

## İkinci ve üçüncü kez kızamık aşısı yapılan çocuklarda bağışıklık düzey değişimleri

Ahmet Rıfat Örmeci<sup>1</sup>, Erdal Eren<sup>2</sup>, Selçuk Kaya<sup>3</sup>, A. Nesimi Kişioğlu<sup>4</sup>

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Pedatri Profesörü, <sup>2</sup>Pedatri Uzmanı, <sup>3</sup>Klinik Mikrobiyoloji Yardımcı Doçenti, <sup>4</sup>Halk Sağlığı Doçenti

**SUMMARY:** Örmeci AR, Eren E, Kaya S, Kişioğlu AN. (Department of Pediatrics, Süleyman Demirel University Faculty of Medicine, Isparta, Turkey). Changes in immunity level after second and third doses of measles immunization. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 199-205.

The second dose of measles vaccination has been performed since 1998 in Turkey. As a result of the vaccination campaign (VC) in 2003, the children vaccinated once or twice before VC would be vaccinated once more. The immunity provided by the campaign is investigated in this report. Blood samples were taken one month before and after VC. Measles antibody and total immunoglobulin G, M, and E were evaluated. The individuals were classified according to vaccination number and to socioeconomic status (SES). The mean age of 164 cases was  $11.3 \pm 1.8$  years. The measles seropositivity increased from 95.04% to 99.38% after VC. Three doses of vaccination did not provide more antibody response than two vaccination doses. After VC, a statistically significant decrease in the total IgG and IgM levels was detected. The 95% vaccination rate, recommended by the World Health Organization, was attained by VC in 2003. Measles vaccination has been applied at the 12th month of age after 2006. If the vaccination rate can be maintained, especially in low socioeconomic regions, then vaccination should be performed at the 15<sup>th</sup> month of age.

*Key words:* measles vaccine, immunization, immunoglobulin, socioeconomic level.

**ÖZET:** Ülkemizde ikinci doz kızamık aşısı 1998 yılından bu yana uygulanmaktadır. 2003 yılında yapılan kızamık okul aşı günleri (OAG) kampanyası sonucunda daha önce bir kez aşı olanlar iki, iki kez aşı olanlar ise üç doz aşı olmuşlardır. Kampanya ile oluşan immünite, bağışıklık düzey değişimleri incelenmiştir. OAG'den bir ay önce ve bir ay sonra kan örnekleri alınmıştır. Kızamık antikor ve total immünoglobülin (Ig) ölçümleri yapılmıştır. Olgular bir ve iki kez aşı, sosyoekonomik düzey düşük ve yüksek olarak gruplandırılıp değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan 164 olgunun 79'u erkek, 85'i kız, yaş ortalaması  $11.3 \pm 1.8$  yıldır. OAG ile seropozitivite %95.04'den %99.38'e çıkmıştır. Sosyoekonomik düzeyi düşük grupta öncül aşılama oranı, yüksek gruptan daha az olup, OAG sonrası immünizasyon artışı fazla olmuştur. Üç doz aşılama ile daha fazla antikor yanıtı oluşmamıştır. OAG sonrasında total IgG ve IgM düzeylerinde istatistiksel anlamlı olan azalma gözlenmiştir. Sonuç olarak kampanya ile önerilen %95'lik bağışıklama oranına ulaşılmıştır. Kampanya sonrasında ülkesinde kızamık aşısı uygulama zamanı 12. aya 2006'da çekilmiştir. Özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük illerimizdeki yeni çalışmalar bağışıklama oranının korunduğunu gösterecek olursa, aşılama 15. aya çekilmelidir.

*Anahtar kelimeler:* kızamık aşısı, immünizasyon, immünoglobülinler, sosyoekonomik düzey.

Kızamığın tek atağı ömür boyu immünite sağlamaktadır. Antikor düzeyi azalmış, hatta saptanamayan kişilerde bile aşılardan veya temastan sonra hızlı amnestik antikor cevabı meydana gelebilir<sup>1</sup>. Bununla birlikte %5 dolaylarındaki birincil aşı

yanıtsızlığı, çok bulaşıcı olan kızamığın kontrol altına alınması ve eradikasyonu için ikinci doz aşığı gerekli kılmaktadır<sup>2-4</sup>. Bazı araştırmacılar üçüncü doz aşığı sadece ilk aşı dozunu bir yaşın altında alanlara önermektedir<sup>5,6</sup>.

Aşı sonrasında doğal enfeksiyonda olduğu gibi hem hümmoral, hem hümmesal bağışıklık gelişmekte, hem de interferon yapılmaktadır. Aşılardan 12-15 gün sonra kanda ve nazal sekresyonlarda immünoglobülin (Ig) G, IgM ve IgA sınıfı antikorlar saptanır. IgM ve IgA antikorları birkaç yıl içinde kaybolurken IgG yaşam boyu kalır. Aşı sonrası, dördüncü haftadaki kızamık IgM pozitifliği vakaların %60'ında saptanırken, kızamık IgG pozitifliği ise %85'inde görülmüştür<sup>7</sup>. Araştırmacılar aşı sonrası total Ig düzeylerinde ılımlı artış saptamışlar, bu artışı kızamık antikor titrelerindeki artışla ilişkilendirmişlerdir<sup>8</sup>.

Yüksek rutin aşılama oranlarıyla kızamığın tekrar yaygın hale gelmesi engellenecektir. 2002 yılında Türkiye'de kızamık aşılama oranı %80 dolaylarındadır. Bu oran epidemileri önlemek için gerekli olan %95 oranından çok düşüktür. Bu nedenle Türkiye'de kızamığı elimine etmek ve bu düzeyi sürdürmek için Sağlık Bakanlığınca "Okul Aşı Günleri" (OAG) adında aşı kampanyası planlanmış, 8-26 Aralık 2003 tarihleri arasında tüm yurttaki ilköğretim birinci ile sekizinci sınıfa devam eden yaklaşık on milyon çocuk hastalığı geçirme ve aşılama durumlarına bakılmaksızın kızamık aşısı ile aşılansmıştır.

Amacımız bu kampanya öncesi ve sonrasında kızamık antikor düzeylerini ölçerek, daha önce bir kez veya iki kez aşılansan çocuklarda bağışıklık düzey değişimlerinin incelenmesidir. Literatür taramamızda üçüncü doz kızamık aşısı sonrası kızamık antikor düzeyi ve total immünoglobülin düzey değişimleri hakkında yeterli bilgiye rastlanılmamıştır. Kampanya öncesi kızamık immünitesi düzeyi, kampanya sonrası ile karşılaştırılarak, iki ve üç kez kızamık aşılansının bağışıklık oranlarına etkisi değerlendirilmiştir.

## Materyal ve Metot

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun olur kararı ve Helsinki Deklarasyonu Kurallarına uygun olarak yapılmıştır. Çalışmaya katılan tüm çocukların ailelerinden onay formu alınmıştır.

### Aşı

Kampanyada canlı, atenüe liofilize, insan diploid hücre kültürlerinden 22 pasaj sonrası elde edilen Edmonston-Zagreb suşu (SII-Serum Institute of India-INDIA) kullanıldı. Canlı virüs içeren 0.5 ml aşılar subkutan enjekte edildi.

### Çalışma grubu oluşturulması

Ülkemizde 1998 yılından itibaren ilköğretim birinci sınıf öğrencilerine ikinci doz kızamık aşısı uygulaması başlatılmıştır. 1998 yılında birinci sınıf olanlar kampanyanın yapıldığı 2003 yılında altıncı sınıftaydılar. Yani birinci sınıftan altıncı sınıfa kadarki öğrencilere yaşamlarında iki doz kızamık aşısı yapılmışken, yedinci ve sekizinci sınıf öğrencilerine daha önce tek doz kızamık aşısı yapılmıştı. Olgular sosyoekonomik düzeyi (SED) yüksek ve düşük grup, bir kez kızamık aşılı ve iki kez kızamık aşılı gruplar temel alınarak değerlendirme yapıldı.

### Örneklerin toplanması

Sosyoekonomik düzeyi düşük ve yüksek olduğu bilinen farklı okullardan en az 80'er olmak üzere, toplam 160 gönüllü öğrenciden aşı kampanya öncesi ve sonrası kan alınması planlandı. Anne-babaları onay vermeyenler çocuklardan örnek alınmadı. Aşı öncesi, SED yüksek (91 olgu) ve düşük (138 olgu) olarak iki gruba ayrılan ilköğretim okullarındaki sınıflardan 229 çocuktan kan alınabildi. Aşı sonrası bazı çocukların ikinci kan örneğini vermek istememesi, bir kısmının okulda bulunmaması nedeniyle 79'u erkek, 85'i kız, yaş ortalamaları  $11.3 \pm 1.8$  (8-14.4) yıl olan 164 çocuktan kan örneği alındı, ancak üçünün serum örnekleri yetersiz olduğundan 161 olgu çalışmaya alınabildi. Bunlardan 93'ünün SED'yi düşük, 68'inin ise SES'i yüksekti. Venöz yoldan alınan kan örnekleri kızamık antikor ve diğer parametreler için pıhtılaşma aktivatör içeren biyokimya tüplerine alındı. Kızamık aşısı kampanyası (8-26 Aralık 2003) öncesi alınan bu kan örnekleri aşıdan bir ay sonra tekrarlandı. Serumlar -20 °C'de saklandı. Kan alınan tüm çocukların kızamık antikor düzeyleri, total IgG, IgM, IgE düzeyleri aşı öncesi ve sonrası olarak değerlendirildi.

### İmmünoglobülin düzeyleri

IgM, IgG ve IgE düzeyleri nefelometrik cihaz (Prospek) ile çalışıldı. Total IgG ve IgM "N antisera to Human Immünoglobülin" kiti (Dade Behring Marburg GmbH, USA), total IgE ise "N latex IgE mono" kiti (Dade Behring Marburg GmbH, USA) kullanılarak bakıldı. İmmünoglobülinlerin değerleri normal dağılıma uymaktadır.

### Kızamık antikor düzeyleri

Kızamık IgG düzeylerine mikroeliza yöntemiyle (Cihaz adı Organon) ticari kit (Trinity Biotech, USA) kullanılarak bakıldı. Cutoff (eşik) değeri

olan 1.09 Immun Status Ratio (ISR) ve altındaki değerler negatif, yani immünize olmamış kabul edilirken, 1.10 ISR üzeri değerler pozitif, yeterli immünize olarak değerlendirildi.

#### İstatistiksel değerlendirme

Windows tabanlı kullanılan SPSS 9.0 programıyla yapıldı. İstatistiksel değerlendirme için bağımlı iki grup ortalaması (paired sample t test) ve bağımsız iki grup ortalaması (independent t test) kullanıldı. p değerinin 0.05 altındaki değerler anlamlı kabul edildi.

#### Bulgular

Kampanya (OAG) öncesi sekiz olgu immünize olmamışken, sonrasında bir olgunun immünize olmadığı saptandı. Seropozitivite %95.04'den %99.38'e çıkmıştı (p=0.039; Tablo I). Yani OAG ile immünizasyonda artış sağlanmıştı. SED temel alındığında, SED yüksek olan grupta aşı öncesi ve sonrası belirgin fark yoktu. SED düşük grupta altı olgu aşı öncesi immünize değilken sonrasında hepsi immünize olmuştu. Seropozitivite %93.11'den %100'e artmıştı.

Kızamık IgG düzeyi kampanya öncesi  $4.75 \pm 1.78$  ISR iken, sonrası  $5.42 \pm 1.22$  ISR olmuştu (p<0.001; Tablo II). Bir kez aşılanmış ve iki kez aşılanmış gruplarda kampanya ile kızamık antikor artışı istatistiksel olarak anlamlı saptandı (Tablo III). Bir kez aşılananların kampanya sonrası kızamık antikoru ( $5.29 \pm 1.34$  ISR) ile iki kez aşılananların kampanya sonrası kızamık antikoru ( $5.50 \pm 1.16$  ISR) kıyaslanınca istatistiksel anlamlı saptanmadı (p=0.284; Tablo III). Yani üçüncü doz kızamık aşısı yapılması kızamık immünitesini artırmamıştı.

Sosyoekonomik düzeyi yüksek ve düşük grupların kızamık IgG düzeyleri OAG öncesi ( $4.79 \pm 1.68$ 'e karşın  $4.73 \pm 1.85$  ISR) ve sonrası ( $5.39 \pm 1.30$  ve  $5.44 \pm 1.18$  ISR) olarak karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı fark bulunmadı (Tablo IV). Kızamık IgG düzeyleri açısından SED farklılığı neden olmamaktaydı.

Kızamık enfeksiyonunun humoral bağışıklığa etkisini incelemek amacıyla çalışmada serum total Ig G, M ve E düzeylerine bakıldı. Kampanya sonrasında total IgG ve IgM düzeylerinde

**Tablo I.** Aşılama sayısına bakılmaksızın sosyoekonomik düzeylerine göre (SES) aşı öncesi ve sonrası kızamık immünizasyonu/seropozitivite.

	≤1.09 ISR (immünize değil)	>1.10 ISR (immünize)	Seropozitivite (%)
SED yüksek (n: 68)			
OAG öncesi	2	66	97.06
OAG sonrası	1	67	98.53
SED düşük (n: 93)			
OAG öncesi	6	87	93.11
OAG sonrası	0	93	100.0
Toplam (n: 161)			
OAG öncesi	8	153	95.04
OAG sonrası	1	160	99.38*

\*p=0.039 McNemar Testi.

SED : sosyoekonomik düzey.

OAG: okul aşı günleri kampanyası.

**Tablo II.** Aşılama öncesi ve sonrası kızamık antikor ve total immünoglobulin düzey değişimleri.

	OAG Öncesi	OAG Sonrası	p*
Kızamık IgG (ISR) n:161	$4.75 \pm 1.78$	$5.42 \pm 1.22$	0.000
Total IgG (mg/dL) n:153	$1,317.75 \pm 400.72$	$1,041.73 \pm 288.10$	0.000
Total IgM (mg/dL) n:152	$143.46 \pm 67.60$	$117.17 \pm 51.69$	0.000
Total IgE (IU/ml) n:153	$196.54 \pm 301.75$	$174.31 \pm 250.80$	0.115

\*Paired Samples Statistics-Bağımlı örneklerde t testi.

OAG: okul aşı günleri kampanyası.

**Tablo III.** Bir kez aşı ve iki kez aşı çocuklarda ek aşılanmanın kızamık immünizasyon ile total immünglobulin düzeylerine etkisi.

	Bir kez aşı (7-8. sınıf)		İki kez aşı (3-6. sınıf)		p2	p3	p4
	OAG Öncesi	OAG Sonrası	OAG Öncesi	OAG Sonrası			
Kızamık IgG (ISR)	4.48±1.86 (n: 62)	5.29±1.34 (n: 63)	4.90±1.71 (n: 99)	5.50±1.16 (n: 100)	0.000 A	0.149 AD	0.284 AD
Total IgG (mg/dL)	1,351.00±354.24 (n: 58)	1,061.40±340.06 (n: 62)	1,298.10±428.76 (n: 95)	1,029.19±243.75 (n: 98)	0.000 A	0.434 AD	0.521 AD
Total IgM (mg/dL)	138.67±65.2 (n: 58)	119.55±57.37 (n: 62)	147.06±68.65 (n: 95)	117.20±50.15 (n: 97)	0.000 A	0.458 AD	0.787 AD
Total IgE (IU/ml)	170.11±275.56 (n: 58)	150.35±232.65 (n: 62)	214.27±317.67 (n: 95)	184.45±256.7 (n: 98)	0.165 AD	0.385 AD	0.400 AD

p1 Bir kez aşı olanların kampanya öncesi sonrası değerlendirilmesi (bağımlı gruplarda T testi).

p2 İki kez aşı olanların kampanya öncesi sonrası değerlendirilmesi (bağımlı gruplarda T testi).

p3 Bir kez aşı olanlar ile iki kez aşı olanlar arasında kampanya öncesi istatistiksel analizi (T testi).

p4 Bir kez aşı olanlar ile iki kez aşı olanlar arasında kampanya sonrası istatistiksel analizi (T testi).

A: anlamlı (istatistiksel anlam var), AD: anlamlı değil (istatistiksel anlam yok).

OAG: okul aşı günleri kampanyası.

**Tablo IV.** Sosyoekonomik düzeyleri yüksek ve düşük grubun kıyaslanması.

	SED yüksek		SED düşük		p1	p2
	OAG öncesi	OAG sonrası	OAG öncesi	OAG sonrası		
Kızamık IgG (ISR)	4.79±1.68 (n: 68)	5.39±1.30 (n: 68)	4.73±1.85 (n: 93)	5.44±1.18 (n: 95)	0.835 AD	0.782 AD
Total IgG (mg/dL)	1,217.70±412.90 (n: 64)	990.84±316.26 (n: 66)	1,389.70±377.88 (n: 89)	1,078.09±252.98 (n: 94)	0.008 A	0.065 AD
Total IgM (mg/dL)	138.67±71.73 (n: 64)	117.38±55.45 (n: 66)	146.78±64.27 (n: 89)	117.94±51.42 (n: 93)	0.465 AD	0.948 AD
Total IgE (mg/dL)	137.08±215.21 (n: 64)	130.06±193.71 (n: 66)	239.29±345.94 (n: 89)	198.76±275.98 (n: 94)	0.026 A	0.066 AD

p1 Kampanya öncesi ve SES yüksek düşük arasında fark, independent sample test.

p2 Kampanya sonrası ve SES yüksek düşük arasında fark, independent sample test.

A: anlamlı (istatistiksel anlam var), AD: anlamlı değil (istatistiksel anlam yok).

SED : sosyoekonomik düzey.

OAG : okul aşı günleri kampanyası.

istatistiksel anlam veren azalma varken, total IgE düzeylerinde de azalma gözlemlendi ancak bu istatistiksel anlamlı bulunmadı (Tablo II).

Tablo V'de serum immünoglobülin düzeylerinin dağılımları gösterilmiştir. Bu tablo, normal değerler ile sunduğumuz verileri kıyaslanma fırsatı vermektedir. Örneğin total IgG için aşı öncesi ortanca değer (50. persentil) 1310 mg/dl iken aşı sonrası 1060 mg/dl saptandı.

## Tartışma

Kızamık bulaşıcılığı yüksek hastalıklardan birisidir. Halen dünya çapında kızamığa bağlı yılda 800000 ölüm görülmektedir. Asya ve Afrika'nın gelişmekte olan ülkelerinde morbidite ve mortalitesi yüksektir. Eliminasyonu için toplumun en az %95'i aşı olmalıdır. Tek doz aşılama maternal antikorun hiç olmayan kişilerde %95-98 koruma sağlarken maternal antikor

**Tablo V.** Serum total immünoglobülinlerinin dağılımı.

Yaşa uygun normal dağılım*	TlgG1	TlgG2	TlgM1	TlgM2
	608-1572 mg/dl		52-242 mg/dl	
Ortalama	1317.75	1042.10	143.38	117.71
Standart sapma	400.72	283.16	67.38	52.96
Ortanca	1310.00	1060.00	134.00	110.00
En düşük	145.00	275.00	17.00	34.50
En yüksek	3080.00	1750.00	402.00	396.00
Persentil				
5	382.30	520.55	40.97	54.60
10	977.40	661.40	71.64	59.00
25	1145.00	882.75	101.00	83.70
50	1310.00	1060.00	134.00	110.00
75	1505.00	1217.50	177.50	140.00
90	1726.00	1400.00	227.20	181.00
95	1894.00	1499.50	266.70	218.00

TlgG1 Total immünoglobulin G, aşı öncesi.

TlgG2 Total immünoglobulin G, aşı sonrası.

TlgM1 Total immünoglobulin M, aşı öncesi.

TlgM2 Total immünoglobulin M, aşı sonrası.

\*Behrman RE, Kleigman RM, Jenson HB (eds). Nelson Testbook of Pediatrics (18<sup>th</sup> ed). Philadelphia: WB Saunders, 2006.

Daha önce bir kez kızamık aşısı yapılan grup ile iki kez kızamık aşısı yapılan grup kendi aralarında ve birbirleriyle kıyaslandı. Kampanya sonrasında total IgG, IgM, IgE düzeylerinin azaldığı, IgG ve IgM düzeylerindeki azalmanın anlamlı olduğu dikkati çekti. Bir kez aşı olanlar ile iki kez aşı olanlarda kampanya öncesi total IgG ve IgM düzeyleri kıyaslanmış fark olmadığı saptandı ( $p=0.434$ ,  $p=0.458$ ; Tablo III). Kampanya sonrası değerlerde aynı şekilde kıyaslandı, ancak fark bulunamadı ( $p=0.521$ ,  $p=0.787$ ; Tablo IV).

Sosyoekonomik düzeyi yüksek ve düşük iki gruba ait total Ig seviyelerinin kampanya öncesi düzeyleri değerlendirildiğinde SED düşük gruptaki IgG, IgM, IgE düzeyleri, SED yüksek gruptakinden fazlaydı. Bu farkın IgG ve IgE'de anlamlı ( $p=0.008$ ,  $p=0.026$ ; Tablo IV), IgM'de anlamsız olduğu dikkati çekti ( $p=0.465$ ; Tablo IV).

varlığında bu koruyuculuk %85 civarındadır<sup>9</sup>. Kızamık salgınlarının nedeni kişilerin aşı sonrası gelişen bağışıklıklarının zaman içinde kaybetmeleri (sekonder aşı yetmezliği) değil, ya hiç aşılınmamaları ya da aldıkları aşıya yanıt vermemeleridir (primer aşı yetmezliği)<sup>10</sup>.

İki doz aşılama, Finlandiya, Tayvan, Avustralya ve İngiltere gibi ülkelerde başarılı eliminasyon stratejilerinin çok önemli bir parçasıdır<sup>11,12</sup>. Finlandiya'da 1975 yılında başlayan kızamık aşı programı, bu ülkede bu zamana kadar yılda yaklaşık olarak 15.000 civarında gözlenen kızamık vakalarını azaltmıştır. İki doz MMR aşısıyla 1996 yılından beri kızamık vakası görülmemiştir<sup>13</sup>. Benzer şekilde Polonya'da 1975 yılında tek doz uygulama ile başlatılan kızamık aşı programına, 1991 yılında ikinci doz kızamık aşısı eklenmiş ve 1992 yılından bu yana kızamığa bağlı ölüm vakası bildirilmemiştir<sup>14</sup>.

Ülkemizde kızamık aşılması 1970'li yıllardan bu yana uygulanmaktadır. Dokuz aylık çocuklarda rutine alınması 1986 yılından itibaren olmuştur<sup>15</sup>. Sadıkoğlu ve arkadaşlarının<sup>16</sup> yaptıkları bir çalışmada dokuzuncu ayda uygulanan kızamık aşısının serokonversiyon oranı %77.3'dür. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) de gelişmekte olan ülke çocuklarında kızamık aşılması için önerilen zaman dokuzuncu aydır<sup>17</sup>. Sağlık Bakanlığının DSÖ'nün global bağışıklık programına katılmasıyla, 1998 yılından beri dokuzuncu aylık iken yapılan aşıya ek olarak ilköğretim birinci sınıfta da rapel yapılmaya başlanmıştır.

Çalışmamızda OAG ile bağışıklık oranı %4.34 (%95.04'den %99.38'e) artırmıştır. Bu sonuç kızamık eliminasyonu için gereken %95 oranından yüksek olup bölgemizdeki kampanyanın başarısını göstermektedir. Kızamık IgG düzeyi kampanya ile  $4.75 \pm 1.78$  ISR'den  $5.42 \pm 1.22$  ISR'ye çıkmıştır (Tablo II). Çalışmamızdaki ana amaçlardan birisi de ikinci ve üçüncü kez yapılan kızamık aşısının, antikor düzeyine etkisi idi. Bir kez aşılı grupta kampanya sonrası kızamık antikor  $5.29 \pm 1.34$  ISR iken, iki kez aşılı grupta kampanya sonrası bu değer  $5.50 \pm 1.16$  ISR olmuştur ( $p=0.284$ ; Tablo III). Yani üç kez aşılama daha yüksek bir antikor düzeyi oluşturmamıştır.

Topuzoğlu ve arkadaşları<sup>18</sup> İstanbul Ümraniye semtinde beş yaş altı çocuklarda kızamık aşı oranını %88.7 bulmuşlardır. Altınkaynak ve arkadaşları<sup>19</sup> Erzurum'da 10 ay ile altı yaş arası 663 sağlıklı çocuğun aşı kartını değerlendirmiş, olguların %81.6'sının kızamık aşılı (10-12 aylar arasında %68.6, 1-2 yaş arasında %84.2, 2-3 yaşında %82.2) olduğu saptanmıştır. Türkiye'nin doğusundaki kızamık oranlarının eliminasyon için yeterli düzeyden uzak olduğu görülmektedir.

Isparta Sağlık Müdürlüğünden alınan verilere göre 2003 yılında OAG kampanyasında, birinci ile sekizinci sınıflar toplamında 47013 öğrenci aşılama hedefine alınmıştır. Aşılama oranı %99.45'dir. Ümraniye ve Erzurum'daki kızamık aşılama oranı aşı kartlarına göre bakılmış olup gerçekte kızamık seroprevalansı daha düşüktür. Isparta'daki kızamık aşılama oranı (%99.45), her iki ildeki sonuçlardan (Ümraniye %88.7, Erzurum %81.6) daha yüksektir. Çalışmamızda serum kızamık antikor düzeyine bakarak seropozitivite oranını %99.38 olarak saptadık. Bu sonuç Isparta'da uygulanan kampanyanın başarısını göstermektedir.

Aşı veya enfeksiyon sonrası kızamık virüsüne immün cevabın en dikkati çeken özelliği geçici hücrel immünoşüpresyondur<sup>20</sup>. Rager-Zisman ve arkadaşları<sup>8</sup> reimmünizasyonun (kızamık aşısından bir ay sonra) etkisini araştırmak amacıyla okul öncesi 38 olguyu değerlendirmiş %24 oranında primer aşı yanıtızsızlığı saptamışlardır. Bu oran loretatürde verilen %5-10 oranından oldukça yüksektir. Araştırmacılar aşı sonrası IgG, IgM ve IgE düzeylerinde ılımlı artış saptamışlar, bu artışın kızamık antikor titrelerinin artışına bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda bu literatür sonucuna ters olarak, aşıdan bir ay sonraki serum total IgG ve IgM düzeylerinde belirgin azalış saptadık ( $p<0.001$ ; Tablo II). IgE düzeylerinde azalma vardı ancak istatistiksel önemi yoktu. Total Ig düzeyinde azalma olsa da kızamık Ig'deki artış yeterli koruyuculuğu sağlamıştır. Çalışmamızda Rager-Zisman ve arkadaşlarının<sup>18</sup> çalışmasından dört misli daha fazla olgu (n:153) değerlendirildi. Primer aşı yanıtızsızlığımız %8 (5/62 olgu) idi ve onların bulduğu değer (%24) üçte biri kadardı. Çalışmamızda kampanya öncesi seropozitivite %95.04 olduğu için çok fazla antikor artışı beklemiyorduk. Çalışmamızda bir kez ve iki kez aşılı olan gruplar birbirleriyle kampanya öncesi ve sonrası total IgG, IgM, IgE ve kızamık IgG düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında, bu gruplar arasında kampanya öncesi ve sonrası değerler arasında fark yoktu. Sonuç olarak kampanya, her iki grupta da aynı şekilde etkili olmuştur.

Biz aşının immünoşüpresif etkisinin sadece hücrel değil hümmoral immüniteyi azaltarak da yaptığını düşünmekteyiz. Ravel ve arkadaşları<sup>21</sup> in vitro olarak viral veya rekombinant kızamık nükleoproteinlerinin (NP) insan ve fare B hücrelerinin yüzeyine yapıştıklarını, B hücre aktivasyonunu engellediğini göstermişlerdir. İmmünoglobülin Fc reseptörlerinin (FcγRII) NP için reseptör özelliğinde olduğunu, bu bölgeye bağlanma ile antikor düzeyinin baskılandığı gösterilmiştir. Çalışmamızda aşıdan bir ay sonra görülen total IgG, IgM ve IgE düzeylerindeki azalmanın aşıya bağlı B hücre deaktivasyonu olduğunu düşünmekteyiz. Hümmoral immünite antikor/kompleman veya antikora bağımlı hücrel sitotoksiste ile olur. Araştırma grubumuzda hümmoral immünite açısından sadece Ig düzeylerine bakılmıştır. Klinik değerlendirme ve izlemde total IgG, IgM ve IgE'deki azalmanın öneminin olmadığı gözlenmiştir.

Seropozitivite SED düşük grupta %93.11'den %100'e çıkmıştır. Bu sonuç bize SED düşük düzeyi olarak değerlendirilen grubun aşılama dikkat etmediğini, bu gruba daha özen gösterilmesinin gerekliliğini göstermektedir. van der Wal ve arkadaşları<sup>22</sup> Amsterdam'da 2003 yılında, 5-12 yaş arası 57,382 çocuğun sosyokültürel farklılıkların aşısı üzerine etkisini araştırmışlardır. Doğum yerleri Hollanda dışı olan olguların (Türkiye, Fas, Surinam gibi) aşılama oranlarının daha düşük olduğu belirlenmiştir. Araştırmacılar SED düşük olduğu bölgelerde aşılama oranının düştüğüne işaret etmektedir. Biz de çalışmamızda van der Wal ve arkadaşlarının<sup>22</sup> bulgularına paralel olarak SED düşüklüğüyle immünizasyonun azaldığını bulduk.

Kampanya öncesi değerler SED düşük ve yüksek olarak kıyaslandığında, SED düşük grupta IgG, IgM, IgE düzeylerinin, SED yüksek gruptan daha fazla olduğu dikkati çekmiştir (Tablo IV). Bu sonuç SED düşük grubun daha fazla enfeksiyonla karşılaştığını, bu nedenle total Ig değerlerinin yüksek olduğunu düşündürmektedir. Kampanya sonrasında SED düşük ve yüksek iki grup arasında total immünoglobulinlerde böyle bir fark gözlenmedi. Kampanya her iki gruba da aynı şekilde etkili olmuştur.

Sonuç olarak;

(1) Amaç öncelikle herkesin aşılama olmakla birlikte, SED düşük gruba aşılama daha dikkatli ve özenli biçimde yapılmalıdır.

(2) Kızamık aşısı halen gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde dokuzuncu ayda yapılmaktadır. Ülkemizde yapılan bu kampanyaların sonucu olarak kızamık aşısının 12. aya çekilmesi planlanmıştır. Nitekim 2006 yılından itibaren Sağlık Bakanlığı kızamık aşısını 12. aya çekmiştir.

(3) Kızamık aşılması, DSÖ'nün önerdiği gibi %95'in üzerinde koruyuculuk sağlanması için iki doz yapılmalıdır. Bu oranın sağlandığı yörelerde ve ülkelerde üçüncü kez kızamık aşısı yapmak gereksizdir.

(4) Kızamık aşısının sadece hücresel değil, humoral bağışıklığı da baskılayabileceği çalışmamızda gözlenmiştir.

#### KAYNAKLAR

- Kaplan LJ, Daum RS, Smaron M, McCarthy CA. Severe measles in immunocompromised patients. *JAMA* 1992; 267: 1237-1241.
- Markowitz LE, Prebuld SR, Fine PE, Orenstein WA. Duration of live measles vaccine induced immunity. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 101-110.
- Miller C. Live measles vaccine: a 21 year follow-up. *BMJ* 1987; 295: 22-24.
- Ramsay ME, Moffatt D, O'Connor M. Measles vaccine: a 27 year follow-up. *Epidemiol Infect* 1994; 112: 409-412.
- Mast EE, Berg JL, Hanrahan LP, et al. Risk factors for measles in a previously vaccinated population and cost-effectiveness of revaccination strategies. *JAMA* 1990; 264: 2529-2533.
- Johnson CE, Nalin DR, Chui LW, et al. Measles vaccine immunogenicity in 6-versus 15-month-old infants born to mothers in the measles vaccine era. *Pediatrics* 1994; 93: 939-944.
- Helfand RF, Kebede S, Gary HE Jr, et al. Timing of development of measles-specific immunoglobulin M and G after primary measles vaccination. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6: 178-180.
- Rager-Zisman B, Bazarsky E, Skibin A, et al. The effect of measles-mumps-rubella (MMR) immunization on the immune responses of previously immunized primary school children. *Vaccine* 2003; 21: 2580-2588.
- Cutts FT, Henao-Restrepo AM, Olive JM. Measles elimination: progress and challenges. *Vaccine* 1999; 17: 41-52.
- Duke T, Mgone CS. Measles: not just another viral exanthema. *Lancet* 2003; 361: 763-773.
- Peltola H, Davidkin I, Valle M, et al. No measles in Finland. *Lancet* 1997; 350: 1364-1365.
- Bottiger M, Christenson B, Romanus V, et al. Swedish experience of two-dose vaccination programme aiming at eliminating measles, mumps and rubella. *BMJ* 1987; 295: 1264-1267.
- Davidkin I, Peltola H, Leinikki P, et al. Duration of rubella immunity induced by two dose measles, mumps and rubella (MMR) vaccination: a 15-year follow up in Finland. *Vaccine* 2000; 18: 3106-3112.
- Janaszek W. The impact of immunization against measles on epidemiology of measles in Poland. *Przegł Epidemiol* 1998; 52: 413-425.
- Kanra G, Ceyhan M, Erdem G. Kızamık ve Türkiye'de eliminasyonu. *Katkı* 1995; 5: 767-784.
- Sadikoğlu B, Uzel N, Gökçay G. Dokuz aylık sağlam çocuklara uygulanan kızamık aşısında serokonversiyon. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, 1999.
- Ceyhan M, Kanra G, Vargel S, et al. The evaluation of vaccination against measles at nine months of age. *Turk J Pediatr* 1992; 34: 127-133.
- Topuzoglu A, Ozaydin GA, Cali S, et al. Assessment of sociodemographic factors and socio-economic status affecting the coverage of compulsory and private immunization services in Istanbul, Turkey. *Public Health* 2005; 119: 862-869.
- Altinkaynak S, Ertekin V, Guraksin A, et al. Effect of several sociodemographic factors on measles immunization in children of Eastern Turkey. *Public Health* 2004; 118: 565-569.
- Ward BJ, Griffin DE. Changes in cytokine production after measles virus vaccination: predominant production of IL-4 suggests induction of a Th2 response. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 67: 171-177.
- Ravanel K, Castelle C, Defrance T, et al. Measles virus nucleocapsid protein binds to FcγRII and inhibits human B cell antibody production. *J Exp Med* 1997; 186: 269-278.
- van der Wal MF, Diepenmaat AC, Pel JM, Hirasings RA. Vaccination rates in a multicultural population. *Arch Dis Child* 2005; 90: 36-40.