

CANLI KIZAMIK AŞISI KOMPLİKASYONLARI İLE İLGİLİ BİR ARAŞTIRMA*

Dr. Fulya TANYERİ**

Kızamık, korunması mümkün olan ve komplikasyonlarla seyreden bir hastalıktır. Bu hastalıktan korunmak için canlı kızamık aşısı kullanılmaktadır, ancak bu aşının bazı komplikasyonları vardır.

Bu araştırmada bir gurup çocuğa canlı aşı uygulanmış, diğeri bir guruba plasebo verilmiş ve daha sonra her iki gurupta ortaya çıkan komplikasyonlar karşılaştırılarak incelenmiştir. Sonuç olarak sadece bir olguda tipik kızamık tablosu, aşısının II. günü ortaya çıkmıştır. Aşı uygulanan gurupta ateş, kontrol gurubundan daha yüksek oranda saptanmıştır. Diğeri semptomlarda ise aşı uygulanan ve plasebo uygulanan guruplar arasında istatistiksel önemli fark saptanmamıştır.

Kızamık, komplikasyonları olan virütik bir hastalıktır. Ülkemizde kızamıktan ölüm Efimesgut Bölgesi kayıtlarına göre % 1 olarak saptanmıştır (8). Gelişmiş ülkelerde bu hız % 0.2 dir (4). İleri yaşlarda ve malnütrisyonlu çocuklarda klinik tablo ağır seyreder ve komplikasyonlar daha sık gelişir. Komplikasyonları içerisinde ensefalit % 0.1, pnömoni % 3.8, otitis media % 2.5 oranda görülmektedir (22). Daha az rastlanan bir komplikasyonu trombositopenik purpuradır (11). Kızamık aşısı uygulaması ile ABD de kızamık morbidite ve mortalitesinde, on yılda 10 mislinden fazla azalma saptanmıştır (13).

* Bu araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılmıştır.

** Öndokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesinde Yardımcı Doçent.

Kızamıktan korunmak için aşı ilk kez 18. yüzyılda Dr. Francis Home tarafından geliştirilmiştir (20). Home, ilk olarak Edinburg'da kızamığın bir üst solunum yolu enfeksiyonu olup, ajan patojenin hastalığın ateşli devresinde kanda bulunabileceğini, bu devrede hastadan alınan kanın sağlam bir insanın cilt altına verilmesi ile inkübasyon periyodu daha kısa olan ve daha selim seyreden bir kızamık tablosu ortaya çıkarılabileceğini ve sonuç olarak bağışıklık kazanılabileceğini düşünmüş ve bunu uygulamıştır (20). Daha sonraları disentege hemaglutininlerden hazırlanmış olan inaktive edilmiş kızamık virüsü aşıları uygulanmaya başlanmıştır (12). Ancak inaktive kızamık aşısının koruyuculuğu bir sene kadardır (15). Bunun yanında 3 - 4 kez enjekte edilmesi gerekliliği ve aşıdan sonra komplikasyonlar görülmesi uygulamayı daha da zorlaştırmaktadır. 1963 de uygulanmaya başladığından bu yana, bu aşı ile daha önceden aşılanmış olan çocuklarda, kızamık salgınları sırasında oldukça yüksek oranlarda tipik kızamık olgularına rastlanmıştır (9, 14, 15, 26). Hall ve arkadaşları (10) bir salgında aşı uygulandıktan 14 - 16 sene sonra akciğerlerde infiltrasyon, ateş, konjonktivit, ekzantem, miyalji ile seyreden, atipik kızamık olguları rapor etmişlerdir. Martin ve arkadaşları (17) ise, daha önceden inaktive kızamık aşısı ile aşılanmış genç yetişkinlerde karaciğer enzimlerinde yükselme ve trombositopeni ile seyreden atipik kızamık olgularını bildirmişlerdir. Atipik kızamık olgularının patogenezinde antijen - antikor reaksiyonunun yer aldığı bazı yazarlar tarafından ileri sürülmektedir (4).

İlk hazırlanan canlı aşı Edmondston suşudur. Bu aşı % 95 gibi yüksek düzeyde immünite sağlamakta ve tek doz olarak uygulanabilmektedir (12). Ancak bu aşı uygulanan çocukların % 50'sinde döküntü, % 30 unda ateş ve enjeksiyon yerinde lokal reaksiyon saptanmış ve bu nedenle aşının geliştirilmesi gerektiği kanısına varılmıştır (16, 21).

1962 de Edmondston suşunun müteaddit tavuk embriyosu doku kültürü pasajlarından Schwarz tarafından daha zayıf bir suş elde edilmiştir (18). Bu aşının uygulanması ile çok daha düşük oranda komplikasyon gözlenmiştir (1). Schwarz'ın geliştirdiği canlı aşının korunması % 95 in üzerindedir (18). Bir yaş ve üzerindeki çocuklara uygulanmakla daha yüksek koruyuculuk elde edilmektedir. 1 yaşında küçük çocuklara uygulandığında, mutlak 15 aylık iken tekrar aşılanması gerekmektedir (23, 24).

Bu araştırmada Schwarz tipi canlı kızamık aşısı 12 - 36 aylık çocuklara uygulanmış, çocuklar 21 gün süre ile takip edilerek aşının oluşturduğu komplikasyonlar değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Etimesgut Bölgesi Yaprıkcık Sağlık Ocağı kayıtlarından 12 - 36 aylık çocuklar saptandı. Bunlardan kızamık geçirmiş olanlarla, 1 ay içerisinde BCG, polio, çiçek gibi canlı aşı uygulanmış olanlar araştırma kapsamı dışında bırakıldılar. Her bir çocuğun koltuk altından ateşi alınarak, kilosu ve boyu ölçüldükten sonra tam bir fizik inceleme yapıldı. Yüksek ateşi olan, enfeksiyonu olan ve malnütrisyonlu çocuklar araştırma dışı tutuldu.

Aşı olarak Edmondston B suşunun müteaddit tavuk embriyosu doku kültürlerinde pasajı ile elde edilmiş Schwarz tipi canlı attenué kızamık aşısı kullanıldı. Aşının her 0.5 ml sinde $10^{3.9}$ — $10^{5.6}$ doku kültürü enfeksiyon dozu bulunmaktaydı. Aşılar uygulanana kadar buz dolabında saklandılar.

Aşının komplikasyonlarını ortaya çıkarabilmek için her dört aşıda bir kontrol kullanıldı. Beş çocuğa aşı uygulanırken, bir çocuğa plasebo olarak serum fizyolojik yapıldı. Bu sırada çift kör kullanılarak aşığı uygulayana ve aşı uygulananlara deney sona erene kadar durum bildirilmedi.

Aşılar sulandırıldıktan hemen sonra 0.5 ml subkütan yapıldı. Aşı kolun 1/3 üst kısmına, alkollü pamukla lokal temizlik yapıldıktan sonra uygulandı. Aşı veya plasebo uygulanan her çocuğa bir takip formu doldurularak, 21 gün boyunca gün aşırı olarak komplikasyonlar açısından izlendi. İzlemeler sırasında çocukların vücut ısıları ölçüldü, döküntü bakımından incelendi, kulak, burun, boğaz muayeneleri yapılarak solunum sesleri dinlendi. Ayrıca aileye genel durumu ile ilgili sorular soruldu.

Araştırmaya 55'i kız, 45'i erkek olmak üzere 100 çocuk katıldı. Bunlardan 84 üne aşı, 16 sına plasebo uygulandı. Yaş gurupları ve cinslere göre aşı ve plasebo uygulananlar Tablo I de gösterilmiştir.

Tablo I : Yaş gurupları ve cinslere göre aşı ve kontrol guruplarının dağılımı.

Yaş Gurupları	Deney Gurubu		Kontrol Gurubu		Toplam
	E	K	E	K	
12— 24 ay	22	31	5	6	64
25— 36 ay	17	14	1	4	36
Toplam	39	45	6	10	100

BULGULAR

Deneye katılan 100 çocuğun 72 sinde izleme sırasında çeşitli komplikasyonlar saptandı. Aşı uygulanan 84 çocuktan 62 sinde (% 73.8) komplikasyon saptanırken, kontrol gurubundaki 16 çocuktan 10 unda (% 62.5) komplikasyon gözlemlendi. Tablo II de deney ve kontrol gurubunda saptanan komplikasyonlar gösterilmiştir.

Tablo III de aşı uygulanan ve kontrol gurubu çocuklarda 21 günlük izleme sırasında saptanan en yüksek vücut ısılarının dağılımı görülmektedir. Ateş yüksekliği aşı uygulananlarda, başka hiç bir semptom olmaksızın da gözlemlendi. Ancak kontrol gurubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p>0.05$).

Tablo II : Aşı uygulananlarda ve kontrol gurubunda saptanan semptomların dağılımı.

Semptomlar	Aşı uygulanan gurup		Kontrol gurubu		
	N : 84		N : 16		
	Sayı	%	Sayı	%	
Ateş	15	17.8	1	6.2	$P>0.05$
Nezle	33	39.2	6	37.5	$P>0.05$
Huzursuzluk	34	40.4	8	50.0	$P>0.05$
Konjonktivit	33	39.2	6	37.5	$P>0.05$
Öksürük	35	41.6	8	50.0	$P>0.05$
Döküntü	8	9.5	3	18.7	$P>0.05$
İshal	37	44.0	7	43.7	$P>0.05$
Kusma	9	9.5	2	12.5	$P>0.05$
Tonsillit	11	13.0	3	18.7	$P>0.05$
Otit	5	5.9	1	6.2	$P>0.05$
Bronkopnömoni	0	0.0	1	6.2	
Kızamık	1	1.2	0	0.0	

Tablo III : Aşı uygulanan ve kontrol gurubunda saptanan en yüksek vücut ısı dağılımı.

Vücut Isısı C°	Aşı uygulanan gurup		Kontrol gurubu	
	Sayı	%	Sayı	%
36.5 — 37.5	69	82.1	15	93.8
37.6 — 38.5	10	11.9	1	6.2
38.6 — 39.5	4	4.7	0	0.0
39.6 ve üzeri	1	1.2	0	0.0
Toplam	84	100.0	16	100.0

Tablo IV : Aşı uygulanan gurup ve kontrol gurubunda tüm komplikasyonların görülme olasılığının karşılaştırılması.

Komplikasyon	Aşı uygulanan gurup		Kontrol gurubu		Toplam	
	Sayı	% ^x	Sayı	% ^x	Sayı	% ^x
Var	62	73.8	10	62.5	72	72.0
Yok	22	26.2	6	37.5	28	28.0
Toplam	84	100.0	16	100.0	100	100.0

x : kolon yüzdesi

χ^2 : 0.384 p > 0.05

Tablo IV de görüldüğü gibi her iki grupta komplikasyon görülme olasılığı arasındaki fark, istatistiksel olarak önemsiz saptandı. Tablo II de de semptomlar teker teker karşılaştırıldı ve deney ve kontrol guruplarında görülme olasılıklarının istatistiksel olarak önemsiz olduğu bulundu. Nezle, konjonktivit, öksürük, tonsillit, otit gibi bulguların tüm çocuklarda görülmesi, o sırada bulunan bir virütik üst solunum yolu enfeksiyonuna bağlandı. Bronkopnömoni, plasebo uygulanmış olan bir olguda saptandı. Aşı uygulanan çocuklardan bir tanesinde (% 1.2), aşıdan 11 gün sonra tipik kızamık tablosu saptandı. Huzursuzluk ishal ve kısıma, ailelere sorularak değerlendirilmiş subjektif bulgulardır. Bunlarda da deney ve kontrol gurupları arasında önemli fark bulunamadı. Hiçbir çocukta klinik olarak dehidrotasyon derecesinde ishal ve kusma, konvülsiyon ve ensefalit saptanmadı.

TARTIŞMA

Diğer ülkelerde canlı attenuue Schwarz aşısının uygulanması sonucunda bağışıklık sağlama oranı % 99.4 bulunmuştur (15, 18). Ancak daha sonraki gözlemlerde, bir kızamık salgını sırasında, daha önceden kızamık aşısı yapılmış çocuklarda da kızamık ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu araştırmada kızamık insidansı 12 aydan daha küçük yaşta kızamık aşısı yapılanlarda % 37, 12 aydan daha büyük yaşta aşılananlarda % 9 bulunmuştur (24). Kızamık aşısının 12 ay ve daha üzeri çocuklarda uygulanması halinde daha yüksek oranda bağışıklık sağlanacağı diğer yazarlar tarafından da vurgulanmıştır (7, 21, 23). Biz araştırmamızı uygularken 12 aydan daha büyük çocukları bu bilgilerin ışığı altında seçtik.

Canlı kızamık aşısı uygulanmasından sonra, komplikasyon olarak Oberman (18), % 2.5 hafif ateş, % 11.3 döküntü saptanmıştır. Erişkinlerle uygulanan kızamık aşısı sonucu % 14 poliartralji, % 2 uzamış reaksiyon bildirilmiş ve canlı kızamık aşısı uygulamasının sonucunda, ileri yaşlarda, küçük yaştakilerden daha fazla komplikasyon görüldüğü saptanmıştır (2, 3). Oski ve arkadaşları (19) canlı kızamık aşısından sonra, trombosit sayısında düşme olduğunu ve bunun erişkin yaşta, daha belirgin olduğunu göstermişlerdir. Krause ve arkadaşları (13), 17 - 56 yaşlar arasındaki erişkinlere canlı kızamık aşısı uygulamış ve % 58 inde birden fazla komplikasyon saptamışlardır. Saptadıkları komplikasyonlar şunlardır : Ateş % 16, döküntü % 17, göz ağrısı % 15, halsizlik % 17, nezle % 27, öksürük % 20, boğaz ağrısı % 14, aşı yerinde şişlik ve eritem % 6, baş ağrısı % 6. Ancak bu araştırmada kontrol gurubu kullanılmadığı için komplikasyonlardan ne kadarının tesadüfe bağlı olabileceğini söylemek mümkün değildir. Biz, araştırmamızda kontrol gurubu kullandık ve gözlediğimiz bazı bulguların, kontrol gurubunda, aşılanan guruptan daha yüksek oranda olduğunu saptadık. Bu gözlemin nedeni, o sırada mevcut olan bir üst solunum yolu enfeksiyonu salgınının tüm çocukları etkilemiş olmasıdır. Bizim araştırmamızın sonuçlarına göre canlı kızamık aşısı uygulanmasından sonra, hafif ve orta derecede ateş % 17.8 oranında görülmüştür. Ateş, Oberman (18) tarafından % 2.5, Krause ve arkadaşları (13) tarafından % 16 oranında saptanmıştır. Araştırmamızın sonucunda, aşı uygulananlarda % 73.8, kontrol gurubunda % 62.5 oranında komplikasyon saptanmıştır. Tablo II de görüldüğü gibi, tüm komplikasyonların dökümü yapıldığı ve önemlilik testi uygulandığında aradaki farkın önemsiz olduğu görülmüştür. Hiçbir olguda trombositopeni ve kanama diyatezi saptanmamıştır.

Bir çocukta, aşılama gününden 11 gün sonra tipik kızamık tablosu gözlenmiştir (% 1.2). Bunu, canlı kızamık aşısının uygulama sırasında virüslens kazanması ile açıklamak mümkündür. Canlı kızamık aşısı uygulamasından sonra, çok ender de olsa rastlanan subakut sklerozan panensefalit olguları aynı mekanizma ile açıklamaya çalışılmaktadır (6).

Ancak, canlı kızamık aşısı uygulanması ile atipik kızamık olguları önlenememekte ve salgınlar sırasında, daha önce aşılanmış kişilerde de atipik kızamık olguları çeşitli araştırmacılar tarafından rapor edilmektedir (5, 7, 13, 14, 17, 24, 25, 26).

Canlı kızamık aşısı, 12 ay ve daha üzeri yaşlarda uygulandığı zaman, keruyuculuğu oldukça yüksek bir aşıdır. Aşı uygulandıktan hemen sonra % 17.8 oranında ateş görülebilir. Bizim araştırmamızda % 1.2 oranında kızamık olgusu saptanmıştır. Ancak ileride kızamık salgınları sırasında atipik kızamık olgularının ortaya çıkıp çıkamayacağını daha sonraki takipler gösterebilir.

SUMMARY

Evaluation of the Complications of Live Measles Virus Vaccination

Measles is a viral disease which can be prevented. Live measles vaccine is most effective in prevention of measles but even this vaccine has some complications.

To evaluate the complications of live measles vaccine, a double blind experiment is planned. Live measles vaccine is injected to a group of children, to another group placebo is used. Both groups are followed up 21 days after injection. In only 1 child typical measles developed on the eleventh day of the vaccination (% 1.2). Among many symptoms, only fever is found in higher percentage (% 17.8) in the vaccine group than in the placebo group (% 6.2).

KAYNAKLAR

1. Andelman M.B. : Field trials with further attenuated live measles vaccine without gammaglobulin. Amer J Public Health, 56 : 1891, 1966.
2. Black F.L., Gudnadottir M. : Measles vaccination of adults in Iceland. Lancet, 1 : 418, 1963.
3. Black F.L., Woodall J.P., Pinheiro F.D.P. : Measles vaccine reactions in a virgin population. Am J Epidemiol, 89 : 168, 1969.
4. Center for disease control : Measles preventino : Morbid Mortal Weekly Rep, 27 : 427, 1978.
5. Chatterji M., Mankad C. : Failure of attenuatde vira lveccine in prevention of atypical measles. JAMA, 238 : 2635, 1977.
6. Craighead J.E. : Report of a workshop : Disease accentuatoin after immunization with inactivated microbial vaccines. J Infect Dis, 131 : 749, 1975.
7. Currier R.W., Hardy G.E., Conrad J.L. : Measles in previously vaccinated children : Evaluation of an outbreak. Am J Dis Child, 124 : 854, 1972.
8. Etimesgut Bölgesi Çalışma Raporu : Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Toplum Hekimliği Bilim Dalı 1975.
9. Fulginiti V.A., Eller J.J., Downie A.W., Kempe C.H. : Altered reactivity to measles virus. Atypical measles in children previously immunized with inactivated measles virus vaccines. JAMA, 202 : 1075, 1967.
10. Hall W.J., Hall C.B. : Atypical measles in adolescents : Evaluation of clinical and pulmonary function. Ann Int Med, 90 : 882, 1979.
11. Hudson J.B., Weinstein L., Chang T.W. : Thrombocytopenic purpura in measles J Pediatr, 48 : 48, 1956.
12. International conference on vaccines against viral and rickettsial diseases. JAMA, 199 : 112, 1967.
13. Krause P.J., Cherry D.J., Deseda -Tous J., Champion J.G., Strassburg M., Sullivan C., Spencer M.J. Bryson Y.J., Welliver R.C., Boyer K.M. : Epidemic measles in young adults. Ann In Med. 90 : 873, 1979.
14. Krause P.J., Charry J.D., Naiditch M.J., Deseda -Tous J., Walbergh E.J. : Revaccination of previous recipients of killed measles vaccine : Clinical and immunological studies. J Pediatr, 93 : 565, 1978.
15. Krugman S. : Present status of measles and rubella immunization in the United States : A medical progress report. J Pediatr, 78 : 1, 1971.
16. Linnemann C.C.Jr. : Measles vaccine : Immunity, reinfection and revaccination. Am J Epidemiol, 79 : 365, 1973.
17. Martin D.B., Weiner L.B., Nibur gP.I., lair D.C. : Atypical measles in adolescents and young adults. Ann Int Med, 90 : 877, 1979.

-
18. Oberman J.W. : Measles vaccination : A review. *General Practise*, 35 : 106, 1967.
 19. Oski F.A., Naiman J.L. : Effect of live measles vaccine on the platelet count. *N Engl J Med*, 275 : 352, 1966.
 20. Plotkin S.A. : Vaccination against measles in the 18 th century. *Clin Pediatr*, 6 : 312, 1967.
 21. Public Health Service Advisory Committee on Immunization Practices : Measles vaccines status and recommendations. *Morbidity Mortality Weekly Rep*, 14 : 64, 1965.
 22. Rimland D., Mc Gowan J.E., Shulman J.A. : Immunization for the internist. *Ann Int Med*, 85 : 622, 1976.
 23. Shasby M.D. : Vaccination for measles. *N Engl J Med*, 297 : 3 : 171, 1977.
 24. Shasby M.D., Shope T.C., Downs H., Herrmann K.L., Poklowski J. : Epidemic measles in a highly vaccinated population. *N Engl J Med*, 296 : 11 : 585, 1977.
 25. St. Geme J.W., George J.L., Bush B.M. : Exaggerated natural measles following attenuated virus immunization. *Pediatrics*, 57 : 148, 1976.
 26. Young L.W., Smith D.I., Glasgow L.A. : Pneumonia of atypical measles. Residual nodular lesions. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, 110 : 439, 1970.

