

T. C.
DIYARBAKIR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
HALK SAĞLIĞI KÜRSÜSÜ

Mermer Sağlık Ocağı Bölgesinde
Enterobius Vermicularis Enfeksiyonu
Araştırması ve Kontrollu Tedavisi

(İhtisas Tezi)

Dr. Mehmet Erdoğan



T. C.	
DİCLE ÜNİVERSİTESİ	
KÜTÜPHANE 1	
Demirbaş No.	1993/1635
Tasnif No.	378.262
	614.55

E62
1973

Diyarbakır, 1973

TEZİN PLANI

1. Giriş	1
2. Materyal Metod	4
3. Bulgular	5
4. Tartışma	12
5. Özet	15
6. Literatür	16

GİRİŞ :

İnsanlarda, özellikle çocuklarda OXYURIASIS adı verilen hastalığı meydana getiren *Enterobius vermicularis*, Oxyuridae familyasına bağlı bir nematoddur. Bu infeksiyon Dünyanın her tarafında fakat hijyen şartları kötü olan bölge ve ülkelerde sık olarak görülür. *Enterobius vermicularis*'in tanınan tek konağı insandır. Bulaşma infeksiyonlu insanlarda çevreye dağılan embriyonlu yumurtalar ile olur. Bulaşma sindirim yolu, inhalasyonla (burunla), retroinfeksiyon şeklinde olur. Irk ve cinsiyetin bulaşmada rolü yoktur. Sıkı temas bulaşmayı kolaylaştırır, bu yüzden aile, okul, ve çocuk yuvalarında infeksiyon yaygın olarak bulunur. *Enterobius vermicularis* Nomenklature göre:

Sınıf : Nematoda

Familya: Oxyuridae

Cins : *Enterobius*

Tür : *Enterobius vermicularis* (Linnaeus, 1758).

Enterobius vermicularis, erkek 3-5 mm, dişi 9-12 mm boyunda yuvarlak bir parazittir. İnsanda ince barsağın sonu ve kalın barsakta parazit olarak bulunurlar. *Enterobius vermicularis* yumurtaları ortalama 55 mikron boyunda, asimetric, oval, kalın, saydam kabuklu yumurtalardır. Genellikle içinde teşekkül eden hemen hemen tamamlanmış bir embriyon bulunur. *Enterobius vermicularis* diğer parazitlerden ayrı bir biyolojik özellik gösterir. Nematodlar sınıfından oto infeksiyon gösteren familial bir parazittir. Dişi *Enterobius vermicularis*ler yumurtlamak için anüsten çıkar perianal bölgeye yumurtalarını bırakır. Bazan kadın ve kız çocuklarında vajene'de geçerek yumurtlayabilirler. Bu nedenledir ki kopro-parazitolojik çalışmalar bu parazit hakkında yeterli bilgi vermemiştir. (9,12,13,17,19)

N.I.H.metodu bildirildikten sonra bu paraziti gerçek infeksiyon durumu saptanabilmiştir. Dünyanın çeşitli ülkelerinde Enterobius vermicularis araştırması yapılmıştır.

ALICATA, J.E.ve arkadaşları (1)1948 de Honolulu'da (hawai adaları) N.I.H selofan metoduyla yaptıkları Enterobias araştırmasında ortalama % 31,1 oranında infeksiyon tespit etmişlerdir.

BEAVER, P.C.L.(2)1949 da Graham metoduyla yaptığı araştırmada % 80 oranında infeksiyon bildirmiştir. HITCHCOCK, D.(8)1950 de selofan metoduyla eskimolar üzerinde yaptığı bir Enterobias araştırmasında % 60 infeksiyon bildirmiştir. DOBY, J.M.ve arkadaşları (5)1957 de Kamerun'da (Afrika)siyah ve beyaz ırklarda 3-16 yaşlarındaki çocuklar üzerinde selofanlı-lam metoduyla Enterobius vermicularis infeksiyonu araştırması yapmışlardır. Siyahlarda ortalama % 31,08, beyazlarda % 69,10 oranlarında infeksiyon bulduklarını bildirmişlerdir. DOBY, J.M.ve arkadaşları (6)1959 da Batı Fransadaki bir Enterobias araştırmasında % 42,3 infeksiyon tespit etmişlerdir. DOBY, J.M.ve arkadaşları (7)1963 de Batı Fransada 4-15 yaşlarındaki çocuklarda yaptıkları Enterobias araştırmasında % 66-% 79 oranlarında infeksiyon bulduklarını bildirmişlerdir. SANDOVAL, C.G., Medina, J.M.R.(18)1968 yılında 6-15 yaşlarındaki çocuklarda yaptıkları bir Enterobias araştırmasında kızlarda % 35,84, erkeklerde % 64,16 oranında infeksiyon bildirmişlerdir. CIEVAS, R.ve arkadaşları (3)1969 da Graham metoduyla bir yatılı okulda, 261 öğrencide Enterobias araştırması yapmışlardır. Bu araştırmada % 87,8 Enterobius vermicularis infeksiyonu saptanmıştır.

Yurdumuzda ise yapılan literatür tetkikinde:

MERDİVENÇİ, A.ve arkadaşları (12)1972 yılında, Eyüp, Kasımpaşa yatılı; Zeytinburnu, Alemdar gündüz çocuk bakım evlerinde selofanlı-lam metoduyla yaptıkları araştırmada % 19,1 ile % 46 arasında infeksiyon bulunduğunu bildirmişlerdir.

MERDİVENCİ, A. ve arkadaşları (13) 1972 de Gaziosmanpaşa (İstanbul) da iki ilk okulda; kopro-Parazitolojik ve selofanlı-lam metodlarının karşılaştırılması üzerine yaptıkları araştırmada: Dobruca ilk okulunda % 38,2, Ertuğrul gazi ilk okulunda % 28,9 oranında Enterobias saptanmıştır.

Bu araştırma, Diyarbakır Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Kürsüsü Mermer eğitim sağlık merkezi bölgesinde bulunan 11 ilk okuldaki öğrencilerde, Enterobius vermicularis infeksiyon durumunu saptamak; infeksiyonlu vakaların tedavisini yapmak ve ilaçların etki derecelerini tespit etmek amacıyla güdü.

MATERYAL VE METOD:

Materyal : İncelenen materyal, Diyarbakır Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Kürsüsü Mermer Eğitim Sağlık merkezi bölgesindeki ilk okullarda okuyan 7-12 yaşlarındaki 480 çocuktan alınmıştır.

Materyal alınan çocuklar iki guruba ayrılmış olup 1.gruptan sabah saat 4-7 arasında yatakta materyal alında. 2.gruptan materyal, öğrenciler okula geldikten sonra saat 8-10 arasında alındı.2.gruptan materyal alma, çalışma planlanırken "kırsal bölgelerde dışkılamadan sonra bir temizlenme olmadığı"varsayımından hareketle düşünüldü.

Metod: Bir lam üzerinde lam boyundan uzunca kesilip selofanlı şerit yapışkan yüzü lam'a dönük olmak üzere; lam'ın bir ucuna numara verilerek ve selofan şerit kıvrılarak yapıştırıldı.

Öbür uç selofan şeriti kullanmak üzere serbest bırakıldı.

Zamksız kısım materyali alacak kimsenin parmağı üzerine gelecek şekilde tutuldu. Zamklı yüzü eğilmiş durumdaki muayene olacak kişinin perianal bölgesine yapıştırılarak kaldırıldı.

Selofan şerit arada hava kalmayacak şekilde lam'a tespit edildi. İçinde ıslak pamuk bulunan petri kutularına yerleştirildi.

Laboratuarda selofanlı kısım üste olmak üzere mikroskopta incelendi.(12,13,20)Tedavi için seçilen ilaçların hangi okullarda tatbik edileceği kura ili tespit edildi.

BULGULAR :

Diyarbakır Tıp Fakültesi Mermer Eğitim sağlık merkezi bölgesindeki ilk okullarda 48 çocukta *Enterobius vermicularis* taraması yapıldı. Tarama sonunda 456 (%95) çocukta *Enterobius vermicularis* yumurtası tespit edildi. (Tablo I). Tablo I in tetkikiinde Alibardak ilk okulunda %93,47, Kumluçak ilk okulunda % 97,50, Kavaklıbağ ilk okulunda % 94,23. Kendeş ilk okulunda % 100, Bozbağlar ilk okulunda % 95,74, Karaçimen ilk okulunda % 96,55, Dervişhasan ilk okulunda % 92,42, Sayarlar ilk okulunda % 96,66, Suçıktı ilk okulunda % 100, Mermer ilk okulunda % 91,46 oranında *Enterobius vermicularis* tespit edildi. Bu tablodaki neticeler genel sonuçlardır. Araştırmamızda negatif bulduğumuz vakalarda arka arkaya 3 gün materyal alınmıştır. (9,19,20). Bunun sonunda negatif vaka sayısında bir azalma olduğu saptandı (tablo 2). Tablo 2 nin tetkikiinde: Alibardak ilk okulunda Ici taramada pozitif vaka sayısı 31, negatif vaka sayısı 15 tir. 2 ci taramada negatif vaka sayısı 6, 3ci taramada ise 3 tir. Kumluçat ilk okulunda Ici taramada pozitif vaka 32, negatif vaka 8 dir. 2ci taramada 3 negatif vaka , 3 cü taramada 1 negatif vaka kalmıştır. Kavaklıbağ ilk okulunda Ici taramada pozitif vaka 36, negatif vaka 16 dir. 2ci taramada negatif vaka 10 3cü taramada ise 3 tür. Kendeş ilk okulunda Ici taramada pozitif vaka 20, negatif vaka 3 tür. 2ci taramada 2 negatif vaka kalmıştır, 3cü taramada tamamı pozitif bulunmuştur. Bozbağlar ilk okulunda Ici taramada pozitif vaka 40, negatif vaka 7 dir. 2ci taramada 5 negatif vaka, 3cü taramada ise 2 negatif vaka kalmıştır. Karaçimen ilk okulunda Ici taramada pozitif vaka 41, negatif vaka 2 dir. 2ci ve 3cü taramalarda ise 1 negatif vaka bulunmuştur.

Kayayolu ilk okulunda 1.ci taramada pozitif vaka sayısı 23 negatif vaka 6 dir. : 2.taramada negatif vaka sayısı 1,3.cü taramada ise 1 vaka negatif olarak bulunmuştur. Dervişhasan ilk okulunda ise 1.taramada pozitif vaka 55, negatif vaka 11 dir. 2.ci taramada 7,3.cü taramada 5 negatif vaka bulunmuştur.Sayarlar ilk okulunda 1. ci taramada pozitif vaka 23,negatif vaka 7 dir.2.ci taramada 3,3.cü taramada 1 negatif vaka bulunmuştur.Suçıktı ilk okulunda 1.ci taramada pozitif vaka 21,negatif vaka 1 dir.Bu bir vakada 2.ci taramada pozitif olarak bulunmuştur.Mermer ilk okulunda 1.ci taramada pozitif vaka 65,negatif vaka 17 dir.2.ci taramada negatif vaka 11,3.cü taramada 7 negatif vaka kalmıştır. Bu bulgular göstermektedirki bir defa materyal almakla Enterobius vermicularis bulunmadığına karar verilmez,muayenelerin tekrarı şarttır. Bulgularımızda:1.ci taramada negatif vaka oranı % 19,38 den 2.ci taramada % 10'na ,3.cü taramada % 5 e düşmüştür.

Erken ve geç muayene sonuçları tablo 3 de gösterilmiştir. Tablo 3 incelenirse :Mermer, Alibardak, Kendeş, Kumluca ve kavaklıbağ ilk okullarında sabah saat 4-7 arasında yapılan muayenelerde 243 çocuktan materyal alınmıştır.220 çocukta infeksiyon tespit edilmiştir. Her ilk okul için infeksiyon yüzdeleri ayrı ayrı tablo 3 te görülmektedir.Bu grupta infeksiyonlu oranı genel olarak % 94,23 bulunmuştur. Saat 8-10 arasında geç muayene materyali alınan;Bozbağlar,Karaçimen, Kayayolu,Dervişhasan,Sayarlar ve Suçıktı ilk okullarında okuyan 237 çocuktan 227 sinde Enterobius vermicularis infeksiyonu bulunmuştur.Tablo 3 te her okul için infeksiyon oranları verilmiştir. Genel olarak bu grupta da infeksiyon oranı %95,78 bulundu. Her iki grup genel yüzdeleri bakımından aralarında bir fark yoktur.

Parazit tespit edilen 456 öğrenci tedaviye alındı. Piperazin hexahydrate 151, Levamisol 157, Pyrvinium pamoate 115 enfeksiyonlu öğrenciye uygun tedavi dozlarında verildi. Tedavi sonunda kontrol muayenesi bir hafta sonra yalnız bir defa yapıldı. Bu duruma göre piperazin hexahydrate ile tedaviye alınan 151 çocuktan 137 sinde parazit tesbit edilemedi. İlaç % 90,72 iyileşme sağlamıştır. Levamisol verilen 157 çocuktan 21 de parazit tesbit edilemedi. İlaç %13,37 iyileşme sağlamıştır. Pyrvinium pamoate verilen 115 çocuktan 101 inde parazit tesbit edilemedi. Bu ilaın da %87,82 iyileşme sağladığı saptandı. Tablo 4 de her üç ilaın, okullara göre tedavi yüzdeleri verilmiştir. χ^2 testi uygulandığında ilaınların etki dereceleri arasındaki fark %01 seviyesinde önemli bulundu ($\chi^2=10,16$, S.D.=2, P < 0,001). Bu duruma göre piperazin hexahydrate ve pyrvinium pamoate *Enterobius vermicularis* üzerine etkili, aralarında etki derecesi bakımından bir fark yoktur. Tek dozla Levamisol'un etki derecesi saptanamadı. Tedaviye alınan 450 vakanın 32 si çeşitli nedenlerle kontrolde bulunmamışlardır. Bu yönden tablo 4 te ve neticelerde gösterilmemiştir. İlaınlar verildikten sonra bir yan etkiye rastlanamadığı tespit edilmiştir.

OKULUN ADI	Araştırma yapılan öğrenci sayısı	Enfeksiyonlu öğrenci sayısı	
		Sayı	%
Ali Bardak	46	43	93.47
Kumluçat	40	39	97.50
Kavaklı bağ	52	49	94.23
Kendeş	23	23	100
Boz bağlar	47	45	95.74
Kara çimen	43	42	97.67
Kaya yolu	29	28	96.55
Deriş Hasan	66	61	91.42
Sayanlar	30	29	96.66
Su çıktı	22	22	100
Mermer	82	75	91.46
TOPLAM :	480	456	% 95

Tablo : 1

OKULUN ADI	Araştırıl- an Çocuk sayısı	I Tarama		II Tarama		III Tarama	
		+	-	+	-	+	-
Ali Bardak	46	31	15	40	6	43	3
Kumluçat	40	32	8	37	3	39	1
Kavaklıbağ	52	36	16	42	10	49	3
Kendeş	23	20	3	21	2	23	--
Boz bağlar	47	40	7	42	5	45	2
Kara çimen	43	41	2	42	1	42	1
Kaya yolu	29	23	6	28	1	28	1
Derviş Hasan	66	55	11	59	7	61	5
Sayarlar	30	23	7	28	2	29	1
Su çıktı	22	21	1	22	-	-	-
Mermer	82	65	17	71	11	75	7
TOPLAM	480	387	93	432	48	456	24

Tablo : 2

ERKEN VE GEÇ MUAYENE EDİLEN OKULLAR

(Tablo : 3)

Erken muayene edilen okullar

	Mermer	Ali Bardak	Kendeş	Kavaklı Bağ	Kumluca	Toplam
Muayene edilen ögr. sayısı	82	46	23	52	40	243
Parazitli öğrenci sayısı	75	43	23	49	39	229
%	91.46	93.47	100	94.23	97.50	94.73

Geç muayene edilen okullar

	Boz Bağlar	Kara Çimen	Kaya Yolu	Derviş Hasan	Sayanlar	Su Çıktı	Topl
Muayene edilen öğ. sayısı	47	43	29	66	30	22	237
Parazitli öğrenci sayısı	45	42	28	61	29	22	277
%	95.74	97.67	96.55	92.42	96.66	100	95.78

Okulun adı	İnfek. öğrenci sayısı	Kontrol muayenesi		Verilen ilâç	İlacın etki derecesi %
		+ Vak'a	- Vak'a		
Ali Bardak	42	6	36	Piperazi- na. hexa- hydrate	85.71
Kumluçat	37	1	36	"	97.29
Kavaklı bağ	49	4	45	"	91.83
Kendeş	23	3	20	"	86.95
Toplam	51	14	137	"	90.72
Boz bağlar	45	43	2	Levamisol	4.44
Kara çimen	26	24	2	-	7.69
Kaya yolu	27	21	6	"	22,23
Derviş Hasan	59	48	4	"	18.64
Toplam	157	136	21	"	13.37
Sayanlar	23	2	21	Pyrvini- um pomo- ate	91.30
Su çıktı	17	3	14	"	82,35
Mermer	75	9	66	"	88
Toplam	115	14	101		87,82

Tablo : 4

TARTIŞMA

Enterobius vermicularis familial bir parazittir. Hijyen şartlarının kötü olduğu yerlerde, kalabalık aile ve guruplar arasında yaygın olarak bulunur. İnfeksiyöz yumurtaları, besinler, çamaşırlar, tozlar, kirli el ve tırnaklarla bulaşır. Bütün dünya'da çevre sağlığı ve hijyen şartları bozuk olan yerlerde infeksiyon sık olarak görülür. Bölgemizdede çevre sağlığı ve hijyen şartları çok bozuk, aileler kalabalık ve konut yetersizliği vardır.

Hijyen şartları ve sosyo-Ekonomik durumu yüksek olan Avrupa ve diğer memleketlerde yapılan araştırmalar, bu parazit'in insidansı hakkında gerekli bilgileri vermektedir. Fransa'da DOBY, J.M. ve arkadaşları yaptıkları araştırmada %42,3 *Enterobius vermicularis* infeksiyonu saptamışlardır. BEAVER, P.C. Fransadaki çalışmasında % 80 infeksiyonlu oranı bildirmiştir. DOBY, J.M. ve arkadaşları Fransada 4-15 yaşları arasındaki çocuklarda yaptıkları araştırmada %66-%79 arasında infeksiyon bulmuşlardır. DOBY, J.M. ve arkadaşları Kamerun'da (Afrika) yaptıkları bir araştırmada beyazlarda % 69,10, siyahlarda %31,08 oranında infeksiyon bildirmişlerdir. HITCHCOCK, D. Alaska'da Eskimolar üzerinde yaptığı araştırmada % 60 *Enterobius vermicularis* infeksiyonu bulmuştur. CUEVAS-R. ve arkadaşlarının Graham metoduyla, yatılı bir okulda 261 öğrenci de yaptıkları *Enterobias* araştırmasında %87,8 oranında infeksiyon bildirilmiştir. ALICATA, J.E. ve arkadaşları Honololuda (hawai adaları) yaptıkları bir araştırmada ortalama % 31,1 oranında infeksiyon bulunmuştur. SANDOVAL, C.G. ve arkadaşları yaptıkları bir araştırmada kızlarda % 35,84 erkeklerde % 64,16 infeksiyon oranı bildirmişlerdir.

Yurdumuzda MERDİVENÇİ,A.ve arkadaşları İstanbulda bu konuda yaptıkları araştırmada:Eyyüp yatılı çocuk bakım evinde % 46,Kasımpaşa yatılı çocuk bakım evinde % 35, Alemdar Gündüz çocuk bakım evinde % 31,6 oranlarında infeksiyon tesbit etmişlerdir. Yine MERDİVENÇİ,A.ve arkadaşları Gazi-İsmanpaşada (İstanbul) iki ilk okulda yaptıkları araştırmada: Debruca ilk okulunda %38,2,Ertuğrulgazi ilk okulunda % 28,9 oranında *Enterobius vermicularis* infeksiyonu bildirmişlerdir. Bölgemizde 11 ilk okulda yaptığımız araştırmada,bulunan infeksiyon yüzdeleri her ilk okul için tablo 1 de verilmiştir. Bölgemizde genel infeksiyon yüzdesi % 95 tir.Erken ve geç muayene yapılan ilk okullarda ki infeksiyon yüzdeleri tablo 3 de verilmiştir.Genel olarak erken materyal alınan ilk okullarda ortalama % 94,23,geç materyal alınan ilk okullarda % 95,78 oranında infeksiyon bulunmuştur.

Fransada,Kamerun,Alaska, Meksika, Honololuda ki ve diğer memleketlerde yapılan çalışmalar sonucu bildirilen ve yukarda verilen *Enterobius vermicularis* infeksiyon oranları bizim bulgularımızdan düşüktür. Araştırmalar aynı metodlarla yapıldığı halde infeksiyon oranının bu ülkelerde düşüklüğü,bahsedilen sosyo-Ekonomik ve kültürel şartlara bağlanabilir. Türkiyede MERDİVENÇİ,A.ve arkadaşlarının bildirdikleri oranlarla bulgularımız karşılaştırıldığında;bölgemizde *Enterobius vermicularis* infeksiyon oranının yüksek olduğu görülmektedir. Bu da araştırma yapılan bölgeler arasındaki sosyo-Ekonomik ve çevre sağlığı şartlarının farklı olmasına bağlanabilir kanısındayız.Karşılaştırılması yapılan oranlar buradada aynı metodla yapılip sonuçlandırılmış çalışmalardır. Ayrıca erken ve geç materyal alınmasının sonuçları arasında belirgin bir fark bulunmamıştır. Buda materyal alınan ilk okulların bulunduğu köylerde sosyo-Ekonomik ve çevre sağlığı

şartlarının hemen hemen aynı olmasında ve dışkılamadan sonra çocuklarda bir temizliğin yapılmamış olması ilgilidir.

Sonuç olarak bölgemizde ilk okul çocuklarında selofanlı lam metoduyla yaptığımız araştırmalar da genel olarak *Enterobius vermicularis* enfeksiyonu % 95 bulunmuştur. Bu oran bildirilen bütün enfeksiyon yüzdelerinden çok yüksektir. Ayrıca hijyen şartları kötü olan köysel bölgelerde materyalin erken ve geç alınmasını neticelere etkili olmadığı kanısı uyanmıştır.

İnfeksiyon bulunan çocuklar, piperazin hexahydrate, levamisol, pyrvinium pamoate ile tedavi edilmiştir. Tedavi sonucu piperazin hexahydrate ve pyrvinium pamoate'in bu enfeksiyona tesirli olduğu; her iki ilağın etkileri arasında bir fark olmadığı saptanmıştır. Tek doz ile levamisol'un bu enfeksiyona etkisi olmadığı kanısına varılmıştır.

ÖZET

Diyarbakır tıp fakültesi Halk Sağlığı Kürsüsünün Eğitim Sağlık Merkezine bağlı 11 ilk okulda *Enterobius vermicularis* araştırması selofanlı-lam metoduyla yapılmıştır. Bu 11 ilk okulda toplam 480 öğrenciden 456 sında *Enterobius vermicularis* enfeksiyonu tesbit edilmiştir. Bu duruma göre :Genel enfeksiyon oranı % 95 dir, bu oran İstanbulda yapılan araştırma yüzdelerinden ve Dünyanın çeşitli ülkelerindeki araştırma yüzdelerinden çok yüksektir. Erken ve geç materyal alınan gruplar arasında enfeksiyon oranı bakımından bir fark tesbit edilemedi. Pyrvinium pamoate, piperazin hexahytrate, levamisol ile enfeksiyonlu vakalar tedavi edilmiştir. Piperazin hexahydrate 'ın *Enterobisit* etkisi bütün vakalar için % 90,72, levamisol ile : tedavi edilen vakalar için *Enterobisit* etki % 13,37 ,pyrvinium pamoate ile tedavi edilen vakalarda *Enterobisit* etki % 87,82 olarak saptandı.

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım esnasında yardımlarını esirgemeyen hocalarım sayın Prof.Dr.Hasip Kurtpınar'a sayın Doç.Dr.Özdemir Gülesen'e ayrıca bu konuda yardımlarını gördüğüm tüm mesai arkadaşlarıma teşekkürlerimi arz ederim.

LITERATUR

1. ALICATA, J. E., KARTMAN, A.Y. : Incidence of oxyuriasis among a group of school children in Honolulu. *Hawaii medical journal*, 7 : 214-215, 1948.
2. BEAVER, P.C. : Methods of pinworm diagnosis *Am.J. Trop Med.* 29 : 577-587, 1949.
3. CUEVAS, R., SCHENONE, H.C. et.al:prevalencia de infeccion par *Enterobius vermicularis* en un internado. *Bol. chileno parasitol.*, 24 : 121-123, 1969.
4. DOBY, J.M. ve DOBY-DUBOIS, M. : La celophane adhésive son utilisation pour le diagnostic de laboratoire de certaines affections parasitaires. *Ouest Medical* 11 : 553-556, 1958.
5. DOBY, J.M., BONVARLET, J. ve DOBY-DUBOIS, M. : L'Oxyurose infantile chez les populations de la region de yaounde (Cameroun). *Bull. Soc. Path. Exot*, 50 : 433-446, 1957.
6. DOBY, J.M. DOBY-DUBOIS. M. ve RAULT, B. : L'Oxyurose de l'adulte dans ouest de la France résultats de l'examen, par la technique de Graham, de 740 jeune recrues. *Ouest Médical*, 12 : 195-198, 1959.
7. DOBY, J.M. ve ROULLIAU, J. : L'Oxyurose dans quelques collectivités infantiles del'ouest de la France. *Ouest Medical*, 16 : 9-12, 1963.

8. HITCHCOCKLE, D. : Parazitological study on the Eshimos in the Bethel Area of Alaska. J. parasitol., 36 : 232-236. 1960.
9. KURTPINAR, H. : Tıbbî Parazitoloji (Basılmamış) ders notları. Diyarbakır Tıp Fakültesi, 1972.
10. MERDİVENÇİ, A. ve İÇLİ, N. : Türkiye'de Parazitli apandisit olguları üzerine. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 1971.
11. MERDİVENÇİ, A. : Türkiye Parazitleri ve Parazitolojik yayınlar. 324 sayıfa, Kutulmuş matbaası, İstanbul, 1970.
12. MERDİVENÇİ, A. ve MUTLU, H. : Çocuklarda selofanlı-lâm metodu ile Enterobius vermicularis infeksiyonu araştırmaları. Cerrahpaşa Tıp Bülteni. Vol. 5, Sayı : 2S, 125-132,
13. Merdivenci, A. ve Diğerleri. : Enterobiaz tanımında kobro-parazitolojik ve selofanlı lâm metodlarının karşılaştırılması. Türk Tıp Alemi Tıp Dergisi. Vol : 4, Sayı : 36-43, 1973.
14. MERDİVENÇİ, A. ve Diğerleri : Enterobiazsis'in Pyrvinium Paomate ile tedavisi üzerine araştırmalar. Türk mikrobiyoloji Cemiyeti dergisi. 2: 61, 1972.
15. MERDİVENÇİ, A. ve diğerleri : Enterobiasis'in levamisol ile tedavisi üzerine araştırmalar. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2:47, 1972.

16. MERDİVENÇİ, A. ve MUTLU, H. : Çocuklarda Enterobiasis'in Pyrivinium Pamoate ile tedavisi. Cerrahpaşa Tıp Bülteni. 5 : 211-217, 1972.
17. OYTUN, H.Ş. : Tıbbî Parazitoloji (4. baskı). Ankara Üniversitesi Başımeyi.
18. SANDOVAL, C. G., C. et, al. : Enterobiasis among students of mexquiti san sür of potosi salud publica mex 10: 215-7, 1968.
19. UNAT, E.K. : Tıbbî Parazitoloji Tıp Fakültesi yayınları No: 39, Kurtuluş matbaası İstanbul, 1966,
20. VURAL, Suat. : Kısa Tıbbî Koproloji. Hamle Matbaası İstanbul, 1966.

T. C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Doç. Dr. Ömer METE

Diyarbakır Bölgesinde Çeşitli Yaş Gruplarındaki Kadınlarda Kızamıkçık Antikorlarının Araştırılması

(İHTİSAS TEZİ)

NÜKHET KURULTAY

46136

T. C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	1995/973
Tasnif No.	

Diyarbakır, 1984

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
MATERYAL VE METOD	17
BULGULAR	20
TARTIŞMA SONUÇ	29
ÖZET	34
KAYNAKLAR	35

GİRİŞ

Günümüzde, bütün ülkelerin üzerinde durduğu önemli konulardan biri-
le "Sakatlık" daha doğrusu yeni terimiyle özürlü hastalar sorunudur. Top-
lumda maddi ve manevi büyük bir yara açan bu bireylerde sebep olan fak-
törleri sıralamakla bitirmek mümkün değildir. Genellikle sakatlıkların
oluşumunda iki neden söz konusudur.

Birey daha anne rahmindeyken herhangi bir şekilde bakteriyel, viral,
paraziter enfeksiyonlar, çeşitli kimyasal bileşiklerin hamilelik esnasın-
da alınması ve benzeri olaylar nedeniyle ölü veya malformasyonlu olarak
doğmakta, veya doğum sonrası travmalar (çarpma, trafik kazaları v.b) ile
sakatlıklar oluşmaktadır.

Bizim üzerinde durduğumuz temel konu, intrauterin hayatta mikroorga-
nizmalara bağlı özürlü bebek doğumlarıdır. Özellikle az gelişmiş ve ge-
lişmekte olan ülkelerde, konjenital özürlülerin sayısında azalma yerine
bir artış söz konusudur. Burada rol oynayan etken, sağlık hizmetleri ve
özellikle koruyucu hekimliğin yetersizliğidir.

Konjenital enfeksiyonlarda, ölü doğum, düşük ve özürlü bebek doğum-
larında etken olan çok değişik mikroorganizmalar mevcuttur. Örneğin: Bru-
cella, Listeria, Ureaplasma, Toxoplasma ve Rubella gibi. Bugüne kadar
dünyamızda Brucella, Listeria ve Toxoplasma konusunda birçok aydınlatıcı
araştırmalar yapılmasına karşın kızamıkçık konusundaki yayınların yok de-
millecek kadar az sayıda olduğunu görmekteyiz.

1982 yılının özürlü hastalar yılı olarak kabul edilmesi bizi Rubella
ile ilgili çalışmaya yönlendirmiştir.

Azımsanamıyacak ölçüde bir değere sahip olan, gelişmiş ülkelerde bile
epidemi oluşturarak 30.000 ölü doğum ve 20.000 den fazla konjenital mal-
formasyonlu bebeğin (1) doğumuna neden olan bu mikroorganizmaların böl-
gemizdeki durumu nedir, düşüncesiyle :

- a - Ölü doğum ve konjenital malformasyonlu bebek doğurmuş annelerin serumunda Ak titresi
- b - Sağlıklı bebek doğurmuş annelerin serumunda Ak titresi
- c - Risk faktörü çok yüksek olan genç kızlardaki Ak titresini araştırmak suretiyle epidemiyolojik olarak Rubella'ya duyarlılığı ortaya çıkarmayı ve çeşitli ülkelerdeki araştırmacıların görüşleriyle tartışarak az bir oranda da olsa bilime katkıda bulunmayı amaçladık. Ancak konuya girmeden önce bu mikroorganizmanın tarihçesi ve genel özellikleri hakkında kısa bilgiler vermenin faydalı olacağı kanaatindeyiz.

GENEL BİLGİLER

Tarihçe :

Kızamıkçık çocukluk çağında, hafif ateş ve döküntüyle seyreden viral bir hastalıktır. Bu enfeksiyon asırlardan beri bilinmekle beraber, gerçek önemini 1941 yılında Gregg'in gözlemleriyle kazanmıştır. Bu araştırmacı, hamile kadınların, gebeliğin ilk trimestrinde kızamıkçıga yakalanmaları sonucu fetüsün birtakım konjenital anomaliler gösterdiğini bildirmiştir. Bu anomaliler konjenital katarakt, konjenital kardiyak, mental defektler ve sağırlıktır.

1964 - 1965 yıllarında A.B.D. meydana gelen pandemide, konjenital anomalilerde bir artış sözkonusu olduktan sonra, kızamıkçıga ilgi büyük oranda artmış ve bu konudaki araştırmalarda yoğunluk kazanmıştır.

Genellikle kızamıkçık hastalığında görülen döküntüler diğer viral ve bazı bakteriyel döküntülerle karıştırılmıştır. Bilhassa kızıl ve kızamıktan ayırt edilmede ilk başlarda zorluklarla karşılaşılmıştır. 18. yüzyılda kızamıkçığın bu sözünü ettiğimiz iki hastalıktan ayırt edilmesinden sonra bu enfeksiyona "Alman Kızamığı" veya "Rubella" adı verilmiştir. 1893 ile 1940 yılları arasında İngiltere, İzlanda, Avustralya ve Yeni Zelânda da meydana gelen epidemiler sırasında malformasyonlu bebek doğuran annelerin hamileliklerinin ilk dönemlerinde rubella enfeksiyonu geçirmiş oldukları rapor edilmesine karşın, konjenital anomalilerle, rubella enfeksiyonları arasında tam anlamıyla bir ilişki kurulamamıştır. Ancak

1939 - 1941 yılları arasında Avustralya'da ortaya çıkan rubella epidemisi sırasında yeni doğan bebeklerde çeşitli malformasyonların görülmesi Gregg'in dikkatinin bu noktaya toplanmasında büyük bir faktör olmuştur. Gregg 1941 de bu gözlemlerini "Annede Alman kızamığının takiben konjenital katarakt" adlı tebliğini Avustralya Oftalmoloji derneğine sunmuştur. Büyük bir dikkatle izlenen bu tebliğde: Avustralya'nın değişik yörelerinden 78 konjenital kataraktlı çocuğun annelerinin hamilelikleri sırasında daha sıklıkla birinci ve ikinci aylarda rubella enfeksiyonu geçirdiklerini, hatta bazılarının enfeksiyon sırasında hamile olduklarını bile bilmediklerini saptamıştır. Genellikle bilateral katarakt, düşük ağırlıklı ve çoğunda konjenital kardiyak defektler, yaygın mikrooftalmi ve retina tabakalarında düzensiz pigmentasyonu olan bebeklerin varlığını gözlemiştir(2). Yine 1945 de Gregg ve arkadaşları Avustralya'nın güney bölgesinde anneye ait rubella enfeksiyonu insidansını araştırmak istemişlerdir. 1923 - 1942 yılları arasında 136 vak'anın bildirildiğini ve insidans pikinin 1940 da 116 vak'ayla en yüksek oranda olduğunu göstermişlerdir. Bu 116 kadından 111 inin malformasyonlu bebek dünyaya getirdiklerini ve 5'inde ise herhangi bir anomali olmadığını tesbit etmişlerdir. Malformasyonlu çocukların 78'i sağır-dilsiz, 15'i sağır kardiyak defektli, 4'ü göz bozuklukları, 4'ünde kalb defektleri ve 6'sında göz-kalb defektleri-sağırılık olduğu saptanmıştır. Gregg bu gözlemlerinde hamileliğin 16. haftasından itibaren annenin rubella enfeksiyonu geçirmesiyle çocuklarda defekt oluşmadığını bildirmiştir. Defektlerin en yoğun olarak gebeliğin 2 ve 3. aylarında geçirilen rubella enfeksiyonu sonrasında olduğu daha bir açıklığa kavuşmuştur.

Yine Swan ve arkadaşları(3) 1943 - 1946 yılları arasında hamileliğin erken dönemlerinde rubella enfeksiyonu geçirmiş annelerden 101 konjenital malformasyonlu vak'a tesbit etmişlerdir. Bu vak'alarda sıklık sırasına göre en çok görülen arazlar mikroséfali, kardiyak defektler, sağır ve dilsizlik katarakt ve mental gerilikler olduğunu

tesbit etmişlerdir. Bu çalışmalar daha sonra dünyanın çeşitli ülkelere-
rinde önem kazanmış İngiltere'de 1944'de Hope Simpson "Rubella ve kon-
jenital malformasyon" konulu bir araştırma yapmıştır. 1947'de A.B.D.de
rubella ile ilgili vak'alar rapor edilmiş ve 1954'de Krugman ve Ward
araştırmalarını gönüllü insanlar üzerinde devam ettirerek rubella ko-
nusunda bilime değerli katkılarda bulunmuşlardır.

Sözünü ettiğimiz bu araştırmalar daha çok kızamıkçık ile konjeni-
tal anomaliler arasında bağlantı kurulmasına yönelikti(4). Fakat teş-
his ve labratuvar tanı yöntemlerinin yetersizliğinden dolayı konjeni-
tal malformasyonların insidansı hakkında kesin bir fikre sahip oluna-
mamıştır. Ayrıca bu araştırmacılar tanıda birbirinden farklı kriterler
kullandıklarından elde edilen sonuçlarda % 10 ile % 80 arasında farklı-
lık göstermiştir(2, 5, 6).

Bilimdeki aşamalar sonrası nihayet 1962 yılında iki gurup araştı-
macı tarafından hücre kültürlerinden rubella virusunun izole edilmesi
rubellanın teşhis, profilaksisi ve fetüs üzerine etkisini araştırarak
detaylı yeni tetkiklerin geliştirilmesine büyük katkıda bulunmuşlar-
dır(7).

VİRUSUN MORFOLOJİK VE ANTİJENİK YAPISI

Rubella virusu morfolojik ve kimyasal özelliklerine göre Togaviri-
dae familyasına bağlı bir virustur. Moleküler ağırlığı 3×10^6 dalton-
dur. Kızamıkçık virionu tek sarmal, sferik yapıda bir RNA'dan ibaret
olup arjininden zengin bir proteinle örtülüdür. Elektron mikroskobu ile
negatif boyamada 50 - 70 nm çapında bir büyüklük göstermekte ve etrafın-
da 8 nm kalınlığında pleomorfik yapıda dış bir zar içermektedir. Zarf
üzerinde 5 - 6 nm uzunluğunda küçük çıkıntılar bulunur ve virusa hemag-
lutinasyon özelliği kazandırır.

Rubella virusu 1-2 günlük civciv eritrositlerini +4 derecede maxi-
mal, 25 derecede daha az aglutine etmektedir. Virus ayrıca güvercin, kaz,
koyun ve 0 gurubu insan eritrositlerindeki aglutine edebilme özelliği gös-

Rubella virusu ısıya dayanaksız bir virustur. 56 derecede 30 dakikada, 100 derecede ise 2 dakikada tüm infektivitesini kaybetmektedir. Buna karşın içersinde protein bulunan solusyonlarda enfeksiyon yeteneğini + 4 derecede haftalarca, - 60 ile - 70 derecede uzun yıllar muhafaza etmektedir. Virus ph değişikliklerine duyarlıdır. Ph 5.0'de labil olup, ph 3.0'de inaktive olmaktadır. Optimal ph 6-7'dir. Kızamıkçık virusu diğer zarflı viruslar gibi eter, kloroform, aseton, Na-desoksikolat gibi lipid eriticilerine duyarlıdır. Bu maddeler virusu 10 dakika içinde inaktive etmektedirler. Rubella virusu bilindiği kadarıyla tek bir antijenik yapı göstermektedir.

Rubella virusu taşıdığı antijenlerle hemaglutinin, kompleman fiksasyon ve nötralizasyon reaksiyonları vermektedir. Virusun hemaglutinasyon yeteneği daha iyi incelenmiştir. Hemaglutinin antijenleri virusun içersinde çoğaldığı hücre yüzeyinden orjinini almaktadır. Çünkü virus ile infekte olmuş hücre yüzeyinde elektronmikroskopisi ile hemadsorbsiyon gözlenmektedir. Virusun eter ve tripsin ile muamelesinde hemaglutinasyon aktivitesi kaybolmaktadır. Kızamıkçık hemaglutininlerinin eritrositlere bağlanması için Ca^{++} iyonlarına ihtiyaç vardır.

KLİNİK BULGULAR

Virusun bulaşması üst solunum yolları mukozası ve damlacık enfeksiyonu ile olmaktadır. Prodromal devrede klinik belirtiler çoğunlukla çok hafif seyretmektedir(8).

Kuluşka devresi ortalama 12 - 23 gün arasında değişmekte, döküntülerin ortaya çıkışından yaklaşık 7 gün önce boyun ve kulakardaki lenf bezlerinde büyüme görülmektedir. Döküntüler genellikle pembe renkte makülopüler özellikte olup önce yüz boyun ve enseden başlayan döküntüler hızla gövdeye inmektedirler(9, 10, 11).

Kızamıkçıkta yüzün tipik olan şeftali çiçeği rengi hastalığın ayırtılmasını kolaylaştırmaktadır. Genelde lökopeni mevcuttur hastalığınalarına doğru lökositosizde görülebilir. Kandan yapılan formül löko-

KOMPLİKASYONLAR

Polyartralgia ve polyartrit rubella hastalığının tipik komplikasyonlarıdır. Erkeklerde ve çocuklarda kadınlara oranla daha az görülmekte ve özellikle eklem arazları yetişkin hastalarda daha sıklıkla görülmektedir.

Semptomlar döküntülerle birlikte başlar, en sık olarak parmak ve bilek eklemleri hedef alır, bu bölgelerde kızarıklık, şişlik, ateş ve ödem görülebilir.

Bu belirtiler çoğu kez iki hafta içinde kendiliğinden kaybolabilmektedir. Bu eklemlerde enfeksiyon geçirildikten sonra herhangi bir deformasyon söz konusu değildir(14).

Kızamıkçık geçiren annelerden doğan bebeklerde ise trombositopenik purpura ve ensefalit en sık rastlanan komplikasyonlardır(6, 15, 16).

EPİDEMİYOLOJİSİ

Hastalık dünyanın birçok ülkesinde endemik olarak bulunmaktadır. Çocuklarda erişkinlere nazaran daha duyarlıdırlar. Toplu yaşanan askeri kışlalar, yatılı okullar gibi yerlerde kızamıkçık virusu duyarlı kimselerin hemen hemen % 100'ünü enfekte edebilme özelliğine sahiptir.

Virusun yayılmasındaki başlıca kaynak nazofarekstir. Hastalık en çok kış sonu ile ilkbahar başlangıcında görülmektedir. Büyük epidemiler düzensiz aralıklarla yaklaşık 9-10 yılda, küçük epidemiler 3-5 yılda, pandemiler ise 30 yılda bir meydana çıkmaktadır(37).

Hastalığa yakalananların % 40'ını 5-9 yaş gurubu çocuklar oluşturmaktadır. Vak'aların % 15'i 0-5 yaş gurubundaki çocuklarda görülmektedir. Yapılan çalışmalar 20-25 yaş gurubundakilerin % 80-95'inin tabi enfeksiyonlar sebebiyle antikorlara sahip olduğunu göstermişlerdir(1).

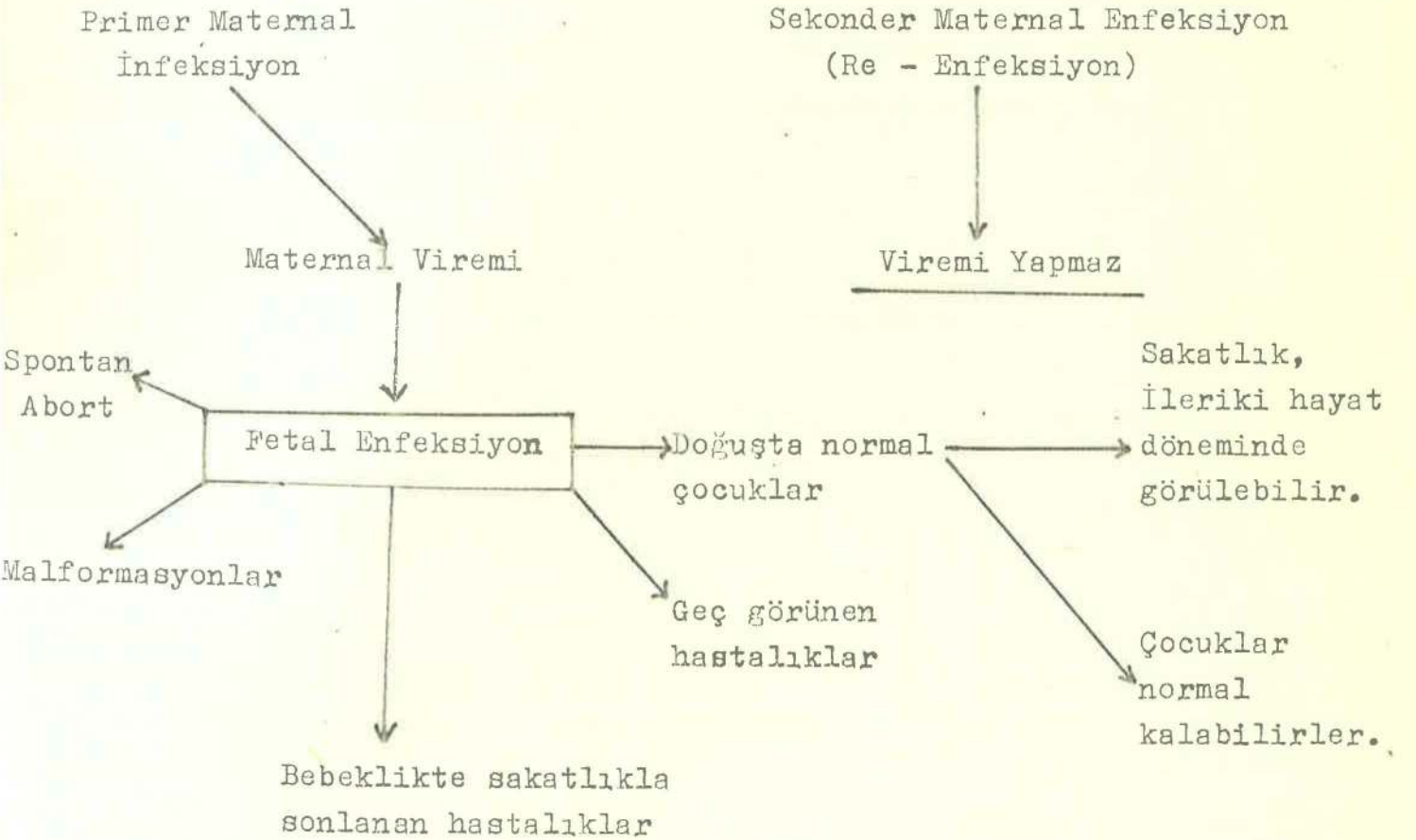
AYIRICI TANI

Rubella'da klinik semptomların çoğunlukla hafif olması ayırıcı teşhisi zorlaştırmaktadır. Bazen gerçek rubella vak'alarına başka teşhisler

Kızamıkçıkla karışan hastalıklar arasında döküntülü virus hastalıkları (kızamık, Enteroviruslar, Deng, Batı Nil, Eritema infeksiyoza, Roseola infantum, Enfeksiyöz mononükleoz) bazı riketsiyal hastalıklar (Tifüs, Kayalık dağlar humması) ve bazı bakteriyel enfeksiyonlar (Kızıl, fare ısırığı hastalığı, menengokoksemi), toksik eritem ve ilaç allerjisi- sine bağlı döküntüler sayılabilir(7, 8, 11).

PATOLOJİSİ

Konjenital kızamıkçığın patogenezi kronik enfeksiyon ve mitozun durmasıdır(1).



İnsan fetal kültürleri invitro koşullarda rubella virusu ile enfekte edildiğinde hücrelerde bölünme eğiliminin azaldığı ve sonuçta proliferasyonun durduğu gözlenmiştir(17, 27).

Organogenesis esnasında özellikle ilk üç ayda enfeksiyon olursa ana malformasyonlar meydana gelmektedir. Örneğin gözde katarakt ve retinopati, kalbte kalıcı ductus arteriozuz, pulmoner stenosis ve sağırılık gibi. Hatta yapılan bir çalışmada intrauterin bir rubella'nın yaklaşık olarak % 25 oranında etyolojisi bilinmeyen konjenital sağırılığın sorumlusu olabileceği belirtilmiştir (18).

Annenin primer enfeksiyonunun fetüste fetal enfeksiyon ve fetal hasar meydana getirmekte olduğu ve hamilelik yaşına bağlı olarak spesifik malformasyonların belirli organlara affinite gösterdiği saptanmıştır(14).

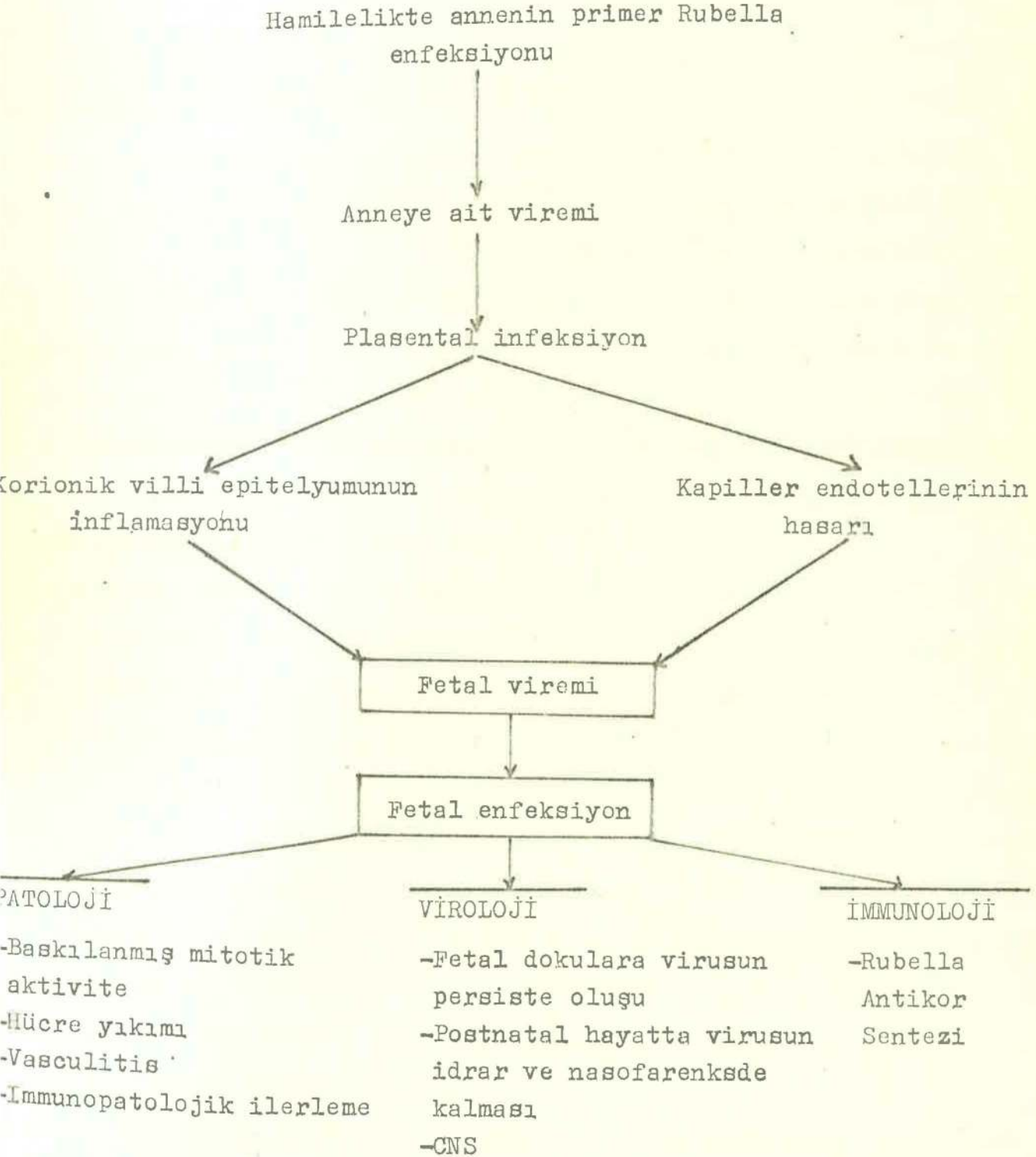
Enfeksiyon gebeliğin ilk 8. haftasında geçirildiğinde ikinci 8. haftaya nazaran göz ve kalb malformasyonları daha büyük oranda meydana gelmektedir.

Konjenital rubella sendromuna ilişkin anomalilerin görülme sıklığı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (19). İnfeksiyondan bir hafta sonra serviks uteriden virusların döküldüğü gösterilmiştir (20).

En fazla görülenler	Daha az görülenler	Nadir görülenler
1-Gelişme geriliği	1-Trombositopenik purpura	1-Mikrosefali
-intrauterin	"blueberrymuffin" sendromu	2-Beyin kalsifikasyon-
-postnatal X	2-Anemi	ları
2-İşitme kaybı	3-Kemik lezyonları	3-Glokom
-periferik X	-Uzun kemiklerin	4-Kardiak septal defekt
-sentral X	-Mikrognathia	5-Urogenital anomaliler
3-Göz lezyonları	4-MSS anomalileri	6-Hepatit
-Katarakt	-psikomotor gerilik X	7-İmmün defekt
-Retinopati X	-meningoensefalit	8-İnterstisyel pnömoni
4-Kardiovasküler lezyonlar	5-Mikrooftalmi	9-Diyabet X
-Patent ductus arterious	6-Aorta koartasyonu	10-Kronik progressif
-Pulmonar arteriyel	7-Myokard nekrozu	panensefalit
hiperplazi	8-Sarıklık	11-Geç görülen multi-
5-Hepatesplenomegali	9-Torbaya inmemiş	sistem hastalıklar X
	testisler	

X Genellikle 1-2 yaşından sonra ortaya çıkarlar.

FETAL HASAR MEKANİZMASI



KORUNMA

Bugüne kadar yapılan çalışmalara göre kızamıkçığı aktif olarak önlebilecek yöntemler henüz ortaya konamamıştır. Ancak son yıllarda geliştirilen çeşitli canlı rubella aşısı ile korunma büyük oranda sağlanmıştır.

Yakın zamana kadar gamaglobilin enjeksiyonu ile rubella'ya karşı korunma sağlanabileceği ileri sürülmüş ise de hastayla temas ettikten sonra kullanılan gamaglobilinin rubella'yı önleyemeyeceği, döküntüye mani olabilese bile vireminin önüne geçilemeyeceği tesbit edilmiştir(21,22,23,24).

Teorik olarak immunizasyonla konjenital rubella önlenebilmektedir. Rubella klinik olarak birçok hastalıkla karışabildiği için geçirilip geçirilmediğine kesin olarak karar verilmediği durumlarda kadınlar gebelikten önce mutlaka aşılanmalıdır (25).

İnaktivasyon yöntemleri ile virusun antijenik özelliği kaybolduğundan inaktif rubella aşısının pratik değeri bulunmamaktadır. Bu nedenle korunmada canlı aşının değeri vardır.

Meyer ve arkadaşları atenüe canlı virus aşısının (HPV-77) kullanılmasıyla aşılamaı takiben boğazdan virus salgılandığını ve dolayısıyla aşının bir viremi oluşturabileceğini göstermişlerdir(29).

Daha sonraları canlı aşılardan etki mekanizmaları üzerine bir dizi çalışma yapılmış ve canlı aşının (HPV-77) istenilen korunmayı her zaman sağlayamadığını, hatta uzun bir süreden sonra a-semptomatik bir re-enfeksiyona tutulunabileceği ortaya konulmuştur(26).

Cendehill⁵¹ aşı şuşu ile immunize edilenlerde sonradan bir epidemiyolojisi sırasında klinik olarak rubella oluşmamasına rağmen HI-Antikorlarının yükselmesi ve komplemanı bağliyan antikorların bulunması viral invazyonun varlığını göstermektedir(28).

RA 27/3 canlı rubella aşısı ile aşılanmış şahıslarda da % 20-80 re-enfeksiyon mevcut olup aşından 3-5 yıl sonra immunité kaybı olmaktadır(30).

Plasental ve fetal enfeksiyon yönünden diğer iki aşuya (HPV-77-Cendehill⁵¹) nazaran RA 27/3 aşı şuşunun daha az bir riske sahip olmanedeniyle Amerika'da RA 27/3 Rubella canlı aşısı kullanılmaktadır(31).

RUBELLA AŞISININ FETÜSE ETKİSİ

Kızamıkçık virusunun zayıflatılmış, aşı olarak kullanılan şuşların plasentayı geçtiği bilinmektedir(49, 50). Fakat bu konuda yapılan son çalışmalar kızamıkçık aşısının fetüse riskinin çok az olduğunu göstermektedir.

Preblud ve arkadaşları konsepsiyondan 8 hafta öncesinden 16. hafta sonrasına kadar yanlışlıkla uygulanan kızamıkçık aşısından sonra doğan bebeklerin tümünün sağlıklı olduğunu görmüşlerdir(31). Bu yeni bilgiye rağmen kızamıkçık aşısından sonra 3 ay süreyle gebelikten korunmak gerektiği savunulmaktadır(37).

Aşı şuşunun atenuasyonu işleminde teratojenik etkisinin ne kadar zayıfladığını saptıyacak yöntem bulunmadığından, aşı yapılmadan önce kadının gebe olup olmadığının bilinmesi, bilinmediği durumlarda aşı öncesi daima Rubella antikör seviyesinin saptanması 1:10 ve daha az titrasyon değerinin duyarlı kabul edilerek aşılama yapılması tavsiye edilmektedir(51).

PRENATAL RUBELLA'DA İMMUNOGENESİS

Hamileliğin 16-20 haftasında immunogenesis başlar. Doğumda toplam lgM konsantrasyonu normal olarak düşüktür. Erişkinin lgM değerinin yarısına 4-5 aylıkken, tümüne bir yaşında varır.

Konjenital Rubella'lı çocuklar lgM konsantrasyonu genellikle doğuştan yüksektir ve ilk 6 ay normalden yüksek kalabilmektedir. (19 S) lgM normal olarak plasentayı geçemez ama, bebek de doğuştan lgM konsantrasyonunun yüksekliği bize, fetüsün ilk birkaç aylık yaşamında kalıcı intranerin bir enfeksiyonun varlığını ve buna karşı fetüste rubella virusuna karşı spesifik lgM yanıtı oluşabileceği hatıra getirmektedir(32)

lgM antikörlerinin saptanmasında en çok kullanılan yöntem yüksek levirli santrifüj ile serumun immünglobulinlerini parçalayarak HI aktivitelerinin saptanmasıdır. Bu metodlar oldukça zaman alıcıdır.

1976'da CRADOC ve WATSON, 1980'de DALIS ve Arkadaşları, immüinglobilin fragmentlerinin immünflorasensini,

1977 ve 1978'de NEURMAN ve KANGRO Radioimmünassay ile 1979'da WOLLER ve BADWELL ELİSA ile,

1979'da WILHELM ve KRECH solidfaz immunosorbent tekniği ile spesifik IgM antikorlarını araştırmışlardır. Fakat bu metodlar daha komplike RIA ve ELİSA için küçük teşhis laboratuvarlarında pek bulunmayacak aletlere gereksinim olduğundan pek geçerli olamamıştır.

1981'de TERJE TRAVİK (33) serum parçalanmadan da rubella virus hemoglutininlerine karşı IgM aklarının araştırabileceğini saptamıştır. Rubella hemoglutininlerinin subhemaglutinasyon dozu ile, 1 günlük civ-civ eritrositlerini sentizite etmiş hassas olan civciv eritrositleri ile hasta serumu karıştırılmıştır. Spesifik aklar bu fixe antijene karşı reaksiyon vermektedirler. İnsan IgM'lerine karşı tavşanda oluşan antikorlarla (Anti IgM) eritrositler yüzeyindeki IgM molekülleri arasında köprüler oluşarak çökmektedirler.

Bazı konjenital rubella bulaşlı çocukların doğuştan lgA seviyeleri yüksektir, ama bu immunoglobilin IgM yanıtı gibi kalıcı sabit değildir. lgA konsantrasyonu IgM ve IgG'lere nazaran daha yavaş artmaktadır ve 1.yaşta erişkinin normal değerinin 1/4'ne ulaşmaktadır(32).

Normal çocuklarda IgG en çok anne orjinli olup, hayatın ilk üç ayında hızla düşmektedir. Konjenital Rubella'lı çocuklarda bu periyod içinde IgG antikor konsantrasyonunda artış vardır, bu artış intrauterin hayatın son birkaç haftasında başlamaktadır.

POSTNATAL RUBELLA'NIN TEŞHİSİ

Rubella ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar; bir toplumun hassasiyet oranının saptanması, gebe bir kadının immün statüsünün belirlenmesi, konjenital rubella'nın tanısı ve rubella aşısının etkinliğinin ortaya konulmasında bir dizi labratuvar testlerine gereksinme duyulduğunu göstermektedir.

Bu testler :

- 1 - Virusun izolasyonu
- 2 - Rubella antikorlarının ortaya çıkarılması
- 3 - Spesifik lgM ve lgG antikorlarının tayin edilmesidir.

Kişinin hikayesinde rubella ile şüpheli bir temas var ise rubella inkübasyon periyodu 14-16 gün olduğundan temastan 1-16 gün sonra kan alınmak teşhiste yardımcı olmaktadır. Temastan ilk 10 gün içindeki lgG varlığı düşük titrede de olsa geçmişte bir primer enfeksiyonu indike etmektedir. Şayet ilk serum örneği 10 günden geç alınmadıysa ve antikor taşıyorsa bu antikoru daha önceki bir immuniteyimi yoksa sonraki primer enfeksiyonun yanıtını olduğunu anlamak zorlaşmaktadır(34).

Şayet HAI antikor testi negatif ise (Antikor yoksa) kişi hassas olarak kabul edilir. Fakat test, 7-10 gün sonra bir daha tekrarlanması gereklidir. Şayet tekrarlandığında pozitif ise enfeksiyon yeni başlamıştır.

İlk kez yapılan testte pozitif ise o zaman lgM ve lgG spesifik antikor tayini yapılması tavsiye edilmektedir. Çünkü lgM varlığı kuvvetle akut bir enfeksiyonu ifade etmektedir. lgG ise geçirilmiş bir enfeksiyonun ifadesidir.

Eğer çok zayıf bir HAI antikor titrasyonu bulunmuşsa, test bir kaç gün içinde tekrarlanmalıdır. Titrede 4 kat bir artış var ise akut bir enfeksiyonu ifade etmekte ve mutlaka lgM tayini yapılmalıdır. Fakat titrede küçük bir değişme var ise veya titre düşükse (1:8-1:16 gibi) bununla lgM yönünden araştırılması gerekmektedir. lgM yanıtı negatif ise lgG'deki bu düşük titre geçmişte bir enfeksiyonun varlığını göstermektedir.

Prenatal hayattaki rubella enfeksiyonun teşhisi yeni doğanda ya idrardan, nazofarenksten, virus izolasyonu ile yada lgM spesifik antikoru-
nun varlığını saptamakla olmaktadır. Bu yöntemler hayatın ilk birkaç
safhasında çok kıymetli değerler ifade etmektedirler. Total lgM'nin
yüksekliğini göstermek çok önemlidir ama konjenital rubella diye teş-
his edilmiş vak'aların ancak % 50'sinden doğrulanabilmektedir.

Yeni doğanda HAI antikor titrasyonu için serolojik testlerin bir kıymeti yoktur. Çünkü anne ile ceninin antikorların arasında bir ayırım yapılamamaktadır. Bu nedenle anneden çocuğa geçen antikorlar kayboluncaya kadar yaklaşık 4-6 ay sonra HAI testi tekrarlandığında, antikor tespitinin bir önemi olduğu kabul edilmektedir(37).

Bakteriyel enfeksiyonlarda hüморal bağışıklık önemli olduğu halde virus enfeksiyonlarında hücresel bağışıklık, hüморal bağışıklıktan daha fazla önem taşımaktadır. Hücresel bağışıklığın viral enfeksiyonlarla savaşta gerekli olduğu, timus displazisi olan hastalarda viral enfeksiyonlar sonucu ölmeleri nedeniyle daha iyi anlaşılmıştır(35, 36).

Bunun aksine, hüморal bağışıklıkları eksik olan hastalar genellikle bakteriyel sepsisemiden kaybedilmektedir(35, 36). Viral enfeksiyonlarda bağışıklık için hücresel immunité şart olduğu gibi bu tip bağışıklıkta bazı hüморal faktörlerinde önemli rol oynadığı saptanmıştır(38).

Bunlar :

- 1 - Hemaglutinasyon önlenim antikorları(HI-AK)
- 2 - Komplemanı fixe eden antikorlar
- 3 - Nötralizan antikorlarıdır.

Bu faktörler virus ve türe özgüdürler. Buna karşı virusün cinsine bağlı olmayan ve hücreler tarafından salgılanan bir başka faktör daha mevcuttur ki bu'da interferon adını almaktadır(39).

İnterferon yereysel olarak salgılanmakta ve hücre içine giren virusa ait protein sentezini engelleyerek virusun üremesini durdurmaktadır. 1968'de Mirus tarafından, persiste rubella enfeksiyonunun zayıf bir interferon üretimine neden olduğu söylenmişse de ispatlanmamıştır.

1967'de DESMYTER (39) konjenital rubella'lı genç çocukların idrar ve serumlarında interferon varlığını gözlemeye çalışmış ama başaramamıştır.

RAWLS ve arkadaşları (39) ise 1968'de kronik olarak rubella ile enfekte edilmiş fetal hücre kültürlerinde interferon üretimini saptamamışlardır. Rubella enfeksiyonunun, embriyonik hayatın erken saf-
alarında fetal hücrelerini interferona karşı muhtemelen spesifik bir

töleransa götürebileceğini ifade etmişlerdir.

Hücreesel immünite, hümorale yanıtta bir hafta önce başlayıp ikisinde eş zamanda maksimuma ulaşmaktadır. Mamafih doğal rubella enfeksiyonunu takiben oluşan hücreesel immünite daha büyük çapta ve süresi aşı virusununkinden daha fazla olduğu saptanmıştır. 12 ay sonra aşılınmış kişilerde hücreesel immünite kaybolmakta doğal enfeksiyon geçirenlerde ise devam etmektedir(40).

Bugün ise 16 haftalık fetüsün fetal lökositlerinin diğer bütün viruslarda olduğu gibi(Ör: Sendai virusu) interferon üretiminde yetenekli oldukları saptanmıştır(41, 42).

Plesenta hücre kültürlerinde interferon üretimi, akciğer, kan, kemik hücre kültürlerine nazaran yüksektir. Japon rubella aşısı en az teratojenik etkiye sahip olup, plesenta kültürlerinde en yüksek seviyede interferon üretimine neden olmaktadır(37).

RUBELLA TANIMINDA SEROLOJİK YÖNTEMLERİ

Rubella enfeksiyonu sonucu dört tip antikor meydana geldiği tesbit edilmiştir. Bunlar, 1-HI, 2-Nötralizan, 3-KF ve 4-İmmunfloesan antikorlarıdır. Rubella'da bu faktörlerin meydana geliş ve vücutta kalış süreleri şekil-1'de özetlenmiştir.

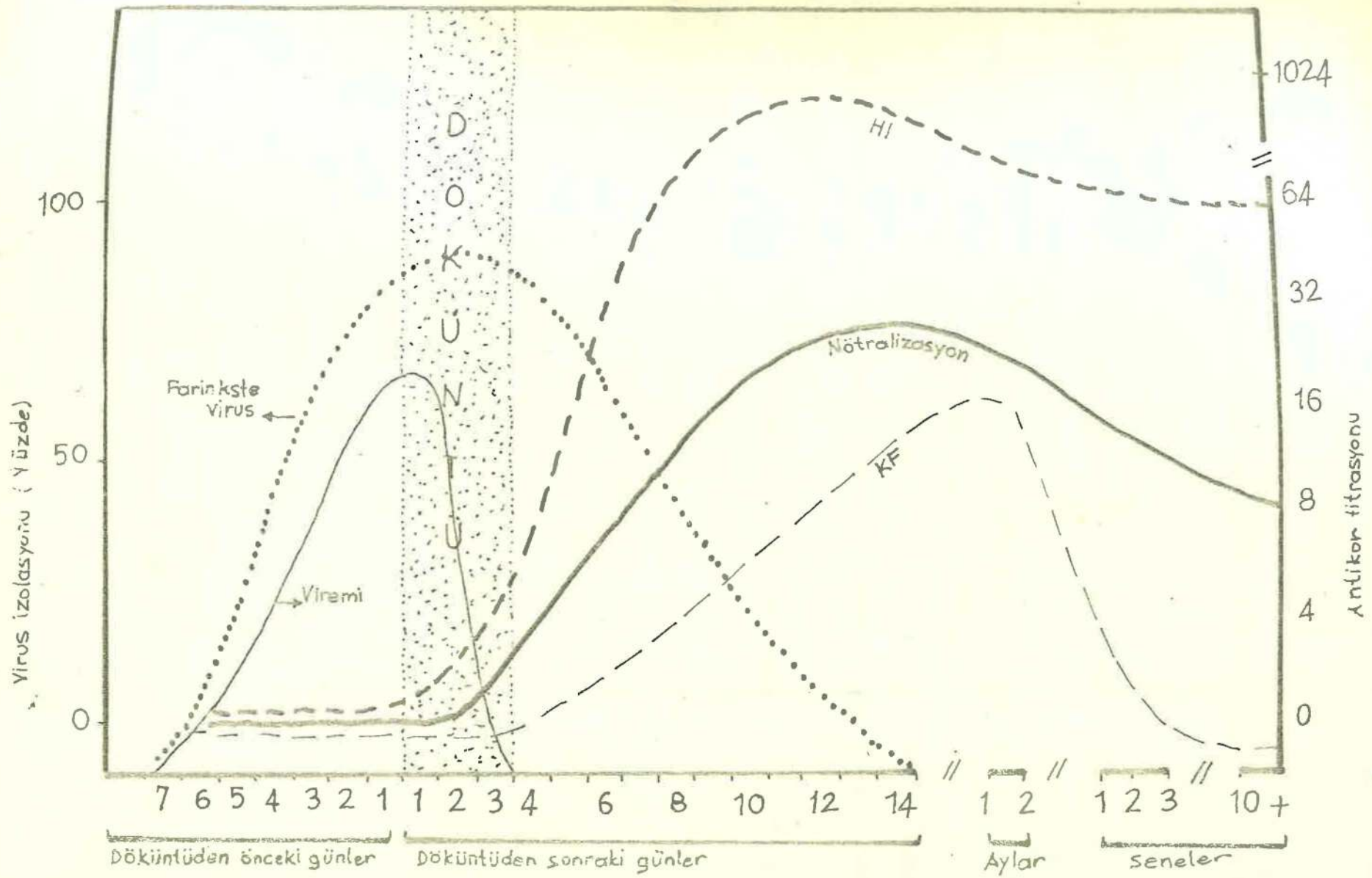
Nötralize eden antikorlar döküntüden 1-2 gün sonra meydana çıkar ve oldukça düşük titrasyonda yıllarca devamlı olarak kalırlar (44).

Kompleman fiksasyon antikoru genellikle döküntüden 1-2 hafta sonra nispet olur ve birkaç ay içerisinde azalarak 1-2 yılda kaybolur (44).

Vücutta floresan antikoru, kompleman fikse antikorundan önce fakat nötralizasyon antikorundan sonra yapılır (44).

Rubella immunitesini gösterme yönünden sıklıkla kullanılan hemaglutinasyon önlenim metodu 1967 yılında STEWARD ve arkadaşları tarafından bulunmuştur. Bu testte non-spesifik inhibitörlerinden arıtılmış serum, uygun miktarda rubella antijeni ile inkübe edildikten sonra bir günlük civ-civ eritrositlerini serumda rubella antikorunun varlığında hemaglutinasyonu önlemektir. Rubella antikoru yoksa eritrositler aglutine olurlar.

Hemaglutinasyon



ŞEKİL: 1

MATERYAL VE METOD

1984 Şubat ayından itibaren, çeşitli amaçlarla laboratuvarlarımıza başvuran, toplam 206 kadından kan örneği alınarak rubella antikorları yönünden incelenmiştir.

Laboratuvara müracaat eden bireyler, klinik teşhislerine göre 3 a-
na gruba ayrıldılar.

Bunlar :

1.Grup : Öz geçmişinde ölü doğum, sakat doğum ve düşük olan toplam 123 kadın.

2.Grup : Sağlıklı bebek doğurmuş 53 kadın.

3.Grup : Hiç evlenmemiş 30 genç kız.

Bu bireylerden steril enjektör ile 5'er cc düz kan alınarak s ntrifüj tüplerinde serumlara ayrılmış ve numaralandırılarak çalışılmak üzere deep-
frezde saklanmıştır.

Hamilelik esnasında serumda kantitatif olarak,kızamıkçık aşısı öncesi veya sonrası veya döküntülü enfeksiyonların teşhisinde rubella antikorları-
nın araştırılmasında geçerli olan hemaglutinasyon önlenim yöntemi (HIT) ile çalışılmıştır.Buradaki prensip : Normalde rubella hemaglutininleri stabili-
ze civciv eritrositlerini aglutine ederler.Rubella antikorlarının varlığın-
da aglutinasyon önlenmektedir.

Çalışmamızda kullandığımız BEHRİNG enstitüsü tarafından hazırlanmış
olan ve Rube HIT (Rubella Hemaglutination Inhibition Test) olarak adlan-
dırılan bu kit içerisinde,

- 1- Rubella Antijeni
- 2- Kaolin süspansiyonu 250 g/l
- 3- CANM solüsyonu
- 4- Yüksek titrede Rubella kontrol serumu
- 5- Düşük titrede Rubella serumu
- 6- Rubella negatif kontrol serumu
- 7- % 4'lük insan eritrositleri bulunmaktadır.

ANTIJEN VE DİĞER SOLÜSYONLARIN HAZIRLANMASI

A- CANM karışımına 200 ml steril dis ile su ilavesi ile CANM tuz so-
lüsyonu hazırlanır.Solüsyon 2,8 C° de iki hafta saklanabilme özelliğine
sahiptir.

0- Liyofilize haldeki antijen, steril şartlarda 1 ml steril distile su ilavesiyle sulandırılır. Antijen solüsyonu 2,8 derecede yedi güne kadar saklanabilmektedir. Kit içindeki antijenin 25 mikrolitresinde 4 HA Ünitesi olacak şekilde daha önceden hazırlanmıştır. xx

D- Kontrol serumları 1 ml steril distile su ile sulandırıldıktan sonra 2,8 derecede saklanır.

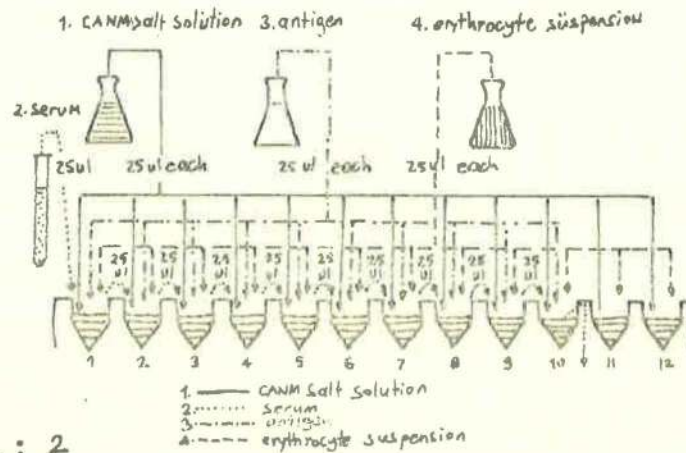
HASTA SERUMUNDAKİ NON-SPESİFİK İNHİBİTÖRLERİN KALDIRILMASI

Bunun için :

- 1- 0,1 ml hasta serumu 0,3 ml kaolin süspansiyonu ile karıştırılır.
- 2- 20 dakika oda ısısında bırakılır.
- 3- 3000 r.p.m'de 10 dakika santrifüj edilir.
- 4- Üstteki sıvı başka bir tüpe aktarılarak 30 dakika 56 derecede su banyosunda inaktive edilir.

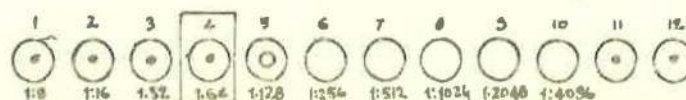
Bu işlemler sonucu serum titrasyonu 1:4'dür. İşleme tabi tutulmuş serumlar 2,8 derecede 2 hafta herhangi bir titre kaybı olmadan saklanabilmektedir.

xx Aglutinasyonun en iyi gözleendiği en yüksek antijen dilisyonu I HA U (Hemaglutinasyon Ünitesi) Ünitesine eşittir. HIT için ise antijen konsantrasyonu 4 HA Ünitesi ihtiva etmelidir. Bu nedenle antijen 4 kat daha fazla konsantre olmalıdır.



ŞEKİL : 2

HIT SONUÇLARI



(HIT) HEMAGLUTINASYON ÖNLENİM TESTİNİN YAPILIŞI

- 1- V şeklindeki polystren mikrotiter plakları kullanıldı.
- 2- Her hasta için 10 kuyucuğa mikropipet ile 25 mikrolitre CANM solüsyonu konuldu.
- 3- Birinci kuyucuğa non-spesifik inhibitörleri kaldırılmış hasta serumundan 25 mikrolitre alınarak mikropipet vasıtası ile son kuyucuğa karıştı. 25 mikrolitrelik aktarmalar yapılarak serum 1/4.....1/4096'ya kadar dilüe edildi. Son 10 nolu kuyucuktan 25 mikrolitre dışarı atıldı.
- 4- Son üç kuyucuktan ikisine 25 mikrolitre üçüncüsüne 50 mikrolitre CANM solüsyonu konuldu. Bu üç kuyucuktan birincisine 25 mikrolitre (+) pozitif kontrol serumu, ikincisine (-) negatif kontrol serum bırakıldı.
- 5- En son kuyucuk hariç (Eritrosit kontrol kuyucuğu) bütün kuyucuklara 25 mikrolitre Rubella Antijeni ilave edildi.
- 6- Oda ışığında bir saat inkübasyona bırakıldıktan sonra bütün kuyucuklara 25 mikrolitre eritrosit süspansiyonu konuldu.
- 7- Bir ile üç saat veya bir gece herhangi bir vibrasyondan uzakta oda ışığında bırakılarak okundu. Şekil : 2'de görüldüğü gibi.

SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Şekil : 3'de görüleceği gibi aglütinasyonun önlenmediği en son kuyucuk antikor titresini ifade etmektedir. Kontrol olarak kullandığımız son üç kuyucukta,

- a- (+) serum ilave edilende hemaglutinasyon önlenmiş olmalı
- b- (-) serum ilave edilende hemaglutinasyon önlenmemiş olmalı
- c- Eritrositler düğme şeklinde dibe çökmelidir.

Şayet bu görünümünün haricinde bir başka görünüm söz konusu olursa deney tekrarlanmalıdır.

En az iki-üç hafta aralıklarla alınan iki kan örneği arasındaki antikor titresinin artışı bize Rubella virüsü ile yeni bir enfeksiyonu ifade etmektedir.

1:32 ve daha yüksek antikor titresini bize Rubella viremisinden ko-

BULGULAR

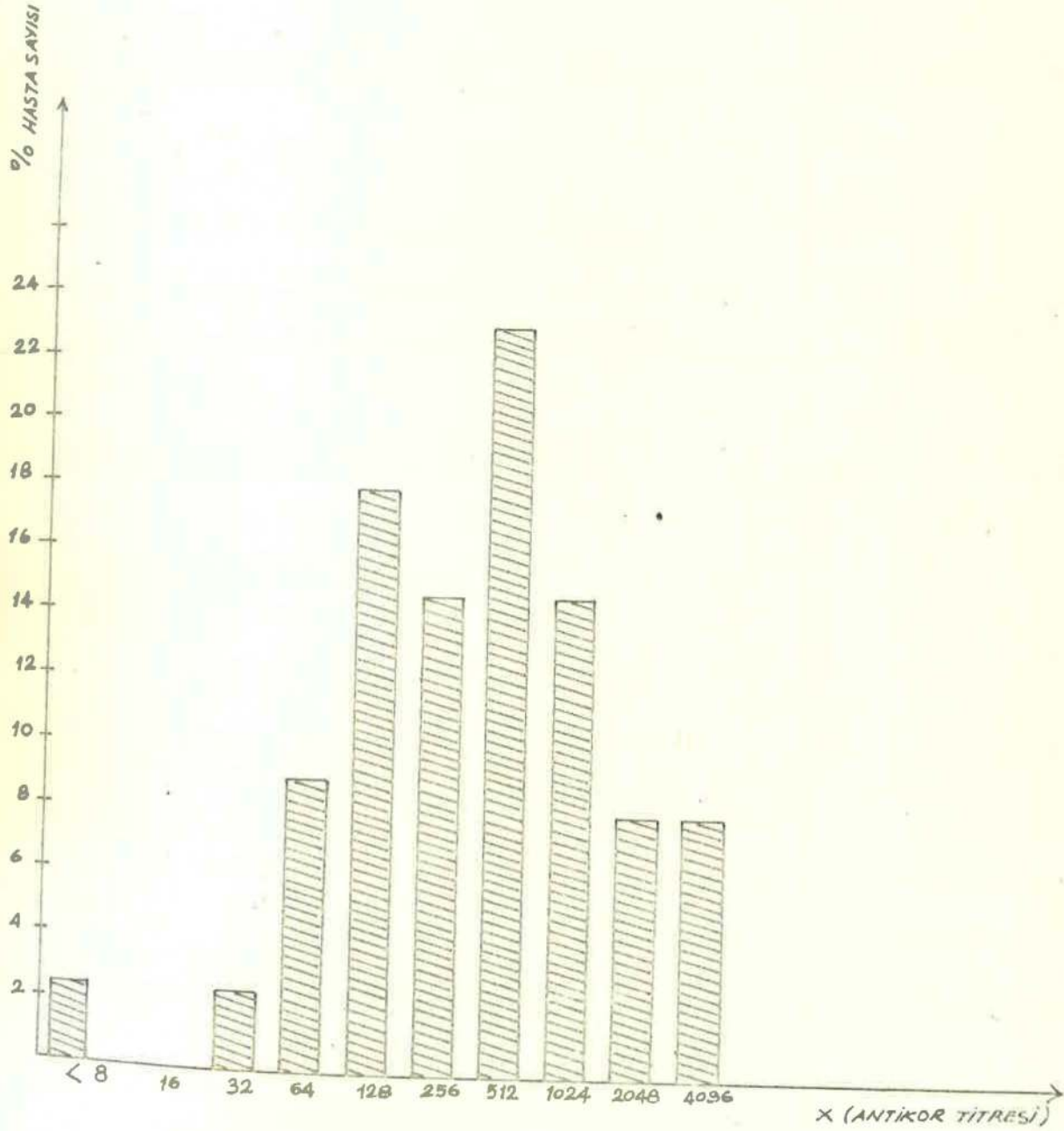
Üç grup altında toplanan toplam 206 serum örneğinde hemaglutinasyon (önlenim yöntemi ile Rubella virusuna karşı serum antikorları (HI-Ak) incelenmiştir.

I.grupta ölü, sakat veya konjenital malformasyonlu çocuk doğurmuş toplam 123 annenin serumu ile elde edilen sonuçlar tablo : 1'de ve Şekil : 4'de özetlenmiştir.

Bu grupta 3 örnekte titre 1/8'in altında bulunmuştur. Serumların büyük çoğunluğu 28 vak'ada 1/512 titreye kadar hemaglutinasyonu önlemişlerdir. 110 Vak'anın 1/32 ile 1/2048 titre arasında oldukları saptanmıştır.

BİREY SAYISI	ANTİKOR TİTRESİ	% ORANI
3	1/8	2.4
3	1/32	2.4
11	1/64	8.9
22	1/128	17.9
18	1/256	14.6
28	1/512	22.8
18	1/1024	14.6
10	1/2048	8.1
10	1/4096	8.1
TOPLAM : 123	ORT: 832.878 ± 100.708	99.98

TABLO : I



ŞEKİL : 4 I. Gurubun Rubella HI Antikorları Yönünden
Sütun Grafisi

2.grupta toplam 53 vak'a incelenmiş ve elde edilen HA-I titreleri

Tablo: 2 ve Şekil: 5'de gösterilmiştir.

Bu grupta en düşük titre olarak % 1.9 ile 1 vak'ada 1/32 titre saptanmıştır.

En çok 1/512 titre de ise vak'aların % 22.6'sında HA-I antikorları tespit edilmiştir.

2. GRUP SAĞLIKLI GRUP

BİREY SAYISI	ANTİKOR TİTRESİ	% ORANI
1	1/32	1.9
3	1/64	5.7
5	1/128	9.4
13	1/256	24.5
12	1/512	22.6
6	1/1024	11.3
3	1/2048	5.4
10	1/4096	18.9
TOPLAM : 53	ORT : 1199.698 ± 203.789	99.97

TABLO : 2



ŞEKİL : 5 II. Gurubun Rubella HI Antikorları Yönünden Sütun Grafisi.

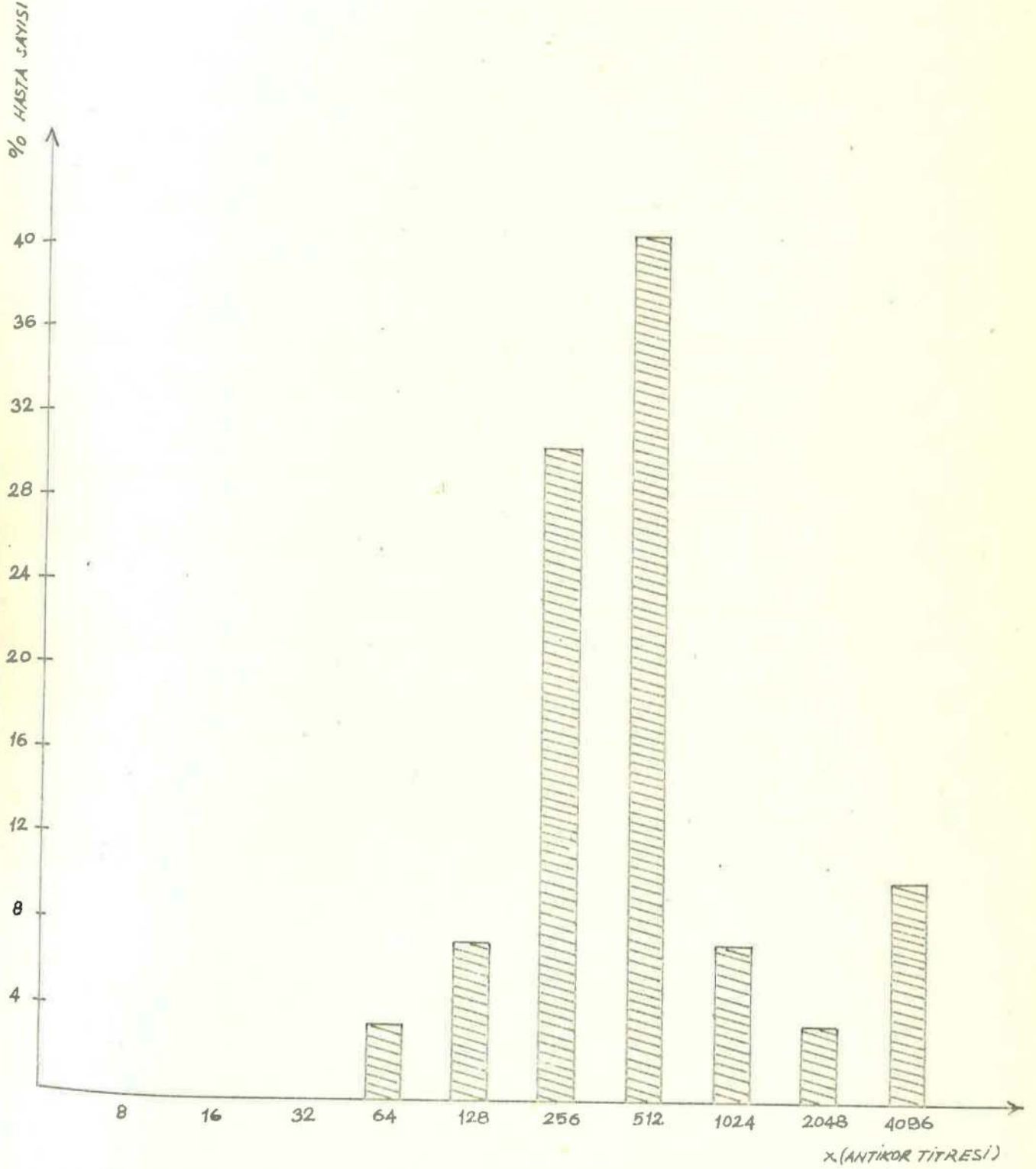
3.grupta kontrol amacıyla 30 serum örneği incelenmiş, sonuçlar Tablo : 3 ve Şekil : 6'da özetlenmiştir.

Bu gruptaki serum örneklerinin büyük bir çoğunluğu % 40 1/512 titrede hemaglutinasyonu önlemişlerdir.

Diğer gruplardan farklı olarak en düşük antikor titresinin 1/64 olduğu gözlenmiştir.

BİREY SAYISI	ANTİKOR TİTRESİ	% ORANI
1	1/64	3.3
2	1/128	6.7
9	1/256	30.0
12	1/512	40.0
2	1/1024	6.5
1	1/2048	3.3
3	1/4096	10.0
TOPLAM : 30	ORT : 838.4 $\pm$ 212.56	99.98

TABLO : 3

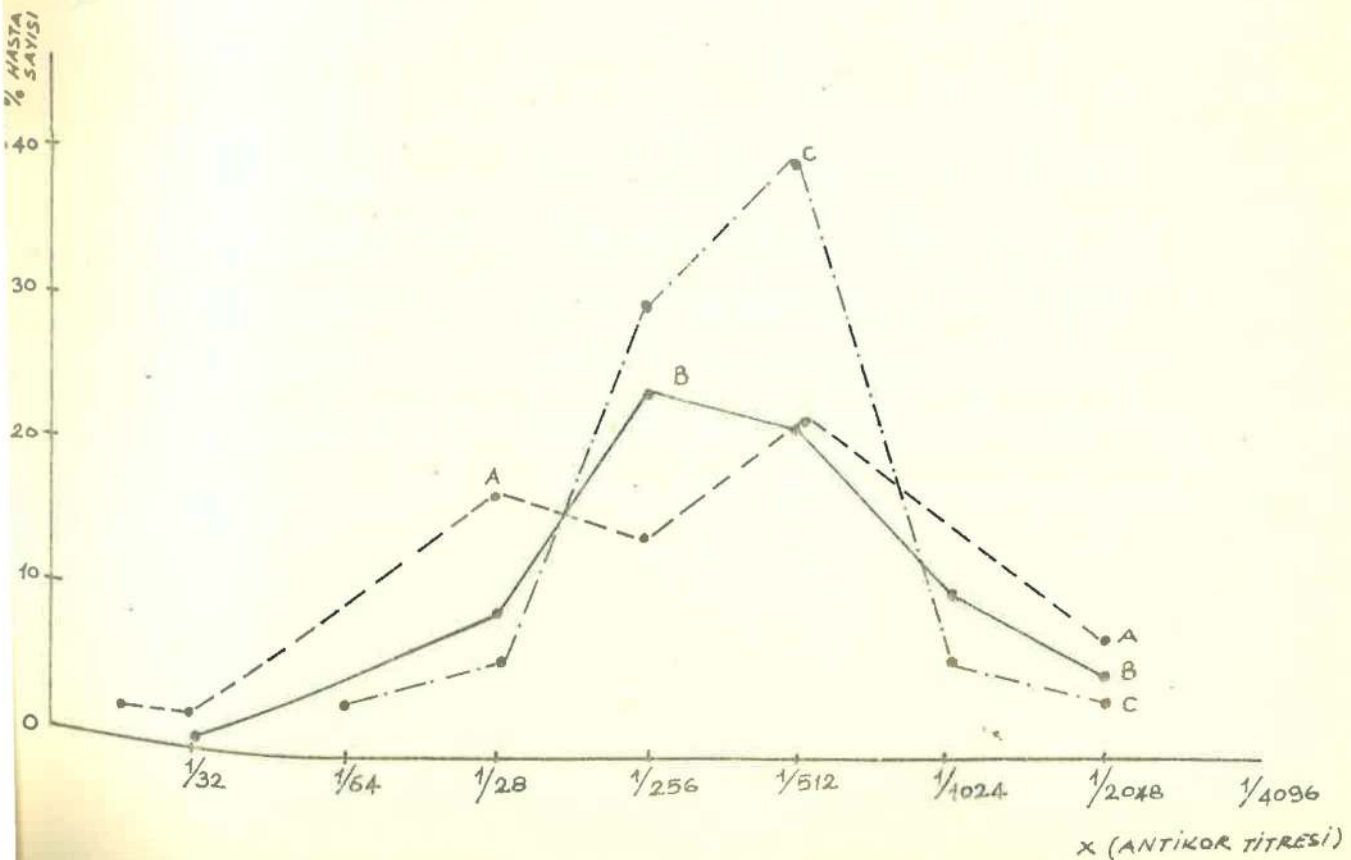


ŞEKİL : 6 III. Gurubun Rubella HI Antikorları Yönünden
Sütun Grafisi.

İncelenen her üç guruba ait toplu değerler Tablo : 4'de gösterilmiştir.

GRUP	SAYI	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512	1/1024	1/2048	1/4096	TOPLAM
I.	BİREY SAYISI	6	11	22	18	28	18	10	10	123
	%	%8.4	%8.9	%17.9	%14.6	%22.8	%14.6	%8.1	%8.1	
II.	BİREY SAYISI	1	3	5	13	12	6	3	10	53
	%	%1.9	%5.4	%9.4	%24.5	%22.6	%11.3	%5.7	%18.9	
III.	BİREY SAYISI	-	1	2	9	12	2	1	3	30
	%	-	%3.3	%6.5	%30	%40	%6.7	%3.3	%10.0	
TOPLAM		7	15	29	40	52	26	14	23	206

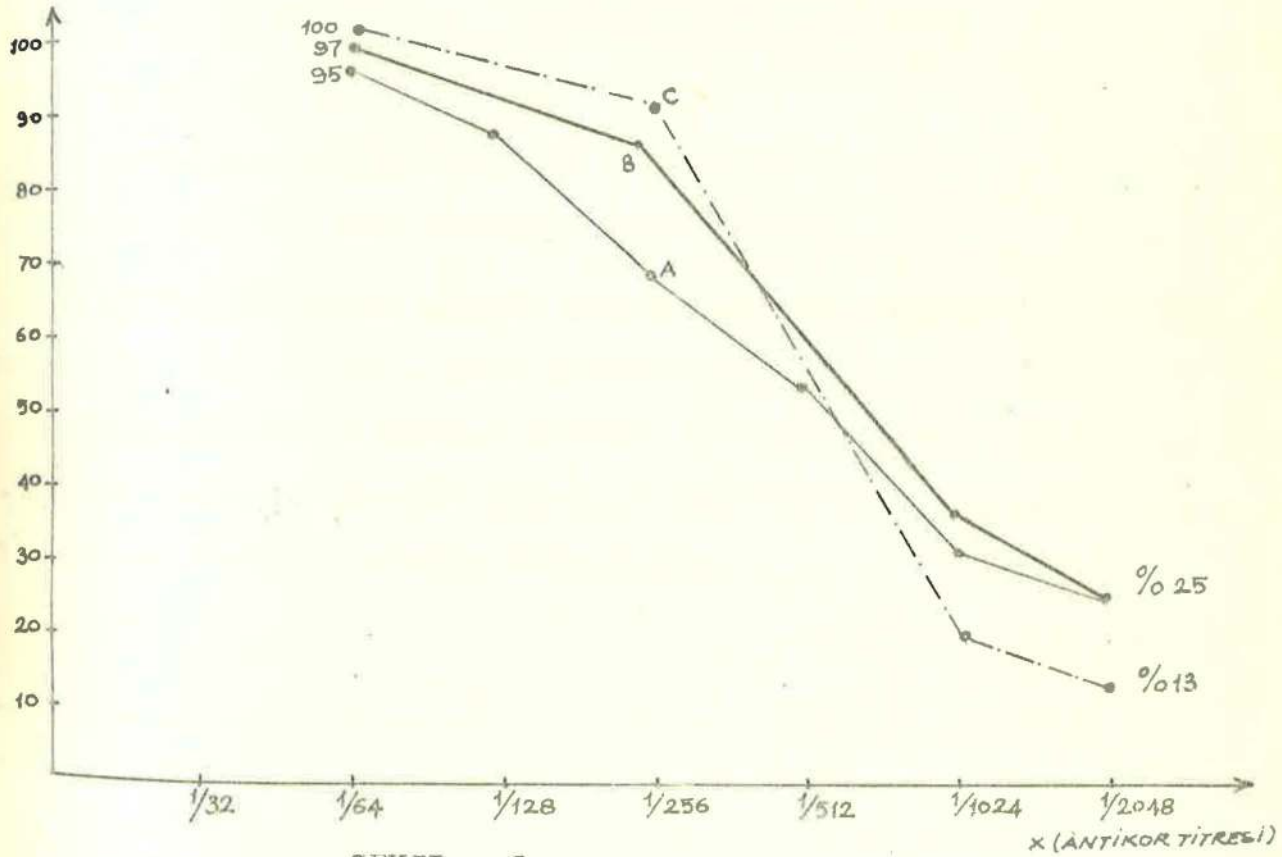
Buna göre; Toplam 206 serum örneğinin 52'si 1/512'de, 40'ı 1/256'da, 29'u 1/128'de, 26'sı 1/1024'de, 23'ü 1/4096'da, 15'i 1/64'de, 14'ü 1/2048'de ve sadece 7'si 1/32 titrede pozitiflik göstermektedirler.



Üç gurubun yüzde olarak aglutinasyon titrelerine göre karşılaştırılmalı eğrileri Şekil : 7'de gösterilmiştir.

Buna göre C gurubu vak'aları 1/512'de, B gurubu vak'aları 1/256'da tepe nokta yapmalarına rağmen, A gurubu vak'aları 1/128 ve 1/512'de 2 tepe göstermişlerdir.

C gurubu vak'alarında 1/512 ile 1/1024 arasında dik bir eğri olmasına karşın, diğer iki gurubta daha yumuşak bir eğri gözlenmiştir.



ŞEKİL : 8

İncelenen vak'aların HI titreleri yüzde değerlerine göre (1/64-1/2048 arası) hazırlanan veriler Şekil : 8'de verilmiştir.

C gurubunda vak'aların tümü, B gurubunda % 97'si, A gurubunda % 95'i islanğıç titresi olan 1/64'de pozitif olmalarına karşın, A ve B gurubunun % 25'i, C gurubunun % 13'ü 1/2048 titrede pozitifler.

TABLO - 5 - Çalışmamızdaki üç gruba ait antikor titre değerlerinin ortalama ve standart hataları.

	N			SH
A GRUP	123	1/833	$\pm$	100.703
B GRUP	53	1/1200	$\mp$	203.789
C GRUP	30	1/838	$\mp$	212.56

N : Hasta sayısı

X : Her bir grubun ortalama değeri

SH : Her bir grubun standart hata değeri

Çalışmaya alınan üç gruba ait Antikor titreleri ortalamaları ve standart hataları Tablo : 5'de gösterilmiştir.

Tabloda görüldüğü gibi 1.grupta antikor titresini ortalaması 1/833 $\mp$ 100.703, 2 grupta ortalama 1/1200 $\mp$ 203,789, 30 vak'alı kontrol grubunda ise 1/838 $\mp$ 212,56 olarak bulunmuştur.

	T	P	KARAR
A GRUP - B GRUP	+ 1.614	P 0.05	Önemsiz

Student's t analize göre A ve B grupları arasındaki titre farklarının P değeri 0.05'den büyük bulunmuş ve sonuçta önemsiz olduğuna karar verilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Hafif seyirli ve komplikasyonsuz geçen bir hastalık olarak bilinen kızamıkçığın, gebelerin enfeksiyonu sonucu konjenital anomalilerin görülmesi nedeniyle, çok yönlü olarak incelenmesi gereği ortaya çıkmıştır.

Son yıllarda çeşitli ülkelerde toplumun kızamıkçık bağışıklık düzeyinin saptanması, aşı uygulanması, kızamıkçık ve enfeksiyonlarının oluşması, konjenital kızamıkçık tehlikesi olduğunda gebeliğe son verilip verilmemesi konuları dikkatle incelenmektedir.

Kızamıkçık enfeksiyonunun tanısında ve toplumun bağışıklık durumunun saptanmasında çeşitli serolojik deneyler yapılmaktadır. Elisa, RIA (Radioimmünassay), IF (Immuno fluoresans) ile çalışmadaki gibi daha komplike, her araştırma laboratuvarında bulunamıyabilen alet ve gereçlere gereksinimi olmaması nedeniyle hemaglutinasyon inhibisyon (HA-İ) deneyi diğer saydığımız yöntemlerden daha kolay ve ekonomiktir. Ancak bu testin standardize edilmesine büyük gereksinimi vardır. Kızamıkçık HA-İ yönteminin çeşitli modifikasyonları denenmiş ve bildirilmiştir(52). Bu durum değişik sonuçların alınmasına neden olmakta ve değerlendirmele bağıntı kurulmasında güçlük çıkabilmektedir.

Yönteme değişiklik veren sistemler şunlardır ;

Eritrositler : HA ve HA-İ testlerinde bir günlük civciv, güvercin, kaz eritrositleri kullanılabilir. Son yıllarda tripsinize O gurubu insan eritrositleride kullanılmaktadır.

Antijen : Yüksek titrede hemaglutinan antijen hazırlanmaktadır. HA-İ testinde kullanılan antijenin hemaglutinasyon Ünitesi (HAÜ) 2, bazen 4, bazen 8 olarak verilmektedir.

Sulandırıcıların ph'sı ve bileşimi : Virusun ve eritrositlerin stabil ve berrak olarak kalabilmesi için çeşitli sulandırıcılar denenmektedir.

Spesifik olmayan inhibitörlerin kaldırılması : Çeşitli maddelerle emeleler yapılmaktadır. Kaolin, $MnCl_2$, heparin vb.

İnkübasyon ısısı ve süresi : HA ve HA-İ deneylerinin sonuçlanması için bekleme süresi ve ısısı konusunda değişik süre ve ısılar bildirilmektedir.

Yukarıda belirtilen ve yöntemde değişiklik veren sistemlerin en elverişlisini, kolayını ve her yerde uygulanabilirliğini sağlayabilecek uygun denemeler yapılmaktadır(52). Son yıllarda birçok ülkede toplumun kızamıkçık yönünden bağışıklık düzeyini saptamak amacıyla sero-epidemiolojik çalışmalar yapılmıştır(52).

Bizde giriş bölümünde belirttiğimiz gibi HA-İ yöntemi ile çalışma sonuçlarımızı önce kendi ülkemizde çeşitli yörelerde yapılmış olan çalışmalarla, daha sonrada yabancı ülkelere yapılmış olan araştırma ve literatürlerle tartışmak ve bu konudaki araştırmamızı şimdiye kadar yapılmış olanlar arasında belli bir yere oturtarak bölgesel bir katkıda bulunmayı düşünmekteyiz.

Materyal bölümünde 3 guruba ayırdığımız hastalardan sağlıklı çocuk doğurmuş kadınlarda kızamıkçık bağışık oranı % 100 olarak bulunmuştur. Bu gurubta en düşük titre olarak % 1,9 ile 1 vak'ada 1/32 titre saptanmıştır. Bu titrenin altında hiç bir vak'a bulunmamıştır. Titre-lerin yüksek oluşu doğal olarak immunitenin varlığını doğrulamakta kolayısıyla konjenital anomali riskini ortadan kaldırmaktadır.

Neriman Gemicioğlu'ne arkadaşlarının İstanbul ve çevresinde çeşitli yaş gurublarındaki rubella antikorlarını araştırdıkları çalışmaları sırasında doğum yapan kadınlarda rubella bağışıklık oranını % 100 olarak bulmuşlardır. 16-35 yaş arası kişilerin oluşturduğu toplam 108 vak'adan 4'ünde rubella antikorları bulamamışlar ve duyarlılık oranını % 4,3 olarak bulmuşlardır(53).

Kız çocuklarında kızamıkçık virusuna karşı bağışıklık durumlarının serolojik yönden araştırılması konusunda yapılan bir çalışmada kız çocuklarının büyük bir çoğunluğu 16 yaş ve yukarısında % 88,4'ünde kızamıkçık HA-İ antikorları bulunmuştur(52). Sivas ve yöresinde doğurganlık çağı dönemine kadar kızamıkçık enfeksiyonu geçirme oranının yüksek olduğu ve toplumun klinik veya subklinik olarak kızamıkçık enfeksiyonunu geçirdiği serolojik olarak gösterilmiştir.

U.S.A'da Toronto'da adolesan çağda yaş ortalaması 16 olan 297 kız çocuğundaki rubella antikor sonuçlarının verildiği bir çalışmada % 25,3'ünde 1 : 10'dan küçük antikor titresinin bulunduğu, var olan immunitenin ise % 21,2 ile 1 : 640'da, % 20,5 ile 1 : 320'de yoğunlaştığı bildirilmiştir(54).

Bizde çalışmamızda kontrol gurubu olarak aldığımız yaklaşık yaş ortalaması 16.56 olan genç kızlarda immunitenin % 100 olduğunu, saptanan HA-I antikor titrelerinin en çok 1 : 512 ve 1 : 256 titrelerde yoğunlaştığını saptadık.

Ülkemizde kızamıkçık aşısı uygulanmadığından aşı bağışıklığından söz etmek mümkün değildir. Saptanan yüksek immunitenin ise, bu enfeksiyonun çocukluk çağının hastalığı olması nedeniyle bölgemizin rubella yönünden endemik olduğunu, kişilerin bu enfeksiyonu geçirme olasılıklarının yüksek olduğu serolojik yönden saptanmıştır.

HORSTMANN ve arkadaşları artan yaşla orantılı olarak rubella HA-I Antikor titrelerinin düştüğünü hatta komplemanı bağlayan antikorların seviyelerinin ise 10 - 20 yıl sonra saptanamıyacak seviyelere düştüğünü bulmuşlardır(55).

Bu bulguya göre; çalışmamızdaki genç kızların immün statülerinin yüksek oluşunu, çocukluk çağını yeni geçirmiş genç kızlık dönemindeki şahısların enfeksiyonu geçirebilecekleri muhtemel zamanın üzerinden uzun yıllar geçmemiş olması nedeniyle titre yüksekliklerine bir açıklama getirebiliriz.

Aynı şekilde hikayesinde ölü sakat doğum olan yaş ortalaması yüksek 25-30 olan 1.grup 123 kadında bulmuş olduğumuz HA-I antikor titreleri sonuçlarına göre; sadece bu gurubta duyarlılık oranı % 2,4 olarak bulunmuş olup şekil 4'de görüldüğü gibi titre eğrilerinde önce 1 : 128 titrede bir pik yaparak düştüğü sonra ikinci kez 1 : 512'de yeniden bir pik oluşturduğu gözlenmiştir. Titrelerin böyle bir yol izlemesinde, yöremizin endemik bir bölge olması sebebiyle immün kişilerin bile yeniden bir re-enfeksiyonu sonucu enfeksiyonun sub-klinik olarak gelişmesiyle antikor titrelerinde yeniden bir artış söz konusu olabileceğidir.

HORSTMANN ve arkadaşları başka çalışmalarında geçmişte aşılanarak immün kılınmış kişilerde bile bir epidemi sırasında % 80 oranında re-enfekte olduklarını tüm klinik semptomları göstendiklerini doğal immünite

varlığında ise bu oranın çok düştüğünü (% 3,4), vak'aların genellikle sub-klinik olarak geliştiğini sadece antikor titre artışları ile saptandığını bulmuşlardır. Şayet HA-I titresi 1 : 64 veya daha az ise titrenin 1 : 128 ve yukarı olmasına kıyasla re-enfeksiyon ihtimalinin fazla olduğunu bildirmişlerdir (55).

Başarılı bir immunizasyon sonrası bile kişi yeniden re-enfekte olabiliyorsa çocukluk çağında aşılama ile immun kılınmış bir kişinin bağışıklığının ne kadar süreli olabileceği, çocuk doğurma çağına gelindiğinde kişiyi rubella enfeksiyonundan , dolayısıyla fetüsü rubella viremisinden ne oranda koruyabileceği hala tartışma konusu olduğundan, gerek aşılama gerekse doğal geçirilmiş bir enfeksiyon üstünden uzun zaman geçmiş ise çocuk doğurma döneminde hamilelik öncesi hergenç kadında immün statünün yeniden saptanmasının gerekirse yeniden immünize edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Amerika'da Sever ve arkadaşları (56), İngiltere'de Dudgeon ve arkadaşları (57), İsveç'te Lundstrom ve arkadaşları (58), bölgelerindeki araştırmalarında popülasyonda rubella'ya duyarlı kadınların oranını % 5 - % 25 olarak bildirmişlerdir.

Türkiye'de İstanbul, Sivas, Erzurum gibi bölgelerde ve bizim araştırmasını yaptığımız Diyarbakır ve yöresinde duyarlılık oranı, batı toplumlarına nazaran daha düşük % 2-5'tir.

Bunuda alt yapı koşullarının, hyjen şartları ve koruyucu hekimliğin bizde yetersiz kalışıyla enfeksiyonun yaygın olup, kişilerin enfeksiyonu bizzat geçirerek doğal immüniteye sahip olduklarından, antikor titrelerinin yüksek bulunduğu şeklinde açıklanabilir. Batı toplumlarında uygulanan muntazam aşılama ile kişilerin immun kılındığı, duyarlı olarak saptanan kişilerin ise genellikle çok izole kırsal bölgelerden geldiği saptanmıştır.

Rubella enfeksiyonunun dünya'daki insidansı hakkında inandırıcı sapamalar, serolojik antikor tayinleriyle sağlanmıştır.

Cocburn 1969'da 5 kıtada farklı ülkelerde çeşitli yaş gurubları arasındaki rubella antikorlarının çok düzenli bir dağılım gösterdiğini bildirmiştir (59).

Değişik değişik ülkelerdeki 25 ayrı çalışma gurubunun antikor titrasyonu değerlendirmelerinde 17-22 yaş gurubunda antikor varlığının % 80 olduğunu, hamile kadınlar kategorisinde de 8 ayrı grup tarafından antikor varlığının % 85 olduğu bulunmuştur.

Hawaide 2 şehirde % 42'lik düşük bir yüzde bulunmuştur. Sever 1965'de Hawaili hamile kadınlarda hassasiyet oranını % 50 bulmuştur(37).

WHO'ya göre İngiltere ve İsveç'te 15-30 yaş gurubundaki kadınlarda seropozitiflik % 55-80'dir. Rusya, Polonya, Çekoslovakya, Batı Almanya'da % 89-96 arasındadır.

WHO tarafından yayınlanan kapsamlı bir bildiride Jamaika, Hawaii ve Japonya'daki fertil yaş gurubunda HA-I antikor değerleri Kanada, Avustralya ve Latin Amerika değerlerinden daha yüksek bulunmuştur(60).

Dünya Sağlık Örgütü eksperleri popülasyonda rubella'ya karşı duyarlılığın etkin, ırksal ve de iklimsel bir ilişkinin olmadığını vurgulamışlardır.

Sonuç olarak ; Kızamıkçık geçirebilecek yaşta çocuklarla ilgili olan bilhassa ilkokul öğretmenleri, hemşireler ve çocuk klinikleri bakıcıları gibi mesleklerde çalışan kadınların gebelikleri süresinde bağışık olsalarda yeniden bir re-enfeksiyon geçirme olasılığı vardır. Kızamıkçık hafif seyreden bazen belirtileri aşikar olmayan bir hastalıktır ve ihbarıda zorunlu değildir. Bundan dolayı her kadın gebelikten önce rubella'ya karşı immün statüsünü saptatmalıdır. Duyarlı olanların aşı olması gerekmekte ve aşılamadan en az üç ay sonra gebeliklenmelidir(61).

ÖZET

Bu çalışmada Diyarbakır ve yöresinde toplam 206 serumla hemaglutinasyon-inhibisyon (HA-İ) deneyi yapılmıştır.

Kızamıkçık virusuna karşı bütün serumların % 97,63'ünde rubella antikorları bulunmuştur.

Toplam 206 serum örneğinin 52'si 1/512'de, 40'ı 1/256'da, 29'u 1/128'de, 26'sı 1/1024'de, 23'ü 1/4096'da, 15'i 1/64'de, 14'ü 1/2048'de, 4'ü 1/32 titre, 3'ü 1/8 titrenin altında bulunmuştur.

Üç guruba ayırarak yaptığımız çalışmada kontrol gurubu olarak aldığımız yaş ortalaması 16,56 olan genç kızlarda immunitenin çok yüksek olduğu görülmüş dolayısıyla kızamıkçık enfeksiyonunun 16 yaşına kadar hemen hemen % 100'e yakın bir oranda geçirilmiş olduğu serolojik olarak gösterilmiştir.

Sağlıklı çocuk doğuran annelerde ise immunité % 100'dür. Geçmişinde ölü, sakat çocuk doğurmuş kadınlarda ise duyarlılık oranının % 2,4 olduğu bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- 1 - AKAN, E. : Özel Viroloji kitabı. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi yayınları. No: 1, 1978.
- 2 - GREGG, N.M. : Congenital cataract following German measles in the mother.
Trans. Ophthalmol. Soc. Aus. 3 : 34-45, (1941).
- 3 - SWAN, C. and et.al. : M.J. Aus. Vol 2 pp 201 (1943).
- 4 - KRUGMAN, S., WARD, R., JACOBS, K.G., and LAZER, M. : Studies of rubella immunization : demonstration of rubella without rash.
J.A.M.A. 151 : 285-288 (1953).
- 5 - GREGG, N.M. : Occurrence of congenital defects in children following maternal rubella during pregnancy.
Med. J. Aust. 2:122 - 126 (1945).
- 6 - LUDSTRÖM, R. : Rubella during pregnancy. A follow-up study of children born after an epidemic of rubella in Sweden 1951.
Acta Paediatr. 51 (Suppl : 133) : 1-110, 1962.
- 7 - WELLER, T.H., ALFORD, C.A., and NEVA, F.A. : Retrospective diagnosis by serologic means of congenitally acquired rubella in fections.
N. Engl. J. Med. 270 : 1039-1041 (1964).
- 8 - KRUGMAN, S., and WARD, R. :
The rubella problem. Clinical aspects, risk of fetal abnormality and methods of prevention. J. Paediatr. 44 : 489-498 (1954).
- 9 - YOUNG, E.J., RAMSAY, A.M. : Brit. Med. J. vol 2 pp 1295.
- 10 - WESSELHOEFT, C. : Medical progress : Rubella (German measles)
N. Engl. J. Med. 236 : 943-950, (1947).
- 11 - BLATTNER, R. : Rubella-Textbook of Pediatrics. W.E. Nelson editor 8. edisyon. W.B. Saunders Co Philadelphia-U.S.A.

- 12 - HILLENBRAND, F.K.M. : Lancet Vol : 2, pp 64 1956.
- 13 - HYNES, M. : Lancet vol:2, pp 679 (1940).
- 14 - COOPER, L.Z. : Rubella : a preventable cause of birth defects.
Vol.: 4, No.7 Newyork. The National Foundation March of Dimes,
pp 23-25, (1968).
- 15 - AKROYD, J.F. : Quart.J.Med. Vol : 18 pp 299.
- 16 - FERGUSON, A.W. : Pediatrics, vol 25 pp 400 (1960).
- 17 - PLOTKIN, S.A. : The invitro growth of rubella virus in human
embryo cell. A.M.J. Epidemiol. 81 : 71-85, (1965).
- 18 - GUMPEL, S.M., HAYES, K., and DUDGEON, J.A. : Congenital percep-
tive deafness : role of intrauterin rubella. Br.Med.J.2:300-
304, (1971).
- 19 - HORSTMANN, D.M. : Rubella Clin. Obstet.Gynecol. 25:585, (1982).
- 20 - SEPPALA, M., and VAHERI, A. : Natural rubella infection of the
female genital tract.
Lancet. 1 : 46, 1974.
- 21 - BALSOMA, M.R. : Rubella Conference Proceedings M.K.H. Bethesda
Maryland A.B.D. 1964.
- 22 - HOUSER, H.G., SCHALET, N. : Clin.Research. Vol 6, pp 281, (1958).
- 23 - KRUGMAN, S. : New.Eng.Med. Vol 259, pp 16, (1963).
- 24 - KORN, R.F. : J.Inf.Dis. Vol.90, pp 183, (1952).
- 25 - WATT, R.W., Mc.GUCKEN, R.B. : Failure of rubella immunization after
blood transfusion : birth of congenitally infected infant. Brit.
Med.J. 281 : pp 977, (1980).
- 26 - HORSTMANN, D.M. : Rubella : re-infection of vaccinated and naturally
immun persons exposed in an epidemic. N.Eng.J.Med.283, pp 771-778,
(1975).
- 27 - ANDRÉ BOUÉ, M.D., JOELIE BOUÉ, M.D. : Effects of virus infections
on the division of human cell.
Amer.J.Dis.Child-Vol 118, pp 45, 1969.

- 28 - TE-WEN CHANG, M.D., SUZANNE DES ROSIERS, M.D., and LOUIS WENSTEIN, M.D. : Clinical and serologic studies of and outbreak of rubella in a vaccinated population. Medical intelligence-CHANG Et.al. BOSTON MEDICAL JOURNAL Vol 283 No:5 pp 246-247, 1970.
- 29 - MEYERS, H.M.Jr., PARKMAN, P.D., HOBBS, T.E. et al : Attenuated rubella viruses : Laboratory and clinical characteristics. AMER. J. Dis. CHILD. 118 : 155-165 (1969).
- 30 - LOUISE COULOMBE, M.D., WALTER, W. ROSSER. : Can we prevent an increase in the incidence of congenital rubella syndrome in the next decade. CANA. JOURNAL. Vol 125 pp 37-40, 1981.
- 31 - STEPHEN, R., PREBLUD et al : Fetal risk associated with rubella vaccine JAMA. No :13, Vol 246, pp 1413-1417, (1981).
- 32 - CRADOCK-WATSON, J.E., RIDEHALGH, K.S.M. : Specific immunoglobulins in infants with the congenital rubella syndrome. J. Hyg., Camb. Vol 76, pp 109-123, (1976).
- 33 - TERJE TRAAVIK : A Simple and rapid method for detection of serum IgM antibodies to the rubella virus hemagglutinin. JOURNAL of virological methods, 3, pp 337-347, Elsevier Biomedical Press. (1982).
- 34 - CRADOCK-WATSON, J.E., MARGARET, K.S. : Outcome of a symptomatic infection with rubella virus during pregnancy. J. Hyg., Camb. Vol 87, pp 147-154, (1981).
- 35 - LISCHER, H.W., and DI GEORGE, A.M. : Role of the thymus in humoral immunity Lancet 2 : 1044 (1969).
- 36 - VALENTINE, F.T., and LAWRENCE, H.S. : Cell mediated immunity In: G.H. Stollerman (Ed). Advances in Internal Medicine. 17 : 51 Year Book Medical Publishers Chicago.
- 37 - HANSHAW, J.B., DUDGEON, J.A. : Vol 17 in Schaggar AJ, Markowitz M (eds) Philadelphia Saunders Co, pp 17-96 (1978).
- 38 - DOUGLES, S.D., DAVID, W.C., and FUDENBERG, H.H. : Granulocytopathies; Pleomorphism of Neutrophil dysfunction. Amer. J. Med. 46 : 901 (1969).

- 39 - DESMYTER, J., RAWLS, W.E., et al. : Interferon in congenital rubella; response to the live attenuated measles vaccine. *J. Immunol.* 99 : 771 - 77, (1969).
- 40 - HONEYMAN, C.MARGO., JILL.M.FORREST : Cell-mediated immun response following natural Rubella and Rubella vaccination. *Clin.exp. Immunol.* 17, 665-671, (1974).
- 41 - CANTELL, K., STRANDER, H., SAXEN, L., and MEYER, B. : Interferon response of human leucocytes during intrauterine and postnatal life. *J. Immunol.* Vol 100 : pp 1304-1309, (1968).
- 42 - BANATVALA, J.E., POTTER, J.E., and WEBSTER, M.J. : Foetal interferon responses induced by rubella virus, in intrauterin infections. *Ciba Foundation Symposium 10 (newseries) Amsterdam, Associated Scientific Publishers* pp 77-99 (1973).
- 43 - ZIRING, P.R., FLORMAN, A.L., COOPER, Z.L. : Loss of rubella hemagglutination-inhibition antibody in congenital rubella. *AM.J.Dis. CHILD.* 122 : 397-403, (1971).
- 44 - ZIRING, P.R., FLORMAN, A.L., COOPER, Z.L. : The diagnosis of rubella *Ped.Clin.North Am.* 18 pp 87 (1971).
- 45 - DAVID, J.R. : Lymphocyte mediators and cellular hypersensitivity. *N.Engl.J.Med.* 288 : 143, (1973).
- 46 - LAWRENCE, H.S., and LANDY, M. (eds) : *Mediators of cellular immunity* Newyork Academic press (1969).
- 47 - DAVID, J.R., AL-ASKARIS, LAWRENCE, H.S., et al : Delayed hypersensitivity in vitro. I.
The spesificity of inhibition of cell migration by antigens.
- 48 - REMOLD, H.G., KATZ, A.B., HABER, E. et al. : Studies on migration inhibitory factor (MIF) : Evidence for its glycoprotein nature. *J. Immunol.* 107 : 1090, (1971).
- 49 - BANATVALA, J.E., O'SHEA, S., BEST, J.M. : Transmission of RA 27/3 rubella vaccine strain to products of conception. *Lancet* 1 : 392, (1981).

- 50 - VAHERI,A., VESIKARI,T., OKER-BLUM,N., et al : Isolation of attenuated rubella vaccine virus from human products of conception. N.Engl. J.Med. 286 : 1071 (1974).
- 51 - HARRIS,R.E., JORDAN,P.A., MONIF,G.R.G. : Rubella antibody titer: The significance of low - titered rubella antibodies. Obstet. Gynecol. 2 : 243 (1978).
- 52 - GÖKOĞLU,M.,ALP,H., GEMİCİOĞLU,N.,NEZYİ,O. : Çeşitli yaş gurublarında kızamıkçık antikor bulguları. Türk Viroloji Der. 1 : 45 (1979).
- 53 - GEMİCİOĞLU,N., GÖKOĞLU,M., ve Arkd. : Çeşitli yaş gurublarında kızamıkçık antikor bulguları. Türk Viroloji Derg. 1 : 57 (1979).
- 54 - STOFFMAN,J.M. : The susaptibility of Adolescent girls to rubella. Clinical Pediatrics. Vol 75, No: 7 pp: 625-626, (1976).
- 55 - HORSTMANN, D.M.,et al : Rubella; re-infection of vaccinated and naturally immun persons exposed in an epidemic. N.Eng.Journal of medicine. Vol 283 N 15 pp 771-779, (1970).
- 56 - SEVER,J.L.,FUCILLO,D.A.,et al : Rubella antibody termination. Pediatr. 40 : 784 (1967).
- 57 - DUDGEON,J.A.,BUTLER,N.R,and PLOTKIN,S.A. : Further serological studies on rubella. Brit. Med.J. 11: 155, 1964.
- 58 - LUDSTROM,R.,SWEDMYR,A. : Rubella immunity as related to age and history of evert disease.Acta Pediatr Scand 56 : 279, (1962).
- 59 - COCKBURN,W.C. : World aspect of the epidemiology of rubella. A.M.J.Dis. Child. 118 :112-122, (1969).
- 60 - RAWLS,W.E.,MELNICK,C.M.P. : WHO Colloborative study on the sero-epidemiology of rubella.Bull.Who 37, 79, (1967).
- 61 - PHILIP,J.,LANDRICAN,M.D. et al : Epidemic Rubella in Adalescent boy. Clinical features and Results of vaccination. JAMA.Vol 227 No: II pp 1283-1287, (1974).