

# Kızamık

## Measles

Nevin HATİPOĞLU, Hüsem HATİPOĞLU, Canan KUZDAN, Kamuran ŞANLI, Nuri ENGEREK, Rengin ŞİRANECİ

S. B. İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği

### ÖZET

Kızamık sıklıkla çocukluk döneminin bulaşıcı, yaygın bir hastalıdır. Ciddi sayılabilecek komplikasyonlara yol açabilir. Bunların en önemlisi hastalıktan yıllar sonra ortaya çıkan, dönüştürsüz beyin hasarı yapan panensefalit tablosudur. Etkili bir tedavisi bulunmadığından hastalığın önlenmesinde aşılama önemlidir. Dünya genelinde olduğu gibi Türkiye’de de kızamık eliminasyonu için büyük çaba gösterilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** kızamık, makülopapüler döküntü

### SUMMARY

Measles is a very contagious childhood disease recognized all around the world. It can lead to severe complications. The most important of them is panencephalitis with irreversible brain damage that emerges years after acute illness. Since there is no effective treatment, vaccination possesses the utmost importance for the prevention of disease. Great effort has been spent to eliminate measles worldwide as well as in Turkey.

**Key words:** maculopapular rash, measles

Kızamık özellikle çocukluk çağında görülen ve tüm dünyada yaygın olan çok bulaşıcı bir enfeksiyon hastalığıdır. Etkili bir aşısı geliştirilmeden önceki dönemlerde büyük salgınlar yapmıştır. Ne yazık ki günümüzde de aktif bağışıklamanın yapılmadığı dünyanın bazı bölgelerinde yine salgın derecesinde görülmekte ve ciddi komplikasyonlar yaratmaktadır. Dünya genelinde her yıl bir milyon çocuk kızamığa bağlı olarak kaybedilmektedir <sup>(1)</sup>.

### Etken

Morbillivirus genusunda yer alan, Paramyxoviridae ailesine ait Rubeola virüstür. Bir RNA virüsü olup, kabakulak ve solunumsal sinsiyal virüslerle aynı ailedendir. Yalnızca bir çeşit antijenik tipi vardır. İnsan, kızamık virüsünün doğal konağıdır. Maymunlar da hasta insanla temas ederse enfekte olabilir, ancak hastalığın rezervuarı olmazlar <sup>(2)</sup>. Sekiz adet yapısal proteini vardır ve bunlardan hemagglütinin (H) ve füzyon (F) proteinlere karşı oluşan nötralizan antikorlar yaşam boyu bağışıklık sağlarlar. Lipid zarflı bir virüs olması nedeniyle de etere duyarlıdır; ayrıca ısı (>37°C), soğuk (<20°C), ultraviyole ışınlarına ve

pH değişikliklerine karşı dayanıksızdır.

### Patogenez ve Patoloji

Kızamık çok bulaşıcı bir enfeksiyon hastalığıdır. Hasta kişilerin solunum salgılarının aerosol şeklindeki parçacıklarının duyarlı konağa ulaşmasıyla yayılır. Ortam havasında bir saatten fazla kalabilir ve bu havanın solunmasıyla da bulaşabilir <sup>(3)</sup>. Hastalar döküntü başlamadan önceki 4 gün ve başladıktan sonraki 4 gün hastalığı yayabilir. Bulaştırıcılığı en yoğun olduğu süreç prodrom dönemidir.

Duyarlı konağa ulaşan virüs konağın nazofarinks epitelinden girerek bölgesel lenf bezlerine ulaşır (Tablo). İkinci-üçüncü günlerde kan dolaşımına geçer (ilk viremi) ve hem bölgesel hem de uzak noktalardaki retikuloendotelial alanlarda çoğalmaya devam eder. Beşinci-yedinci günlerde ikinci viremi ortaya çıkar. Deri, konjonktivalar ve solunum yolları enfeksiyonun tipik yerleşimi bölgeleridir. Bulaşın 7.-14. günlerinde virüs başta bu vücut bölümleri olmak üzere tüm vücutta çoğalır ve bu durum klinikte üst solunum yolu yakınmaları, ateş ve döküntü olarak

**Alındığı tarih:** 07.05.2013

**Kabul tarihi:** 11.07.2013

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Nevin Hatipoğlu, Ataköy 9. Kısım A-4 Blok D: 71 34000 Bakırköy / İstanbul

**e-posta:** naydin9@mynet.com

**Tablo. Kızamık enfeksiyonunun patogenezi.\***

Gün	Durum
0	Solunum yolu damlacıklarındaki kızamık virüsü nazofarinks epiteliyle temas eder ve epitelyal hücreler enfekte olarak viral çoğalma gerçekleşir.
1-2	Virüs bölgesel lenf dokusuna yayılır.
2-3	Birincil viremi dönemi.
3-5	Kızamık virüsü solunum yolu epiteline, bölgesel lenf nodlarında ve uzak bölgelere doğru çoğalarak yayılır.
5-7	İkincil viremi dönemi.
7-11	Enfeksiyon cilt ve solunum yolunu da içerecek şekilde diğer bölgelerde de saptanır.
11-14	Virüs, kanda, solunum yolunda, ciltte ve diğer organlarda saptanır.
15-17	Viremi azalarak kaybolur, organlardaki virüs içeriği hızla düşerek bağışıklık oluşur.

\* Kaynak 6'dan alınmıştır.

kendini gösterir <sup>(4)</sup>. Hastalığın 15.-17. günlerinde gelişen hücrel ve hücrel immün yanıt ile virüsün çoğalması durdurulur ve hastalık kontrol altına alınmış olur <sup>(5,6)</sup>.

Hücrel bağışıklığı bozuk bireylerde kızamık virüsü ikinci enfeksiyon bölgelerinden temizlenemez ve ilerleyici hatta çoğunlukla ölümcül seyredir <sup>(7)</sup>.

Kızamık virüsü endotel ve epitel hücrelerinde ayrıca monosit ve makrofajlarda çoğalır <sup>(8)</sup>. Enfeksiyona bağlı olarak lenf dokularında hiperplazi, çok çekirdekli dev hücreler, sinsisya oluşturmuş epitel hücreleri ve mononükleer hücre infiltrasyonu başlıca patolojik değişiklikler olarak kaydedilir. Kızamıkta iki tip dev hücre oluşumu görülebilir: 1) Warthin-Finkeldey hücreleri, 2) Epitelyal dev hücreler <sup>(9)</sup>. Warthin-Finkeldey hücreleri adenoidler, tonsiller, Peyer plakları, apendiks, lenf nodları, dalak ve timüs olmak üzere tüm retikuloendotelial sistemde bulunurlar. Genellikle 100 ve daha fazla çekirdekli dev hücreler ve hem sitoplazma hem çekirdek içi eozinofilik inklüzyon cisimcikleri içerirler. Epitelyal dev hücreler başlıca solunum epiteli ve diğer epitel tabakada ortaya çıkar ve bulaş sırasında bolca saçılırlar.

Kızamığın cilt döküntüsü biyopsisinde çekirdek ve sitoplazma inklüzyonları içeren tipik sinsisyal dev hücreler görülür <sup>(10)</sup>. Dev hücreler birkaç tane ile yirmiden fazla çekirdek içerebilir. Ayrıca fokal parakeratoz, diskeratoz, spongiyoz ve hücre içi ödem ile yüzeysel damarlarda genişleme ve lenfositik hücre yığılımı saptanır. Koplik lekeleri de histopatolojik olarak benzer özelliktedir.

## İmmün Yanıt

Kızamık enfeksiyonunda hem antikor yanıtı hem de hücrel yanıt önemlidir. H proteinine karşı gelişen nötralizan antikorlar hastalığa karşı kısmi koruma sağlar. Ölü kızamık aşısıyla aşılanan kişiler F proteinine karşı nötralizan antikorlar oluşturamazlar; bu nedenle kızamık virüsüyle karşılaştıklarında atipik kızamık geçirirler <sup>(11)</sup>. Diğer yandan, canlı atenüe aşısıyla her iki H ve F proteinlerinin nötralizan antikorları oluşur ve tam bağışıklık sağlanmış olur. Hücrel yanıt da akut kızamık enfeksiyonu sırasında bulguların kontrol edilmesinde gereklidir <sup>(8,12)</sup>. Hücrel bağışıklığın bozukluklarında hastalık çok ağır seyredir (Bkz. "komplikasyonlar").

Gerek aşılama gerekse enfeksiyon sırasında geçici olarak hücrel immün baskılanma gelişir. Hem nötrofil hem de lenfosit sayısı azalır, ancak bu durum bir hafta kadar sürer. Ender olarak trombositopeni olur. Gecikmiş tip aşırı duyarlılık yanıtı, örneğin tüberkülin cilt testine yanıt, anerji şeklinde olabilir ve 2 ile 6 haftaya kadar sürebilir.

Agamaglobulinemi tanılı çocuklar ölçülebilir miktarlarda kızamık antikorları geliştiremezler. Yine de hastalığı atlatabilirler. Bu durum akut enfeksiyondan iyileşme için kızamık antikorları gelişiminin çok önemli olmadığını, özgün antikorların daha çok hastalıktan korunmak için elzem olduğunu işaret etmektedir <sup>(13)</sup>.

## Epidemiyoloji

Rutin aşılamanın yapılmadığı bölgelerde kızamık salgınları genellikle kış sonu ve ilkbaharın erken dönemlerinde ortaya çıkar. Kızamık aşılması ilk olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde 1963'te baş-

lamıştır <sup>(14)</sup>. İlk kullanılan kızamık aşısı olan ölü inaktif aşı daha önce de belirtildiği gibi tam koruma sağlayamamış ve 1968'den sonra terk edilmiştir. Canlı-atenüe aşının düzenli uygulanmasıyla olgu sayısında % 99 azalma kaydedilmiştir <sup>(15,16)</sup>. Yine de iki yaş altındaki çocukların aşılama oranlarında azalma ve primer aşı başarısızlığı sonucu ergenlerin duyarlı olması gibi nedenlerle zaman zaman kızamık tanısında artış görülmektedir <sup>(17)</sup>. Bu nedenle de aşının iki doz uygulanması gündeme gelmiştir.

Kızamığa en çok bebekler ve küçük çocuklar duyarlıdır. Ağır hastalık ve ölüm yine bu grupta en fazladır <sup>(18)</sup>.

### Klinik Bulgular

**Tipik kızamık** 8-12 günlük (ortalama 10 gün) bir kuluçka döneminin ardından yüksek ateş, kesik kesik ve ısrarcı öksürük, pürülan olmayan konjonktivit, ışığa hassasiyet ve burun akıntısıyla ortaya çıkar <sup>(19)</sup>. Prodrom evresi olarak bilinen bu dönem 2-4 gün (ortalama 3 gün) sürer. Prodrom evresinin erken döneminde maküler veya ürtiker tarzında geçici bir döküntü fark edilebilir. Esas döküntü başlamadan kaybolur. Alt göz kapaklarında keskin sınırlı ödeme bağlı olarak ortaya çıkan Stimson çizgilenmesi tipiktir. Yarı lamba ile muayenede hem korneada hem de konjonktivada lezyonlar görülür <sup>(20)</sup>.

İki-üç gün içinde yanak mukozasında 1 mm çaplı beyaz lezyonlar belirir. Koplik lekeleri olarak adlandırılan bu enantemler tipik olarak ön azı dişler hizasındadır ve damakta ve alt dudak mukozasında da bulunabilir. Zeminindeki mukozanın parlak kırmızı ve pürüzlü olmasıyla diğer ağız lezyonlarından ayrılır. Lekeler önceleri tek tek dağılmış iken giderek birleşirler, 12-72 saat içinde de kaybolurlar. Prodrom evresinin sonuna doğru arka farinks duvarı da kızarıklık ve iltihaplı hale gelir ki bu nedenle hasta boğaz ağrısından yakınır.

Döküntü solunum yakınmalarının en yoğun olduğu dönemde belirir; bu dönem genellikle maruziyetten 14 gün ve Koplik lekelerinin görülmesinden 2-3 gün sonrasındır <sup>(21)</sup>. Döküntü alın ile kulakların arkasından başlar. Üç gün içinde gövdeye ve uzuvlara yayılır (Resim). Başlangıçta eritemli ve makülopapüler tarzda olan döküntü zamanla kızamığa özgü olarak birleşmeye eğilimli hale gelir. Her zaman yüzde en



**Resim.** Kızamıklı bir hastada gözlerde konjonktivit, göz kapaklarında ödem, yüz ve vücutta yaygın makülopapüler döküntü.

yoğundur ve genellikle bacaklarda dağılıktır. Döküntü 2-3 gün içinde giderek kırmızıdan bakıra ve kahverengine doğru renk değiştirerek solmaya başlar. Değişim yine kafadan ayaklara doğru ilerler. İlk kırmızı olan döküntü basmakla solarken rengi değiştirdikçe basınçla değişim göstermez. Toplam süresi 6-7 gün olan döküntü ince pullanma ile sonlanır, ancak hafif kanamalı hatta peteşi tarzında olabilir. Hastalığın şiddeti genellikle döküntülerin yaygınlığı ile orantılıdır.

Ateş, döküntünün başlamasından sonra 2.-3. günlerde zirve yapar ve 24 saatte lizisle düşer. Daha uzun sürerse eklenen bir bakteri enfeksiyonundan şüphelenilir. Ateşle birlikte göz ve burun yakınmaları da hafifler. Burun akıntısı uzarsa bakteriyel komplikasyon düşünülmelidir. Farenjit, boyunda adenopati görülür. Kusma, ishal ve karın ağrısı gibi mide-barsak sistemi yakınmaları ile dalakta büyüme görülebilir.

Ağır kanamalı kızamık ani başlayan ateş, nöbet ve bilinç değişikliği bulgularının görüldüğü ve **kara kızamık** olarak da adlandırılan ciddi bir tablodur. Akciğer enfeksiyonu, kanamalı ekzantem ve enantemler, ağız, burun ve mide-bağırsak kanamaları hatta yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğu da eşlik edebilir. Genellikle ölümlle sonlanan bu hastalık tablosu bugün çok nadirdir.

**Atipik kızamık** ölü kızamık aşısıyla aşılanan bireylerde ortaya çıkan enfeksiyondur <sup>(22-24)</sup>. Kuluçka dönemi tipik kızamıktaki gibi 7-14 gündür. Bu kişilerde ateş aniden yükselir. Öksürük, göz bulguları, kusma, karın ağrısı ve plevral göğüs ağrısı gelişir. Ancak tipik kızamıktaki

şiddette değildir. Koplik lekeleri genellikle görülmez ve döküntü uçlardan başlayarak merkeze doğru yayılır. Tipik kızamıktaki kadar yaygın olmaz ve yüzde sıklıkla bulunmaz. Döküntü el ve ayak bileklerinde daha belirgindir ve avuç içi ile ayak tabanlarda bulunabilir <sup>(21)</sup>. Hatta vezikül tarzında ve kaşıntılı döküntüye rastlanabilir. Ayrıca uzuvlarda ödem görülebilir. Akciğer tutulumu hemen her olguda saptanır. Solunum sıkıntısı, raller, radyolojik olarak akciğerlerde infiltrasyonu ve hiler lenfadenopati tespit edilebilir. Ayrıca karaciğer ve dalak büyümesi ve sinir sistemi tutulumu görülebilir. Patogenezde jeneralize Artus yanıtı ve virüse karşı gecikmiş tipte aşırı duyarlılık yanıtı suçlanmış-  
tır <sup>(25)</sup>. İyileşme 2 hafta veya daha uzun sürebilir.

**Modifiye kızamık** kızamıkla temas sonrası immün globülin uygulanan kişilerde görülen hafif hastalık halidir. Dokuz aydan küçük bebeklerdeki kızamık enfeksiyonu da annelerinden plasenta yoluyla geçen antikörlerin varlığı nedeniyle modifiye şekilde geçirilebilir. Kuluçka dönemi daha uzun (14-20 gün) ve bulguları esas hastalığa göre daha iyicildir. Komplikasyon nadir olarak görülür.

### Laboratuvar Bulguları ve Tanı

Lökopeni ve belirgin lenfopeni vardır. Antikor düzeyleri döküntünün 1.-3. günlerinde artmaya başlar ve 2.-4. haftalarda zirve yapar. İmmün globülin M (IgM) düzeyinde artış veya çift serum örneğinde  $\geq 4$  kat IgG tipi antikor artışı yakın zamanda geçirilen enfeksiyon anlamındadır. Kızamık IgM döküntünün 1.-2. günlerinde yükselmeye başlar, 30.-60. güne kadar da tespit edilebilir <sup>(26,27)</sup>. Virüs kan, idrar ve nazofarinksten izole edilebilirse de bu incelemeler rutin tanı yöntemi olarak kullanılmaz. Solunum epitelinden immün floresan yöntemle virüs antijeni veya polimeraz zincir reaksiyonu virüs genomunun saptanmasıyla da tanı olanağı mevcuttur <sup>(28,29)</sup>. Çok erken tanı koymak için veya döküntülü tablonun yakın zamanda yapılan aşırıya bağlı mı yoksa akut enfeksiyon nedenli mi olduğunun ayırımında bu yöntemlere başvurulmaktadır.

Ayırıcı tanı; kızamıkçık, egzantema subitum, enterovirus, adenovirus, Epstein-Barr virüs enfeksiyonları ile streptokok, Mycoplasma pneumoniae enfeksiyonları, ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları ve Kawasaki hastalığı ile yapılmalıdır.

### Tedavi

Kızamığın özgün bir tedavisi yoktur. En önemlisi yeterli sıvı alımının sağlanmasıdır. Genel aktivite kısıtlaması yararlı olabilir. Ateşli dönemde asetaminofen kullanılabilir. Öksürük için hasta yaşı da göz önüne alınarak öksürük ilaçları verilebilir, ancak oda havasının nemli tutulması da oldukça yararlıdır. Kızamık siliyalı solunum epitelinde ağır hasar oluşturduğundan hastanın ikincil bakteri enfeksiyonlarından korunması önemlidir. Pnömoni geliştiğinde nedenin kızamığa mı ikincil bakteriyel etkenlere mi bağlı olduğu kesin olarak bilinemeyeceğinden antibiyotik tedavisi verilmesi uygundur <sup>(21)</sup>.

Ribavirin in vitro kızamık virüsüne etkili bir ilaçtır. Kızamık pnömoni ve ansefaliti olan bağışıklığı baskılanmış bireylerde kullanılmış olmasına rağmen, <sup>(30-32)</sup> bu konuda kontrollü klinik çalışmalar bulunmadığından kızamığın tedavisinde ruhsatlı değildir.

Gelişmekte olan ülkelerde aktif hastalığı geçiren çocuklara A vitamini uygulandığında ishal ve pnömoni gibi kızamık komplikasyonlarında azalma olmaktadır <sup>(33-35)</sup>. A vitamini bir tür immün modülatör gibi görev yapmakta ve antikor yanıtını arttırmaktadır <sup>(36,37)</sup>. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) akut kızamık geçiren tüm çocuklara, hangi ülkeden olursa olsun, enfeksiyon sırasında A vitamini verilmesini önermektedir. A vitamini desteği ağız yoluyla günde bir kez ve iki gün süreyle verilmeli ve aşağıdaki şekilde uygulanmalıdır <sup>(38)</sup>:

- 6 aydan küçük bebeklere 50,000 IU
- 6-12 aylık bebeklere 100,000 IU
- 12 aydan büyük çocuklara 200,000 IU
- A vitamini eksikliğinin klinik semptom ve bulguları varsa 2-4 hafta sonra ek doz (üçüncü doz) verilmelidir.

### Komplikasyonlar

Kızamığa bağlı ölüm 1000 olguda 1 görülmekte ve genellikle pnömoni veya ansefalite bağlı olmaktadır. Komplikasyonlar virüsün çoğalmasına verilen aşırı yangısal yanıt nedeniyledir. Çocuklarda kızamığa bağlı gelişen en sık komplikasyon akut orta kulak iltihabıdır. Alt solunum yollarının virüs istilasıyla tutulumu veya ikincil bakteri enfeksiyonları klinikte

bronkopnömoni, bronşiyolit, laringotrakeobronşit, interstisyel veya lobar pnömoni şeklinde gelişebilir. Radyolojik olarak viral pnömoni iki taraflı aşırı havalanma ve hiluslarda yoğunlaşan dağınık infiltrasyon şeklindedir. Akciğer enfeksiyonu sonucu bronşektazi gelişebilir<sup>(39)</sup>. Beslenme bozukluğu olan çocuklarda mastoidit, pnömoni ve ishal en sık yaşamı tehdit eden komplikasyonlardır. Trombositopeni, hepatit, apandisit, kolit, perikardit, miyokardit, glomerulonefrit, hipokalsemi, hava kaçağı sendromları, Stevens-Johnson sendromu ve toksik şok sendromu bildirilen diğer ender komplikasyonlardır<sup>(40)</sup>. Kızamık tüberküloz enfeksiyonunun gidişini kötüleştirir<sup>(41)</sup>.

Kızamığa bağlı merkezi sinir sistemi tutulumu üç şekilde olabilir: Akut ansefalit, subakut sklerozan panensefalit ve immün-baskılanmış konakta subakut ansefalit. Akut ansefalitte döküntünün ortaya çıkmasından birkaç gün sonra ateş, baş ağrısı, letarji ve bilinç düzeyinde değişiklik gelişir. Beyin-omurilik sıvısında (BOS) lenfositlerin ön planda olduğu orta düzeyde hücre artışı, 50-250 mg/dL düzeylerinde protein yüksekliği ve normal sınırlarda şeker seviyesi saptanır. Genellikle hafif ve kendini sınırlayan bir tablodur, ancak nörolojik sekel hatta ölümle sonlanabilir. Patogeneze hastalığın otoimmün nedenli (akut dissemine ensefalomyelit) olduğunu savunanlar kadar virüsün doğrudan BOS ve beyini istila etmesinden kaynaklanmasına bağlı olduğunu ileri sürenler de mevcuttur<sup>(42)</sup>.

**Subakut sklerozan panensefalit (SSPE)** kızamığın nadir fakat ilerleyici, ölümcül nörolojik kötüleşme tablosudur. Kalıcı ve süregelen merkezi sinir sistemi enfeksiyonunun bir sonucudur. Uzun kuluçka dönemi ve ağır ilerleyen klinik seyri dolayısıyla yavaş virüs hastalığı olarak sınıflandırılmaktadır. SSPE, kızamık genellikle iki yaşından önce geçirilirse ortaya çıkmaktadır. Hayvanlarla temas da bir risk faktörü olarak bildirilmiştir<sup>(43)</sup>.

Belirtiler genellikle hayatın ilk on yılında ve kızamık enfeksiyonundan 6-10 yıl sonra başlamaktadır. Erkeklerde kızlara göre biraz daha sıktır.

Beyin dokusunun mikroskopik incelemesinde lenfosit ve plazma hücrelerinin perivasküler alanda infiltrasyonu, tip A ve tip B intranükleer Cowdry inklüzyon cisimleri saptanır. Bu cisimciklerin elektron

mikroskop incelemede virüs parçacıkları olduğu görülmüştür. Hastalığın gelişiminde hem anormal immün yanıt hem de kusurlu, mutasyona uğramış virüs süşunun etkili olduğu düşünülmektedir. SSPE'li hastaların serum ve BOS'unda kızamık antikor yanıtı olmasına rağmen, hücrel immün yanıt yetersizdir.

Klinik olarak SSPE'li hastalarda davranışsal ve zihinsel işlevlerde ilerleyici kötüleşme görülür. İlk bulgular ruhsal durumda hafif bozukluklar, hiperaktivite ve zekâ kapasitesinde değişiklikler şeklindedir. Hastalık ilerledikçe miyoklonik nöbetler, motor bozukluk, ekstra piramidal bulgular, stupora kadar ilerleyen nörolojik kötüleşme, demans ve koma hali ortaya çıkar. Ölüm genellikle ilk bulgulardan sonra 6-9 ay içinde olur. Elektroensefalogram (EEG) bulgusu zemine süpresyon olan paroksizmal yüksek amplitüdürlü burst dalgaları şeklindeki burst-süpresyon paternidir. BOS'da tipik olarak  $\gamma$ -globülin ve kızamık antikorları artmıştır. Bu antikorlar oligoklonal yapıdadır. Bilgisayarlı tomografiyle beyin korteksinde atrofi görülür. Manyetik rezonans görüntüleme beyin birçok yerinde ak maddede inflamasyona bağlı olarak fokal lezyonlar saptanır<sup>(44)</sup>.

Tedavi yaklaşımında steroidler, immün-modülatör ajanlar, plazmaferez, ribavirin, amantadin, isoprinozin (İnosiplex) ve intratekal interferon- $\alpha$  ve - $\beta$  kullanımı yer almaktadır, ancak hiçbiri başarılı değildir.

**Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda** ve özellikle T-lenfosit bozukluklarında kızamık primer viral pnömoni (dev hücreli pnömoni) ve ansefalite neden olabilir ve ölümlere yol açabilir. Akciğer tutulumuna bağlı kötüleşme hızlı seyirlidir. Döküntü oluşmayabilir. Virüs döküntü başladıktan sonra kan ve nazofarinkste uzun süre (1 ay) bulunabilir. Subakut kızamık ansefaliti bağışıklığı bozuk konakta ve özellikle T-lenfosit yetersizliklerinde akut enfeksiyondan 1-7 ay sonra ortaya çıkan, ölüm oranı yüksek bir hastalıktır. Bağışıklığı normal çocuklarda görülen ansefalit tablosu ve SSPE arası bir klinik durumdur. Bilinç değişiklikleri, nöbet, yürüme, görme ve konuşma bozuklukları, hemiparezi ve hemipleji gibi değişik sinir harabiyetleri görülür. Ateş bulunmaz, beyin görüntülemesi ve BOS incelemesi normaldir. EEG'de özgün olmayan değişiklikler kaydedilir. Kesin tanı beyin biyopsisiyle konur. Olguların büyük kısmı ölümle sonuçlanır.

**Gebelikte** kızamık geçiren annelerin bebeklerinde özel bir sendrom tanımlanmamıştır. Ancak, gebeliğin son dönemlerinde kızamıkla temas eden annelerin bebeklerinde doğumda veya doğumdan sonraki 10 gün içinde döküntü görülebilir. İlk trimesterdeki enfeksiyon düşük ve ölü doğumla sonuçlanabilir; yaşayanlarda da doğumsal anomaliler görülebilir<sup>(45)</sup>.

## Korunma

### Aktif Bağışıklama

Kızamıktan korunmak için en etkili yöntem aşılama-  
dır. Ancak, aşı erken yaşta yapılırsa anneden bebeğe geçen kızamık antikorları bebeğin kanında halen bulunacağından bu koşullarda etkin aşılamanın başarısı düşmektedir<sup>(46)</sup>. Aşı yapılan yaş ne kadar küçük ise bu başarısızlık oranı o kadar yüksektir.

Aşıya bağlı bağışıklıkla daha düşük düzeyde ve daha kısa ömürlü özgün antikor yanıtı oluşmaktadır. Hastalığı geçirerek değil de kızamık aşısı yapılarak bağışık olan annelerin bebeklerinde anneden geçen kızamık antikorları 9. aydan önce kaybolmaktadır<sup>(47)</sup>.

Bugün kızamık aşısında kullanılmakta olan virüs canlı-atenüe (zayıflatılmış) Moraten şuşudur. Cıvciv embriyonundan elde edilmektedir ve hafif, bulaşıcı olmayan bir enfeksiyon oluşturarak etki gösterir. Tek olarak ve kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) üçlü aşısı şeklinde üretilmektedir. Ayrıca henüz ülkemizde bulunmasa da, suçüçeği aşısının da eklendiği formu (MMR-V, measles, mumps, rubella-varicella) mevcuttur. Gebelere veya üç ay içinde gebelik planlayanlara kızamık aşısı uygulanmaz. İnsan bağışıklık yetersizliği virüsü (HIV, human immunodeficiency virus) ile enfekte çocuklar dışındaki bağışıklığı baskılananlara aşı önerilmez. Asemptomatik HIV ve semptomatik ancak ağır immün bozukluğu bulunmayan HIV enfekte bireylere kızamık aşısı yapılabilir<sup>(38)</sup>.

Aşıya bağlı yan etkiler ateş (>39°C olabilir), geçici döküntü, yumurta veya neomisin alerjisine bağlı alerjik reaksiyonlar şeklindedir. Döküntü genellikle aşıdan bir hafta sonra ve soluk görünümde ortaya çıkar. Anafilaksi tarzında yumurta alerjisi olanlara kızamık aşısı yapılması önerilmemektedir. Kızamık aşısının inflamatuvar bağırsak hastalığı ve otizme yol açtığı şeklindeki iddialar öne atılmış, ancak geniş retrospek-

tif ve prospektif çalışmalarla ispatlanamamıştır<sup>(38)</sup>.

Kızamık enfeksiyonunun ciddi hastalık ve ölüme neden olduğu endemik bölgelerde sütçocuklarına 6 aylıktan hatta 3 aylıktan itibaren kızamık aşısı yapılması teşvik edilmektedir<sup>(19)</sup>. Ancak bu durum pasif antikorların immün yanıtı engellemesi nedeniyle önemli sayıda aşı başarısızlığına yol açabilir. Kızamığın küresel yok edilmesi (eliminasyonu) için Dünya Sağlık Örgütü tüm dünyada ilki birinci yaş gününde (12.-15. aylar arasında) ve ikincisi en erken 4 hafta sonra olmak ilköğretime girişte (4-6 yaşlarda) iki doz aşılama önermektedir<sup>(38)</sup>.

### Türkiye’de Kızamık Aşısı Uygulamaları

Kızamık aşısı ülkemize 1960’lı yılların ortalarında girmiş ve önceleri kampanya şeklinde uygulanmıştır<sup>(48)</sup>. 1970’de aşılama programında ilk defa yer alan kızamık aşısı 1987 yılına kadar 8. ve 15. aylarda iki doz şeklinde uygulanmıştır. DSÖ’nün gelişmekte olan ülkelerde kızamık aşısı uygulamasına dokuzuncu ayda tek doz önerisi getirmesi üzerine 1987-1998 yılları arasında aşı dokuzuncu ayda tek doza indirgenmiştir. Ancak, aşı koruyuculuğunun bu takvimle yeterli olmadığının saptanması üzerine 1998’den itibaren dokuzuncu ay ve ilköğretim birinci sınıfta olmak üzere iki doz kızamık aşısı uygulaması yapılmıştır<sup>(49)</sup>.

Türkiye’de 2003 yılından bu yana uygulanan kızamık eliminasyon (yok etme) stratejileri ile bildirilen kızamık olgu sayısında çok önemli azalma sağlanmış ve 2006 yılından itibaren KKK aşısı olarak, 12. ay ve ilköğretim birinci sınıfta olmak üzere toplam iki doz yapılması kararlaştırılmıştır<sup>(50)</sup>. Kızamık DSÖ Avrupa bölgesinde salgınlar yapmaya devam etmektedir. Ülkemizde 2007 yılında 3 olguya kadar düşürülen kızamık olgu sayısı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu verilerine göre 2012 yılı boyunca 349 ve 01.01.2013-13.02.2013 arasında 656 olgu olarak bildirilmiştir<sup>(51)</sup>. Bu nedenle de mevcut olan iki doz kızamık aşısına Sağlık Bakanlığı tarafından 6. aydan itibaren ek bir doz eklenmiştir. Bu aşı rutin aşı takvimindeki bir aşı dozu olarak sayılmayacak, ancak bu bebekler 12. aylarına geldiklerinde önceden yapıldığı gibi rutin kızamık aşılarına başlanacağı kararlaştırılmıştır. Yine de 6-12 ay arasında yapılan aşı ile aşı takvimindeki ilk doz olan 12. ay aşısı arasında en az 4 hafta kalmasına dikkat edilmesi istenmektedir.

Son olarak, kızamıkla ilgili bildirilen hasta sayıları değerlendirilerek, bakanlığımız tarafından ülke genelinde kızamık aşısının 9-12 ay arası tüm bebeklere ek bir doz KKK aşısı uygulanmasını önermektedir. Bu doz rutin aşı şeması içerisindeki doz yerine geçmediğinden, (kızamık aşısı uygulamasından en az dört hafta sonra olacak şekilde) 12. ay dolduktan sonra KKK aşısı tekrarlanmalıdır <sup>(52)</sup>. Ayrıca tüm sağlık çalışanlarının KKK aşısı olmaları gerekli görülmüştür. Aşı bir ay ara ile iki doz olarak uygulanmalıdır.

### **Pasif Bağışıklama**

Pasif antikorların varlığı hastalığı önleyebilmekte veya en azından hafifletmektedir. İmmün globülin (IG) temastan sonraki 6 gün içinde verilmelidir <sup>(38)</sup>. Önerilen doz kas içine 0.25 mL/kg, bağışıklığı baskılanmışlarda ise 0,5 mL/kg dozda (her iki durumda da maksimum 15 mL) şeklindedir. Salgın durumu varsa salgın bitene kadar 4 haftada bir doz yinelenmelidir. Bir yaş altı bebekler, gebeler ve bağışıklığı baskılananlarda komplikasyon olasılığı yüksek olduğundan, özellikle bu gruptakilerin kızamıkla yakın temas etmeleri durumunda IG uygulanması önerilmektedir. On iki ay ve üzeri olup, en az bir doz kızamık aşısı yapılmış olan yakın temaslılara IG önerilmez. IG yerine intravenöz immün globülin de (IVIG) 400 mg/kg dozda kullanılabilir. Son üç hafta içinde herhangi bir nedenle IVIG almış kişilere kızamık pasif bağışıklığı uygulanacaksa IVIG verilmesi gerekmez.

HIV ile enfekte çocuklar kızamıkla temas ettiklerinde koruma önlemleri için kızamığa karşı bağışıklık düzeyleri ve önceden kızamık aşısı yapılmış olma durumlarına göre karar verilmelidir <sup>(38)</sup>. Serolojik olarak bağışıklığı tam veya iki doz kızamık aşısı yapılmış olan hafif veya orta düzeyde immün baskılanması bulunan çocuklar için ilave korunma gerekli değildir. Ağır düzeyde immün baskılanması bulunan çocuklar 0,5 mL/kg dozda IG almalıdır. Son iki hafta içinde IVIG almış olan HIV ile enfekte hastalara ek profilaksi gerekli değildir.

Kızamıkla temas eden ve IG uygulanan çocuklara kızamık aşısı yapılacağı zaman 5 ay (0.25 mL/kg yapılmışsa) veya 6 ay (0,5 mL/kg yapılmışsa) ertelenmelidir.

### **Salgın Kontrolü**

Kızamıklı biriyle temas varlığında ilk 72 saat içinde aşı yapılması koruyucudur. Salgın durumlarında bağışıklığı belgelenemeyen veya 12 ay ve sonrasında 2 doz aşısı yapılmayanlara kızamık aşısı yapılmalıdır. Salgın sırasında 12 aydan küçük olup, aşılanan bebeklere aşılama takviminde önerildiği gibi, 12.-15. aylarda ve ilköğretim 1. sınıfta aşıları tekrar yapılmalıdır. Tüm sağlık çalışanları kızamık bağışıklık durumları açısından incelenmeli ve bağışıklığı eksik olanlar mutlaka aşılanmalıdır.

Kızamık salgını durumunda kullanılmak üzere Bakanlığımızın yayınlamış olduğu genelgeye göre kızamık olgu tanımları belirlenmiştir <sup>(6)</sup>. Buna göre;

#### **Kızamık için Klinik Tanımlama**

- 38°C'den yüksek ateş VE
- Makülopapüler döküntü VE
- Öksürük VEYA burun akıntısı VEYA konjonktivit ile karakterize hastalık.

#### **Kızamık Tanısı için Gerekli Laboratuvar Kriterleri**

- Kızamığa özgü IgM antikor saptanması VEYA
- Kızamık virüs izolasyonu VEYA
- RT-PCR ile kızamık viral RNA saptanması VEYA
- 2-4 hafta arayla alınan serum örneklerinde kızamığa özgü IgG antikor titresinde belirgin (en az 4 kat) artış.

#### **Kızamık Olgu Sınıflaması:**

- **Şüpheli Olgu:** Makülopapüler döküntüyle seyreden herhangi bir hastalık.
- **Olası Kızamık Olgusu (Klinik Olgu):** Klinik tanımlamayla uyumlu olgu.
- **Kesin Kızamık Olgusu:**
  - a. Laboratuvarla Doğrulanmış Olgu:** Tanı için gerekli laboratuvar kriterlerinden biri ile doğrulanmış olası olgu VEYA yakın zamanda aşılanmış ise laboratuvarla doğrulanmış olgu ile epidemiyolojik ilişkili olan olgu.
  - b. Epidemiyolojik İlişkili Olgu:** Başka bir laboratuvarla doğrulanmış kesin olgu ile epidemiyolojik ilişkili (maruziyet ve inkübasyon dönemi açısından yer ve zaman-semptomların başlamasından 7-18 gün önce temas- ilişkisi bulunma durumu) olan olası olgu.

- **Olgu Değil:** Kızamığın klinik tanımlaması ile uyumlu belirti ve bulguları olan bir kişide laboratuvar testlerinin negatif olması VEYA kızamık olmadığı (örn, roseola infantum, eritema infeksiyozum vb.) laboratuvarla doğrulanmış bir olgu ile epidemiyolojik ilişkili olan olgu.

Makülopapüler döküntülü bir olgu ile karşılaşıldığında öncelikle sıcak olgu olup olmadığı değerlendirilmelidir. **Sıcak olgu;** kesin olgu ile temas öyküsü olan veya döküntünün başlamasından önceki 3 hafta içerisinde seyahat öyküsü olan veya aşısız veya yaşına göre eksik aşı olan veya kümelenme gösteren olası kızamık/kızamıkçık olgu tanımına uyan olgular sıcak olgu olarak değerlendirilir.

### İzolasyon önlemleri

Bağışıklığı normal kızamıklı hastalar döküntü başlamadan önceki 4 gün ve sonraki 4 gün bulaştırıcı olduklarından ayrı tutulmalıdır. Hastaneye yatırılan hastalara temastan sonraki 5.-21. günlerde solunum izolasyonu önlemleri alınmalıdır. Bağışıklığı baskılananlar ise kızamık enfeksiyonu sürdüğü müddetçe izole edilmiştir. SSPE'li hastalar bulaştırıcı değildir.

### KAYNAKLAR

1. **Gellin BG, Katz SL.** Putting a stop to a serial killer: measles. *J Infect Dis* 1994;170 Suppl 1:S1-2. [http://dx.doi.org/10.1093/infdis/170.Supplement\\_1.S1](http://dx.doi.org/10.1093/infdis/170.Supplement_1.S1) PMID:7930748
2. **Meyer HM Jr, Brooks BE, Douglas RD, Rogers NG.** Ecology of measles in monkeys. *Am J Dis Child* 1962; 103:307-13. PMID:14473105
3. **Chen RT, Goldbaum GM, Wassilak SG, et al.** An explosive point-source measles outbreak in a highly vaccinated population. Modes of transmission and risk factors for disease. *Am J Epidemiol* 1989;129:173-82. PMID:2910058
4. **Moench TR, Griffin DE, Obriecht CR, et al.** Acute measles patients with and without neurological involvement: distribution of measles virus antigen and RNA. *J Infect Dis* 1988;158:433-42. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/158.2.433> PMID:3042879
5. **Graves M, Griffin DE, Johnson RT, et al.** Development of antibody to measles virus polypeptides during complicated and uncomplicated measles infections. *J Virol* 1984;49:409-12. PMID:6694263 PMCID:PMC255480
6. T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Kızamık, Kızamıkçık ve Konjenital Kızamıkçık Sendromu Sürveyansı Daimi Genelgesi Tarih: 01.04.2010:1-36, Sayı: B100TSH01105.
7. **Aicardi J, Goutieres F, Arsenio-Nunes ML, Lebon P.** Acute measles encephalitis in children with immunosuppression. *Pediatrics* 1977;59:232-9. PMID:264657
8. **Griffin DE, Ward BJ, Esolen LM.** Pathogenesis of measles virus infection: an hypothesis for altered immune responses. *J Infect Dis* 1994;170 Suppl 1:S24-31. [http://dx.doi.org/10.1093/infdis/170.Supplement\\_1.S24](http://dx.doi.org/10.1093/infdis/170.Supplement_1.S24) PMID:7930750
9. **Lightwood R, Nolan R.** Epithelial giant cells in measles as an acid in diagnosis. *J Pediatr* 1970;77:59-64. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(70\)80045-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(70)80045-2)
10. **Kimura A, Tosaka K, Nakao T.** Measles rash. I. Light and electron microscopic study of skin eruptions. *Arch Virol* 1975;47:295-307. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01347970> PMID:124564
11. **Annunziato D, Kaplan MH, Hall WW, et al.** Atypical measles syndrome: pathologic and serologic findings. *Pediatrics* 1982;70:203-9. PMID:7099785
12. **Lucas CJ, Biddison WE, Nelson DL, et al.** Killing of measles virus-infected cells by human cytotoxic T cells. *Infect Immun* 1982;38:226-32. PMID:6982861 PMCID:PMC347723
13. **Good RA, Zak SJ.** Disturbances in gamma globulin synthesis as experiments of nature. *Pediatrics* 1956; 18:109-49. PMID:13335330
14. **Krugman S, Giles JP, Friedman H, et al.** Studies on immunity to measles. *J Pediatr* 1965;66:471-88. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(65\)80112-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(65)80112-3)
15. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Measles: reassessment of the current immunization policy. *Pediatrics* 1989;84:1110-3. PMID:2587143
16. Centers for Disease Control. Measles prevention: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1989;38:1-18.
17. National Vaccine Advisory Committee. The measles epidemic: the problems, barriers, and recommendations. *JAMA* 1991;266:1547-52. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1991.03470110093039>
18. **Mason WH, Ross LA, Lanson J, et al.** Epidemic measles in the postvaccine era: evaluation of epidemiology, clinical presentation and complications during an urban outbreak. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:42-8. <http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199301000-00010> PMID:8417425
19. **Maldonado YA.** Rubeola virus (measles and subacute sclerosing panencephalitis). In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 3rd ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier Inc, 2008: 1120-6. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-7020-3468-8.50233-9>
20. **Florman AL, Agatston HJ.** Keratoconjunctivitis as a diagnostic aid in measles. *JAMA* 1962;179:568-70. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1962.03050070077019>
21. **Cherry JD.** Measles virus. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, eds. Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Vol. 2. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc, 2009:2427-51.
22. **Frey HM, Krugman S.** Atypical measles syndrome: unusual hepatic, pulmonary, and immunologic aspects. *Am J Med Sci* 1981;281:51-5. <http://dx.doi.org/10.1097/00000441-198101000-00008>
23. **Martin DB, Weiner LB, Nieburg PI, et al.** Atypical measles in adolescents and young adults. *Ann Intern Med* 1979;90:877-81.



- <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-90-6-877>  
PMid:443683
24. **Hall WJ, Hall CB.** Atypical measles in adolescents: evaluation of clinical and pulmonary function. *Ann Intern Med* 1979;90:882-6.  
<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-90-6-882>
  25. **Polack FP, Auwaerter PG, Lee SH, Nousari HC, Valsamakis A, et al.** Production of atypical measles in rhesus macaques: evidence for disease mediated by immune complex formation and eosinophils in the presence of fusion-inhibiting antibody. *Nat Med* 1999; 5:629-34.  
<http://dx.doi.org/10.1038/9473>  
PMid:10371500
  26. **Lievens AW, Brunell PA.** Specific immunoglobulin M enzyme-linked immunosorbent assay for confirming the diagnosis of measles. *J Clin Microbiol* 1986;24:391-4.  
PMid:3760134 PMCID:PMC268921
  27. **Tuokko H, Salmi A.** Detection of IgM antibodies to measles virus by enzyme immunoassay. *Med Microbiol Immunol* 1983;171:187-98.  
<http://dx.doi.org/10.1007/BF02123492>
  28. **Minnich LL, Goodenough F, Ray CG.** Use of immunofluorescence to identify measles virus infection. *J Clin Microbiol* 1991;29:1148-50.  
PMid:1864932 PMCID:PMC269960
  29. **Shimizu H, McCarthy CA, Smaron MF, et al.** Polymerase chain reaction for detection of measles virus in clinical samples. *J Clin Microbiol* 1993; 31:1034-9.  
PMid:8501204 PMCID:PMC262876
  30. **Forni AL, Schluger NW, Roberts RB.** Severe measles pneumonia in adults: evaluation of clinical characteristics and therapy with intravenous ribavirin. *Clin Infect Dis* 1994;19:454-62.  
<http://dx.doi.org/10.1093/clinids/19.3.454>  
PMid:7811865
  31. **Mustafa MM, Weitman SD, Winick NJ, et al.** Subacute measles encephalitis in the young immunocompromised host: report of two cases diagnosed by polymerase chain reaction and treated with ribavirin and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1993;16:654-60.  
<http://dx.doi.org/10.1093/clind/16.5.654>  
PMid:8323578
  32. **Ogle JW, Toltzis P, Parker WD, et al.** Oral ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *J Infect Dis* 1989;159:748-9.  
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/159.4.748>  
PMid:2926165
  33. **Coutsoudis A, Kiepiela P, Coovadia HM, et al.** Vitamin A supplementation enhances specific IgG antibody levels and total lymphocyte numbers while improving morbidity in measles. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:203-9.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199203000-00006>  
PMid:1565535
  34. **Hussey DG, Klein M.** A randomized, controlled trial of vitamin A in children with severe measles. *N Engl J Med* 1990;323:160-4.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199007193230304>  
PMid:2194128
  35. **Sommer A.** Vitamin A, infectious disease, and childhood mortality: a 2 cent solution? *J Infect Dis* 1993; 167:1003-7.  
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/167.5.1003>  
PMid:8486934
  36. **Cantorna MT, Nashold FE, Hayes CE.** In vitamin A deficiency multiple mechanisms establish a regulatory T helper cell imbalance with excess Th1 and insufficiency Th2 function. *J Immunol* 1994;152:1515-22.  
PMid:8120366
  37. **Rumore MM.** Vitamin A as an immunomodulating agent. *Clin Pharm* 1993;12:506-13.  
PMid:8354037
  38. American Academy of Pediatrics. Measles. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012:489-99.
  39. **Field CE.** Bronchiectasis in childhood; clinical survey of 160 cases. *Pediatrics* 1949;4:21-46.  
PMid:18146463
  40. **Maretic Z, Stihovic L, Ogrizek M, Kuze Capar Z, Matkovic M.** Stevens-Johnson Syndrome in the course of measles. *J Trop Med Hyg* 1965;68:50-2.  
PMid:14261882
  41. **Starr S, Berkovich S.** The effect of measles, gamma globulin modified measles, and attenuated measles vaccine on the course of treated tuberculosis in children. *Pediatrics* 1965;35:97-102.  
PMid:14223232
  42. **Gendelman HE, Wolinsky JS, Johnson RT, Pressman NJ, Pezeshkpour GH, et al.** Measles encephalomyelitis: lack of evidence of viral invasion of the central nervous system and quantitative study of the nature of demyelination. *Ann Neurol* 1984;15:353-60.  
<http://dx.doi.org/10.1002/ana.410150409>  
PMid:6204579
  43. **Halsey NA, Modlin JF, Jabbour JT, Dubey L, Eddins DL, et al.** Risk factors in subacute sclerosing panencephalitis: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1980;111:415-24.  
PMid:7377184
  44. **Defanti CA, Franza A, D'Angelo, et al.** SSPE: Clinical, EEG and neuroradiological findings in a series of 69 cases. In: Bergamini F, Defanti CA and Ferrante P, eds. Subacute Sclerosing Panencephalitis: A Reappraisal. Amsterdam: Elsevier, 1986:121-31.
  45. **Jespersen CS, Lttauer J, Sagild U.** Measles as a cause of fetal defects. A retrospective study of ten measles epidemics in Greenland. *Acta Paediatr Scand* 1977;66: 367-72.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1977.tb07909.x>  
PMid:559402
  46. **Gans H, Yasukawa L, Rinki M, DeHovitz R, Forghani B, et al.** Immune responses to measles and mumps vaccination of infants at 6, 9, and 12 months. *J Infect Dis* 2001;184:817-26.  
<http://dx.doi.org/10.1086/323346>  
PMid:11528592
  47. **Jenks PJ, Caul EO, Roome APCH.** Maternally derived measles immunity in children of naturally infected and vaccinated mothers. *Epidemiol Infect* 1988; 101:473-6.  
<http://dx.doi.org/10.1017/S095026880005442X>  
PMid:3053223 PMCID:PMC2249400
  48. **Arı A.** Türk Hijiyen ve Tecrübi Biyoloji Dergisi 1966; 26:130-43.  
PMid:5963391
  49. **Özmerit EN.** Dünya'da ve Türkiye'de aşılama takvimindeki gelişmeler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:168-75.
  50. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Aşı ile Önlenilebilir Hastalıklar Daire Başkanlığı, Çocukluk Dönemi Aşılama Takvimi. Tarih: 29.01.2013, Sayı: B101HSK013 0000.
  51. [http://hasuder.org.tr/anasayfa/jupgrade/images/HASUDER\\_KIZAMIK\\_RAPORU.pdf](http://hasuder.org.tr/anasayfa/jupgrade/images/HASUDER_KIZAMIK_RAPORU.pdf)
  52. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kızamık Bildirim Kurulu Kararları, Tarih: 05.04.2013, Sayı: B101HSK0130000.