

**T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**VAN YÖRESİNDE ADOLESAN DÖNEM KIZ ÇOCUKLARINDA
KIZAMIKÇIK (RUBELLA) SEROPREVALANSI**

**Dr. Nesrin CEYLAN
UZMANLIK TEZİ**

T 88627

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Dursun ODABAŞ**

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

VAN-1998

İÇİNDEKİLER

1. İÇİNDEKİLER	I
2. ÖNSÖZ	II
3. ÖZET	III
4. SUMMARY	V
5. GİRİŞ VE AMAÇ	1
6. GENEL BİLGİLER	3
6. 1. İmmün sistem	3
6. 2. Kızamıkçık	13
6. 3. Kızamıkçık imünizasyonu	31
6. 4. Aşı endikasyonları	33
6. 5. Kontrendikasyonlar	34
6. 6. Aşılama yaşı	35
6. 7. Fetus Üzerine Kızamıkçık Aşısının Etkileri	36
6. 8. Aşının taşınması ve depolanması	36
6. 9. Doz ve veriliş yolu	36
6. 10. Aşının Komplikasyonları	37
6. 11. Bazı canlı virüs aşılarının simultane uygulanması	38
7. GEREÇ VE YÖNTEM	40
7. 1. Çalışma grubu	40
7. 2. Kızamıkçık antikoru tayin metotları	41
7. 3. Romatoid faktör tayini	42
7. 4. Sonuçların değerlendirilmesi	43
8. BULGULAR	44
9. TARTIŞMA	47
10. SONUÇ	50
11. KAYNAKLAR	51
12. ÖZGEÇMİŞ	56

2. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimi süresince ve bu çalışmanın her aşamasında büyük desteğini gördüğüm Danışman Hocam Sayın Prof. Dr. Dursun ODABAŞ'a, şükranlarımı sunarım. Poliklinik ve servis çalışmalarım sırasında bilgi ve birikimlerinden faydalandığım hocalarım Doç. Dr. Abdullah CEYLAN, Yrd. Doç. Dr. Şükrü ARSLAN, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Faik ÖNER, Yrd. Doç. Dr. Yaşar CESUR, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Emin ÖZKAYA, Yrd. Doç. Dr. Ercan KIRIMI'ye, tüm asistan arkadaşlarıma, servis hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen Doç Dr. Mustafa BERKTAŞ'a, Mikrobiyoloji Laboratuvarı personeline, Biyolog Şafak ANDİÇ ve Ayfer KOÇ'a, istatistik hesaplamalarını yapan Sayın Yrd. Doç. Dr. M. Kazım KARA'ya teşekkürü bir borç bilirim.

3. ÖZET

Çalışma, adolesan dönemdeki kızlarda kızamıkçık IgG ve IgM antikor seviyelerinin belirlenerek seronegatif bireylerin tespit edilmesi ve bunların Konjenital Kızamıkçık Sendromu riskinden korunmaları için aşılannmalarının önerilmesi ve sakat doğumları önüne geçilmesi amacıyla yapıldı. Ayrıca , Van'da kızamıkçığın seroprevalansının belirlenmesi da amaçlandı.

Bu amaçla, Kız Yetiştirme Yurdu, Sağlık Meslek Lisesi, Y.Y.Ü. Van Sağlık Meslek Yüksekokulu ve Van İmam Hatip Lisesindeki, yaşları 11-21 arasında değişen toplam 400 kız öğrenci çalışmaya alındı. Öğrenciler adolesan dönemlerine göre erken (11-13 yaş arası), orta (14-17 yaş arası) ve geç (18-21 yaş arası) adolesan dönem olmak üzere üç gruba ayrıldı. Ayrıca öğrenciler sosyo-ekonomik seviyelerine göre de iyi (150 öğrenci) ve kötü (250 öğrenci) olarak iki gruba ayrıldı. Bu öğrencilerden usulüne uygun olarak elde edilen serumlarda kızamıkçık IgG ve IgM antikorları Solid Faz ELISA yöntemiyle belirlendi.

Çalışmaya alınan toplam 400 kişiden 18 (%4.5)'nin aktif kızamıkçık hastalığı geçirmekte olduğu, 360 (%90)'ının daha önce kızamıkçık hastalığını geçirmiş yani bağışık olduğu, kalan 22 (%5.5) kişinin ise hastalığa duyarlı oldukları tespit edildi ($p<0.05$).

Erken adolesan dönemdeki 110 öğrenciden 5 (%4.5)'inin hastalığa duyarlı oldukları [IgM(-), IgG(-)], 6 (%5.4)'sının aktif hastalığı geçirmekte olduğu [IgM(+), IgG(+/-)], ve 99 (%90) tanesinin de bağışık olduğu [IgG(+)] tespit edildi. Orta adolesan dönemdeki 180 öğrenciden 10 (%5.6)'unun hastalığa duyarlı oldukları [IgM(-)], 12 (%6.6)'sinin aktif hastalığı geçirmekte olduğu [IgM(+)], ve 158 (%87.8) tanesinin de bağışık olduğu [IgG(+)] tespit edildi. Geç adolesan dönemdeki 110 öğrenciden 7 (%6.3)'sinin hastalığa duyarlı oldukları, [IgM(-)] 103 (%93.7) tanesinin de bağışık olduğu [IgG(+)] tespit edildi. Bu grupta hastalığın aktif döneminde olan yoktu ($p<0.05$).

Sosyo-ekonomik düzey açısından yapılan değerlendirmede, ekonomik durumu iyi olan 150 kişiden 14 (%9.4)'ünün kızamıkçık IgG ve IgM 'leri negatif, ekonomik durumu kötü olan 250 kişiden 8 (%3.2)'nin IgG ve IgM negatif oldukları tespit edilmiş olup, kızamıkçık hastalığını geçirme oranları açısından aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.05$) saptanmıştır.

Sonuçta, toplam 400 öğrencinin 18 (%4.5)'inde IgM pozitif, 22 (%5.5) tanesinde IgM negatif, 360 (%90) tanesinde ise kızamıkçık hastalığına karşı bağışık durumda oldukları tespit

edilmiştir. 400 öğrenciden %5.5'inin hamilelik döneminde kızamıkçık hastalığına yakalanmaları durumunda Konjenital Kızamıkçık Sendromlu çocuk doğurma riskine sahip olduğu belirlenmiştir.

Sosyo-ekonomik durum açısından yapılan değerlendirmede ekonomik durumu iyi olduğu belirlenen 150 öğrenciden 14 (%9.4) tanesinin duyarlı, 8 (%5.3) tanesinin aktif enfeksiyon döneminde olduğu ve kalan 128 (%85.3) öğrencinin ise hastalığı geçirerek bağışık durumda oldukları belirlenmiştir. Yine ekonomik durumu kötü olarak belirlenen 250 öğrenciden 8 (%3.2) tanesinin enfeksiyona duyarlı, 10 (%4) tanesinin hastalığın aktif döneminde olduğu ve kalan 232 (%85.3) öğrencinin ise bağışık durumda oldukları tespit edilmiştir.

Bu nedenle, bu risk faktörünün ortadan kaldırılması amacıyla ülkemizde de gelişmiş ülkelerde olduğu gibi bir an önce ve kolay önlem olan aşılama programının rutin uygulanan zorunlu aşı programına dahil edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.



4. SUMMARY

“Rubella seroprevalance in adolescent girls in Van”

This study was made to investigate seronegative girls by estimating rubella IgG and IgM antibody levels in adolescent girls and by the aim of advicing them vaccinating because of congenital rubella syndrome risk and to prevent congenital defects.

A total of 400 healthy girls aged 11-21 years introduced in Girl Orphanage, Health High School, Yuzuncu Yil University Health Collage and Imam Hatip High School were chosen for this purpose as the study population. Girls were separated into three groups as their adolescent age; early adolescent (aged 11-13 years), middle adolescent age (aged 14-17 years) and late adolescent age (aged 18-21 years). The students were also divided into two groups as their economic levels as good (150 students) and bad (250 students). Serum specimens of these girls were screened for the rubella IgG and IgM antibody by a solid phase immunoassay-ELISA.

Of 400 girls, 18 (4.5%) students were at the active phase of infection, 360 (90%) students were seropositive and the other 22 (5.5%) students were seronegative ($p < 0.05$).

Of 110 students in early adolescent age 5 (4.5%) students were sensitive to infection [IgM(-), IgG(-)], 6 (5.4%) students were on the active phase of infection [IgM(+), IgG(+/-)], and 99 (90%) students were immune [IgG(+)] for the disease. In middle adolescent age of 180 students, 10 (5.6%) students were found to be sensitive [IgM(+)] to infection, 12 (6.6%) students were found on the active phase of infection [IgM(+)], and 158 (87.8%) students were found to be immune [IgG(+)] to infection. It was found that in 110 students at the late adolescent age, 7 (6.3%) students were sensitive [IgM(-)] to infection, 103 (93.7%) students were immune [IgG(+)]. In this group in the active phase of infection had not any student.

When it is evaluated as socio-economic levels, of 150 students who have a good economic level in 14 (9.4%) students rubella IgG and IgM were negative; of 250 students, in 8 (3.2%) students IgG and IgM were negative and it was found that the difference between these two groups were significant statistically ($p < 0.05$).

As a conclusion, totally of 400 students, rubella IgM was positive in 18 (4.5%) students, rubella IgM was negative in 22 (5.5%) students, and 360 (90%) students were immune to the disease. It was found that of 400 students, 5.5% of the students in pregnancy period can be infected with the disease, and they can deliver a risky baby with congenital rubella syndrome.

In evaluation on sosyo-economic level, it was found that of 150 students who have a good economic level, in 14 (9.4%) students were sensitive, in 8 (5.3%) of 150 students were active phase of infection and the other 128 (85.3%) students were immune to disease. 250 student who determined their economic levels as bad, in 8 (3.2%) students were sensitive to infection, 10 (4%) students were active phase of infection and the other 232 (85.3%) students were immune to disease.

Because of this, for the purpose of removing this risk factor, as the developed countries do, immediately rubella vaccination must be included the routine national vaccination program.



5. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsanlığın amacı, iyiyi, doğruyu, güzeli görebilen, yanlışları anlayabilecek eğitimi almış sağlıklı bireylerin yer aldığı barış, huzur ve sevgi dolu bir dünyada yaşamaktır. Bilimsel ve teknik gelişmeler büyük hızla ilerlerken ne yazık ki insanlık aynı hızla ilerleyememektedir. Ekonomik gelişim de sağlıklı, eğitilmiş insanlarla gerçekleşir. Sağlıklı bireylerin yetişmesi yeni doğan bebeğin, doğumdan önceki dönemlerden başlayarak erişkin hale gelinceye kadar her türlü zarardan, enfeksiyonlardan, psişik ve fiziksel travmalardan korunması ile mümkündür. Dünyada her gün binlerce kişi korunabilecek hastalıklara yakalanmakta, milyonlarca insana temel sağlık hizmetlerinin hiçbiri ulaşmamaktadır. Hızla ilerleyen bilimsel araştırmalar sayesinde hastalıklar bugün modern yöntemlerle tedavi edilebilmekte iseler de, insanların bu hastalıklardan korunması için temel sağlık hizmetlerine gereksinim vardır (1).

Bulaşıcı hastalıklara karşı yapılan etkin savaş sonucunda çiçek hastalığı dünyadan silinmiş olup, özellikle gelişmiş ülkelerde kızamık, poliomyelit, boğmaca, difteri gibi hastalıklar da en az düzeye indirilmiştir. Bunun yanısıra halen gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler için sorun olan daha pek çok bulaşıcı hastalık bulunmaktadır. Bu hastalıkların başında viral hepatit ve kuduz gelmekte olup kızamıkçık da, neden olduğu “Konjenital Kızamıkçık Sendromu” ile bu grup içinde yer almaktadır (2).

Kızamıkçık, genellikle çocukluk ve genç erişkin dönemlerinin hafif seyirli, orta derecede bulaşıcı, çoğunlukla asemptomatik geçirilen bir hastalıktır. Ancak gebe kadınların özellikle ilk trimesterde enfeksiyona yakalanmaları halinde spontan abortus, ölü doğum, malformasyonlu canlı doğum ve sık neonatal ölümler gibi ciddi sonuçlara neden olmaktadır (3).

ABD’de yapılan bir araştırma konunun ciddiyetini göstermektedir. 1964’te meydana gelen kızamıkçık epidemisinden 12.500.000 kişi etkilenmiş ve bu sırada oluşan gebeliklerin %4’ü ölü doğumla sonuçlanmıştır (3, 4). Ayrıca 20.000’den fazla konjenital kızamıkçık sendromuna sahip çocuk dünyaya gelmiştir. Geriye dönülmesi zor organ hasarlarıyla ortaya çıkan konjenital kızamıkçığın toplumda açtığı yaranın boyutları, bu

hastalığın ve bu hastalıklardan korunma yollarının derinlemesine araştırılmasına neden olmuştur (4).

Gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de, özellikle bulaşıcı hastalıklar çocuk sağlığı için büyük tehlike oluşturmaktadır. Doğuştan çeşitli organik kusurlu olan çocukların psişik ve fizik rehabilitasyonu uzun bir zaman, emek ve maddi imkanlar gerektirmektedir(5, 6).

Ülkemizde kızamıkçığın klinik ve subklinik şekillerinin ne oranda ve ne sıklıkla, hangi yaş gruplarında rastlandığı ve konjenital anomalilerin kızamıkçık ile muhtemel ilişkisi üzerine laboratuvar yöntemleri ile saptanmış yeterli istatistiki bilgilere sahip bulunmamaktayız (7). Dolayısıyla ülkemizde kızamıkçık hastalığı ve konjenital kızamıkçık sendromunun boyutları bilinmemektedir.

Bu nedenlerle, toplumumuzdaki hassas nüfusun ne denli risk altında olduğu ve konjenital kızamıkçık sendromunun hangi boyutlarda olabileceğine ışık tutmak amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

6. GENEL BİLGİLER

6. 1. İmmün Sistem

Çevremiz viruslar, bakteriler, mantarlar, protozoonlar ve çok hücreli parazitler gibi çok çeşitli enfeksiyöz mikroorganizma içermektedir. Mikroorganizmaların büyük çoğunluğu canlılarda hastalıklara ve kontrolsüz olarak bölündüklerinde konakçının ölümüne yol açabilmektedirler. Normal bireylerde çoğu enfeksiyonlar kısa sürelidir ve çok az ya da geçici hasar verirler. Mikroorganizmaların değişik klinik formlarda enfeksiyonlara yol açmaları nedeniyle her enfeksiyon formuna yanıt verilebilmesi amacıyla çok geniş yelpazede immün yanıt oluşturulması gerekir. İmmün yanıt, konak organizmanın kendi kalıtsal yapısına yabancı maddeleri tanıması ve onlara karşı gösterdiği reaksiyondur. İmmün sistemin en önemli yönü, kendini ve kendine yabancı molekülleri tanıyıp ayırt edebilme yeteneğine sahip olmasıdır. Enfeksiyon etkenlerine karşı immünite ve tümör hücrelerine karşı immün denetim, bu yeteneğe bağlıdır. İmmün sistemde görevli bütün hücreler, kendine yabancı olanlarla daima savaşmaktadır. İkinci defa karşılaştığı yabancı maddelere karşı daha kuvvetli yanıt vermektedir. İmmün sistem yabancı molekülleri tanıyan, belleğinde tutan ve onlara karşı reaksiyon gösteren bir sistemdir. Organizmalar çeşitli nedenlerle kendi yapıtaşlarına ve antijenlerine karşı immün yanıt oluşturursa, otoimmün hastalıklar gelişmektedir (8, 9, 10).

Patojenin tipi ve enfeksiyon bölgesi, immün yanıtın belirlenmesinde oldukça önemli iki faktördür. En önemli farklılık ise hücre içi ve hücre dışı üreme özelliği gösteren patojenler arasındadır. Bütün viruslar, bazı bakteriler ve protozoon parazitler, konakçı hücresinde çoğalırlar. İmmün sistem, enfeksiyonu ortadan kaldırmak için bu enfekte hücreleri tanımak ve yok etmek zorundadır. Çoğu bakteriler ve büyük parazitler ise dokularda, vücut sıvılarında ya da diğer ekstrasellüler boşluklarda yaşarlar ve bu patojenlere karşı yanıtlar oldukça farklıdır. Bununla birlikte intrasellüler patojenler hedef hücrelere ulaşabilmek için kan ve doku yolunu kullanmak zorunda olduklarından bu süreçte İmmün sistemin etkilerine duyarlı konumdadırlar (11).

Herhangi bir immün yanıtta patojen ya da diğer yabancı maddeler önce immün sistem tarafından tanımlanır, daha sonra tanımlanan bu yabancı maddenin elimine edilmesi amacıyla karşı bir reaksiyon başlatılır. Genel olarak immün yanıt iki farklı kategoriye ayrılır. Doğal immün yanıt ve kazanılmış immün yanıt (1, 11). Bu iki immün yanıt türü

arasındaki en önemli farklılık kazanılmış immün yanıtın özellikle patojenler için yüksek seviyede özgüllük göstermesidir. Buna ek olarak doğal immün yanıt, bir enfeksiyöz etkenle tekrar karşılaşıldığında değişmez. Oysa kazanılmış immün yanıt aynı patojenle her karşılaşmada artar. Kazanılmış immün yanıtta enfeksiyöz etkene ait bilgiler hatırlanır ve etkenin hastalığa yol açması önlenir. Örn. kızamık ve difteri gibi hastalıklar enfeksiyonu takiben ömür boyu süren kazanılmış immün yanıt oluştururlar. Doğal immün yanıt, enfeksiyon etkenini uzaklaştırılmazsa kazanılmış immün yanıt devreye girer. Bu ise, daha gelişmiş bir sistem olduğundan hem antijene özgü olması, hem de immünolojik belleğin bulunması ile doğal immün yanıtta üstünlük gösterir (1, 11).

6. 1.1. İmmün Sistemde Görevli Olan Organlar

6.1.1.1. Primer lenfoid organlar: Kemik iliğinden kan dolaşımına giren lenfositler birincil lenfoid organlarda B ve T lenfositleri olarak farklılaşırlar. T lenfositleri olarak farklılaşacak öncü hücreler timusa girerler ve olgun T lenfosit haline gelirler. B lenfositleri olarak gelişme gösterecek hücreler kemik iliğinde farklılaşarak olgunlaşırlar (9, 10).

1-Kemik iliği: Uzun kemiklerin diafizlerindeki medüller kanallar ile yassı kemiklerin kavitelerinde yer alan aktif (kırmızı) kemik iliği lenfoid ve myeloid seriden tüm kan hücrelerinin yapım yeridir (9).

2-Timus: Timus hücrel immün yanıtta etkili, iki loblu bir organdır. Timus kontrolünde farklılaşan lenfositlere T lenfositler denilmektedir. Kemik iliğinden göç eden T lenfosit öncüleri timusta korteksten medullaya doğru ilerlerken timopoyetin, timulin ve timozin gibi timus hormonlarının da etkisi ile olgunlaşırlar. Bunun sonucunda CD_4^+ yüzey işaretli yardımcı T lenfositler ile CD_8^+ işaretli baskılayıcı ve sitotoksik T lenfositler olmak üzere başlıca üç tip T lenfosit oluşur. Bu hücreler periferik dolaşıma çıkarak sekonder lenfoid organlar ya da dokularda belirli yerlere giderler (9, 10).

6.1.1.2. Sekonder lenfoid organlar: Primer lenfoid organlarda farklılaşarak olgun lenfositler haline gelen lenfositler, kan dolaşımıyla sekonder lenfoid organlara giderler. Dalak ve lenf düğümleri başlıca sekonder lenfoid organlardır. Sindirim, solunum ve genital sistemin mukozası altında yer alan lenfoid dokular ise "kapsülsüz sekonder lenfoid organlar" olarak kabul edilir. Bunlara mukoza ile ilgili lenfoid doku da denilmektedir (9, 12).

Sekonder lenfoid organlar humoral ve hücrel immün yanıtın oluştuğu organlardır.

1- Dalak: Güçlü fagositik aktivitesi ile kanı yabancı ve zararlı

partiküllerden temizler. Ayrıca fetusta kemik iliğinin görevini üstlenerek kan hücrelerinin yapımında aktif rol alır (9, 13).

2- Lenf düğümleri: Lenf düğümleri çevreden gelen lenf damarlarının birleşme yerlerinde, lenfin döküldüğü yerlerdir Vücuda yabancı antijenlerin giriş yerleri civarında bulunurlar. Lenfatik yolla gelen antijenler medülladaki sinüslara ulaşmakta ve parakortikal bölge sinusoid duvarlarında bulunan retiküler dentritik fagositer hücreler tarafından tutulmaktadır. Parakortikal bölge; T ve B tipi lenfositler ile makrofaj ilişkilerinin olduğu ve ilk antikorların sentezlenmesiyle primer immün yanıtın oluştuğu bölgedir. Antijenin ikinci tutulduğu yer, korteksdeki folliküllerdir ve hızla çoğalan hücrelerin oluşturduğu sekonder immün yanıt ile immün bellek burada gerçekleşmektedir (8, 14).

6. 1. 2. İmmün Sistemde Görev Alan Hücreler

6. 1. 2.1. Lenfositler: Lenfositler işlevlerine göre T ve B lenfositleri olmak üzere iki temel gruba ayrılırlar (11, 12). T lenfositlerin aktiviteleri çok geniştir. Bazıları B lenfositlerin gelişmesini kontrol ederken bazıları ise bu hücrelerin antikor yapımının uyarılması ve baskılanmasında görev alır. T lenfositlerin diğer grubu patojenleri yıkmaya yardım eden fagositik hücrelerle etkileşime girer. Lenfositlerin 3. grubu virüs tarafından enfekte edilen hücreleri tanıır ve onları yıkımlar (9, 13).

1- T lenfositler: Timusun kontrolünde olgunlaşarak sekonder lenfoid organlarda yerini alan T lenfositler, hücrel immün yanıtta sorumlu olan hücrelerdir. Kemik iliğinden çıkarak timusa gelen öncü T hücreleri, timus korteksinde hızla çoğalırlar. Bu küçük lenfositler kısa ömürlüdürler. Bunların bir kısmı timus medüllasına geçerek timus epitelial hücre ve timus hormonlarının etkisiyle farklılaşmakta ve uzun ömürlü T lenfositleri adını almaktadır. Bunlar artık yaşamlarını lenf düğümlerinin parakortikal bölgesinde, dalağın beyaz pulpasında, peyer plaklarında ve periferik kanda geçirirler. T lenfositleri, B lenfositlerden ayıran temel özellik, T lenfositlerde bulunan CD2 reseptörü ile koyun eritrositlerine bağlanmasıdır. T lenfositlerin hücre membranında immünglobulin reseptörlerinin bulunmaması, B lenfositlerden ayıran diğer bir farklı özelliktir (8, 9, 15).

T lenfositler CD4 ve CD8 antijeni taşımaları yönü ile başlıca 2 farklı gruba ayrılırlar. CD4 antijeni taşıyan T lenfositler, T helper (yardımcı T lenfositler, Th) ve T inducer (indükleyici T lenfositler, Ti) olmak üzere daha çok immün sistemi aktive edici bir rol üstlenirken, CD8 antijeni taşıyan T sitotoksik (Tc) ve T supresör (baskılayıcı T

lenfositler, Ts) ise daha çok immün sistemde baskılayıcı bir role sahiptirler. Bu nedenle immün sistemin değerlendirilmesinde CD4/CD8 oranı önemli bir gösterge olup normal sağlıklı kişilerde bu oran 1.7-2 arasındadır (9, 16).

2- B lenfositler: Kemik iliği kök hücrelerinin farklılaşmasıyla oluşmaktadır. Bu hücreler hümmoral immün yanıtta sorumludurlar. B lenfositler, kemik iliği ve sindirim sistemi lenfoid dokular ile fetal karaciğer denetiminde olgunlaşarak sekonder lenfoid organlara yerleşirler. B lenfositler, olgunlaştıkları organlarda, periferik kanda, lenf düğümü follüküllerinin germinal merkezlerinde ve dalakta bulunur. B lenfositlerinin diğer lenfositlerden en önemli farkı B lenfositlerinin hücre membranında IgM ve IgD sınıfına ait immünglobulin reseptörleri taşımalarıdır. B lenfositlerinin büyük çoğunluğunda T lenfositleri ile ilişki kurulmasında görev alan MCH Class II yönetimindeki HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP antijenleri vardır (9, 12).

6. 1. 2. 2 Monositler: Mononükleer fagositer hücreler, periferik kan monositleri ile doku makrofajlarından oluşur. Bu hücrelerin kaynağı kemik iliğidir. Kemik iliğinde oluşan monoblast kök hücreler promonositlere ve daha sonra da monositlere dönüşürler. Monositler, periferik kandan doku arasına göç etmelerinden sonra tekrar periferik kana dönemezler ve İnterlökin-3 (IL-3) ile granülosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) tarafından, doku makrofajları şeklinde farklılaşırlar. Monositler periferik kanda, sabit doku makrofajları ise bağ dokusu, karaciğer, akciğer, sinir sistemi, seröz boşluklar, kemik, eklemler ve lenfoid organlarda bulunmaktadır. Monosit ve makrofajlar küçük molekülleri fagosite ederek sindirirler (8, 9).

6. 1. 2. 3. Granülositler

1- Nötrofiller: İkinci önemli fagositik hücre grubu olup nötrofil ya da polimorf nükleer nötrofil (PNL) olarak adlandırılırlar. Nötrofiller kan lenfositlerinin büyük çoğunluğunu (% 50-65) oluştururlar ve monosit ve makrofajlar gibi aynı ilk ön hücreden gelişirler. Monositler gibi bunlar da bazı uyarılara yanıt olarak dokulara göçerler ancak nötrofiller kısa ömürlüdürler. Antijen niteliğindeki yabancı maddeleri fagosite ederek yıkımlar ve daha sonra öldürür (8, 9, 12, 14).

2- Eozinofiller: Perifer kan lökositlerinin %2-5'ini oluştururlar. Bu hücreler Schistosoma gibi büyük ekstrasellüler parazitlere bağlanabilen ve hasara uğratabilen lökositlerin özelleşmiş bir grubudur. Eozinofiller düşük fagositoz yeteneği olan hücrelerdir ve antijen-antikör komplekslerini fagosite ederler (9, 10).

3- Bazofiller ve Mast Hücreleri: Kandaki lökositlerin %0.2'den azını oluştururlar. Bunlar çevre dokularda yangı meydana getiren heparin, SRS-A ve ECF-A gibi bir takım mediatörleri içeren granüllere sahiptir. Bu mediatörler hücreler uyarıldığında salgılanırlar. Bu hücreler aynı zamanda immün reaksiyonların gelişmesini kontrol eden bir çok mediatörü sentezleyebilir ve salgılayabilir. Mast hücreleri bütün dokularda kan damarlarına bitişik halde bulunurlar ve bazı mediatörler damar duvarlarındaki hücrelerde görev alırlar. Bazofiller aktivite olarak mast hücrelerine benzerdirler ancak dolaşımda bulunurlar (9, 13).

6. 1. 2. 5. Büyük Granüler Lenfositler (Natural killer=NK): Büyük granüler lenfositler olarak bilinen (LGLs) lenfosit grupları değişik tümör hücreleri ve viruslarla enfekte hücrelerde meydana gelen yüzey değişikliklerini tanıma kapasitesine sahiptir. Büyük granüler lenfositler bu hedef hücreleri hasara uğratar ancak, Tc hücrelerinin aksine, T helper lenfositlerin enfekte hücreleri kendilerine tanıtmalarına gerek kalmaksızın direkt olarak tanıma ve fagosite ederek öldürme yeteneğinde hücrelerdir. Hem makrofajlar hem de büyük granüler lenfositler, spesifik antikorla kaplı (opsonize) olan hedef hücreleri tanıyabilir ve yıkımlayabilir (9, 11, 12).

6. 1. 2. 6. Trombositler: Bunlar büyük megakaryositlerden oluşurlar. Trombositler kan pıhtılaşmasındaki rollerinin dışında , immün yanıtta ve yangı oluşmasında da rol oynarlar. Trombosit yüzeyinde bir çok reseptör vardır. Faktör-VIII, CD41 ve CD-42b bunlar arasında sayılabilir (9, 11).

6. 1. 3. İmmünite

Mikroorganizmalara karşı konağın oluşturduğu koruyucu etkiye "immünite" denilmektedir. Herhangi bir immün yanıtta patojen ya da diğer yabancı maddeler önce immün sistem tarafından tanımlanır, daha sonra tanımlanan bu yabancı maddenin elimine edilmesi amacıyla karşı bir reaksiyon başlatılır (1, 11, 17). Mikroorganizmalara karşı oluşan bu immünite "doğal" ve "kazanılmış" immünite olmak üzere ikiye ayrılır.

a- Doğal immünite: Doğal immünite, organizmanın antijenle karşılaşmaksızın ona karşı sahip olduğu dirençtir (12, 14, 16). Doğal immün yanıt, bir enfeksiyöz etkenle tekrar karşılaşıldığında değişmez, oysa kazanılmış immün yanıt aynı patojenle her karşılaşmada artan düzeyde gelişir. Mikroorganizmalar dahil organizmaya yabancı maddelerin hiçbirisine spesifik değildir ve genel olarak tüm enfeksiyöz etkenlere karşı genel bir engel niteliği taşır. Örneğin deri, müköz membranlar, doğal katil (NK) hücreler, fagositoz,

inflamasyon ve interferon bu nonspesifik faktörlerden bazılarıdır. Yaş, hormonal ve metabolik aktiviteyle değişiklik gösterir (9, 13, 14, 16).

b- Kazanılmış immünite: Kazanılmış immün yanıt, enfeksiyon etkenlerinin veya bir antijenin konakçıyla teması sonucunda oluşan yanıtıdır (8, 10). Özellikle patojenler için yüksek seviyede spesiflik göstermektedir (8, 13, 14). Kazanılmış immün yanıtta enfeksiyöz etkene ait bilgiler hatırlanır ve etkenin hastalığa yol açması önlenir. Spesifik olan bu yanıt antikorlarla ya da lenfoid hücrelerle sağlanır (13, 14). Doğal immünitede rol alan faktörler ile enfeksiyon etkeninin uzaklaştırılmaması durumunda kazanılmış immün yanıt devreye girer. Kazanılmış immün yanıt daha gelişmiş bir sistem olduğundan hem antijene özgü olması, hem de immünolojik belleğinin bulunması ile doğal immüniteye üstünlük gösterir (1). Kazanılmış immünite, aktif ve pasif immünizasyon olarak iki formda şekillenir.

1-Pasif immünizasyon: Pasif immünizasyon belli bir antijene karşı hiperimmün kılınmış bir başka konaktan (at, sığır vb.) alınmış immün serumun veya human immünglobulinlerin, korunmak istenen kişiye verilmesi ile dolaylı yoldan oluşturulur. Burada immünizasyon diğer konakçıda önceden hazırlanan antikorlarla sağlanır. Pasif immünizasyonun avantajı, bol miktarda antikora hızlı bir şekilde sahip olunmasıdır. Dezavantajı ise bu antikorların yaşam sürelerinin kısa olmasıdır. Ayrıca verilen antikorlar başka türden elde edilmişse hipersensitivite reaksiyonları da gelişebilir (8, 9, 10, 15).

2- Aktif immünizasyon: Aktif immünizasyon, hastalık yapıcı etkenlerin doğrudan alınması veya bu etkenlerin organizma için zararsız hale getirilmesinden sonra konağa verilmesi (aşılama) suretiyle kazanılır (9, 15). Bütün bu durumlarda konak aktif olarak antikör üretir ve lenfoid hücreler antijene karşı cevap verme yeteneği kazanırlar. Aktif immünitenin uzun süreli direnç sağlaması yanında hücreli immünite oluşturması gibi avantajları vardır. Ancak direnç yavaş gelişir, antijenle uzun süreli ve tekrarlayan temasa ihtiyaç duyar (8, 9, 18).

6. 1. 4. İmmün Yanıt

İmmün yanıt, birkaç hücre tipini de içine alan bir dizi olayları içeren kompleks bir olgudur. İmmün yanıt, antijen vücuda girdiği zaman, antijen sunan hücreler (Antigen Presenting Cells=APCs) olarak adlandırılan özelleşmiş hücrelerle karşılaştığında başlar. Bu antijen sunan hücreler enfeksiyon etkenlerini yakalayıp sitoplazmada antijen niteliği kazandıracak işlemlerden sonra yüzeyinde bulunan TCR ve MHC Class II reseptörleri

arasında antijeni yardımcı T lenfositlere (T helper) sunar. Yardımcı T hücreleri aktive olduktan sonra B hücreleri ya da sitotoksik T hücreleri gibi diğer lenfositlerin aktivasyonunu uyarırlar. Aktive olan lenfositler çoğalarak antijeni yok ederler ya da inaktive ederek immün yanıtı gerçekleştirmiş olurlar (16, 18).

İmmün yanıt hüморal, hücreyel veya ikisinin de görev almasıyla kombine bir şekilde gerçekleştirilebilir (12, 14, 18).

a- Hüморal immünite: Kan ve doku sıvılarında bulunan antikorların oluşturduğu bağışıklığa hüморal bağışıklık denir. Antikorlar immünglobulin adı verilen gliko-proteinlerdir ve insanlarda beş ayrı immünglobulin bulunur. Kişiden kişiye serum yolu ile nakledilebilir. Hüморal bağışık yanıt düzeyi aglütinasyon, presipitasyon gibi serolojik testler ile ölçülebilir (9, 10).

1- Primer yanıt: Bir antijenin (aşının) ilk defa verilmesinden sonra meydana gelen konak yanıtına “Primer yanıt” adı verilir. Verilen antijenin niteliğine, dozuna ve veriliş yoluna bağlı olarak, 7-10 gün içinde serumda antikorlar belirmeye başlar. Antikor düzeyleri 1-10 hafta boyunca artarak maksimum düzeye ulaştıktan sonra, aylar içinde azalarak, çoğu kez ölçülebilir düzeyin de altına iner. İlk meydana gelen antikorlar IgM sınıfındandır. Daha sonra az miktarda IgG sınıfı antikorlar oluşur (6, 13, 19). Organizmada sürekli antikor yapımını frenleyen feedback inhibitör mekanizmaların bulunduğu gösterilmiştir (12).

2- Sekonder yanıt: İmmün hale gelmiş konak, aynı antijenle, aşı veya doğal enfeksiyon yolu ile tekrar karşılaştığında daha hızlı ve yüksek düzeyde antikor sentezler. İmmün bellek hücreleri antijene ait bilgileri saklı tutar. Bu nedenle antikor düzeylerinin düşmesinden haftalar, aylar, hatta yıllar geçtikten sonra, aynı antijenle karşılaşan bir organizmada efektör T hücreleri ile antikor yapıcı hücrelerin süratle proliferere olmaları sonucu, antikor cevabı daha hızlı ve daha yukarı düzeyde oluşur ve antikor titreleri daha yavaş tempoda azalma gösterir. Bu cevap, “anamnestik”, “sekonder” veya “booster yanıt” olarak adlandırılır. Antikorum antijene affinitesi de primer cevapta olduğundan daha fazladır. Sekonder immün yanıtta sağlanan antikor düzeyi primer immün yanıtta elde edilen düzeyin 10-50 katına ulaşabilir. Maksimum antikor cevabı için primer ve sekonder antijen enjeksiyonları arasındaki süre 1 aydan az olmamalıdır. Sekonder yanıt esnasında meydana gelen antikorlar başlıca IgG olmak üzere daha az olarak ta IgM sınıfındandırlar (6, 12, 14, 19).

b- Hücresel immünite: Hücresel immünitede antikorların rolü yoktur. Hücresel immün yanıtta özgül, duyarlı kılınmış T lenfositleri rol oynar. Serum nakli ile hücresel immünite nakledilemez ancak bağışık lenfositlerin nakli ile bir kişiden diğerine nakledilebilir (adoptif bağışıklık). Tüberküloz enfeksiyonunda kullanılan tüberkülin testi, hücresel bağışık yanıt sonucu oluşan bir deri reaksiyonudur. Hücresel bağışık yanıt, Mantoux testi gibi deri testleri ile (geç tip aşırı duyarlılık testleri) ölçülebildiği gibi, in vitro MIF (makrofaj inhibisyon faktörü) testi ve lenfoblast transformasyon (MLC, mixed lymphocyte culture) testleri ile de ölçülebilir (8, 9, 10, 14).

6. 1. 5. İmmünglobulinler

İmmünglobulinler, ağır zincirin sabit bölgesine göre 5 sınıfa ayrılırlar;

a- IgM: Normal serum immünglobulinlerin %8-10'unu oluşturur. İnsanda IgM'nin, IgM1 ve IgM2 olmak üzere iki alt sınıfı bulunduğu gösterilmiştir. IgM, klasik yoldan kompleman aktivasyon yeteneği en fazla olan immünglobulin olup, tek molekül IgM bile, kompleman sistemini aktive etmeye yeterlidir. Opsonizasyon yeteneğine sahip bir immünglobulin olan IgM aynı zamanda güçlü bir aglütinasyon yeteneğine de sahiptir. IgM molekülü makrofaj ve nötrofillere bağlanmaz (8, 9, 10, 13, 14, 18).

Organizmanın, herhangi bir antijen ile karşılaşması halinde, immün sistemin ilk sentezlediği ve dolayısıyla serumda önce beliren antikorlar IgM sınıfında bulunurlar. Bunlar aylar içinde kaybolarak yerlerini, uzun süre koruyucu etkinlik gösteren IgG sınıfı antikorlara bırakırlar. Bu nedenle serumda IgG'ye göre, daha yüksek titrede spesifik IgM antikorlarının saptanması, akut bir enfeksiyonu işaret eder (5, 8, 9, 10, 13, 18).

IgM antikorları plasentayı geçemediğinden, yenidoğanda, herhangi bir antijene karşı IgM antikorları bulunduğu gösterilirse bu, bebeğin o enfeksiyonu intrauterin dönemde aldığını kanıtlar (5, 8, 9, 10, 18).

IgM esas olarak plazmada bulunur. Ayrıca çok daha az sekretuar dokularda lokal olarak yapıldığı ve mukoza hücrelerinden sekresyonlara geçebileceği de gösterilmiştir (5, 8, 9, 10, 18).

b- IgG: Kanda sekonder hümmoral immün yanıt esnasında en çok üretilen antikordur. Normal yetişkinlerde total serum immünglobulinlerinin yaklaşık %70-75'ini oluşturur. Dört alt sınıfı (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) vardır. Plasentayı geçebilen tek immünglobulindir. Bu yüzden hayatın ilk aylarında yenidoğanı enfeksiyonlardan korumakla

görevlidir. Yenidoğanı koruyan bu pasif immünizasyon yaklaşık 6 ay devam eder. IgG'nin erişkinlerdeki normal seviyesine 10 yaşında ulaştığı bildirilmektedir (5, 8, 9, 10).

c- IgA: IgA peyer plaklarında, tonsillerde ve diğer submukozal lenfoid dokularda üretilen bir immüoglobulindir. Total immüoglobulinlerin %15'ini oluşturur. IgA'nın iki alt sınıfı (IgA1, IgA2) bulunmaktadır. IgA esas olarak mukoza sekresyonlarının en önemli immüoglobulinidir ve bu nedenle mukozal yüzeylerde organizmanın lokal immün savunmasından sorumludur. IgA, gözyaşı, tükürük, trakea, bronş, burun, vajen, barsak sekresyonları, safra, süt, prostat sıvısı ve diğer sekresyonlarda en yüksek düzeyde bulunur (5, 8, 9, 10).

d- IgD: Çoğunlukla B lenfositlerin yüzeyinde IgM ile birlikte bulunurlar, kanda normal şartlarda bulunmayıp nadiren salgılanırlar. Plazmada total immüoglobulinlerin % 0.2-1 kadarını oluştururlar. Isı ve proteolitik enzimlerle kolayca parçalanabilir. Fizyolojik fonksiyonları bilinmemekle birlikte muhtemelen sadece B hücrelerinin farklılaşmasında rol aldıkları belirtilmektedir (5, 8, 9, 13).

e- IgE: Normalde, plazmadaki total immüoglobulinlerin ancak % 0.0004-0.001 kadarını oluşturur. Bu antikorlar mast hücrelerine ve bazofillere bağlanarak bu hücrelerin duyarlı hale gelmelerini sağlarlar. Bu özellikleri nedeni ile IgE'ye "reagin" veya "reagininik antikor" da denilmektedir. Parazitler ve allerjik hastalıklarda IgE antikorlarının düzeyi artar. IgE antikorları komplemanı aktive etmezler (5, 8, 9, 10, 14).

6. 1. 6. Ülkemizdeki aşılama programı (15, 19, 20, 21, 22)

Tablo 1: Sağlık Bakanlığının Uyguladığı Aşılama Programı

Yaş Aşısı	8 haftalık	12 haftalık	16 haftalık	36 haftalık	16-24 aylar	İlkokul 1. Sınıfta	İlkokul 5. Sınıfta	Lise 1. sınıfta
BCG	BCG					BCG*		
Difteri Tetanoz Boğmaca	DTB	DTB	ODTB		DTB	DT	T	T
Polio	OPV	OPV	OPV		OPV			
Kızamık				Kızamık		Kızamık		

* Eğer çocuğun bir skarı varsa BCG aşısı direk olarak yapılır. Çocukta skar yoksa PPD kontrolü yapılarak gerekirse aşı uygulanır.

Tablo 2: Dünya Sağlık Örgütü'nün Gelişmiş Ülkeler İçin Önerdiği Aşılama

Programı.

Yaş Aşısı	Yenidoğan	2-3 ay	4-5 ay	6-7 ay	15 ay	15-24 ay	4-6 yaş	6-12 yaş	14-16 yaş
BCG	BCG								
Difteri Tetanoz Boğmaca		DTB	DTB	DTB		DTB	DT		Td*
Polio		OPV	OPV	OPV		OPV			
H. influenza		Hib		Hib		Hib			
Kızamık Kızamıkçık Kabakulak					MMR			MMR	

* Td: tetanoz ve yetişkin dozunda difteri toksoidi.

Tablo 3: Dünya Sağlık Örgütü'nün Gelişmekte olan Ülkeler İçin Önerdiği Aşılama

Programı

Yaş Aşısı	Yenidoğan	6 hafta	10 hafta	14 hafta	15 ay	9 ay
BCG	BCG					
Polio	OPV	OPV	OPV	OPV		
Difteri Tetanoz Boğmaca		DTB	DTB	DTB		
Kızamık						Kızamık

Tablo 4: Amerika Birleşik Devletleri Aşılama Programı.

Yaş Aşısı	Yenidoğan	1 ay	2 ay	4 ay	6 ay	12 ay	15 ay	18 ay	4-6 yaş	11-12 yaş	14-16 yaş
Hepatit B	Hepatit B ilk dozu										
		Hepatit B ikinci dozu		Hepatit B ikinci dozu						*	
Difteri Tetanoz Boğmaca			DtaB veya DTB	DtaB veya DTB	DtaB veya DTB		DtaB Veya DTB	DtaB veya DTB			Td**
Hib			Hib	Hib	Hib	Hib					
Polio			Polio***	Polio***	Polio***			Polio**	*		
MMR						MMR		MMR		*	
Varisella						Varisella				*	

* Adolesan dönemde değerlendirilir.

** Tetanoz ve yetişkin dozunda difteri toksoidi.

*** Yalnız OPV, IPV veya ardaşık aşı şeması şeklinde aşı uygulanabilir.

6. 2. Kızamıkçık

Kızamıkçık, yetişkin ve çocukların akut, ekzantematöz, viral bir hastalığıdır. Klinikte hastalık döküntü, ateş ve lenfadenopati ile karakterizedir ve Rubeola (kızamık)'dan daha hafif seyreder. Çoğu enfeksiyonlar subklinik olmasına rağmen, bu virüs yetişkinlerde değişik artrit formlarıyla ortaya çıkan, kalıcı doğum defektli fetal enfeksiyon meydana getirme potansiyeline sahiptir (4, 23).

6. 2. 1. Tarihçe

Rhesus maymunları ile transmisyon çalışmalarını yapan Hess (24), 1914'te kızamıkçığın bir virüs tarafından meydana getirildiğini ileri sürmüştür. Bu gözlem, Hiro ve Tasaka (25)'nin kızamıkçığın akut fazı süresince hastalardan elde edilen nazal akıntılarını filtre edip çocuklara inoküle ederek hastalığı oluşturdukları 1938'e kadar doğrulanmamıştır. 1942'de Habel ve ark. (26) kızamıkçıklı hastaların nazal akıntı ve kanlarını kullanarak virüsü rhesus maymunlarına başarılı şekilde inoküle etmişlerdir. 1949'da Anderson (27), 1953'te Krugman (28) tarafından bildirilen raporlar Hiro ve Tasaka (25)'nin bulgularını doğrulamışlardır. Krugman ve ark. (28) ile Krugman ve Wart (29), bu virusun döküntüden iki gün önce ve döküntünün ilk gününde kanda bulunduğunu, kızamıkçığın döküntüsüz meydana gelebileceğini ortaya koymuşlardır. Doku kültürlerinde kızamıkçık virusunun kültürü aynı zamanda birbirinden bağımsız olarak iki grup tarafından bildirilmiştir. 1962'de Weller ve Neva (30) insan amnion hücrelerinde virusun sitopatik etkisini gözlemlemişlerdir. Aynı zamanda 1962 yılında Parkman ve ark. (31) Afrika gri maymun böbrek doku kültürlerinde virüsü izole etmişlerdir (3, 4).

6. 2. 2. Etiyoloji

Kızamıkçık virüs ilk olarak 1962'de Parkman ve ark. (31), Weller ve Neva (30) tarafından izole edilmiştir. Kızamıkçık virüsü ikosahedral kapsidi, lipoprotein zarfı ve RNA genomuna göre Togaviridae familyası içinde sınıflandırılmaktadır (3, 4). Biyokimyasal, biyofiziksel ve ultrastrüktürel yapısı nedeniyle kızamıkçık virüs, arbovirusların çoğunun dahil olduğu togavirus grubu içinde sınıflandırılır. Bununla birlikte, klinik ve laboratuvar özellikleri daha çok paramixoviruslara benzer (3). Kızamıkçık virusunun alphaviruslar ile de ilişki içerisinde olduğu düşünülmektedir.

Kızamıkçık virusunun taşınması için vektörlere ihtiyaç yoktur ve serolojik olarak alphaviruslardan farklıdır. Bu nedenle Kızamıkçık virusunun ayrı bir genusa, "Rubivirus" genusuna dahil edilmesi önerilmektedir (4). Bugüne kadar Kızamıkçık virusunun sadece bir antijenik tipi tanımlanmıştır (17).

Elektron mikroskopunda kızamıkçık virusu kabaca sferik görünümde olup zarflı virüs yaklaşık 60-70 nm çapa sahiptir. RNA ve helikal simetrik protein örtüden oluşan nükleokapsit, yaklaşık 30 nm çapında olup zarfla çevrilidir. RNA'nın viral replikasyonu ve protein sentezi hücrenin sitoplazmasında gerçekleşir. Kızamıkçık virusu hücre membranından tomurcuklanarak olgunlaşır (3, 17).

Kızamıkçık virusu ile ilgili olan üç yapısal polipeptid E1, E2 ve C olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca replikasyon ve transkripsiyonla ilgili olan proteinler de vardır. E1 ve E2 transmembran glikoproteinleri, C polipeptidi ise virionun RNA'sını saran kapsid proteinidir. Hemaglutinin ve kompleman fiksasyon antijenleri, E1, E2 ve C'nin değişik oranlardaki karışımlarından meydana gelmektedir (4, 17, 32).

Kızamıkçık virusu stabil bir virüs değildir, lipid solventler, tripsin, formalin, UV, düşük pH ve yüksek ısıda kolaylıkla inaktive olur, amantadin ile inaktive edilir (4). 56 ve 37°C'de hızla inaktive olur. Bununla birlikte +4 °C de 24 saat canlılığını korur. 6.8'in altındaki ve 8.1'in yukarıdaki pH ile, ultraviyole ışınlarıyla, eter, kloroform, formalin, β -propiolakton ve diğer kimyasal maddeler tarafından inaktive edilir. Thiomersol (Merthiolate, 1:10000 solusyon) ve antibiyotiklere dirençlidir. Viral replikasyon, 5-iodo-2-deoksiuridin (IDU) tarafından inhibe edilmez, fakat amantadin tarafından inhibe edilir (3, 4, 17, 32).

Kızamıkçık virusu, değişik doku kültürlerinde üretilebilir. Genelde virüs aşağıdaki doku kültür hücrelerinde sitopatik etki meydana getirmeden etkileşime girer: Afrika yeşil maymun böbreği, sığır embriyo böbreği, kobay böbreği, hamster böbreği, tavşan böbreği, insan amniyonu ve insan embriyonik böbreği gibi doku kültürlerinde üretildiği bildirilmektedir. Genelde primer doku kültür hücrelerinde sitopatik etkiye girmeksizin etkileşim meydana getirir. Sitopatik etki meydana getirmeksizin Rhesus maymunu ve insan diploid hücrelerinde gözlemlenmiştir. Sitopatik etkiler tavşan böbreği (RK₁₃), tavşan korneası ve hamster (BHK-21) dahil değişik hücre kültürlerinde gözlemlenmiştir. virüs

uzun dönemde doku kültürlerinde sitopatik etki meydana getirmez. Bu yüzden hücre kültüründe üreyen virusun gösterilebilmesi için farklı teknikler kullanılmalıdır. Kızamıkçık virüs suşlarının hepsi aynı serolojik tipe aittir. Bazı doku kültür sistemlerinde hemaglutinasyon ve kompleman fiksasyon antijenleri hazırlanmıştır. Spesifik kızamıkçık antiserumu tarafından bu antijenlerin inhibisyonu pratik serolojik testler için temel oluşturmuştur (3, 4, 17, 32).

6. 2. 3. Epidemiyoloji

Kızamıkçık 19. yüzyıla kadar klinik olarak diğer bazı ekzantematöz enfeksiyonlardan klinik olarak ayırt edilememiştir. Bir zamanlar 3. hastalık, daha sonraları ise kızamık ve kızıl olarak adlandırılmıştır. Postnatal kızamıkçık orta şiddetli bir hastalık olduğu için yıllardır fazla önemsenmemiştir. Bununla birlikte, Gregg (33) 1941'de "Congenital cataract following German measles in the mother" başlıklı raporu ile maternal kızamıkçık ve bazı konjenital defektler arasındaki ilişkiyi tanımladıktan sonra hastalık tekrar önem kazanmaya başlamıştır (4, 6).

Aşılama öncesi dönemde her 6-9 yılda bir Epidemiler ortaya çıkmış ve kızamıkçık aşısı kullanılmadan önce yapılan serolojik çalışmalarda Amerika'da diğer kıtalarda yetişkin nüfusun %80'inde kızamıkçık antikor pozitifliği tespit edilmiştir (21, 22, 23).

Klinik kızamıkçığın insidensi ilkbaharda en yüksektir ve klasik olarak çoğunlukla 5-9 yaşları arasında rastlanır (4, 6). Olgular daha çok adolesan ve genç yetişkin gruplarda ortaya çıkar. Erkekler ve kızlar eşit oranda etkilenirler (23). Kuzey Amerika'da kızamıkçık insidansı aşılama öncesi dönemdeki insidanstan %99'dan fazla oranda düşmüştür. Bununla birlikte kızamıkçık aşısının geniş kullanımından dolayı daha ileri yaş gruplarında da artan bir eğilim göstermektedir (3, 21, 22). Kızamıkçık, kızamığın tersine orta derecede bulaşıcı bir hastalıktır. Bu yüzden, aşı öncesi dönemde kızamıkçığa karşı yetişkinlerin % 80-90'nı bağışık iken, kızamığa karşı bu oran %90'dır (4).

Küçük orandaki kızamıkçık epidemileri aşı öncesi 6-9 yaşları arasında meydana gelir, önemli epidemiler yaklaşık 30 yıl arayla ortaya çıkar. En son büyük epidemi 1964 yılında Amerika'da görülmüş ve 12500 kişi etkilenmiştir (3, 4, 21, 22). 1969 yılında canlı attenüe kızamıkçık aşısının rutin olarak uygulanmaya başlanmasından sonra aşının

kullanıldığı ülkelerde büyük epidemilere rastlanılmamış ancak az sayıda sınırlı epidemiler görülmüştür. Bu epidemiler daha çok okullar ve askeri kamplar gibi toplu yaşanan yerlerde ortaya çıkmıştır (4). Kazanılmış kızamıkçık riski adolesan, genç yetişkinler dahil tüm yaş gruplarında büyük oranda düşüş göstermesine rağmen yine de olguların büyük kısmını gençler oluşturmaktadır (17).

Kızamıkçık virüsü enfekte kişilerin solunum sekresyonlarında saklanan damlacıklarla yayılmaktadır. Maksimum bulaştırıcılık periyodu döküntünün başlamasından birkaç gün önce ve 5-7 gün sonra olmaktadır. Döküntü başladığında hastalar çok bulaşıcıdır, fakat hastalar virüsü döküntüden 10 gün önce ve 15 gün sonraya kadar saklayabilir. Subklinik seyreden hastalar enfeksiyonu diğerlerine de taşıyabilir. Virüs, döküntüden 7 gün önce ve döküntünün kaybolmasından 7-8 gün sonra nazofarenkste tespit edilmiştir. Konjenital kızamıkçık enfeksiyonlu infantlar aylarca bol miktarda virüsü vücut sıvılarında saklayabilirler. Bu hastalar idrarla 1 yıl ya da daha fazla süreyle virüsü yayımlayabilirler. Bu yüzden bu infantlar enfeksiyonu kendileriyle yakın temasta olan kişilere de bulaştırabilirler. Bu bebekler yüksek titreli antikörelere rağmen kızamıkçık virüsü çıkarmaya devam ederler, bu şaşırtıcı durum henüz açıklanamamıştır (3, 4, 17, 23).

Kızamıkçık aşısı olan kişiler diğerlerine kızamıkçığı bulaştırmazlar, bununla birlikte virüs farenksten izole edilebilir. Enfeksiyonu oluşturacak olan saklı virüsün miktarı çok az olabilir (1, 4).

Kızamıkçık salgınından sonra, hastalığa karşı çoğu kişide hayat boyu koruma gelişir. Bununla birlikte, bu korumadan sorumlu tutulan faktörler tam olarak anlaşılammıştır. Kızamıkçık virüsüne karşı antikörelarin geliştiğı bilinmesine rağmen bu antikörelarin zamanla önemli derecede azalmasının nedeni belli değildir. Kızamıkçık virüsüne karşı hücre sel immünite in vitro yöntemlerle saptanabilir. Yine de kızamıkçık virüsüne karşı spesifik immünitenin varlığına rağmen kızamıkçık virüsü ile reenfeksiyon meydana gelebilir. Reenfeksiyonların büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Reenfeksiyonlarda virüs muhtemelen üst solunum kanalında lokal olarak çoğalır fakat viremi gelişimi çok nadirdir. Burada viremi gelişmeden önce konakçının immün yanıtı devreye girerek virüsü eradike eder. Bununla birlikte ara sıra, artrit ve döküntü gibi vireminin belirleyici semptomları olan ve tabii kızamıkçıktan yıllar sonra meydana gelen kızamıkçık reenfeksiyonları da bildirilmiştir. Kızamıkçık aşısının uygulamasından aylar ya

da yıllar sonra kızamıkçık reenfeksiyonu gelişebildiği bildirilmektedir. Bazı araştırmacılar tarafından daha önce kızamıkçık aşısı olan ve bir epidemisi sırasında kızamıkçığa maruz kalan kişilerin %80'inde reenfeksiyon bildirilmiştir. Bu reenfeksiyonların çoğunda hastalarda klinik olarak hastalık gelişmez ancak antikor titresinde bir artış saptanır. Bu durumlarda viremi oldukça nadirdir, yine de reenfeksiyonlarda kızamıkçık virüsü boğazdan izole edilebilir (3, 4, 23).

Aşılı kişilerde reenfeksiyon gelişimi, doğal olarak kızamıkçık geçirenlerden daha yaygındır ve reenfeksiyonlar, hemaglutinasyon inhibisyon antikor titresini 1/64 ya da daha az olan kişilerde gözlenir. Aşı ya da doğal immüniteli kişilerin antikorları arasında kalitatif olarak önemli bir farklılık olabileceği de ileri sürülmektedir (3, 4).

Virüs ile reenfeksiyon meydana gelebilmesine rağmen hemen daima asemptomatiktir ve IgG antikorlarının yükselmesiyle tespit edilebilirler (3).

Gebelik süresince meydana gelen kızamıkçık reenfeksiyonunda virüsün fetusa bulaşabilip bulaşamayacağı tartışma konusudur. Boue ve arkadaşları, bebekleri terme gelen gebelik süresince kızamıkçık reenfeksiyonunun subklinik olgularını bir grup kadında tespit etmişler ve bu kadınların bebeklerinin normal olduğunu gözlemlemişlerdir. Sonuçta gebelik süresince kızamıkçık reenfeksiyonuna ait 5 bildiri vardır, terme gelen bu infantlarda Konjenital kızamıkçığın semptomları gözlemlendi. Bu reenfeksiyonların çoğu tabii enfeksiyonlarından yıllar sonra ortaya çıkar. Bununla birlikte bir tanesi immünisasyondan birkaç yıl sonra ortaya çıktı (1, 4).

Özet olarak, gerek doğal enfeksiyonla gerekse kızamıkçık aşısı ile immün hale gelen kişilerin hastalıkla karşılaştıklarında yeniden enfekte olabilecekleri bildirilmektedir. Bununla birlikte bu enfeksiyon çoğunlukla asemptomatik ya da sadece serolojik yolla tespit edilebilmektedir. Reenfeksiyon olgularında çok nadir de olsa viremi meydana gelebileceği tespit edilmiştir. Bir toplumda immün bireylerin sayısı arttıkça kızamıkçık epidemilerinin önlenileceği ümit edilmektedir. Gebelik esnasında kızamıkçık reenfeksiyonuyla oluşabilecek fetopati riskinin önemsiz olduğu bildirilmiştir (1, 4, 17).

6. 2. 4. Patogenez

Kızamıkçığın inkubasyon periyodu 14-21 gün arasında olup, ortalama 18 gündür. Kızamıkta olduğu gibi kızamıkçıkla birlikte primer ve sekonder vireminin geliştiğine inanılmaktadır. Kızamıkçık virusu semptomların ortaya çıkmasından yaklaşık bir hafta kadar önce hastanın lökositlerinde tespit edilebilir. Virusa karşı gelişen antikorlar döküntü olarak gözükmekte ve başlangıçta hem IgG hem de IgM antikorları tespit edilebilmektedir. Yine kızamıkta gözleendiği gibi kızamıkçık döküntülerinin de konakçıda immünite geliştiğinde ortaya çıktığı ve bu andan itibaren virüsün kandan kaybolduğu bildirilmektedir. Bu yüzden döküntü immünolojik bir gösterge olarak kabul edilebilmektedir. Dolaşan immün kompleksler kızamıkçık süresince meydana gelmelerine rağmen, döküntünün gelişmesine katkıda bulunmamaktadırlar. Döküntülerden virüs izole edilebilmektedir (3, 4).

Virüs nazofarenksten bölgesel lenf bezlerine giderek, nazofarekte oluşan sekretuar IgA mukozal replikasyonu durdurabilmektedir. Inkubasyon döneminin ikinci haftasındaki viremi pasif veya aktif antikor oluşumuyla durdurulabilmektedir (1, 4).

Hamilelerde viremi gelişiminden önce plesanta enfekte olup, daha sonra fetal enfeksiyon gelişmektedir. Embriyolojik gelişme döneminde virusla enfekte hücrelerde mitoz bölünmenin inhibe olması, organogenezisin bozulmasıyla sonuçlanmaktadır. Bu inhibisyon sonucunda lens, kohlea ve nöronlar gibi organlarda daha fazla harabiyet meydana geldiği bildirilmektedir (4, 34).

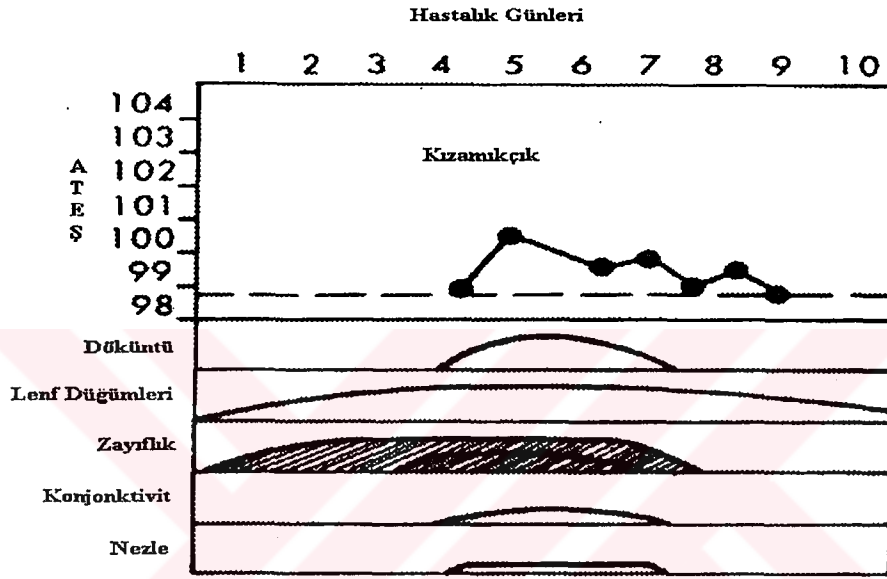
6. 2. 5. Klinik

Kızamıkçık hastalığında klinik belirtiler yaşa göre değişiklik göstermektedir. Geçirildiği yaş dönemine göre enfeksiyonun şiddeti ve komplikasyonların görülme sıklığı da değişmektedir. Postnatal geçirilen kızamıkçık enfeksiyonu genellikle zararsızdır ve diğer viral hastalıklara benzerdir. Çocuklarda yetişkinlere göre daha belirgin semptomlar gözlenmektedir. Geçirildiği döneme göre postnatal ve konjenital kızamıkçık olmak üzere iki farklı klinik gözlenmektedir (3, 4, 34).

a. Postnatal Kızamıkçık

1. Klinik

Kızamıkçık hastalığının inkübasyon süresi 14-21 gündür. Tipik semptomları Şekil 1'de verilmiştir. Enfeksiyonların %25-50'si asemptomatik olarak geçirilir ve retrospektif olarak tanımlanabilir (3).



Şekil 1: Postnatal kızamıkçıkta klinik bulgular.

Semptomatik hasta çocuklarda prodromal faz semptomları görülmez ancak yetişkinlerde birkaç gün süren halsizlik, ateş ve iştahsızlık gibi prodromal belirtiler gözlenir (4, 23).

Postnatal kızamıkçığın en önemli semptomu adenopatidir ve birkaç hafta sürebilir. Adenopati, döküntünün başlamasından 7 gün önce ortaya çıkar. Yaygın lenfadenopati vardır, fakat genellikle en çok etkilenen lenf düğümleri posterior auricular, posterior cervical ve suboccipital düğümlerdir. Nadiren splenomegali de meydana gelebilir. Döküntünün ilk gününde şişlik ve hassasiyet belirgindir. Bunu takiben bir iki gün içinde hassasiyet kaybolur, ancak adenopatiler birkaç hafta ya da daha fazla süre ile ele gelebilir.

Bu semptomlar kızamıkçık için spesifik olmayıp kızamık ve toxoplazma gibi diğer enfeksiyonlarda da bulunabilir (1, 3, 4, 23).

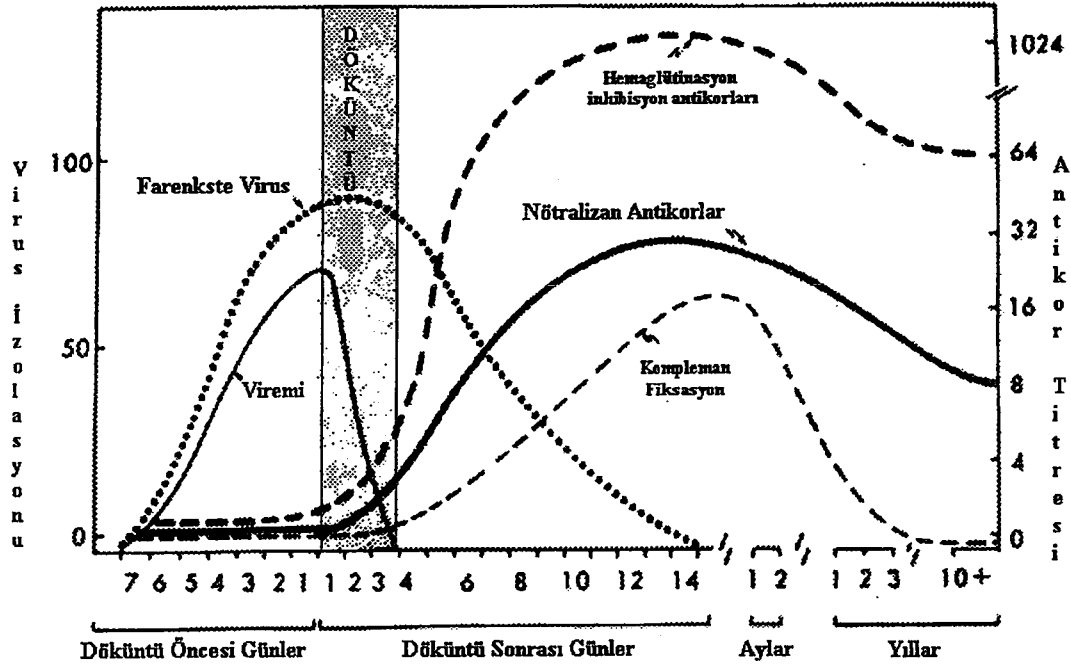
Hastalığın ilk belirtisi döküntünün görülmesidir. Kızamıkçık döküntüsü yüzden başlar ve vücudun alt bölgelerine doğru iner. Döküntüler makulopapüler görünümde olup birleşme eğilimi göstermezler. İkinci gün de döküntü yüzden kaybolmaya başlar ve gövdedeki lezyonlar kızıldakine benzer topluığne başı büyüklüğünde olur. Orta derecede bir kaşıntı görülebilir. Döküntünün 3. gününde kızarıklık kaybolabilir. Şiddetli döküntülerde bazen deskuamasyon gözlenebilirse de sık gözlenen bir bulgu değildir. Kızamıkçıkta yumuşak damakta petesial lezyonlardan meydana gelen enanitem (Forscheim noktaları) görülmektedir, fakat bu bulgu kızamıkta gözlenen koplük lekeleri gibi diagnostik değildir. Bu enanitem birçok hastada prodromol dönemde, bazen de döküntünün ilk gününde gözlenebilir. Döküntü çoğunlukla 3-5 gün sürer. Döküntünün ilk gününden itibaren semptomlar hızla azalır. Olgulara göre döküntünün süresi ve kapsadığı alan değişebilir. Bir kural olarak 3 gün süren döküntü 5 gün kalabilir veya 1 günden daha az bir sürede kaybolabilir. Bazı olgularda hiç döküntü gelişmeden kızamıkçık geçirilebilir (1, 4, 5, 6, 23).

Kızamıkçıklı çocuklarda vücut ısısı normal ya da hafifçe artmıştır. Ateş, olgularda genellikle ilk günlerde gözlenir ve nadiren döküntüden sonra bir gün daha devam eder (3).

2. Tanı

Kızamıkçık çoğunlukla spesifik semptomları olmayan orta şiddetli bir hastalıktır ve klinik olarak teşhis etmek zordur. Rutin laboratuvar çalışmaları tanı için yardımcı değildir. Çünkü laboratuvar da sadece lökopeni ve atipik lenfositler görülmektedir. Bu yüzden tanı için daha spesifik laboratuvar tanı yöntemlerine gereksinim vardır (4).

Boğazdan alınan sürüntüden, idrar ya da diğer vücut sekresyonlarından virusun izolasyonu, tanı için kullanılabilir. Bununla birlikte, bu teknik için uzun zaman gerekir, pratik değildir ve pahalıdır (4).



Şekil 2: Postnatal kızamıkçıkta virus izolasyonu ve antikor yanıtı

Kızamıkçığın laboratuvar tanısı çoğunlukla serolojik olarak yapılmaktadır. Şekil 2’de gösterildiği gibi kızamıkçık virüsü, döküntünün başlamasından 7 gün önce ve döküntünün ortaya çıkışından 14 gün sonra farenkste tespit edilebilir. Virüsü izole etmek için teknikler geliştikçe izolasyon işlemi de kolaylaşmıştır. Şekil 2’de gösterildiği gibi virus döküntünün ortaya çıkmasından sonra 5 gün içinde farenksten izole edilebilir. Kompleman fiksasyon (KF) ve hemaglutinasyon inhibisyon (HI) antikorları şekil 2’de gösterildiği gibi çoğunlukla döküntünün 3. gününde tespit edilebilir ve yaklaşık 1 ay sonra pik seviyelere ulaştığı gözlenir. KF antikorları kısa ömürlü olabilir ve enfeksiyondan bir yıl ya da daha uzun sürede tespit edilemeyecek kadar azalır. Nötralizan ve HI antikorları çoğunlukla ömür boyu kalır. Eğer akut ve konvalesan fazda serum serum örnekleri alınırsa serolojik tanı konulabilir. Akut faz serumu döküntünün ortaya çıkmasından sonra mümkün olduğu kadar erken, konvalesan faz serumu 2-4 hafta sonra alınmalıdır. İki dönem arasında kızamıkçık antikor titresinde dört kat ya da daha fazla bir artışın gözlenmesi, yeni bir enfeksiyonun göstergesi olarak bildirilmektedir (3)

Önceleri kızamıkçık antikor titrelerini tespit etmede kullanılan HAI, tercih edilen bir metottu. Ancak bu teknik benzer duyarlılıkta daha basit, daha doğru metotlara yerini bırakmıştır. Bu metotlar ELISA, pasif lateks aglutinasyon ve radial hemolizdir. Bu testlerin çoğu ya IgG ya da IgM antikorlarını ölçmek için kullanılabilir. Bir serum örneğinde spesifik kızamıkçık IgG'nin gösterilmesi kızamıkçığa karşı immüniteyi gösterirken, spesifik kızamıkçık IgM'nin gösterilmesiyle ya da aynı testte yapılan iki serum örneğinde kızamıkçık antikor titresinde 4 misli yada daha fazla bir artış akut kızamıkçık enfeksiyonunu gösterir. Pozitif kızamıkçık IgM antikor testleri sadece primer enfeksiyonu göstergesi değildir; aynı zamanda kızamıkçık virusu ile re-enfeksiyonunu da gösterir. Bu fenomen en azından kısmi olarak gebe kadınlarda yalancı-pozitif IgM-kızamıkçık ELISA testlerinin niçin oluştuğunu açıklayabilir. Bu serolojik testlerin çoğunun sonuçları dakika veya saatler içerisinde elde edilebilir (3, 4, 35).

3. Komplikasyonları

Çocukluk çağında kızamıkçığa bağlı komplikasyonlar nadirdir. Kızamıktaki gibi çok fazla sekonder bakteriyel enfeksiyonlar meydana gelmez. Bu komplikasyonlar özellikle epidemiler sırasında gözlenmiştir. En çok gözlenen komplikasyonlar, artrit, artralji, ensefalit, hepatit ve purpura'dır (3, 4, 5, 23).

Bunlar arasında da en sık gözlenen komplikasyon artrit olup genellikle döküntünün solmaya başladığı sıralarda bir veya iki eklemde ortaya çıkar ve bir iki haftada sekel bırakmadan iyileşir (3, 4, 6, 34).

Kızamıkçıklı kadınların 1/3'ünde artrit ve artralji bildirilmiştir. İlginç olan bu komplikasyonun çocuklarda ve erkeklerde daha az görülmesidir. Artrit döküntü görüldükten hemen sonra ya da döküntüyle beraber parmaklarda, bileklerde ve dizlerde görülür. Artrit oldukça yavaş geriler ve yaklaşık bir ay kadar bir zamanda iyileşir. Nadiren kronik artrit de gelişebilir. Kızamıkçık artritinin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Hem doğal enfeksiyon ya da aşılınmış kişilerde hem de rekürrent kızamıkçık olgularında gelişen artritlerde eklem effüzyonlarından kızamıkçık virusu izole edilmiştir (3, 4).

Kızamıkçık virusu kronik artritli hastaların perifer mononükleer kan hücrelerinden izole edilmiştir. İn-vitro insan sinovyal hücrelerinde kültürü yapılan geçici kızamıkçık

virus Enfeksiyonu da bildirilmiştir ki; kronik kızamıkçık artritinin patogeneğinde ilerlemeler sağlamıştır (4).

Nadiren kızamıkçığın bir komplikasyonu olarak trombositopenik ve nontrombositopenik purpura ortaya çıkabilir. Trombosit sayısındaki azalmaya ilaveten çoğunlukla kanama zamanında uzama ve kapiller fragilitede artma görülmektedir. Bazı araştırmalar kütanöz hemorajiler, epistaksis, diş eti kanaması, hematuri, intestinal kanama ve nadiren de serebral hemoraji gibi komplikasyonlarından bir ya da daha fazlasının klinikte ortaya çıktığını bildirmektedir. Kızamıkçığın diğer komplikasyonlarının aksine, hemorajik semptomları yetişkinlerden daha ziyade çocuklarda görülür. Bu komplikasyon trombositopeni ve vasküler dirence sekonder olarak gelişebilir ve muhtemelen immünolojik kaynaklıdır. Trombositopeni haftalarca, aylarca sürebilir ve eğer kanama beyin, böbrek ya da gözler gibi hayati organlarda meydana gelirse ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Olguların çoğunda iki hafta içinde semptomlar kaybolur ve trombosit sayısı normale gelir. Çocuklarda kızamıkçığın tek klinik görünümü olarak trombositopenik purpura da rapor edilmiştir (1,4, 5).

Ensefalit kızamıkçıkta oldukça nadir görülen bir komplikasyondur. İnsidansı 5000 olgudan birinde olur. Daha çok yetişkinlerde görülür ve %20-50 mortaliteye sahiptir. Klinik görünümü diğer postenfeksiyöz ensefalitlerdeki gibidir. genellikle iyileşme beklenir, fakat fetal olgular bildirilmiştir. Nörolojik bozukluklar nadiren meydana gelir, eğer hasta yaşarsa ve entellektüel fonksiyonlar genellikle etkilenmemiştir. Bununla birlikte EEG anormallikleri yaygındır ve persistandır (3, 4, 5).

Orta şiddetli hepatit kızamıkçığın yaygın olmayan bir komplikasyonu olarak bildirilmiştir (4).

4. Prognoz

Hemen daima çok iyidir. Kızamıkçık çocuklarda görülen enfeksiyon hastalıklarının en selim olanıdır. Ancak çok nadir görülen komplikasyonlarından olan ensefalit ve trombositopenik purpura prognozu değiştirebilir (3, 4).

5. İzolasyon

İzolasyon ve karantina hastalığın bulaşmasını önlemede faydalı değildir. Bununla birlikte hastane personeline kızamıkçık endemileri çok önemli bir sorundur. Bu durum sürekli tarama yaparak immün olmayanları immün hale getirmekle önlenabilir (3).

6. Tedavi

Kızamıkçık çoğu olguda asemptomatiktir; sekonder bakteriyel enfeksiyon meydana gelmedikçe tedavi semptomatiktir ve herhangi bir tedaviye gerek yoktur. Hatta çocukta ateş olsa bile yatak istirahati genellikle gerekli değildir. Baş ağrısı, halsizlik, lenf adenopatilerde ağrı gibi semptomlar asetaminofen ile kolayca kontrol edilebilmektedir. Ancak komplikasyonlarının tedavisi gerekmektedir. Kızamıkçığa bağlı artrit, aspirine çok iyi cevap verir ve kolayca kontrol altına alınabilir. Eğer ateş çok yüksekse veya ağırlık taşıyan eklemler etkilenmişse yatak istirahati tavsiye edilebilir. Ensefalitli hasta, kızamık ensefalitli bir hasta gibi çok yakından takip edilmelidir. Ağır trombositopenik purpura olgularında kortikosteroid tedavisi ve trombosit infüzyonları kullanılır. Adamantanamine hidroklorid (Amantadin)'in hücre kültürlerinde in vitro olarak kızamıkçık enfeksiyonunun erken döneminde etkili olabildiği bildirilmiştir (3, 4, 23).

b. Konjenital Kızamıkçık

Bir popülasyonda konjenital kızamıkçık insidansı konusunda veriler çok değişkendir. Çünkü bu oran o toplumdaki seronegatif bireylerin sayısına, toplumda virusun sirkülasyonuna ve son yıllarda kızamıkçık aşısının yaygın kullanılmasına bağlı olarak değişmektedir (4).

Kızamıkçık erken gebelikte fetus üzerine çok kötü etkileri olan bir hastalıktır. Fetusun ölümüne, erken doğuma ve konjenital defektlerin oluşmasına neden olur. Fetusta kızamıkçık virusunun etkileri enfeksiyon zamanına bağlıdır. Fetus ne kadar erken enfekte olursa hastalık o kadar şiddetli olur. Erken gebelikte fetus transplental olarak enfekte olduğunda sekel gelişme riski en yüksektir. Gebeliğin birinci trimesterinde primer kızamıkçık enfeksiyonuna yakalanan annenin fetusunun enfekte olma oranı %40-60'dır. Sonuç olarak bebek konjenital bir defektle doğar ya da spontan abortusla kaybedilebilir.

İkinci trimesterde bu oran azalır. Ancak hangi dönemde olursa olsun tüm organ sistemlerinin tutulabileceği bildirilmektedir (4, 5, 34).

Konjenital defekt Krugman (3)'a göre;

1- Gebeliğin ilk dört haftasında %30-50,

2- Gebeliğin 5-8. haftasında %25,

3- Gebeliğin 9-12. haftasında %8 olarak tespit edilmiştir.

1. Konjenital kızamıkçık klinik bulguları (34)

Tablo 5: Konjenital kızamıkçık klinik bulguları

Geçici ve gelişimsel	Kalıcı	Geç başlangıçlı
Sık:		
Hepatosplenomegali	IUGR	Psikomotor
retardasyon		
Konjuge hiperbilirubinemi	Büyüme geriliği	Davranış
bozuklukları		
Pupura	PDA	Hipotoni
Trombositopeni	Pulmoner stenoz	Diabetes
mellitus		
Blueberry muffin döküntüsü	Katarakt	Kronik geçici
rubelliform döküntü		
Adenopati	Mikroftalmi	
Kemiklerde radiolusens	Sensorinöral işitme kaybı	
Meningoensafelit	Küçük baş çevresi	
EEG bozuklukları		
Nadir:		
Prematurite	VSD	Otizm
Myokardit	ASD	Kronik
progresif panensefalit		
Bulanık kornea	Glokom	İnterstisyel
pnömoni		
Hepatit	Mikrosefali	Hiper-,
Hipotirodizm		
İntersitisyel pnömoni	İntrakranial kalsifikasyonlar	Tiroidit
Hemolitik anemi, lökopeni	Hipertansiyon, renal a stenozu	Precocious
puberte		

Hipogammaglobulinemi hormonu eksikliği Geniş ön fontanel Neovaskularizasyon İshal keratokonus	Timik hipoplazi Anormal diş morfolojisi	Büyüme Keratit,
--	--	----------------------------

Konjenital kızamıkçığın spesifik semptomları düşük doğum ağırlığı gibi geçici, sağırılık gibi sürekli ve miyopi gibi gelişimsel olarak sınıflandırılmaktadır. En yaygın belirtiler sağırılık(%87), katarakt veya glokom (%34), konjenital kalp hastalığı (%46) ve mental geriliktir (%39). Fetal hayatın 3 ayına kadar olan periyotta kızamıkçığın konjenital kalp hastalığı veya sağırılık gibi tek bir defekt oluşturma oranı %30-35'dir (3, 4, 23).

Prospektif çalışmalar konjenital kızamıkçık sendromunun statik bir hastalık olmadığını göstermektedir. Gebelik esnasında ve doğumda kızamıkçık olan annelerin normal olduğu düşünülen bazı çocukları okul çağına ulaştığında konjenital kızamıkçık semptomlarına sahip oldukları saptanmıştır (4).

Kardiak defektler: En sık görülen kardiyak lezyonlar Pulmoner arter stenozu, patent duktus arteriozus, atrial ve ventriküler septal defektlerdir. Konjenital kalp hastalığının klinik belirtisi doğumda ya da birkaç gün sonra ortaya çıkabilir. Myokardit görülebilir (3, 4, 23).

Göz defektleri: Konjenital kızamıkçıkta tek ya da çift taraflı katarakt çok sık görülür. Kataraktlar mikroftalmi ile ilişkili olarak inci beyazı nükleer lezyonlar olarak gözükürler. Kataraktlar doğumda muayenede görülemeyecek kadar küçük olabilirler. Gözden 15-20 cm uzakta tutulan +8 lens ile yapılan dikkatli bir oftalmoskopik muayenede erken katarakt tespit edilebilir. Retina etkilenmiş olabilir, lezyonlar değişik büyüklük ve lokalizasyonda siyah benekli, pigment birikimleri ile "tuz-biber retinit" görünümü sergilerler. Eğer lezyonlar makular alanı etkilemezse retinopati görmeyi etkilemez. Bu lezyonun varlığı konjenital kızamıkçığın klinik tanısında kıymetli bir bulgudur. Kızamıkçık glokomu daha az görülen bir lezyon olup klinik olarak herediter infantil glukomdan ayırt edilemez. Doğumda olabilir ya da neonatal periyotta ortaya çıkabilir. Kornea geniş ve bulanıktır. ön kamera derin ve göz içi basınç artmıştır. Glokom varlığında

acil cerrahi tedavi gereklidir. Bu nedenle glokomun geçici korneal bulanıklıktan ayırt edilmesi gereklidir (1, 3, 5, 23).

İşitme kaybı: Konjenital kızamıkçığın tek belirtisi sağırılık olabilir. Tek taraflı olabildiği gibi çoğunlukla çift taraflıdır. İşitme kaybı çok şiddetli ya da hafif olabilir. Kaybın derecesi ancak bir odimetrik muayene yapılarak tespit edilir. Şiddetli bilateral sağırılık sonucu olarak konuşma bozuklukları ortaya çıkar (3, 5, 23).

Merkezi sinir sisteminin etkilenmesi: Psiko-motor gerilik konjenital kızamıkçığın sık görülen bir belirtisidir. MSS ağır olgularda kronik enfeksiyon bölgesidir. Kızamıkçık BOS'ta protein konsantrasyonu yüksek ve plesitozisle karakterize bir enfeksiyon meydana getirir. Kızamıkçık virüsü BOS'ta doğumdan sonra 1 yıla kadar tespit edilebilir. Mikrosefali çok bilinen bir bulgusudur. CSN'nin etkilendiğini gösteren en önemli belirti orta veya ağır mental geriliktir. Davranış bozuklukları ve minimal serebral disfonksiyonda sıklıkla görülür. Ağır spastik dipleji ve otizm daha az gözlenmektedir. Diğer bulgular arasında BOS'da kızamıkçık antikor seviyesinde artış, yüksek BOS protein ve gamaglobulin seviyesi, beyinde histopatolojik değişiklikler ve beyin dokusundan kızamıkçık virusunun izolasyonu sayılmaktadır. Subakut sklerozan panensefalit (SSPE) ile giden ilerleyici ensefalopati, konjenital kızamıkçıklı çocuklarda da gözlemlenmiştir (1, 3, 5).

Çocukluğun ileri dönemlerinde ortaya çıkan diabetes mellitus konjenital kızamıkçıklı çocuklarda daha fazla görülmekte olup, insülin bağımlı diyabetin diğer formlarına benzer genetik ve immünolojik özelliklerine sahip olduğu görülmüştür. İnsülin bağımlı diyabet, 1942'deki epidemide Konjenital kızamıkçıktan sağ kalan yetişkinlerin %40'ında görülmüştür (4, 5).

Pankreas hücreleri ve sitotoksik yüzey antikorlarına karşı antikorlar ve serum glikoz anormallikleri hastaların %80'inde tespit edilmiştir. Ayrıca, konjenital kızamıkçıklı hastaların otopsilerinde pankreastan virüsün izole edildiği bildirilmiştir (4).

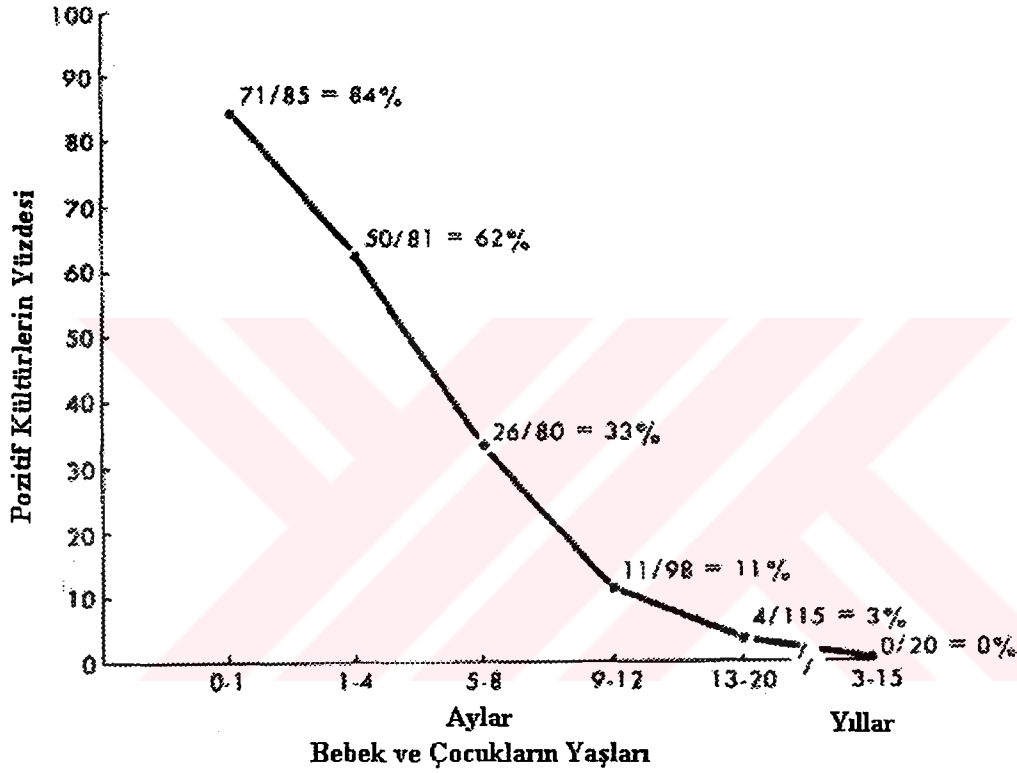
2. Tanı

Konjenital kızamıkçık enfeksiyonundan:

1-Gebeliğin ilk trimesterinde muhtemel kızamıkçık hikayesi ya da kızamıkçığa maruz kalma (3),

2-Tablo 5'deki Konjenital kızamıkçığın belirtilerinden biri ya da daha fazlasının varlığında şüphelenilir. Ancak tanının doğrulanması virusun izole edilmesine veya immünolojik işlemlere bağlıdır (3).

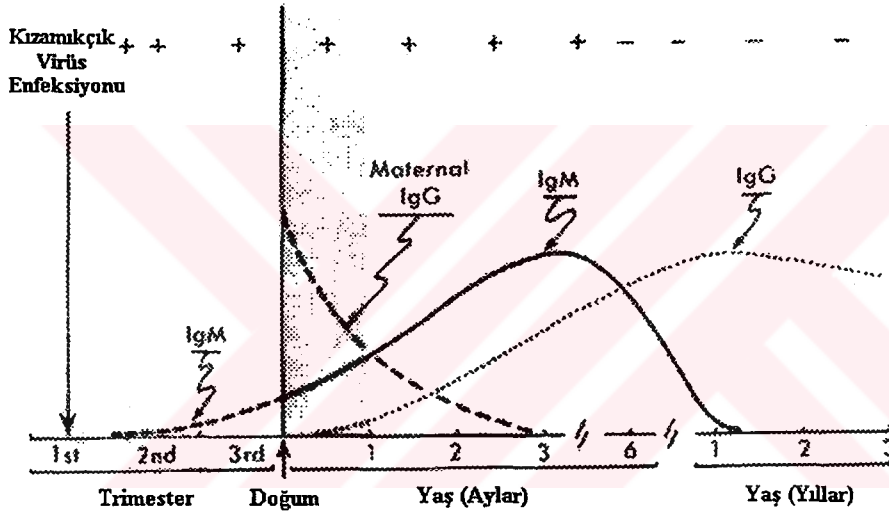
Virusun izolasyonu



Şekil 3:Konjenital kızamıkçıklı bebek ve çocuklardan virusun izolasyonu

Kızamıkçık virüs kültürü farenks sekresyonları, idrar, BOS gibi vücut sıvılarından ve her dokudan yapılabilir. Konjenital kızamıkçıklı infantlar haftalar ya da aylarca enfekte kalabilirler. Şekil 3'te görüldüğü gibi, virüs atılımının insidensi artan yaşla azalır. Bir yaşına doğru normal serum IG'lerine sahip olduklarından vücutlarında virüsü uzun süre tutamazlar. Bununla birlikte, şiddetli disgamaglobulinemili infantlar daha uzun bir süre virüsü yayabilirler (3, 18).

Şekil 4'te de görüldüğü gibi, neonatal periyotta konjenital kızamıkçığın serolojik tanısı için kızamıkçık virüsü antikorlarının hem infant hem de maternal serumunda ölçülmesi gereklidir. Eğer yeni doğan bir infantın serumunda kızamıkçık IgM tespit edilirse, bu transplasental kızamıkçık enfeksiyonunun geliştiğini gösterir. Transplasental geçmiş IgG antikorları 3-4 ayda kaybolurken, birinci yılın sonunda aktif kazanılmış IgG antikorları belirlemektedir. Konjenital kızamıkçık enfeksiyonu 12. haftada kordosentezis ile biyopsi yapılarak kızamıkçık antijeninin monoklonal antikorlar ile gösterilmesiyle ve in situ hibridizasyon ile kızamıkçık virüs RNA'nın tespiti ile tanı konabilir. Konjenital kızamıkçık fetal kandaki spesifik IgM'nin varlığı ile de teşhis edilebilir, ancak bu gebeliğin 12. haftasına kadar oluşmayabilir (3, 4, 32).



Şekil 4: Konjenital kızamıkçıkta virus izolasyonu ve antikor yanıtı.

3. Ayırıcı tanı

Hastalığın makulo papüller döküntüsü kızıl, orta şiddetli kızamık, enfeksiyöz mononükleoz, toxoplazmozis, eritema infeksiyöz ve bazı enteroviral enfeksiyonlar gibi enfeksiyonlarla karıştırılabilir (3, 4).

Trombositopenik purpura, sarılık, hepatosplanomegali ve kemik lezyonları sitomegalovirus enfeksiyonu, konjenital toksoplazma ve konjenital sifilizde de görülür. Herpes simplex virüs enfeksiyonunda, kemik lezyonları ve veziküler deri döküntüleri hariç aynı belirtiler gözlenir. Ayırıcı tanıya hikayede annede gebelik sırasında kızamıkçık olması muayenede katarakt, glokom patent duktus arteriosus varlığı gibi bulgularla gidilmelidir. Ancak tanı spesifik laboratuvar testleriyle doğrulanmalıdır (3, 32).

4. Prognoz

Neonatal trombositopenik purpuranın prognozu kötüdür. Mortalite oranı hayatın ilk yılında %35'in üstündedir. Ölüm nedeni genellikle sepsis ve konjestif kalp yetmezliğindedir. Purpura görülmeyen olgularda mortalite oranı yaklaşık %10'dur. Ölümler çoğunlukla hayatın ilk 6 ayı esnasında meydana gelir. Prognoz, minör defektli çocuklarda mükemmeldir. Prognoz üç gruba bölünebilir; yaklaşık 1/3'ü normale yakın, %3'ü hafif ya da orta şiddette, kalanlar ise çok ağır ve bakıma muhtaçtırlar. Konjenital kızamıkçık sendromlu hastalar özellikle yetişkin dönemde özel eğitim okullarından ayrıldıktan sonra sosyal hayata uyum sağlayamazlar Bu nedenlerden dolayı. İntihar girişimleri oldukça fazladır (3, 4, 32).

5. İzolasyon

İzolasyon işlemlerinin primer hedefi seronegatif gebe kadınlara kızamıkçık enfeksiyonunun bulaşmasını engellemektir. Konjenital kızamıkçıklı infantlar doğumdan sonra birkaç hafta veya daha fazla süreyle virüsü yayabilir. Kızamıkçığın taşınmasında direkt temasa ihtiyaç vardır. Hava yolu ile enfeksiyon risk oranı bilinmemektedir. Bundan dolayı potansiyel seronegatif gebe kadınlar bu infantlarla yakın temastan korunmalıdır (3).

Hastanelerde izolasyon: Konjenital kızamıkçık olduğundan şüphelenilen infantlar izolasyon ünitesi olarak düzenlenen ayrı bir odada tutulmalıdır. Bu bölgede istihdam edilecek personel, çocuk doğurma potansiyeli ve immün durumuna göre seçilmelidir. Eğer uygun laboratuvar tekniği yeterliyse, bu personelde kızamıkçık antikor seropozitifliği araştırılmalıdır. İnfant taburcu olana kadar izolasyona devam edilmelidir (3, 18).

Evlerde İzolasyon: Anne, baba ve kardeşler için özel bir tedbir gerekmez. Potansiyel seronegatif bayan ziyaretçilerle bulaşıcı periyot esnasında fiziksel temas

sağlanmamalıdır. Kızamıkçık virusunun izolasyonu için laboratuvar imkanı varsa, infant negatif kültür elde edilene kadar bulaşıcı kabul edilmelidir. Virüs atılımını, bazı infantlarda 1 aylık olduğunda kaybolabilir. Diğer taraftan az sayıdaki infantta bu bir yıl ya da daha fazla sürebilir. Genelde enfeksiyonun şiddeti ve virüs atılımının süresi arasında korelasyon vardır. Ağır şekilde enfekte olan infantlar virüsü hafif şekilde enfekte olanlara göre daha uzun süre atarlar (3).

6. Tedavi

Daha önceleri enfeksiyona maruz kalan seronegatif gebe kadınlarda kızamıkçığın önlenmesi veya modifikasyonu için immünglobulin (IG) tavsiye edilmekteydi. Bununla birlikte IG'lerin semptomları baskılayabilmesine rağmen viremiyi yeteri kadar önleyemediği tespit edilmiştir. Bu yüzden kızamıkçık profilaksisi için IG kullanım endikasyonu tektir. Gebe seronegatif bir kadın kızamıkçığa yakalandığında abortu reddederse ve kızamıkçık gelişirse kullanılabilir. Konjenital kızamıkçıklı bir çocuğun amantadinle tedavisi başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Amantadin kullanımı gebe kadınlarda önerilmez. İnterferon ve isoprinosinle kısmen başarı elde edilmiştir (3, 4, 5, 23, 34).

6. 3. Kızamıkçık immünizasyonu

Kızamıkçık virüsü 1966 yılında attenue edilmiş, 1969 yılında canlı attenue aşı için lisans alınmıştır. Aşının kullanılma nedeni postnatal kızamıkçığı kontrol ederek konjenital kızamıkçığı önlemektir (4).

Amerika'da immünizasyon programı, genç çocuklarda kızamıkçığın bulaşmasını azaltmış ve büyük kızamıkçık epidemilerini önlemiştir. Geçtiğimiz 30 yıl içinde büyük kızamıkçık epidemileri meydana gelmemiştir. Güney Kalifornia'da 1990 yılında küçük bir epidemi meydana geldiği ve konjenital kızamıkçıklı 21 infant tespit edildiği bildirilmiştir. Bunların annelerinin %55'den fazlasının evlilik ya da postpartum döneminde aşılama fırsatını kaçırdıkları saptanmıştır. Bu konjenital kızamıkçık olgularının yarısından çoğunun ise aşılama fırsatını kaçırmış olmalarına rağmen hastalığa yakalanmadıkları gözlenmiştir (4, 19, 21,22).

Postnatal kızamıkçığın insidensi 1988'de bütün zamanlara göre en fazla düşme göstermesine rağmen 1991'de 3 misli arttığı bildirilmiştir. Yine de aşılama öncesi döneme

göre karşılaştırıldığında kızamıkçık olgularındaki %98 oranında azalma olduğu bildirilmektedir. Olgulardaki gözlenen artışın aşılama yetersizliğinden çok immünizasyon yetersizliğinden kaynaklandığı bildirilmektedir. 1991'den beri aşı dağıtımındaki gelişmelerle ABD'deki kızamıkçığın insidensi yeniden büyük düşüş göstermiştir. Bununla birlikte doğurganlık yaşındaki kadınlarda kızamıkçık immünitesinin insidensinde çok az değişiklik olduğu bildirilmektedir. Aşılanan seronegatif bireyler kızamıkçığa karşı kendilerini koruyup aynı zamanda virusun yayılmasına engel oldukları tespit edilmiştir. Puberte sonrası aşılama bireylerde kızamıkçık ile oluşan fetal hasar da önlenmektedir. Kolej ve toplu çalışma yerleri gibi yüksek riskli populasyon gruplarında aşılama adolesanlar ve yetişkinler kızamıkçığa karşı korunurlar ve epidemiyi azaltmaktadırlar. Bu yüzden doğurganlık yaşındaki kadınların, hastane çalışanlarının ve infantların immün hale getirilmesi zorunlu hale getirilmesi önerilmektedir. Konjenital kızamıkçıklı infantlarda yüksek titreli nötralize edici antikorlar gelişmiştir ve yıllarca koruyucu düzeyde kalabilmektedir. Bununla birlikte, bu çocukların daha sonra antikorlarını kaybettikleri ve bu kişilerde ileri yıllarda re-enfeksiyon gelişebileceği tespit edilmiştir (4, 19, 21, 22).

Pasif immünizasyon

İmmün serum globulin (ISG)

ISG hazırlanmasında kullanılan donörlerin bir çoğunu erişkin kızamıkçık geçiren kişiler oluşturmaktadır. Bu nedenle ISG'de HI titresi ile yaklaşık 1/2560 titrede kızamıkçık antikoruna bulunur. ISG'nin 20-30 ml gibi yüksek dozlarda verildiğinde hamile kadınlarda hastalığın semptomlarını ve viremiyi önleyebileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte Ig'lerin semptomları baskılayabilmesine rağmen viremiyi yeteri kadar önleyemediği tespit edilmiştir. ISG'nin etkisi ve etkisizliği yönünde bir çok çalışma vardır. Ancak pasif immünizasyon için tam bir etkinliği olmadığı kesindir. Kızamıkçığa maruz kaldıktan sonra verilen immünglobulin (IG) kişide enfeksiyon ya da viremiyi önlemediği gibi güvenilirliği olmayan rahatlık duygusu meydana getirecektir. Erken gebelikte kızamıkçığın bulaşması durumunda profilaksi için rutin Ig'nin kullanımı tavsiye edilmez. Enfeksiyondan sonra IG verilen kadınlardan da Konjenital kızamıkçıklı infantlar doğmuştur. ISG için halen tek endikasyon kızamıkçığa maruz kalan ve abortusu kabul etmeyen hamile kadınlardır. Temasdan 1 hafta veya daha az süre geçmişse 20 ml gibi büyük volümlerde ISG intramüsküler olarak verilebilir. Başlangıçta serum örneği alınarak üç-dört hafta sonra IgM

antikoru ve IgG titrelerinde yükselme olup olmadığına bakılmalıdır. Döküntünün olmaması vireminin veya fetal enfeksiyonun önlendiğini göstermez. Piyasadaki yeni immünglobulinlerin kızamıkçığın önlenmesindeki yeri tam olarak bilinmemektedir (3, 4, 5, 19).

Aktif immünizasyon

Kızamıkçık virusunun hücre kültüründe izolasyonundan sonra bir çok aşı suşu geliştirilmiştir. 1979'dan beri RA 27/3 aşısı A.B.D.' deki tek lisanslı aşıdır. Avrupa'da halen tavşan böbrek hücre kültürlerinden pasajlanarak üretilen Cendehill aşısı da bulunmaktadır. Bu suş (RA 27/3) Japonya dışında, ülkemiz de dahil olmak üzere en yaygın uygulanan aşı suşudur. Nedeni, bu suşun immünojenitesinin stabil reenfeksiyon oranının düşük olması ve yan etkilerin az görülmesidir. RA 27/3 aşısı humoral IgA gibi salgıların üretimini de uyarır (3, 4, 15,19).

RA 27/3 suşu, 1965'te kızamıkçık ile enfekte bir fetustan elde edilmiştir. Kültür sıvısı WI-38 hücrelerine pasajlanmış ve 37 °C'de inkübasyondan sonra 8 pasaj daha uygulanmıştır. Aynı ısıda 7 pasaj daha yapılmış ve gönüllülerde virusun attenüe olduğu gösterilmiştir. Suşun patojenitesini azaltmak için 10 pasaj daha uygulanmıştır. Hızlı attenüasyon soğuk adaptasyonun kullanımına, yüksek immünojenite ise pasaj sayısının azlığına bağlanabilir. Kızamıkçık aşısının piyasaya girmesinden sonra klinik kızamıkçık olgularının sayısında belirgin bir azalma görülmüştür. Bugün mevcut aşılar uygun bir şekilde uygulandığında yaklaşık %95 oranında serokonversiyon meydana getirmektedir. Antikor titreleri aşılama sonrası doğal hastalıktan sonrakinden daha düşük olduğu için, antikor titrelerinin klinik kızamıkçığı önlemek için, aşılama sonrası yeterince yüksek kalıp kalamayacağı bilinmemektedir (3, 19).

6. 4. Aşı endikasyonları

Aşı ile infantlarda immünizasyon ve kazanılmış immünitenin oluşturulması hedeflenir. Ancak asıl amaç ulaşılabilen her kişinin aşılansdır. ABD'de aşı 15 aylıkken kızamık-kabakulak-kızamıkçık (MMR) olarak yapılmaktadır. Ancak ülkemizde rutin aşılama programında yer almayan bu aşı, sadece doktor önerisi ile kısıtlı sayıda kişiye uygulanabilmektedir. Konjenital kızamıkçık sendromu, aşılama sonrası tüm infantlarda 30-40 yılda, okul çağındaki tüm kızların aşılansması ile 10-20 yılda, erişkin kadınların aşılansması

ile tamamen önlenemez. Yüzde 100 aşılama mümkün olmadığı sürece, kızamıkçığın eradikasyonu da mümkün değildir (3, 19).

Konjenital kızamıkçık sendromunun önlenmesi için en etkili ve direkt yol doğurganlık çağındaki tüm kadınların aşılmasıdır. Önerilen yaklaşım serolojik testlerden sonra uygun bir kontraseptif yöntem uygulanırken aşının yapılmasıdır. Askeri birlik ve kolej öğrencilerine de rutin aşılama önerilmektedir. Hastane personelinin virüsü hamile kadınlara bulaştırma riski daha yüksektir. Bu nedenle tüm personel aşılanmalıdır (3, 4, 19).

Temas sonrası aşılamanın kızamıkçığı önlediğine dair bilgi yoktur. Ancak amaç, daha önce belirtildiği gibi risk altındaki toplumun her fırsatta immünizasyonu olduğundan, risk varsa aşılama önerilir. Kızamıkçık virüsü alan bireylerin aşılanmasının zararlı olacağına dair kanıt olmadığından riskli kişilere aşılama önerilmektedir (3, 19).

6. 5. Kontrendikasyonları

Yüksek ateşli ve immün suprese kişilere aşı yapılmaması gerektiği bildirilmiştir. Aşılama ile oluşan yan etkilerde farklılık bildirilmemiş, ancak ateşli dönem geçinceye ve immün supresif tedavinin bitiminden sonra 3 ay geçene kadar aşılamanın ertelenmesi önerilmektedir. Konjenital immün yetmezliği olanların aile üyelerine MMR aşısı yapılması önerilir. Kısa süreli steroid tedavisinin kontrendikasyon oluşturmayacağı da bildirilmiştir (19).

Neomisine karşı anafilaksi geliştirilmiş kişilere aşı yapılması önerilmemiştir. Monovalan RA 27/3 aşısı insan diploid hücrelerinde üretilir ancak MMR'deki diğer suşlar avian dokularda elde edildiği için, kombine aşının yumurta allerjisi olanlara uygulanmasında anafilaksi yönünden dikkat edilmelidir (19).

İmmünglobulin verilmesinden iki hafta öncesinden 3 ay sonrasına kadar aşı yapılmaması önerilmektedir. Anti-Rh immünglobulinin aşı ile etkileşiminin olmadığı, ancak anti-Rh IG yapıldıktan sonra aşılanan kadınlarda 6 hafta sonra antikor titresine bakılması gerektiği bildirilmiştir (19).

Aşının hamilelikte kontrendike olduğu, aşılardan sonra en az 3 ay hamile kalınmaması önerilmektedir (19).

6. 6. Aşılama yaşı

12 aylık ya da daha büyük olan bireylerin eğer immün değillerse aşılınmaları gerektiği bildirilmiştir. Daha küçük infantlar aşılınmamalıdır, çünkü varolan maternal serokonversiyon ile etkileşime girebilir. Bütün çocuklar, adolesanlar ve yetişkinler, özellikle kızların seronegatif oldukları kabul edilir ve kontrendikasyon yoksa aşılınmalıdır. Bütün aşılınmalar kaydedilmelidir. ABD’de seronegatif gebe kadınları kızamıkçık enfeksiyonuna maruz kalmayı en aza indirmek için prepubertal çocukları aşılama, en önemli hedef olarak belirlenmiştir. Son zamanlarda gebe olmayan doğurganlık yaşındaki kızamıkçığa duyarlı kadınların immün hale getirilmesi üzerine aşılama çalışmaları yapılmıştır. Bu, çoğunlukla infantın doğumundan hemen sonra yapılır. böylece aşılınmış anneler infantları için tehlike oluşturmazlar. Bazı ülkelerde ise kızlar puberteye yaklaştıklarında kızamıkçığa karşı aşılınmaktadır. Ekonomik nedenlerden dolayı yaygın aşılama Avrupa ülkelerinde de yapılmamaktadır. Örneğin İngiltere’de yalnız kız çocuklarına, çocuk sahibi olma yaşından önce (10-14 yaşları arasında) aşı uygulanmaktadır. Bazı araştırmacılar aşı hikayesi olmayan kadınlarda serolojiye bakmadan aşı yapılabileceğini bildirmektedirler. Aşılama rutin jinekolojik kontrollerde, evlilik öncesi taramalarda, iş başlangıcında veya herhangi bir doktor muayenesinde, üç aylık bir kontrasepsiyon sağlanacaksa yapılabilir. Doğal enfeksiyon sonrası ELISA titreleri “cutoff” değerinin hemen üzerinde olanlar veya HI titresi $\geq 18/8$ olan kadınlar bağışık kabul edilmektedir. Ancak aşı sonrası oluşan antikörler için bu değerler tam olarak bilinmemektedir. Aşıya bağlı yan etkilerin seropozitif kadınlarda daha fazla görüldüğü bildirilmektedir. Yetişkin immünizasyonundan sonra reimmünizasyon önerilmemektedir (3, 19, 20, 34).

Doğurganlık yaştaki kadınların aşılınması

Çocuk doğurma yaşındaki kadınlar arasında kızamıkçığın meydana gelmesi nedeniyle seronegatif adolesanların, doğurganlık yaştaki bayanların aşılınması gereklidir. Bununla birlikte fetopati riski nedeniyle doğurganlık yaşındaki bayanların aşılınması önerilmektedir. Ancak bunların gebe olmamaları ve aşılınmadan sonra da gebe kalmamaları gerekmektedir. Bu yaş grubundakileri kızamıkçığa karşı korumanın öneminden dolayı kızamıkçık immünizasyon programında şunlara dikkat edilmesi gerektiği bildirilmektedir (3, 20, 34):

- a- Kadının gebe olup olmadığını sorulmalı,
- b- Kadın gebe ise aşılama programına alınmamalı,
- c- Aşılama sonrası 3 ay esnasında gebe kalmamaları gerektiği ve önemi açıklanmalı,
- d- Gebe kalırsa fetusun karşılaşacağı riskler anlatılmalıdır.

Eğer gebe bir kadın aşılanırsa ya da aşılanmadan sonra 3 ay içinde gebe kalırsa fetusu ile ilgili olarak doktoruyla görüşmeli, ancak gebelik esnasında aşılanma yapılmışsa gebeliği sonlandırmak gerekmemektedir. Teorik olarak aşı sonrası fetal enfeksiyon için risk oranı %1.4 olarak tespit edilmiştir (3, 19).

6. 7. Fetus Üzerine Kızamıkçık Aşısının Etkileri

1987'nin sonuna kadar aşılanan 812 kadının bebeklerini doğurdıkları ve Konjenital kızamıkçık sendromu görülmediği saptanmıştır. İmmünizasyondan sonra gözlemlenen Konjenital kızamıkçık riskinin "sıfır" olduğu, bununla birlikte teorik risk oranı, %2 olarak belirtilmiştir. Aşı tipi virüsün plasentayı geçebileceği bildirilmiş, kızamıkçık virüsü gebe kadının aşılanmasından sonra yapılan teropötik abortun incelenmesi sırasında fetal dokuda ve decidual dokudan izole edilmiştir. Kızamıkçık virüsü gebelikten 7 hafta önce kızamıkçık aşısı yapılan bir kadının fetusundan da izole edildiğinden kadınların kızamıkçık aşısı olduktan 3 ay geçene kadar hamile kalmamaları tavsiye edilmektedir. Gebe olan kadınların da aşılanması tavsiye edilmemektedir (4, 19).

6. 8. Aşının taşınması ve depolanması

Depolanma esnasında, kullanımdan önce kızamıkçık aşısının 2-8°C'de ya da daha soğuk derecelerde tutulması gerekmektedir. Virüs inaktive olabileceğinden direkt gün ışığından korunmalı, 8 saat içinde kullanılmayan, sıcakta kalan aşı atılmalıdır. Aşı 10°C ya da daha soğuk derecede veya kuru buzda taşınabilmektedir (3, 19).

6. 9. Doz ve veriliş yolu

Aşının subkutan dozu 1000 plak yapıcı ünedir (PFU). Aşının 3 PFU'den az dozlarda bile immünojenik olduğu gösterilmiştir (19).

İntranazal olarak verildiğinde de immünojenik, subkutan ile de aynı oranda humoral antikor yapımı gözlenir, ancak intranazal yolla sekretuvar IgA oluşumunun daha fazla olduğu bildirilmiştir. İntranazal aşılama için 10.000 PFU'ye ihtiyaç olup, özellikle çocuklarda düşük dozlarda mekanik nedenlere bağlı başarısız sonuçlar elde edilmesi nedeniyle, bugün için tek rutin uygulamanın, subkutan uygulama yolu olduğu bildirilmiştir (19).

6. 10. Aşının Komplikasyonları

Kızamıkçık aşısının viremi ve buna bağlı olarak ateş, adenopati, artrit artralji ve polinöropati gibi bazı komplikasyonlar meydana getirebileceği tespit edilmiştir. Komplikasyonların yetişkinlerde çocuklardan daha fazla görüldüğü ve en çok 25 yaş üzerindeki kadınlarda ortaya çıktığı bildirilmiştir. Çocuklarda ve yetişkinlerde komplikasyonların görülme sıklığının doğal kızamıkçıkta daha az olduğu tespit edilmiştir (4, 15, 19).

Aşılamanın en önemli yan etkisinin artrit olduğunun bildirilmesine rağmen nöropati gibi komplikasyonları da vardır. Diz ve parmaklar sıklıkla tutulduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada %5 kadında tekrarlayan artropati bildirilmiştir. Bu oranın doğal enfeksiyonlarda ise %30 olduğu tespit edilmiştir. Artritli çocuklarda kızamıkçık spesifik hücrel immünitinin baskılandığı ve dolaşımda kızamıkçık antikoruna içeren immün komplekslerin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (31, 15, 19).

1991 yılında Amerikan Tıp Enstitüsü, RA 27/3 kızamıkçık aşısı uygulanmasından sonra meydana gelen kronik artrit olgularını takip etmiş ve bu olguların nadir meydana gelebileceği sonucuna varmıştır. Duyarlı yetişkinlerde artralji ve geçici artrit çocuklardan daha sık görülebileceği ve yine postpubertal duyarlı kızlarda, duyarlı erkeklerden daha fazla meydana gelebileceği bildirilmiştir. 27/3 aşısı ile aşılanan çocuklarda artralji ve artrit nadir olarak görülmesine rağmen, duyarlı postpubertal bayanların %25'inde tespit edilmiştir. Yetişkin bireylerde kronik ya da rekurrent artraljinin nadiren geliştiği bildirilmiştir. Bir grup araştırmacı yetişkin bayanlarda kronik eklem semptom ve belirtilerinin sıklığının %5-11 kadar olabileceğini bildirmişlerdir (4, 15, 19).

Kollarda ve bacaklarda, ağrı ya da parestezi gibi geçici periferik nöropati şikayetlerinin aşılamadan 1-3 hafta sonra başlayacağı, 1 gün-3 hafta kadar kalabileceği ve

nadiren nüksedebileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, diğer ülkelerden elde edilen bilgiler, RA27/3'ün bu tür semptomlara nadiren neden olabileceğini ortaya koymuşlardır. Polinöropati gibi semptomların HPV-77, DEV-HPV-77/DK ve Cendhill aşılarını uygulamayı takiben de görülebileceği bildirilmiştir. Nöropati kollarda parestezi, ve ağrı veya diz ağrısı ve çömelme pozisyonunda kalma şeklinde görülmektedir. Diz ağrısı ve çömelip kalma tekrarlayabilmekte, Karpal tunnel sendromu ve Horner sendromu da görülebilmektedir. Polinöropatisi olan çocuklarda sinir iletim hızlarında bozulma da gösterilmiştir. İki olguda optik nörit, iki olguda transvers miyelit, üç olguda diffüz miyelit, iki olguda fasiyel parezi, iki olguda ise Guillain-Barre sendromu bildirilmiştir. Karşılaştırmalı çalışmalarda doğal enfeksiyonlarda kronik eklem şikayetlerinin sıklığı aşılardan daha yüksek bulunmuştur. Aşılardan sonra meydana gelen eklem anormalliklerinin mekanizması açıklanamamıştır. Eklem bozulması çok nadir olarak bildirilmiştir (3, 4, 19).

Diğer yan etkiler

Aşılardan döküntü, lenfadenopati, ateş, boğaz ve baş ağrısı ile birlikte kızamıkçık bulguları görülebilmektedir. İnfantlarda bu yan etkiler hemen hiç görülmemiş, ancak yetişkin kadınların yaklaşık %50'inde görüldüğü bildirilmiştir. Trombositopeni de aşılardan sonra görülebilen nadir bir komplikasyondur. Kızamıkçık aşılarının sellüler immüniteyi, ppd testini, Candida ve fitohemaglutininlere karşı hücrel immüniteyi de içine alacak şekilde kısa sürede baskıladığı ve baskılayıcı T hücrelerini arttırdığı gösterilmiştir (3, 4, 19).

6. 11. Bazı canlı virüs aşılarının simultane uygulanması

Kızamıkçık aşısı kızamık antijeninin dahil olduğu bir kombinasyonun bir parçası olduğundan kombine aşı genellikle kızamık serokonversiyonunu maksimum yapmak için 15 aylık ya da daha büyük yaştaki çocuklara yapılmaktadır. MMR'nin ikinci dozu okula girişte tavsiye edilir. MMR ile ilk aşılama, okul öncesi yaşta kızamık bulaşıklığı yüksek riskli bölgelerde yaşayan çocuklara 12 aylıkken yapılmaktadır. Bu programın tüm ülkede uygulanması tavsiye edilmektedir. Eğer monovalent kızamık aşısı yoksa MMR'nin çocuklara ilk doğum gününde uygulanması önerilmektedir. Genelde çok yaygın kullanılan canlı ve inaktive aşılardan simultane uygulanması antikor cevabını uyarmadığı ya da yan tesir oranını artırdığı bildirilmektedir. MMR aşısının uygulanması, farklı bölge veya farklı

zamanlarda ayrı kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşılarının benzer sonuçlarını verdiği tespit edilmiştir. Difteri-tetanoz-pertussis aşısı (DTP), Haemophilus influenzae b konjugat aşısı (HbCV), oral poliovaccine (OPV) ya da inaktif polio aşısı (IPV) ya simultane farklı bölgelerde ya da ayrı zamanlarda MMR ile uygulandığında, yan tesirlerin sıklığında eşit antikor cevabı ve klinik olarak önemsiz bir artış meydana geldiği ortaya konmuştur. Bu aşıları olabilecek olan ≥ 15 aylık bütün çocuklara MMR, DTP, HbCV ve OPV (veya IPV) rutin, simültane olarak uygulanması tavsiye edilir. 15. ayda MMR ve HbCV ile aşılama, müteakiben 18. ayda DTP ve OPV (veya IPV) aşılarının yapılması alternatif bir yol olduğu bildirilmektedir. Çocuk daha sonra aşılama için getirilemeyecek olursa çocuğun yaş ve daha önceki aşılama durumuna göre bütün aşıların (DTP, OPV, MMR ve HbCV) simültane olarak uygulanması tavsiye edilir. Bununla beraber bazı bölgelerde aşı daha ileri yaşlarda (ortaokula girişte) uygulanabilmektedir (3, 6, 19).



7. GEREÇ ve YÖNTEM

7.1. Çalışma grubu

Bu çalışma Van il merkezinde 11-21 yaşları arasındaki kız öğrencilerde kızamıkçık seropozitifliğinin araştırıldığı epidemiyolojik bir çalışmadır. Çalışma, 2 Nisan 1998 ile 28 Eylül 1998 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

Çalışma grubunu 11-21 yaşları arasında, değişik sosyo-ekonomik seviyedeki toplam 410 adet kız öğrenci oluşturdu. Bu kızlar yaşlarına göre 3 döneme ayrıldı. Erken adolesan dönemdeki kız öğrenciler 11-14 yaşları arasında; orta adolesan dönemdeki kızlar 14-17; ve geç adolesan dönemdeki kızların yaşları ise 18-21 arasındaydı. Erken adolesan dönemde toplam 110, orta adolesan dönemde 180, geç adolesan dönemde ise 110 kız öğrenci bulunmaktaydı. Tablo 6'de adolesan dönemdeki çalışma grubunu oluşturan kız öğrencilerin dağılımı verilmiştir.

Tablo 6. Adolesan dönemlere göre kız öğrencilerin dağılımı.

Dönemler	Yaş	Sayı (n)
Erken Adolesan Dönem	11-13	110
Orta Adolesan Dönem	14-17	180
Geç Adolesan Dönem	18-21	110

Çalışmaya Kız Yetiştirme Yurdu, Sağlık Meslek Lisesi, Y.Y.Ü. Van Sağlık Meslek Yüksekokulu ve Van İmam Hatip Lisesindeki kız öğrenciler alındı. Öğrencilere daha önceden hazırlanan ve içerisinde öğrenciye ait yaş ve sosyo-ekonomik durum bilgilerini kapsayan sorulardan oluşan birer adet form verilerek doldurmaları sağlandı (Tablo 7). Sosyo-ekonomik seviye; baba ve anne mesleği ile kardeş sayısının tespitiyle belirlenmeye çalışıldı. Kız yetiştirme yurdunda kalan kızların tamamı ve dörtten fazla kardeşi olan bireyler ekonomik seviyesi kötü olan gruba alındı. Ayrıca Yetiştirme Yurdunda kalan kızlara anne ve baba mesleği sorulmadı.

Tablo 7: Anket formu örneği.

Adı Soyadı :
Yaşı:
Okulu:
Baba Mesleği: (Kız yetiştirme grubuna sorulmadı)
Anne Mesleği: (Kız yetiştirme grubuna sorulmadı)
Kardeş Sayısı:

Daha sonra her öğrenciden yaklaşık 5 ml kan alındı. Alınan kanlar 3.000-4.000 rpm/dk devirde 5 dakika santrifüje edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen tüm serumlar çalışılmaya kadar -20 °C'de saklandı. Çalışmada toplam 410 adet serum kullanıldı. Serumlar ELISA metodu ile çalışıldı (35, 36).

7.2. Kızamıkçık Antikorlarının Tayini

Kızamıkçık antikorlarının ölçülmesinde farklı hassasiyetlere sahip değişik metotlar kullanılmaktadır. Bunlar, Hemaglutinasyon İnhibisyon (HI), Kompleman Birleşmesi Deneyi (KBD), Virüs Nötralizasyon Testi ve ELISA (enzyme linked immünosorbent assay) testidir. HI testi, parainfluenza virus enfeksiyonlarına karşı heterolog antikor yanıtı ihtimali nedeniyle kısmen şüpheli sonuçlar verir. KBD de nonspesifiktir. ELISA testi, HI'dan daha güvenilir ve daha spesifik, virus nötralizasyon testinden daha duyarlıdır. ELISA, çabuk netice veren, hassas ve özgül bir metot olarak bilinmektedir (35, 36). Bu nedenle çalışmada kızamıkçık antikorlarının araştırılmasında ELISA metodu tercih edilmiştir.

7. 2. 1. ELISA Metodu:

Antikorların veya antijenlerin hızlı ve kantitatif olarak tespitinde oldukça hassas ve spesifik bir metottur. ELISA, antijen antikor ilişkisini, antikorlara bağlanmış bir enzim aktivitesini izleyerek araştırma temeline dayanır (37, 38, 39, 40). ELISA ile antikor aramanın temel prensipleri aşağıdaki gibidir:

a-Bilinen antijen plastik bir yüzeye (polisterin gibi) yapıştırılır (solid phase). Plastik tüp, plastik çubuklu tablanın kuyucukları ve son zamanlarda plastik boncuklar bu iş için kullanılmaktadır.

b-Antikor aranacak serum, kuyucuklara çeşitli oranda sulandırıldıktan sonra, birim hacimde eklenir. Antijen ve antikor reaksiyonun gerçekleşmesi için bir süre beklendikten sonra, belirli miktar ve sürede yıkanır. Serumda antijene uygun antikor varsa plastik yüzeye yapışık antijene bağlanacak ve yıkama ile uzaklaştırılmayacaktır. Fakat aranan antikor dışındaki fazlalıklar yıkama ile ortamdan uzaklaştırılmış olacaktır.

c-Bir enzim ile işaretlenmiş insan antiglobulini kuyucuklara eklenir. Bir süre bekletilir ve yıkanır. İncelenmekte olan serumda antijene uygun antikor varsa, antijene yapışmış olacağından, son eklenen enzim ile işaretlenmiş insan antiglobulinini tutacak ve yıkama ile bırakmayacaktır. Yıkama ile mevcut kompleksle birleşmeyen ve fazla gelen enzim ile işaretli insan antiglobulini uzaklaştırılmış olur. Şimdi antijenli plastik yüzeyde antijen, antikor ve enzimli insan antiglobulini yapışmış durumdadır.

d- Enzime uygun bir kromojen substrat (renk oluşturacak madde) eklenir. Renklendirici olarak daha çok ortophenylene-diamine kullanılmaktadır. Sisteme yapışmış olan enzim, ilave edilecek bu kromojen substratı parçaladığından ortaya çıkan renk (ki bu kolorimetrik olarak ölçülebilir), bağlanmış olan enzim dolayısıyla bağlı olan antikor hakkında bilgi verir.

7. 2. 2. Spesifik Kızamıkçık IgG ve IgM Antikorlarının Tespiti

Derin dondurucudan çıkartılan serumlar oda ısısına gelinceye kadar bekletilerek çözdürüldü. Serumlardaki Kızamıkçık IgG ve IgM antikorları ticari test kitleri kullanılarak (Clark Laboratuvarları IgG ve IgM ELISA) tespit edildi. Sonuçlar, 450 nm filtre ile LABSYSTEMS iEMS Reader MF V2. 7-0 cihazında okundu ve kaydedildi. Pozitif ve negatif kontrol serumlarının absorbanslarının ortalamaları toplamı alınıp kitlerin tarifinde belirlenen faktör ile çarpılarak cut-off değeri saptandı. (Kızamıkçık ve Parvovirusler arasındaki antijenik benzerlik nedeniyle oluşabilecek çapraz reaksiyonların önlenmesi amacıyla kızamıkçığa karşı IgM antikorları saptanan hasta serumlarında Parvovirusa karşı

ELISA yöntemiyle IgM antikorları aranarak antikor saptanan hastalar çalışma kapsamından çıkarıldı.

7. 2. 3. Spesifik Parvovirus IgM antikorlarının tespiti

Serumlardaki Parvovirus IgM antikorları da ticari test kiti kullanılarak (IBL, Parvovirus B19-IgM ELISA) tespit edildi. Sonuçlar, 450 nm filtre ile LABSYSTEMS iEMS Reader MF V2. 7-0 cihazında okundu ve kaydedildi. Pozitif ve negatif kontrol serumlarının absorbanslarının ortalamaları toplamı alınıp kitin tarifinde belirlenen faktör ile çarpılarak cut-off değeri saptandı.

7. 3. Romatoid faktör tayini

İlk jenerasyon ELISA kitleriyle yapılan araştırmalarda, RF'nin kızamıkçık IgM antikorları ile pozitif sonuç vermesi nedeniyle, kızamıkçık IgM pozitif sonuç alınan hastalarda RF bakılması ve RF pozitif çıkan hastaların çalışma kapsamından çıkarılmaları gerektiği bildirilmişse de, çalışmamızda kullanılan II. jenerasyon ELISA kitlerinin RF ile çapraz reaksiyon verme riski bulunmadığından, çalışmada kızamıkçık IgM pozitif bulunan hastalarda sadece Parvovirus IgM pozitifliği araştırılarak, RF tayini yoluna gidilmemiştir

7. 4. Sonuçların değerlendirilmesi

Çalışma sonuçlarının istatistiki hesaplamalarında tek ve çift yönlü sınıflandırmalar yapılarak frekanslar hesaplandı ve Khi kare değerleri belirlendi (41).

8. BULGULAR

1- Çalışmada kullanılan 410 hastanın ELISA yöntemiyle belirlenen kızamıkçık IgG ve IgM antikor düzeyleri şöyledir; 22 serum IgG ve IgM negatif (%5.36), 360 serum IgG pozitif, IgM negatif (%87.80), 28 serum IgM pozitif, IgG pozitif / negatif (%6.82) olarak bulundu. Sonuçlar Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: 400 serumdaki ELISA testi pozitifliği.

ANTİKOR DÜZEYLERİ	SAYI	ORAN (%)
IgM (+) IgG (+)/(-)	28	6.83
IgM (-) IgG (-)	22	5.37
IgM (-) IgG (+)	360	87.80
TOPLAM	410	100

Tablo 8'de de görüldüğü gibi toplam 410 kişiden 28 kişide IgM(+)-IgG(+)/(-), 360 kişide IgM(-)-IgG(+), 22 kişi seronegatif olup IgM ve IgG antikorları tespit edilememiştir.

2- Çalışmaya dahil edilen 410 kişiden ve IgM(+)-IgG(+)/(-) olan 28 serumda Parvovirus IgM pozitifliği araştırıldı. 10 serumda Parvovirus IgM antikor pozitif olarak tespit edildi ve bu kişiler çalışma dışı bırakıldı. Buna göre kızamıkçığa ait değerlendirmeler 400 kişiye göre düzenlendi. Parvovirus IgM antikor düzeyleri Tablo 9'de gösterildi.

Tablo 9: Kızamıkçık IgM pozitif 28 serumda, Parvovirus IgM pozitif antikor düzeyleri.

ANTİKOR DÜZEYLERİ	SAYI	ORAN (%)
Kızamıkçık IgM (+) IgG (+)/(-)	28	100
Parvovirus IgM(+)	10	35.72
Parvovirus IgM(-)	18	64.28

Tablo 9'te de görüldüğü gibi kızamıkçık IgM antikorları pozitif olarak tespit edilen 28 (%100) kişinin 10 (%35.72) tanesinde Parvovirus IgM pozitif, 18 (%64.28) tanesinde IgM negatif olarak tespit edildi.

3- Çalışmaya katılan 400 serumun Kızamıkçık IgM ve IgG antikor seviyeleri ile oranları Tablo 10'de verilmiştir.

Tablo 10: 400 serumdaki Kızamıkçık ELISA testi pozitifliği.

ANTİKOR DÜZEYLERİ	SAYI	ORAN (%)
IgM (+) IgG (+)/(-)	18	4.5
IgM (-) IgG (-)	22	5.5
IgM (-) IgG (+)	360	90
TOPLAM	400	100

Tablo 10'de de görüldüğü gibi toplam 400 kişiden 18 (%4.5)'nin aktif kızamıkçık hastalığı geçirmekte olduğu, 360 (%90)'ının daha önce kızamıkçık hastalığını geçirmiş yani bağışık olduğu, kalan 22(%5.5) kişinin ise hastalığa duyarlı oldukları tespit edildi.

4- 11-21 yaş grubundaki 400 kişi 3 ayrı adolesan döneme ayrıldı. 11-13 yaş erken adolesan, 14-17 orta adolesan, 18-21 yaş ise geç adolesan dönem olarak belirlendi. Buna göre kızamıkçık antikor seviyeleri Tablo 11'da gösterilmiştir.

Tablo 11: Adolesan dönemlere göre Kızamıkçık seropozitiflik oranları.

Adolesan Dönem	Genel toplam (n)	Duyarlı IgG (-) (%), IgM (-) (%)	Aktif enfeksiyon IgM (+), IgG (+)/(-)	Bağışık IgG(+), IgM(-)
11-13 yaş	110	5 (4.5)	6 (5.4)	99 (90)
14-17 yaş	180	10 (5.6)	12 (6.6)	158 (87.8)
18-21 yaş	110	7 (6.3)	0 (0)	103 (93.7)
Toplam	400	22 (5.5)	18 (4.5)	360 (90)

P<0.05

5- Yapılan anket sonucu ve belirlenen kriterler sonucu 150 öğrencinin ekonomik durumları iyi, 250 öğrencinin ise ekonomik durumları kötü olarak belirlendi. Buna göre Kızamıkçık seroprevalansı tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12: Sosyo-ekonomik duruma göre Kızamıkçık seroprevalansı.

Sosyo-ekonomik durum	n	Duyarlı Ig G (-) (%)	Aktif enfeksiyon Ig M (+) (%)	Bağışık IgG(+) IgM(-) (%)
İyi	150	14 (9.4)	8 (5.3)	128 (85.3)
Kötü	250	8 (3.2)	10 (4)	232 (92.8)
Toplam	400	22 (5.5)	18 (4.5)	360 (90)

P<0.05

Tablo 12’de de gösterildiği gibi ekonomik durumu iyi olan 150 kişiden 14 (%9.4) tanesi IgG negatif, 8 (%5.34) tanesi IgM pozitif; ekonomik durumu kötü olan 250 kişiden 8 (%3.2) tanesi IgG negatif, 10 (%4) tanesi IgM pozitif olarak tespit edildi.

6- Değişik okullarda okuyan kız öğrencilere ait kızamıkçık seroprevalansının okullara göre dağılımı da belirlenmiş ve Tablo 13’de verilmiştir.

Tablo 13: Kızamıkçık seroprevalansının okullara göre dağılımı.

Okullar	Öğrenci sayısı (n)	Duyarlı IgG(-) (%)	Aktif enfeksiyon IgM(+) (%)	Bağışık IgG(+) IgM(-) (%)
Kız Yetiştirme Yurdu	127	5 (3.9)	3 (2.4)	119 (93.7)
Sağlık Meslek Lisesi	82	8 (9.75)	2 (2.45)	72 (87.80)
Van Sağlık Meslek Yüksekokulu	48	1 (2.09)	0 (0)	47 (97.91)
Van İmam Hatip Lisesi	143	6 (4.19)	13 (9.10)	124 (86.71)

P<0.05

9. TARTIŞMA

Çalışmamızda, adolesan dönemdeki kızlardan ELISA yöntemiyle 11-21 yaşları arasındaki 400 öğrencide kızamıkçık IgG ve IgM antikorları araştırıldı. Bunların 18 (%4.5)'inde IgM antikorları saptanmış, 22 (%5.5)'inde ise antikor saptanamayarak [IgM(-), IgG(-)] kızamıkçık enfeksiyonuna duyarlı oldukları tespit edilmiştir. Diğer 360 (%90) öğrenci ise kızamıkçık IgG antikorları pozitif olarak tespit edilerek, bu kızların enfeksiyonu daha önce geçirdiği ve bağışık durumda oldukları belirlenmiştir.

1992 yılında Gaziantep'te yapılan bir çalışmada 108 kız öğrenciye ait serumda kızamıkçık virus IgG ve IgM antikorları ELISA yöntemiyle araştırılmıştır. Bu çalışmada Balcı ve ark. 91 (%84.2) serumda IgG pozitifliği, 39 (%36.1) serumda ise IgM pozitifliği tespit ederlerken 13 (%12) serumu seronegatif bulmuşlar, 35 (%32.4) serumda ise hem IgM hem de IgG antikorlarını saptamışlardır (42).

Başbuğ ve Ayhan (43), doğurganlık yaşındaki (17-40 yaş grubu) 90 kadın ve 90 hamile kadından aldıkları serum örneklerinde ELISA yöntemi ile kızamıkçık IgG ve IgM antikor düzeylerini belirlemişler, 180 örnekten %89.4'ünde IgG pozitifliği tespit ederken, IgM'nin ise tüm örneklerde negatif olduğunu bildirmişlerdir. Hamile kadınların 82 tanesinde IgG pozitif (%91.1), IgM'nin hepsinin negatif olduğunu, ayrıca doğurganlık yaşındaki 90 kadının tamamında IgM negatif olurken 79'unda IgG'nin pozitif (%87.7) olduğunu bildirmişlerdir.

Kocabeyoğlu ve ark. (44) 1988'de Ankara'da ELISA yöntemiyle yaptıkları bir araştırmada %86.2 oranında IgG pozitifliği, %30.9 oranında ise IgM pozitifliği bulmuşlardır.

Ustaçelebi ve ark. (45) ELISA testi ile hamilelerde yaptıkları bir çalışmada IgG pozitifliğini %89.9 olarak bildirmişlerdir.

Bu çalışmada da, ileride anne olacak erişkin çağa giren kızlar, kızamıkçık IgG ve IgM antikor seviyeleri yönünden taranarak, muhtemel konjenital kızamıkçık enfeksiyonu risk oranları belirlenmeye çalışılmıştır. Bu amaçla elde edilen toplam 400 serumda IgG pozitifliği %90, IgM pozitifliği %4.5 oranında olduğu tespit edilmiş, buna göre toplam 22 kızın (%5.5) seronegatif olduğu, klinik ve konjenital kızamıkçık riski altında olduğu belirlenmiştir.

Leblebicioğlu (46), Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesine başvuran doğurganlık yaş grubundaki 180 kadında kızamıkçık seronegatifliğini %8.9 olarak tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda ayrıca dört değişik okuldan elde edilen serumlarla Van'daki kızamıkçık hastalığının seroprevalansı ve adolesan dönemdeki kız çocuklarının bu hastalık açısından buldukları risk oranları belirlenmeye çalışılmıştır.

şengül ve ark.(47), yaşları 18-20 olan Selçuk Üniversitesi Tıp Fakóltesi 2. ve 3. Sınıf kız öğrencileri ile Selçuk Üniversitesi Hemřirelik Yüksekokulu öğrencilerinden aldıkları 222 serum örneğinde ELISA yöntemi ile kızamıkçık IgG antikorlarında %13.96 (31 serum) oranında seronegatiflik saptamışlardır.

Akdağ ve ark. (48), yaşları 4-24 arasındaki kızlardan elde ettikleri 296 serumda makro ELISA yöntemiyle kızamıkçık IgG antikorları pozitiflik oranını 4-7 yaş grubunda %66.1, 8-11 yaş grubunda %78.3, 12-15 yaş grubunda %88.7, 16-19 yaş grubunda %92.3 olduğunu ve 20-24 yaş grubunda ise%98.4'e ulaştığını gözlemlemişlerdir.

Çalışmamızda adolesan dönemdeki kızlar üç ayrı gruba ayrılmıştır. Bunlardan 11-13 yaş grubundaki erken adolesan dönemdeki kızlarda kızamıkçık IgG antikorları pozitifliği %90, IgG negatifliği %4.5, IgM pozitifliği %5.4 olarak; 14-17 yaş grubundaki orta adolesan dönemdeki kızlarda kızamıkçık IgG antikorları pozitifliği %87.8, IgG negatifliği %5.6, IgM pozitifliği %6.6 olarak; 18-21 yaş grubundaki geç adolesan dönemdeki kızlarda kızamıkçık IgG antikorları pozitifliği %93.7, IgG negatifliği %6.37, IgM pozitifliği %0 olarak belirlendi. Buna göre toplam 22 kızın (%5.5) seronegatif oldukları ve kızamıkçık hastalığını ve dolayısıyla hamilelik döneminde geçirebilecekleri bir aktif kızamıkçık hastalığında doğacak çocukların Konjenital Kızamıkçık Sendromlu olma riski taşıdıkları gözlenmiştir.

Redhead ve ark. (49) İngiltre'de kızamıkçık antikorı yönünden serolojik olarak bilgileri olmayan 17-25 yaşlarında olan kadınları seçmişler, bunlardan 17 yaşındaki 142 kadından 5 (%3.52) tanesinin ve 25 yaşındaki 164 kadından 113 (%68.90)'ünün seropozitif olduğunu bildirmişlerdir.

Taiwan'da yapılan bir çalışmada 677 sağlıklı kız ve kadının kızamıkçık antikorı yönünden tarandığı bildirilmiştir. Bunlardan 415 (%61.3) tanesinin seropozitif olduğu belirlenmiştir. Ayrıca seropozitiflik oranının yaşla birlikte arttığı da bildirilmiştir. 20

yaşından küçük kızlardaki seronegatiflik oranı %48.7 olarak belirlenirken, 20-35 yaş arasındaki kadınlarda ise bu oran %32 olarak belirlenmiştir (50).

Çalışmamızda, kızamıkçık seroprevalansı sosyo-ekonomik durumlara göre de belirlemeye çalışılmış ve buna göre toplam 400 öğrenciden 150 tanesinin ekonomik durumu iyi, 250 tanesinin ekonomik durumları ise kötü olarak belirlenmiştir. Sosyo-ekonomik düzey açısından yapılan değerlendirmede, ekonomik durumu iyi olan 150 kişiden 14 (%9.4)'ünün kızamıkçık IgG ve IgM 'leri negatif, ekonomik durumu kötü olan 250 kişiden 8 (%3.2)'nin IgG ve IgM negatif oldukları tespit edilmiş olup, kızamıkçık hastalığını geçirme oranları açısından aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.05$) saptanmıştır.

Çalışmamızda açıkça görüldüğü gibi 400 öğrenciden toplam 22 (%5.5) tanesinin seronegatif olduğu belirlenmiştir. Bu 22 öğrencinin gebe kalmadan aşılınmaları gerekmektedir. Dünyadaki uygulanan kızamıkçık aşı programları incelendiğinde, gerek Amerika gerekse diğer gelişmiş dünya ülkelerinde kızamıkçık aşısının tüm ülkede uygulanma zorunluluğu vardır. Ancak bu durum ülkemizde tamamen doktor tavsiyesi ve anne-babanın sosyo-ekonomik seviyesine bağlı olarak uygulanabilmektedir. Bu nedenle gerçekleştiğinde ölüm dahil kalıcı organ hasarları ve sakatlıklara yol açabilen Konjenital Kızamıkçık Sendromlu çocukların önlenmesi amacıyla ülkemizde de bir an önce kızamıkçık aşısının zorunlu aşı programına alınması gerektiği kanısına varılmıştır.

10. SONUÇ

Adolesan dönemdeki öğrencilerde kızamıkçık seronegatifliğini belirlemek amacıyla yapılan ve çalışma grubunu 11-21 yaşlardaki 400 tane kız öğrencinin oluşturduğu bu çalışmada alınan sonuçlar şöyle özetlenebilir.

1- Tüm grup olarak değerlendirme yapıldığında toplam 400 öğrencinin 18 (%4.5)'inde IgM pozitif, 22 (%5.5) tanesinde IgM negatif, 360 (%90) tanesinde ise kızamıkçık hastalığına karşı bağışık durumda oldukları tespit edilmiştir.

2- Sosyo-ekonomik durum açısından yapılan değerlendirmede ekonomik durumu iyi olduğu belirlenen 150 öğrenciden 14 (%9.4) tanesinin duyarlı, 8 (%5.3) tanesinin aktif enfeksiyon döneminde olduğu ve kalan 128 (%85.3) öğrencinin ise hastalığı geçirecek bağışık durumda oldukları belirlenmiştir. Yine ekonomik durumu kötü olarak belirlenen 250 öğrenciden 8 (%3.2) tanesinin enfeksiyona duyarlı, 10 (%4) tanesinin hastalığın aktif döneminde olduğu ve kalan 232 (%85.3) öğrencinin ise bağışık durumda oldukları tespit edilmiştir.

3- 400 öğrenciden %5.5'inin hamilelik döneminde kızamıkçık hastalığına yakalanmaları durumunda Konjenital Kızamıkçık Sendromlu çocuk doğurma riskine sahip olduğu belirlenmiştir.

4- Bu nedenle, bu risk faktörünün ortadan kaldırılması amacıyla ülkemizde de gelişmiş ülkelerde olduğu gibi bir an önce ve kolay önlem olan aşılama programının rutin uygulanan zorunlu aşı programına dahil edilmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

11. KAYNAKLAR

- 1- Akçakaya N., Camcıoğlu Y., Çokuğraş H.: İnfeksiyon Hastalıkları, In: "Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları" Ed. Onat T., Cilt 1, 436-508, Eksen Yay., 1996.
- 2- İmre T.: 15-24 yaş grubu kadınlarda kızamıkçığa karşı bağışıklık durumunun saptanması, Uzmanlık Tezi, SSK Tepecik Hast. İnt. Servisi ve Bakt. Lab., İzmir, 1985.
- 3- Krugman S., Katz S.L., Gershon A.A., Wilfert C.M.: Infectious Diseases of Children, 9th ed., 381-401, Mosby Year Book, USA, 1992.
- 4- Gershon A.A. Rubella virus (Germen measles), In "Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious disease" Ed. Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., 4th ed., 1459-1465, Churchill Livingstone Inc.USA, 1995.
- 5- Neyzi O., Ertuğrul T.: Pediatri, 2. Baskı, 1. Cilt, 681-711, Nobel Tıp Kitabevleri, 1993.
- 6- Kanra G., Ceyhan M: Kızamık, Kızamıkçık ve Kabakulak Aşıları, Katkı Pediatri Dergisi, 1-2; 84-94, 1994.
- 7- İnan A.N.: Anne ve yenidoğanlarda rubella IgM ve rubella IgG antikor düzeyleri, Uzmanlık Tezi, SSK Tepecik Hast., Enf. Hast. Klin. Ve Mikrob. Lab., İzmir, 1987.
- 8- Özbal Y.: Temel İmmünoloji, 1. Baskı, 1-38, Nobel Tıp Kitapevleri, 1994.
- 9- Kılıçturgay K.: İmmünoloji, Güneş & Nobel, 1997.
- 10- Gülmezoğlu E., Ergüven S.: İmmünoloji, Hacettepe Taş Kitapçılık, Ankara, 1994.
- 11- Roit I., Brostoff J., Male D. Immunology, 4th ed., 1-12, Mosby, London, 1996.
- 12- Brooks G.F., Butel J.S., Ornston L.N., Jewtz E., Melnick J.L., Adelberg E.: Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology, 19th ed., Int. Ed., 105-129, a Lange Medical Book, Prentice-Hall Int., Inc., USA, 1991.

13- Stites D.P., Stobo J.D., Wells J.V.: Basic & Clinical Immunology, 3-95, 6th ed., Middle East Ed., Appleton & Lange, 1987.

14- Stewart J. And Weir D.M.: Immunological principals: antigens and antigen recognition, Innate and acquired immunity, In:"Medical Microbiolgy", Ed. Greenwood D., Slack R., Peutherer J., 14th ed., 131-176, Churchill Livingstone, London, 1992.

15- Ajjan N.: Bağışıklama, Çeviri Ed.: Fikri Ali Türkay, Pasteur Merieux Connaught, 1995.

16- Parslow T.G. and Bainton D.F.: Innate Immunity, In" Medical Immunology", Ed. Stites D.P., Terr A., Parslow T.G., 9th ed., 25-73, Printice-Hall Int. Inc., USA, 1997.

17- Chernesky M.A. and Mahony J.B.: Rubella virus, In "Manual of Clinical Microbiology" Ed. Murray P.R., 6th ed., 968-973, American Society for Microbiology, Washington, 1995.

18- Simoes E.A.F.: Immunization, In"Current PediatricDiagnosos & Treatment", Ed. Hathaway W.E., Hay W.W., Groothuis J.R., Paisley W., 11th ed., Int. Ed., 211-235, a Lange Medical Book, Printice-Hall Int.Inc., USA, 1993.

19- Ceyhan M, Kanra G.: Yetişkin ve Adolesan Dönemde İmmünizasyon, Katkı Pediatri Dergisi; 19(2-3):321-340, 1998.

20- Kayhan M.: Kızamık-kabakulak-kızamıkçık (MMR) aşısının toplum sağlığı açısından gerekliliği, Yeni Tıp Dergisi; 9(1): 47-49, 1992

21- Cutts F.T., Robertson S.E., Diaz-Ortega J.L., Samuel R.: Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS)in developing countries, part 1: burden of disease from CRS, Bulletin of the World Health Organization, 75(1): 55-68, 1997.

22- Robertson S.E., Cutts F.T., Samuel R., Diaz-Ortega J.L.: Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS)in developing countries, part 2: vaccination against rubella, Bulletin of the World Health Organization, 75(1): 69-80, 1997.

23- Maldonado Y.: Rubella (German or Three-day measles). In: "Nelson Textbook of Pediatrics", 15th ed., Ed. Nelson W.E., Int. Ed., 871-873, W.B. Saunders Company, USA, 1996.

24- Hess AF.: German measles (rubella): an experimental study. Arch. Intern. Med 13:913-, 1914.

25- Hiro Y., Takasa S.: Die röteln sind eine virus-krankheit. Monatsschr Kinderheilkd, 76:328-, 1938.

26- Habel K et al.: Transmission of rubella to Macacus mulatta monkeys. Public Health Rep. 57:1126-, 1942.

27- Anderson S.G.: Experimental rubella in human volunteers. J. Immunol, 62:29-, 1949.

28- Krugman S., Ward R., Jacobs K.G., Lazar M.: Studies on rubella immünization. I. Demonstration of rubella without rash. JAMA, 151:285-, 1953.

29- Krugman S., Ward R.: The rubella problem. J. Pediatr., 44:489-, 1954.

30- Weller TH, Neva FA.: Propagation in tissue culture of cytopathic agents from patients with rubella-like illness. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111:215-, 1962.

31- Parkman PD., Buescher EL., Arstentein MS.: Recovery of rubella virus from army recruits. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111:225-, 1962.

32- Levin M. J., Paisley J. W.: Infections: Viral & Rickettsial, In "Current Pediatric Diagnosos & Treatment", Ed. Hathaway W.E., Hay W.W., Groothuis J.R., Paisley W., 11th ed., Int. Ed., 975-1007, a Lange Medical Book, Printice-Hall Int.Inc., USA, 1993.

33- Gregg NM.: Congenital Cataract follwing German measles in the mother. Trans. Ophtalmol. Soc. Aust. 3:35-, 1941.

34- Ceyhan M, Erdem G.: Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (MMR) aşıları, Katkı Pediatri Dergisi; 19(2-3):172-194, 1998.

35- Nicholai-Scholten ME., Ziegelmaier R., Behrens F.: The enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for determination of IgG and IgM antibodies after infection with mumps virus. *Med. Microbiol. Immunol.* 168(2): 81-90, 1980.

36- Christenson B., Böttiger M.: Methods for screening the naturally acquired and vaccine induced immunity to mumps virus. *Biologicals*, 18: 213-219, 1990.

37- Evgvall E., Jonsson K., and Perlman P.: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, (ELISA) Quantitative Assay of Immunoglobulin G, *Immunochemistry*, 8: 871-874, 1971.

38- Evgvall E., and Perlman P.: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA. In: *Protides of the Biological Fluids*. H. Peters, ed. Proceedings of the Nineteenth Colloquium, Brugge Oxford. Pergamon Press. Pp 553-556, 1971.

39- Evgvall E., Jonsson K., and Perlman P.: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. II. Quantitative assay of protein antigen, Immunoglobulin G, By means of Enzyme-Labelled Antigen and Antibody-Coated tubes. *Biochem. Biophys. Acta.* 252: 427-434, 1971.

40- Van Weeman B.K. and Schuurs A.H.W.M.: Immunoassay using antigen-enzyme conjugates. *FEBS Letter.* 15:232-235, 1971.

41- Norusis, J.M. (1986) *SPSS/PC*, SPSS Inc. Illinois. Chicago

42- Balcı İ., Güngör S., Berktaş M.: Gaziantep Sağlık Meslek Lisesi Öğrencilerinde Rubella Virus IgG ve IgM antikor düzeylerinin ELISA testi ile araştırılması, *G.Ü. Tıp Fak. Derg.*; 3: 43-48, 1992.

43- Başbuğ N., Ayhan N.: Hamile olan ve doğurganlık yaşındaki (17-40 yaş arası) kadınlarda kızamıkçık IgG ve IgM antikor insidansı; *Türk Hijyen ve Biyoloji Derg.*; 51(1): 11-13, 1994.

44- Kocabeyoğlu Ö., Yılmaz E. ve arkadaşları: 17-20 yaş grubundaki kız öğrencilerde Rubella virus IgG ve IgM antikor düzeylerinin ELISA ve Floresan Antikor Testleriyle araştırılması, *Mikrobiyol. Bült.* 22:36, 1988.

45- Ustaçelebi Ş., Köksal İ., Cantürk H. ve ark.: Hamilelikte TORCH etkenlerine karşı antikorların saptanması. Mikrobiyol. Bült. 20(1): 1-8, 1986.

46- Leblebicioğlu H., Günaydın M., Durupınar B., Pirinççiler M.:Doğurganlık yaş grubundaki kadınlarda Anti-rubella Anti-toksoplazma ve Anti-Cmv antikorlarının dağılımı. Ankara Hastanesi Tıp Bülteni, 27(1): 39-42, 1992.

47- Şengül A.Z., Tuncer İ., Günaydın M., Baykan M., Özerol İ.H.: Geç kızlarda rubella IgG antikor insidansı, Mikrobiyoloji Bülteni; 25(1): 47-50, 1991.

48- Akdağ R., Taşyaran M.A., Akyüz M., Güraksın A., Parlak M., Yılmaz Ş.: Erzurum bölgesinde kız çocuklarında ve genç kızlarda kızamıkçık seropozitiflik oranı, Klimik derg., 7(3): 132-133, 1994.

49- Redhead K.A., Copsey G.J., Suchak K., Ahmed M.: Rubella antikor screening, Brit. J. General Pract.; Oct., 435, 1993.

50- Lin D.B., Chen C.J.: Seroepidemiology of rubella virus infection among female residents on the offshore islets of Taiwan, J. Tropical Med. and Hygiene; 97: 75-80, 1994.

12. ÖZGEÇMİŞ

1969 yılında Aşkale-Erzurum'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Hatay Kırıkhan'da, lise öğrenimimi Kırklareli Vize'de tamamladım. 1986 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım ve aynı okuldan 1992 yılında mezun oldum. Aynı yıl pratisyen hekim olarak Çorum Alaca Devlet Hastanesinde yaklaşık 2 yıl çalıştım. 1994 Nisan Uzmanlık sınavını kazanarak Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastalıkları Anabilim Dalında asistan olarak çalışmaya başladım. Halen aynı birimde çalışmaktayım. Evli ve bir çocuk annesiyim.

