

2012-2013 Kızamık Salgını Sürecinde Ankara'da Saptanan 44 Çocuk Olgunun Değerlendirilmesi ve İki Olgudan Elde Edilen Virusların Moleküler Analizi*

Evaluation of 44 Pediatric Measles Cases Detected in Ankara, Turkey During 2012-2013 Epidemic and Molecular Characterization of the Viruses Obtained from Two Cases

Özge METİN¹, Gönül TANIR¹, Fatma Nur ÖZ¹, Atila Taner KALAYCIOĞLU², Sultan YOLBAKAN³, Nilden TUYGUN¹, Gülsüm İclal BAYHAN¹, Türkan AYDIN TEKE¹, Gülay KORUKLUOĞLU³

¹ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Ankara.

¹ Dr. Sami Ulus Maternity and Children's Training and Research Hospital, Pediatric Infectious Diseases Clinic, Ankara, Turkey.

² Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Moleküler Mikrobiyoloji Araştırma ve Uygulama Laboratuvarı, Ankara.

² Public Health Agency of Turkey, Molecular Microbiology Research and Application Laboratory, Ankara, Turkey.

³ Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ulusal Kızamık Laboratuvarı, Ankara.

³ Public Health Agency of Turkey, National Measles Laboratory, Ankara, Turkey.

* Bu çalışma, 8. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi (Received): 26.09.2013 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 21.01.2014

ÖZET

Türkiye'de, "Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Avrupa Bölgesi'nin Kızamık Eliminasyon Hedefi"ne paralel olarak 2015 yılı sonuna kadar kızamık ve kızamıkçık eliminasyonu hedef olarak belirlenmiş olup, 2002 yılından bu yana "Kızamık Eliminasyonu Programı" yürütülmektedir. Kızamık aşısının rutin aşılama programlarına girmesi ve aşılanan çocuk sayısının artmasıyla salgın insidansları düşmüştür. Ancak son birkaç yıldır Avrupa'da ve komşu ülkelerdeki olgular nedeniyle kızamık ülkemizde tekrar görülmeye başlamıştır. Bu çalışmada, Aralık 2012-Nisan 2013 tarihleri arasında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesine kızamık ön tanısı ile başvuran hastalar taranmış; klinik tanımlamaya uyan (> 38°C ateş ve makülopapüler döküntü ve öksürük veya burun akıntısı veya konjunktivit) 78 hasta değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sonucunda serum kızamık IgM antikorları pozitif 44 çocuk olgu (19 kız, 25 erkek; yaş aralığı: 4-191 ay, yaş ortalaması: 58.6 ± 59.5 ay) çalışmaya

İletişim (Correspondence): Uzm. Dr. Özge Metin, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 06080, Altındağ, Ankara, Türkiye **Tel (Phone):** +90 312 305 6545, **E-posta (E-mail):** drozgemetintimur@gmail.com

alınır, bu olguların epidemiyolojik ve klinik özellikleri değerlendirilmiştir. Bu hastalarda ateş ve döküntüye ek olarak; 36 (%82) hastada öksürük, 24 (%55) hastada burun akıntısı, 18 (%41) hastada konjunktivit mevcuttur. Aylara göre hasta dağılımı; aralık ayında 35 (%80), ocak ayında 6 (%14), şubat ayında 2 (%4) ve mart ayında 1 (%2) hasta olarak tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsi aşısız veya rutin aşılama takvimine göre aşılama yaşının altındadır. İndeks olgunun, Suriyeli komşuları ile temas öyküsü olan, kızamık aşısı yapılmamış üç yaşındaki bir kız çocuğu olduğu belirlenmiştir. Hastaların başvurduğu dönem boyunca, iki doktor (dokuzuncu ayda tek doz aşılanma öyküsü olan 1986 doğumlu) ve muayene için başvuran üç aşısız çocukta teması takiben kızamık ortaya çıkmıştır. Sekiz (%18) hasta komplikasyonlar nedeniyle hastaneye yatırılmış; hastaların yatış nedenleri 4 (%50) hastada pnömoni, 4 (%50) hastada oral alamama ve dehidratasyon olarak belirlenmiştir. Hastaların ortalama yatış süresi 4 ± 1.7 (2-6) gün olup, tüm hastalar şifa ile taburcu edilmiştir. Moleküler tiplendirme için; kızamık IgM pozitifliği saptanan 44 olgudan ikisine ait idrar örneklerinden viral RNA'lar izole edilmiş ve nükleoprotein (N) genlerinin 450 nükleotid uzunluğundaki C-terminal uç kısımlarının dizi analizi yapılmıştır. Elde edilen dizilerin filogenetik analizi sonucunda, iki virusun da D8 genotipinde olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma ile, D8 genotipindeki kızamık virusları ülkemizde ilk kez saptanmıştır. Kızamık salgınında, indeks olguyu takiben sağlık personelinin şüpheli, olası ve kesin olgu tanımlarından haberdar olması ve olgulara uygun triyaj yapması, gerekirse hızlı değerlendirme (fast-track) uygulaması, rutin bildirimlerin tam, zamanında, doğru olarak yapılması ve aşısız sağlık çalışanlarının ve hasta ile temas edenlerin aşılanması esas olmalıdır. Türkiye'nin 2015 yılını hedef alan DSÖ Avrupa bölgesi kızamık eliminasyon hedefine ulaşması için, bulaş riski altındaki popülasyonun belirlenip aşılanması ve salgınları önleyecek yeterli toplum bağışıklığına ulaşılması gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: Aşı; eliminasyon; kızamık; salgın; Türkiye.

ABSTRACT

Elimination of measles and rubella until the end of 2015 in parallel with the "World Health Organization (WHO) Europe Region's Measles Elimination" work-up has been targetted and "Measles Elimination Program" has been carried out since 2002 in Turkey. Due to the routine vaccination programmes the number of the vaccinated children have increased and epidemic incidences have been falling. However, imported measles cases from Europe and other neighboring countries have been observed in Turkey in the recent two years. Patients who applied to Dr. Sami Ulus Maternity and Children's Training and Research Hospital with a pre-diagnosis of measles between December 2012 and April 2013 were screened in this study. Seventy-eight patients who match the clinical definition of the disease ($> 38^{\circ}\text{C}$ fever and maculopapular rash and cough or nasal discharge or conjunctivitis) were evaluated. Forty-four children (25 male, 19 female; age range: 4-191 months, mean age: 58.6 ± 59.5 months) with a positive measles IgM test result were taken into consideration and the epidemiological and clinical features of these children were evaluated. In addition to fever and rash, cough, nasal discharge and conjunctivitis were seen in 36 (82%), 24 (55%), and 18 (41%) patients, respectively. Thirty five (80%) patients were diagnosed in December, 6 (14%) in January, 2 (4%) in February, and 1 (2%) in March. All patients included in the study were unvaccinated or too young to be vaccinated according to the routine vaccination calendar. The index case was a three-year old unvaccinated girl who had a history of contact with the Syrian neighborhoods. During the study period; following contact with the index case, two doctors (born in 1986 with a history of single dose of vaccination at ninth month) and three children (without vaccination) were also diagnosed as measles. Eight (18%) patients were hospitalized because of complications. Four (50%) of them had pneumonia and the other four (50%) had lack of oral feeding and dehydration. Average duration of hospitalization for patients was 4 ± 1.7 (range: 2-6) days and all patients were discharged with full recovery. For molecular typing, viral RNAs were isolated from urine samples of two of the measles IgM positive patients, subjected to sequence analysis of 450 nucleotides comprising the most variable C-terminal region of the nucleoprotein (N) gene. Phylogenetic analysis revealed that those two strains belonged to genotype D8. This study represented

the involvement of measles virus genotype D8 in an outbreak in Turkey for the first time. During a measles epidemic, following the index case; medical personnel should be informed about possible, probable, and definite case definitions and should apply for appropriate triage or fast-track (rapidly examination) if necessary, and routine announcements should be made precisely and accurately at proper times and unvaccinated medical personnel and any people in touch with the patient should be vaccinated. In order to reach the elimination goal declared by European WHO for 2015, susceptible populations should be identified and vaccinated in Turkey to obtain sufficient herd immunity for preventing outbreaks.

Key words: Measles; vaccine; elimination; outbreak; Turkey.

GİRİŞ

Kızamık virusu, *Paramyxoviridae* ailesi *Morbillivirus* cinsinin bir üyesi olan; sferik yapılı, segmentsiz, negatif tek zincirli bir RNA virusudur¹. İnsan bilinen tek konak olup, virus esas olarak kısa mesafelerde solunum damlacıklarıyla, daha az sık olarak da havada uzun süre asılı kalan küçük aerosollerle bulaşır. Hastalığın inkübasyon süresi 10-14 gündür. Prodromal hastalık belirtileri ateş, öksürük, nezle, konjunktivit ve koplik lekeleridir. Koplik lekeleri, döküntüden 1-4 gün önce, olguların %50-70'inde saptanan bir enantemdir. İlk olarak yanakların iç kısmında, premolar dişler hizasında ortası mavimsi-beyaz kırmızı lezyonlar olarak başlar, dudaklara, sert damağa ve gingivaya yayılabilir. Konjunktival kıvrımlarda ve vajinal mukozada da ortaya çıkabilir. Koplik lekeleri patognomonik olduğu için döküntünün başlangıcından önce kızamık tanısı mümkündür; döküntü başladıktan 12-18 saat sonra kaybolur¹. Döküntü, makülopapüler karakterde olup saçlı deri ve yüzden başlar, ardından gövde ve ekstremitelere yayılır, üçüncü günden sonra başladığı yerden solmaya başlar ve ortalama 6-7 günde kaybolur. Döküntü birleşme eğilimindedir, lezyonlar soyularak ve hiperpigmentasyonla iyileşir. Kızamık hastalığı olan kişiler döküntünün başlamasından dört gün öncesine ve döküntünün sona ermesinden dört gün sonrasına kadar bulaştırıcı kabul edilmektedir². Duyarlı kişiler arasında ikincil atak hızı çok yüksektir, bulaşıcılığı en yüksek hastalıklardan biridir.

Kızamık aşısının rutin aşılama programlarına dahil edilmesi, olgu sayısının azalmasını ve salgınlar arası dönemlerin uzamasını sağlamıştır. Ancak son iki yıldır Avrupa'da ve komşu ülkelerdeki olgular nedeniyle de ülkemizde kızamık tekrar artan oranda görülmeğe başlamıştır. Bu çalışmada, ülkemizde yeniden görülmeye başlayan kızamık olgularının epidemiyolojik, klinik ve moleküler genetik özelliklerinin ortaya konması planlanmıştır. Bu amaçla, ilk kızamık indeks olgu sonrası 1-2 gün arayla hastanemiz çocuk acil servisine başvuran, epidemiyolojik bağlantılı olan ve olmayan, hastaneye yatırılarak veya ayaktan izlenen kızamık olguları klinik ve epidemiyolojik yönden değerlendirilmiş ve iki olguya ait virusların genetik analizi yapılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar ve Tanımlar

Bu çalışmada Aralık 2012-Nisan 2013 tarihleri arasında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesine makülopapüler döküntü ile

başvuran, kızamık klinik tanımlamasına uyan 78 hasta değerlendirildi. Bu hastalar arasından serum kızamık IgM pozitifliği saptanan 44 hasta çalışmaya alındı. Çalışma, Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı (27.12.2013 tarih ve 29 no'lu karar) tarafından onaylandı.

Şüpheli olgu; makülopapüler döküntüsü olanlar, *olası olgu (klinik olgu)*; klinik tanımlama ile uyumlu olanlar, *kesin olgu*; laboratuvarla doğrulanmış olgu veya epidemiyolojik ilişkili olanlar olarak belirlendi. Klinik tanımlama; 38°C'den yüksek ateş ve makülopapüler döküntü ve öksürük/burun akıntısı/konjunktivit ile karakterize hastalık olarak yapıldı. Başvuran hastaların öncelikle sıcak olgu olup olmadığı belirlendi. Kesin olgu ile temas öyküsü olan veya döküntünün başlamasından önceki üç hafta içerisinde seyahat öyküsü olan veya aşısız veya yaşına göre eksik aşıları olan veya kümelenme gösteren olası kızamık olgu tanımına uyan hastalar sıcak olgu olarak kabul edildi³.

Olgu Yönetimi

Hastanemize ilk başvuran kızamıklı olgu indeks olgu olarak tanımlandı. Ayaktan izlenen bu hastanın evde izolasyonu açısından aile bilgilendirilip temaslılarına aşı yapıldı. Daha sonra bu hastanın temaslılarında da benzer şikayetler olduğu öğrenildi. Hastanede olası olgular için ayrı poliklinik odası oluşturuldu; yatış gereken hastalar HEPA filtreli izolasyon odalarına alındı. Olası olgular Ankara Halk Sağlığı Müdürlüğü'ne bildirildi. Bulaşıcı Hastalıklar Kontrol Programları Şube Müdürlüğü ekipleri tarafından, indeks olgudan başlanarak, her olgunun çevresinde olası aktif olgu araştırması yapıldı; kümelenme gösteren yerlerde saha araştırması yapılarak aşılama yapıldı. Kızamık tanısı almış olan hastaların hastaneye başvurusu sırasında, bu hastalarla hastanede temas eden kişiler bilgilendirildi ve yaşına göre [6-9 ay grubuna kızamık aşısı, 9 aydan büyük olanlara kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) aşısı] aşılandı.

Serolojik Tanı

Kızamık tanısı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (THSK) Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı Daire Başkanlığı (MRLDB) Ulusal Kızamık Laboratuvarı Ünitesinde, hasta serumlarında kızamık virusuna özgül IgM antikorlarının ELISA (Measles IgM capture ELISA; Microimmune, İngiltere) yöntemiyle saptanması ile konuldu. Kullanılan testin duyarlılığı üretici firma tarafından %100, özgüllüğü %96.1 olarak verilmekte idi⁴. Kızamık IgM sonucu negatif bulunan, ancak klinik olarak uyumlu 4 olguda serolojik yanıtın henüz gelişmemiş olabileceği dikkate alınarak, ilk örneğin alınmasından 10 gün sonra ikinci serum örneği alındı. Olguların ikinci serum örneğinde kızamık IgM ELISA sonuçları pozitif olarak saptandı.

RNA İzolasyonu ve Ters Transkriptaz-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR)

Kızamık IgM pozitif 44 olgu içerisinde iki olguya ait boğaz sürüntüsü ve idrar örnekleri kızamık virusu RNA analizi ve genotiplendirme çalışmasına alındı. İdrar örneklerinden RNA ekstraksiyonu THSK MRLDB Ulusal Kızamık Laboratuvarı Ünitesinde EZ1 Virus Mini Kit v2.0 (Qiagen, Avustralya) kullanılarak yapıldı. Tek basamaklı RT-PCR reaksiyonu, viral nükleoprotein geninin 590 baz uzunluğundaki C-terminal uç kısmını çoğaltmak amacıyla

la n1 (5'-GCT ATG CCA TGG GAG TAG GA-3') ve n2 (5'-GGC CTC TCG CAC CTA GTC TA-3') primerleri kullanılarak uygulandı⁵. Bu amaçla her örnek için 10 µl kalıp RNA, 10 µl 5x reaksiyon tamponu, her iki primerden (10 pmol) 3'er µl, 2 µl enzim, 2 µl dNTP karışımı (10 mM) ve 20 µl sudan oluşan 50 µl reaksiyon karışımı hazırlandı. Amplifikasyon için daha önceden tanımlanan ısı döngüleri uygulandı⁶.

DNA Dizi Analizi

Amplifikasyonu takiben PCR ürünleri, Agencourt Ampure (Beckman Coulter, ABD) ile saflaştırıldı; %2'lik agaroz jelde yürütülüp kontrol edildikten sonra "Dye Terminator Cycle Sequencing Quick Start Kit" (Beckman Coulter, ABD) kullanılarak dizi analizi reaksiyonları, her örnek için daha önce açıklandığı şekilde uygulandı⁶. Dizi analizi reaksiyonu ürünleri, sodyum asetat/etanol presipitasyon yöntemiyle saflaştırıldıktan sonra "CEQ 8000 Genetic Analyser" (Beckman Coulter, ABD) cihazında analiz edildi. Elde edilen 450 baz uzunluğundaki nükleoprotein geninin C-terminal uç kısmına ait nükleotid dizileri NCBI BLAST (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov>) ve MeaNS (<http://www.hpa-bioinformatics.org.uk/Measles>) yazılımları ile analiz edilip genotiplendirildi.

Filogenetik Analiz

Analizi yapılan iki kızamık virusuna ait diziler, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından referans olarak kabul edilen virusların 450 baz uzunluğundaki nükleoprotein geni C-terminal dizileri ile Clustal W ve BioEditversion 7.0.0 DNA yazılımları kullanılarak eşleştirildi⁷⁻⁹. Eşleştirilen dizilerin, MEGA (version 4.1 beta) yazılımı ile neighbour-joining (1000 bootstraps) yöntemi uygulanarak filogenetik analizi yapıldı^{10,11}. BLAST ve MeaNS yazılımlarıyla Avrupa ve diğer ülkelerden seçilen genotip D8 virusları da filogenetik analizde kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda elde edilen verilerin istatistik analizi için "SPSS 15.0 for Windows" (SPSS Inc, Chicago, ABD) programı kullanıldı. Sürekli değişkenler, ortalama ± standart sapma, ortalama ve ortanca; kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve yüzde (%) olarak gösterildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 44 çocuk olgunun 19'u kız 25'i erkek olup, yaşları 4-191 ay arasında (ortalama 58.6 ± 59.5 ay) değişmektedir. İndeks olgunun, Suriyeli komşuları ile temas öyküsü olan, kızamık aşısı yapılmamış, Gaziantep'ten bir yıl önce göç etmiş üç yaşındaki bir kız çocuğu olduğu belirlenmiştir. Ateş ve döküntüye ek olarak; 24 (%55) hastada koplik lekesi, 36 (%82) hastada öksürük, 24 (%55) hastada burun akıntısı, 18 (%41) hastada konjunktivit, 10 (%23) hastada ishal, 4 (%9) hastada otit mevcuttur. Aylara göre hasta dağılımı ise; aralık ayında 35 (%80), ocak ayında 6 (%14), şubat ayında 2 (%4) ve mart ayında 1 (%2) hasta olarak saptanmıştır.

Kızamık tanısı alan hastaların, aşısız olduğu veya aşılanma durumunun bilinmediği veya rutin aşılama takvimine göre aşılama yaşının altında olduğu belirlenmiştir.

Hastaların başvurduğu dönem boyunca, 2 pediatri asistanında ve muayene için başvuran 3 hastada, teması takiben kızamık ortaya çıkmıştır. Kızamık tanısı alan iki doktorun da tek doz aşılı olduğu ve bu aşının dokuzuncu ayda yapıldığı öğrenilmiştir. Hepsisi kızamık IgM pozitif olan olguların 4 (%9)'ünün ilk ELISA IgM sonucu şüpheli olup takiben alınan serum örneğinde pozitiflik tespit edilmiştir. Komplikasyonlar nedeniyle 8 (%18) hasta hastaneye yatırılmıştır (Tablo I). Hastaların yatış nedenleri; pnömoni (n= 4, %50) ve oral alamama/dehidratasyon (n= 4, %50) olup, ortalama yatış süresi 4 ± 1.7 (2-6 gün) gündür ve tüm hastalar şifa ile taburcu edilmiştir.

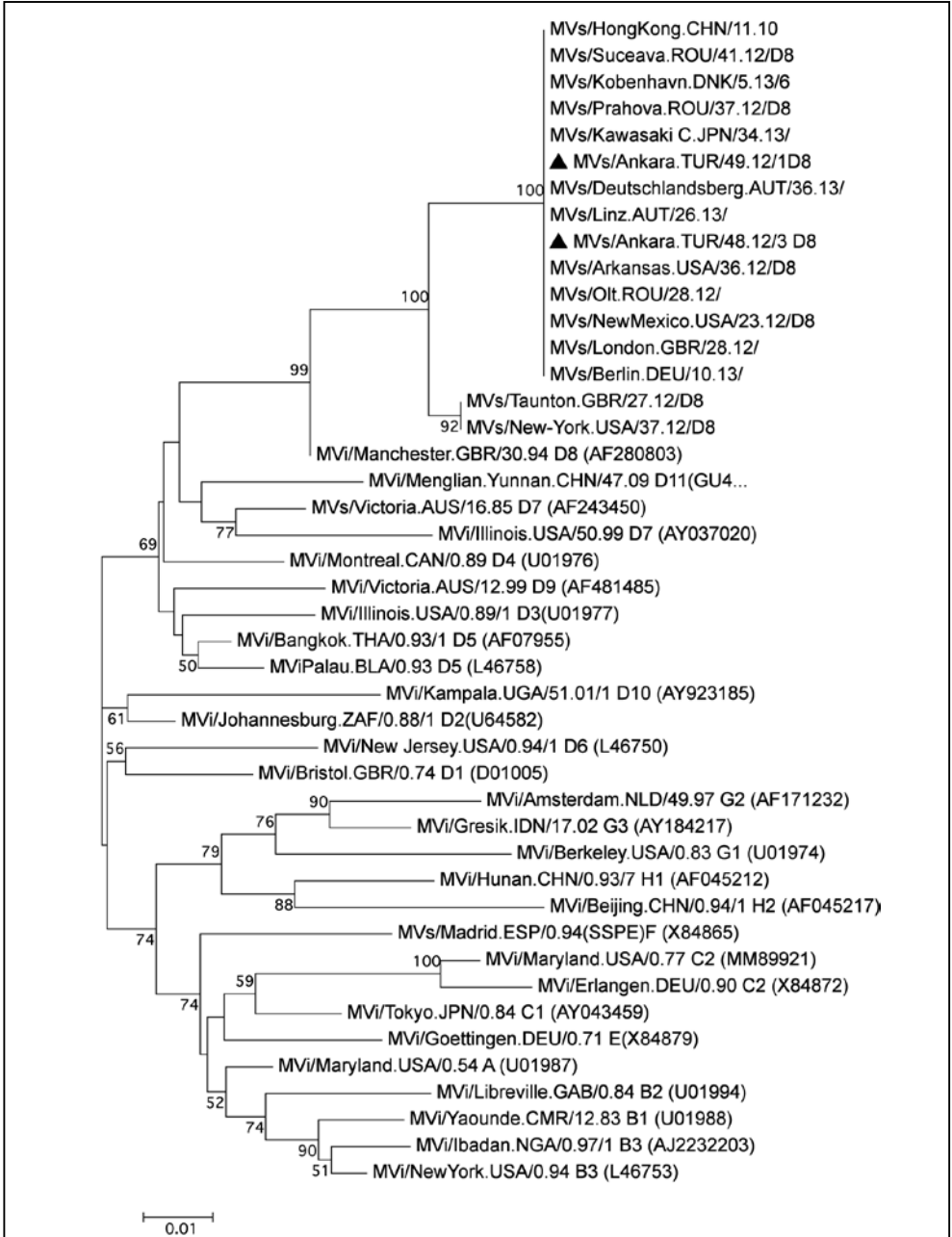
Kızamıklı iki olguya ait virüslerin (MVs/Ankara.TUR/48.12/3 [D8], MVs/AnkaraTUR/49.12/1 [D8] nükleoprotein genlerinin 450 baz uzunluğundaki C-terminal bölge dizilerinin DSÖ referans virüsleri ile yapılan filogenetik analizinde D8 genotipinde oldukları belirlenmiştir. Bu virüslerin GenBank erişim numaraları ve elde edildikleri hastalara ait bilgiler Tablo II'de verilmiştir. D8 genotipindeki iki virusa ait nükleotid dizileri %100 homoloji göstermiştir. BLAST ve MeaNS analizleri sonucu, Türkiye'de saptanan D8 genotipindeki bu virüslerin, Romanya (MVs/olt.ROU/28.12), İngiltere (MVs/London.GBR/28.12), Avusturya (MVs/Linz.AUT/26.12), Danimarka (MVs/Kobenhavn.DNK/5.13/6), Almanya (MVs/Berlin.DEU/10.13), ABD (MVs/NewMexico.USA/23.12) ve Çin (MVs/HongKong.CHN/11.10) gibi ülkelerde saptanan D8 genotipindeki virüslerle da %100 dizi homolojisi gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 1).

Tablo I. Kızamık Nedeniyle Hastaneye Yatırılan Hastaların Özellikleri

| Olgu no | Cinsiyet/yaş (ay) | Temas öyküsü/kaynak | Döküntü tarihi | Aşı öyküsü | Komplikasyon | Yatış süresi (gün) |
|---------|-------------------|---------------------|----------------|------------|---------------|--------------------|
| 1 | E/7 | Hastane | | | | 5 |
| 2 | E/5 | Bilinmiyor | Aralık | Aşısız | Pnömoni | 6 |
| 3 | K/4 | Bilinmiyor | 2012 | | | 6 |
| 4 | E/6 | Hastane (dış) | | | | 5 |
| 5 | K/110 | | | | İshal/oral | 4 |
| 6 | K/191 | İndeks olgu | Aralık | Aşısız | alamama/ | 2 |
| 7 | E/179 | ile temas | 2012 | | dehidratasyon | 2 |
| 8 | K/179 | | | | | 2 |

Tablo II. Genetik Analizi Yapılan 2012 Yılı Kızamık Virüsleri ve Hasta Özellikleri

| Virüs | Yaş/ Cinsiyet | Viral RNA kaynağı | Aşılama durumu | GenBank No |
|-----------------------------|---------------|-------------------|----------------|------------|
| MVs/Ankara.TUR/49.12/1 [D8] | 11 ay/E | İdrar | Aşısız | KF741229 |
| MVs/Ankara.TUR/48.12/3 [D8] | 9 yaş/K | İdrar | Bilinmiyor | KF741228 |



Şekil 1. Türkiye’de 2012 yılında kızamık salgını sürecinde saptanan iki olgudan elde edilen kızamık viruslarının nükleoprotein genlerinin filogenetik analizi (Filogenetik ağaç, virusların 450 baz uzunluğundaki C-terminal dizilerinin, DSÖ referans virusları, bazı Avrupa ve diğer ülkelerde saptanan D8 genotipindeki viruslar ile neighbor-joining yöntemi ve MEGA 4 yazılımı kullanılarak oluşturulmuştur. “Bootstrap” değeri 1000 olarak seçilmiştir. Bu çalışmada analiz edilen Türkiye virusları üçgen ile işaretlenmiştir]

TARTIŞMA

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention) verilerine göre; Avrupa'da 2005'te 36.373, 2006'da 53.344, 2007'de 6949, 2008'de 7814 kızamık olgusu görülmüştür¹². DSÖ, "2010 yılında Avrupa'da kızamık eliminasyonu" hedefine ulaşmak için, 2005'te Türkiye'nin de dahil olduğu bazı Avrupa ülkelerinde aşı kapsamını artırmış ve ülkemizde 2005'te 9 ay-6 yaş arasındaki 8.976.587 çocuk aşılanarak, aşı kapsamı %96.3'e çıkarılmıştır¹³. 2000 yılında 16.010 ve 2002 yılında 7810 olan kızamık olgu sayısı, bu kampanyadan sonra 2006'da hızla 34'e ve izleyen yıllarda üç ve dörde, 2009'da ise sıfıra düşmüştür¹⁴. EUVAC.NET (European Surveillance Network for Selected Vaccine-Preventable Diseases) verilerine göre, 2009 yılında %91'i beş ülkeden (Bulgaristan, Fransa, İsviçre, İngiltere, Almanya) olmak üzere 7175 kızamık olgusu görülmüştür. Türkiye yüzbinde bir kızamık insidansı ile düşük insidanslı (< 0.1) ülkeler arasındadır¹⁵. EUVAC.NET kızamık raporunda 2010 yılında 30.367 kızamık olgusu olduğu ve bunların %94'ünün beş ülkede (Bulgaristan, Fransa, Almanya, İtalya, İrlanda) ortaya çıktığı gösterilmiştir. Böylece 2010 hedefine ulaşamamış ve DSÖ Avrupa bölgesi eliminasyon hedefini 2015'e uzatmıştır¹⁶. EUVAC.NET 2011 verilerine göre, %86'sı dört ülkeden (Fransa, İtalya, Romanya, İspanya) olmak üzere 30.567, 2012 Ocak-Temmuz ayları arasında da 5037 kızamık olgusu mevcuttur. Bu olgu sayılarıyla, DSÖ'nün Avrupa'da 2015 yılı sonu eliminasyon hedefine ulaşıp ulaşılamayacağı tartışmalı hale gelmiştir¹⁷. Ülkemizde 2011'de büyük çoğunluğu İstanbul'da görülen ve yurt dışından gelen (importe) olgulardan kaynaklandığı düşünülen bir salgın bildirilmiştir⁶. 4 Şubat 2013 Sağlık Bakanlığı verilerine göre sıklık sayısına göre Ankara, Gaziantep, İstanbul, Adana, Amasya, Batman, Şanlıurfa ve Yozgat'ı kapsayan sekiz ilde toplam 816 olgu, ayrıca 26 ilde dokuzdan az olgu, 17 ilde de ikiden az olmak üzere toplam 41 ilden kızamık olguları bildirilmiştir.

Çalışmamızda, Aralık 2012 ve Nisan 2013 tarihleri arasında hastanemize başvuran çocuk kızamık olguları incelenmiş; ayrıca hastalığın nozokomiyal bulaşı da gösterilmiştir. Hastaların başvurduğu dönem boyunca, dokuzuncu ayda tek doz aşılanma öyküsü olan 1986 doğumlu iki doktor ile hastaların muayene olduğu sırada muayeneye gelen ve farklı odalarda muayene edilmesine rağmen, teması takiben kızamık tanısı alan aşısız üç çocuk belirlenmiştir. Bir hastanede kızamık olgusu veya salgını tespit edildiğinde, aşı bağışıklığına dair kanıtı olmayan tüm sağlık personeli doğum yılından bağımsız olarak aşılanmalıdır. Salgın döneminde sağlık personeline bağışıklık kanıtı için serolojik tarama önerilmemektedir; zira hastalığın yayılımını önlemek için erken aşılanma önemlidir². Hastanemizde de, tüm sağlık çalışanlarının (özellikle 1980-1992 yılları arasında doğan grup) KKK aşısı ile aşılanması tavsiye edilmiştir. Kızamık salgınlarında bulaşın önemli nedenlerinden biri de nozokomiyal bulaştır¹⁸. Hastalığın hem çok bulaşıcı olmasından, hem de döküntü ortaya çıkmadan önce hastaların bulaştırıcı olmasından dolayı, daha önce de sağlık personeline nozokomiyal bulaş bildirilmiştir^{19,20}. Genel popülasyona göre duyarlı sağlık personeline kızamığa yakalanma oranı 13-19 kat daha yüksektir^{21,22}. Hastalardan sağlık personeline bulaş olabileceği gibi, sağlık personelinden de hastaya bulaş olabilir. Bazı nozokomiyal kızamık salgınlarında, sağlık personeli arasındaki atak

oranı hastalar arasındakinden daha yüksek bulunmuştur^{23,24}. Bağışıklık kanıtı olmayan sağlık personeli, temas öyküsü varsa temas sonrası 5-21 gün süresince, kızamık tanısı alan sağlık personeli varsa da döküntü sonrası dört gün süre ile sağlık kuruluşundan uzaklaştırılmalıdır². Sağlık kuruluşunda kızamık olgu tespiti durumunda bazı tedbirler alınması önemlidir. Kızamık tanısı alan hasta ile temas sonrası bulaş riskinin azaltılması için ateş ve döküntü ile başvuran tüm hastalar, kızamık için laboratuvar doğrulaması yapılmadan önce izole edilmeli; eğer mümkünse negatif basınçlı odalarda takip edilmelidir²⁵. Çalışmamızda, indeks olgunun tanımlanmasını takiben, acil servis içinde ateş ve döküntü ile başvuran hastaları değerlendirmek üzere bir poliklinik oluşturulması, bu hastalara hizmet verecek personelin en az iki doz aşıllı olmasına özen gösterilmesi ve eksik aşıllı sağlık personelinin hızla aşılanmasıyla, sağlık personeline bulaşın sınırlandırabileceği gösterilmiştir.

Kızamık sıklıkla hafif veya orta şiddetli seyreden bir hastalıktır. Komplikasyon oranı %40'a ulaşabilir. Kızamık komplikasyonları < 5 yaşta, özellikle < 1 yaşta ve > 20 yaşta daha fazladır. Hastalığın sık komplikasyonları ishal (%8), otitis media (%7-9) ve pnömonidir (%1-6)²⁶. Olgu/fatalite hızı, bebek ve küçük çocuklarda en yüksektir. Komplikasyonlar sıklıkla solunum sisteminde ortaya çıkar; kızamık ile ilişkili ölümlerin çoğundan pnömoni sorumludur¹. Çalışmamızda, hastaneye yatırılarak izlenen sekiz olgunun yatış nedenleri; bebeklerde pnömoni, büyük çocuklarda ise ishal, dehidratasyon ve beslenememedir. Kızamık bebeklerde ve erişkinlerde daha ağır seyretmektedir. Kızamık komplikasyonları nedeniyle hospitalize edilen 6 ay-2 yaş arası çocuklara ve altı aydan büyük risk faktörü olan çocuklara A vitamini tedavisi önerilmektedir. A vitamini için önerilen doz bir yaş üzerine tek doz 200.000 Ü, 6 ay-1 yaş arasına tek doz 100.000 Ü'dir²⁷. Hastanemize başvuran bir yaş altı bebeklere de 100.000 Ü vitamin A verilmiştir. DSÖ 2000 yılında, çoğu gelişmekte olan ülkelerden olmak üzere kızamık nedeniyle 535.000 ölüm bildirmiştir ve kızamık, beş yaş altı ölümlerin %5'inden sorumludur. 2008'de ise 164.000 ölüm bildirilmiş olup, bu ölümlerin çoğu aşılanmanın eksik yapıldığı gelişmekte olan ülkelerdedir^{3,28}. Gelişmiş ülkelerde ise kızamık olgularının %10-30'unun hastaneye yatışı gerekmektedir ve bu hastaların %0.1'inde kızamık komplikasyonları nedeniyle ölüm görülmektedir²⁹.

Kızamık sürveyansı için DSÖ tarafından önerilen standart test ELISA ile özgül IgM antikorlarının saptanmasıdır. Çalışmamızda kesin kızamık tanısı için bu yöntem kullanılmıştır. Kızamığa özgül IgM yanıtı döküntü ile başlar ve döküntü başlangıcını takiben ilk 28 gün süresince serumda saptanabilir. IgG yanıtı daha yavaş olarak, genellikle 5-10. günlerde başlar ve hayat boyu devam eder. Kızamık tanısı, tek serum örneğinde kızamığa özgül IgM yanıtı veya iki hafta ara ile alınan serum örneklerinde özgül IgG titresinde dört kat artışın saptanması ile konulabilir. Olguların %30'unda döküntüden sonraki ilk 72 saatte IgM antikorlarının saptanamayacak düzeylerde olabileceği, bu durumda 3-5 gün sonra tekrar serum örneği alınarak doğrulama yapılması gerektiği ifade edilmektedir². Bizim olgularımızdan 4 (%9)'ünde de IgM negatif bulunan ilk örnekler sonraki tekrarlarda pozitif sonuç vermiştir.

Kızamık, sadece insanları enfekte ettiğinden eliminasyonu mümkün olan bir hastalıktır. Bununla birlikte duyarlı kişiler arasında ikincil atak hızı %90'dan fazladır. Temas sonrası 72 saat içinde aşı yapılırsa kısmi koruma sağlanabilir³⁰. Aşının kontrendike olduğu kişilere (gebeler, immün süpresif hastalar ve ≤ 6 ay bebekler) temas sonrası ilk altı gün içinde kızamık hiper-immünoglobulini uygulanmalıdır. Şubat 2013 verilerine göre, ülkemizde sekiz ilden bildirilen 816 olgunun 192 (%24)'si bir yaş altı bebeklerdir. Eğer 12 ayın altındaki bebeklerde hastalık sıklıkla bildiriliyorsa, salgın kontrolü için bebeklerin aşılması en erken altı ay olmak üzere öne çekilebilir². Olgu kümelenmesinin görüldüğü 26 ilden biri olan Ankara'da KKK aşısının ilk dozu 9. aya çekilmiştir. Bizim çalışmamızda, kızamık tanısı alan hastaların tüm temaslılarına aşı yapılmıştır.

Kızamık surveyans programı kapsamında virusların genotiplendirilmesi, bulaş kaynağının belirlenmesi ve kızamık eliminasyon programının değerlendirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu çalışma kapsamında 11 aylık aşısız ve 9 yaşında aşı durumu bilinmeyen iki olgudan elde edilen kızamık viruslarının D8 genotipinde oldukları belirlenmiştir. Bu çalışma ile, D8 genotipindeki viruslar Türkiye'de ilk kez bir salgında tespit edilmiştir. Bu genotipin, Romanya, İngiltere, Avusturya, Danimarka gibi Avrupa ülkelerinde ve Amerika ve Çin gibi diğer ülkelerde saptanan D8 genotipindeki viruslarla da %100 dizi homolojisi göstermesi, salgının bu ülkelerden ithal edilen viruslarla oluştuğunu düşündürmektedir.

Türkiye'de 30.000 olgunun saptandığı 2001 yılında, 24 kızamık virus izolati genotip D6 olarak belirlenmiş; 2006 yılında yapılan bir çalışmada da sporadik olgularda D3 ve D6 antijenik tipleri saptanmıştır^{31,32}. 2010 yılında Romanya ve Bulgaristan'dan sonra İstanbul'a gelen bir turistte D4-Hamburg genotipi saptanmış ve bu genotipin neden olduğu lokal bir salgın ortaya çıkmıştır³³. Türkiye'de 2011 yılında İstanbul merkezli bir salgında D9 genotipinde viruslar saptanmıştır⁶. Türkiye, DSÖ Avrupa bölgesi için planlanan 2015 yılı kızamık eliminasyon hedefine ulaşmayı hedeflemektedir. Bu süreçte hastalığın önemli kaynağı diğer ülkelerden ithal edilen olgulardır³⁴. Her bir ithal olgunun, özellikle aşısız popülasyonla temas sonrasında salgını başlatabilme özelliği, 2011 ve 2012-2013 yılları salgınlarında görülmüştür. Sonuç olarak kızamık salgını yönetiminde, indeks olguyu takiben sağlık personelinin farkındalığının artırılarak, şüpheli, olası ve kesin olgu tanımlarından haberdar olmasının sağlanması ve hastaneye başvuran hastalara uygun triyaj yapması, gerekirse olası kızamık olgularının hızla değerlendirilip yönetimlerinin sağlanması amacıyla "fast-track (hızlı değerlendirme)" uygulaması, hastaneye yatırılan hastalarda uygun izolasyon önlemlerinin alınması, rutin bildirimlerin tam, zamanında, doğru olarak yapılması ve aşısız sağlık çalışanlarının ve hasta ile temas edenlerin aşılması esas olmalıdır. Kızamık eliminasyon programı çerçevesinde, DSÖ 2015 yılı hedefine ulaşmak için salgınları önleyecek yeterli toplum bağışıklığını sağlayacak $> %95$ aşı yoğunluğuna ulaşılması kritik öneme sahiptir. Bu süreçte tespit edilen olgulara ait genotiplendirme çalışmalarının yapılması, eliminasyon sürecinin ve aşılama çalışmalarının değerlendirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Gershon AA. Measles virus (Rubeola), pp: 2229-36. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2010, 7th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Measles. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt07-measles.pdf>
3. World Health Organization. Measles. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/en/>
4. Microimmune. Measles IgG capture EIA: Cat. No: MeVG011, UK. Available at: http://www.microimmune.co.uk/new/measles_igG_cap.htm
5. Kühne M, Brown DW, Jin L. Genetic variability of measles virus in acute and persistent infections. *Infect Genet Evol* 2006; 6(4): 269-76.
6. Kalaycıoğlu AT, Baykal A, Guldemir D, et al. Molecular characterization of measles viruses in Turkey (2010-2011): first report of genotype D9 involved in an outbreak in 2011. *J Med Virol* 2013; 85(12): 2128-35.
7. Rota PA, Featherstone DA, Bellini WJ. Molecular epidemiology of measles virus. *Curr Top Microbiol Immunol* 2009; 330: 129-50.
8. Thompson JD, Higgins DG, Gibson TJ. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucleic Acids Res* 1994; 22(22): 4673-80.
9. Hall TA. BioEdit: a user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT, pp: 95-8. In: *Nucleic Acids Symposium Series No. 41, 1999*. Oxford University Press, UK. Available at: <http://jwbrown.mbio.ncsu.edu/JWB/papers/1999Hall1.pdf>
10. Tamura K, Nei M, Kumar S. Prospects for inferring very large phylogenies by using the neighbor-joining method. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(30): 11030-5.
11. Tamura K, Dudley J, Nei M, Kumar S. MEGA4: Molecular Evolutionary Genetics Analysis (MEGA) software version 4.0. *Mol Biol Evol* 2007; 24(8): 1596-99.
12. World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2008 Global Summary. WHO, Geneva. Available at: http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_IVB_2008_eng.pdf
13. Centers for Disease Control and Prevention. Progress Toward Measles Elimination- European Region, 2005-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58 (06): 142-5.
14. Kızamık Eliminasyon Programı. Kızamık Saha Rehberi. TC. Sağlık Bakanlığı. 2004.
15. EUVAC.NET. Measles surveillance annual report 2009. EUVAC.NET. 25 May 2010. Available from: http://www.euvac.net/graphics/euvac/pdf/annual_2009.pdf.
16. EUVAC.NET. Measles surveillance annual report 2010. EUVAC.NET. 08 April 2011. Available from: http://www.euvac.net/graphics/euvac/pdf/annual_2010.pdf.
17. EUVAC.NET. Number of measles cases, 2011. EUVAC.NET. 21 February 2011. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/measles/epidemiological_data/measles_cases.
18. Botelho-Nevers E, Gautret P, Biellik R, Brouqui P. Nosocomial transmission of measles: an updated review. *Vaccine* 2012; 30(27): 3996-4001.
19. Biellik RJ, Clements CJ. Strategies for minimizing nosocomial measles transmission. *Bull World Health Organ* 1997; 75(4): 367-75.
20. Perry RT, Halsey NA. The clinical significance of measles: a review. *J Infect Dis* 2004; 189(Suppl 1): S4-16.
21. Botelho-Nevers E, Cassir N, Minodier P, et al. Measles among healthcare workers: a potential for nosocomial outbreaks. *Euro Surveill* 2011; 16(2). pii: 19764.
22. Steingart KR, Thomas AR, Dykewicz CA, Redd SC. Transmission of measles virus in healthcare settings during a communitywide outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20(2): 115-9.

23. Biron C, Beaudoux O, Ponge A, et al. Measles in the Nantes Teaching Hospital during the 2008-2009 epidemic. *Med Mal Infect* 2011; 41(8): 415-23.
24. de Swart RL, Wertheim-van Dillen PM, van Binnendijk RS, Muller CP, Frenkel J, Osterhaus AD. Measles in a Dutch hospital introduced by an immuno-compromised infant from Indonesia infected with a new virus genotype. *Lancet* 2000; 355(9199): 201-2.
25. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L: Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control* 2007; 35(10 Suppl 2): S65-164.
26. Fiebelkorn AP, Goodson JL. Measles (rubeola). *Travelers' Health*. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/measles-rubeola>
27. Mason WH. Measles, pp: 1069-75. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds), *Nelson Textbook of Pediatrics*. 2007, 18th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia.
28. United Nations Children's Fund, World Health Organization, World Bank, United Nations Population Division. *Levels & Trends in Child Mortality. Report 2011: Estimates Developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation*. Available at: http://www.childinfo.org/files/Child_Mortality_Report_2011.pdf
29. World Health Organization. *Global Measles and Rubella Strategic Plan: 2012- 2020*. Available at: http://www.who.int/immunization/newsroom/Measles_Rubella_StrategicPlan_2012_2020.pdf
30. Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS. Measles, pp: 444-6. In: *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 2009. American Academy of Pediatrics, Illinois.
31. Korukluoglu G, Liffick S, Guris D, et al. Genetic characterization of measles viruses isolated in Turkey during 2000 and 2001. *Virology* 2005; 2: 58.
32. Korukluoğlu G, Zarakolu P. Antigenic analysis of wild-type measles viruses currently isolated in Turkey. *Turk J Pediatr* 2006; 48(2): 105-8.
33. Mankertz A, Mihneva Z, Gold H, et al. Spread of measles virus D4-Hamburg, Europe, 2008-2011. *Emerg Infect Dis* 2011; 17(8): 1396-401.
34. World Health Organization. Measles. Fact Sheet N286. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/fact-sheets/fs286/en/index.html>