

## Kızamık Enfeksiyonu ve Korunma *Measles Infection and Prevention*

### Öz

Kızamık en bulaşıcı hastalıklardan biridir, kızamık virusuyla temas eden bireylerin yaklaşık %90'ı enfekte olur. İndeks olgu sonrası bu olgudan bulaştırılan kişi sayısı 12-18 olarak tahmin edilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde kızamık olan çocukların yaklaşık %1'i hastalık veya komplikasyonlarından kaybedilir. Dünyada aşılama-ya bağlı olarak sadece 2000 yılından sonra kızamık ölümlerinde %80 azalma olmuş ve aşıya bağlı olarak 21 milyondan fazla ölüm önlenmiştir. Ancak değişik nedenlere bağlı olarak günümüzde kızamık vakalarında artışlar hatta salgınlar görülebilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) değerlendirmesine göre; son 2 yılda dünyada toplam kızamık olgularında giderek artış olduğu ve 2019'da bir önceki yıla göre bildirilen olgu sayılarında genelde ortalama %300 artış olduğu belirtilmektedir. Ülkemizde yüksek aşılama oranlarına (>%95) bağlı olarak DSÖ Avrupa bölgesinin 2006 yılından sonra kızamık hastalığı insidansının en düşük olduğu ülkeler arasında yer almıştır. Ancak DSÖ'nün dünya genelinde belirttiği eğilime paralel olarak 2018-2019 arasında yaklaşık 4 kat artış göstermiştir. Ülkemizde son 2 yılda kızamık olgularının yarısından fazlası <5 yaş altında (çoğu <1 yaş olmak üzere) saptanmıştır.

Klinik bulgular arasında yüksek ateş, öksürük, nezle ve konjunktivit ve ardından döküntü sayılabilir. Kızamığın spesifik rutin bir antiviral tedavisi yoktur. Tedavi destekleyici ve semptomatiktir. Ancak bakteriyel bir komplikasyon geliştirse antibiyotik verilebilir. Kızamık aşısı korunmada en etkin yoldur. On iki aydan sonra 1. doz ve 4-6 yaşlarında 2. doz olmak üzere 2 doz aşılama önerilir. Bireysel korunmanın yanı sıra etkili bir toplumsal bağışıklık ve salgınları önlemek için aşı kapsama oranının %95'in üzerinde olması önerilir. Kızamık çok bulaşıcı bir virus olduğundan gelişmiş ülkelerde bile aşılama oranlarında azalma salgınlara ve hatta ölümlere yol açabilir. Bu nedenle bireysel ve toplumsal korunma için yüksek aşılama oranlarına ulaşılması çok önemlidir.

### Abstract

Measles is one of the most contagious diseases about 90% of individuals who come in contact with the measles virus become infected. After the contact of the index case, the

**Dr. Beyhan BÜLBÜL**  
**Prof. Dr. Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU**  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları  
Bilim Dalı

**Yazışma Adresleri /Address for  
Correspondence:**  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,  
Bursa

**Tel/phone:** 0532 441 91 98  
**mail:** mkemal@uludag.edu.tr

**Anahtar Kelimeler:**  
Kızamık, aşı, korunma, çocuklar

**Keywords:**  
Measles, vaccine, prevention,  
children

**Geliş Tarihi - Received**  
01/02/2020  
**Kabul Tarihi - Accepted**  
05/03/2020

number of people infected is estimated to be 12-18. Approximately 1% of children with measles in developing countries die from illness or complications. In the world, after the year of the 2000, thanks to the vaccination, measles deaths decreased by 80% and more than 21 million deaths could be prevented due to vaccination. However, due to various reasons, increases cases and even outbreaks of measles can be observed in today. According to the assessment of the World Health Organization (WHO); It is stated that there has been an increase in total measles cases in the last 2 years and an average of 300% increase in the number of cases reported in 2019 compared to the previous year. Our country, due to the high rates of vaccination (> 95 %), is one of the lowest incidences of measles of the WHO European region after 2006. However, in line with the trend of WHO worldwide, the cases increased 4 times between 2018 and 2019. In our country, more than half of measles cases in the last 2 years have been found under <5 years old (mostly <1 year old).

Clinical findings of measles include high fever, cough, cold and conjunctivitis followed by a rash. There is no specific routine antiviral treatment for measles. Treatment is supportive and symptomatic. However, if a bacterial complication has developed, antibiotics can be given. The measles vaccine is the most effective way to protect. After 12 months of age, routinely 2 doses are recommended (the first dose >12 months and the 2nd dose at the age of 4-6 years). In addition to individual protection, it is recommended that the vaccine coverage rate should be above 95 % in order to assess the herd immunity and to prevent outbreaks. Since measles is a highly contagious virus, even in developed countries, a decrease in vaccination rates can lead to outbreaks and even deaths. Therefore, it is very important to reach high vaccination rates for both individual and herd protection.

### Giriş:

Kızamık (Measles, Rubeola) zarflı tek zincirli RNA virüsü olup (Paramyxoviridae ailesi, morbilli virus genusu) genellikle monotipik antijenik bir yapı gösterir. Kızamık virüsünün genomunun sekans çalışmaları sonucunda 23 farklı genotip bildirilmiştir. Hemaglutinin (H) ve füzyon (F) en önemli proteinleridir. Enfeksiyon sonrası özellikle H proteinine karşı gelişen nötralizan antikorlar ömür boyu bağışıklık sağlar.

### Hastalık ve Aşı Epidemiyolojisi ve İmmunolojisi

**Dünyada güncel epidemiyolojik durum:** Kızamık sadece insanlarda enfeksiyon yapar. Aşı öncesi dönem-

lerde büyük salgınlar yapması ve ciddi düzeyde morbidite ve mortaliteye yol açması nedeniyle tarihsel süreçte çok korkulan bir hastalık olmuştur. Döküntülü hastalıklar arasında 1. Hastalık olarak da adlandırılmıştır. Kızamık en bulaşıcı hastalıklardan biridir, kızamık virüsüyle temas eden bireylerin yaklaşık % 90'ı enfekte olur. Gelişmekte olan ülkelerde kızamık olan çocukların yaklaşık %1'i hastalık veya komplikasyonlarından (ensefalit, pnömoni, ciddi ishal ve dehidratasyon, kalıcı sekeller gibi) kaybedilir (1). Dünyada aşılamaya bağlı olarak sadece 2000 yılından sonra kızamık ölümlerinde %80 azalma olmuş ve aşıya bağlı olarak 21 milyondan fazla ölüm önlenmiştir (1). ABD'de kızamık aşısı 1963'de rutin uygulamaya girmiş, 1971'de KKK kombine aşısı olarak düzenlenmiştir. Aşının rutin uygulamaya girmesinden sonra kızamık olgularında keskin bir düşüş sağlanmış ve bu durum devam etmiştir (2). Ancak çok bulaşıcı bir hastalık olması nedeniyle rutin kızamık aşısı uygulayan ülkelerde bile aşılama isteksizlik olması ve/veya aşı kapsama oranlarında azalma olması durumunda, kızamık vakalarında artışlar hatta salgınlar görülebilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) değerlendirmesine göre; 2017'de dünya çapında olarak kızamığa bağlı 110,000 ölüm olduğu, son 2 yılda dünyada toplam kızamık olgularında giderek artış olduğu ve 2019'da bir önceki yıla göre bildirilen olgu sayılarında genelde ortalama %300 artış olduğu belirtilmektedir (3). Söz konusu yıllarda DSÖ Afrika bölgesindeki artışın %700, Avrupa bölgesinde %300, Amerika bölgesinde % 60, Doğu Akdeniz bölgesinde ise %100 olduğu bildirilmiştir. DSÖ'ye göre ülkelere göre değişmekle birlikte bildirilen olguların gerçek olguların <%10 kadar olduğu tahmin edilmekte olduğundan gerçek vakaların sayısının bildirilenlerin yaklaşık 10 katı olabileceği öne sürülebilir (3). DSÖ 2018 Kasım ayındaki değerlendirmesinde dünya genelinde 1. doz kızamık aşılama oranı %85 civarındadır ve bu oran toplumdaki salgınları önlemek için gerekli olan % 95 aşı kapsama oranının çok altındadır. İkinci doz kızamık aşılama oranı ise daha düşük % 67 civarındadır (4).

**Ülkemizde güncel durum:** Türkiye'de kızamık aşısı 1970'de rutin aşı takvimine alınmış, 1970'de KKK olarak düzenlenmiş ve yüksek aşılama oranlarına (genellikle >% 95, ilk doz kızamık aşısı için) bağlı olarak DSÖ Avrupa bölgesinin 2006 yılından sonra kızamık hastalığı insidansının en düşük olduğu ülkeler arasında yer almıştır (5). Ancak DSÖ'nün dünya genelinde belirttiği eğilime paralel olarak 2018-2019 arasında yaklaşık 4 kat artış göstermiştir (2018'de 716 olgu/yıl, 2019'da 2785

olgularının yarısından fazlası <5 yaş altında (çoğu <1 yaş olmak üzere) saptanmıştır. Bir yaş altında kızamık insidansı 76/100 000, 1-4 yaşında 14.8/100,000, 5-39 yaşlarında arasında ise 1-4/100,000 arasında değişmektedir (6). Özetle ülkemizde kızamık primer aşılama oranları yüksek olmasına rağmen muhtemelen aşı karşıtı yaklaşımların da etkisiyle, kızamık olgularında son yıllarda artma eğilimi vardır. Gerekli önlemlerin alınmaması durumunda olgularda artışın sürebileceği hatta salgınların da gelişebileceğini akılda tutulmalıdır.

**Epidemiyoloji ve patogenezi, bağışıklık patogenezi:** Kızamık çok bulaşıcı nitelikli bir virustur. İndeks olgu sonrası bu olgudan bulaştırılan kişi sayısı 12-18 olarak tahmin edilmektedir (7). Ayrıca aşı ile korunabilir bulaşıcı hastalıklarda, toplumsal bağışıklık oluşturması beklenen aşı kapsama oranlarının da % 83-94 ile en yüksek tahmin edildiği hastalık gruplarındandır (8). Direkt temas ve havayoluyla bulaşır. Kuluçka süresi 10-14 gün (8-15 gün) kadardır. Hastalar döküntünün çıkmasından 4 gün önce-sinden döküntüden 4 gün sonrasına kadar bulaştırıcıdır. Aşı öncesi dönemde 10 yaşına kadar çocukların >% 90'ının enfekte ve hasta olduğu bildirilmektedir (9). Kızamık aşı ile etkin bir şekilde korunabilir bir hastalıktır. Aşının rutin uygulandığı ülkelerde aşının değişik nedenlerle kapsama oranlarında azalmanın olduğu dönemlerde hastalık tekrar ortaya çıkarak salgınlar yapmaya meyledebilir (9).

H ve F proteinlerine karşı gelişen antikorlar virus nötralizasyonuna yol açar ve dolayısıyla enfeksiyona karşı koruyuculukta iyi bir belirteçdir. Nötralizan antikorlar plak redüksiyon nötralizasyon yöntemiyle gösterilebilir (koruyucu düzey >120 mIU/mL) ve korunmayı gösteren en güvenilir yöntemdir. Ancak bu her laboratuvarında çalışılmaz birçok laboratuvarında ELISA yöntemi kullanılır, ELISA ile saptanan spesifik IgG pozitifliği pratikte bağışıklığın göstergesi olarak kabul edilir. Kızamık enfeksiyonunun hücresel immünite üzerine süpresif etkileri vardır. Kızamık aşısının da daha kısa süreli (birkaç hafta gibi) ve genellikle zararsız olduğu kabul edilen immün süpresif etkilerinin olduğu kabul edilir. Özellikle H antijenine karşı gelişen nötralizan antikor varlığı hastalıktan korunmada yeterli bir kanıt olarak kabul edilir. Enfeksiyon sırasında virusun temizlenmesi için hücresel immünite rol oynar. Enfeksiyon sonrası uzun süreli ve muhtemelen ömür boyu bağışıklık hem humoral hem de hücresel (kızamık virusu spesifik CD4+ ve CD8+ T lenfositleri) yo-

luyla gelişir. Aşılama da kızamık spesifik CD4+ ve CD8+ T lenfosit aracılı hücresel bağışıklığa yol açar. Zaman içinde kızamık antikorları azalabilir ancak virusla karşılaşınca hızlı bir humoral ve hücresel koruyucu yanıt gelişir. Maternal antikorlar plasentadan geçerek bebeğe geçebilir ve konsantrasyonları giderek azalmakla birlikte bebeği 6-9 ay kadar koruyabilir. Bebeği 6 aydan daha önce aşılamak hem immün sistem matürasyonu yetersizliği hem de maternal antikorların nötralizan edici etkisi nedeniyle yetersiz aşı serokonversiyon yanıtına yol açabilir (10).

Yüksek aviditeli antikor yanıtı kızamık virusuna karşı koruyucu immünite varlığının kanıtıdır. Altı veya 9. ayda aşılanan çocuklardaki virusa karşı antikor aviditesi 12. ayda aşılanan çocuklara kıyasla daha düşük bulunmuştur (9). Kızamık aşısı da enfeksiyon gibi hem humoral hem hücresel immüniteyi uyarır ancak aşı ile gelişen antikor titreri genellikle doğal enfeksiyondan daha düşüktür. Benzer şekilde aşıli annelerin bebeklerindeki maternal antikor konsantrasyonları da doğal enfekte annelerden daha düşük bulunmuştur. Aşılama sonrası kanda geçici olarak spesifik IgM pozitifliği, mukozal sekresyonlarda geçici spesifik IgA pozitifliği olabilir ancak aşı sonrası spesifik IgG antikorları yıllarca pozitif olarak devam eder. İlk aşı dozuna yanıt vermeyen çocuklarda reaksiyonla ilgili yapılan çalışmalarda 2. doza ortalama %95'in üzerinde yanıt verildiği gösterilmiştir (11).

Prospektif randomize bir çalışmada 9. ayda kızamık aşısı yapılan bebeklerin %87'sinde, 12. ayda yapılanların %95'inde ve 15. ayda yapılanların %98'inde koruyucu kızamık antikorlarının geliştiği gösterilmiştir (12). Değişik çalışmalarda monovalan kızamık ve KKK aşısıyla sağlanan kızamık antikor düzeyleri benzer bulunmuştur. Birçok ülkede kızamık aşıları KKK olarak uygulanmaktadır. Bu nedenle KKK aşısına bağlı korunma özellikleri kızamık aşısında olduğu gibi kabul edilir, bu yazıda da her iki aşı aynı anlamda kullanılmıştır. Bir doz KKK sonrası ortalama serokonversiyon oranları değişik çalışmalarda >%94 bulunmuş ve antikor kinetik çalışmaları dikkate alınarak bu korumanın uzun süreli olduğu da gösterilmiştir (9,13). Bazen ilk doz kızamık aşısına karşı yanıt yetersiz olabilir. Yukarıda da belirtildiği gibi ilk doza yanıt vermeyen çocuklarda 2. doz KKK aşısıyla çocukların yaklaşık tamamında yanıt alındığı gösterilmiştir (14). Üçüncü doz KKK aşısına rutin olarak gerek yoktur ancak özel durumlarda (kızamık, kabakulak salgınları gibi) ve uzman görüşüyle önerilebilir. Gözlemsel bir çalışmada genç erişkinlerde 3 doz KKK uygulamasının kızamığa karşı 2 dozdan daha fazla etkili olduğu gösterileme-

miştir (15). Rutin KKK aşısı uygulayan ülkelerde zaman zaman özellikle aşısız çocuk ve bireyleri etkileyen kızamık salgınları gelişebilir (16,17). Bir kızamık salgını durumunda (salgın aynı bölgede epidemiyolojik bağlantılı >3 olgu saptanması olarak kabul edilir) 1. ve/veya 2. KKK dozları rutin olarak önerilen zamandan daha erken yapılabilir (18,19). Bir salgın durumunda veya kızamığın salgın veya endemik olduğu bir ülkeye seyahat öncesinde 6-11 aylık çocuklara 1 doz KKK aşısı önerilir (18,19). Ancak 12 aydan önce yapılan (örneğin 9. ay) kızamık veya KKK aşısı yapılmamış kabul edilir ve 12 ay ve sonrasında ayrıca 2 KKK aşısı önerilir, bu durumda ilk KKK aşısı tercihan 15. ayda (12-15. ayda ve ilk aşıdan en az 1 ay sonra) yapılır.

### Klinik Bulgular ve Tedavi

**Kısa Klinik:** Kuluçka dönemi sonunda yüksek ateş, öksürük, nezle ve konjunktivitten oluşan prodromal semptomlar gelişir. Daha sonra ağız içinde 2. premolar azı dişleri hizasında iç bukkal yüzde Koplik lekeleri (patognomonik kabul edilen eritemli zeminde beyaz, sarı, atılmış tuz biber manzarası gibi lekeler) görülür ve ardından tipik kızamık döküntüsü ilk prodrom bulgularından genellikle 3-4 gün sonra başlar. Normalde döküntüler başladıktan 3 gün sonra hasta iyileşmeye başlar ve hastalık ilk prodromal bulguları başladıktan sonra toplam 7-10 gün sonra iyileşme beklenir, ancak komplike seyir varsa veya eklenen bakteriyel enfeksiyon tabloyu kötüleştirir veya uzatabilir. Gelişmekte olan ülkelerde ciddi komplikasyonlar ve mortalite daha yüksektir.

Kısmen bağışık çocuklarda hafif seyirli kızamık tablosu olan modifiye kızamık, halen kullanılmayan inaktif ve kızamık aşısı olan kişilerde doğal kızamık enfeksiyonunu gelişmesi durumunda ortaya çıkan atipik kızamık tablosuyla tanım olarak karıştırılmamalıdır. Atipik kızamık bu çerçevede aslında tarihi bir tanım olarak kabul edilmelidir.

Hastalık sırasında gelişen antikorlar genellikle döküntüden 1-3 gün sonra belirir ve 2-4 hafta sonra pik düzeyine ulaşır. Tanıda kızamık spesifik IgM pozitifliği ve çift serum örneğinde artan IgG titresinin (akut ve 4 hafta sonraki konvalesan serum örneklerinde IgG'nin 4 kat artışı) kullanılabilir. Spesifik IgM döküntünün ilk 2 gününde henüz saptanamayabilir. Spesifik IgM'in döküntüden 1-2 ay sonra kaybolması beklenir (20).

Kızamığın spesifik rutin bir antiviral tedavisi yoktur. Tedavi destekleyici ve semptomatiktir. Ancak bakteriyel bir komplikasyon geliştirse antibiyotik verilebilir.

### Korunma ve Kızamık Aşıları

**Kızamık ve KKK aşıları:** Kızamık aşıları olarak halen dünyada sadece canlı atenüe kızamık aşıları kullanılmaktadır. Bu aşılar tek kızamık (K) veya kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) veya kızamık-kızamıkçık-kabakulak suçiçeği aşıları (KKKV) şeklinde uygulanabilir. Ayrıca dünyada bazı bölgelerde kızamık-kızamıkçık aşıları da uygulanmıştır. Ülkemizde geçmişte tekli kızamık aşısı da uygulanmış ancak halen kullanılmamaktadır. KKKV aşısı da ülkemizde henüz ruhsatlı değildir. Kızamık aşısı tek bileşenli veya kombine uygulamalarda, kızamığa karşı benzer bir korunma sağlar. Ayrıca değişik kızamık aşı tipleri diğer rutin önerilen çocukluk aşılılarıyla aynı gün ve farklı yerlerden uygulanması hem immünojenite hem de reaktöjenite açılarından benzer etki ve yan etki profili gösterir (21,22). Bilindiği gibi aşılamada genel prensip olarak rutin canlı aşılar ya eş zamanlı yapılmalı ya da aralarında en az 4 haftalık bir ara bulunmalıdır.

Ancak oral canlı atenüe poliovirus aşısı (Sabin, OPV) bir canlı aşı olarak bu kuralın dışında kabul edilir, OPV kızamık aşısından önce, eş zamanlı veya sonrasında bir interferans oluşturmadan uygulanabilir ve aşı yanıtlarında farklılık oluşmaz.

Çoğu canlı atenüe kızamık aşıları ilk kez 1954 yılında geliştirilen Edmonston suşundan türetilmiştir. Bu suştan üretilen aşılarda olan Schwarz, Edmonston-Zagreb, AIK-C ve Moraten suşları da değişik aşılar da kullanılmış ve kullanılmakta olup bunlar arasındaki bazı genlerdeki farklılıklar minimal düzeydedir (<%0.6) (23). Edmonston kökenli olmayan suşlar (CAM-70, TD-97, Leningrad-16, Shanghai-91 gibi) yukarıdakilerin arasında olduğundan daha fazla nükleotid sekans farklılıkları gösterir. Genelde Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) kabul ettiği kızamık aşılarının hepsi kızamığa karşı benzer oranlarda koruyucu kabul edilir ve ayrıca bütün doğal kızamık genotiplerine karşı koruyucu kabul edilir. Mevcut kızamık aşıları genel olarak güvenli etkin ve aşı programları çerçevesinde değişimli olarak kabul edilir, yani aşı şeması değişik aşılarla tamamlanabilir. Aşılanmış kişiler aşı virusunu başkalarına bulaştırmaz.

Daha önce >12 ayda en az 2 doz KKK aşısı yapıldığı belgelenmeyen bir çocukta aşılama konusunda belge veya kanıt yoksa aşı yapılmamış kabul edilerek usulüne uygun tamamlanır. Bu durumda KKK aşısı yapmak için serolojik teste rutin olarak gerek yoktur, ancak serolojik olarak kızamık, kızamıkçık, kabakulak bağışıklık kanıtı varsa (immünglobülin G pozitifliği) yakalama aşısına gerek kalmaz. Laboratuvar kanıtı olmadan sadece klinik ola-



rak kızamık, kızamıkçık, kabakulak hastalığı öyküsünün olması bazı durumlarda diğer hastalıklarla karışabileceğinden ötürü bağışıklık kanıtı olarak kabul edilmez (24).

Duyarlı bir çocuğun kızamıklı bir hastayla teması durumunda 0-5 aylık bebeklere temastan sonra ilk 6 gün içinde standart immünglobülin 0.5 mL/kg/doz IM (maksimum 15 mL) uygulanır. 6-11 aylık bebeklere temastan sonraki 3 gün içinde KKK aşısı veya temastan sonraki 6 gün içinde 0.5 mL/kg/doz IM uygulanır. >12 aylık bebeklere tercihan 3 gün içinde KKK aşısı, eğer aşıya kontrendike bir durum varsa veya temastan sonra 3 günden fazla süre geçtiyse (yani >3 gün-<6 gün içinde) standart immünglobülin 0.5 mL/kg/doz IM (maksimum 15 mL) uygulanır (18,24). Standart IM immünglobülin yapılan bir bebeğe KKK aşısı 6 aydan önce (intravenöz immünglobülin yapıldıysa 8 aydan önce) yapılmaz (24). PPD ve kızamık veya KKK aşısı aynı gün yapılabilir ancak aynı gün yapılmazsa yanlış PPD negatifliğine yol açmamak için aşıdan sonra en az 4-6 hafta geçmesi önerilir.

Aşı yan etkileri: Kızamık aşısı sonrası yan etkiler genellikle hafif ve geçicidir. Uygulama yerinde ilk 24 saat içinde hafif ağrı ve gerginlik olabilir, bazen hafif ateş, lokal adenopati gözlenebilir, aşıdan 7-12 gün sonra %5 oranında 1-2 gün süren >39.4°C ateş görülebilir. Kızamık aşısı sonrası 1/3000 oranında febril konvülsiyon görülebilir. Geçici makülopapüler döküntü (%2), trombositopenik purpura (1/30,000) nadiren anafilaktik reaksiyonlar (1/100,000, genellikle neomisin, jelatin ve sorbitole bağlı) görülebilir (25-29). Tek kızamık, KKK veya KKKV aşılarının yan etkileri genellikle benzer, hafif ve geçici niteliktedir. Ancak KKKV ilk dozundan 7-10 gün kadar sonra febril konvülsiyon gelişme riski KKK ve suçiçeği aşılarının aynı gün ayrı ayrı yapılmasına kıyasla yaklaşık 2 kat daha yüksek (9/10,000) bulunmuştur (30). KKKV aşısı ABD’de 12 ay-12 yaş arasında onaylıdır ancak ülkemizde henüz onaylı değildir. Bu nedenle bu iki aşının da piyasada bulunduğu ABD gibi ülkelerde febril konvülsiyon risk grubu olan yaş grubunda (12-47 ay arasında) ilk uygulamalarında, KKK ve suçiçeği aşılarının ayrı ayrı yapılması tavsiye edilir. 4-12 yaş arası ilk uygulamada her iki yaklaşım da (karma KKKV şeklinde veya ayrı ayrı) uygulanabilir. İkinci doz uygulamada (15 ay-12 yaş arası) veya 4-12 yaşından sonraki uygulamada böyle bir kısıtlama söz konusu değildir (24).

Değişik ülkelerde yapılan birçok çalışmada kızamık aşısıyla, Guillain-Barré Sendromu veya kalıcı nörolojik sekel arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca kızamık aşısıyla inflamatuvar bağırsak hastalığı veya otizm ara-

sında da ilişki olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar da yoktur (9). Rutin kızamık aşısı ülkemizde artık KKK aşısı olarak uygulanmaktadır. Ulusal aşı takviminde 12-15. ay arasında (genellikle 12. ay) ilk doz ve 4-6 yaş arasında veya ilköğretim 1. sınıfta 2. doz olmak üzere toplam 2 doz olarak subkutan uygulanır. Ülkemizde rutin olan aşılarda eş zamanlı uygulanabilir. Daha önceden kızamık veya KKK aşısı olmamış çocuklara da yakalama aşısı olarak en az 1 ay (28 gün) arayla toplam 2 doz uygulanır. Özellikle sağlık personelinin en az 2 doz aşılama önemlidir. Ülkemizde halen bulunmayan KKKV aşısının yakalama dozu ise tercihan 3 ay arayla 2 doz olarak tercih edilmelidir.

Yumurta alerjisi kızamık, KKK, KKKV aşılara karşı kontrendikasyon oluşturmaz. Bu aşılarda yumurta alerjili çocuklara deri testi veya özel protokol uygulanmadan yapılabilir (18,24). Ancak gene de yumurtaya karşı anafilaksi öyküsü olan çocuklarda hastanede ve gerekli önlemleri alarak, çocuk alerji uzmanı eşliğinde yapılması tavsiye edilir. Kızamık ve KKK aşısı, yaşadıkları aynı evin içinde immün baskılanmış kişisi olan sağlıklı çocuklara uygulanabilir. Kızamık, kızamıkçık, kabakulak aşı viruslarının immün yetersizlikli bile olsa aile bireylerine sekonder transmisyonu konusunda kanıt bulunmamıştır (31-33). Daha önceden trombositopeni veya trombositopenik purpura öyküsü olan çocuklarda KKK, KKKV aşısı sonrasında klinik olarak önemli trombositopeni riski artmış olarak bulunmuştur. Bu gibi durumlarda aşının yarar-zarar dengesi bireysel değerlendirilerek karar verilmesi uygundur ancak birçok durumda aşı yapmanın yararları riskine göre daha fazladır (18,24). Daha önce konvülsiyon öyküsü veya ailede konvülsiyon öyküsü olan çocuklara KKKV aşısı yerine KKK aşısı tercih edilir. Hafif enfeksiyon (basit ÜSVE, AOM, AGE gibi) ve hafif ateş durumlarında KKK aşısı yapılabilir ve antikor yanıtı etkilenmez. Ancak orta ciddi enfeksiyon veya orta yüksek ateşli durumlarda aşı klinik düzelmeye sağlandıktan sonra yapılabilir.

Aşı kontrendikasyonları ve dikkat edilecek hususlar: Neomisin, jelatin veya kızamık (veya KKK) aşısındaki herhangi bir maddeye veya aşının tamamına anafilaktik reaksiyon varsa aşı kontrendikedir. Aşı ayrıca ağır immün baskılanmış durumlarda da (immün yetersizlik sendromları, ileri lösemi ve lenfoma, ciddi malign hastalıklar, uzun ve yüksek doz steroid kullanımı, antimetabolit ve alkileyici ajan kullanımı, immün süpresif radyasyon tedavisi, ağır HIV enfeksiyonu gibi) kontrendikedir. Kızamık veya KKK aşısının kontrendikasyonları Tablo 1’de görülmektedir (18,24,31-34). Ağır ve semptomatik HIV en-

feksiyonu ile veya CD4+ T lenfositlerin azaldığı durumlar dışında, asemptomatik HIV enfekte çocuklar kızamık aşısı olabilir. HIV enfekte çocuklarda en az 6 aydır CD4+ T lenfosit sayısı >%15 (veya <12 ayda en az 6 aydır CD4+ T lenfosit >750, 1-5 yaş arasında en az 6 aydır CD4+ T >500, >5 yaşta en az 6 aydır CD4+ T lenfosit sayısı >200) ise ağır immün süpresyon yok olarak kabul edilir ve KKK aşısı yapılabilir, ancak bu durumlarda yeterli veri olmadığı için KKKV aşısı önerilmez. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) asemptomatik HIV enfekte çocukların kızamık aşısıyla aşılanmasını önermektedir (9,35). HIV enfekte çocuklarda kızamık aşısı uygulaması üzerine yapılan sistematik derleme ve meta analizlerde; HIV pozitif enfekte çocuklarda HIV enfeksiyonu olmayan sağlıklı çocuklara göre kızamık aşısının yan etkisinde artış olmadığı, ancak antikor düzeylerinin HIV pozitif çocuklarda daha çabuk düştüğü saptanmıştır (36,37).

İmmünglobülin ve/veya antikor içeren kan ürünlerinin verilmesi verilen doza veya ürünlerdeki kızamık antikor içeriğine bağlı olarak 3-11 aya varan sürelerde aşının etkinliğini nötralize edebilir. Bu nedenle bu ürünlerin verildiği çocuklarda kızamık aşıları belirtilen süre zarfında ertelenmelidir (Tablo 2) (31,38,39). Kızamık aşısı uygulanan çocuklarda ise benzer ürünler aşıdan sonra 2 hafta süreyle verilmemelidir.

Kızamık aşıları liyofilize halde kullanıma sunulur ve kullanmadan önce sulandırılır. Bir aşı dozunda ortalama (0.5 mL) >1000 viral enfektif ünit aşı suşu bulunur, aşıda ayrıca sorbitol, jelatin, neomisin gibi ek maddeler bulunabilir ancak aşı tiomersal ihtiva etmez. Liyofilize aşı buzdolabında 2-8°C’de saklanabilir, ayrıca (-70) -(-20) °C arasında uzun süre potensini kaybetmeden saklanabilir. Sulandırılmış aşı tekrar dondurulmamalı, güneş ışığından korunmalı ve hemen uygulanmalıdır. Sulandırılmış aşı 20°C’de 1 saat içinde etkinliğinin %50’sini kaybeder, 37°C’de 1 saat sonra ise tamamen etkisiz hale gelir. Kızamık aşısı genellikle subkutan önerilir. Ancak intramüsküler de yapılabilir. Ancak KKK aşısı üretici firmaların önerilerinde Priorix®’in (GSK) IM de uygulanabileceği belirtilmesine rağmen MMR II (MSD) aşısının IM yapılması önerilmez.

Ülkemizde halen KKK aşısı olarak Priorix® (GSK) kullanılmaktadır. Priorix®’in 0.5 mL’lik bir dozu liyofilize olarak >103.0 TICD (doku kültürü enfektif doz 50) Schwarz suşu içeren atenüe kızamık aşı virusu, >103.7 RIT 4385 kabakulak atenüe aşı virusu ve >103.0 Wistar RA 27/3 kızamıkçık atenüe aşı virus suşları ve neomisin sülfat jelatin, sorbitol gibi ek yardımcı maddeler içerir. Aşı liyofilize toz şeklinde ve flakon içinde bulunur. Sulandırıcı olarak steril enjeksiyonlu su (0.5 mL) kullanılır. Ge-

**Tablo 1.** Kızamık veya KKK aşısı kontrendikasyonları (18,24,31-34)

Kontrendikasyon	Yorum/Açıklama
Anafaksi gibi ciddi alerjik reaksiyon	Önceki KKK veya KKKV aşısı sonrası veya Önceden bilinen neomisin, jelatin, sorbitol alerjisi gibi
Gebelik veya Gebelik düşüncesi	KKK aşısından sonra en az 1 ay gebe kalınmaması önerilmelidir (konjenital rubella sendromu teorik riski nedeniyle) Ancak KKK öncesi gebelik testi yapılması rutin olarak önerilmez (kısa öykü veya hastayı bilgilendirmek yeterlidir)
İmmün yetmezlik (primer veya edinsel)	Hücrel immün yetmezlik Hipogamaglobulini Ağır immün süpresyonlu ve/veya semptomatik HIV enfeksiyonu her yaşta CD4+ T lenfosit <%15 veya <12 ayda CD4 <750 1-5 yaş CD4 <500 >5 yaş CD4 <200
Lösemi, lenfoma veya kemik iliği ve/veya lenfatik sistemi etkileyen diğer malign tümörler	
İmmünesupresif tedavi veya uzun süre (>2 hafta) yüksek doz (>2mg/kg/g veya >20 mg/g) prednizolon veya eş değeri steroid tedavisi	KKK aşısı yüksek doz streoid tedavisi kesildikten en az 1 ay sonra veya kanser kemoterapisi kesildikten en az 3 ay sonra, ek immün süpresyon yoksa uygulanabilir Düşük doz sistemik kortikosteroid, idame fizyolojik doz steroid, lokal kortikosteroid enjeksiyonu ve inhale kortikosteroid aşıya kontrendike değildir

**Tablo 2.** Kan ve kan ürünleri verilmiş çocuklarda kızamık, KKK, KKKV, aşı uygulaması için ve geçmesi gereken süreler\* (31,38,39)

Ürün	Süre (ay)
Intramüsküler immün globulin	
Hepatit A profilaksisi (IG)	3
Kızamık profilaksisi (IG)	
Normal çocuk	5
İmmün baskılanmış çocuk	6
Tetanoz immün globulin	3
Hepatit B immün globulin	3
Kuduz immün globulin	4
Suçiçeği profilaksisi (VariZIG)	5
RSV profilaksisi (Palivizumab [Synagis])	Yok
İntravenöz immün globulin	
Eksiklik tedavisi (IVIG)	
300 ile 400 mg/kg	8
ITP için (IVIG)	
400 mg/kg	8
1000 mg/kg	10
ITP veya Kawasaki sendromu için (IVIG)	
1600 ile 2000 mg/kg	11
Sitomegalovirüs immün globulin	6
Botulismus immün globulin	6
Suçiçeği profilaksisi (IVIG)	8
Kan ürünleri	
Yıkanmış eritrosit RBCs	0 (yok)
Eritrosit süspansiyonu adenine-saline eklenmiş	3
Paket eritrosit	5
Tam kan	6
Plazma veya trombosit ürünleri	7

**KKK:** kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı; **KKKV:** kızamık-kızamıkçık-kabakulak, suçiçeği aşısı; **RSV:** respiratuvar sinsityal virüs; **ITP:** idyopatik trombositopenik purpura

\*Anneye anti Rho (D) immunoglobulin yapılması, gebelik son 3 ayda veya doğumda kan ürünü verilmesi KKK aşısına engel değildir. Bu annelere aşısızlarsa doğumdan sonra KKK aşısı yapılmalı ve en az 3 ay sonra kızamıkçık ve kızamık immunitesi açısından serolojik test yapılmalıdır.

nellikle subkutan önerilir ancak intramüsküler de yapılabilir. Aşı buzdolabında 2-8°C’de ve ışıktan korunarak saklanır. Liyofilize aşı dondurulmaktan etkilenmez ancak çözücü dondurulmamalıdır, buzdolabında veya ılık bir ortamda saklanabilir. Sulandırılan aşı ışıktan korunarak en

geç 8 saat içinde uygulanmalıdır. Sulandırılan aşının rengi pH’daki küçük değişikliklere bağlı olarak açık turuncu-açık kırmızı arasında değişebilir. Bu aşının etkinliğini etkilemez. Duyarlı bir kişinin kızamıklı bir kişiyle temasından 3 gün sonrasına kadar yapılan aşılama kızamığa karşı koruyucu olabilir (40).

**Not:** Bu derlemenin hazırlanmasında büyük ölçüde “Kızamık aşısının özellikleri nelerdir. Hacımustafaoğlu M. 30 Soruda Aşı kitabında (Editörler: Badur S, Camcıoğlu Y), Selen Yayıncılık, 1. Baskı, 2017, s 97-107.” kaynağından yararlanılmıştır.

### Kaynaklar

1. [www.cdc.gov/globalhealth/measles/globalmeaslesoutbreaks.html](http://www.cdc.gov/globalhealth/measles/globalmeaslesoutbreaks.html), Erişim tarihi: 2 Şubat 2020.
2. [www.cdc.gov/measles/about/history.html](http://www.cdc.gov/measles/about/history.html), Erişim Tarihi: 27 Aralık 2020.
3. [www.who.int/immunization/newsroom/measles-data-2019/en/](http://www.who.int/immunization/newsroom/measles-data-2019/en/), Erişim tarihi: 5 Şubat 2020.
4. [www.who.int/news-room/detail/29-11-2018-measles-cases-spike-globally-due-to-gaps-in-vaccination-coverage](http://www.who.int/news-room/detail/29-11-2018-measles-cases-spike-globally-due-to-gaps-in-vaccination-coverage), Erişim tarihi: 5 Şubat 2020.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2014. [http://ekutuphane.sagem.gov.tr/kitaplar/saglik\\_istatistikleri\\_yiligi\\_2014.pdf](http://ekutuphane.sagem.gov.tr/kitaplar/saglik_istatistikleri_yiligi_2014.pdf), Erişim tarihi: Ağustos 2016.
6. [www.who.int/immunisation/monitoring\\_surveillance/burden](http://www.who.int/immunisation/monitoring_surveillance/burden), Erişim tarihi: 22 Ocak 2020.
7. [www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/mass-immunization](http://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/mass-immunization), Erişim tarihi: 11 Şubat 2020.
8. Fine P. Herd immunity: History, theory, practice. *Epidemiol Rev* 1993;15 (2):265-302.
9. WHO. Measles vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84(35): 349-60.
10. Caceres VM, Strelbel PM, Sutter RW. Factors determining prevalence of maternal antibody to MV throughout infancy: a review. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 110-9.
11. Measles update 2009. Geneva, World Health Organization, 2009 (The Immunological basis for immunization series). (<http://www.who.int/immunization/documents/ISBN9789241597555/en/index.html>).
12. Redd SC, King GE, Heath JL, et al. Comparison of vaccination with measles-mumps-rubella vaccine at 9, 12, and 15 months of age. *J Infect Dis* 2004; 189 (Suppl 1): 116-22.
13. Paunio M et al. IgG avidity to distinguish secondary from primary measles vaccination failures: prospects for a more effective global measles elimination strategy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2003, 4:1215-1225.
14. Watson JC, Pearson JA, Markowitz LE, et al. An evaluation of measles revaccination among school-entry-aged children. *Pediatrics* 1996; 97: 613-8.
15. Beeler J, Varricchio F, Wise R. Thrombocytopenia after immunization with measles vaccines: review of the vaccine adverse events reporting system (1990 to 1994). *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1996, 15:88-90.
16. Zipprich J, Winter K, Hacker J, et al. Measles outbreak--California, December 2014-February 2015. *MMWR Morb Mor-*

- tal Wkly Rep 2015; 64:153-4.
17. Gahr P, DeVries AS, Wallace G, et al. An outbreak of measles in an undervaccinated community. *Pediatrics* 2014; 134: 220-8.
  18. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, et al. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013; 62: 1-34.
  19. American Academy of Pediatrics. Measles. In: *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 30th ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2015. p.535-547.
  20. Katz SL. Measles (Rubeola). In: *Krugman's Infectious Diseases of Children*, 11th ed, Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (Eds), Mosby, Philadelphia 2004. p.353-71.
  21. Zepp F, Behre U, Kindler K, et al. Immunogenicity and safety of a tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine co-administered with a booster dose of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in healthy children aged 12-23 months. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 857-64.
  22. Black SB, Cimino CO, Hansen J, et al. Immunogenicity and safety of measles-mumps-rubella, varicella and Haemophilus influenzae type b vaccines administered concurrently with a fourth dose of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine compared with the vaccines administered without heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(4): 306-11.
  23. Parks CL, Lerch RA, Walpita P, Wang HP, Sidhu MS, Udem SA. Comparison of predicted amino acid sequences of measles virus strains in the Edmonston vaccine lineage. *J Virol* 2001; 75: 910-20.
  24. Drutz JE, Duryea TK, Edwards MS, Torchia MM (Eds). Measles, mumps, and rubella immunization in infants, children, and adolescents. <https://www.uptodate.com/contents/measles-mumps-and-rubella-immunization-in-infants-children-and-adolescents>. (Erişim tarihi: 17 Aralık 2019).
  25. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti A, Price D. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD004407.
  26. Elliman D, Sengupta N, El Bashir H, Bedford H. Measles, mumps and rubella: prevention. *BMJ Clin Evid* 2007; 2007: pp: 0316.
  27. Duclos P, Ward BJ. Measles vaccines: a review of adverse events. *Drug Safety* 1998; 19: 435-54.
  28. Beeler J, Varricchio F, Wise R. Thrombocytopenia after immunization with measles vaccines: review of the vaccine adverse events reporting system (1990 to 1994). *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 88-90.
  29. Salisbury DM, Campbell H, Edwards B. Measles rubella immunisation campaign in England – one year on. London: Department of Health, 1995.
  30. [www.cdc.gov/vaccinesafety/vsd/mmr.htm](http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vsd/mmr.htm). Erişim tarihi 12 Aralık 2019
  31. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011; 60: 1-64.
  32. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 44-100.
  33. Kamboj M, Sepkowitz KA. Risk of transmission associated with live attenuated vaccines given to healthy persons caring for or residing with an immunocompromised patient. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 702-7.
  34. Department of Health and Human Services. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-exposed and HIV-infected children. . [www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi\\_guidelines\\_pediatrics.pdf](http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatrics.pdf). Erişim Tarihi 20 Kasım 2013.
  35. WHO. Measles vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2004; 14: 130-142.
  36. WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, report of meeting held 17-18 June 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84(32): 325-32.
  37. The heterogeneity I2 value is defined as the proportion of the total variation in estimated risk ratios due to between-trial heterogeneity rather than to chance.
  38. Siber GR, Werner BG, Halsey NA, et al. Interference of immune globulin with measles and rubella immunization. *J Pediatr* 1993; 122: 204-11.
  39. American Academy of Pediatrics. Active immunization of people who recently received immune globulin and other blood products. In: *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 30th ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2015. p.38
  40. Priorix kısa ürün bilgisi, (KÜB, onay tarihi 06.12.2004).