

DÜNYA'DA VE TÜRKİYE'DE  
KIZAMIK HASTALIĞINA KARŞI AŞILAMA PROGRAMLARI

## MEASLES VACCINATION PROGRAMS IN THE WORLD AND IN TURKEY

Seçil ÖZKAN<sup>1</sup>Seler AYCAN<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Bulaşıcı hastalıklar dünyanın her ülkesinde çağlar boyu en büyük halk sağlığı sorunu olmuştur. İnsanlığın geçmişte karşılaştığı en büyük afetler, çok sayıda insanın yaşamını yitirmesi ile sonuçlanan salgınlardır (1,2). Günümüzde de hala bulaşıcı hastalıklardan dolayı meydana gelen ölümler, tüm ölüm nedenleri arasında Dünya'da ilk sıralarda yer almaktadır. Bununla birlikte bulaşıcı hastalıklarla savaşta hastalık kaynağına, bulaşma yollarına ve sağlam kişiye yönelik çok etkili koruma ve savaş yöntemleri geliştirilmiş bulunmaktadır (3,4). Bu etkili yöntemlerin en önemlilerinden biri de, bu hastalıklara karşı geliştirilen aşılar ve aşı programlarıdır (4).

Dünya genelinde en çok görülen ve en çok ölüme neden olan bulaşıcı hastalıklardan biri de kızamık hastalığıdır (4). Tüm bulaşıcı hastalıklarla birlikte kızamık hastalığının da, Dünya'daki durumunu dikkate alan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün, "2000 Yılında Herkese Sağlık" adı altında Avrupa ülkeleri için açıkladığı hedefler arasında, bulaşıcı hastalıklara yönelik "2000 yılında bölgede yerli kızamık, çocuk lelci, yenidoğan tetanozu, konjenital kızamıkçık, kuşpalazı, konjenital İrenji ve yerli sıtma vakası bulunmamalıdır" şeklinde hedefleri vardır. Ayrıca, DSÖ çocukluk çağında en fazla ölüm ve sakatlıklara neden olan aşı ile önlenemez bulaşıcı hastalıkları kontrol altına almak amacıyla 1974 yılında geliştirilmiş Bağışıklama Programını (GBP) başlatmıştır. Aşı ile önlenemez hastalıklar içinde olan kızamık hastalığına karşı geliştirilmiş olan kızamık aşıları da bu programa dahildir. Halen Dünya genelinde kızamık hastalığına karşı

değişik aşılama programları yaygın olarak kullanılmaktadır.

Halen kızamık hastalığına karşı en etkili savaş yöntemi olan kızamık aşısını daha da geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Bu çalışmalar ile daha etkin, daha uzun süre koruyan ve daha az komplikasyonu olan aşılar geliştirilip bağışıklamada daha da başarılı olmak mümkün olacaktır. Diğer taraftan aşılama programlarında arayışlar sürmektedir. Bu arayışlar da aşı sonrası bağışıklığın daha uzun sürmesini sağlamaya yöneliktir.

Bu derlemede Dünya'da ve Türkiye'de önemli bir sorun olan kızamık hastalığına karşı bağışıklamadaki bu gelişmelerin ve tartışmanın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## KIZAMIK VİRUSU VE KIZAMIK AŞISI

Kızamık etkeni Paramyxovirus ailesinden, morbillivirus subgrubuna ait 100-250 nm çapında pleomorfik küresel görünümde bir RNA virusudur.

Virusun hayvan rezervuarı ve vektörü yoktur. Bir antijenik tipi vardır. Prodromal dönem esnasında ve döküntünün ortaya çıkmasından sonra kısa bir süre nasofaringeal sekresyonlardan, kandan ve idrardan virus izole edilebilir.

Virus çok labildir. Isı, ultraviyole, eter ve kloroform gibi lipid solventlerle ve ileri derecedeki asit (pH<5) ve alkali (pH>10) ile inaktive edilebilir. Oda sıcaklığında en az 34 saat aktif olarak kalır.

Kızamık virusunun indüklediği immün yanıt çeşitli yöntemlerle ölçülebilirse de, kızamıkta oluşan immün reaksiyon oldukça karmaşıktır. Hem hücresel, hem de humoral yanıt oluşur. T hücre yanıtı genellikle infeksiyonu izleyen bir

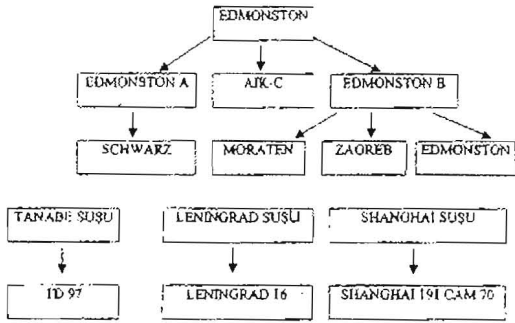
<sup>1</sup>Gazi Üniv Tıp Fak. Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara

Geliş tarihi: 14.12.1998 Kabul editör tarihi: 06.07.1999

Yazışma Adresi: Dr. Seçil ÖZKAN, Gazi Üniv. Tıp Fak. Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara

kaç ay içinde saptanabilir düzeyin altına düştüğünden, immün duruma ilişkin güvenilir bilgi vermez. B hücre yanıtında ortaya çıkan antikorlar IgA, IgM ve IgG sınıfındadır, fakat Ig M de serumda kısa bir süre için bulunur. Ig A'nın da koruyucu açıdan hayati önemi olmadığı anlaşılmıştır. Pasif korunma IgG tarafından sağlanır. Anneden geçen antikorlar da bu sınıftadır ve kızamığa karşı pasif korunmada maternal IgG önemli rol oynar (5,6).

Kızamık virusu ilk kez 1954 yılında Enders ve Peebles tarafından doku kültürlerinde üretilmiştir. Bu suş Edmonston suşu olarak adlandırılmış ve tüm dünyada halen kullanılan aşılarda geliştirilmesinde kullanılmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Kızamık aşı suşlarının gelişimi

Bu suştan başlangıçta iki kızamık aşısı geliştirilmiş ve ABD'de kullanılmaya başlanmıştır. Bu aşılardan birisi primer böbrek hücrelerinde ve insan amniyon hücrelerinde pasajdan sonra civciv embriyo hücrelerine adapte edilerek attenüasyonu sağlanan canlı Edmonston-B aşıdır. Diğer de aynı virusun formaldehit ile inaktivasyonu ile hazırlanan ölü kızamık aşısıdır. Edmonston-B aşısının yan etkilerinin fazla olması nedeniyle IgG preparatları ile birlikte yapılması önerilmiştir. Her iki aşının da indüklediği immünite yetersiz ve kısa süreli bulunmuştur. Ayrıca ölü kızamık aşısının yapılmasından sonra atipik kızamık sendromunun ortaya çıkması nedeniyle ölü kızamık aşısı 1967 yılından sonra terkedilmiştir (7).

Edmonston-B suşunun civciv embriyo hücrelerinde multiple pasajlarla daha fazla attenüasyonu ile 1968 yılında Moraten suşu. Edmonston-A suşunun daha fazla attenüasyonu ile de 1965 yılında Schwarz suşu üretilmiştir(7). Daha sonraları Edmonston suşunun civciv embriyo hücrelerinde attenüasyonu ile AIK-C aşısı, Edmonston-B suşunun insan diploid hücrelerinde attenüasyonu ile de Yugoslavya'da Edmonston Zagreb aşısı üretilmiştir. Bunların dışında çeşitli ülkelerde izole edilen viruslardan Doğu Avrupa Ülkelerinde ve Çin'de kullanılan CAM-70, Leningrad-16 ve Shanghai-191 gibi aşılar da üretilmiştir.

Son dönemlerde elde edilen aşılar immünojenite bakımından karşılaştırıldığında, Moraten ve Schwarz aşıları aynı yaş grubuna uygulandığında benzer serokonversiyon oranları oluşturdukları tespit edilmiştir. Ancak yüksek titreli Edmonston-Zagreb aşısı 4-6. aylarda yapıldığında dokuz ayda yapılan Schwarz aşısına eşdeğer serokonversiyon sağladığı bulunmuştur (8,9). Ayrıca AIK-C aşısının küçük çocuklarda Schwarz aşısına göre daha fazla serokonversiyon oluşturduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir.

Kızamık aşısı için gerekli etkinlik ve stabilite DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından belirlenmiştir. Her bir doz aşı en az 1000 TCID<sub>50</sub> (doku kültürü için enfektif dozun %50 si) içermelidir.

Günümüzde Schwarz, Moraten, Edmonston-Zagreb suşlarından geliştirilmiş tekli ve kızamıkçık ve kabakulağı da içeren üçlü preparatları mevcuttur (10).

Kızamık aşısı ısı ve ışıktan kolayca etkilenerek inaktive olur. Aşı uygulamalarında primer aşı yetersizliğine yol açan en önemli sebeplerden biri soğuk zincire dikkat edilmeden hatalı olarak saklanması ve nakledilmesidir. Liyofilize edilen aşı 2-8 °C de saklandığında iki yıl, 20-25 °C de ortalama 7-10 gün stabil kalır. Liyofilize aşı steril distile su ile sulandırılarak 0.5 ml 'subcutan' ya da 'intramuskular' uygulanır. Sulandırılmış aşı 2-8 °C de karanlıkta muhafaza edilmeli ve sekiz saat içinde kullanılmalıdır (11).

### Kızamık Aşısının Diğer Aşılarla Kombine Ya da Simultane Kullanımı

Kızamık aşısının DBT, OPV, sarı humma, hepatit B aşılarıyla birlikte uygulandığında güvenliğinin ve serolojik etkinliğinin tek başına uygulanmasından farklı olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle, kontrendikasyon yoksa kızamık aşısı diğer aşılarla birlikte verilebilir. Kızamık aşısının DBT veya DBT-Polio ile karıştırılarak verilmesi durumunda karışım beş dakika içinde uygulanmalıdır (11,12). DBT-Polio ve MMR aşıları ise farklı bölgelerden aynı zamanda yapılabilir (13).

Kızamık, kabakulak ve kızamıkçığa karşı attenüe viral aşılar 1960'lı yılların sonlarında geliştirilmiştir. Bu üç aşının birlikte uygulanması ile aşı etkinlikleri değişmediği gibi maliyet yönünden de avantajlar sağlanmıştır. MMR aşısı onikinci ay ve üstündeki çocuklarda önerilmektedir ve kabakulağa karşı %97.7, kızamıkçığa karşı %99.2 serokonversiyon sağladığı saptanmıştır. MMR aşısının kızamığa karşı serokonversiyonu değerlendirmek için yapılan araştırmalarda serokonversiyon hızı %90-98 arasında saptanmıştır (14-18). Bu aşıda kızamık aşısı için Schwarz veya Moraten suşu, kızamıkçık için RA 27/3 suşu, kabakulak için ise Jeryl Lynn B veya Urabe AM 9 suşları kullanılmaktadır (11). MMR aşısını 12 aydan küçük çocuklara önermeyenler olduğu gibi, uygulanabileceğini belirten çalışmalar da vardır (19,20).

MMR aşısının tüm toplumda uygulanmadığı durumda aşılanmamış çocuklarda kızamıkçık enfeksiyonu adölesan çağa kayarak, konjenital kızamıkçık vakalarını artıracakı düşünülmektedir. Bu nedenle MMR uygulayan pek çok ülkede yüksek aşılama oranlarına rağmen, doğurganlık çağına giren kızlar incelenerek seronegatif olanlar tekrar aşılanmaktadır. Bu durum gelişmekte olan ülkelerin kaynaklarını açacağından (tek doz MMR aşısı 20.31 Dolar) %100 aşılama oranına yaklaşamayacak ve bunu devam ettiremeyecek ülkeler için DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) MMR aşısının çocukluk çağı aşı takvimine konulmasını önermektedir (21,22).

### Aşı Yetersizliği

Kızamık aşısı sonrası ortaya çıkacak yanıt düzeyini bağlı immün yanıtın gelişmesinin aşıya ait faktörler ve kişiye ait faktörler etkilemektedir. Kişiyne ait faktörler olarak; yaş, kronik bir hastalık ya da malnutrisyon, immün yetmezlik ve diğer bilinmeyen nedenler sayılabilir. Aşıya ait faktörler ise; aşı antijeni ve suşu, aşı dozu, uygulanma şeklidir (11). Aşılamada soğuk zincir kurallarına uyulmaması da aşının etkinliğini kaybederek etkisiz olmasına neden olur. Aşı dağıtımını yönetecek insan ve aşıların depolanmasında ve ulaştırılmasında kullanılacak malzeme soğuk zincir sisteminin iki temel elemanını oluşturur (23).

Doğal kızamık enfeksiyonundan sonra oluşan bağışıklığın ömür boyu olduğu gösterilmiştir. Canlı kızamık aşısının oluşturduğu bağışıklığın da ömür boyu olacağı düşünülmekte iken 1980'li yıllardan sonra özellikle ABD başta olmak üzere dünyada aşıli çocuklarda kızamık salgınlarının ortaya çıkması aşı yetersizliği kavramını gündeme getirmiştir.

**Primer aşı yetersizliği**, aşının yapılmasından sonra immün yanıtın oluşmamasıdır ve genellikle %2-10 düzeyinde görülmektedir. En önemli sebepleri; maternal antikorların nötralizan etkisi, aşının yapımı ve saklanmasıdaki teknik hatalar, aşı beraberinde immünglobulin kullanılmasıdır. Yenidoğan bebeklerin çoğu aniden transplental yolla geçen kızamık IgG antikorlarına sahiptir. Bu antikorların varlığı farklı toplumalarda değişik yaşlara kadar devam etmekte ve aşının etkinliğini azaltmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda görülen sık enfeksiyon ve malnutrisyon gibi sebeplerle maternal antikorlar daha erken yaşta kaybedilmektedir. Gelişmiş ülkelerde ise aşıli annelerin bebeklerinde (aşı ile kazanılan antikorlar olduğundan) doğumda daha düşük seviyede antikor olmakta, fakat maternal antikorlar daha az enfeksiyon geçirmeleri nedeniyle kullanılmadığından, geç kaybedilmektedir.

Aşıdan sonra serokonversiyon geliştiği bilinen şahıslarda kızamık hastalığının görülmesi **sekonder aşı yetersizliği** kavramını gündeme

getirmiştir. Bu durum aşıya bağlı immünitinin azalması veya kaybolması ile açıklanmıştır (24-28). Sekonder aşı yetersizliği oranı Çin'de %2, Kanada'da %5 olarak bildirilmiştir (29). Doğal virusa maruz kalmanın beklenmediği toplumlarda antikörlerin daha hızlı azaldığı, açık toplumlarda yaşayan ve doğal virus ile karşılaşma ihtimali fazla olan aşılı şahıslarda ise yüksek antikör titrelerinin çok uzun yıllar sürdüğü gösterilmiştir. Son yıllarda kızamık salgınları esnasında yapılan epidemiyolojik çalışmalarda daha önce aşılanmış öğrencilerde hastalığa yakalanma riskinin, primer aşı yetersizliği için öngörülen oranlarla uyumlu olduğu bulunmuştur (11,21, 30).

Aşı yetersizliği nedeniyle 1989 yılında AAP (American Academy of Pediatrics) ve ACIP (The Advisory Committee on Immunization Practices of the CDCP) rutin iki doz aşı yapılmasını önermiştir. İlk Doz 15. ayda yapılırken , ikinci doz ACIP tarafından primer aşı yetersizliğini engellemek amacıyla 4-6 yaşlar arasında, AAP tarafından ise hem primer hem de sekonder aşı yetersizliği gözönüne alınarak 11-12 yaşlar arasında yapılması önerilmiştir (31,32).

### DÜNYA'DA KIZAMIK AŞI PROGRAMLARI VE UYGULAMALARI

Kızamık aşısı ABD'de kontrendikasyonu olmayan tüm şahıslara önerilmektedir. 1957 yılından önce doğanlar, doğal olarak hastalık geçirmiş kabul edilmekte ve aşılama yapılmamaktadır. ABD'de kızamık aşısı için önerilen yaş, hastalığın kontrolünün sağlanması ve artan yaşla etkinliğinin azaldığının gösterilmesi ile bir kaç kez değiştirilmiştir. Kızamık aşısı 1963 yılında dokuz aylık çocuklara tek doz olarak uygulanmaya başlanmıştır. Dokuz aylıktan aşı yapılan çocuklarda kızamık enfeksiyonunun rapor edilmesi ve düşük koruyuculuk sağladığı düşüncesiyle 1965 yılında aşı yaşı 12. aya yükseltılmıştir. Aşı serokonversiyon oranının 15 aylık çocuklarda daha yüksek olduğunun bulunması ve ABD'de 15 aydan küçük çocuklarda enfeksiyon riskinin düşük olması nedeni ile 1976 yılında aşı uygulanma yaşı 15 ay olarak belirlenmiştir.

Kızamık aşısının kullanıma girmesi ile kızamık olgularında %98 oranında azalma görülmüştür. Ancak 1986 yılından itibaren hemen her yıl özellikle aşı olmamış okul öncesi çocuklarda (beş yaş altında) ve aşılama oranının yüksek olduğu okul çağı çocuklarında da kızamık vakalarının gözlenmesi ile Amerika Pediatri Akademisi ve Amerika Aşı Danışma Kurulu tarafından 1989 yılında aşının iki doz yapılması ile ilgili yeni protokoller önerilmiştir (31-34).

Rutin kızamık aşılması çoğu Avrupa ülkesi ve Kanada'da da hayatın ikinci yılında önerilmekte ve çoğunda iki dozlu program uygulanmaktadır (21,35,36). Tablo 1 'de bazı gelişmiş ülkelerde kızamık aşısı uygulamaları sunulmuştur.

**Tablo 1 . Bazı gelişmiş ülkelerde kızamık aşısı uygulamaları**

Ülke	İlk Doz	İkinci Doz
ABD	15. ay	4-6 veya 11-12 yaş*
Bulgaristan	12. ay	4 yaş
Finlandiya	18. ay	6 yaş
Hollanda	14. ay	9 yaş
Norveç	18. ay	13 yaş
İsveç	18. ay	12 yaş

\*Eyaletlere göre değişmektedir.

Afrika'da 1960'lı yıllarda dokuz aylık çocuklarda başlatılan kızamık aşı kampanyasında %90'ın üzerinde serokonversiyon oranı elde edilmiştir. Bununla birlikte kızamık vakalarının dokuz aydan küçük çocuklarda görülmesi ile, DSÖ aşı yaşının altıncı aya indirileceğini, ancak bu durumda bir yaşından sonra aşının tekrar edilmesi gerektiğini önermiştir (21). Buna neden olarakta altıncı ayda aşının koruyuculuğunun daha düşük olması belirtilmiştir. Aşının yapıldığı aya göre koruyuculuk düzeyi Tablo 2'de gösterilmiştir.

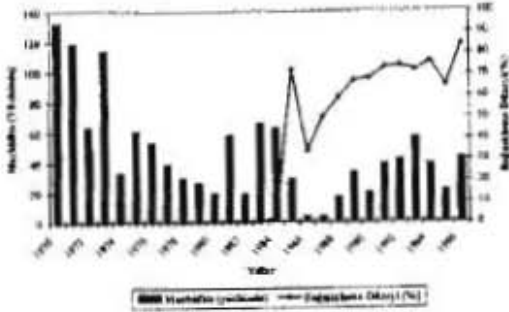
**Tablo 2. Kızamık aşısının uygulandığı aya göre koruyuculuk düzeyleri**

Aşının Yapıldığı Ay	Koruyuculuk (%)
6. Ayda	50
9. Ayda	90-95
12. Ayda	95-99
15. Ayda	100

Çeşitli çalışmalarda dördüncü veya altıncı ayda yüksek doz Edmonston-Zagreb aşısı uygulamasının, dokuzuncu ayda uygulanan standart doz Schwarz aşısıyla karşılaştırıldığında eşit veya daha yüksek oranda bağışıklık sağlanması önerilerde değişmeye yol açmıştır (21). DSÖ 1990 yılında kızamık aşısını altıncı ayda uygulayan ülkelere yüksek dozda Edmonston-Zagreb aşısını önermiştir.

### TÜRKİYE'DE KIZAMIK AŞISI UYGULAMALARI

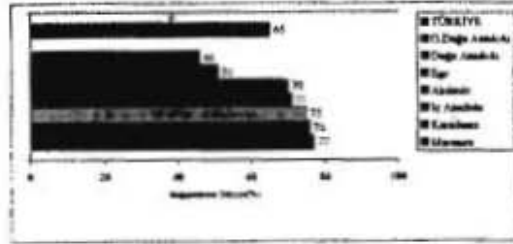
Türkiye'de kızamık aşısı uygulaması 1965 yılında kampanyalarla başlamıştır. 1985 yılında Ulusal Aşı Kampanyası kapsamında 6 ay-5 yaş arası çocukların %60-70'i aşılanmıştır. 1987 yılından itibaren ise DSÖ'nün geliştirmekte olan ülkeler için önerdiği şekilde dokuzuncu ayda tek doz kızamık aşısı uygulanmaktadır. Türkiye'de bir yaş altı grupta kızamık aşısı yapılan çocuklar 1987 yılında %50 düzeyinde iken, 1996 da %84'e ulaşmıştır (37).



Şekil 2. Türkiye'de yıllara göre kızamık bağışıklama düzeyi ve morbiditesi

Şekil 2'de Türkiye'de yıllara göre kızamık bağışıklama düzeyi ve morbiditesi sunulmuştur (38).

Ülke genelinde kızamık hastalığına karşı bağışıklama hızı hastalık kontrolü için gerekli seviyeden düşük olmasının yanı sıra, bölgeler ve iller arasında da büyük farklılıklar vardır (37,38). 1995 Yılı için bölgelere göre kızamık bağışıklaması Şekil 3'de sunulmaktadır.



Şekil 3. Türkiye'de bölgelere göre kızamık bağışıklama düzeyleri (1995)

Şekil 3'de görüldüğü gibi, Marmara, Karadeniz, İç Anadolu, Akdeniz ve Ege Bölgelerinde, bağışıklama düzeyi Türkiye genelinden yüksektir, ancak hiçbir bölgede istenilen düzeylere ulaşamamıştır.

Türkiye'de yapılan birkaç araştırmada dokuzuncu ayda tek doz kızamık aşısı yapılan çocukların 4-6 yaşa kadar seropozitivitelerinin devam ettiği saptanmıştır (39-44). Ayrıca aşı toplumlarda oluşan kızamık salgınlarının da bu yaşlarda görülmesi de Türkiye'de ikinci doz aşılama gerekliliği ortaya koymuş ve rutin olarak aşılama şemasına alınmıştır. İlkokul birinci sınıflarda altı yaş kızamık ikinci doz aşılması yapılmaktadır. Ayrıca Üniversite hastanelerinde ve özel sağlık birimlerinde isteğe bağlı olarak 15. ayda kızamık-kabakulak-kızamıkçık aşısı uygulanmakta ve böylece daha önce dokuzuncu ayda kızamık aşısı yapılmış olan çocuklara altı yaşından önce yapılan ikinci doz kızamık aşısı gibi görülmeyle birlikte, aşı ile oluşan serokonversiyonun değişik toplumlarda farklı olması nedeniyle, bu şekilde aşılanan çocukların ileri yaşlarda immünitelerini değerlendirmek ve yaptığı etkiyi belirlemek gerekmektedir.

Primer ve sekonder aşı yetmezliğinin gelişmesinden dolayı kızamık aşısı uygulanan çocuklarda ikinci bir dozun gerekliliği literatürde ve bir çok ülkede kabul edilmiştir. Türkiye'de ikinci doz aşılamaya altı yaşta geçilmiştir. Bu aşılamaya şemasının etkinliğini değerlendirecek serolojik çalışmaların yapılması son derece önemlidir.

#### KAYNAKLAR

- 1.Evans AS,ed. *Viral Infections of Humans, Epidemiology and Control*, second ed. London, Plenium Medical Book Company, 1990: 397-418.
- 2.Aksakoğlu G, Ellidokuz H. *Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş İlkeleri*. İkinci Basım. İzmir, Açılım Yayıncılık, 1996;98-108.
- 3.Tuncer A, ed. *Toplum Sağlığında Enfeksiyon Hastalıklarından Korunma*.Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları,1991: 256-263.
- 4.Hinman AR, Orenstein WA, Bart KJ. Immunization. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. *Principles and Practice of Infectious Disease*,3rd,ed. New York: Churchill Livingstone, 1990: 2320-2334.
- 5.Cutts FT: *Immunological Basis for Immunization / Module 7.Measles Document*. WHO/EPI/GEN.17.1993.
- 6.Griffin DE, Ward BJ, Jauregue E, Johnson RT, Vaisberg A: Natural killer cell activity during measles. *Clin Exp Immunol*. 1990;1:218-224 .
- 7.Markowitz LE, Orenstein WA. Measles vaccines. *Pediatric Clinics of North America* 1990; 37(3):603-625.
- 8.Garenne M, Leroy O, Beau JP, Sene I. Efficacy of measles vaccines after controlling for exposure. *American Journal of Epidemiology* 1993;138(3):182-195.
9. Kiepiela P, Coovadia HM, Loening WEK, Coward P, Botha G, Hugo J, Becker PJ. Lack of Efficacy of the Standard Potency Edmonston-Zagreb Live, Attenuated Measles vaccine in African Infants. *Bulletin of the World Health Organization* 1991;69(2) : 221-227.
10. Aijan N,ed (Türkay F,çeviri ed). *Bağışıklama*. İstanbul,1996.
- 11.Prebulid SR, Katz SL. Measles Vaccine.In:Plotkin SA, Mortimer EA ,eds.Vaccines. WB Saunders, 1988:1345-1350.
- 12.Srinivasan R, Maguire TR, Diamond SA, Schiller RP, Rothstein EP, Scklackman N, Hipp TJ, Souder RL, Bernier RH. Simultaneous administration of measles-mumps-rubella vaccine with booster doses of diphtheria-tetanus-pertussis and poliovirus vaccines. *Pediatrics*. 1988; 81(2) :237-246.
- 13.Kanra G. Aşılama genel ilke ve öneriler I. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 1995; 4(4):113-117.
- 14.Eedes S, Pullan CR, Hull D. A randomised single blind trial of a combined mumps, measles, rubella vaccine to evaluate serological response and reactions in the UK Population. *Public Health*. 1991; 105: 91-97.
15. Cheah D, Lane CM, Passaris I. Measles vaccine efficacy study in a Canberra high school: a study following a measles outbreak. *J Pediatr Child Health*. 1993; 29:455-458.
- 16.Brunell PA, Weigle K, Murphy D, Shehab Z, Cobb E. Antibody response following measles-mumps-rubella vaccine under conditions of customary use. *JAMA* 1983; 250(11): 1409-1413.
- 17.Dunlop JM, RaiChoudhury K, Roberts JC, Bryett KA. An evaluation of measles, mumps, and rubella vaccine in a population of Yorkshire infants. *The Society of Community Medicine*. 1989; 24(4): 28-30.
18. Johnson H, Hillary IB, McQuoid G, Gilmer BA: MMR vaccination, measles epidemiology and sero-surveillance in the Republic of Ireland. *Vaccine* 1995; 13(6): 533-7.
- 19.Forleo-Neto E, Carvalho ES, Fuentes IC, Precivaie MS, Forlec LH, Farhat CK. Seroconversion of a trivalent measles, mumps, rubella vaccine in children aged 9 and 15 months. *Vaccine* 1997;15(17-18): 1898-1901.
- 20.Lolekha S, Pongrithsukda V, Charoenpop D, Doencham S, Vasu W. Measles-mumps-rubella vaccine in 9- month old infants. *First International Congress of Tropical Pediatrics*. Bangkok, Thailand, 1987; 88.
- 21.Markowitz LE, Orenstein WA. Measles vaccines. *Pediatric Clinics of North America* . 1990; 37(3): 603-625.
- 22.Kanra G. Karma Aşılar.Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Eğitim Seminerleri-V, Sosyal Pediatri. Ankara, 1998: 15-19.
- 23.Dünya Sağlık Örgütü, T.C. Sağlık Bakanlığı, Genişletilmiş Bağışıklama Programı : Soğuk zincirin sevk ve idaresi, 1992.
- 24.Mathias RG, Meekison WG, Arcand TA, Schectter MT. The role of secondary vaccine failures in measles outbreaks. *American Journal of Public Health* 1989; 79(4): 475-478.
- 25.Struewing JP, Hyams KC, Tueller JE, Gray GC. The risk of measles, mumps, and varicella among young adults: a serosurvey of US navy and marine corps recruits. *American Journal of Public Health* 1993; 83(2): 1717-1720.
- 26.Hull HF, Montes JM, Hays PC, Lucero RL. Risk factors for measles vaccine failure among immunized students. *Pediatrics* 1985; 76(4): 518-523.
- 27.Hurie MB, Gennis MA, Hernandez LV, Dindzans VJ, Davis JP. Prevalence of hepatitis B markers and measles, mumps, and rubella antibodies among Jewish refugees from the former Soviet Union. *JAMA* 1995; 273(12):954-956.

- 28.Hutchins SS, Markowitz LE, Mead P, Mixon D, Sheline J, Greenberg N, Preblud SR, Orenstein WA, Hull HF. A school-based measles outbreak: the effect of a selective revaccination policy and risk factors for vaccine failure. *American Journal of Epidemiology* 1990;132(1):157-168.
- 29.Osterman JW, Melnychuk D. Revaccination of children school-based measles outbreaks: potential impact of a new policy recommendation. *Can Med Assoc J* 1992;146(6): 929-981.
- 30.Oliveira SA, Siqueira MM, Mann G.F, Costa AJ, Almedia MT, Stavola MS, Tomasini H, Nascimento JP. Measles antibody prevalence after mass immunization campaign in Niterói, State of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1996; 38(5): 355-358.
- 31.Kanra G. Çocukluk çağında aşılamada yenilikler. *Yeni Tıp Dergisi*. 1993; 10(5):11-27.
32. Wood DL, Brunell PA. Measles control in the United States: problems of the past and challenges for the future. *Clinical Microbiology Reviews*. 1995; 8(2): 260-267.
- 33.Birkhead GS, Morse D.L, Novick LF. New York State's two-dose schedule for measles immunization. *Public Health Reports* 1991;106(3): 338-344.
- 34.Ginsberg GM, Tulchinsky TH. Costs and benefits of a second measles inoculation of children in Israel, the West Bank, and Gaza. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 1990; 44:274-280.
- 35.WHO, World Health Report, 1998.
36. Davidkin I, Valle M: Vaccine-induced measles virus antibodies after two doses of combined measles, mumps and rubella vaccine: a 12-year follow-up in two cohorts. *Vaccine Dec*, 1998; 16(20): 2052-7.
- 37.T.C. Sağlık Bakanlığı, Unicef. Türkiye'de anne ve çocukların durum analizi. Ankara, 1996: 140-145.
38. T.C. Sağlık Bakanlığı. Aşı ve bulaşıcı hastalık kayıtları, 1985-1998.
- 39.Öktem F. Konya Bölgesindeki aşıları çocuklarda kızamık antikörlerinin araştırılması. *Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi*. Konya, 1993.
- 40.Kuyucu N. Değişik yaş gruplarındaki çocuklarda kızamık aşısı immünesinin araştırılması. *Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi*. Ankara, 1994.
- 41.Demirören M. Ankara'da 1-6 yaş grubunda incelenen 683 çocuğun kızamığa karşı bağışıklık durumu. *Yayınlanmamış Doktora Tezi*. Ankara, 1998.
- 42.Metintaş S, Akgün Y, Etiz S, Kalyoncu C, Işıklı B, Sarıbozacı M.A. Kızamık aşısı etkinliği, IV. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Kongre Kitabı. Didim,1994:574-575.
- 43.Tanyer G, Dallar Y, Yılmaz N, Acar K, Artuk Ç, Serdaroğlu A, Adım F. Çocuklarda kızamık aşısı immünesinin değerlendirilmesi. XXXIX. Milli Pediatri Kongresi , Kongre Kitabı. 1995: 43.
- 44.Özcan O, Köseoğlu V, Tanındı Ş, Dikici H, Baysallar M, Gün H. 2-14 yaş grubu çocuklarda kızamık serprevalansı ve seronegatif olguların aşısı yanıtı. XXXIX. Milli Pediatri Kongresi Kongre Kitabı. 1995: 44.