

59659

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**PUBERTE ÖNCESİ ve SONRASI DÖNEMDEKİ
ÇOCUKLARDA ve GENÇLERDE
KABAKULAK VİRUSUNUN
SEROEPİDEMİYOLOJİSİ**

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. FÜGEN YARKIN

Arş. Gör. Dr. F. HİLAL KORKUT ONAÇ
UZMANLIK TEZİ

ADANA/ 1997

İÇİNDEKİLER

<u>KONU</u> _____ :	<u>SAYFA</u> :
1. TABLO-ŞEKİL LİSTESİ	3
2. METİN	
a. GİRİŞ VE AMAÇ	4-5
b. GENEL BİLGİLER	6-33
c. GEREÇ ve YÖNTEM	34-37
d. BULGULAR	38-41
e. TARTIŞMA	42-46
f. SONUÇ	47
3. ÖZET	48
4. SUMMARY	49
5. KAYNAKLAR	50-54
6. ÖZGEÇMİŞ	55

TABLO LİSTESİ

Tablo-I. Çalışma gruplarının cinsiyete göre dağılımı. (Sayfa 38)

Tablo-II. Çocukların yaş ve cinsiyete göre dağılımı. (Sayfa 38)

Tablo-III. Gençlerin yaş ve cinsiyete göre dağılımı. (Sayfa 39)

Tablo-IV. Çocuklarda kabakulak virusuna karşı IgM, IgG ve IgM+G antikor cevaplarının dağılımı. (Sayfa 39)

Tablo-V. Çocuklarda kabakulak virusuna karşı IgM, IgG ve IgM+G antikor cevaplarının yaş gruplarına göre dağılımı. (Sayfa 40)

Tablo-VI. Gençlerde kabakulak virusuna karşı IgM, IgG ve IgM+G antikor cevaplarının dağılımı. (Sayfa 40)

Tablo-VII. Gençlerde kabakulak virusuna karşı IgM, IgG ve IgM+G antikor cevaplarının yaş gruplarına göre dağılımı. (Sayfa 41)

GİRİŞ ve AMAÇ

Erkeklerde infertilite sebepleri arasında hipotalamo-hipofizer orijinli hastalıklar, testisin konjenital veya akkiz defektleri, travma, radyasyon, çeşitli ilaçlar, otoimmunité ve viral orşitler yer alır.İnfertilite ile sonuçlanan başlıca viral hastalık kabakulak hastalığıdır(1).

Kabakulak hastalığı, kabakulak virusunun sebep olduğu, tükürük bezlerinin iltihabı ile seyreden akut, bulaşıcı bir hastalıktır.Özellikle çocukluk çağında ve en fazla 4-15 yaşları arasında görülüp solunum yolu ile bulaşır(2,3,4).Kabakulak enfeksiyonunun en iyi bilinen komplikasyonu orşit olup(%20-30) en fazla adolesan çağ ve genç erişkinlerde görülür (2,4,5,6).

Puberte sonrası dönemde komplikasyon insidansı(%47.1) puberte öncesine göre(%2.8) daha yüksektir.Her iki cinste eşit insidansta enfeksiyon meydana gelmesine rağmen komplikasyon erkeklerde daha fazla(%72) ortaya çıkar(7).

Kabakulak enfeksiyonundan korunmada tek yöntem aktif bağışıklıktır ve %95'in üzerinde korunma sağlar.Kabakulak aşısının 12 ay ve üzeri çocuklara, ayrıca, daha önce enfeksiyon geçirmemiş ve aşılanmamış olan prepubertal yaştaki çocuklara, adolesanlara ve genç erişkinlere rutin olarak yapılması gerekir(2,4,8,9,10).

Kabakulak virusuna karşı bağışıklığı belirlemede ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), HI (hemaglütinasyon-inhibisyon), KBD (kompleman birleşmesi deneyi) ve NT (nötralizasyon testi) gibi çeşitli antikör testleri kullanılmaktadır(2,3,4,11). ELISA hızlı bir test olması, yüksek spesifite, sensitivite ve güvenilirlik göstermesi sebebiyle en çok tercih edilen testtir(3,10,12,13).

Biz, aşı ile immunize edilmemiş ilkokul çağı çocukları ile gençlerde kabakulak virusuna karşı antikor cevabını ELISA yöntemiyle araştırarak bölgemizdeki kabakulak virusuna karşı duyarlılık oranını tespit etmeyi amaçladık.

Bu araştırma Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından TF-95.U.10 nolu proje ile desteklenmiştir.



GENEL BİLGİLER

Kabakulak, kabakulak virusunun sebep olduğu ve tükürük bezlerinin (parotis ve submaksiller bezler) iltihabı ile kendini gösteren akut, bulaşıcı bir hastalıktır(2,6,10). Primer olarak ilkokul çağı çocukları ve adolesanlarda meydana gelen akut, jeneralize bir viral enfeksiyondur(8). Bu hastalıkta sıklıkla bilateral veya unilateral olarak parotis bezleri tutulur ve hastalığın kliniği tükürük bezlerinin süpüratif olmayan büyümesi ve ağrılı olması ile karakterizedir (3,8,9,10). Genellikle kendi kendini sınırlayıcı bir hastalıktır(3,8,9).Tüm kabakulak enfeksiyonlarının üçte biri subklinik olarak seyreder (3,6,8,9,10,12,14).

Tükürük bezi dışındaki hastalık bulguları menenjit, ensefalit, epididimoorşit, ooforit, poliartrit ve pankreatitdir(2,3,4,6). Bu bulgulardan en önemli iki tanesi menenjit ve epididimoorşittir(6,8). Kabakulak enfeksiyonu sırasında özellikle puberte sonrası erkeklerde orşit oluşması değişik derecelerde testiküler disfonksiyona sebep olabilir(4,6,14). Nefrit, tiroidit, mastit, myokardit, prostatit, hepatit, trombositopeni ve 8. sinirin tutulmasına bağlı sağırılık kabakulağın nadir belirtileri olarak bildirilmiştir(2,3,4).

Tarihçe

Hippocrates kabakulağı ve bulaşma yollarını 5.yüzyılda tanımlamıştır(8). Hamilton 1700 'lerin sonlarında orşitin bir kabakulak belirtisi olarak meydana geldiğini vurgulamıştır(8).

Johnson ve Goodpasture 1934 yılında kabakulaklı 4 hastanın tükürüğünü Macaca rhesus maymunlarının parotis bezlerine inokule ederek non-süpüratif parotit oluşturmuşlar, enfekte ettikleri bu maymunların parotis bezlerini filtre edip filtratı daha önce enfekte edilmemiş maymunların parotis bezlerine inokule ettiklerinde parotite sebep olduğunu ve kabakulak ajanının filtre edilebilir bir ajan olduğunu göstermişlerdir (4).

Habel 1945 yılında kabakulak virusunun civciv embriyonunda kültüvasyonunu yapmıştır(8). Bu gelişme hem kompleman fiksasyonu testinde hem de kabakulağa karşı gecikmiş hipersensitivite deri testinde kullanılacak kabakulak antijeninin yapımını sağlamıştır(4). Enders ve arkadaşları kabakulak geçiren hastalarda komplemanı bağlayan antikorların geliştiğini göstermişler ve deri testini tanımlamışlardır(8). İnsanlara 1950 'lerin başlarında uygulanmaya başlanan bir ölü virus aşısı sınırlı bir başarı göstermiştir(8). Bu aşı hastalığa karşı koruyucu olmasına rağmen 1950 'den kullanımının sona erdiği 1978 'e kadar geçen süre içerisinde etki süresinin kısa olması sebebiyle geniş bir şekilde kullanılmamıştır(4,8).

Enders 1940 'ların ortalarında kabakulak virusunun in vitro pasajlarla attenüasyonunu bildirmiş ve bu fenomenin attenüe kabakulak aşısının gelişiminde faydalı olacağını düşünmüştür(4). Buynak ve Hilleman 1966 yılında etkili bir virus aşısı geliştirdiklerini bildirmişlerdir(8).

Kabakulak teriminin etimolojisi açık değildir. Topak, şiş anlamına gelen İngilizce 'mump' isminden kaynaklanabileceği gibi(8), yüzünü ekşitmek veya yüzünü kasarak gülmek anlamına gelen İngilizce 'mump' fiilinden de çıkmış olabilir(4,8). Alternatif olarak 'mumps' terimi hasta kişinin mırıldanma şeklindeki konuşmasına atfedilmiş olabilir(8). Böylece hastalığın adı bu virusla meydana gelen enfeksiyonun en sık fizik bulgusu olan belirgin parotis büyümesini anlatmaktadır(4). Eski literatürlerde kabakulak epidemik parotidit olarak geçebilir(8). Modern virolojik ve serolojik metodlar kabakulak virusunun parotit olmaksızın hastalığa sebep olabileceğini ve diğer virusların da parotit yapabileceğini göstermeden önce kabakulak virus enfeksiyonu epidemik parotidit olarak bilinirdi(4).

Kabakulak virusu parotitin en sık sebebidir.Coxsackie, parainfluenza, lymphocytic choriomeningitis, influenza A, echo ve muhtemelen herpes simplex ve varicella-zoster virusları gibi diğer viruslar da parotit etkenidirler(4).

Virusun Yapısı ve Özellikleri

Kabakulak virusu, Paramyxovirus, Morbillivirus ve Pneumovirus genuslarından meydana gelen Paramyxoviridae familyasının bir üyesidir.

Kabakulak virusu parainfluenza ve Newcastle hastalık virusu ile birlikte Paramyxovirus genusunda yer alır(3,4,8,9,).

Kabakulak viriyonu filamantöz veya sferik formlarda görülebilen pleomorfik bir yapıya sahiptir ve çoğunlukla sferik şekildedir(2,3,4,8). Tam bir sferik viriyonun çapı 90-300nm. arasında değişmekle beraber ortalama 120-200nm'dir(2,4,8,10). Virusun genomu segmentsiz, negatif yüklü ve tek sarmallı RNA yapısındadır(2,3,4,8). RNA genomu yaklaşık 15.3kb ağırlığında olup(15) yaklaşık 16000 nükleotidden oluşur(16). Viral genomda bulunan 7 genin sırası 3'nükleokapsit (NP)-fosfoprotein(P)-Vprotein(V)-matriks(M)-füzyon(F) küçük (small) hidrofobik(SH)-hemaglütinin-neuraminidase(HN)-large(L) 5' şeklindedir. Bütün genlerin nükleik asit sıraları çeşitli suşlar için tayin edilmiştir(16,17). Suş farklılıkları en fazla P,F ve HN gen bölgelerinde belirlenmiştir(18). Viriyonun nükleik asid korunu helikal simetrideki kapsid çevreler(2,4,8). Enfekte hücrelerde viral RNA polimerazın etkisiyle virusun RNA'sından pozitif sarmallı mRNA transkribe edilir(2,4,9). Kapsid üç tabakalı ve yaklaşık 10nm kalınlığında bir zarfla çevrilmiştir(2,3,4,8). Zarfla ilişkili üç yapı proteini mevcuttur. Kabakulak virusunun iki yüzey glikoproteini enfekte hücrelerin membranlarında eksprese edilir(4). Daha büyük olan zarf glikoproteini, V antijeni olarak da adlandırılan ve kabakulak virusunun konak hücreye adsorbsiyonunu sağlayan hemaglütinin-neuraminidase (HN) molekülünü oluşturur.HN glikoproteini ayrıca eritrositlerin hemolizlerine de aracılık eder. HN glikoproteinine karşı oluşan antikolar viral enfektiviteyi nötralize ederler(3). Daha küçük olan glikoprotein ise hemolizin ve füzyon faktörü(F) aktivitesiyle ilişkilidir.Füzyon faktörü kabakulak virusunun nükleokapsidinin konak hücreye penetrasyonu için gereklidir(2,3,4,8,9). Füzyon proteini, kabakulak virusuyla enfekte hücrelerin membranlarının komşu hücrelerle füzyonuna sebep olarak çok çekirdekli dev hücrelerin oluşumuna yol açar.Bu şekilde kabakulak virusu tam bir viral partikül olarak hücreden hücreye yayılabilir(4). Zarfla ilişkili üçüncü protein M proteindir ve matriks proteini olarak bilinir. M proteini zarfın iç yüzeyini kaplar(1,R). Nükleokapsidle ilişkili proteinler nükleoprotein(NP) , polimeraz proteini(P) ve large(L) proteindir.P ve L proteinleri virusun RNA'ya bağımlı RNA polimeraz aktivitesinde rol alır(3).

Virusun helikal yapıdaki iç komponenti komplemanı bağlayan soluble(S) antijeni ile aynıdır(2,8). S antijeni enfekte hücrelerde fazla miktarda bulunur ve santrifugasyonla virus partikülünden kolaylıkla ayrılır(2). Viral(V) antijen ise virusun dış zarfı ile bağlantılıdır(2,8). S antijenine karşı oluşan antikorlar kompleman birleşmesi deneyi(KBD) ile hastalığın erken dönemlerinde belirlenirlerken V antijenine karşı oluşan antikorlar geç dönemlerde belirlenirler(2,6,8). S antijenine karşı oluşan antikorlar daha çabuk kaybolurlar(2,6).

Kabakulak virusunun soluble(S) antijeni bazı paramyxovirusların nukleokapsid antijenleriyle aynı veya benzer antijenik özelliktedir.Bu sebeple serolojik deneylerde diğer paramyxovirusların ve özellikle de parainfluenza ve Newcastle hastalık viruslarının nukleokapsid antijenlerine yönelik antikorlar sıklıkla kabakulak virusunun soluble antijeni ile çapraz reaksiyon verirler(4).

Kabakulak virusunun tek bir serotipi bilinmektedir(8). Son zamanlara kadar hemagglütinasyon inhibisyon(HI) ve nötralizasyon testleri(NT) ile sadece tek bir antijenik tip belirlenmiştir.Günümüzde ise kabakulak suşları arasındaki antijenik farklılıklar HN spesifik monoklonal antikorlarla gösterilmektedir(3).

Dirençlilik:

Kabakulak virusu zarflı virustan olduğundan ethere duyarlıdır (8). Virusun enfektivitesi %0.1 formalinle, ultraviyole ışınlarıyla, organik çözücülerle, deterjanlarla ve 56⁰C'de ısıtmakla ortadan kalkar(2,3), fakat komplemanı bağlayan antijenleri ve hemagglütinasyon aktivitesi etkilenmez.Virus nisbeten dayanıklıdır. +4⁰C'de birkaç gün, -20⁰ C'de birkaç hafta, -50 ile -70⁰C'de birkaç ay dayanır(2,8). Bununla beraber tekrarlayan dondurma ve çözme işlemleri viral aktiviteyi azaltabilir(8). Solüsyonlara %0.5 jelatin veya %2 serum ilave etmekle ya da yağı alınmış sütte saklamakla virusun dayanıklılığı artırılabilir(2).

Patogenez ve Patoloji

Kabakulak enfeksiyonu sırasında virus solunum sekresyonlarıyla çevreye yayılır. Ayrıca kontamine eşyalarla indirek olarak da

bulaşabilir(2,4,8). Kabakulağın bulaşması için kızamık ve su çiçeğine göre daha yakın temas gerekir.Bulaşmanın en fazla olduğu dönem parotit olmadan hemen önceki veya parotitin başladığı dönemdir(8,9). Kabakulak virusu ayrıca enfekte kişilerin idrarlarından da elde edilmiştir. Buna göre, virusun kontamine idrarla temas suretiyle bulaşması da teorik olarak mümkündür(4,9). Kabakulak enfeksiyonu virusun direk olarak Stensen kanalına yerleştirilmesiyle insanlarda ve maymunlarda deneysel olarak meydana getirilebilir. Ancak bu deneysel modelde inkübasyon periyodu doğal enfeksiyondan daha kısadır. Ayrıca ilk olarak parotis bezinin tutulumu, menenjit ve diğer kabakulak enfeksiyon bulgularının parotit başlamadan önce meydana gelebileceği gerçeğini ekarte etmez(8) .İlk viral replikasyonun gerçek yeri bilinmemektedir(9). Virusun inkübasyon döneminde üst solunum yolu epitelinde, tükrük bezlerinde veya lenf nodüllerinde çoğaldığına ve kan akımına girerek geçici viremiye sebep olduğuna inanılır. Viremi sonucu virus özellikle tükrük bezleri, testis ve merkezi sinir sistemi(MSS) gibi hedef organlara yayılarak bu organlarda lokalize olup sistemik enfeksiyon oluşturur(2,8,9). İmmun cevap gelişmeden önce hedef organlarda virusun replikasyonundan sonra ikinci bir viremi fazı meydana gelebilir.Örneğin, önce parotis bezi tutulur sonra diğer organlara yayılır(19,20).

Böbreklerde aktif viral replikasyon sonucu veya muhtemelen virusun kandan idrara direk yayılması sonucu virüri yaygındır ve oluşan subklinik böbrek enfeksiyonu geçicidir(20).

Kabakulak enfeksiyonlarının çoğu benign seyirli olduğu için tükrük bezleri nadiren patolojik incelemeye alınır(8). Parotis bezleri incelendiğinde primer olarak mononükleer lökosit içeren seröfibrinöz eksuda ile diffüz interstisyel ödem bulunmuştur(8,9). İnflamatuvar reaksiyon büyük oranda parotis bezinin interstisyel stromasını tutar, nadiren asiniler de tutulur(9). Duktal lümen içerisinde polimorfonükleer lökositler ve nekrotik doku artıklarının toplanması ile duktal epitelde dejeneratif değişiklikler meydana gelir(8,9). Glandüler hücreler azdır, ödemle birlikte interstisyel dokunun iltihabi reaksiyonunda yer alabilir (8). Kabakulakla enfekte hücre kültürlerinde nadiren görülen multinükleer hücreler, sinsitya oluşumu ve intrastoplazmik eozinofilik inklüzyonların in vivo şartlarda oluşmadığı bildirilmektedir(8).

Kabakulak enfeksiyonunun pankreas ve testislerle ilgili lezyonları benzerdir. Kabakulak orşitiyle ilgili testiküler lezyonlar mononükleer hücre infiltrasyonu ve nadiren polimorfonükleer hücrelerin yayılımı ile diffüz interstisyel ödem olarak belirlenir(9). Elastik olmayan tunika albugineada ödeme bağlı basınç yükselmesi sonucu vasküler beslenme azalabilir ve mikroinfaktlar oluşabilir(8,9). Testiküler tübüllerin epitelinde nekroz olabilir ve tübüller nekrotik artıklarla dolabilir. Ayrıca interstisyumda hemoraji meydana gelebilir(9). Hastalığın seyri daha ciddi olduğunda hiyalinizasyon ve fibrozisin eşlik ettiği germinal epitel atrofisi ile sonuçlanabilir(8,9). Shulman ve arkadaşları kabakulak orşitli 19 genç erkekte serum ve seminal plazmada antisperm antikörlerini kontrollerdeki gibi normal bulmuşlar, ancak, sigara içenlerde orşitin artan riskini tespit etmişlerdir. Böylece antisperm antikörlerinin varlığının kabakulak orşitinin etyolojisinde rol olmadığını göstermişlerdir(21). Pankreas veya testis tutulumunda mikroskopik görüntü polimorfonükleer lökositler ve interstisyel hemoraji hariç tükrük bezinde görülenlerle tümüyle benzerdir(8).

Kabakulak ensefaliti sıklıkla postenfeksiyöz ensefalit olarak tanımlanır. Perivenöz demiyelinizasyon, perivasküler bölgede mononükleer hücrelerin toplanması ve nöronları rölaf olarak daraltan jeneralize mikrogliyal hücre artışıyla karakterizedir. Buna karşılık demiyelinizasyon olmadan nörolizis görülmesi primer kabakulak ensefaliti olarak bildirilir(8). Virusun MSS dokusunu direk olarak invaze ettiğine inanılır. BOS'nda lenfositik pleositosis ve kabakulak antikörlerinin varlığı lokal antikor yapımını gösterebilir ve serebellar tutulumun MSS'nin virusla invazyonuna bağlı olduğunu düşündürür. Virusla ilgili serebellar ataksi benignidir ve kendi kendini sınırlar (22).

Klinik Bulgular

Kabakulak vak'alarının çoğu 5-14 yaşları arasında meydana gelir(2,3,4). Kabakulak için inkübasyon periyodu 2-4 hafta arasında değişmekle birlikte ortalama 16-18 gündür(3,4,8,20). Prodromal dönemde görülen semptomlar spesifik değildir(8,9). Prodromal semptomlar; düşük derecede ateş, iştahsızlık, baş ağrısı, kırgınlık ve miyaljidir(4,8,9). Kabakulak

enfeksiyonunun en klasik ve tipik olarak ilk farkedilen belirtisi parotis bezinin büyümesidir(4,6,8,9,10). Hasta kulak ağrısından şikayet eder ve ipsilateral parotis palpasyonu ile hassasiyet ortaya çıkar(4,8). Parotit prodromal dönemin başlangıcından sonraki 1-7 gün içerisinde klinik olarak belirgin hale gelir ve 2-3 günde maksimum büyüklüğe ulaşır(4,8,10). En ciddi ağrı hızlı büyüme döneminde görülür. Bu dönemde parotis bezinin şişmesi sebebiyle kulak memesi yukarı ve dışa kalkar(4,8,10). Parotit trismusla sonuçlanabilir ve hasta konuşma ve çiğneme zorluğu çekebilir(8). Stensen kanalının ağzı sıklıkla ödemli ve eritematözdür (4,8,10). Parotis büyümesi genellikle bilateraldir, hastaların dörtte birinde unilateral olabilir. Bezlerden biri çoğunlukla diğerinden 1-2 gün önce büyümeye başlar(4,8,10). Buna göre parotitin ilerlemesi asenkronundur(4). Parotisle birlikte vak'aların %10 kadarında submaksiller ve sublingual tükürük bezleri de kabakulağa katılır. Ancak bu bezlerde parotis tutulumu olmadan büyüme nadirdir(4,8,9,10). Hastaların %6'sında ve sıklıkla submandibular adenitli vak'alarda presternal ödem meydana gelir.Presternal tutulumun mekanizması bu bölgedeki büyüyen tükürük bezlerinin lenfatik drenajı engellemesi olarak ileri sürülür(8,10). Glottis ödemi nadiren oluşur ve trakeostomi gerektirebilir (10).

Hastalığın ilk 3 günü süresince hastanın ateşi 37⁰C ile 40⁰C arasında değişebilir. Ateş tipik olarak 1 ile 6 gün sürer(6,8,9). Buna halsizlik, baş ağrısı, iştahsızlık eşlik eder. Özellikle çocuklarda sistemik semptomlar olmayabilir. Hastaların çoğunda asıl şikayetler yeme, yutkunma ve konuşma güçlüğüdür(10).

Parotiti kabakulak enfeksiyonunun major tanı kriteri olarak kullanmak hatalı olabilir. Primer kabakulak virusu enfeksiyonlarının yaklaşık %30'u subklinikdir(3,4,8,9,12,14). Bu sebeple, parotit hikâyesi olmayan ve aşılanmamış pek çok kişi hayatının bir döneminde kabakulak enfeksiyonu geçirmiş olabilir. Ayrıca, kabakulak parotis büyümesine sebep olan tek virus değildir(4). Cocksackie, echovirus, parainfluenza tip1 ve 3, lymphocytic choriomeningitis, influenza A ve muhtemelen herpes simplex ve varicella zoster viruslarının da bu klinik bulguya sebep olduğu gösterilmiştir(4,8,9,23). Doğal kabakulak virus enfeksiyonu veya kabakulak aşısından sonra kabakulağa karşı kalıcı immünite gelişir. Bu sebeple kabakulak enfeksiyonu

ve aşılamaı takiben bildirilen parotit vak'alarına kabakulak virusundan ziyade bu viruslar sebep olur (4,23).

Parotis büyümesinin diğer sebepleri ; süpüratif parotit, taş, pneumoparotit, intraparotid hemoraji, parotid tümörü, kistik fibrosis, gut, Sarkoidoz ve Sjögren sendromudur(4,10,23). Bretilyum, clonidine, guanethidine, vincristine veya vinblastin uygulamasıyla ilişkili olarak ara sıra parotis ağrısı olabilir. Penicilamine, süksinilkolin, insülin, fenilbutazon, metimazol, metildopa veya potasyum iodide gibi iodin bileşikleri alan hastalarda parotis büyümesi olabilir(4,8). Fasiyal selülit ve anterior servikal lenfadenopati parotis ödemiyle karıştırılabilir(4).

Komplikasyonlar

Kabakulak virus enfeksiyonunun komplikasyonları akut, konvalesan veya postkonvalesan fazlar sırasında oluşabilir(4,8). Kabakulağa bağlı komplikasyonların tümünde insidans postpubertal popülasyonda prepubertal popülasyona göre daha sıktır. Kabakulak enfeksiyonu her iki cinste eşit olmasına rağmen komplikasyonları erkeklerde daha fazladır(4). Tükrük bezi iltihabına menenjit, ensefalit, epididimoorşit, ooforit, poliartrit ve pankreatit eşlik edebilir veya bu belirtiler kabakulak hastalığında tek başına da görülebilir(3,4).

MSS tutulumu kabakulak virus enfeksiyonlarında sık görülür(4,8,9). Semptomlar hafif baş ağrısı ve kayıtsızlıktan konvülsiyonlara ve değişik derecelerde bilinç bozukluklarına kadar değişir. Ancak hastaların çoğunda ciddi semptomlar azdır(4). Aşılanmamış bölgelerde bütün MSS hastalıklarının %8-12'sine kabakulak virusları sebep olur(24).

Meningial semptomlar diğer kabakulak bulguları gibi parotit öncesinde, sonrasında veya parotit olmadan da meydana gelebilir. Meningial semptomlar parotit görüldükten ortalama 4 gün sonra gelişir. Ancak parotitten bir hafta öncesine kadar erken veya 2 hafta sonrasında kadar geç de olabilir (4,8,9,10). Yaş dağılımı komplikasyonsuz kabakulak vak'alarında görüldüğü gibidir. MSS tutulumu erkeklerde kadınlardan 3 kat fazla görülür (4,8,9). Kabakulak meningoensefaliti yıl boyunca oluşabilir. Parotitle birlikte görülen menenjitin sıklıkla baharda, parotitin eşlik etmediği menenjitin ise yazın meydana geldiği

bildirilmiştir(4,8). Meningoensefalit semptomları ateş(%94), kusma(%84), ense sertliği(%71), letarji(%69), parotis büyümesi(%47), baş ağrısı(%47), konvulsiyonlar(%18), abdominal ağrı(%14), boğaz ağrısı(%8), diyare(%8) ve deliryum(%6) şeklindedir(4).

Baş ağrısı, kusma, ateş ve ense sertliği gibi viral menenjitin klinik bulguları mevcuttur(8,9,25). Kabakulak menenjiti tipik olarak kendi kendini sınırlayıcıdır. Genellikle hastalığın başlangıcından 3-10 gün sonra ateş düşer ve semptomlar kaybolur(4,8,9). Menenjit benignidir, tamamen iyileşir ve sekel yoktur(2,4,8). Kabakulak enfeksiyonlu kişilerin yaklaşık %50'sinde MSS tutulur ve vak'aların %1-10'u aseptik menenjit formunda klinik belirti verir(4,8,9). Rutin bağışıklama öncesi aseptik menenjitlerin yaklaşık %10'u kabakulak olarak bulunmuştur. Günümüzde ise aseptik menenjitlerin %1'i kabakulak virusuna bağlıdır(8,9).

Kabakulaklı hastaların yaklaşık %60'ının BOS'nda pleositoz gösterilmiştir(4,8,9,10). Bu hastaların sadece yarısı MSS ile ilgili semptomlara sahiptir(9). BOS'nda predominant hücreler genellikle lenfositlerdir ve hastaların %20-25'nde polimorfonükleer(PMN) hücrelerin hakimiyeti vardır. Protein seviyeleri normal veya çok az yüksektir. Hastaların %6-30'unun BOS'nda glukoz konsantrasyonu düşük(40mg/100ml'nin altında) bulunmasına rağmen normal olma eğilimindedir. BOS anormallikleri 5 hafta veya daha fazla sürebilir (4,8,9,10).

Kabakulakla ilişkili olarak gelişen ensefalit MSS'nin nadir görülen bir komplikasyonudur(4,8,9,10). Kabakulak vak'alarında 1/6000 oranında meydana gelir(8,24). Erken başlayan ensefalit viral invazyonun sonucu olarak nöronlarda direk hasarı gösterirken geç başlayan hastalık konağın enfeksiyona karşı immun cevabına bağlı olarak gelişen postenfeksiyöz demyelinizasyondur. Ateş yüksektir ve karakteristik olarak 40-41⁰C'dir. Bilinç düzeyinde belirgin değişiklikler, psişik bozukluklar, istemsiz hareketler ve konvülsyonlar olabilir. BOS değerleri komplikasyonsuz menenjitlere benzer. Kabakulak ensefalitinde ölüm oranı %1.4 olarak bildirilir (8,9,22,26).

Kabakulak enfeksiyonunun en iyi bilinen komplikasyonu orşittir(2). Epididimoorşit yetişkin erkeklerde en sık görülen bulgudur.(4,8). Her yaştaki erişkinlerde ve 3 yaşa kadarki çocuklarda kabakulak orşiti görülse de en fazla

adolesan dönemde ve genç erişkinlerde görülür(4,8). Kabakulak enfeksiyonu geçiren prepubertal dönemdeki erkek çocuklarda orşit sık görülmezken postpubertal çağıdaki erkeklerin %20-30'unda meydana gelir (4,8,9,10).

Testiküler tutulum genellikle parotit başlangıcından 7-10 gün sonra görülür. Bununla beraber orşit parotitden önce olabileceği gibi kabakulağın tek bulgusu olarak da meydana gelebilir (4,8,9,10). Orşit genellikle unilateraldir. Testiküler tutulum vak'aların %3-17'sinde bilateraldir(4,8,9,10). Ateş(39-41°C), titreme, baş ağrısı, bulantı, kusma ve testiküler ağrı ile ani olarak başlar(8,9,10). Testis ödemli ve hassas, scrotum eritemlidir. Testis normal ölçüsünün 3-4 katı kadar büyüyebilir(4,8,9,10). Epididimit %85 vak'ada vardır ve genellikle orşitten öncedir. Epididimis şiş ve hassastır. Nadiren orşit olmadan epididimit olabilir. Ateş hastaların %84'ünde 5 gün içerisinde veya daha kısa sürede düşer. Ağrı ve ödem ateşin düşmesinden hemen sonra kaybolur. Buna karşılık hassasiyet vak'aların %20'sinde iki hafta veya daha uzun sürer(8,9,10). Erken konvalesan dönemde turgor kaybı görülebilir(8). Testiküler tutulumu olanların yarısında(4,8) değişik derecelerde testiküler atrofi meydana gelir. Testiküler atrofi kişilerin de yaklaşık %10'unda çeşitli derecelerde klinik olarak belirgin bilateral testiküler atrofi meydana gelir. Vak'aların çoğunda sadece tek bir gonad ciddi olarak zarara uğramıştır. Bu nedenle kabakulak orşitinde sekonder infertilite nadirdir(8). Ancak kabakulak sonrası bilateral testiküler atrofi meydana gelirse sıklıkla sterilite görülür(10).

Kabakulak orşitiyle oluşan anksiyeteyi yatıştırmak zordur. Psikolojik sterilite ve seksüel impotans korkuları testiküler atrofiye bağlı potansiyel zayıflıktan çok daha önemli olmaktadır. Kısacası, unilateral orşitli erkeklerin çoğu için muhtemel estetik dengesizlik dışında korku gereksizdir. Bilateral tutulum olanlarda dahi impotansın(psikojenik olan dışında) sekel olmadığı ve sterilitenin nadir olduğu söylenir(8).

Atrofik testisler histolojik olarak incelendiğinde seminifer tübüllerde yama tarzında hasar görülür. Leydig hücreleri genellikle hem histolojik hem de fonksiyonel olarak normaldir. Zarar fazla ve bilateral olduğunda azospermiyle sonuçlanır(4). Seminifer epitelin kabakulak virusu ile direk zarara uğradığına dair hiçbir bulgu yoktur .Gerçekte kabakulak virus

replikasyonunun en çok olduğu yer interstisyel hücrelerdir. Steinberg seminifer tübüllerdeki hasar için iki muhtemel mekanizma öne sürmüştür. Seminifer tübül epiteli akut orşit sırasındaki ödem ile gelişen basınç artışı ve artmış olan ısıya bağlı olarak direk hasar görebilir. Ayrıca, kabakulak virusu ile gonad interstisyumunun enfeksiyonu interstisyel hücrelerle seminifer tübül ilişkisini fizyolojik ve anatomik olarak değiştirerek seminifer epitelin hasarına yol açabilir(4). Kabakulak orşitine bağlı atrofi sonrası 28 testiküler malignensi vak'ası bildirilmiştir(8).

Kabakulaklı postpubertal kadınların %0.5 ile %7'sinde ooforit gelişir. Semptomlar ateş, bulantı, kusma ve alt abdominal ağrı şeklindedir (4,8,9,10). Prinz ve Tambert'in geç çocukluk veya erken adolesandaki kabakulak enfeksiyonunun kadın infertilitesinde rol oynayacağını düşünmelerine rağmen kontrollü verileri olan ve bunu destekleyen kabakulak ooforit vak'aları yoktur(4).

Pankreatit kabakulak enfeksiyonu ile nadiren ilişkilidir ve geç bir komplikasyondur. Şiddetli epigastrik ağrı ve hassasiyetle birlikte ateş, bulantı ve kusmayla kendini belli eder(4,8,9,10). Kabakulak virusunun endokrin pankreas beta hücrelerini enfekte ettiği gösterilmiş ve kabakulak başlangıcından sonra bununla ilgili geçici diabetes mellitus vak'aları bildirilmiştir. Ancak, kabakulak virus enfeksiyonu ile diyabet ilişkisinin rastlantı olup olmadığı veya etyolojik bağlantısı açık değildir(4,9,27).

Sağırılık kabakulak virusu enfeksiyonunun nadir bir komplikasyonudur. Sağırılık insidansı çalışmadan çalışmaya değışmekle beraber %0,02 ile %0.3 arasında değışmektedir. Kadınlar ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür (4,9). Kabakulak, çocuklarda sonradan oluşan sağırılığın en sık sebebi olarak belirlenmiştir(24). Genellikle unilateraldir. Bilateral vak'alar da bildirilmiştir. İşitme kaybı ciddidir ve ani başlangıçlıdır. Sıklıkla vertigo, tinnitus, ataksi ve kusma da bulunur(4,9). Kabakulak enfeksiyonunun hem akut hem de konvalesan fazlarında meydana gelebilir. Geçici yüksek frekanslı işitme kaybı kabakulaklı hastaların %4 kadarında görülür(9). Corti organının harabiyeti sebebiyle irreversibldir (2,4,9).

Kabakulak enfeksiyonu sırasında eklem tutulumu nadir olarak bildirilir .Gezici poliartrit en sık tanımlanan klinik formdur. Semptomlar sıklıkla parotit

başlangıcından 10-14 gün sonra başlar ve 5 haftaya kadar uzayabilir. Kalıcı eklem hasarı olmadan spontan olarak iyileşir(4,8). Kabakulağa bağlı artritlerin synoviumdaki viral replikasyonun direk sonucu mu yoksa immunolojik veya otoimmün bir fenomen mi olduğu bilinmemektedir(4).

Kabakulak myokarditi nadiren bildirilir ama ciddi olabilir. Genellikle kabakulak semptomlarının başlamasından 5-10 gün sonra elektrokardiyografik değişiklikler ortaya çıkar. Elektrofizyolojik değişiklikler kabakulaklı hastaların %15 kadarında görülür. Klinik olarak miyokardit belirtileri nadirdir ve kendi kendini sınırlayıcıdır. Bununla beraber hem akut hastalık sırasında hem de kronik progressif kötüleşme dönemi sonrasında miyokardite bağlı ölümler bildirilmiştir(4,8,9).

Kabakulak enfeksiyonlu yetişkinlerde geçici böbrek disfonksiyonu sıktır(9). Virüri kabakulak enfeksiyonunun sık bulgularından biridir. Virus parotitin başlamasından 6 gün öncesinde idrardan izole edilebilir. Kabakulak virusu hastaların %72'sinde parotitin ilk 5 günü esnasında, yetişkin hastaların %75 ile %100'ünde parotitin başlangıcından sonraki 14 gün boyunca idrardan izole edilebilir(4).

Kabakulak enfeksiyonuna nadiren eşlik eden diğer bulgular tiroidit, mastit, prostatit, hepatit ve trombositopeni(4,9,10), nörit, miyelit ve çok nadir olarak serebellar tutulumdur(22).

Gebelikte Kabakulak Virus Enfeksiyonu

Erişkinlerin yaklaşık %20'sinde geçirilmiş kabakulak enfeksiyonunun serolojik bulguları yoktur. Bu sebeple bunların çoğu kabakulağa duyarlı olarak kabul edilir. Klinik olarak belirgin kabakulak vak'alarının yaklaşık 1/3' ü adolesan ve yetişkinlerin çocuk sahibi olma dönemlerinde görülür. Gebelikteki atak oranı genel popülasyondaki kabakulak prevalansına bağlıdır(4).

Perinatal kabakulak enfeksiyonu ilk defa 1855 yılında bildirilmiştir. Çok nadir olup yenidoğan yönünden genellikle tehlikeli değildir. Ancak ağır solunum bozukluğuna sebep olabilir. Neonatlarda ise klinik kabakulak enfeksiyonu nadirdir ve genellikle asemptomatik olup benign seyreder. Ancak

bir çalışmada konjenital kabakulak enfeksiyonunun ağır pnömoni formunda komplikasyonu bildirilmiştir(28).

Siegel ve arkadaşları gestasyonel viral enfeksiyonlarla ilgili kontrollü bir çalışmada kabakulak enfeksiyonunun ilk trimestirde meydana geldiğinde fetal ölümlerin istatistiksel olarak önemli derecede arttığını göstermişlerdir (4). Kabakulak enfeksiyonu özellikle gebeliğin ilk trimestirinde meydana geldiğinde ciddi mortalite ile ilişkilidir(4,24). Bu dönemde kabakulakla ilişkili spontan abortus insidansı %27 olarak bildirilmiştir. Kabakulağa bağlı bu fetal ölümlerin %60'dan fazlası annede klinik kabakulak enfeksiyonu başladıktan sonraki iki hafta içerisinde meydana gelmiştir. İkinci ve üçüncü trimestirdeki kabakulak enfeksiyonlarının fetal mortalite ile ilişkili olmadığı gözlenmiştir(4,8).

Gebelikleri esnasında klinik olarak belirgin enfeksiyonu olan annelerle olmayan annelerin çocukları karşılaştırıldığında bu iki grup arasında düşük doğum ağırlığı, mental retardasyon ve konjenital anomali insidansında her hangibir fark gösterilememiştir(4).

Terapötik abortus programına alınan kadınlara attenüe kabakulak aşısı verildiğinde virus plasentadan elde edilmiş ancak fetal dokulardan izole edilememiştir(4,8,9).

Prospektif çalışmalarda gestasyon esnasındaki kabakulak enfeksiyonunun konjenital anomalilere sebep olmadığı belirlenmesine rağmen bazı raporlar korneal opasite, korioretinit ve primer endokardiyal fibroelestozis(EFE) gibi doğum defektleri ile maternal kabakulak enfeksiyonu arasında bağlantı olduğunu iddia etmektedir(4). Kabakulak enfeksiyonlu anneden doğan EFE'li bir bebeğin bildirildiği sadece tek bir klinik vak'a vardır(8,9).

İntrauterin kabakulak enfeksiyonunun oluşup oluşmayacağı ve eğer oluşursa bunun fetusta konjenital anomalilere sebep olup olmayacağı soruları halâ çözümlenmemiştir(4,8).

Immunoloji

Kabakulak enfeksiyonu sonrası görülen bağışıklık ömür boyu sürer. Bağışıklık gelişimi enfeksiyonun klinik bulgularına bağlı değildir. Klinik

bulgular görölse de görölme de kabakulak atağı ömür boyu immunité sağlar(8,9). Arasıra reenfeksiyon oluştuğuna dair raporlar olmasına rağmen gerçekte bu raporların çoğu yanlış tanıyı düşündürür. Reenfeksiyonlar daha hafif semptomlarla seyrederek ve az sayıda olup yetişkinlerde daha fazla görüldüğu bildirilmektedir (9,29).

Klinik veya subklinik kabakulak enfeksiyonundan sonra gelişen çeşitli immunolojik cevaplar gösterilebilir(8). Pekçok viral hastalığın tersine kabakulak, hastalığın akut fazı esnasında serolojik olarak tanınabilir. Kabakulağın inkübasyon periyodunun uzun olması sebebiyle virusa karşı immun cevap bulguları kişinin hasta olduğu dönemde sıklıkla vardır(4,8).

Kabakulak virusu enfeksiyonunda ilk serolojik antikor cevabı spesifik bir IgM antikorudur. Kabakulak spesifik IgM antikoru semptomların başlamasından sonra en erken üç günde serumda yükselebilir ve aylarca devam edebilir(4,9). Ayrıca hastalığın ilk üç günü sırasında serumda belirlenebilen kısa bir interferon cevabı da oluşur(4). Birkaç hafta sonra, konvalesan dönemde kabakulağa karşı IgG antikorları sentez edilir ve hayat boyu sürer(4,9). Kabakulak için spesifik IgG antikorları plasentayı geçerler ve bu sebeple bir yaşın altındaki bebeklerde kabakulak insidansı düşüktür(9).

Kabakulak virusunun değişik antijenik determinantlarına karşı oluşan antikorlar hastalığın seyri esnasında değişik zamanlarda görülrler(9). NP antijenine karşı kompleman fiksasyon antikorları hastalığın akut fazı esnasında oluşur. Bu antikorlar hastalığın akut fazı esnasında yüksektir ve 10. günde tepe yapar. Geç konvalesan dönemde düşmeye başlar ve akut kabakulak enfeksiyonu iyileştikten sonraki birkaç ay içerisinde kaybolur. Buna karşılık V veya HN antijenine karşı oluşan kompleman fiksasyon antikorları enfeksiyonun akut fazı esnasında sıklıkla belirlenemez. Konvalesan dönemde artarak hastalığın başlangıcından sonraki 2-4 haftalarda tepe yapar, 4 hafta kadar zirvede kaldıktan sonra yavaşca düşmeye başlar ve yıllarca belirlenebilir düzeyde kalabilir. HN antikorları hemaglütinasyon inhibisyon, kompleman fiksasyon ve nötralizasyon testleri ile ölçülür ve bağışıklığın derecesini gösterir(2,9). Anti V kompleman fiksasyon antikorları genellikle akut hastalığı takiben yıllarca devam eder(4,8,9). Bu cevap şekli tek bir serum örneği ile kabakulağın serolojik

tanısının konulmasını sağlar. S'e karşı oluşan antikörler semptomların başlangıcından 3 gün kadar kısa bir süre sonra yükselebilir ve genellikle 6-8 ayda kaybolur. Yüksek anti S ve düşük anti V titrelerinden akut bir olay anlamı çıkarılırken yüksek anti S ve yüksek anti V titrelerinden yeni geçirilmiş enfeksiyon anlamı çıkarılır. Sadece anti V antikörleri olan bir serum daha eski bir kabakulak enfeksiyonunu gösterir(8).

Nötralizan antikörler konvalesan dönemde görülürler ama parotitin başlangıcından sonraki iki gün içerisinde dahi belirlenebilir ve yıllarca devam ederler. Doğal kabakulak enfeksiyonuna karşı oluşan nötralizan antikor cevabı canlı attenüe kabakulak aşısını takiben gözlenenenden daha hızlıdır. Canlı attenüe kabakulak aşısı ile aşılanan seronegatif kişilerde aşığı takip eden 5-7. haftalardan itibaren nötralizan antikörler belirlenebilir. Pekçok kişi hayatları boyunca sadece bir kez klinik olarak belirgin kabakulak enfeksiyonu geçirir .Bundan sonra da düşük, ancak, koruyucu seviyelerde nötralizan antikörler meydana gelir. Klinik olarak belirgin kabakulak enfeksiyonuna karşı immunité en iyi 1:8 ve üzerindeki nötralizan antikor titreleri ile koreledir(4,8).

Tükrükte virusa has sekretuar IgA genellikle semptomların başlamasından 5 gün sonra görülür ve virusun tükrükle yayılmasını azaltır(9). Kabakulak virusuna karşı spesifik IgM ve IgG antikörleri kabakulak meningoensefalitli hastaların BOS'larında ölçülebilir. Antikörler BOS'ta sentez edilir ve MSS semptomlarının ilk haftası sırasında görülür(9).

Maternal kabakulağa karşı gelişen kompleman fiksasyon, hemaglutinasyon inhibisyon ve nötralizan antikörlerin transplasental geçişi gösterilmiştir. Maternal ve kord serum antikor titreleri yaklaşık aynıdır. Nötralizan antikörler aylarca devam eder ve immun cevap eksikliği olan bebeklerde kabakulağın nadiren görülmesini açıklar(8).

Enfeksiyonun iyileşmesinde hücresel immunitenin rolü açık değildir. Fakat akut hastalığın patogeneziyle ilişkili olabileceği gibi enfeksiyona karşı korunmayı da sağlayabilir. Seropozitif kişilerde in vitro lenfosit proliferatif cevabı ölçülebilir. Bu lenfoproliferatif cevap kabakulak virusu enfeksiyonundan yıllar sonra belirlenebilir(4,9,19). Doğal enfeksiyon sonrası kabakulak virusuna karşı spesifik sitotoksik T lenfositleri de gösterilebilir(9). Ayrıca antijene bağılı sitotoksikite in vitro olarak da gösterilmiştir(4,9). Akut

enfeksiyonun tüberkülin proteini gibi önceden tanınan antijenlere karşı gecikmiş tipteki hipersensitivite cevabının geçici olarak azalmasına sebep olduğu bilinir(19).

İmmunitesi düşük konakta ciddi kabakulak enfeksiyonu vak'aları bildirilmemiştir. Buna karşılık semptomların süresi ve viral yayılım uzun olabilir. İmmunitesi zayıf hastaların aktif kabakulak virusu ile enfekte kişilerden uzak durması tavsiye edilir(4,9).

Tanı

Tipik seyirli kabakulak vak'alarının çoğu kolaylıkla tanınır. Kabakulakta klinik tanı ateşi takiben parotis bezlerinin bir veya iki taraflı şişmesi ile konur. Ancak özellikle parotitin görülmediği sadece menenjit veya orşit ile seyreden izole vak'alarda tanı koymak daha güçtür. Bu tip vak'alarda da kabakulak enfeksiyonu düşünülmeli ve laboratuvar tanısı ile desteklenmelidir(2). Rutin olarak kabakulak aşısının kullanılmasından önce kabakulak tanısı yalnızca klinik bulgulara dayanılarak konulabiliyordu. Aşı kullanımının başlamasından sonra klinik olarak kabakulak düşünülen herkese doğrulayıcı tanı testlerinin uygulanması gereklidir(9). Sporadik vak'aların tanısı da güçtür. Bu durumlarda neoplazma veya tükruk kanalının tıkanması gibi tükruk bezlerinin büyümesine sebep olan diğer ihtimaller düşünülmelidir(2).

Kabakulağın kesin tanısı virus izolasyonu veya serolojik testlerle yapılmaktadır(3,8,9,10). Virus tükrukten, Stensen kanalı etrafından alınan sürüntüden, idrardan eğer MSS tutulumu varsa BOS'ndan ve kandan izole edilebilir(2,3,4,8,9,10).

Virus genellikle parotit başlangıcından 2-3 gün öncesinden 4-5 gün sonrasına kadar yaklaşık 1 hafta tükrukte bulunur(2,3,8). Bunun yanı sıra virus tükruk bezi tutulumunun ilk işaretlerinden 6 gün öncesi ile 9 gün sonrası arasındaki sürede tükrukten izole edilmiştir(4,8). Ayrıca virus belirgin hastalığı olmayan veya sadece tükruk bezi dışındaki bulguları olan kişilerin serumlarından da izole edilebilir(8). Virus klinik menenjitli hastaların BOS'larından meningial bulguların ilk 3 günü süresince sıklıkla izole edilir ve hastalığın 6. gününe kadar MSS'nde bulunur(8,9). Viruri hastalığın ilk 2 haftası boyunca belirlenmiştir (4,8,9). Hastalığın ilk 5 gününde elde edilen

İdrar örneklerinin %72'sinde pozitif sonuç alınmıştır. Viremi nadiren ve sadece hastalığın ilk 2 gününde belirlenmiştir(8).

Hasta örnekleri virus titresinin yüksek olduğu hastalığın erken döneminde alınmalıdır(3). Virus labildir ve örnekler hücre kültürüne inokülasyon için hemen laboratuvara gönderilmelidir(9). İdrar ve BOS steril kaplara toplanmalı ve hücre kültürlerine inoküle edilinceye kadar +4°C'de tutulmalıdır. Sürüntü örnekleri Hanks'in dengeli tuz solüsyonu gibi viral transport besiyerine konulmalıdır. Transport besiyerine virüsü stabilize etmek için protein, normal bakteriyel ve fungal florayı baskılamak için antibiyotikler eklenmelidir (3). Transport besiyerine alınan örneklerin kültürü yapıncaya kadar +4°C'de tutulmalıdır. Eğer örneğin hücre kültürüne inokülasyonu 48 saatten daha fazla gecikecek ise -70°C'de veya daha aşağı derecelerde dondurulmalıdır(3). Sığır serumunda inhibitörler bulunacağından materyala sığır serumu ilave edilmemelidir. Materyalin 20000 dd'de 60 dakika santrifüje edilmesiyle virusun konsantrasyonu artırılabilir(2).

Kabakulak virusunun izolasyonunda primer maymun böbrek hücre kültürü, insan embriyonu böbrek hücre kültürü, HeLa hücre kültürü, civciv embriyonu fibroblast hücre kültürü ve embriyonlu yumurta ile Hep-2 hücreleri kullanılabilir(2,4). Viroloji laboratuvarlarında en iyi sonuçları primer maymun böbrek hücreleri(2,3,9) ile primer insan embriyonik böbrek hücreleri verir(3,9). Hücre kültürleri 35-37 °C'lerde inkübe edilir ve döner tüp metodu uygulanır. Bu şekilde virusa özel sitopatik etkinin görülmesi ve hemaglütininlerin oluşumu hızlandırılabilir(3). Pozitif hücre kültürleri immunofloresan metodlarla 2-3 gün içinde belirlenebilirken(10) diğer metodlar için 6 gün gereklidir(2,10). Hücre kültürleri inkübasyonun ilk haftasında hergün, ondan sonraki 14 gün için her 3 veya 4 günde bir mikroskop altında incelenmelidir. Hücre kültüründe sinsityal dev hücrelerin oluşumu, eozinofilik stoplazmik inklüzyonların oluşması ve hücre yüzeyinde viral hemaglütininlerin belirmesi paramyxovirusu düşündürür (3,4,9). Doku hücrelerine fazla miktarda virus inoküle edildiğinde üreme olmaksızın hücrelerde sinsityum gözlenebilir(2). Ancak dev hücre oluşumu ve hücrelerin yuvarlaklaşması gibi sitopatik etkiler düzenli olarak görülmez(2,3,4,9). Sitopatik etki gelişmediğinde hücre kültüründe virusun üreyip üremediğinin

anlaşılması için hemadsorbsiyon testinden faydalanılabilir. Bu test için kobay eritrositleri (%5'lik) kullanılır(2,3,9). Hücreler kabakulak virusu ile enfekte ise tek tabakalı hücreler insan, kobay ve civciv eritrositlerini adsorbe edeceklerdir(2,3,4,9). Tek tabakalı hücre kültürünün %75-100'ü hemadsorbsiyon pozitif olduğunda izolatin tiplendirilmesi için yeterli antijen var demektir(4). Hemadsorbsiyon 5-7 ile 14. günde yapılır. Eritrositlerin spesifik olmayan adsorbsiyonunu ekarte etmek için kontrol tüpleri de teste dahil edilmelidir(19). Tiplendirme indirek floresan antikor (IFA) testi ile de yapılabilir. Virusun üreyip üremediğinin daha erken anlaşılması isteniyorsa direk floresan antikor testi uygulanmalıdır. Bu test inokülasyondan 3 gün sonra sonuç verir(2,3,4,19). Hücre kültüründe üretilen virus en iyi hemagglütinasyon-inhibisyon, hemadsorbsiyon-inhibisyon, nötralizasyon veya floresan antikor testleri ile identifiye edilir(2,3,9,19).

Ayrıca kabakulak virusu embriyonlu tavuk yumurtasının amniyotik kese, sarı kese ve allantoik kesesinde de üreyebilir. Bu üretme metodu araştırmalar için büyük miktarlarda kabakulak virusu hazırlamak amacıyla kullanılabilir(4). Hücre kültürleri embriyonlu yumurtadan daha duyarlıdır(2).

Ayrıca, hızlı tanı için faringeal hücrelerde, idrar sedimentinde ve meningoensefalitli hastaların BOS'larında kabakulak virusuna ait antijenlerin identifikasyonu için özellikle direk ve indirek immunfloresan testleri olmak üzere ELISA testi de kullanılabilir(2,19,30). Ancak, örneklerde yeterli miktarda antijen pozitif hücre olmayabilir ve immunfloresan testler ile yanlış negatif sonuçlar alınabilir(30).

Serolojik tanı için akut ve konvalesan dönemlerde olmak üzere çift kan örneği alınmalıdır(2,3,10). Akut dönem kanlarının semptomların başlamasından sonraki mümkün olan en kısa sürede toplanması gerekirken konvalesan dönem kanları başlangıçtan 2-3 hafta sonra toplanmalıdır(2,3,9,10). Herhangibir standart deneyde titredeki 4 kat artış geçirilmiş enfeksiyonu doğrular(3,8,9,10). Tek kan örneği alınacaksa hastalığın başlangıcından 10-15 gün sonra alınması gerekir(2). Kabakulak virusuna karşı spesifik IgM tek bir serum örneğinde ölçülebilir(3,9). Spesifik antikorları belirlemede genel yol venöz kandan elde edilen serumların

incelenmesidir. Ancak Whatman filtre kağıtlarına damlatılarak kurutulmuş kan örneklerinde de ELISA ile antikorlar belirlenebilir(31).

Menenjit vak'alarında BOS'ndaki antikor titreleri de ölçülebilir. Serum örneği ve BOS aynı zamanda alınmalıdır. Serolojik çalışmalar için alınan serum ve BOS örnekleri test birkaç gün içinde uygulanacaksa +4⁰C'de, daha uzun süre beklenilecekse -20⁰C'de saklanmalıdır(3). Kabakulak virusuna karşı oluşan antikorların araştırılması için pek çok serolojik test kullanılır(A,1,2,3,4,5). Bu testlerin ticari olarak temini kolaydır(3,9). Bu testler; NT, HI testi, KBD, indirek immunfloresan(IF), jelde hemoliz(HIG), radioimmunassay(RIA) ve ELISA testleridir (4,11).Bazı durumlarda KBD, NT ve HI testleri uygulanırken nonspesifik inhibitörleri ve aglütinini uzaklaştırmak için serumlar ön muameleye tabi tutulmakta ve bu da sonuçları değiştirebilmektedir(31). Nötralizasyon testi kabakulak virusuna karşı meydana gelen antikorları belirleme açısından çok spesifiktir ve immunitiyi belirlemede yüksek derecede güvenilir bir testtir.1:8 veya üzerindeki titreler semptomatik kabakulak enfeksiyon gelişimine karşı tam bir direnci gösterir. Ancak sonuçların uzun sürede alınması, testin yorucu olması ve hücre kültür sistemine bağlı olması sebebiyle rutin olarak kullanılması uygun değildir(4,11,13).

Kabakulağın NP ve HN virus proteinleri ile ilişkili olan S ve V antijenlerine karşı serokonversiyonun tam olarak belirlenmesi için KBD testi kullanılır (3). KBD de HI testi gibi immunitiyi belirlemede fazla güvenilir değildir. Bu testlerde diğer paramyxoviruslarla çapraz reaksiyon olabilir ve yanlış tanıya yol açabilir(2,4). Kabakulak virus antijeni ile kaplı eritrositlerin kompleman varlığında spesifik antikor tarafından lize edilmesi prensibine dayalı olan HIG testi orta derecede duyarlıdır(2,3,19). Immunfloresan testi IgG ve IgM'in araştırılmasında kullanılır(2,3,4). Günümüzde ELISA testi IgG ve IgM'in araştırılmasında seçilen test olmuştur (2,3,4,9,12). Kabakulak virusuna karşı oluşan IgG ve IgM antikorlarını ölçmek için pekçok sayıda ELISA protokolü tanımlanmıştır. ELISA'da genellikle HN ve NP antijenleri birlikte bulunur. ELISA kabakulağa duyarlı popülasyonun tespitinde yaygın olarak kullanılır(3,9). İmmun durumların belirlenmesinde paramyxoviruslarla çapraz reaksiyon gözlenmesine rağmen ELISA, nötralizasyon testinden daha

sensitifdir(3,13). Nötralizasyon testinin kabakulak virusu için olan sensitivitesi kullanılan virus miktarına bağlıdır. Bu miktarı tam olarak kontrol etmek zordur ve bu sebeple testin sensitivitesi değişkendir. Nötralizasyon testinde yeterli miktarda serum olmadığında bazı serumların yeniden teste tabi tutulması mümkün olmamakta ancak ELISA ile çok az miktarda serumla dahi çalışma yapılabilmektedir(13). ELISA , düşük düzeydeki antikorların belirlenmesinde KBD ve HI testlerinden daha sensitifdir (3).

Kabakulağın serolojik tanısı kabakulak ve diğer paramyxoviruslar arasındaki çapraz reaksiyonlar sebebiyle problem oluşturmaktadır(2,3,4). Çift serum örneklerinde 4 kat veya daha fazla artış görüldüğünde örnekler parainfluenza virusuna karşı da teste tabi tutulmalıdır(3). Eğer bir veya daha fazla parainfluenza virusuna karşı titre artışı gözlenirse uygun klinik görünüm olmaksızın kabakulağın kesin tanısını koymak mümkün değildir(3).

IgM deneyleri daha faydalıdır, çünkü IgM antikorları için kabakulak ve parainfluenza virusları arasında çapraz reaksiyon gözlenmemiştir. Kabakulak virusuna karşı oluşan spesifik IgM antikorları semptomların başlamasından sonra 2 gün kadar erken bir sürede ELISA veya indirek immunfloresanla serumda belirlenebilir(4,9). IgM capture ELISA'nın sensitivite ve spesifitesi yüksektir ve akut kabakulak enfeksiyonu için tanı koydurucudur(3). ELISA immun durumun belirlenmesinde en güvenilir laboratuvar testidir(12). Ayrıca, kızamık, kızamıkçık ve kabakulak enfeksiyonlarının akut döneminde tükrük örneklerinde IgM tespiti ile de tanı konabilir. Tükürükte IgM tespiti için optimum örnek toplama zamanının hastalığın başlangıcından sonraki 1-5 haftalık dönem olduğu gösterilmiştir(32).

Kabakulak virusuna karşı bağışıklık 5mm'lik Whatman filtre kağıtlarına alınarak kurutulmuş 10µl tam kan örneğinde de ELISA ile belirlenebilir.Serum ve tam kan örneklerinden ELISA ile alınan sonuçlar yaklaşık değerler göstermiştir. Bu, örneklerin toplanması ve transportu için uygun bir alternatif metod olup büyük çaplı epidemiyolojik çalışmalarda, özellikle yenidoğanlarda kullanılabilir(31).

Son yıllarda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak hem çok az miktardaki kabakulak virusunun tespiti hem de viral suşlar arasındaki dizi farklılıklarının araştırılması mümkün hale gelmiştir(30).

Kabakulak geçirenlerde gecikmiş tipte bir hipersensitivite reaksiyonu meydana gelmekte ve deri testi hastalığın başlangıcından 3-4 hafta sonra pozitif sonuç vermektedir(2,4). Kabakulak deri testi kabakulağa karşı immuniteyi belirlemede güvenilir değildir. Yalancı pozitif ve negatif reaksiyonlar görülebilir ve immun bir kişide antikor yükselmesine sebep olarak yanlış tanılara yol açabilir(4).

Kabakulakta beyaz küre normaldir veya rölatif lenfositozla birlikte hafif bir lökopeni olabilir. Menenjit, orşit veya pankreatit varlığında sıklıkla lkositozla birlikte periferik yaymada sola kayma ile karşılaşılır(8). Hastalığın birinci gününden 14. gününe kadar lenfositlerde bir yükselme meydana gelir. Fakat kabakulak tanısında lökosit sayısının değeri azdır(2).

Kabakulak meningoensefalitinde BOS'ndaki lökosit sayısı 8-10 hücreden 2000/mm³ ve daha yükseğe kadar değişebilir. Lenfosit oranı birçok vak'ada %90-100'e kadar çıkar(2,10). Lenfosit oranı hastalığın erken safhasında alınan numunelerde daha az olabilir.Klinik olarak komplike olmamış kabakulakta dahi BOS'daki lökosit sayısında çoğunlukla yükselme meydana gelir(2). Ancak MSS tutulumu ile hücre sayısı arasında ilişki yoktur(10).

Kabakulaklı hastaların %90 kadarında serum amilaz seviyeleri yükselebilir ve bu parotiti servikal adenit veya boyundaki diğer kitlelerden ayırmada yardımcıdır. Ancak, viral parotit için spesifik değildir(23). Amilaz seviyesi birinci hafta esnasında maksimuma ulaştıktan sonra normal seviyeye düşer 4. haftada tekrar yükselir. Serum amilaz seviyesi klinik olarak tükrük bezi tutulumu olmasa da yükselebilir. Kabakulak pankreatiti de amilaz seviyesini arttırır. Tükrük bezi amilazından ayırımı izoenzim analizi veya serum pankreatik lipaz enziminin belirlenmesi ile sağlanır(8,10).

Tedavi

Kabakulak virusu enfeksiyonu için spesifik bir tedavi yoktur.Kabakulak parotitinin tedavisi destekleyici ve semptomatiktir. Aspirin veya asetaminofen gibi analjezik antipiretiklerle tedavi tükrük bezi inflamasyonuna bağlı ağrıyı dindirir ve ateşi düşürür. Parotite topikal ılık veya soğuk uygulanması rahatsızlığı hafifletebilir.Yaygın inanişın aksine fiziksel aktivitenin orşit veya

diğer komplikasyonların gelişimi üzerine hiçbir etkisi yoktur. Orşit tedavisi tamamen semptomatiktir(8,9,10). Spermatik kordun anestejik blokajı, testislerin cerrahi dekompresyonu, estrogenler, konvalesan serum ve geniş spektrumlu antibiyotiklerden oluşan çeşitli tedavi formları her zaman etkili değildir. Bilateral kabakulak orşitinden sonra gelişen testiküler atrofi ve steriliteyi önlemede interferon-alfa (IF α 2B) ile tedavi oldukça etkili gözükmektedir(8,14). Kontrollü çalışmalarda etkisi belirlenememesine rağmen glikokortikoidlerin pekçok hastada ateş, testiküler ağrı ve ödemi azalttığına, hastaların kendilerini daha iyi hissetmelerinde yararlı olduğuna inanılır. Kabakulak artriti genellikle hafiftir ve tedavi gerektirmez. Kabakulak tiroiditi kendiliğinden iyileşebilir ama glikokortikoidlerle tam iyileşme elde edilir(10).

Epidemiyoloji

Kabakulak virusu tüm dünyada endemiktir. Epidemiler daha nadir olup her 7 ile 8 yılda bir meydana gelir ve genellikle yurtlar, yatılı okullar ve ordu kampları gibi kalabalık topluluklarda görülür. Hastalık tüm yıl boyunca görülmesine rağmen insidansı kışın sonlarında artar, Mart ve Nisan aylarında zirveye ulaşır (2,4,8,9,10,19,33).

Kabakulak virusu için bilinen tek konak insandır(2,4,8,9,10). Virusun bilinen hayvan rezervuarları yoktur(9). Ancak maymunlar ve diğer laboratuvar hayvanları deneysel olarak enfekte edilebilir. Kültür hücrelerinde kabakulak virusu sıklıkla persistan enfeksiyon oluşturmalarına rağmen insanlarda bir taşıyıcılık durumu bilinmemektedir(8). Virus primer olarak ilkokul çağındaki çocukları enfekte eder(4). En yüksek insidans 5-15 yaş arasındaki çocuklardadır (2,4,8,9,10,19). Bu sebeple eğer çocuklar immunize değillerse kabakulak salgınları ortaya çıkabilir. Son yıllarda yüksek okul ve kolejlerde de kabakulak salgınları bildirilmiştir(4). Yetişkin popülasyonun %80'inde önceden kabakulak enfeksiyonu geçirildiğine dair serolojik deliller vardır(4,8,10). Geri kalan %20'lik oranı oluşturan postpubertal dönemdeki yaş grubu kabakulak enfeksiyonlarının komplikasyonları açısından yüksek risk altındadır(4).

Yetişkin popülasyondaki duyarlılıkla orantılı olarak kabakulak enfeksiyonu gebelik esnasında da meydana gelebilir(4). Kabakulak bir yaşın altında nadirdir(8,10,19). Enfeksiyona karşı direnç maternal antikörlerin plasentadan geçişleriyle kazanılan pasif bağışıklığa bağlıdır(8).

Kabakulak, kızamık ve su çiçeğinden daha az bulaşıcıdır ve bu sebeple kabakulağın geçişi için sıkı temas gereklidir. Enfeksiyon etkeni tükürük ile direk temas veya kontamine eşyaları kullanmakla indirek olarak geçer. Kişi hastalığın başlangıcından yaklaşık bir hafta önceden bir hafta sonraya kadar enfeksiyözdür(2,19). Sublinik olarak enfekte kişiler de klinik olarak hastalıklı kişiler kadar enfeksiyözdürler. Ayrıca, virus semptomlar başlamadan önce tükürük ve idrarla günlerce çıkarılır(19).

Kabakulak antikörleri anneden çocuğa plasenta yoluyla geçer ve gittikçe azalarak altıncı aya kadar devam eder. Şehirde oturanlarda daha sonra kabakulak virusu ile temas sonucu antikor oluşumu yeniden başlar ve 15 yaşına kadar antikor düzeyi artmaya devam eder. 15 yaşındakilerde erişkin seviyesine varır. Bu durum kır kesiminde yaşayanlarda daha ileri yaşlara kayar(2).

Korunma

Kabakulak hastalığı çocukluk yaşlarında geçirilen bir enfeksiyon olduğundan geniş halk kitlelerini koruyucu aşı ile aşılama gerektirmez. Aşı özellikle puberteye yaklaşan çocuklar, delikanlılar, erişkinler ve hastalığı geçirmemiş erkekler için değerlidir(2). Adolesan ve erişkinlerde orşiti önlemek için geçirilmiş kabakulak virus hastalığı veya kabakulağa karşı immunizasyon hikâyesi yoksa bu yaş grubundaki kişilere de aşı uygulanmalıdır(4). Kabakulak virusuna karşı nötralizan antikörlere sahip olmayan erkek tıbbi personel de aşılanmalıdır(8).

Formalinle inaktive aşı 1950 ve 1978 yılları arasında lisanslı olarak kullanılmış ve duyarlı kişilerin yaklaşık %80'inde semptomatik kabakulak enfeksiyonuna karşı korunma sağlamıştır(4). Fakat oluşan antikörlar 3-6 ay içerisinde azalmıştır(2,4). Korunmanın hem kısa süreli hem de düşük seviyelerde olması sebebiyle inaktive kabakulak aşısı klinik kullanım için uygun değildir ve artık ticari olarak üretilmemektedir(4).

Son yıllarda öldürülmüş ve attenüe edilmiş aşılar kullanılmaktadır (2). Aşı virusu ilk izole edildiği çocuğun adını alan Jeryl Lynn suşudur (4,9). Dr.Hilleman'ın kızı olan Jeryl Lynn'den elde edilen ve embriyonlu yumurtanın amniyotik kesesinde üretilen kabakulak virusu civciv embriyonu ile civciv embriyonu hücre kültüründe sürekli pasajlardan sonra attenüe edilmiş ve bu suş ile aşı hazırlanmıştır (2,4,8,9,10).

Canlı attenüe kabakulak aşısına 1967'de lisans verilmiştir (4,5,8,9). Ancak, Amerika Birleşik Devletleri'nin Aşı Uygulaması Danışma Komitesi 1977 yılına kadar, Amerikan Pediatri Akademisi ise 1982 yılına kadar aşının rutin olarak kullanılmasını tavsiye etmemişlerdir(4,5,33). Aşı kullanımına 1977'de izin verildikten sonra Amerika Birleşik Devletleri'nde 1-10 yaş arasındaki çocukların yaklaşık %50'si aşılanmıştır(4). Yıllık kabakulak vak'a sayısı 1960'da 152000 iken 1980'lerin başlangıcında belirgin olarak azalmış ve 1985'te 2980 vak'a bildirilmiştir. Böylece, 1968'den 1985'e kadarki sürede kabakulak vak'alarında %98'lik bir azalma olduğu görülmüştür. Buna karşılık 1986 ve 1987'de sırasıyla 7790 ve 12300 vak'a bildirilmiştir(4,5,33,34). Bunun sebebi aşının 1967 -1977 yılları arasında rutin olarak kullanılmamasından dolayı aşılanmamış ve doğal enfeksiyonla karşılaşmamış bir grup çocuğun kabakulağa karşı duyarlı kalması olabilir(4,5,9,33). Ayrıca, aşılı popülasyonda da aşı virusuna karşı oluşan antikörlerin azalması ile bir grup çocukta immunité kaybı oluşması mümkündür(35).

Jeryl Lynn canlı attenüe kabakulak aşısından sonra nötralizan antikörlerin serokonversiyon oranı duyarlı çocuklarda %96.9 ile %100, duyarlı yetişkinlerde ise %92.6'dır. Canlı aşı duyarlı kişilerde ortalama %95 oranında korunma sağlar (2,4,6,8,9,10,36). Nötralizan antikor seviyeleri doğal enfeksiyondan sonra görülene göre daha düşük olmasına rağmen aşıyla sağlanan korunma yeterli titrede ve uzun sürelidir(4,8). Bağışıklığın süresi bilinmemekle beraber 6-10 yıl veya hayat boyu sürer gözükmektedir (2,19,20).

Aşı 12 ay ve üzeri yaştaki çocuklar ile duyarlı adolesan ve erişkinlere, özellikle erkeklere tek bir doz halinde deri altı yolla uygulanır. Rapel doza gerek yoktur(2,4,9,10,15,37). Aşı tek başına veya 15. ayda kızamık, kızamıkçık ve kabakulaktan oluşan üçlü aşı (MMR;Measles, Mumps, Rubella)

şeklinde verilebilir(4,8,9,38). Kabakulak aşısı aynı anda verilen kızamık, kızamıkçık, su çiçeği(4,10), difteri, tetanoz, boğmaca (DTB) aşılardan hiçbirinin etkisini azaltmaz(4).

Aşı sonrası nadiren parotit ve düşük derecede ateş görülebilir. Daha ciddi reaksiyonlar çok nadirdir. Aşılama sonrası santral sinir sistemi komplikasyonlarının insidansı aşılammamış popülasyonda görülen en düşük insidansın üzerinde değildir(4,9,10). Kabakulak aşısının komplikasyonu olarak menenjit gelişmesi aşı suşlarının tipiyle ilgilidir(15,25,37,39,40). Polimeraz zincir reaksiyonu(PCR) ve dizi analizleri ile kabakulak aşısının suş farklılıkları detaylı olarak incelenmiştir(15,41).Jeryl Lynn suşu yabani(wild) tip Amerikan izolatının doku kültür pasajlarından elde edilmiştir(Buynak ve Hilleman, 1966). PCR ve dizi analizi ile Jeryl Lynn suşunun da en azından iki farklı aşı virus varyantı olduğu gösterilmiştir. Ancak aynı aşı suşundan elde edilen varyantlar arasında interferens bulunmamıştır. Urabe suşu ise yabani tip Japon izolatının yumurta amniyonundaki pasajları ile elde edilmiştir(Yamanishi, 1970) (15,25,37,39,40). Urabe suşu biyolojik olarak klonlanmıştır ve Jeryl Lynn suşundan daha homojenözdür(37). Diğer bir canlı attenüe virus suşu ise birden fazla viral varyanta sahip Leningrad-3(L-3)'tür(37).Kabakulak aşısını takiben menenjit gelişiminin Urabe aşı suşu ile ilgili olduğu gösterilmiştir(15,25,39,40,42). Jeryl Lynn suşunun uygulanmasını takiben menenjit oluşumu ise gösterilmemiştir (15,25,,39,40).Urabe suşunun uygulanmasından sonra görülen aseptik menenjit oranı 1/100000 (Hockin ve Furesz,1988) ile 1/3800 (Colcille ve Pugh,1992) arasında bulunmuştur(15). Aşılardan sonraki 14-30. günde gelişen menenjit birkaç gün içerisinde iyileşmektedir ve bilinen bir sekeli yoktur(15,25).

Aşı maternal antikörlerin maksimum serokonversiyonunun gelişmesini interfere edebilmesi sebebiyle 12 ayın altındaki bebeklere uygulanmaz (4,8,10,19). Gebelik esnasında canlı attenüe kabakulak aşısı uygulanmamalıdır (2,4,8,9,10). Çünkü kabakulak enfeksiyonunun düşük derecede bir teratojeniteye sebep olabileceği ve virusun plasentadan fetusa geçebileceği düşünülür. Aşılammış kadınlar 3 ay süre ile gebelikten kaçınmalıdır(4,9). Buna karşılık gebe bir kadına yanılışlıkla kabakulak aşısı

yapılmışsa bu durum gebeliği sonlandırmak için bir endikasyon kabul edilmemelidir(4).

Aşı ciddi febril hastalıklar esnasında uygulanmamalıdır(2,4,8,10). Hastalığa bağlı oluşan interferon canlı attenüe kabakulak virusunun çoğalmasını önleyecek miktarda olabilir(4). Buna karşılık, hafif üst solunum yolu hastalığı canlı attenüe kabakulak aşısı uygulanması için bir kontrendikasyon değildir(4).

Jeryl Lynn canlı attenüe kabakulak aşısında penisilin bulunmaz ve bu sebeple penisilin allerjisi olan kişilere uygulanabilir. Ancak aşıda neomisin bulunduğundan neomisine karşı topikal veya sistemik hipersensitivite hikâyesi olanlara yapılması kontrendikedir. Ancak anafilaksi olmaksızın neomisine bağlı oluşabilen kontakt dermatit, kabakulak aşısı için kontrendikasyon oluşturmaz(4).

Aşı virusu civciv embriyonu fibroblastlarında çoğaltılmasına rağmen civciv veya tüyelerine karşı allerjisi olanlarda aşıya karşı hiçbir allerjik reaksiyon bildirilmemiştir(4). Yumurtaya karşı ciddi anafilaksi hikâyesi olan kişilere bildirilmiş belirli bir protokol izlenmedikçe veya kişinin kendisi razı olmadıkça aşı uygulanmamalıdır(4,9).

Canlı attenüe kabakulak virusu aşısı immun yetmezliği olan lösemi, lenfoma ve jeneralize malignensili hastaların ve immunosupresif tedavi, glukokortikoid ve radyasyon alan hastaların çoğuna verilmemelidir (2,4,8,10). Ancak şu durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Üçlü aşı alan human immunodeficiency virus(HIV)'la enfekte hastalarda yapılan sınırlı çalışmalarda ciddi reaksiyonlar bildirilmemiştir. Aksi bildirilmediği takdirde bu hastalar aşılanmalıdır(8,43). HIV'la enfekte asemptomatik çocukların hepsi aşı şemasına uygun olarak üçlü aşı almalıdır. Eğer HIV enfeksiyonlu çocuğa kabakulak aşısı uygulanması gerekiyorsa MMR şeklinde uygulanmalıdır(4).

En az üç aydır kemoterapi almayan ve gelecekte kemoterapi almayacağı tahmin edilen remisyonadaki lösemili hastalara kabakulak aşısı yapılabilir. İki haftadan daha kısa bir sürede sistemik, lokal veya topikal kortikosteroid tedavisi alanlar kabakulak aşısı olabilirler(4).

Pasif immunizasyon aşıya karşı cevabı engelleyebilir(9). Standart dozlardaki immun serum globulindeki kabakulağa has antikorun attenüe

kabakulak aşısına karşı gelişen immün cevabı interfere etme ihtimali vardır. Bu sebeple immün serum globulini almış kişiye bundan iki hafta öncesinden üç ay sonrasına kadarki dönemde kabakulak aşısı ve kan transfüzyonu yapılmaması tavsiye edilir(4,9).

Hastalığı yeni geçirmiş kişilerden elde edilen globulin ile yapılan pasif bağışıklık, özellikle puberteden sonraki erkek çocuklarda temastan sonra oluşacak enfeksiyonu önlemede kullanılır(2). Fakat hepatit B veya C ile kontaminasyon tehlikesi(2) ve karşılaşma sonrası fazla koruyucu olmadıklarının gösterilmesi sebebiyle tavsiye edilmemektedir(4,9,10).

Canlı attenüe kabakulak aşısına karşı koruyucu nötralizan antikor cevabının gelişimi yavaştır(4,8,9). Kabakulak virusuna maruz kaldıktan sonra canlı kabakulak aşısının uygulanması doğal enfeksiyondan korunmayı sağlamayabilir. Buna karşılık duyarlı kişilerin kabakulak virusu ile karşılaşması durumunda aşı yapılması kontrendike değildir(4,8,9,10).

Kontrol

Kabakulak enfeksiyonlarının kontrolü için aktif bağışıklık tek metoddur. Hastaların izolasyonu pratik değildir(2,8,9,12). Çünkü, vak'aların yaklaşık %30'u subklinik seyrederek ve hastalık semptomlarının başlangıcından önceki 6 gün içerisinde virus yayılmış olabilir(2,4).

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 1995 Eylül ve 1996 Nisan ayları arasında kalan 8 aylık dönemde ilkokul çağı dönemindeki 94 ve puberte sonrası dönemdeki 99 kişi olmak üzere toplam 193 sağlıklı asemptomatik kişi dahil edildi. Bu kişilerden alınan 3-5cc kan örneği santrifüj edilerek serumu ayrıldı ve test yapıncaya kadar -70°C'de saklandı. Serum örneklerinde kabakulak virusuna karşı IgM ve IgG antikor cevaplarını araştırmak için ticari olarak temin edilen Mumps IgM ELISA serolojik test kiti (Clark Laboratories inc., kat no:2325950) ile Mumps IgG ELISA test kiti (Clark Laboratories inc., kat no:2325900) kullanıldı. Kitlerdeki protokollerin önerilerine göre bu serumlara ELISA testi uygulandı.

IgG ELISA prosedürü.

Kitin içindekiler :

- 1) Antijenle kaplı mikropalak; 96 kuyulu.
- 2) Serum dilüenti; kullanıma hazır. Koruyucu olarak %0.01 proclin ilave edilmiş, pH=7.5±0.2.(bir şişe, 30ml)
- 3) Kalibratör; insan serumu. Koruyucu olarak %0.1 sodyum azide ve %0.01 penisilin/streptomisin eklenmiş.(bir şişe, 0.250ml)
- 4) Pozitif kontrol; insan serumu. Koruyucu olarak %0.1 sodyum azide ve %0.01 penisilin/streptomisin eklenmiş.(bir şişe, 0.250ml)
- 5) Negatif kontrol; insan serumu. Koruyucu olarak %0.1 sodyum azide ve %0.01 penisilin/streptomisin eklenmiş.(bir şişe, 0.250ml)
- 6) Horseradish-peroxidase(HRP) konjugat; kullanıma hazır. Goat anti-human IgG, koruyucu olarak %0.1 proclin konulmuş.(beş şişe, herbiri 16ml)
- 7) Kromojen/substrat solüsyonu; tetramethylbenzidine(TMB); kullanıma hazır. (beş şişe, herbiri 16ml)

- 8) Yıkama solüsyonu (20 x konsantre): 1 kısım konsantre solüsyon 19 kısım distile su ile dilüe edilerek yıkama solüsyonu hazırlanır. (TBS,Tween ve %0.1 proclinli, pH=7.2±0.2) (bir şişe, 60ml)
- 9) Stop solüsyonu; 1N sülfirik asit (H₂SO₄). 1 kısım konsantre H₂SO₄ (18M) 35 kısım distile su ile hazırlanır.

Testin yapılışı.

a) A1 kuyusu blank olarak seçildi. B1 negatif kontrol, C1 ve D1 kalibratör ve E1 pozitif kontrol kuyusu olarak kullanıldı.

b) Test serumları, kalibratör, negatif ve pozitif kontrol serumları 1:21 (örn:10 µl + 200 µl) oranında serum dilüenti ile dilüe edildi.

c) Herbir kuyuya 100 µl uygun dilüe kalibratör, kontroller ve hasta serumları konuldu. Blank kuyusuna 100 µl serum dilüenti ilave edildi.

d) Mikroplak oda ısısında (21-25°C) 20±2 dakika inkübe edildi. İnkübasyondan sonra mikroplak otomatik yıkama cihazında (DENLEY) 5 kez yıkandı.

e) Blank kuyusu(A-1) dahil olmak üzere herbir kuyuya konjugat eklendi ve kabarcık oluşmamasına dikkat edildi.

f) Mikroplak oda ısısında(21-25°C) 20±2 dakika inkübe edildikten sonra 5 kez yıkandı.

g) Blank kuyusu da dahil olmak üzere herbir kuyuya 100 µl kromojen / substrat solüsyonu konuldu.

h) Mikroplak oda ısısında(21-25°C) 10±2 dakika inkübe edildi.

ı) İnkübasyondan sonra her kuyuya 100 µl stop solüsyonu(1N H₂SO₄) konuldu. Sonuçlar 5 dakika beklendikten sonra değerlendirildi ve ELISA okuyucusunda(DENLEY) 450nm dalga boyunda okundu. Kalibratörlerin ortalama değerinin kite spesifik faktör olan 0.60 ile çarpılması ile elde edilen cut-off değerinden yüksek olan değerler pozitif kabul edildi.

IgM ELISA prosedürü.

Kitin içindekiler :

- 1) Pürifiye antijenle kaplı mikroplak; 12x8 kuyucuklu stripler şeklinde kullanıma hazır olup karşılıklı olarak inaktive antijen ve kontrol antijenleri ile kaplanmıştır.
- 2) Kalibratör; insan serumu.Koruyucu olarak %0.1 sodyum azide ve penisilin/strepomisin eklenmiş. (bir şişe, 0.25ml)
- 3) Negatif kontrol;insan serumu.Koruyucu olarak %0.1 sodyum azide ve penisilin/strepomisin konulmuş. (bir şişe, 0.25ml)
- 4) Pozitif kontrol ; insan serumu.Koruyucu olarak %0.1 sodyum azide ve penisilin/strepomisin konulmuş. (bir şişe, 0.25ml)
- 5) Horseradish peroxidase (HRP) konjugat; kullanıma hazır. Goat anti-human IgG, koruyucu olarak %1 proclin eklenmiş. (iki şişe, herbiri 16ml)
- 6) Serum dilüenti;kullanıma hazır. Koruyucu olarak %1 proclin eklenmiş. (iki şişe, herbiri 30ml)
- 7) Yıkama solüsyonu (20x konsantre): 1 kısım konsantre yıkama solüsyonu 19 kısım distile su ile dilüe edilerek yıkama solüsyonu hazırlanır. (TBS, Tween ve %0.1 proclinli) (bir şişe, 60ml)
- 8) Kromojen/substrat solüsyonu; Tetramethylbenzidine(TMB); kullanıma hazır. (iki şişe, herbiri 16ml)
- 9) Absorbant solüsyonu; kullanıma hazır. Goat/sheep anti-human IgG (protein stabilizatörleri ve %0.1 proclinli) (iki şişe, herbiri 12ml)
- 10) Stop solüsyonu;1N sülfirik asit (H₂SO₄). 1 kısım konsantre H₂SO₄ (18M) 35 kısım distile su ile hazırlanır.

Testin yapılışı:

- A) Test serumları, kalibratör, negatif ve pozitif kontrol serumları serum dilüenti ile 1:41 (örn: 10 µl +400 µl) oranında dilüe edildi.
- B) Test serumları, kalibratör ve kontrollerin 150 µl'sinin üzerine 150 µl absorbant solüsyonu ilave edilerek oda ısısında (21-25°C) 20± 5 dakika inkübe edildi.

- a) A1 kuyusu blank olarak seçildi. B1 negatif kontrol, C1 ve D1 kalibratör ve E1 pozitif kontrol kuyusu olarak kullanıldı.
- b) Antijen ve kontrol antijen striplerindeki uygun kuyulara 100 µl dilüe ve absorbe edilmiş kalibratörler, kontroller ve hasta serumları konuldu. Blank kuyusuna 100 µl serum dilüenti eklendi.
- c) Striplerin yerleştirildiği mikropalak oda ısısında (21-25°C) 20±2 dakika inkübe edildi.
- d) İnkübasyon sonrası mikropalak otomatik yıkama cihazında (DENLEY) 5 kez yıkandı.
- e) Blank kuyusu da dahil olmak üzere her bir kuyuya 100 µl konjugat konduktan sonra mikropalak tekrar oda ısısında (21-25°C) 20±2 dakika inkübe edildi.
- f) Plak 5 kez yıkandıktan sonra blank dahil tüm kuyulara 100mikrolitre kromojen/substrat solüsyonu eklendi.
- g) Mikropalak oda ısısında (21-25°C) 10 dakika inkübe edildi.
- h) İnkübasyondan sonra her kuyuya 100 µl stop solüsyonu konuldu.
- i) Sonuçlar minimum 5 dakika bekledikten sonra ELISA okuyucusunda (DENLEY) 450nm dalga boyunda okunarak değerlendirildi. Kalibratörlerin ortalama değerinin kite spesifik faktör (0.60) ile çarpılmasıyla bulunan cut-off değerinden yüksek çıkan sonuçlar pozitif kabul edildi.

BULGULAR

Çocuklarda ve genç popülasyonda kabakulak virusuna karşı duyarlılığı araştırmak amacıyla planladığımız bu çalışmaya 94 çocuk ile 99 genç olmak üzere toplam 193 kişi dahil edildi. Çocukların 31(%33)'i kız, 63(%67)'ü erkek, puberte ve sonrası gruptaki gençlerin ise 23(%23.2)'ü kız, 76(%76.8)'sı erkek idi (Tablo-I).

Tablo-I : Çalışma gruplarının cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Çalışma grubu					
	Çocuk		Genç		Toplam	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
Kız	31	33	23	23.2	54	28
Erkek	63	67	76	76.8	139	72
Toplam	94	100	99	100	193	100

Çocukların 68(%72.3)'i 5-10yaş grubunda, 26(%27.7)'sı ise 11-15 yaş grubunda yer almakta idi (Tablo-II).

Tablo-II : Çocukların yaş ve cinsiyete göre dağılımı.

Yaş	Cinsiyet					
	Kız		Erkek		Toplam	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
5-10	21	67.8	47	74.6	68	72.3
11-15	10	32.2	16	25.4	26	27.7
Toplam	31	100	63	100	94	100

Gençlerin 87(%87.9)'si 16-18 yaş grubunda, 12(%12.1)'si 19-21 yaş grubunda bulunmaktaydı (Tablo-III).

Tablo-III :Gençlerin yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Yaş	Cinsiyet					
	Kız		Erkek		Toplam	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
16-18	19	82.6	68	89.5	87	87.9
19-21	4	32.2	8	10.5	12	12.1
Toplam	23	100	76	100	99	100

Kabakulak virusuna karşı IgM antikor cevabı 94 çocuğun 10(%10.6)'nunda, IgG cevabı 42(%44.6)'sinde, hem IgM hem de IgG cevabı 3(%3.2)'ünde tespit edildi. Böylece çocukların toplam 55(%58.5)'inin kabakulak virusuna karşı seropozitif olduğu bulundu (Tablo-IV).

Tablo-IV : Çocuklarda kabakulak virusuna karşı IgM, IgG ve IgM+G antikor cevaplarının cinsiyete göre dağılımı.

Cinsiyet	Antikor Cevabı							
	IgM		IgG		IgM+IgG		Toplam	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%
Kız (31)	6	19.4	5	16.1	1	3.2	12	38.7
Erkek (63)	4	6.3	37	58.7	2	31.7	43	68.2
Toplam (94)	10	10.6	42	44.6	3	3.2	55	58.5

Kabakulak virusuna karşı seropozitivitenin yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde 5-10 yaş grubundaki 68 çocuktan 7(%10.3)'sinin IgM pozitif, 35(%51.4)'inin IgG pozitif, 2(%2.9)'sinin hem IgM hem de IgG yönünden pozitif olduğu görüldü. Çalışmaya dahil edilen 11-15 yaş grubundaki 26 çocuktan 3(%11.5)'ünde IgM antikoru, 7(%26.9)'sinde IgG

antikoru, 1(%3.8)'inde IgM ve IgG antikorları birlikte tespit edildi. Kabakulak virusuna karşı antikor yönünden pozitiflik oranının 5-10 yaş grubunda %64.7 ve 11-15 yaş grubunda %42.3 olduğu görüldü (Tablo-V).

Tablo-V : Çocuklarda kabakulak virusuna karşı IgM, IgG ve IgM+G antikor cevaplarının yaş gruplarına göre dağılımı.

Yaş grubu	Antikor Cevabı							
	IgM		IgG		IgM+IgG		Toplam	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%
5-10 (68)	7	10.3	35	51.47	2	2.9	44	64.7
10-15 (26)	3	11.5	7	26.9	1	3.8	11	42.3
Toplam (94)	10	10.6	42	44.6	3	3.2	55	58.5

Puberte ve puberte sonrası dönemdeki 99 gencin 88(%88.8)'inde kabakulak virusuna karşı seropozitivite tespit edildi. Çalışmaya alınan 23 genç kızın 19(%82.6)'unda IgG mevcut olup, hiçbirinde IgM tespit edilmedi. Erkek grubundaki 76 gençten 69(%90.7)'u kabakulak virusuna karşı seropozitif olup 1(%1.3)'inde IgM, 65(%85.5)'inde IgG ve 3(%3.9)'ünde hem IgM hem de IgG antikorları bulundu. Böylece, toplam 99 gençten 88(%88.8)'inde kabakulak virusuna karşı antikorlar mevcut olup 1(%1.01)'inde IgM antikorları, 84(%84.8)'ünde IgG antikorları ve 3(%3.03)'ünde ise hem IgM hem IgG antikorları tespit edildi (Tablo-VI).

Tablo-VI : Gençlerde kabakulak virusuna karşı IgM, IgG ve IgM+G antikor cevaplarının cinsiyete göre dağılımı.

Cinsiyet	Antikor cevabı							
	IgM		IgG		IgM+IgG		Toplam	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%
Kız (23)	-	-	19	82.6	-	-	19	82.6
Erkek (76)	1	1.3	65	85.5	3	3.9	69	90.7
Toplam (99)	1	1.01	84	84.8	3	3.03	88	88.8

Puberte ve sonrası dönemde kabakulak virusuna karşı seropozitif bulunan 88 gencin yaş gruplarına göre dağılımı dikkate alındığında 77(%88.5)'sinin 16-18 yaş grubunda yer aldığı ve 1(%1.1)'inin IgM, 74(%85.1)'ünün IgG, 2(%2.3)'sinin IgM+IgG antikorlarına sahip olduğu tespit edildi. Geriye kalan 11(%91.6) genç 19-21 yaş grubunda yer almakta idi ve bunların 10(%83.3)'unda IgG, 1(%8.3)'inde ise IgM+IgG antikorlarının bulunduğu gözlemlendi (Tablo-VII).

Tablo-VII :Gençlerde kabakulak virusuna karşı IgM, IgG ve IgM+G antikor cevaplarının yaş gruplarına göre dağılımı.

Yaş grubu	Antikor cevabı							
	IgM		IgG		IgM+IgG		Toplam	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%
16-18 (87)	1	1.1	74	85.1	2	2.3	77	88.5
19-21 (12)	-	-	10	83.3	1	8.3	11	91.6
Toplam (99)	1	1.01	84	84.8	3	3.01	88	88.8

TARTIŞMA

Kabakulak tüm dünyada endemik olan ve öncelikle okul çağı çocukları ve adolesanlarda görülen akut viral bir enfeksiyondur. En yaygın belirtisi parotis bezlerinin büyümesidir(4,6,10,44). Hastalığın seyri genellikle hafiftir ve kendi kendini sınırlar(4,6,10,20). Viral enfeksiyonların çoğunda olduğu gibi hastalığın ciddiyeti yaşla artar. Ensefalit ve orşit gibi ağır komplikasyonlar, özellikle postpubertal dönemde daha fazla görülür(6,21,24). Erişkinlerde komplikasyon insidansı yüksek olduğundan duyarlı kişiler immunize edilmelidir. Kabakulak enfeksiyonu canlı attenüe aşı ile önlenebilen bir hastalıktır. Aşı veya immunglobulin hastalıkla karşılaşmadan önce verilmelidir, sonradan yapılırsa hastalık veya komplikasyonlarını önlemez(12,28). Kabakulak aşısının 12 ay ve üzerinelere uygulanması önerilmektedir(2,4,9,10,15,37). Bebeklere MMR (kabakulak, kızamık, kızamıkcık) şeklinde üçlü(trivalan) aşı yapılması ekonomik açıdan daha uygundur(24). Yapılan çalışmaların birinde çalışmayı yapanlar monovalan kabakulak aşısı ile aşılanan kişilerin MMR aşısı olanlara göre kabakulak yönünden daha yüksek risk altında olduğunu bildirmişler, ancak diğer araştırmacılar böyle bir risk faktörünün olmadığını belirtmişlerdir(33). İleri yaşlarda immun durumu bilinmeyen kişiye aşı güvenle uygulanabilir. Yetişkinlerin immunizasyonu ile ilgili bilgi, hastalığı geçirme veya aşılama hikâyesine dayanır. Ancak en güvenilir yol ELISA ile duyarlılığın tespitidir(12).

Kabakulak orşiti puberte sonrası dönemde görülen en sık komplikasyondur(4,6,8,14,21,44). İlk defa Hippocrates tarafından tarif edilen kabakulak orşiti kabakulaklı bütün hastaların %5-37'sinde gelişir (5,14,34). Vak'aların %16-65'inde bilateral tutulma görülür(14). Orşit puberteden önce meydana geldiğinde hastalananların çoğu genellikle iyileşir.Buna karşılık gençler ve yetişkinlerde testisler tutulduğunda seminifer tübüllerde kalıcı hasar oluşur(4,6,8,21,44). Sadece tek bir testis tutulduğunda dahi diğerinde

de dejeneratif değişiklikler görölür. Orşiti genellikle ciddi oligoazospermi ve hattâ azospermi takip eder. En önemli tehlike sterilite ile sonlanabilen testiküler atrofi riskidir(21). Orşitin ilk günlerinde (ilk 4 gün) kabakulak virusu hücre destrüksiyonu ile birlikte testiküler hasar oluşturur. Parankimal dokuda ağır inflamatuvar ödem gelişir. Antiviral antikor ve kompleman faktörleri uyarılır ve sonuçta sitoliz oluşur. Böylece unilaterale veya bilateral gelişen testiküler atrofi vak'alarının %40-70'inde görölür ve bu hastaların %30-87'sinde sterilite gözlenir(14). Tunica vaginalis propria ve tunica albuginea'nın erken insizyonu ile birlikte hidrosel drenajı yapılması ile bu hastaların %95'inde testiküler atrofi önlenir. Yine de bunların %12-30'unda sterilite ortaya çıkar. Semptomatik tedavi (oksifenbutazon ve kortizon) de kabakulak orşitinin ciddi komplikasyonlarını önlemede başarısızdır(14).

İnterferon α -2B ile sistemik tedavi bilateral kabakulak orşitinden sonra testiküler atrofi ve steriliteyi önlemede son derece etkili gözükmektedir (14). Ancak, klinik tablo oluştuktan sonra hastalığın komplikasyonsuz olarak tedavisi her zaman mümkün olmadığından koruyucu hekimliğin kabakulak enfeksiyonu ve komplikasyonlarının önlenmesinde tedavi edici hekimlikten daha önemli olduğu bir gerçektir. Bu sebeple puberte öncesi doğal immunité veya aşı ile immunitenin sağlanması gerekir.

Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 20 yıldır rutin olarak aşılama yapılmasına ve kabakulak kontrolünde ilerleme sağlanmasına rağmen lise ve üniversitelerde salgınların oluşması kabakulak epidemiyolojisinde bir değişikliği yansıtmaktadır. İlkokul çağı çocuklarından genç yetişkin gruba bir kayma görölmüştür(5,45). İleri yaş grubunda kabakulak vak'alarının artışı, özellikle postpubertal dönemde kabakulakla ilişkili komplikasyonların fazla görölmesi yönünden önemlidir(5). Kabakulak epidemisinin devam ettiği toplumlarda sağlık birimlerindeki tıbbi personel de risk altındadır(12,21,46,47). Hastanelerde kabakulak vak'aları sporadik olarak bildirilmesine rağmen salgınlar nadiren görölür. Bunun sebebi muhtemelen kabakulağın yayılması için daha sıkı temas gerektirmesidir. Yine de sağlık çalışanları için az da olsa önemli bir risk vardır(12). Çalışmalar sağlık çalışanlarının %10-20'sinin duyarlı olduğunu belirtmektedir(21,46). Ayrıca askere yeni alınan erlerde yapılan çalışmalarda da yüksek oranda

seronegatiflik tespit edilmiştir. Bu sebeple hem askeri hem de sivil popülasyondaki duyarlı kişiler belirlenmeli ve aşılanmalıdır(5,12,46,47). Kabakulak virusuyla doğal enfeksiyonu takiben kazanılan bağışıklığın ömür boyu devam ettiği kabul edilir. Oysa kabakulak aşısının etkinliği %75-91 arasında değişmektedir (25,28,33). Kızamık ve kabakulakla aşılamayı takiben oluşan antikor seviyeleri doğal enfeksiyon sonrası kazanılana göre düşüktür. Ayrıca orijinal virusla karşılaşılmasına bağlı olarak bu antikor seviyelerinin artmaması durumunda zamanla azalabileceğine dair bulgular vardır. Okul çağındaki kabakulaklı hastaların %47'si MMR'la aşılanmış olmasına rağmen kızamık ve rubellaya veya her ikisine karşı serum antikoru bulunmaması ilginçtir(33). Eğer tek doz aşı verilirse muhtemelen immunité kaybolacak ve yetişkinler tekrar duyarlı olacaktır(25). Aşılı popülasyonlarda görülen salgınlara karşı yeni aşı stratejisi olarak iki dozluk MMR aşılması önerilmektedir(33,45,49,50).

Kabakulak seroepidemiolojisi ile ilgili çalışmalar genellikle aşılı popülasyonlarda yapılmıştır ve az sayıdadır. İspanya'da Garces ve arkadaşları 15-18. aylarda MMR ile aşılanmış 5-9 yaş arası 92 sağlıklı çocuğun %9.8'inin kızamık virusu, %8.7'sinin rubella virusu ve %27.2'sinin kabakulak virusu yönünden seronegatif olduğunu tespit etmişlerdir(51). Briss ve arkadaşları Amerika'da Tennessee'de 1991 yılında ortaya çıkan bir kabakulak salgını sırasında %98'i aşılı olan 1116 öğrencinin 68(%6.1)'inin kabakulak enfeksiyonu geçirdiğini tespit etmişlerdir. Aşılanmamış 26 öğrenciden sadece 1(%3.8)'inde kabakulak gözlenmiştir. Bu sonuçlar öğrencilerin %6.1'inde immunité eksikliğini göstermektedir(36). Yine Tennessee'de Wharton ve arkadaşları 1986 yılında ortaya çıkan bir salgında aşılı 1764 lise öğrencisinin 322(%18.8)'sinde kabakulak enfeksiyonunun geliştiğini göstermişlerdir. Bu durum aşının etkinliğinin fazla olmadığını, bir süre sonra antikor düzeyinin düştüğünü ve böylece aşılı popülasyonda seronegatifliğin oluşması sonucu enfeksiyon geliştiğini gösterir. Bu salgında en fazla atak oranı 10-14 yaş grubunda meydana gelmiştir ve bunu 15-19 yaş grubu izlemiştir(34).

Kabakulak virusuna karşı duyarlılığın asker popülasyonunda araştırıldığı bir çalışmada Clardy ve arkadaşları 236'sı erkek 40'ı kadın

toplam 276 erden 47(%17)'sinde seronegatiflik tespit etmişlerdir. Duyarlılık erkeklerin 42'sinde, kadınların 5'inde bulunmuştur ve yaş artışıyla duyarlılıkta bir azalma görülmüştür(52). Benzer bir çalışmada Struewing ve arkadaşları çoğu aşılınmış 1568 erin %12.3'ünün kabakulağa karşı seronegatif olduğunu bildirmişlerdir. Duyarlılığın yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde 17-19 yaş grubundakilerin %13.2'sini, 20-24 yaş grubundakilerin %9.7'sini, 25 ve üzerindeki yaş grubunda ise %2.4'ünü seronegatif bulmuşlardır(45).

Çukurova bölgesinde kabakulağa karşı duyarlılığı tespit için yaptığımız bu araştırmada biri ilkokul çağı çocuklar diğeri adolesan ve sonrası gençler olmak üzere iki çalışma grubu seçtik. 5-15 yaş grubunda yer alan 94 çocuktan 10(%10.6)'unda kabakulak virusuna karşı IgM antikor cevabı, 42(%44.6)'sinde IgG antikor cevabı ve 3(%3.2)'ünde IgM+G antikor cevapları bulduk. Böylece toplam 55(%58.5) çocuğun kabakulak virusu yönünden seropozitif olduğu tespit edildi. Adolesan ve gençlerden oluşan ve yaşları 16-21 arasında değişen grupta ise toplam 88(%88.8) kişinin seropozitif olduğu , IgM cevabının 1(%1.01), IgG cevabının 84(%84.8) ve IgM+G cevabının 3(%3.03) kişide bulunduğu tespit edildi. Çocukluk çağındaki %58.5'lik seropozitiflik oranının genç yaş grubunda %88.8'e yükselmesi kabakulak enfeksiyonunun yaklaşık %30.3'lük bir oranla ileri yaş grubunda geçirildiğini göstermektedir. Bu durum kabakulak enfeksiyonunun daha yüksek oranda(%58.5) çocukluk döneminde geçirildiğini doğrulamaktadır.

Bizim çocukluk çağı ile adolesan ve sonrası dönemde kabakulak virusuna karşı bulduğumuz sırasıyla %58.5 ve %88.8'lik seropozitivite oranları bu grupların yine sırasıyla %41.5 ve %11.2'sinin kabakulağa karşı duyarlı olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar duyarlılığın yaşın artmasıyla giderek azaldığını ortaya koymaktadır. Benzer şekilde Clardy ve arkadaşları ile Struewing ve arkadaşları er popülasyonunda yaptıkları çalışmalarda duyarlılığın yaşın yükselmesi ile korele olarak azaldığını bildirmişlerdir.

Çalışma popülasyonumuzdaki genç erkeklerin %90.7'sinin genç kızların ise %82.6'sinin seropozitif olması bu gruptaki erkeklerin %9.3'ünün, kızların ise %17.4'ünün duyarlı olduğunu göstermektedir.

Bizim genç yetişkin grubundaki kabakulak duyarlılığı ile ilgili %11.2'lik bulgumuz İspanya'da, aşılı popülasyonda Garces ve arkadaşları tarafından

bulunan %27.2'lik ile Tennessee'de Wharton ve arkadaşları tarafından bulunan%18.8'lik bulgulardan düşüktür. Ayrıca, er popülasyonunda bulunan %12.3'lük ve %17'lik bulgulardan da düşüktür. Buna karşılık Tennessee'de Briss ve arkadaşlarının %6.1'lik bulgusundan yüksektir.

Kabakulağın endemik olduğu ülkemizde kabakulak virusuna karşı aşı uygulaması rutin olarak yapılmamasına rağmen bölgemizde bulduğumuz seronegatiflik oranının(%11.2) aşılı popülasyonlara göre düşük olması dikkat çekicidir. Aşılı popülasyonlarda adolesan ve sonrası dönemlerde gelişen bu duyarlılığa karşı ikinci bir doz MMR aşısı tavsiye edilmektedir(5,33,35,49,50).

Çalışma popülasyonumuzun %11.2'sinin kabakulağa karşı duyarlı bulunması erkekler için(%9.3) orşit yönünden, doğurganlık çağındaki genç kızlar(17.4) için ise düşük riski(%27) yönünden büyük önem taşımaktadır(4). Bu sebeple, ülkemizde daha çok çocukluk çağında geçirilen kabakulak doğal enfeksiyonunu takiben kazanılan bağışıklığın ömür boyu sürdüğü de düşünüldüğünde sadece adolesan öncesi dönemdeki nonimmun kişilerin belirlenerek aşılamanın yapılması yeterli gözükmemektedir.

Sonuç olarak, ülkemizde şimdilik kabakulak hastalığına karşı immunizasyon programında hedef grup olarak duyarlı gençlerin seçilmesi uygun gözükmemektedir.

SONUÇ

Bölgemizdeki kabakulak aşısı ile immunize edilmemiş ilkokul çağındaki çocuklar ve genç yetişkinlerdeki kabakulak virusuna karşı seroprevelans ve dolayısıyla duyarlılığı tespit etmek amacıyla planladığımız ve 54'ü kız, 139'u erkek toplam 193 asemptomatik kişiye ait serum örneğini değerlendirdiğimiz bu çalışma sonunda;

1) İlkokul çağındaki çocuklarda erkeklerin %68.2'si, kızların %38.7'si olmak üzere toplam %58.5'inin kabakulak virusuna karşı seropozitif olduğu, yani başka bir ifadeyle bu yaş grubundaki aşılammamış çocukların %41.5'inin duyarlı olduğu,

2) Yetişkin grup olarak nitelediğimiz 16-21 yaş grubundaki immunize edilmemiş gençler arasında kızların %82.6'sı, erkeklerin %90.7'si olmak üzere toplam %88.8'inin bağışık olduğu yine bir başka ifadeyle bu gruptaki kişilerin %11.2'sinin kabakulağa karşı duyarlı olduğu görülmüştür.

Bu çalışma sonunda elde edilen bulgulara dayanarak kabakulak enfeksiyonu ve komplikasyonları yönünden risk altında olan ve bölgemiz için %11.2'sinin bağışık olmadığını tespit ettiğimiz puberte dönemindeki genç yetişkin grubun serolojik yöntemlerle taranarak immunize edilmesinin ve çalışmanın daha geniş grupları içine alacak şekilde devam ettirilerek bağışık olmayan kişilerin belirlenip aşılmmasının önemli bir sağlık problemi olan infertilitenin önlenmesi açısından son derece önemli olduğu kanaatine varılmıştır.

ÖZET

Bağışıklanmamış ilkokul dönemi ve genç yetişkin yaş grubunda yer alan kişilerin kabakulak virusu enfeksiyonuna karşı duyarlılıklarını tespit ve doğal immuniteye yaşın etkisini göstermek amacıyla planlanan bu çalışmada 94'ü 5-15, 99'u 16-21 yaş gruplarında yer alan toplam 193 kişiye ait serum örneği kabakulak virusuna karşı oluşan IgG, IgM ve IgM+G antikor cevabı yönünden ELISA yöntemiyle teste tabi tutulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen 5-15 yaş grubundaki çocuklara ait serum örneklerinin %58.5'i ile genç yetişkinlere ait serum örneklerinin %88.8'inde kabakulak virusuna karşı en az bir tür immunglobülin cevabı tespit edilmiştir.

Bu çalışma ile kabakulağa karşı doğal immunitenin yaşa paralel olarak arttığı, ancak genç yetişkinlerin %11.2'sinin halâ seronegatif olduğu, böylece doğal immunitenin yeterli olmadığı görülmüştür.

SUMMARY

We carried out a study in order to determine the susceptibility to mumps and to demonstrate the effect of age on the natural immunity to mumps virus infection in underimmunized primary school age children and young adults. In this study serum samples of total 193 people; 94 children in 5-15 years old group and 99 young adults in 16-21 years old group have been tested by ELISA method for IgG, IgM and IgM+IgG antibodies to mumps virus.

In 58.5% of the serum samples of children in 15 years old group and in 88.8% of young adults at least one type of immunoglobulin response have been determined against mumps virus.

By this study, it has been seen that natural immunity against mumps increased parallel with age, however 11.2 % of young adults have stayed seronegative, thus, natural immunity against mumps was not enough.

KAYNAKLAR

1. Griffin JE, Wilson JD: Abnormalities of testicular function.In: Petersdorf PG, Adams RD, Braunwald E. et al Eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. Tenth Edition, McGraw-Hill International Book Company; 1983: p:693-697.
2. Akan E: Genel ve Özel Viroloji. 3.Baskı, İzmir: Saray Medikal Yayıncılık, 1994: p:444-452.
3. Swierkosz EM: Mumps virus.In:Balows A, Hausler WJ, Hermann KL.. etal. Eds. Manual of Clinical Microbiolog Eds. Fifth Edition, Washington, D.C.: American Society for Microbiology; 1990: p:912-917.
4. Tolpin MD: Mumps virus.In: Belshe R et al. Eds. Textbook of Human Virology . St.Louis: Mosby Year Book; 1991: p:351-364.
5. Kaplan KM, Marder DC, Cochi SL, et al: Mumps in the Workplace. JAMA, 1988; 10:1434-1438.
6. Levinson W, Jawetz E:Medical Microbiology and Immunology. Forth Edition. USA : Prentice-Hall International, Inc., 1996: p:203,204.
7. Feldman HA: Mumps. In:Evans AS et al.Eds. Viral Infections of Humans .Third Edition, New York: Plenum Med. Book Company, 1989, p:471-486.
8. Baum SG, Litman N:Mumps Virus.In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R_Eds.Principles and Practice of Infections Diseases . Fourth Edition.USA: Churchill Livigstone Inc.; 1995: p:1496-1501.
9. Joklik K, Willett HP, Amos DB. et al. Zinsser Microbiolgy. Twentieth Edition, USA:Prentice Hall International, Inc., 1992: p:1005-1010.
- 10.Ray CG: Mumps. In:Wilson, Braunwald, Isselbacher et al. Eds.Harrison's Principles of Internal Medicine.Twelfth Edition, Mc Graw-Hill, Inc., 1991: p:717-720.

11. Berbers GAM, Marzec AHJO, Bastmeijer M. et al: Blocking ELISA for detection of mumps virus antibodies in human sera. *J. Virological Methods*, 1993; 42:155-168.
12. Wharton M, Cochi SL, Hutcheson RH. et al: Mumps transmissions in hospitals. *Arch Intern Med*, 1990; 150:47-49.
13. Shebab ZM, Brunell PA, Cobb E: Epidemiological standardization of a test for susceptibility to mumps. *J. Infect. Dis.*, 1984; 149:810-813.
14. Erpenbach KHJ: Systemic treatment with interferon- α 2B: An effective method to prevent sterility after bilateral mumps orchitis. *J. Urol.*, 1991; 146:54-56.
15. Afzal MA, Pickford AR, Forsey T. et al: The Jeryl Lynn vaccine strain of mumps virus is a mixture of two distinct isolates. *Journal of General Virology*, 1993; 74:917-920.
16. Hu A, Schwartz S, Utter G. et al: The mumps virus V protein is unstable in virus infected cells. *Arch Virol*, 1993; 133:201-209.
17. Takeuchi K, Tanabayashi K, Okazaki K. et al: In vitro transcription of the mumps virus genome. *Arch Virol*, 1993; 128:177-183.
18. Yeo RP, Afzal MA, Forsey T. et al: Identification of a new mumps virus lineage by nucleotide sequence analysis of the SH gene of ten different strains. *Arch Virol*, 1993; 128:371-377.
19. Ray CG: Mumps virus, measles and rubella and other childhood exanthems .In: Ryan KJ et al. Eds. *Medical Microbiology*. Third Edition. USA: Prentice-Hall International Inc., 1994, p:467-468.
20. Boyd RF: *Basic Medical Microbiology*. Fifth Edition. USA: Little, Brown and Company, 1995, p:423-424.
21. Shulman A, Yavetz H, Shohat B. et al: Mumps orchitis among soldiers: frequency, effect on sperm quality, and sperm antibodies. *Fertil Steril*, 1992; 57:1344-1346.
22. Cohen HA, Ashkezazi A, Nussinovitch M. et al: Mumps-associated acute cerebellar ataxia. *AJDC*, 1992; 146:930-931.
23. Brook I: Diagnosis and management of parotitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1992; 118:469-471.

24. Sosin DM, Cochi SL, Gunn RA. et al: Changing epidemiology of mumps and its impact on university campuses. *Pediatrics*, 1989; 779-784.
25. Isaacs D, Menser M: Modern vaccines; Measles, mumps, rubella, and varicella. *Lancet*, 1990; 335:1384-1387.
26. Lahat E, Aladjem M, Schiffer J. et al: Hydrocephalus due to bilateral obstruction of the foramen of Monro: a 'possible' late complication of mumps encephalitis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 1993; 95:151-154.
27. Hyöty H, Hiltunen M, Reunanen A. et al: Decline of mumps antibodies in type 1 (insulin-dependent) diabetic children and a plateau in the rising incidence of type 1 diabetes after introduction of the mumps-measles-rubella vaccine in Finland. *Diabetologia*, 1993; 36:1303-1308.
28. Lacour M, Maherzi M, Vienny H. et al: Thrombocytopenia in a case of neonatal mumps infection: evidence for further clinical presentations. *Eur J Pediatr*, 1993; 152:739-741.
29. Gut JP, Lablache C, Behr S. et al: Symptomatic mumps virus reinfections. *Journal of Medical Virology*, 1995; 45:17-23.
30. Boriskin YS, Booth JC, Yamada A: Rapid detection of mumps virus by the polymerase chain reaction. *Journal of Virological Methods*, 1993; 42:23-32.
31. Conderelli F, Scalia G, Stivala A. et al: Detection of immunoglobulin G to measles virus, rubella virus, and mumps virus in serum samples and in microquantities of whole blood dried on filter paper. *Journal of Virological Methods*, 1994; 49:25-36.
32. Perry KR, Brown DWG, Parry JV. et al: Detection measles, mumps, and rubella antibodies in saliva using antibody capture radioimmunoassay. *Journal of Medical Virology*, 1993; 40:235-240.
33. Hersh BS, Fine PEM, Kent WK. et al: Mumps outbreak in a highly vaccinated population. *J Pediatr*, 1991; 119:187-193.
34. Wharton M, Cochi SL, Hutcheson RH. et al: A large outbreak in the post vaccine sera. *J Infect Dis*, 1988; 158:1253-1260.
35. King JC, Lichenstein R, Feigelman S. et al: Measles, mumps, and rubella antibodies in vaccinated Baltimore Children. *AJDC*, 1993; 147:558-560.

36. Briss PA, Fehrs LJ, Parker RA. et al: Sustained transmission of mumps in a highly vaccinated population: Assessment of primary vaccine failure and waning vaccine induced immunity. *J Infect Dis*, 1994; 169:77-82.
37. Boriskin YS, Kaptsova TI, Booth JC: Mumps virus variants in heterogeneous mumps vaccine. *Lancet*, 1993; 341:318-319.
38. Singh R, John TJ, Cherian T. et al: Immune response to measles, mumps, and rubella vaccine at 9, 12 and 15 months of age. *Indian J Med Res.*, 1994; 100:155-159.
39. Forsey T, Bentley ML, Minor PD: Mumps vaccines and meningitis. *Lancet*, 1992; 340:980.
40. Afzal MA, Pickford AR, Forsey T. et al: Heterogeneous mumps vaccine. *Lancet*, 1992; 340:980-981.
41. Katayama K, Oya A, Tanabayashi K. et al: Differentiation of mumps vaccine strains from wild viruses by single-strand conformation polymorphism of the P gene. *Vaccine*, 1993; 11:621-623.
42. Schmitt HJ, Just M, Neiss A: Withdrawal of a mumps vaccine: reasons and impacts. *Eur J Pediatr*, 1993; 152:387-388.
43. Molyneaux PJ, Mok JYQ, Burns SM. et al: Measles, mumps, and rubella immunisation in children at risk of infection with Human Immunodeficiency Virus. *Journal of Infection*, 1993; 27:251-253.
44. Herzog C: Mumps epidemiology-worldwide. *Soz Praventivmed*, 1995; 40:93-101.
45. Struewing JP, Hyams KC, Tueller JE. et al: The risk of measles, mumps, and varicella among young adults: A serosurvey of US Navy and Marine Corps REcruits. *Am J Public Health*, 1993; 83:1717-1720.
46. Nichol KL, Olson R: Medical students' exposure and immunity to vaccine preventable diseases. *Arch Intern Med.*, 1993; 153:1913-1916.
47. Ferson MJ, Robertson PW, Whybib LR: Cost effectiveness of prevaccination screening of health care workers for immunity to measles, rubella, and mumps. *Med J Aust*, 1994; 160:478-482.
48. Cook LG, Collins M, Williams WW. et al: Prematriculation immunization requirements of American colleges and universities. *J Am Coll Health*, 1993; 42:91-98.

49.Hilton E, Singer C, Kozarsky P. et al:Status of immunity to tetanus, measles, rubella, and polio among U.S. travelers.Ann Intern Med, 1991; 115:32-33.

50.Cote TR, Sivertson D, Horan JM:Evaluation of a two dose measles, mumps, and rubella vaccination schedule in a cohort of college athletes.Public Health Reports,1993; 108:431-435.

51.Garces FJP, Ventura GS, Eguren PA. et al: Immunity to measles, mumps, and rubella in children vaccinated with triple viral vaccine.Aten Primaria, 1995; 15:235-237.

52.Clardy WF:Susceptibility in USAF recruits to vaccine-preventable diseases.Vaccine, 1993; 11:573-575.



ÖZGEÇMİŞ

Erdemli-İçel'de 1965 tarihinde doğdum.İlkokul tahsilimi Erdemli Akdeniz İlkokulu'nda tamamladıktan sonra orta ve lise tahsilimi T.E.D.Ankara Koleji'nde, 1983 yılında tamamladım.Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 1989 yılında mezun oldum.Mecburi hizmetimi 1989-1991 yılları arasında Eskişehir'in Seyitgazi ilçesi merkez sağlık ocağında yaptım.Daha sonra Erdemli Devlet Hastanesi acil servisinde çalıştım.1993 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak göreve başladım.Halen aynı anabilim dalında göreve devam etmekteyim.

Evliyim.

Dr.F.Hilal Korkut Onaç