir salgınlar yapan bir hastalık iken, aşılanma ile birlikte salgınlar arası süre artmış ve hastalığa yakalanma yaşı yükselmiştir. Kızamığın güvenli ve etkin bir aşısının olmasına rağmen, aşılanmamış ya da yapılan tek doz aşısı yeterli düzeyde antikor cevabı oluşturamayan çocuklar kızamığa karşı duyarlı kalmakta ve virüsün yaygın olarak dolaşmasına neden olmaktadır. Okul çağı çocukları arasında kızamığa duyarlılık yüksektir ve okul salgınları kızamık salgınları arasında önemli bir yer tutmaktadır.

1963 yılında başlayan kızamık aşısı uygulamaları rutinde dokuz aylık bebeklere, salgınlarda ayrıca altı aylık bebeklere uygulanmıştır. Kızamık aşısının uygulanma yaşı anneden bebeğe geçen antikorların kaybolma yaşına göre saptanmaktadır. Anneden geçen antikorların kaybolma yaşı ise toplumdan topluma değişiklik gösterebilmektedir.

Gelişmemiş veya gelişmekte olan ülkelerde aşılanma oranının düşüklüğü nedeni ile maternal antikorlar erken kaybolmakta ve rutin aşı 6. veya 9. aylarda yapılmakta, gelişmiş ülkelerde ise aşılanma oranının iyi olması ve maternal antikorların geç kaybolması nedeniyle rutin aşı 12. veya 15. aylarda uygulanmaktadır. Ancak her iki durumda da ikinci doz aşısı gerekliliği vardır (1). Amerikan Aşısı Danışma Kurulu (The Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) ve Amerikan Pediatri Akademisi (American Academy of Pediatrics, AAP) 4-6 yaşta ikinci doz aşısının ideal uygulanma yaşı olarak göstermişlerdir (2,3).

Türkiye’de ilk kez 1985 yılında Ulusal Kızamık Aşısı Kampanyası başlatılmış, 15. ayda uygulanmakta olan aşılanma 9. aya çekilmiş ve kızamık mortalite ve morbiditesinde belirgin azalma izlenmiştir. Bu kampanya kapsamında altı ay ve beş yaş arası çocukların %60-70’i aşılanmıştır. Sağlık Bakanlığı Bağışıklama Danışma Kurulu’nun 2005’teki

toplantısında aşılama yaşı yeniden görülmüş ve kızamık aşılmasının birinci dozunun 12. aya alınması tavsiye edilmiştir. Bu karar çerçevesinde kızamık aşısının birinci dozu 12. ayını tamamlamış ve 13. ayından gün almış (doğum tarihinden itibaren bir yıl geçmiş) çocuklara Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (KKK) şeklinde 01.01.2006 tarihinden itibaren uygulanmaya başlanmıştır (4).

Aşı ile önlenebilir hastalıkların neden olabileceği ciddi komplikasyonlar ve ölümlerin aşılama faaliyetleri sonrasında ciddi oranda azalma göstermesi, bağışıklama programlarının önemini ortaya koymaktadır. Ayrıca aşılama sonrası belli aralıklarla yapılacak serolojik çalışmalarla koruyucu antikor seviyelerinin belirlenmesi, aşı ile önlenebilir hastalıkların riskinin değerlendirilmesi ve bağışıklama politikalarının oluşturulması açısından son derece önemlidir.

Ülkemizde güney komşularımızdan alınan göçler nedeniyle kızamık vakalarında son zamanlarda artış saptanmaktadır. Özellikle 4-6 yaş arası henüz 2. doz ile aşılanmamış çocuklarda kızamık vakalarının görülmesi nedeni ile kızamık aşısının ilköğretim birinci sınıfta değil de, dört yaşında yapılması düşünülebilir. Ayrıca 2. doz aşılama saygın uluslararası kuruluşlar tarafından 4-6 yaşlarda önerilse de, bildiğimiz kadarıyla 4 yaş ile 6 yaş aşılarının gerekliliğe dayalı etkinliği serokonversiyon karşılaştırmalı olarak araştırılmamıştır. Bu çalışmada henüz 2. doz kızamık aşısı yapılmamış 4 yaş ve 6 yaş grubu çocukların antikor titrelerinin ölçülerek karşılaştırılması ve böylece kızamık riskinin arttığı bir dönemde 2. doz kızamık aşısının 6 yaş değil de 4 yaşta yapılmasının daha uygun olup olmayacağının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KIZAMIK HASTALIĞI

2.1.1. Tarihçe

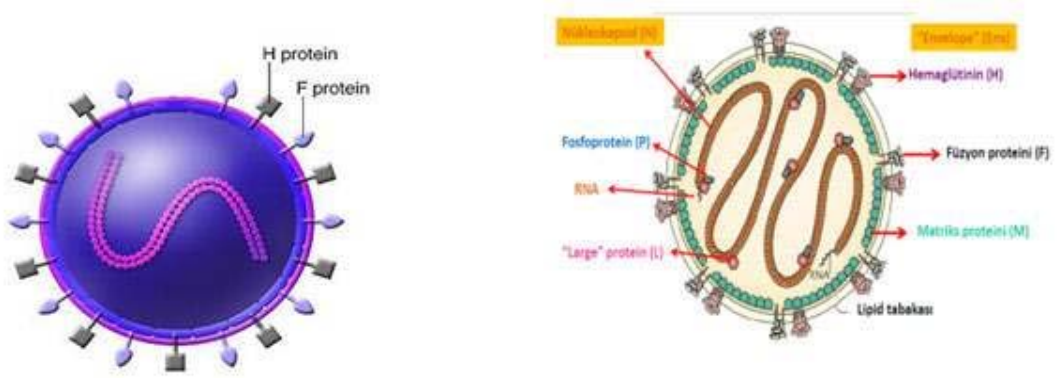
Kızamık akut, bulaşıcı, viral bir hastalık olup, geçmişte birinci hastalık olarak anılırdı. Kızamığın ilk yazılı belgesi Pers hekimi Rhases'e (Abu Becr olarak da bilinir) ait kalıntılardır. Rhases kızamığı erupsiyon anlamına gelen 'hasbah' olarak isimlendirmiştir ve bu terim kızamık için ilk tanımlama olmuştur. Hastalık en iyi şekilde 7. yüzyılda Al Yehudi tarafından tanımlanmıştır. Hastalık ilk kez Orta Çağ'da tarif edilmişse de, bugünkü anlamda ilk kez tanımlayarak diğer döküntülü hastalıklarla arasındaki farkı ortaya koyan Sydenham'dır. 1846 yılında Danimarka'lı doktor Peter Panum hastalığın bulaşıcı olduğunu, 14 günlük kuluçka süresi bulunduğunu ve yaşam boyu bağışıklık bıraktığını göstermiştir. 1911 yılında hasta kişilerin enfekte materyalinin kullanımı ile hastalığın insandan insana bulaşması Goldberger ve Anderson tarafından gösterilmiştir. 1954 yılında Enders ve Peebles insan hücre kültüründe virüs izolasyonunu başarmışlardır (5). 1963 yılında Amerika'da ruhsatlandırılan kızamık aşısı ile mortalite ve morbiditede azalma izlenmiş ve kızamığın dünyadan eradike edilmesi umutları doğmuştur.

Aşının geliştirilmesi, ruhsatlandırılması ve aşılama programları, kızamık ve onunla ilişkili komplikasyonların sıklığının dramatik bir biçimde azalmasını sağlamıştır.

2.1.2. Etiyoloji

Kızamık virüsü Paramyxoviridae ailesinden morbillivirüs subgrubuna ait 120-300 nm boyutunda tek sarmallı bir RNA virüsüdür (6). Virüsün hayvan rezervuarı ve vektörü yoktur. Oldukça bulaştırıcı olup, prodromal dönemden itibaren döküntü çıkmadan dört gün önce ve döküntünün ortaya çıkmasından dört gün sonra virüs

nazofaringeal sekresyonlardan, idrar ve kandan izole edilebilir. Isı, ultraviyole, eter, kloroform, asit ve aşırı alkali pH'da inaktive olur. Oda sıcaklığında 1-2 gün canlı kalır (7). Virüsün altı tane yapısal proteini vardır. Bunlar L, P, NP, H, F, M glikoproteinleridir. Bunlardan F, H, M zarf proteinleridir; L, P, NP ise RNA ile kompleks halde olup nükleokapsid formundadır (Şekil 1).



Şekil 1. UV ve ısıya duyarlı, 100-300 nm'lik pleomorfik virionların yapısı

F glikoproteini, membran dış yüzeyindedir, membran füzyonu ve bulaşıcılık ile ilgilidir. H glikoproteini, dış yüzeyde olup konakçı hücrelere virüsün yapışmasını sağlar. M proteini iç yüzdedir, virüsün intakt çoğalması açısından önemlidir. F glikoproteinine karşı oluşan antikorlar ile virüsün bulaştırıcılığı önlenir (8). Genetik kompozisyonda küçük farklılıklar da saptanmıştır, bu varyasyonlar koruyucu bağışıklık üzerine herhangi bir etkiye sahip değildir fakat virüs tiplerini ayırmaya yarayan moleküler belirteç sağlarlar. Bu belirteçler kızamığın endemik dolaşımının değerlendirilmesinde yararlı olmuştur (9).

Kızamık virüsünü kültürde üretmek zordur. Virüs güneş ışığı, ısı ve aşırı uçlardaki pH'larda hızla inaktive olur. Ancak -70 C'de uzun süreyle güvenle saklanabilir.

2.1.3. Bulaşıcılık

Virüs hava yolu ve damlacık yolu ile bulaşmaktadır (10). Virüsün giriş kapısı solunum sistemi veya virüs taşıyan büyük damlacıklar veya küçük damlacık halindeki aerosollerle teması takiben konjunktivadır. Hastalık döküntülerin ortaya çıkmasından 4 gün öncesi ve 4 gün sonrası arasında bulaşıcıdır. Virüse maruz kalmış duyarlı bireylerin yaklaşık %90'ı kızamık geçirir. Yüz yüze temas gerekli değildir. Çünkü canlı bir virüs, kaynak olgu odadan ayrıldıktan sonra bir saat kadar uzun bir süre boyunca havada asılı kalabilir. Hastanelerde aerosollerdeki virüslerin yayılması sonucu ortaya çıkan ikincil vakalar bildirilmiştir.

Bir kişiye kızamık bulaşması, kişinin bağışıklık durumuna, nüfusun büyüklüğüne ve yoğunluğuna, kişilerin temas sıklığına göre değişir. Tüm bunlar, sadece kişinin enfekte olması olasılığını değil, aynı zamanda enfeksiyonun yaş özelliğini ve toplumda kızamığın epidemik veya sporadik görülme özelliğini belirler.

2.1.4. Epidemiyoloji

Kızamık son derece bulaşıcı, çocuk ve adölesan yaş grubunu etkileyen, dünyanın bir çok yerinde endemik olarak görülen bir hastalıktır. En yüksek bulaşma oranı küçük çocuklarda oluşmasına rağmen, izole topluluklarda salgınlar genç ve yaşlı bireyleri de etkilemektedir. Hastalığın yayılımında kız-erkek cinsler, etnik gruplar, sosyal sınıflar ve ırklar arasında farklılık olmayıp, damlacık yoluyla bulaştığından kalabalık ortamda yaşama ile yayılımı kolaylaşır. Hastalık mevsimsel özellik taşır; ilkbahar ve kış aylarında sikluslar şeklinde görülür, 2-4 yılda bir epidemi yapar.

Kızamık halen dünya çapında endemiktir. Aşılama yaşına gelmemiş ve aşısız olan bebekler, kızamık geçirmemiş ve aşılanmamış çocuklar ve adölesanlar, kızamığa duyarlı topluluğu oluşturur. Bu duyarlı grubun enfekte kişilerle temasının arttığı dönemlerde salgınlar gözlenir. Aşı uygulaması duyarlı topluluktaki kişi sayısını belirgin olarak azaltır, epidemi yerine sporadik vakalar görülmeye başlanır. Çoğunluğun kızamığa karşı bağışık olduğu bir toplumda hasta kişinin duyarlı kişilerle

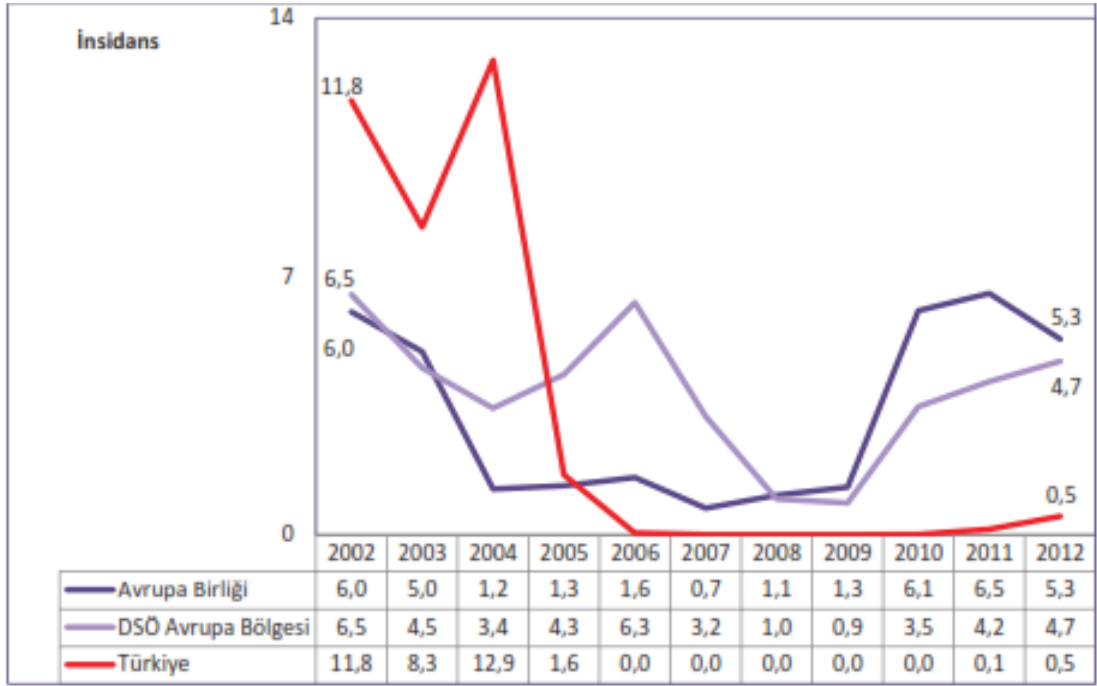
temas olasılığı az olup, aşısız kişilerin de korunmasına grup bağışıklığı (herd immünite) denir. Önceleri kızamık geçişinin durdurulması amacıyla aşılammamış kişilerin korunması için aşılannası gereken oran belirlenirken, daha sonra herd immünite kavramının göz önüne alınması gerektiği görülmüştür. Bu nedenle de özellikle gelişmekte olan ülkelerde aşılanna oranlarının mutlaka yükseltilmesi gerekmektedir.

Kızamık aşısının yaygın olarak kullanılmadığı dönemde, kızamığa duyarlı kişilerin sayısı kritik bir sayıya ulaştığı zaman periyodik epidemiler görülmüştür. Toplu yaşanan yerler, okullar bulaş için uygun ortamlardır. Gelişmiş ülkelerde toplu yaşanan yerlerde daha iyi koşullar sağlanmaya çalışılarak, iyi beslenme ve tedavi uygulanarak aşı öncesi dönemde mortalitenin azaltılması başarılmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde hastalığın görülme yaşı gelişmiş ülkelere düşük olup, yarısı iki yaşın altında olmak üzere hemen hepsi dört yaşın altındadır. Gelişmekte olan ülkelere mortalite yüksek oranda olup, yüksek doğum hızı, kalabalık ortam, iyi beslenmeme, anneden geçen antikörlerin azlığı ve daha erken kaybolması gibi nedenler mortalitenin artmasına katkı sağlamaktadır. Mortalite hızı %3-15 arasında olup, küçük çocuklarda oran daha yüksek bulunmuştur (11). Türkiye’de ise kızamık morbidite ve mortalitesinde zaman zaman iniş ve çıkışlar görülmekle birlikte aşı uygulamaları sonucu azalma sağlanmıştır. Tablo 1’de Türkiye’deki kızamık olgu sayıları ve mortalite hızı gösterilmektedir (12).

Tablo 1. Türkiye’deki kızamık olgu sayıları ve mortalite hızı (12)

Yıl	Kızamık insidansı (100.000’de)	Olgu sayısı	Mortalite hızı (1 milyonda)
2000	23.6	16010	0.01
2002	11.1	7810	0.03
2006	0.05	34	0
2007	0.004	3	0
2008	0.06	4	0
2009	0.06	0	0

Üyesi olduğumuz DSÖ'nün Avrupa Bölgesi 2002-2010 yılları için hedefi, yerli kızamık virüsü geçişini durdurmaktadır ve temel strateji olarak, yüksek oranlarda rutin 2 doz kızamık aşısı uygulamak, kızamığa duyarlı nüfuslara ikinci kızamık dozu fırsatını vermek olarak belirlenmiştir. Türkiye'de uygulanan başarılı iki doz kızamık aşılması sonucu Avrupa bölgelerine kıyasla kızamık insidansı azalmıştır. Şekil 2'de Türkiye ve Avrupa'daki kızamık insidansları yıllara göre karşılaştırılmaktadır (13).



Şekil 2. Uluslararası kızamık insidansının yıllara göre karşılaştırılması (13)

Okul çağı çocukları arasında da kızamığa duyarlılık yüksektir ve okul salgınları arasında kızamık salgınları önemli yer tutmaktadır. Bu stratejilere uygun olarak Türkiye'de kızamık salgınlarını en kısa zamanda en az düzeye indirmek için kızamığa duyarlı tüm yaş gruplarını içine alacak şekilde bir aşılama aktivitesi planlanmıştır. Okul Aşı Günleri (OAG) adı verilen ilk aşama ilköğretime devam eden (1 ve 8. sınıflar dahil) yaklaşık 10 milyon çocuğu kapsamaktadır ve 2003-2004 öğretim yılının ilk yarısında tüm yurttan uygulanmıştır (14). Kızamık Eliminasyon Programının başarıyla sonuçlanması nedeni ile artık kızamık virüsü dolaşımının yavaşladığı ve hatta durduğu kabul edilmektedir ve kızamık insidansının azalması ile birlikte laboratuvar destekli

kızamık sürveyansına geçilmiştir. Kızamık bulaşma riskinin azalması ile ilk doz kızamık aşısı yaşı 1 Ocak 2006'dan itibaren 12. aya çekilmiş ve Bağışıklama Danışma Kurulu'nun tavsiyesi doğrultusunda KKK aşısı uygulamasına başlanmıştır (4). Sürveyansın güçlendirilmesi için laboratuvar destekli sürveyans takibi devam etmektedir ve rutin aşılama faaliyetlerinde hedef, kızamık aşısında %95 aşılama oranlarına ulaşmaktır.

Ülkemizde yürütülen başarılı Kızamık Eliminasyon Programına rağmen yaşanan göçler nedeniyle Türkiye'de kızamık insidansında artış saptanmıştır. Bağışıklama Danışma Kurulu'nun 10 Eylül 2014 tarihinde yapılan toplantısında, Kızamık Eliminasyon Programı kapsamında yürütülen çalışmaların değerlendirilmesi sonucunda, 9-11 ay ve ana sınıfı aşılmasına 2014 yılı sonbahar ve kış aylarında devam edilmesi, 9 aydan büyük ve 12 aydan küçük yaş grubuna kızamık aşısının uygulanması ve öncelikle kızamık aşısının yapılması, eğer yoksa KKK aşısının uygulanmasının gerektiği bildirilmiştir (15). Kızamık Ulusal Doğrulama Komitesi'nin 11.06.2015 tarihli kararınca ana sınıfında okuyan 48-66 ay arası çocuklara ek KKK aşısı uygulanması, 12. ayda ve ana sınıfında uygulanmış kayıtlı iki doz KKK aşısı bulunması durumunda, okulunda KKK aşısının tekrar uygulanmasına gerek olmadığı bildirilmiştir (16).

2.1.5. Kızamığa karşı mücadele stratejileri

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Avrupa Bölgesi'nde 2010 yılı sonuna kadar kızamık ve kızamıkçığın eliminasyonunu ve konjenital kızamıkçık sendromunun önlenmesini hedeflemiştir. Bu hedef ve 2011-2015 eliminasyon stratejik planı, 60. Bölge Toplantısında gündeme getirilerek yeni eliminasyon hedefi 2015 yılı olarak belirlenmiştir (17).

2.1.6. Patogenez ve patoloji

Duyarlı kişiye damlacık enfeksiyonu yoluyla giren ve üst solunum yolu mukozasına yerleşen virüs, burada lokalize enfeksiyon yaptıktan sonra bölgesel lenfatiklerle yayılır. Spesifik olarak virüs ile karşılaşmadan 2-3 gün sonra virüsün inokülasyon bölgesinde ve ayrıca bölgesel ve uzak retiküloendotelial dokuda çoğalmasıyla birlikte primer viremi, 5-7 gün sonra sekonder viremi oluşur (6). Bu dönemde, cilt, konjunktiva, solunum yolu ve diğer organlarda (dalak, timus, akciğer, karaciğer, böbrek) enfeksiyon ve virüs çoğalması olabilmektedir. Viremi 11-14. günlerde pik yaparak birkaç gün içerisinde hızla azalır (Tablo 2) (9).

Tablo 2. Kızamık enfeksiyonunun patogenezi (9)

Gün	Durum
0	Solunum yolu damlacıklarında kızamık virüsü nazofarenks epiteliyle temas eder ve epitelyal hücreler enfekte olarak viral çoğalma gerçekleşir.
1-2	Virüs bölgesel lenf dokusuna yayılır.
2-3	Birincil viremi dönemi
3-5	Kızamık virüsü solunum yolu epitelinde, bölgesel lenf nodlarına ve uzak bölgelere doğru çoğalarak yayılır.
5-7	İkincil viremi dönemi
7-11	Enfeksiyon cilt ve solunum yolunu da içerecek şekilde diğer bölgelerde de saptanır.
11-14	Virüs, kanda, solunum yolunda, ciltte ve diğer organlarda saptanır.
15-17	Viremi azalarak kaybolur, organlardaki virüs içeriği hızla düşerek bağışıklık oluşur.

Semptomlar virüs replikasyonu olan organlarda hücre nekrozu ve kızamığın tipik sitopatik etkilerinin görülmesi ile oluşur. Enfeksiyonun 13-14. günlerinde ortaya çıkan ekzantem; etkenin cilt, mide, solunum yolları mukozasında aktif replikasyon dönemine denk düşer. Koplik lekeleri ve cilt lezyonları dev sinsityal hücreler içerir, bunlar multinükleerdir ve sitoplazmalarında mikrotübül agregatlarından oluşan

inklüzyonlar bulunur. Kızamık lezyonlarında saptanan bu dev hücelere Warthin-Finkelday hücreleri denir. Multinükleer dev hücreler solunum ve sindirim yollarında yaygın olarak bulunur. Döküntülerin ortaya çıktığı dönemde doku virüs titreleri belirgin şekilde azalır, 24 saat sonra serumda antikor saptanmaya başlanır. İmmün yetmezliği olan bireylerde döküntü oluşmayabilir, antikor saptanmayabilir. Bu durum hastalığın hem humoral, hem hücrel bağışıklık aracılı olmasıyla ilişkilendirilir. Koplik lekeleri (enantem), cilt bulguları (ekzantem) ile aynı patolojiye sahiptir. Virüs cilt ve mukozada aynı anda replike olur, ama mukoza daha ince olduğundan koplik lekeleri döküntüden daha önce görünür hale gelir.

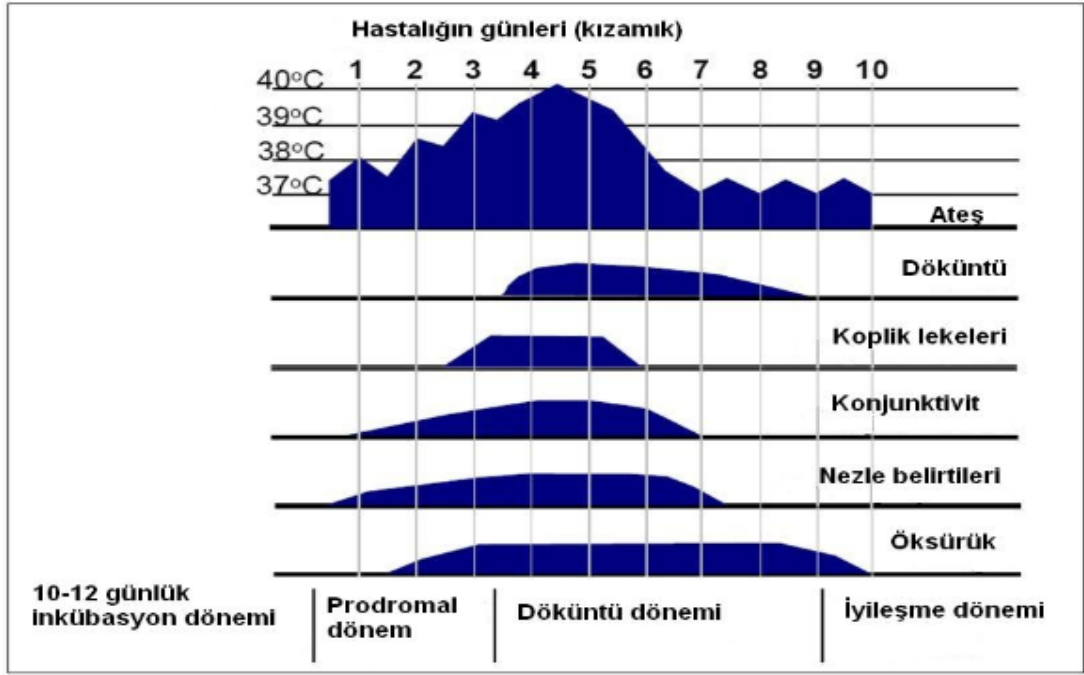
2.1.7. Klinik bulgular

Kızamık yüksek ateş, öksürük, burun akıntısı, konjunktivit ve belirgin ekzantem ile karakterize ciddi bir enfeksiyondur. 8-12 gün süren inkübasyon döneminden sonra, prodromal dönem hafif ateşle birlikte, fotofobinin eşlik ettiği konjunktivit, burun akıntısı, belirgin öksürük ve ateş yüksekliği ile başlar. Koplik lekeleri enantemi gösterir ve kızamık için patognomoniktir, döküntünün başlamasından 1-4 gün önce ortaya çıkar. Bunlar ilk önce premolar dişler hizasında yanağın iç tarafındaki merkezde, mavimsi beyaz noktacıklar ile birlikte ayrı kırmızı lezyonlar olarak ortaya çıkar. Dudaklar, sert damak ve dişetlerine de yayılabilir. Ayrıca konjunktival katlantı ve vajinal mukozada da bulunabilir.

Semptomların yoğunluğu döküntünün ilk gününe kadar 2-4 gün boyunca artar. Döküntü alın (saç çizgisi çevresinde), kulak arkası ve boynun üst bölgelerinde kırmızı makülopapüler kabartı olarak başlar. Daha sonra aşağıya doğru gövde ve ekstremitelere yayılır, %50 kadar hastada döküntü avuç içi ve ayak tabanına ulaşır. Yüz ve gövde üst kısmındaki döküntüler sıklıkla birleşme eğilimindedir. Döküntünün başlamasıyla birlikte semptomlar yatışır. Döküntüler ortaya çıkış sırasıyla aynı şekilde, yaklaşık 7 gün içinde ince bir deskuamasyonla solar.

Kızamığın semptomları arasında en uzun süren öksürüktür ve genellikle 10 güne kadar iyileşir. Daha ciddi olgularda özellikle servikal ve oksipital lenf bezlerinin tutulduğu jeneralize lenfadenopati görülebilir.

Şekil 3’de kızamık hastalığının klinik özelliklerinin hastalığın günlerine göre görülme durumu verilmiştir.



Şekil 3. Kızamık hastalığının klinik özelliklerinin hastalığın günlerine göre görülme durumu

Kızamık en çok prodromal ve kataral dönemde bulaşıcı olmakla birlikte, aslında döküntü başladıktan 48-72 saat sonra bulaş riski oldukça azalmış olup (fakat bulaşıcılık döküntüden 4 gün sonraya kadar devam eder), bu dönemde antikorlar gelişmektedir (18). Aşılı olup da ikincil aşı yetersizliği olan çocuklarda hastalık daha hafif bir klinik ile atlatılır (19).

2.1.8. Diğer kızamık tipleri

2.1.8.1. Atipik kızamık

Önceden ölü kızamık aşısı ile aşılanmış kişinin daha sonra vahşi kızamık virüsü ile karşılaşması sonucu görülür. Bu olgularda kızamık antikor titreleri çok yüksek bulunmuştur ve hipersensitivite reaksiyonuna bağlı bulgular oluşur. Atipik kızamıkta klinik bulgular klasik kızamık enfeksiyonundan farklıdır. Döküntü yüz yerine periferden başlayabilir, makülopapüler, peteşiyal, ürtikeryal, hemorajik ve/veya veziküler karakterde olabilir. Hastalık ağır seyretmekte ve ateş, pnömoni, plevral efüzyon, ödem gelişebilmektedir. Enfekte kişiden virüs izolasyonu yapılamaz. Önceden ölü aşı ile aşılanmış kişilere canlı aşı ile aşılama önerilmemektedir.

2.1.8.2. Modifiye kızamık

Kızamıklı kişi ile temas sonrası profilaksi amacıyla immünglobülin alanlarda veya kalıcı maternal antikora sahip olan bebeklerde görülen, uzamış kuluçka dönemi, ılımlı prodromal dönemi ve kısa süren hafif döküntüsü olan kızamıktır.

2.1.8.3. Hemorajik kızamık

Ani başlangıçlı, yüksek ateş (41°C'ye kadar), konvülsiyon, deliryum, koma veya stupor ile beraber solunum sıkıntısı, deri ve mukozalarda hemoraji ile karakterize bir klinik tablodur. Gastrointestinal sistem kanamaları genelde zor kontrol edilir. ABD'de nadir bildirilmiş olgular olup genelde ölümcüldür (20).

2.1.8.4. İmmün yetmezliği olanlarda kızamık

İmmün yetmezlikte kızamık uzun, ağır ve fatal seyredebilir. Özellikle T hücre yetmezliği olan bazı lösemi, lenfoma ve kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS) hastalarında kızamık ağır seyreder ve bu kişiler virüsü aylarca yayırlar. Tipik

döküntü oluşmayabilir. Virüsün izolasyonu zordur. Klinik atipik seyreder. Onkoloji hastalarının %40'ında döküntü izlenmez, %58'inde pnömoni, %20'sinde ensefalit görülür. Kızamık aşısı ile aşılanmış olsalar bile immün yetmezlikli hastalar kızamık geçiren kişi ile temas ederse immünglobülin uygulanmalıdır (20-22).

2.1.8.5. Gebelerde kızamık

Gebelik döneminde kızamık geçirme ile konjenital anomaliler arasında bir ilişki henüz saptanmamış olup, gebelikte kızamık annede mortalite artışına, gebeliğin erken döneminde spontan abortusa, prematüre doğum ya da ölü doğumlara neden olabilir. Kızamık geçiren anneden doğan bebeğe doğumdan hemen sonra mutlaka immünglobülin verilmelidir. Perinatal alınan kızamık enfeksiyonu yaşamın ilk 10 gününde geçirilen, ciddi ve genelde ölümlü sonuçlanan pnömoniye neden olur.

2.1.8.6. Erişkinlerde kızamık

Kızamık erişkin bireylerde daha ağır seyreder, %3'ünde hastaneye yatış gerektiren pnömoni gelişir. Olguların %30'unda ikincil bakteriyel enfeksiyonlar, %17'sinde bronkospazm, %31'inde hepatit, %29'unda otitis media, %25'inde sinüzit izlenir (23).

2.1.8.7. Tüberkülozlu hastada kızamık

Önceden tüberküloz geçirmiş olan ve doğal kızamık virüsü ile karşılaşan bireyde tüberküloz alevlenmektedir. Bu durum kızamık virüsünün hücresel immüniteyi baskılaması ile açıklanmaktadır. Kızamık geçirme veya kızamık aşısı sonrasındaki ilk bir-iki ayda tüberkülin testi negatif bulunmaktadır. Tüberküloz olduğu bilinen kişilerde tedavi tamamlanıncaya kadar aşı yapılmamalıdır (24).

2.1.9. Tanı

Öksürük, ateş, nezle, konjunktivit, koplük lekeleri, yüzden başlayan makülopapüler döküntülerle karakterize olan klasik kızamık enfeksiyonuna tanı koymak kolaydır. Komplike olmuş ya da atipik olgularda tanı zorlaşır. Laboratuvar testleri; klinik bulguları maskelenmiş aşıllı çocuklarda, açıklanamayan pnömonili, ensefalitli ve immün yetmezlikli bireylerde gerekli olur. Olgular beş şekilde karşımıza çıkabilir;

- Şüpheli olgu: Ateşle beraber döküntü olması durumudur.
- Olası olgu: Üç günde sonlanan jeneralize makülopapüler döküntü ile 38,5°C ve üzeri ateş, burun akıntısı, konjunktivit bulgularının olması durumudur. Ayrıca klinisyen tarafından şüphelenilen olgular (Koplük lekesi olması) bu gruptadır.
- İmport olgu: Kaynağı ülke dışından olan olgulardır.
- Yerli olgu: İmport olduğu kanıtlanamayan olgulardır.
- Kesin olgu: Olası olgu tanımına uyan kişide laboratuvar sonuçları ile kesinleştirilmiş, epidemiyolojik olarak ilişkisi kanıtlanmış olgulardır.

Bilinen bir kızamık salgını olmadığı durumlarda, klinik tanının doğrulanması önerilmektedir. Serolojik doğrulama en uygun olarak serumdaki immünglobulin M (IgM) antikorların gösterilmesiyle yapılır. IgM antikorları döküntünün başlamasından 1-2 gün sonra ortaya çıkar ve yaklaşık 1 ay süreyle saptanabilir. Serum örneği döküntünün başlamasından sonraki ilk 72 saatte alınmış ve kızamık antikorları negatif tespit edilmiş ise, ikinci örnek alınmalıdır. Akut ve 2-4 hafta sonra iyileşme döneminde alınan örneklerde Ig G antikorlarındaki dört kat artışın gösterilmesiyle de serolojik doğrulama yapılabilir (9).

Kullanılan teknikler Nötralizasyon Testi (NT), Kompleman Fiksasyon Testi, Antihemolizin Testi (AH), Hemaglutinasyon İnhibisyon Testi ve Enzyme Linked Immunoassay'dır (ELISA). NT oldukça sensitif ve spesifik bir test olup zaman alıcı

ve pahalıdır. ELISA pratik, duyarlılığı yüksek ve güvenilir olup son zamanlarda en yaygın olarak kullanılan tekniktir.

2.1.10. Ayırıcı tanı

Özellikle koplik lekeleri görülebiliyorsa tipik kızamığın diğer hastalıklarla karıştırılması mümkün değildir. Kızamığın ileri evreleri ya da gizli veya subklinik formu rubella, adenovirüs, enterovirüs ve Ebstein-Barr virüs gibi diğer immün aracılı ekzantemle seyreden enfeksiyonlarla karışabilir. Roseola infantum ve eritema enfeksiyozum da kızamıkla karışabilir. Mycoplasma pneumoniae ve grup A streptokok da kızamığa benzer döküntü yapabilir. Kawasaki sendromu kızamıkla aynı bulguları verebilir, fakat koplik lekesi gibi ağız içi lezyonlar ve ciddi prodromal öksürük görülmezken, akut faz reaktanları ve nötrofil sayısının artmasıyla bulgu verir. Ayrıca Kawasaki sendromundaki trombositoz kızamıkta görülmez. İlaç döküntüleri de kızamıkla karışabilir (9).

2.1.11. Komplikasyonlar

Kızamığın komplikasyonları çoğunlukla virüsün solunum yolları ve immün sistem üzerindeki patojenik etkileriyle ilgilidir. Birçok faktör komplikasyonları daha olası hale getirir. Kızamığa bağlı mortalite ve morbidite 5 yaş altı (özellikle 1 yaş altı) hastalarda ve 20 yaş üstü hastalarda daha fazladır. Gelişmekte olan ülkelerdeki yüksek olgu ölüm oranları ev içi temas sonrası yüksek inokulum dozuna bağlı olabilecek kalabalık yaşam koşulları ile ilişkili bulunmuştur. Çocuklarda eşlik eden malnütrisyona bağlı olarak immün yanıtın azalmasıyla mortalite ve morbidite yüksek seyreder. Kızamık enfeksiyonu serum retinol düzeylerini düşürür, böylece subklinik hiporetinolemi vakaları kızamık sırasında semptomatik hale gelirler.

İmmün sistemi baskılanmış kişilerdeki kızamık enfeksiyonu yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Kızamık geçiren kanser hastalarında %58 oranında pnömoni ve %20 oranında ensefalit gözlenir.

Kızamıkta en sık ölüm nedeni pnömonidir. Doğrudan viral enfeksiyon sonucu gelişen dev hücreli pnömoni eklenen bakteriyel enfeksiyonla ortaya çıkabilir. En sık görülen bakteriler streptococcus pneumoniae, haemophilus influenzae ve staphylococcus aureus'tur. Ağır kızamık pnömonisini takiben son ortak yol ölümcül bir sonuç olarak bronşiolitis obliterans gelişimidir.

Krup, trakeit ve bronşiolit, bebeklerde ve küçük çocuklarda sık görülen komplikasyonlardır. Bu komplikasyonların klinik seyrinde enfeksiyon geçene kadar çoğunlukla entübasyon ve ventilasyon desteği gerekebilir.

Akut otitis media kızamığın en sık görülen komplikasyonudur ve 1980'lerin sonu ile 1990'ların başındaki salgında etkilenen çocukların nispeten genç yaşta olmalarıyla ilgili olarak özellikle yüksek oranda akut otitis media olguları görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca sinüzit ve mastoidit de komplikasyon olarak görülebilir. Viral veya bakteriyel trakeit görülebilir ve hayatı tehdit edebilir. Retrofaringeal apse de bildirilen komplikasyonlar arasındadır.

Kızamık enfeksiyonunun PPD'ye karşı deri test cevaplarını baskıladığı bildirilmiştir. Pulmoner tüberküloz aktivasyonu, Mycobacterium tuberculosis ile enfekte olduktan sonra kızamığa maruz kalan bireylerde daha yüksek oranda görülebilir.

Akut kızamık enfeksiyonunda ishal ve kusma yaygın semptomlardandır ve gastrointestinal kanal epitelinde yaygın dev hücre oluşumu görülür. Özellikle küçük bebek ve çocuklarda dehidratasyon sık gözlenen bir sonuçtur. Appendiks lümeninin lenfoid hiperplaziyle tıkanmasıyla apandisit oluşabilir.

Kızamıklı çocukların %3'ten azında febril konvülsiyon görülebilir. Kızamık sonrası ensefalit, sıklıkla kötü prognoza sahip uzun dönem komplikasyondur. Okul öncesi ve okul çağı çocuklarından daha çok adölesanlarda ve erişkinlerde bildirilmiştir. Ensefalit postenfeksiyöz ve immünolojik olarak oluşan bir süreçtir ve virüsün direkt etkisine bağlı değildir. Klinik başlangıcı döküntü dönemindedir ve konvülsiyonlar (%56), letarji (%46), koma (%28) ve irritabilite ile ortaya çıkar. Beyin omurilik sıvısında (BOS) %85 vakada lenfositik hücre artışı ve yüksek protein

düzeyleri görülür. Kızamık ensefalitli hastaların %15'i hayatını kaybeder, %20-40 kadarı ise mental retardasyon, motor güçsüzlük ve sağırılık gibi uzun dönem sekelleriyle yaşar.

İmmün sistemi baskılanmış kişilerdeki kızamık ensefaliti, virüsün beyin üzerindeki doğrudan hasarı sonucudur. Özellikle AIDS, lenforetiküler maligniteler ve immün süprese hastalar gibi bağışıklığı zayıflamış kişilerde kızamıktan 1-10 ay sonra subakut kızamık ensefaliti ortaya çıkabilir. Belirti ve bulgular konvülsiyonlar, miyokloniler, stupor ve koma olabilir. Beyin dokusunda hücre içi inklüzyonlara ek olarak, viral nükleokapsidler ve viral antijenler bolca görülür. İlerleyici hastalık ve ölüm görülebilir.

Kızamığın nadiren görülen ciddi formu hemorajik kızamık veya 'kara kızamık'tır. Kanamalı cilt lezyonları ile ortaya çıkar ve ölümcüldür. Çok sayıda noktasal epitelyal odak şeklinde ortaya çıkan keratit, enfeksiyonun iyileşmesiyle düzelir. Kızamıktan sonra bazen trombositopeni görülebilir.

Miyokardit kızamığın nadir komplikasyonlarındanıdır. Bakteriyemi, sellülit ve toksik şok sendromu gibi çeşitli bakteriyel enfeksiyonlar bildirilmiştir. Gebelik sırasında geçirilen kızamık yüksek maternal morbidite, fetal kayıp ve ölü doğum ile ilişkili bulunmuştur.

2.1.11.1. Subakut Sklerozan Panensefalit (SSPE)

SSPE kızamığın geç başlangıçlı kronik komplikasyonudur ve neredeyse her zaman ölümle sonuçlanır. Santral sinir sisteminde (SSS) intrasellüler olarak bulunan değişmiş kızamık virüsünün persistan enfeksiyonu sonucu oluşur. İntrasellüler virüs 7-8 sene sonra virülansını kazanır ve SSS hücrelerine saldırır. Bu yavaş virüs enfeksiyonu amansız bir nörodejeneratif sürece yol açar.

SSPE nadir bir hastalıktır ve genellikle toplumdaki kızamık sıklığını takip eder. Erken yaşta kızamık geçirme SSPE gelişimini tetikler. SSPE'li hastaların %50'sinin kızamık enfeksiyonunu 2 yaş altında, %75'nin 4 yaş altında geçirdiği görülmüştür.

Erkekler kadınlara oranla iki kat daha fazla etkilenir ve kentsel nüfusa göre kırsal nüfusta daha fazla vaka olduğu saptanmıştır.

SSPE patogenezi hala net olarak bilinmemektedir. İlgili faktörler defektif kızamık virüsü ve immatür immün sistemin etkileşimiyle alakalıdır. Beyin dokusundan virüs izole edilen SSPE hastalarında 6 yapısal proteinden matriks veya M proteininin birinin eksik olduğu görülmüştür. Bu protein virüsün kurulma, oryantasyon ve viral replikasyon sırasında gelişip sıralanmasından sorumludur. İmmatür virüsün uzun süre nöronal hücreler içinde bulunup muhtemelen yayılması mümkün olabilir. Genç yaşta SSPE'ye mazur kalan çoğu hastada aslında patogenezi immün immatürite yer almaktadır. Buna ek olarak, virüsün hücre içi konumu onu, immün sistemden özellikle de humoral immüniteden ayırmaktadır.

SSPE'nin klinik bulguları birincil kızamık enfeksiyonundan 7-13 yıl sonra görülebilir. Davranışlardaki ve okul başarısındaki hemen göze çarpmayan değişiklikler, sinirlilik, azalmış dikkat süresi ve öfke patlamaları ortaya çıkar. Bu baştaki faz evre 1'dir. Semptomlarının kısa ve belirsiz olmasından dolayı zaman zaman gözden kaçabilir. Ateş, baş ağrısı ve diğer ensefalit bulguları yoktur. İkinci evredeki inflamatuvar sürecin uzantısına denk gelen bazal ganglionlar da dahil olmak üzere beyindeki derin yapıları etkileyen masif miyoklonuslar görülür. İstemsiz miyoklonuslar, hareketler ve tekrarlayan miyoklonik jerkler tek kas gruplarında başlar ama aksiyel apendiküler kasları da içeren masif spazm ve jerklere kadar ilerler. Bu tabloda bilinç korunur. Üçüncü evrede istemsiz hareketler ortadan kaybolur ve yerini bazal ganglionlardaki derin merkezlerin hararı sonucu ortaya çıkan koreoatetoz, hareketsizlik, distoni ve rijidite alır. Algı demans, stupor ve sonra koma olacak şekilde kötüleşir. Dördüncü evre ise solunumu, kalp hızını ve tansiyonu destekleyen kritik merkezlerin kaybıyla karakterizedir. Ardından ölüm gelir. Klinik aşamalar akut, subakut ve kronik ilerleme seyrini gösterir.

SSPE tanısı uyumlu bir klinik ve kızamık antikorlarının BOS'ta tespit edilmesi veya tipik histolojik bulgular ve virüsün izole edilmesi, biyopsi veya postmortem araştırmalarda beyin dokusundan viral antijen elde edilmesi gibi destekleyici bulgulardan biriyle saptanabilir. Evre 1'de elektroensefalografik örnekler normaldir,

ancak miyoklonik fazda (evre 2), SSPE için karakteristik olan fakat patognomonik olmayan burst supresyon epizodları görülebilir. SSPE tanısı için beyin biyopsisi artık rutin endikasyon değildir.

SSPE tanısı öncelikle destekleyicidir ve diğer nörodejeneratif hastalıklarla benzerdir. Geniş bir randomize klinik çalışmada oralinozin pranobeksin (izoprinozin) tek başına kullanımı ile intraventriküler interferon alfa 2b ile kombine kullanımı karşılaştırılmıştır. İki grubun da tedavi süresi 6 ay olarak düzenlenmiştir. 6 ay içinde iki grup arasında klinik olarak stabilizasyonda farklılık olmamasına rağmen (%34'e karşın %35), araştırmacılar bu sonuçların zamanında spontan iyileşmeye bırakılan hastalardan daha iyi olduğu (%15) sonucuna varmışlardır (25).

Hemen tüm hastalar sonunda SSPE hastalığına yenik düşerler. Birçok hasta 1-3 sene içinde enfeksiyonlara veya otonomik kontrol mekanizmalarının kaybına bağlı olarak yaşamını kaybeder. SSPE hastalığından korunma primer olarak kızamık hastalığından aşı ile korunmaya bağlıdır. SSPE hastalığı primer kızamık enfeksiyonu geçirmeyen sadece aşıya maruz kalan hastalarda da görülmüştür. Ancak aşılardan içindeki virüs değil, vahşi tip virüs bazı hastaların beyin dokusunda saptanmıştır.

2.1.12. Kızamığa bağlı ölümler

Kızamıktan ölümlere etki eden faktörler şunlardır:

1. Yaş: En yüksek mortalite 6-8 ay arası bebeklerde dir.
2. Cinsiyet: Asya'da yapılan çalışmalarda kızlarda mortalite sıklığı erkeklere göre daha fazla bulunmuştur. Ancak bu farklılık diğer çalışmalarda bulunmamış ve hasta bakımı ve çevre ile ilgili faktörlerin buna katkısı olduğu düşünülmüştür.
3. Beslenme Durumu: Özellikle protein eksikliği olan bireylerde mortalite yüksektir. A vitamini eksikliği ile kızamık mortalitesi arasında ilişki olduğu saptanmıştır.

4. Çevresel Faktörler: Kalabalık ortam ve sosyoekonomik durumun düşük olması mortaliteye katkı sağlar.
5. Tıbbi Bakımın Olmaması veya Gecikmesi: Özellikle komplikasyon gelişiminde yeterli tıbbi yardım alınamaması, personel ve ekipman eksikliği mortaliteyi artırır.
6. Yerel Tedaviler: Birçok kültürde kızamık olan bireyin beslenme ve sıvı alımının kısıtlanması, toksik bazı ajanların hastalarda kullanımı ölümleri artıran faktörler arasındadır (26).
7. Aşılanmama: Mortaliteyi artırıcı en önemli unsurdur.
8. Kızamık ile birlikte hastanın akut veya kronik başka bir hastalığının olması mortaliteyi artırır.

Tablo 3'te kızamık mortalitesine etki eden durumların sıklığı gösterilmiştir (27).

Tablo 3. Kızamık mortalitesine etki eden durumlar (27)

Genel olarak kızamıktan ölüm	%2
1 yaşında	%15
Malnütrisyonlu çocukta	%20
Kalabalık evde birden çok çocukta	%20
Uzamış ishale beraber	%25

Türkiye'de ise kızamığa bağlı ölümlerin çok azının bildirildiği tahmin edilmektedir. Son 10 yıldır her yıl bildirilen ölüm sayıları 24'ü geçmemektedir. 2001 yılında dokuz ölüm bildirilmiştir. Buna göre vaka ölüm oranı yüz binde 32'dir. Ölümlerin illere göre dağılımı Ağrı, Ankara ve Düzce'de birer, Van'da altı ölüm şeklindedir. Bu vakaların dördü 1 yaşından küçük, dördü 1-4 yaş arasında ve biri 5-9 yaş arasındadır. 2002 yılında bildirilen 2 ölüm Ağrı ve Siirt illerindedir (28).

2.1.13. Tedavi

Kızamık tanısı konduğunda ilk yapılması gereken şey olgunun basit veya komplikasyonlu olduğunun ayrımının yapılmasıdır. Kızamıkta komplikasyon beklenen çocuklar; kızamık aşısı yapılmamış, bir yaşından küçük, kalabalık ortamda yaşayan, toplu halde yaşayanlar (kreş, yetiştirme yurdu v.b.), aynı evde kızamık geçiren kişiyle teması olanlar, malnütrisyonu olan, hormonal bağışıklık sistemi zayıf, immünesüpresif ilaç alan, A vitamini eksikliği olanlardır.

Kızamığın spesifik bir tedavisi yoktur. Bakteriyel süperenfeksiyon gelişen olgularda antibiyotik tedavisi gerekli olmaktadır. Hastalığın ateşli dönemlerinde istirahat ve sıvı gıdalar verilmelidir, ateş düşürücüler kullanılabilir. Öksürük aşırı rahatsız edici ise antitussifler kullanılabilir. Oda ısı ve nemi uygun olmalı, çok sıcak ve kuru olmayan bir oda sağlanmalıdır. Akut dönemde solunum yolu siliyer hücrelerinin hasarlı olması nedeniyle fazla aktiviteden ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlardan korunulmalıdır.

Kızamığa bağlı morbidite ve mortalitenin yüksek olduğu gelişmekte olan ülkelerde A vitamini verilmesinin pnömoni, diyare gibi komplikasyonları azalttığı saptanmıştır. Vitamin A immünomodülatör etkisiyle kızamığa karşı oluşan antikor cevabını güçlendirmektedir (29). Bazı çalışmalar kızamıklı çocuklardaki serum vitamin A düzeylerinin düşük olduğunu bunun da mortaliteyi artırabileceğini göstermiştir (30-33). AAP komplikasyonların yüksek olduğu risk grubundaki çocuklara vitamin A önermektedir (34). Bu riski taşıyanlar; 6 ay 2 yaş arası kızamıktan dolayı hastaneye yatırılanlar, 6 aydan büyük olup immün yetmezliği olan bebekler, vitamin A eksikliğinin klinik bulgularının olması, intestinal absorpsiyonun azalması, orta veya ciddi derecede malnütrisyon, kızamık mortalitesinin yüksek olduğu bölgeden göçenlerdir. Önerilen vitamin A dozu 6-12 ay arası çocuklarda 100,000 IU p.o, 12 aydan büyüklerde 200,000 IU p.o. şeklindedir. Eğer vitamin A eksikliğine ait göz bulguları varsa 2. doz ertesi gün yapılır. 1-4 hafta sonra tekrarlanır.

Anne emziriyorsa emzirmenin devamı teşvik edilmeli, bol sıvı alımı sağlanmalıdır. Aile komplikasyonlar konusunda bilgilendirilmeli, olası solunum

sıkıntısı, dehidratasyon, ishal, kilo kaybı, korneada beyaz lekeler ve ülserler, kulak ağrısı, ağızda yara ve konvülziyon anlatılarak bu durumlarda çocuğun hemen bir sağlık kuruluşuna getirilmesi önerilmelidir.

2.1.14. Korunma

Korunmada üç basamak vardır:

1. Kaynağa Yönelik Önlemler: Kızamık bildirim zorunlu hastalıklar grubundadır. Klinik veya laboratuvar tanısı konmuşsa ihbar edilmelidir. Kızamığa karşı hassas birçok bireyin olduğu bir toplumda az sayıda kızamık olgu bildirimiminin olması, bildirim yapılmadığını ya da kızamık tanısının yanlış olduğunu gösterir. Çünkü kızamık çok bulaşıcıdır ve ortaya çıkınca büyük toplulukları enfekte eder. Bildirim yapılan bölge taranmalı ve kaynak bulunmalıdır.
2. Bulaşma Yollarına Yönelik Önlemler: Kızamıktan korunmada bulaşma yolları dikkate alınarak önlemler alınmalıdır. Hastalar bulaştırıcı oldukları dönem boyunca izole edilmeli, buldukları okul varsa gerekirse okul kapatılmalıdır. Kontamine eşyalar sabunla yıkanmalıdır.
3. Sağlam Kişilere Yönelik Önlemler: Sağlam ve hassas kişileri kızamıktan korumanın en iyi yolu aşılama değildir. Kızamıktan korunmada immünizasyon aktif ve pasif olarak iki tiptir. Tercih edilen aktif immünizasyondur. Aktif immünizasyon hastalığı geçirme ve aşılama ile sağlanır. Hastalığın geçirilmesi ile immünizasyon %100'dür. Pasif immünizasyon transplasental geçen antikorlar ve immünglobülin ile sağlanır

2.1.14.1. Pasif bağışıklık

Antikor uygulamasının dezavantajı, yalnızca geçici bir bağışıklık sağlamasıdır. Güncel öneriler hastalık ile karşılaşmadan sonraki 6 gün içinde intramüsküler yolla 0.25 ml/kg dozda immünglobulin verilmesi yönündedir. Bağışıklığı bozulmuş kişilerde bu doz 0.5 ml/kg'a yükseltilebilir. Doza göre de 5-6 ay sonra aşı uygulanmalıdır. Karşılaşmadan sonra ilk 72 saatte yapılan aşının da koruyucu olduğu gösterilmiştir.

2.1.14.2. Aktif bağışıklık

2.1.14.3. Kızamık aşıları

İlk kızamık aşısı lisansı 1963 yılında alınmıştır. Bu aynı isimli bir hastadan alınan Edmonston suşunun 35-36 °C'de primat böbrek hücresinde 24 kez, insan amniyon hücresinde 28 kez, tavuk embriyosunda 6 kez pasajlanması sonucunda elde edilmiştir. Daha sonra Schwarz aşı suşu ve Moraten aşı suşu, Edmonston aşı suşunun değişik ısılarda, değişik besi yerlerinde farklı sayılarda pasajlanması sonucunda elde edilmiştir.

Edmonston Zagreb aşı suşu ise Edmonston suşunun W-38 insan diploid hücrelerinde pasajlanması sonucunda elde edilmiştir. Aşı virüsü tavuk embriyo hücrelerinde replike olduktan sonra attenüe Moraten suşu ile birlikte inoküle edilmekte, 32°C'de birkaç günlük inkübasyondan sonra hücreler fetal bovin serumundan temizlenmesi için yıkanmaktadır. Daha sonra neomisin, sukroz, tamponlanmış tuzlar, aminoasitler ve insan albumini ilave edilmektedir. Daha sonra virüs kültürden ayrıştırılır ve ayrıştırılan sıvıda yeterli virüs titreleri olana kadar dondurulur ve testleri yapılır. Berraklaştırılır, tekrar dondurulur ve liyofilize edilir (35). Bir doz aşı 0,5 ml olup, 1000'den az olmamak üzere TCID₅₀ (%50 doku kültürününün %50'sini enfekte edecek doz) içerir. Liyofilize haldeki aşı +2 - +8°C'de saklanır.

Aşı steril distile su ile sulandırılıp 0,5 ml subkütan veya intramüsküler yolla uygulanır. Sulandırıldıktan sonra 2-8°C’de korunarak sekiz saat içinde kullanılmalıdır (36). Işık aşındaki canlı virüsü inaktive edebileceği için ışıktan korumak gerekir.

Kızamık aşısı, dondurulmuş ve kurutulmuş formdadır. Kızamık aşıları ışığa karşı hassastır, bu nedenle aşılar koyu renkli şişelerde saklanır (36).

Vitamin A eksikliğinin yaygın olduğu ülkelerde, sıklıkla kızamık aşısı ile birlikte vitamin A verilir. İlaveten, bazı ülkeler kızamık aşısı ile birlikte kızamıkçık içeren aşıları (KK) veya KKK kombinasyonunu kullanmaktadır. 1970’li yılların başından itibaren yapılan çalışmalar kızamık, kızamıkçık, kabakulak aşılarının tek tek uygulanmasından elde edilen etkinlikleri ile üç aşının kombine uygulanmasından elde edilen etkinliklerinin benzer olduğunu göstermiş ve sonuçta kombine formların kullanımı başlamıştır (36). KK ve KKK aşıları, sulandırıcıları ile birlikte toz formundadır ve kullanmadan önce sulandırılmaları gerekmektedir.

2.1.14.4. Konakta korunmayı etkileyen faktörler

Kızamık aşısıyla indüklenen bağışıklığın kalitesi ve kalıcılığı, hem aşı hem de konak ile ilgili birçok faktöre bağlıdır.

2.1.14.4.1. Maternal antikolar ve aşılama yaşı

Konak ile ilgili birçok faktör, primer aşı başarısızlığından sorumlu olabilir. En önemli ve iyi tanımlanmış faktör maternal antikolardır. Pasif yolla anneden edinilen kızamık antikoları tam bir bağışık yanıt gelişmeden önce aşı virüsünü etkisiz hale getirebilir. Bu antikoların diğer kaynakları çocuğa verilen immünglobulin ve diğer kan ürünleridir. Orenstein ve arkaaşlarının aşılama yaşına ait önerileri, yüksek oranda serokonversiyonun sağlanabildiği en erken yaş ve şiddetli enfeksiyon riskinin olduğu yaş grubu şeklindedir (37). Maternal antikoların ülkelere göre kaybolma yaşının farklılığı, farklı ülkelerde annelerin sahip olduğu antikor seviyesinin ve aşılama

yüzdesinin farklılığından kaynaklanır. Aşı ile bağışıklanan anneden doğan bebekte, doğal hastalık geçirerek bağışıklanmış anneden doğan bebeğe göre antikör titresi daha düşük seviyededir ve daha erken yaşta kaybolur. Ayrıca annenin beslenme durumu, genetik ve çevresel faktörler de antikör kaybolma yaşını etkiler. Bebelerin pasif olarak aldığı antikoru tüketme hızları da farklı olup olaya katkı sağlar (38).

Aşılama yaşı gelişmekte olan ülkelerde kızamık ile karşılaşma riskinin daha fazla olması ve anneden geçen antikörlerin daha erken kaybolması nedeni ile gelişmiş ülkelere göre daha düşüktür. Dokuz aylıktan küçük bebeklerin ancak %60-70'inde serokonversiyon oluşurken, daha büyük çocukların %95'inde antikör oluşmuştur (38). Buna bağlı olarak ABD'de 1963'de ruhsatlandırılan aşı ile rutin aşılama için önerilen aşılama yaşı 9 ay idi. Ruhsatlandırılmadan sonraki birkaç yıl içinde maternal antikörlerin pek çok bebekte 11. aya kadar varlığını koruduğu anlaşılmış, bu nedenle 1965 yılında aşılama yaşı, 12. aya yükseltilmiştir (39). Sonrasında yapılan çalışmalarda 15 ay ve sonrasında aşılanan çocukların daha önce aşılananlara göre antikör oluşturma ve antikörleri koruma kapasitesinin daha yüksek ve salgın durumlarında enfekte olma olasılığının daha düşük olduğunun gösterilmesiyle önerilen aşılanma yaşı 1976'da 15 aya çıkarılmıştır (40). ABD'de aşılanma yaşı 1992'de tekrar 12-15 ay arası döneme çekilmiştir. Aşılanmayla bağışıklık kazanmış annelerin 12 aylık çocuklarında daha yüksek oranda serokonversiyon saptanmıştır (41).

Türkiye'de Kanra ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 26-27 haftalık çocukların %15,6'sında maternal antikörler saptanmıştır. Bu sonuca göre yazarlar dokuz aydan önceki aşılamalarda kullanımı uygun olan, yani maternal antikörlerin varlığında bile çocuklarda yüksek hızlarda serokonversiyon oluşturan Edmonston-Zagreb tipi kızamık aşısının ülkemizde kullanılmasını önermişlerdir (42). Ülkemizde maternal antikörlerin varlığını ortaya koymak için yapılan çalışmalar sınırlı sayıda olup, bu amaçla yapılan çalışmalardan bazıları Tablo 4'de verilmiştir (42-45).

Tablo 4. Türkiye’de maternal antikor oranları ile ilgili çalışmalar

Araştırma	Olguların yaşı	Olgu sayısı	Seropozitiflik yüzdesi (%)
Kanra ve ark. (42)	26-27 hafta	40	%20
Yılmaz ve Artuk (43)	10-12 ay	21	%19
Tanıncı ve ark. (44)	6 ay	24	%8
Altıntaş ve ark. (45)	9-12 ay	34	%3.4

2.1.14.4.2. Sosyoekonomik durum

Maternal antikor profili coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Maternal antikor kaybolma hızı sosyoekonomik durum ile ters orantılı bulunmuştur. Ayrıca annenin beslenme durumu, genetik ve çevresel faktörler de antikor kaybolma yaşını etkiler. Bebeklerin pasif olarak aldığı antikoru tüketme hızları da farklı bulunmuştur.

Gelişmekte olan ülkelerde aşya cevap verme düzeyi; özellikle Güney ve Doğu Asya’da plasental IgG geçişindeki azalma oranı, çocukta sık geçirilen enfeksiyonlar nedeniyle antikorların kullanılmış olması, ishaller hastalıklar sonucu antikorların intestinal yolla kaybı ile ilişkili bulunmuştur (46,47).

2.1.14.4.3. Aşılama yaşı

Aşılama yaşı tayininde hedef; en yüksek serokonversiyon oranının elde edilebileceği en küçük yaş ve şiddetli enfeksiyon açısından en büyük risk altında bulunan yaş saptamaktır. Böylece aşının koruyuculuğu artırılıp, mortalite ve morbidite azaltılabilir. Yapılan çalışmalar gelişmiş ülkelerde maternal antikor titresinin 11-12. aya kadar mevcut olduğunu ve bu nedenle aşılamanın 12. ay ve sonrasında yapılması gerektiğini göstermiştir. Böylece aşı başarısızlığı önlenir ve optimal serokonversiyon sağlanır. Gelişmiş ülkelerde kızamık aşısı 12. aydan sonra kızamıkçık ve kabakulak aşıları ile kombine olarak KKK şeklinde uygulanmaktadır (47,48).

Gelişmekte olan ülkelerde ise maternal antikolar daha çabuk kaybolmakta ve böylece daha erken yaşta kızamık hastalığı görülebilmektedir. Bu nedenle düşük serokonversiyon sağlasa da, kızamık aşısı altıncı ayda da yapılabilir. DSÖ tarafından kızamığın halen önemli ölüm nedeni olduğu ülkelerde aşının altıncı ayda uygulanması önerilmiş olup, kızamık için yüksek riskli gruplar hariç bu öneri uygulanmamış, dokuzuncu ayda aşılama kabul görmüştür.

Türkiye’de kızamık aşılama çalışmalarının uygulaması 1985 aşı kampanyası ile başlamıştır. Kampanyada 1980 doğumlular ve daha küçükler hedeflenmiştir. Kızamık aşısı 6 ayını doldurmuşlara yapıldığında %50, 9. ayını doldurmuşlara yapıldığında %85, 12. ayını doldurmuşlara yapıldığında %90-95 bağışıklık bırakır. Kızamık aşısı 6 ayını doldurmuşlarda salgın kontrolünü önlemek amacıyla uygulanmıştır. Tek dozun yeterli olmadığı anlaşıncaya değişik zamanlama uygulamaları ile ikinci doz takvime eklenmiştir. İkinci dozun koruyuculuğu, birinci doza yanıt vermeyenler de dahil olmak üzere %95’tir. Kızamık aşısının ikinci dozu 1998 yılından bu yana ülkemizde ilköğretim 1. sınıfta uygulanmaktadır.

Kızamık eliminasyon programı çerçevesinde 2003-2005 yılları arasında 9 ay-14 yaş ve asker kışlalarında ek doz kızamık aşılması sonrası Türkiye’de kızamık aşılması takviminde 2006 yılında değişiklik yapılarak ilk doz kızamık aşılması 9. aydan 12. aya kaydırılmıştır. 2006 yılı başlangıcından itibaren aşılama yaşı 12. ay olarak belirlenmiştir. Fakat artan kızamık vakaları nedeniyle 10 Eylül 2014 tarihinden itibaren Kızamık Eliminasyon Programı kapsamında yürütülen çalışmaların değerlendirilmesi sonucunda, 9-11 ay ve ana sınıfı aşılmasının 2014 yılı sonbahar ve kış aylarında uygulanması ve 9 aydan büyük ve 12 aydan küçük yaş grubuna kızamık aşısının uygulanması önerilmiştir. Aşılama öncelikle kızamık aşısının yapılması gerektiği, eğer yoksa KKK aşısının uygulanmasının gerektiği bildirilmiştir (15).

2.1.14.4.4. Akut hastalık varlığı

Akut hastalık sırasında yapılan aşılama alınan cevap etkili ve güvenilir olup, DSÖ akut hastalığı olan çocuklarda da aşılama önermektedir. Hastanede yatarak

tedavi gören çocuklar değerlendirilmeli, durumlarına göre başvuru sırasında veya tedavi bitince taburcu aşamasında aşılanmalıdır.

Malnütrisyonunda kızamık aşısına karşı oluşan immün cevap düşüktür. Kızamık sonrasında ağır hastalığın riskleri ve malnütrisyonun artması nedeniyle Genişletilmiş Bağışıklama Programı kapsamında malnütrisyonlu çocukların aşılanmasına öncelik verilmiştir.

İmmünsüprese çocuklarda kızamık aşısı kontrendikedir.

2.1.14.5. Aşı uygulama yolu

İntranazal ve aerosol yolla uygulanan aşılar, aşı virüsünün üst solunum yollarında çoğalarak sekretuar IgA salgılanımını ve maternal antikorla etkileşimsiz lokal bağışıklık gelişmesini sağlamaktadır. Aerosol yolla uygulamalar subkütan uygulama kadar yüksek serokonversiyon sağlamaktadır. Ancak bebeklerde bu yolla aşı uygulamanın zorluğu nedeniyle günümüzde subkütan yol kullanılmaktadır (49).

2.1.14.6. Aşı sonrası bağışıklığın süresi

Aşının sağladığı bağışıklık kantitatif olarak doğal enfeksiyonlardan az olmakla beraber, kalitatif olarak farklı değildir. Aşıdan sonra oluşan antikor titreleri zamanla azalır, ancak aşılanan birçok kişide antikor titreleri ölçülebilecek düzeyde kalmaktadır. Kızamık aşısı sonrası immünite tam, kısmi veya geçici olabilir ya da hiç immünite gelişmeyebilir.

Aşılanmış kişilerde kızamık hastalığı hafif seyreder. Yapılan çalışmalarda altı ve dokuzuncu ayda yapılan aşı sonrası antikor düşüklüğünün nedeni tam bilinmemekte olup, maternal antikor varlığı suçlanmaktadır. 15. ayda yapılan aşı sonrası gelişen kızamık antikorlarının 11 yaş civarına kadar koruyucu sınırdan kaldığı gösterilmiştir. Aşıdan 8-10 yıl sonra da aşıli bireylerin %85'inden çoğunda antikor saptanmıştır (50).

2.1.14.7. İki doz ile aşı uygulamaları

Kızamığın eliminasyonunun hedeflendiği ve halkın %98'inin aşılmasının amaçlandığı ülkelerde iki doz aşı şeması uygulanmaktadır.

Epidemiyolojik veriler maternal antikor varlığında aşılınmış çocuklara ikinci doz aşının gerekliliğini göstermektedir. Yapılan çalışmalar sonucu aşı ile sağlanan kızamık antikor titrelerinin 11 yaş civarında kaybolduğu veya koruyucu düzeyin altına indiği saptanmış olup, birçok ülke değişik yaşlarda ikinci doz kızamık aşısını uygulamaya başlamıştır (50). Türkiye'de de 1998 yılından beri ilköğretim birinci sınıfta ikinci doz kızamık rutin aşı programına girmiştir. 1986'da Türkiye'de kızamık aşı uygulamasının başlaması ve 1998'de ikinci doz aşı uygulamaya geçilmesinin sonucunda aşı ile korunma oranı artmıştır.

10 Eylül 2014 tarihinden itibaren Kızamık Eliminasyon Programı kapsamında yürütülen çalışmaların değerlendirilmesi sonucunda 5 yaş ana okulu döneminde ek (ikinci) doz aşı önerilmeye başlanmıştır (15).

2.1.14.8. Endikasyonlar

Rutin bağışıklamada 12. aydan büyük çocuklar, salgın durumunda altı ay altındaki çocuklar, risk altındaki sağlık personeli ve seronegatif erişkinler aşılanmalıdır.

2.1.14.9. Kontrendikasyonlar

2.1.14.9.1. Gebelik

Teorik olarak fetusta enfeksiyonun meydana gelme ihtimaline karşı canlı kızamık aşısı gebelere ve üç ay içinde gebe kalma ihtimali olanlara uygulanmamalıdır (51).

2.1.14.9.2. Ateşli hastalıklar

Hafif ateş, üst solunum yolu enfeksiyonu ve gastroenterit aşısı yapılmasına engel oluşturmazken, yüksek ateşli hastalıklarda (38,5° C'nin üzerinde) aşının ertelenmesi önerilir. Ateşli bir hastalık varlığında aşının uygulanması veya ertelenmesi kararı ateşe neden olan hastalığa bağlıdır. Orta ve ağır ateşli hastalığı olanlar, hastalık iyileşir iyileşmez aşılanmalıdır. Aşısı erteleme nedeni, aşısı yan etki belirtileri ile hastalık belirtilerinin karışması, hastalık seyrinin izlenememesidir. Eğer hastanın aşısı için geri gelmeyeceği düşünülüyorsa her koşulda aşısı yapılması gerekir.

Ateşli konvülsiyon ve antikonvülzan ilaç kullanımı, aşısı için kontrendikasyon oluşturmaz. Konvülsiyon öyküsü olan çocuklarda aşısından sonraki 7-12. günlerde olabilecek ateşe karşı dikkatli olunması, antipiretik kullanılması önerilir. Antikonvülzan tedavi alan çocukların ilaçlarına devam etmesi istenir.

2.1.14.9.3. Allerji

Kızamık aşısı uygulaması sonrası hipersensitivite reaksiyonları çok nadir görülür. Bu reaksiyonların çoğu aşısı yerinde kızarıklık, şişlik ve ürtiker gibi hafif reaksiyonlardır. Aşısı uygulamasından sonra nadir de olsa anafilaksi gelişebilir.

Neomisin alerjisi olanlarda sıklıkla kontakt dermatit şeklinde reaksiyon görülmektedir. Kontakt dermatit şeklindeki geç tip hipersensitivite reaksiyonları aşısı için kontrendikasyon değildir. Sadece yumurta ve neomisine karşı anafilaktik reaksiyon durumunda aşısı kontrendike kabul edilir (52).

2.1.14.9.4. Kan ürünlerinin kullanımı

Tam kan, gamaglobülin ve diğer antikor içeren kan ürünleri kullanımı durumunda aşının üç ay ertelenmesi gereklidir. Çünkü bu ürünlerin kullanımı aşısıya immün cevabı engellemektedir.

Trombositopenik purpura veya trombositopeni hikayesi olan çocuklarda kızamık aşısı sonrası daha yüksek oranlarda trombositopeni geliştiği rapor edilmiştir. Kızamık hastalığını geçirme de trombositopeni riskini artırdığından dolayı hastanın kliniği ve laboratuvar tetkiklerine göre karar verilir. Genel olarak son trombositopeni atağı yakın bir tarihte (son altı hafta içinde) olduysa aşılama dan kaçınmak gerekir.

2.1.14.9.5. İmmünsüpresif tedavi:

İmmünsüpresif tedavi alan, lösemi, lenfoma, jeneralize malignitesi olan hastalar, yüksek doz kortikosteroid kullanan veya radyoterapi alan kişilerde aşı uygulaması sonrası virüs replikasyonu artmaktadır. Bu kişilerde aşılama sonrasında fatal olabilecek kızamık enfeksiyonu gelişebilmektedir. Remisyondaki lösemi hastalarında, üç ay kemoterapi uygulanmadığı dönemde kızamık aşısı yapılabilir.

Sistemik steroid uygulanan hastalarda iki haftadan kısa süre, düşük doz veya topikal uygulamalarda aşı uygulanabilir. Fakat yüksek doz veya uzun süre steroid uygulamaları sonrası aşı için en az üç ay beklenmelidir. AIDS hastalığı olan kişilerde kızamık hastalığının ağır geçmesi ve kızamık aşısının yan etkilerinin fazla olmaması nedeniyle HIV ile enfekte (asemptomatik) çocuklarda kızamık aşısı rutin olarak önerilmektedir. En son dönemde semptomatik çocuklara da uygulanabileceği yönünde görüşler vardır.

HIV ile enfekte çocuklarda aşı sonucu oluşacak antikor cevabı tahmin edilemeyeceğinden semptomatik HIV'li çocuklarda kızamık ile karşılaşma durumunda 0,5 mg/kg gamaglobülin yapılması önerilmektedir (35).

2.1.14.10. Aşının yan etkileri

Kızamık aşısının yüksek oranda güvenilir olduğu gösterilmiş olup, aşı yan etkileri genelde hafiftir. Reaksiyonların çoğu ölü virüs aşısı ile aşılınmış olanların tekrar aşılınması ile ortaya çıkar.

Aşılananların %5-15'inde aşı uygulamasından 5-12 gün sonra 39,4°C'nin üzerine çıkan ve birkaç gün süren ateş, %5'inde döküntü izlenmiştir. KKK aşısının da yan etkileri benzerdir. Ateş febril konvülsiyona zemin hazırlayabilir.

Ensefalit, ensefalopati gibi SSS belirtileri bir milyon dozda bir vakadan daha az görülmektedir. Bu oran nüfus genelinde görülen etiyojisi bilinmeyen ensefalit ve ensefalopati insidansından daha düşüktür. Bu vakaların aşuya bağlı yan etkiden çok, tesadüfi olarak geliştiği düşünülmektedir.

Aşılama öncesinde konvülsiyon hikayesi olanlarda, antipiretiklerle profilaksi yararlı görülmektedir. Ancak ateş başladıktan sonra verilen antipiretiklerin etkileri sınırlıdır. Etkili olabilmesi için, ilacın ateşin beklendiği zamandan önce başlanması ve 5-7 gün süreyle devam edilmesi gereklidir. Antikonvülzan alan çocukların mevcut tedavilerine devam edilmelidir. Ancak febril nöbet açısından profilaktik antikonvülzan kullanımı gerekmez. Çok nadiren ensefalit, Reye sendromu, kraniyal sinir felçleri (optik nevrit), serebellar ataksi, Guillain-Barre sendromu gibi nörolojik komplikasyonlar olabilir ve bu durumlar aşudan sonraki 30 gün içinde görülür.

Aşı uygulamasından yaklaşık iki ay sonrasında hafif seyirli trombositopeni olabilir. Kızamık hastalığını geçirme aşılansmaya göre daha yüksek oranda trombositopeni riski taşır. Hemoglobün değeri düşme, serum demir düzeyi ve transferrin saturasyonunda geçici azalma olabilir.

2.1.14.11. Aşı yetersizliği

Kızamık aşısına karşı immün yanıtın gelişmesini etkileyen faktörler, aşuya ve kişiye ait faktörler olarak ikiye ayrılır.

1. Aşıya ait faktörler; aşı antijeni ve suşuna, aşı dozuna, aşı uygulama yoluna bağlı olabilir. Aşılamada soğuk zincir kurallarına uyulmaması aşının etkinliğini kaybetmesine ve etkisiz olmasına neden olur. Soğuk zincir; istenen miktarda aşının ihtiyacı olan kişiye ulaşmasını sağlayan, insan ve malzemelerden oluşan bir sistemdir. Soğuk zincir sisteminin temel iki

elemanı aşı dağıtımını yönetecek insan ve aşı depolamasında ve ulaştırılmasında kullanılan malzemedir.

2. Kişiyeye ait faktörler; yaş, kronik hastalık, malnütrisyon ve immün yetmezlik olarak sayılabilir.

2.1.14.12. Aşı şemaları

Kızamık aşısının uygulamaya girmesi ile kızamık vakalarında %98 oranında azalma sağlanmıştır. Ancak aşılama oranının yüksek olduğu toplumlarda bile okul çağı çocuklarda kızamık vakalarının görülmesi nedeniyle 1989 yılında ACIP ve AAP ikinci doz aşı gerekliliğini göstermiş ve 4-6. yaşlarda ikinci doz aşının yapılmasını önermişlerdir (2,3).

2.1.15. Kızamık eradikasyonu, eliminasyonu ve kontrolü

Kızamık kontrolü, kızamık morbidite ve mortalitesinin bir halk sorunu olmaktan çıkacak düzeye getirilmesidir. Kızamık eliminasyonu, coğrafi olarak belirlenmiş bir alanda kızamığın bulaşmasının durdurulmasıdır. Eradikasyon ise kişiden kişiye bulaşın durdurulması, virüs kaynaklarının ortadan kaldırılması ve sonuçta korunma yöntemlerinin sona erdirilmesidir. Kontrolün sağlanması zor ve maliyeti fazla olup, eradikasyon önerilmektedir (53,54).

Kızamık hastalığının çok bulaşıcı olması, tek doz aşının etkinliğinin düşük olması eliminasyonunu güçleştirmektedir. Eliminasyon hedefleyen ülkelere iki doz ile aşılama ve kaçırılmış fırsatları yakalaması için genişletilmiş bağışıklama kampanyaları önerilir.

2.1.16. Kızamık salgınları

Kızamık virüsü bir toplumda dolaşmaya başladığında, eğer o toplumdaki bağışıklık hızları yüksek değilse, yüksek enfektivitesi nedeni ile hızla duyarlı kişileri etkiler ve salgınlara neden olur. Maternal antikorlarını tüketmiş bebekler ile aşılanmamış veya aşılanmış olmasına rağmen bağışıklık yanıtı gelişmemiş ve daha önceden kızamık geçirmemiş kişiler toplumdaki duyarlı kişileri oluşturur. Toplumdaki duyarlı kişiler ne kadar fazla, aşılama hızları ne kadar düşük ise o toplumda o kadar sık kızamık salgınları meydana gelmektedir. Kızamık aşısı uygulanmayan bir toplumda 2-3 yılda bir salgınlar meydana gelirken, toplumdaki aşılama hızları yükseldikçe, o toplumda iki kızamık salgını arasındaki süre uzamakta ve salgından etkilenen kişi sayısı azalmaktadır.

Yeryüzünde kızamık virüsünün dolaşımı devam ettikçe (yani kızamık eradike edilmedikçe) toplumun tümü aşılanmış olsa bile (aşılama hızları %100'e ulaşsa), uzun aralıklarla da olsa, kızamık salgınları görülecektir. Çünkü %100'ü aşılanmış bir toplumda da, aşı etkinliği %95 düzeyinde olduğunda, her yıl o toplumun %5'i kadar kişi duyarlı havuza eklenecek ve duyarlı havuz dolduğunda (virüsün dolaşabileceği yeterli sayıda duyarlı kişi biriktiğinde) salgın oluşacaktır.

Avrupa Bölgesinde de 2010 yılında 30601 ve 2011 yılında (11 Mart 2011'e dek) 389 kesin olgu bildirilmiştir. Bu salgınlardan, Avrupa'da dolaşan yerli kızamık virüsü (D6 genotipi) yanı sıra, başka bölgelere ait impoerte virüslerin de sorumlu olduğu saptanmıştır. Yerli virüslerin yanı sıra impoerte virüsler de toplumda dolaşmaya başlayıp; impoerte olgularla bağlantılı yerli olguların ortaya çıkışı, salgın halini almasına neden olmuştur. Bu salgınlarda virüsün, genellikle dinsel veya felsefi görüşleri nedeniyle aşığı reddeden veya azınlık/mülteci gibi yoksul ve düşük aşılama hızlarına sahip toplulukları etkilediği bildirilmiştir (55).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Dört ve altı yaşındaki ikinci doz kızamık aşısı yapılmamış çocuklarda antikor titrelerini ölçerek, serokonversiyon oranının dört yaşında düşüp düşmediğini, böylece bu yaş grubunda görülen kızamık vakalarının sayısını ikinci doz aşı yaşını daha erkene alarak azaltmanın mümkün olup olmadığını incelemek amacıyla Şubat 2014 ile Mart 2015 tarihleri arasında yapılan bir çalışmadır.

3.1. ÇALIŞMA GRUPLARININ SEÇİMİ

Bu çalışma 4-6 yaş arasındaki 91 olgu üzerinde yapılmıştır.

Grup I: T. C. Sağlık Bakanlığı'nın rutin aşılama şemasında mevcut 12. ayda tek doz kızamık aşısı uygulanan fakat herhangi bir nedenle ek doz aşı uygulanmamış olan 4 yaş grubu 48 olgudan oluşmaktadır. Birinci gruba alınan tek doz aşı olgular Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Polikliniği'ne herhangi bir nedenle başvuran hastalar arasından seçilmiştir.

Grup II: İkinci doz kızamık aşısı ilköğretim birinci sınıfta henüz uygulanmamış olan ve daha öncesinde de herhangi bir nedenle ikinci doz kızamık aşısı uygulanmamış 6 yaş grubu 43 olgudan oluşmaktadır. İkinci grup da Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Polikliniği'ne herhangi bir nedenle başvuran hastalar arasından seçilmiştir.

Çalışmaya alınacak olguların seçiminde, ikinci doz kızamık aşısının yapılmamış olması, bağışıklık durumunu etkileyecek kronik bir hastalığının veya immün yetmezlik durumunun olmaması, ağırlık ve boyunun 5 persentil altında (malnütrisyon ihtimali) olmaması dikkate alınmıştır.

Olgulardan kan alınmadan önce olguların aşı kartları kontrol edilmiş ve ayrıntılı aşılanma bilgileri ebeveynlerden de teyit edilmiştir.

Yapılacak olan çalışma, ebeveynlere anlatıldıktan sonra ek-1’de sunulan ‘bilgilendirme ve rıza formu’ kendilerine okutularak çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı onayları alınmış, Sağlam Çocuk Polikliniğinde izlemi olan olguların dosyaları taranarak aşı bilgileri dosyalarından da kontrol edilmiştir.

Kan alma işlemi aynı kişi tarafından yapılmış ve her olgudan esas başvuru nedenleri için alınan kan örneğinden arta kalan kısımlarından çalışılmıştır.

Alınan kan örnekleri santrifüje edilerek serumları ayrılmış ve çalışılacağı zamana kadar -60°C’de saklanmıştır.

3.2. TERİMLER

Seropozitivite: Laboratuvar yönteminin uygulanması sonucu kızamık antikorunun tespit edilmesi.

Seronegativite: Laboratuvar yönteminin uygulanması sonucu kızamık antikorunun tespit edilememesi.

3.3. ARAÇ VE GEREÇLER

Kızamık antikor pozitif/negatifliğini değerlendirmede Enzyme Linked Immunassay (ELISA) yöntemi uygulanmış ve bu yöntem için kızamık spesifik IgG kiti kullanılmıştır.

3.4. LABORATUVAR ANALİZİ

ELISA yöntemi ile kit prosedürüne uygun olarak çalışılmıştır. Elde edilen optik dansite değerleri yine kit prosedüründe ifade edilen değerlerle kantitatif olarak IU/ml cinsinden hesaplanmıştır. 10 IU/ml ve üzerindeki değerler seropozitif, altındaki değerler seronegatif olarak kabul edilmiştir.

3.5. ETİK KURUL İZİNİ

27.02.2014 tarihli Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul kararı ile “Kızamık aşısının ikinci dozu daha erken bir yaşta mı yapılmalı?” tez konulu çalışma etik kurulca incelenerek uygun bulunmuştur.

3.6. VERİ ANALİZİ

Verileri toplama işlemi ve laboratuvar incelemeleri tamamlandıktan sonra laboratuvar sonuçları istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 18.0 paket programı kullanılmış, gruplar arası antikor titrelerinin ve demografik verilerin farklılığını incelerken ortalamalar testi, Kolmogorow-Smirnov testi, T-test ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Yaş ile antikor titre değerleri arasındaki korelasyonlar hesaplanırken Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Tüm testlerde önem düzeyi 0.05 olarak alınmıştır ($p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir).

4. BULGULAR

Çalışmada öncesinde sadece tek doz (12. ayda rutin aşı) kızamık aşısı uygulanmış olan 4 yaşında 24'ü (%50) erkek, 24'ü (%50) kız olan 48 olgu (Grup I) ve öncesinde sadece tek doz (12. ayda rutin aşı) kızamık aşısı uygulanmış 6 yaşında 28'i (%65.1) erkek, 15'i (%34.9) kız olan 43 olgu (Grup II) olmak üzere toplam 91 olgu incelenmiştir. Tablo 5'de çalışmaya dahil edilen grupların cinsiyete göre dağılımı verilmiştir.

Tablo 5. Çalışma gruplarındaki olguların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Grup I	Grup II
Erkek	24 (%50)	28 (%65.1)
Kız	24 (%50)	15 (%34.9)

Tablo 6'da çalışma gruplarının demografik verileri verilmiştir. Grup I'de ortalama yaş 47.6 ± 1.5 ay, Grup II'de ortalama yaş 72.5 ± 1.9 ay olarak bulunmuştur. Grup I'de ortalama ağırlık 17.1 ± 2.6 kg iken, Grup II'de ortalama ağırlık 23 ± 3.9 kg olarak bulunmuştur. Grup I ve II'de boy uzunluğu sırası ile 107.3 ± 8.9 cm ve 120.6 ± 5.4 cm olarak bulunmuştur. Grup I ve II'de vücut kitle indeksi (VKİ) sırası ile 15.2 ± 3.5 ve 15.9 ± 2.9 kg/m² olarak bulunmuştur.

Tablo 6. Çalışma gruplarının demografik verileri

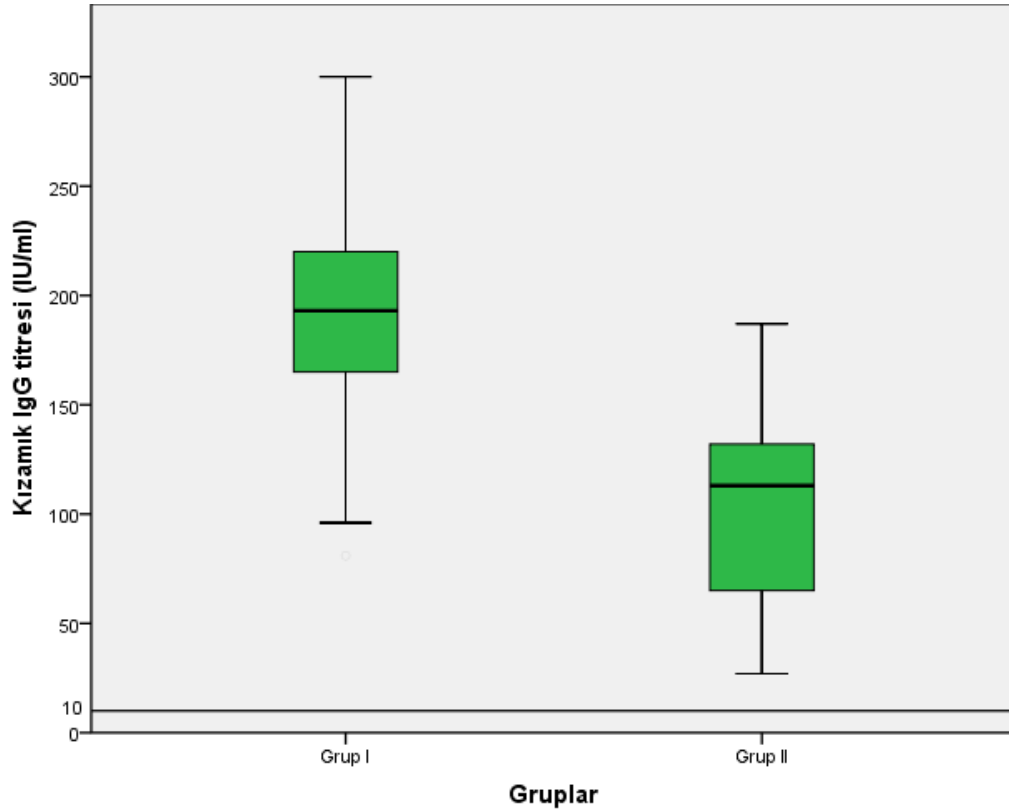
	Grup I	Grup II
Yaş (ay)	47.6 ± 1.5	72.5 ± 1.9
Vücut ağırlığı (kg)	17.1 ± 2.6	23 ± 3.9
Boy uzunluğu (cm)	107.3 ± 8.9	120.6 ± 5.4
VKİ (kg/m ²)	15.2 ± 3.5	15.9 ± 2.9

Grup I ve II'nin kızamık antikör titreleri Tablo 7'de verilmiş olup, sırası ile 193.7 ± 49.8 ve 106.1 ± 48.6 IU/ml olarak bulunmuştur ve Grup I'de Grup II'ye göre

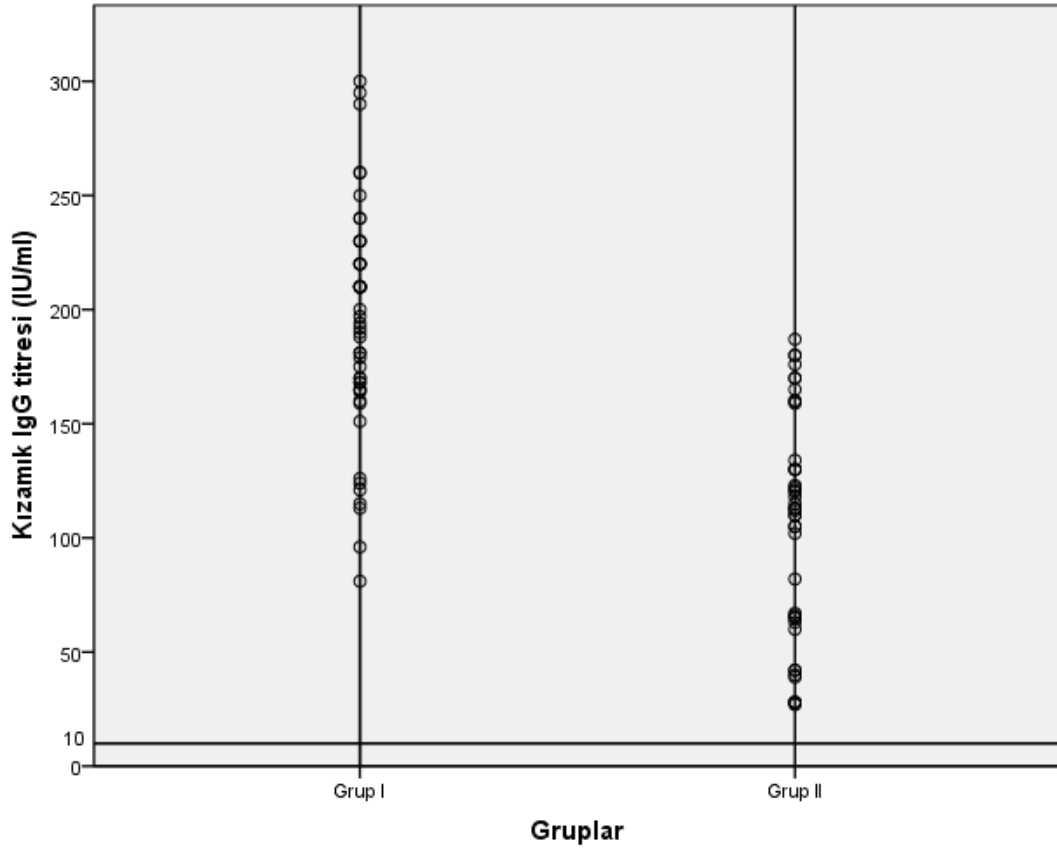
istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksektir ($p=0.001$) (Şekil 4). Her iki grubun kendi içindeki antikor titrelerinin dağılımı ise Şekil 5’de gösterilmiştir. Görüldüğü gibi Grup II’de artan yaşla beraber Grup I’e göre ortalama antikor titreleri azalma göstermektedir (Şekil 5).

Tablo 7. Çalışma gruplarının kızamık IgG antikor titre değerleri

	Grup I	Grup II	p değeri
Sayı (n)	48	43	
Kızamık IgG antikor titresi (IU/ml)	193.7±49.8	106.1±48.6	0.001



Şekil 4. Kızamık antikor titrelerinin ve ortalamalarının iki grupta karşılaştırmalı dağılımı



Şekil 5. Çalışma gruplarında kızamık antikor titrelerinin dağılımı (Koruyucu antikor titresi >10 IU/ml'dir)

Her iki grup içindeki olguların antikor titreleri cinsiyet açısından karşılaştırıldığında; iki grupta da kız ve erkek cinsiyet açısından antikor titrelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Çalışma gruplarının kızamık antikor titre değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Kız	Erkek	p değeri
Grup I (IU/ml)	193.4±58.3	194±40.8	0.96
Grup II (IU/ml)	101.9±50.2	108.3±48.5	0.69

5. TARTIŞMA

Kızamığın sık aralıklarla pik yaptığı ve malnütrisyonun sık görüldüğü yerlerde 12 aylıktan küçük bebeklerin kızamık ile karşılaşma ve komplikasyonlu kızamık geçirme olasılığı yüksektir. Bu ülkelerde kızamık aşısının ilk dozu 9. ayda önerilmektedir. İlk doza yanıt vermeyenlerin tamamına yakını ikinci bir doza yanıt verir. Böylece toplumda istenilen bağışıklık düzeyine ulaşılabilir.

Eliminasyon için birden çok doz aşı yapılması gereklidir. Çocuklara ikinci bir aşılama fırsatı verilmesi önemlidir. İkinci aşılama ile daha önceden hiç aşılanmamışlar aşılanır ya da aşılanıp da aşıya yanıt vermeyenler bağışıklanır. Bu nedenle pek çok ülkede iki doz kızamık aşılama yapılmaktadır. Böylece yüksek aşılama oranlarına ulaşan ülkeler, kızamığın insidansını sadece düşürmekle kalmamışlar, aynı zamanda eliminasyonunu sağlamışlardır. Örneğin sağlık alt yapısı güçlü olan Finlandiya ve İsveç gibi ülkelerde çift doz aşılama ile %95 üzerinde eliminasyon sağlanmıştır (56,57). Gelişmekte olan ülkelerde bu kadar yüksek rutin aşılama oranlarının elde edilmesi zor olduğu için farklı stratejilerin geliştirilmesi gerekmektedir. DSÖ eliminasyonu hedefleyen ülkelere, Latin Amerika’da uygulanan üçlü programı (yakalama, sürdürme, izleme) önermektedir. Programın önemli bir bileşeni de etkili olgu izlem ve bildirimidir (58). Bununla birlikte ülkeler kızamığın yaygın olduğu yaş gruplarına göre aşı çizelgelerini kendileri oluşturabilirler. Aşı kampanyası uygulanacak yaş gruplarını da ülkeler kendi gereksinimlerine göre daha dar veya geniş tutabilirler. Örneğin kızamığın çok yaygın olduğu bölgelerde okul çağı çocuklarının hastalığı geçirmiş olduğu düşünülüyorsa kampanya okul öncesi veya ilkokul dönemi ile sınırlandırılabilir. Çalışmamızda ilkokul öncesi dönemde (Grup I) antikor düşüklüğü saptanmamıştır ve bu bulgulara göre ikinci doz aşı uygulama yaşının 6 yaştan 4 yaşa kaydırılması çok gerekli değildir.

Ülkemizde yürütülen başarılı Kızamık Eliminasyon Programına rağmen yaşanan göçler nedeniyle Türkiye’de kızamık insidansında artış saptanmıştır. Bağışıklama Danışma Kurulu’nun 10 Eylül 2014 tarihli toplantısında, rutin aşılama programına ek olarak, 9-11 ay ve ana sınıfı KKK aşısının uygulanmasının gerektiği

bildirilmiştir (15). Böylelikle birinci doz aşılama sonrası kızamık antikorları gelişmemiş bazı çocukların ikinci doz aşı sonrası bağışıklığı sağlanabilir. 11.06.2015 tarihinde Kızamık Ulusal Doğrulama Komitesi kararınca ana sınıfında okuyan 48-66 ay arası çocuklara ek doz (ikinci) aşı uygulanması, 12. ayda ve ana sınıfında uygulanmış olan kayıtlı iki doz KKK aşısı bulunması durumunda, okulda KKK aşısının tekrar uygulanmasına gerek olmadığı bildirilmiştir (16). Çalışmamızda 4 yaş grubunun (Grup I) antikor titresi ($193,7 \pm 49,8$ IU/ml), 6 yaş grubunun (Grup II) antikor titresine göre ($106,1 \pm 48,6$ IU/ml) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.001$). Her iki grupta da primer aşı yetmezliği saptanmamıştır. Grup I'de (4 yaş grubu) (sadece) tek doz (12. ay) aşı ile aşılanmış olguların antikor titreleri koruyucu sınırların çok üzerinde olduğu ve Grup II'de (6 yaş grubu) (sadece) tek doz (12. ay) aşı ile aşılanmış olguların da antikor titreleri koruyucu sınırların oldukça üzerinde olduğu için 6 yaşında, yani ilkokul 1. sınıfta yapılmakta olan aşığı – primer aşı yetmezliği durumları hariç – 4 yaşında yapmanın sekonder aşı yetmezliği yönünden yarar sağlamayacağı görülmektedir.

Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 8-12 ay arası çocuklarda yapılan tek doz aşı sonrası, seropozitivite %83'ün altında ve koruyucu antikor titresi ise 1 IU/ml'nin altında bulunmuştur. Yirmi beş ay-4 yaş grubunda olan ve ikinci dozu yapılmış çocuklarda kızamık antikor koruyucu titresinde anlamlı bir yükseliş saptanmıştır (59). İki doz aşılama yapılması, ilk aşılması başarısız olan veya ilk aşısı yapılmayanlar için ikinci bir fırsat tanımaktadır (60,61).

Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1015 olgu incelenmiştir. Çalışmada ilk aşılama yaşının 8-12 ay arası, 2. aşılama yaşının ise 18-24 ay arası olduğu bildirilmiştir. 7 aydan küçük aşılanmamış olgularda seropozitivite %71,5, 8-12 ay arasında tek doz aşılanmış olgularda ise %98,3 olarak bulunmuştur. 2-4 yaş grubunda seropozitivite %95,3 iken, 5-9 yaş grubunda %99 olarak bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen 9 yaş üstü tüm yaş gruplarında seropozitivite en az %96,1 olarak hesaplanmıştır. Kız ve erkek cinsiyet ile antikor titreleri arasındaki ilişki incelendiğinde sadece 20-29 yaş ve 30-39 yaş grubunda, kız cinsiyette istatistiksel olarak anlamlı daha düşük antikor titreleri bulunmuştur ($p=0.029$). Diğer yaş gruplarında cinsiyete göre

hesaplanan antikor titrelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (62). Çalışmamızda 4 yaş grubunun (Grup I) erkek ve kız cinsiyetli olgularında antikor titreleri karşılaştırıldığında sırası ile $194 \pm 40,8$ ve $193,4 \pm 58,3$ IU/ml olarak bulunmuştur. Grup I'de cinsiyetler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,96$). 6 yaş grubunun (Grup II) erkek ve kız cinsiyetli olgularında antikor titreleri karşılaştırıldığında sırası ile $108,3 \pm 48,5$ ve $101,9 \pm 50,2$ IU/ml olarak bulunmuştur. Grup II'de de kız ve erkek olgular arasında kızamık antikor düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,69$).

Pourabbas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kızamık için koruyucu IgG antikor titresi >10 IU/ml olarak kabul edilmiştir. Eğer IgG antikor titresi <8 IU/ml ise seronegatif, $8-12$ IU/ml ise şüpheli olarak kabul edilmiştir (63). Bizim çalışmamızda da seropozitivite sınırı >10 IU/ml olarak alınmıştır.

Kara ve arkadaşlarının yaptığı farklı dozlarda ve farklı zamanlarda kızamık aşısı uygulanan 9-38 yaş arası nüfusta (1975-2005 arası doğanlar) kızamık öyküsünü ve kızamık antikor seviyesini saptamaya yönelik çalışmada antikor titresi <9 IU/ml negatif, $9-11$ IU/ml arası şüpheli, $>11,1$ IU/ml olanlar pozitif olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya alınanların %13,9'unda ($n=63$) kızamık IgG seviyesi negatif, %6,4'ünde ($n=29$) kızamık Ig G seviyesi şüpheli olarak bulunmuştur. Çalışmadaki kişilerin %79,7'sinde koruyucu antikor seviyesi tespit edilmiştir. 9-18 yaş grubunda test negatifliği %27,8, 19-28 yaş grubunda %8,4, 29-38 yaş grubunda %2,8 olarak tespit edilmiştir. Yaş grubuna göre antikor seviyelerinde anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p=0.001$). Özellikle 9-18 yaş grubunda olan ve aşılması 2 doz yapılmış ve sıkı takipte olan çocukların aşıluluk oranı yüksek, ancak kızamık IgG negatifliği de yüksek olarak bulunmuştur (64). Bizim çalışmamızda ise seronegativite saptanmamış, Grup II'nin Grup I'e göre antikor titresi artan yaşa bağlı olarak daha düşük değerde saptanmıştır.

Çelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 9-11 yaş, 12-14 yaş, 15-16 yaş grubunda bakılan antikor titreleri sırası ile 17.17, 18.6, 18.7 IU/ml olarak saptanmıştır ve bu değerler ile tüm yaş grupları arasında kızamık IgG antikor titrelerinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$) (65). Bizim çalışmamıza alınan çocuklarda 4 yaş grubunun (Grup I) antikor titresi ($193,7 \pm 49,8$ IU/ml), 6 yaş grubunun (Grup II) antikor

titresine göre (106,1±48,6 IU/ml) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuştur (p=0.001). Ancak çalışmamızdaki grupların yaş ortalaması 4 ve 6 yaş olduğu ve diğer çalışmalardaki (64,65) antikor düzeylerine göre olan yüksekliğin yaş gruplarının farklılığından ve yaş ilerledikçe doğal olarak gelişen nispi sekonder aşı yetmezliğinden dolayı geliştiği dikkate alınır, daha ileri yaşları kapsayacak seroprevelans çalışmalarının yapılması gerekliliği ortadadır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre kızamık aşısının rutin ikinci dozunun 6 yaş yerine daha erkene alınıp 4 yaşında yapılmasının, erken bir rapel olduğu, seropozitivitenin artmasına katkı sağlamadığı düşünülmektedir. Rapelin daha ileri bir yaşa ertelenebileceği öngörülmekte ve ihtiyaç sınırı olan bu kritik yaş sınırının tayini için daha ileri yaş gruplarında (daha geniş çaplı) çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Ülkemizde güney komşulardan oluşan göçler nedeniyle kızamık vakalarında son zamanlarda artış saptanmaktadır. Özellikle 4-6 yaş arası henüz ikinci doz aşı ile aşılanmamış çocuklarda kızamık vakalarının görülmesi nedeni ile kızamık aşısının ilköğretim birinci sınıfta değil de dört yaşında yapılmasının gerekip gerekmediği düşüncesiyle; dört ve altı yaşındaki ikinci doz aşısı yapılmamış çocuklarda antikor titrelerini ölçerek, serokonversiyon oranının dört yaşında belirgin olarak düşüp düşmediğini araştıran çalışmamızda elde edilen sonuçlar aşağıda sunulmuştur:

- 1- Çalışmaya alınan çocuklarda 4 yaş grubunun (Grup I) antikor titresi ($193,7 \pm 49,8$ IU/ml), 6 yaş grubunun (Grup II) antikor titresine göre ($106,1 \pm 48,6$ IU/ml) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p=0.001$). Bu durum 1. doz aşidan sonra geçen zaman ve yaşın artmasıyla beraber antikor titrelerindeki doğal azalmaya bağlanmıştır.
- 2- Çalışmamızda sınırlı sayıda olgu çalışılmış olsa da (Grup I'de 48, Grup II'de 43 olgu), aşı yetersizliği olan seronegatif (antikor titresi <10 IU/ml) olgu saptanmamıştır.
- 3- Birincil ve ikincil aşı yetersizliğinin varlığı göz önüne alınınca ikinci doz kızamık aşısı kesinlikle gereklidir. Bu durumda elde edilen bulgulara göre; ikinci doz aşığı 6 yaş grubuna göre karşılaştırıldığında 4 yaşta yapmanın ilave koruma veya ek kazanç sağlamayacağı sonucuna varılmıştır.
- 4- Koruyucu antikor titresindeki azalmanın koruyucu kritik alt düzeylere düştüğü ve dolayısıyla 2. doz aşının ideal uygulanma zamanını bulmaya yönelik olarak 6 yaş üzerindeki daha ileri yaş gruplarında ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

ÖZET

Kızamık aşısının ikinci dozu daha erken bir yaşta mı yapılmalı?

Amaç: Ülkemizde güney komşulardan oluşan göçler nedeniyle kızamık vakalarında son zamanlarda artış saptanmıştır. Özellikle 4-6 yaş arası henüz 2. doz ile aşılanmamış çocuklarda kızamık vakalarının görülmesi nedeni ile kızamık aşısının ilköğretim birinci sınıfta değil de dört yaşında yapılması düşünülebilir. Bu çalışmada henüz 2. doz kızamık aşısı yapılmamış 4 yaş ve 6 yaş grubu çocukların antikor titrelerinin ölçülerek karşılaştırılması ve böylece kızamık riskinin arttığı bir dönemde 2. doz kızamık aşısının 6 yaş değil de 4 yaşta yapılmasının daha uygun olup olmayacağını araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: T. C. Sağlık Bakanlığı'nın rutin aşılama şemasında mevcut olan tek doz ve 12. ayda kızamık aşısı uygulanan fakat herhangi bir nedenle ek doz aşı uygulanmayan 4 yaş grubu (Grup I) 48 olgudan ve ikinci doz kızamık aşısı ilköğretim birinci sınıfta henüz uygulanmamış olan 6 yaş grubu (Grup II) 43 olgudan kan örneği alınmıştır. Kızamık IgG antikor titreleri kan örneklerinde ELISA yöntemi ile çalışılmıştır.

Bulgular: Grup I ve II'nin kızamık antikor titreleri sırası ile $193,7 \pm 49,8$ ve $106,1 \pm 48,6$ IU/ml olarak bulunmuştur ve Grup I'de Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek olarak saptanmıştır ($p=0.001$).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre 6 yaşında kızamık aşısı yapılanlar için 6 yaş yerine daha erken (4 yaşında) ikinci doz aşının gerekmediği kanısı oluşmaktadır. Bu durumda 6 yaşında kızamık aşısı uygulanan çocuklara ikinci bir ek doz aşıya 6 yaş değil de 4 yaşında yapmanın erken bir rapel olduğu, seropozitivitenin artmasına katkı sağlamadığı, rapelin daha ileriki bir yaşa ertelenebileceği ve ihtiyaç sınırı olan bu kritik yaş sınırının tayini için daha ileri yaş gruplarında ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Kızamık aşısı, immünizasyon, immünglobulin.

ABSTRACT

Should the second dose of measles vaccine be performed at an earlier age?

Objective: An increase in the incidence of measles has recently been detected in our country because of migrations from Southern neighboring countries. The question of second dose of measles vaccine may be performed at 4 years of age instead of the first class of primary school arises since a significant increase was detected in the incidence of measles in children aged 4 to 6 years who were not yet vaccinated with the second dose of vaccine. In this study it was aimed to examine whether the second dose of measles vaccine be performed at 4 years of age instead of 6 years of age would be more appropriate by comparatively measuring measles antibody titers in children aged 4 to 6 years and not yet vaccinated with the second dose of measles vaccine.

Materials and Methods: Blood samples were obtained from 48 cases aged 4 years (Group I) and 43 cases aged 6 years (Group II) who had both previously been vaccinated with only one dose of measles vaccine at 12 months of age according to routine immunization program of Ministry of Health and not yet vaccinated with a second dose of vaccine. Measles IgG antibody titers were measured with ELISA method.

Results: Mean measles antibody titers of Group I and II were $193,7 \pm 49,8$ IU/ml and $106,1 \pm 48,6$ IU/ml, respectively, and mean IgG titer was statistically significantly higher in Group I when compared to Group II ($p=0,001$).

Conclusion: Performing the second dose of measles vaccine at an earlier age (4 years) instead of 6 years is not necessary according to results of our study. Performing the second dose of measles vaccine at 4 years of age instead of 6 years of age is an early rappel, does not contribute to an increase in seropositivity, the rappel dose of vaccine may be postponed to a further age, and further studies should be performed in further age groups in order to determine this critical age limit at which the second dose of measles vaccine is necessary.

Keywords: Measles vaccine, immunization, immunoglobulin

7. KAYNAKLAR

1. Rosenthal SR, Clements CJ. Two doses measles immunization schedules. WHO. 1993;71(3-4):421-428.
2. Center for Disease Control and Prevention. Measles prevention. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report. 1989;38(9):1-18.
3. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Measles: reassessment of the current immunization policy. Pediatrics. 1989;84(6):1110-3.
4. T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi. 2005/17735.
5. Enders JF, Peebles TC. Propagation in tissue cultures of cytopathic agents from with patients with measles. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 1954;86(2):277-86.
6. Lennette E, Schmidt J. Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections. American Public Health Association. 1979;3(7):665-93.
7. Salmi A. Measles virus: manuel of clinical microbiology. American Society for Microbiology. 1991;5th edition:904-11.
8. Katz SL. Rudolph's Pediatrics. Rudolph CD, Rudolph AM. New York: Mc Graw-Hill Medical Publishing. Measles. 2002;21st edition:518-44.
9. Wilbert H. Nelson Textbook of Pediatrics. Saunders Elsevier. 13. section. Viral Infections. 2012;17th edition:1542-48.

10. Mandell G, Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier Health Sciences. 2000;5th edition:905-8.
11. Center for Disease Control and Prevention. Measles. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report. 1980;29(3):625-8.
12. T.C. Sağlık Bakanlığı. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Sağlık İstatistikleri Yıllığı. 2009.
13. T.C. Sağlık Bakanlığı. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Sağlık İstatistikleri Yıllığı. 2012.
14. T.C. Sağlık Bakanlığı. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı. Kızamık Eliminasyon Programı Okul Aşı Günleri Uygulama Rehberi. Ankara. 2003/187742.
15. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Kızamık Eliminasyon Programı. Ankara. 2014/21001706/2014.5766.644/131.10.02.
16. T.C. Sağlık Bakanlığı. Kızamık Ulusal Doğrulama Komitesi Toplantısı Kararları. Kızamık Eliminasyon Programı. Ankara. 2015/21001706/131.10.02.
17. World Health Organization. WHO warns that progress towards eliminating measles has stalled. Weekly Epidemiological Record. 2015;90(15):149-60.
18. Maldonado Y. Nelson Textbook of Pediatrics. Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB. WB Saunders. 11. Section. Viral Infections. 2004;17th edition:1026-1032.
19. Edmonson MB, Addiss DG, McPherson JT, Berg JL, Circo SR, Davis JP. Mild measles and secondary vaccine failure during a sustained outbreak in a highly vaccinated population. Journal of the American Medical Association. 1990;263(18):2467-71.

20. Fulginiti VA, Eller JJ, Downie AW, Kempe CH. Altered reactivity to measles virus: atypical measles in children previously immunized with inactivated measles virus vaccines. *Journal of the American Medical Association*. 1967;202(12):1075-80.
21. Black FL, Berman LL, Libel Marlo, Reichelt CA, Pinheiro FP, Travassos A, Figueira F, Gonzales S. Inadequate immunity to measles in children vaccinated at an early age: effect of revaccination. *Bulletin of the World Health Organization*. 1984;62(2):315.
22. Center for Disease Control and Prevention. Infected with human immunodeficiency virus: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 1988;37(42):181-3.
23. Yıldız F, Fincancı M, Yetiskul F. Erişkinde kızamık: 66 olgunun özellikleri. *Klimik Dergisi* 1998;11(11):35-8.
24. Sünbül M. Tüberküloz infeksiyonunda risk faktörleri ve bulaşıcılık. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi*. 1996;13(4):305-12.
25. Gascon GG. Randomized treatment study of inosiplex versus combined inosiplex and intraventricular interferon- α in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): international multicenter study. *Journal of Child Neurology*. 2003;18(12):819-27.
26. Barclay A, Foster A, Sommer A. Vitamin A supplements and mortality related to measles: a randomised clinical trial. *British Medical Journal*. 1987;294(6567):294-6.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Progress in reducing measles mortality worldwide, 1999-2003. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2005;54(8):200-3.

28. T.C. Sağlık Bakanlığı. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı. Kızamık Eliminasyon Saha Rehberi. 2004
29. Rumore M. Vitamin A as an immunomodulating agent. *Clinical Pharmacy*. 1993;12(7):506-14.
30. Ross AC. Vitamin A status: relationship to immunity and the antibody response. *Experimental Biology and Medicine*. 1992;200(3):303-20.
31. Frieden TR, Sowell AL, Henning KJ, Huff DL, Gunn RA. Vitamin A levels and severity of measles: New York City. *American Journal of Diseases of Children*. 1992;146(2):182-6.
32. Butler JC, Havens PL, Day SE, Sowell AL, Huff DL, Peterson DE, Day SE, Chusid MJ, Bennin RA, Circo R, Davis JP. Measles severity and serum retinol (vitamin A) concentration among children in the United States. *Pediatrics*. 1993;91(6):1176-81.
33. Arrieta AC, Zaleska M, Stutman HR, Marks MI. Vitamin A levels in children with measles in Long Beach, California. *Journal of Pediatrics*. 1992;121(1):75-8.
34. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Vitamin A treatment of measles. *Pediatrics* 1993;91(5):1014-1015.
35. Peter G. Red Book. Report of the Committee on Infectious Disease. 5. section. American Academy of Pediatrics. Elk Grove Village. 1997;21th edition:344-57.
36. Preblud SR, Katz SL. Measles vaccine: In: Ploktin SA, Martimer EA. *Vaccines*. Philadelphia: WB Saunders. 1988;182-187.
37. Orenstein W, Markowitz L, Preblud S, Hinman A, Tomasi A, Bart K. Appropriate age for measles vaccination in the United States. *Developments in Biological Standardization*. 1985;65(2):13-21.

38. Chui LWL, Marusyk RG, Pabst HF. Measles virus specific antibody in infants in a highly vaccinated society. *Journal of Medical Virology*. 1991;33(3):199-204.
39. Center for Disease Control and Prevention. Recommendations of the Public Health Service Advisory Committee on immunization Practice. *MMRW Morbidity and Mortality Weekly Report*. 1965;22(6):612-21.
40. Center for Disease Control and Prevention. General recommendation on immunization: Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 1976;25(8):359-60.
41. Center for Disease Control and Prevention. General recommendation on immunization: Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 1992;43(7):1-33.
42. Kanra G, Ceyhan M. Elimination of maternal antibodies against measles (is the policy of vaccinating children younger than nine months of age suitable for Turkey?). *Turkish Journal of Pediatrics*. 1991;33(4):217-20.
43. Yılmaz N, Artuk Ç. Kızamık aşısı ve maternal antikorların aşılamadaki rolü. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 1994;51(2):1-6.
44. Tanındı Ş, Alpay F, Gün H, Lenk MK, Tokluoğlu H, Özcan O. Çocuklarda maternal antikorların kaybolma süresi. *GATA Bülteni*. 1993;3(12):879-86.
45. Altıntaş DU, Evliyaoglu N, Kilinc B, Senan DI, Güneşer S. The modification in measles vaccination age as a consequence of the earlier decline of transplacentally transferred antimeasles antibodies in Turkish infants. *European Journal of Epidemiology*. 1996;12(6):647-8.

46. WHO. Expanded programme on immunization. Safety and efficacy of high titre measles vaccine at 6 months of age. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report. 1991;66(34):249-51.
47. Albrecht P, Ennis FA, Saltzman EJ, Krugman S. Persistence of maternal antibody in infants beyond 12 months: mechanism of measles vaccine failure. Journal of Pediatrics. 1977;91(5):715-8.
48. De Cuadros C, Halsey NA. The optimal age for administering measles vaccine in developing countries. PAHO Scientific Publication: Pan American Health Organization; 1983;22(5):4-17.
49. Khanum S, Garelick H, Uddin N, Mann G, Tomkins A. Comparison of Edmonston-Zagreb and Schwarz strains of measles vaccine given by aerosol or subcutaneous injection. Lancet. 1987;329(8525):150-3.
50. Johnson CE, Kumar ML, Whitwell JK, Staehle BO, Rome LP, Dinakar C, Hurni W, Nalin DR. Antibody persistence after primary measles-mumps-rubella vaccine and response to a second dose given at four to six vs eleven to thirteen years. Pediatric Infectious Disease Journal. 1996;15(8):687-92.
51. Manikkavasagan G, Ramsay M. The rationale for the use of measles post-exposure prophylaxis in pregnant women: a review. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2009;29(7):572-5.
52. Kanra G. Aşılama da Genel İlke ve Öneriler II. Sürekli Tıp Eğitim Dergisi. 1995;4(5):149-52.
53. Olive JM, Aylward B, Meglaard B. Disease eradication as a public health strategy: Is Measles next? World Health Statistic Quart. 1997;50(3-4):185-7.

54. WHO. Measles Control in the 1990s: Final Draft Report of the GPV/CVI Informal Consultation on Strategies to Accelerate Global Measles Control. Washington. 1994;2(7):11-2.
55. Cutts FT, Lessler J, Metcalf CS. Measles elimination: progress, challenges and implications for rubeola control. *Expert Review of Vaccines*. 2013;12(8):917-32.
56. Peltola H, Davidkin I, Valle M, Jokinen S, Paunio M, Hovi T. No measles in Finland. *Lancet*. 1997;350(9088):1364-5.
57. Böttiger M, Christenson B, Romanus V, Taranger J, Strandell A. Swedish experience of two dose vaccination programme aiming at eliminating measles, mumps, and rubella. *British Medical Journal*. 1987;295(6608):1264-7.
58. De Quadros CA, Olive JM, Hersh BS, Strassburg MA, Henderson DA, Brandling-Bennett D, Alleyne GA. Measles elimination in the Americas: evolving strategies. *Journal of the American Medical Association*. 1996;275(3):224-9.
59. Liu Y, Lu P, Hu Y, Wang Z, Deng X, Ma F, Tao H, Jia C, Ding X, Yang H, Liu P, Min J. Cross-sectional surveys of measles antibodies in the Jiangsu province of China from 2008 to 2010: The effect of high coverage with two doses of measles vaccine among children. *Plos One*. 2013;8(6):66771.
60. Huis S, Damien B, Schneider F, Muller C. Characteristics of asymptomatic secondary immune responses to measles virus in late convalescent donors. *Clinical and Experimental Immunology*. 1997;109(3):416.
61. Markowitz LE, Albrecht P, Orenstein WA, Lett SM, Pugliese TJ, Farrell D. Persistence of measles antibody after revaccination. *Journal of Infectious Diseases*. 1992;166(1):205-8.

62. Wang Z, Yan R, He H, Li Q, Chen G, Yang S, Chen E. Difficulties in eliminating measles and controlling rubella and mumps: a cross-sectional study of a first measles and rubella vaccination and a second measles, mumps, and rubella vaccination. *Plos One*. 2014;9(2):204.
63. Pourabbas B, Ziyaeyan M, Alborzi A, Mardaneh J. Efficacy of measles and rubella vaccination one year after the nationwide campaign in Shiraz, Iran. *International Journal of Infectious Diseases*. 2008;12(1):43-6.
64. Kara F, Uyar M, Önal G, Akgün N, Erdoğan H, Hisar K, Durduran Y, Çağlar S, Fındık D. Bir üniversite hastanesine başvuranlarda kızamık seroprevalansının saptanması. 18. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi. Konya. 2015.
65. Çelik S, Çelik N, Gültekin A, Okur F, Kara S, İçağasıoğlu DF, Cevit Ö. Prevalence of age-specific measles, mumps and rubella in school children aged between 9-16 years in Sivas. *Journal of the Child*. 2011;11(3):108-113.

EK. BİLGİLENDİRME VE RIZA FORMU

Hasta / Gönüllünün Protokol Numarası:

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

- Araştırmanın Adı: Kızamık aşısının ikinci dozu daha erken bir yaşta mı yapılmalı?
- Araştırmanın İçeriği: Çalışmamızda kızamık aşısı olmamış dört ve altı yaşındaki çocuklarda kızamık antikor titrelerini karşılaştırarak serokonversiyon oranlarının saptamak
- Araştırmanın Öngörülen Süresi: N sayısına ulaşana dek (n:100)
- Araştırmaya Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı: 100 (yüz)
- Araştırmada İzlenecek Deneysel İşlemler: Yok.

Gönüllünün Uygulama Sırasında Karşılaşabileceği Riskler ve Rahatsızlıklar: Araştırma kapsamında herhangi bir ilaç uygulaması ya da herhangi bir girişimsel müdahale yapılmayacaktır. Hastalardan sadece bir tüp kan numunesi alınacaktır.

2. Gönüllüler İçin Araştırmadan Beklenen Tıbbi Yarar:

Bu araştırma amacımız dört ve altı yaşındaki kızamık aşısı yapılmamış çocuklarda antikor düzeyleri ölçülerek, hastalıktan korunma oranının dört yaşında düşüp düşmediğini göstermektir. Böylece bu yaş grubunda görülen kızamık olgularının sayısını aşı yaşını daha erkene çekerek önlemeyi hedefliyoruz.

Zararların Karşılanması:

Bu çalışmaya katıldığım için çocuğum zarar görecektir olursa, gerekli olan tıbbi bakımın sorumlu araştırmacı / hekim tarafından yerine getirileceği, uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek her tür hasara (sakatlanma ve ölüm dahil) karşı çocuğumun güvencede olduğu, masraflarının ilgili araştırmacı/hekim tarafından karşılanacağı bana bildirildi.

3. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:

- a. Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyoruz.
- b. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.
- c. Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediyim ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

- d. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmaliz nedeniyle ya da almakta olduğumuz tıbbi bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla, bizim onayımızı almadan bizi çalışma kapsamında çıkarabilir.

4. Gizlilik:

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler, uygulanan yöntemin onaylanması için verilere gereksinimi olan öteki ülkelerin hükümetlerine ve ilgili birimlerine iletilebilir. Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda çocuğumun kimliği kesin olarak gizli tutulacaktır.

5. Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Aydınlatılmış Onam Formu adlı metni kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularına doyurucu cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın çocuğumla gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın Adı- Soyadı:

Veli Adı- Soyadı:

Tarih ve İmza:

Adresi (varsa telefon numarası):

Açıklamaları Yapan Araştırmacı- Hekimin Adı- Soyadı:

Tarih ve İmza: