

# Kızamık ve A Vitamini

Dr.Gülнар UYSAL, Prof.Dr.Ulker DOĞRU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, ANKARA

Kızamık; ateş, öksürük, burun akıntısı, konjunktivit, karakteristik bir enanem olan koplik lekesi ve eritematöz makülopapüler döküntü ile karakterize viral bir enfeksiyondur.

Kızamık gelişmekte olan ülkelerde her yıl 1.5 milyon dolayında çocuk ölümüne neden olur ve aşı ile korunabilir hastalıklar arasında mortalitenin başta gelen nedenidir (1). Enfekte olan çok sayıda çocukta da pnömoni, diare, malnutrisyon, körlük ve ensefalit gibi ciddi komplikasyonlara yol açmaktadır. Yaşamın ilk 6 ayında kızamıkla karşılaşan çocuklarda (enfeksiyonu klinik olarak geçirmeseler bile) temastan sonraki 2-3 yıl içinde mortalite riskinin kontrol gurubuna göre yüksek olduğu bildirilmektedir (2).

Kızamık immüniteyi önemli ölçüde etkileyen bir enfeksiyondur. Hastalık sırasında özellikle T ve B hücre popülasyonlarını etkileyen geniş bir immünosupresyon durumu oluşmaktadır (3).

Lenfopeni kızamığın seyri sırasında sıklıkla gözlenen bir bulgudur. Strese bağlı kortizol artışının, lenfositlerin periferik lenfoid dokuda tutuluşunun ve hücrelerin viral harabiyetinin; lenfopeniden sorumlu olabileceği bildirilmektedir. Kızamıktan ölen çocuklarda sık olarak görülen timus atrofisinin de periferik kanda T hücrelerinin azalmasına yol açabileceği düşünülmektedir.

Kızamıktan ölen çocuklarda kızamık antikorlarının yeterli yapılamadığı saptanmıştır. Şiddetli kızamık enfeksiyonu sırasında kızamık antijenine duyarlı hücrelerin fonksiyonlarının da muhtemelen bozulduğu bildirilmektedir (3).

Şiddetli kızamıkta ayrıca T helper hücrelerde azalma, kompleman komponenti C3 düzeyinde ise utilizasyonun yetersiz olmasına bağlı yükselme gibi immünolojik değişiklikler de saptanmıştır (4).

Geliş Tarihi: 22.09.1993

Kabul Tarihi: 25.03.1994

Yazışma Adresi: Dr.Gülнар UYSAL  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Hastanesi  
Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği  
ANKARA

Kızamığın seyrinde gözlenebilen lenfopeni ve yetersiz antikor cevabı gibi ağır ve irreversibl immünolojik bozukluğun akut ölümün nedeni olabileceği, buna karşılık hastalığın erken dönemindeki geçici immiün değişikliğinin ise, uzun süreli pulmoner ve nörolojik sekelere yol açabileceği düşünülmektedir (3).

Kızamığa bağlı mortalite ve morbiditeyi önlemenin primer yolu aşılama değildir. Ancak hastalığın çok bulaşıcı olması, aşının koruyuculuğunun tam olmaması nedeniyle, efektif bir tedavi ihtiyacına dikkat çekilmiştir.

Antiviral bir ajan olan ribavirinin kızamık virusuna karşı invitro ve klinik aktivitesi gösterilmiştir. Çalışmalar özellikle immün defektli kişilerde, kızamık pnömonisi, yaygın kızamık ve SSPE durumlarında ribavirin tedavisinin kullanılabileceğini, ancak bu konuda daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermiştir (5).

immünglobulinler de kızamık tedavisinde denenmiş, ancak faydalı etkileri saptanmamıştır (5).

Son yıllarda A vitamininin kızamık tedavisinde etkili bir rolü olabileceği ileri sürülmekte ve yapılan klinik çalışmalar bu görüşü desteklemektedir (5-10).

ilk kez 1932'de Ellison vitaminlerinin kızamığa karşı koruyucu olabileceğini öne sürmüştür (1). Daha sonra 1987'lere dek kızamıkta vitaminlerin etkisi üzerinde durulmamıştır. 1987'de yapılan klinik bir çalışmada A vitamini verilen kızamıklı çocuklarda, verilmeyenlere göre ölümün iki kat daha az gözlemlendiği bildirilmiştir (11).

Daha sonraki çalışmalarda kızamığın serum A vitamini düzeyini deprese ettiği ve hiporetineminin (serum retinol düzeyi < 0.7 mikro mol/L veya < 20 mikrogr/dl) özellikle 2 yaş altındaki çocuklarda kızamık mortalitesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (6,10). Zaire'de kızamık nedeni ile hastaneye yatırılan 283 çocukta 2 yaşın altındakilerin %36'sında A vitamini düzeyi 5 mikrogr/dl'nin altında bulunmuş ve bu durumun mortalitede artışa neden olduğu bildirilmiştir (8).

Güney Afrika'da kızamık komplikasyonları nedeni ile hastaneye yatırılan 189 çocuğun %92'sinde, serum retinol düzeyleri normalin altında bulunmuştur. Döküntünün başlamasından sonraki 5 gün içinde, total

400.000 İÜ (2 gün 200.000 İÜ/gün) dozunda oral A vitamini tedavisinin, ölüm oranını %50 kadar pnömoni, diare ve hastanede yatış süresini ise %33 kadar azalttığı saptanmıştır (6). Başka bir çalışmada yine kızamık komplikasyonları nedeni ile hastaneye yatırılan çocukların %90'ında hiporetinemi saptanmış ve uygulanan A vitamini tedavisinin pnömoninin iyileşmesini hızlandırdığı, kızamık sonrası 6 aylık dönemde solunum sistemi enfeksiyonlarının şiddet ve sayısını azalttığı gözlenmiştir (7).

Kızamıkta A vitamini düzeyleri gelişmiş ülkelerde de araştırılmıştır. New York'da 2 yaşından küçük 89 kızamıklı çocuğun %22'sinde A vitamini düzeyi ve kızamığa karşı spesifik antikor düzeyleri düşük, aynı yaşta sağlıklı çocuklarda ise A vitamini düzeyi normal olarak bulunmuştur. A vitamini düzeyi düşük olan kızamıklı çocuklarda hastalığın daha şiddetli seyrettiği, hastanede yatış süresinin de daha uzun olduğu bildirilmiştir (9).

Beslenmesi iyi olan Amerika'lı çocuklarda da kızamık enfeksiyonu sırasında serum A vitamini, retinol bağlayıcı protein ve prealbumin düzeyleri araştırılmış ve kızamıklı çocukların %50'sinde bu değerlerin düşük olduğu saptanmıştır (10).

A vitamini vücut membranlarının stabilitesi, epitel hücrelerinin bütünlüğü, müküs salgılama yeteneği ve görme işlevi için gerekli bir vitamindir. Karaciğerde ve retinada depolanan vitamin gereksinime göre serbest retinole hidrolize olur ve etki edeceği yere taşınır. A vitamini kan düzeyleri beslenme ile ilgili olarak uzun süreli yetersiz alım dışında akut ve kronik enfeksiyonlar nedeni ile de düşük olabilir (12). Karaciğerde A vitamini depoları yeterli olduğu halde pnömoni, romatoid artrit, hepatit, akut tonsillit, romatizmal ateş ve protein-enerji malnutrisyonu gibi durumlarda hiporetinemi görülebilir (6). Bu durum karaciğerden, A vitamini yeterli hızla mobilize olamaması sonucudur. Beslenme ile ilgili A vitamini eksikliğinin yaygın olmadığı yerlerde de şiddetli kızamıklı çocuklarda saptanan hiporetineminin bu nedenle oluşabileceği düşünülmektedir. Kızamıklı çocuklarda yapılan çalışmalarda, vitaminin karaciğerden dolaşıma mobilizasyonu sırasında gereken prealbumin, retinol bağlayıcı protein gibi proteinlerin düşük düzeyde bulunması bu düşünceyi desteklemektedir (7,10).

Beslenme bozukluğuna bağlı A vitamini eksikliğinin ilk görünüşlerinden birisi, enfeksiyonlara eğilimin artışıdır. Hafif eksikliklerinde bile çocukluk çağında pnömoni, diare ve ölüm riski artabilir (13,14). Bu yönü ile A vitamini antienfektif vitamin olarak da tanımlanmıştır (6).

A vitamini eksikliğinin hangi mekanizma ile enfeksiyonu şiddetlendirdiği bilinmemektedir. Deneysel çalışmalarda A vitamini eksikliğinin sellüler immüneyi, gecikmiş tip hipersensiviteyi ve antikor üretimini bozduğu, dolaşan lenfositlerin sayısında azalmaya neden

olduğu, timus ve dalakda ise belirgin atrofiye yol açtığı saptanmıştır (15-17).

Kızamığın tüm epitelyal dokuları ve immüneyi hasara uğratan bir enfeksiyon olması, kızamıklı hastalarda serum A vitamini, retinol bağlayıcı protein ve prealbumin düzeylerinin düşük bulunması, antienfektif ve immüneye etkili bir ajan olan A vitamini ile tedaviyi gündeme getirmiştir.

Kızamıklı hastalarda A vitamini verilmesi, morbiditeyi muhtemelen immün fonksiyonların düzelmesi ve hasar görmüş epitelyal dokunun rejenerasyonu olmak üzere iki mekanizma ile azaltmaktadır. A vitamini tedavisi ile kızamıklı hastalarda total lenfosit sayısı ve antikor düzeyinin arttığı gösterilmiştir (18).

Bu bilgilerin ışığında Dünya Sağlık Örgütü; A vitamini eksikliğinin bilinen bir problem olduğu bölgelerde kızamıklı çocuklara A vitamini verilmesini önermiş, kızamıktan ölüm oranının %1 ve daha yüksek olduğu ülkelerde kızamıklı çocuklara A vitamini verilmesinin uygun olacağını ileri sürmüştür (10,11). Önerilen doz; 2 gün üst üste olmak üzere, bir yaş altı çocuklar için 100.000 İÜ, bir yaş üzeri çocuklar için 200.000 İÜ'dür. Çalışmalarda iyi beslenmiş çocuklarda da kızamık sırasında A vitamini tedavisi ile mortalite ve morbidite de önemli azalma görülmesi sonucunda, nutrisyonel eksiklik olsun veya olmasın kızamık ya da komplikasyonları nedeni ile hastaneye yatırılan tüm çocuklara oral A vitamini tedavisi verilmesi de önerilmektedir. Ancak kızamık sırasında gözlenen retinol bağlayıcı protein düşüklüğünün; bu proteinin negatif bir akut faz reaktanı olarak hareket edebilmesine bağlı olduğu ve bu nedenle diğer yönlerden normal olan, iyi beslenmiş çocuklarda kızamık sırasında A vitamini tedavisinin henüz araştırılması gerektiği de bildirilmektedir (19).

A vitamini kızamık aşısı uygulanan çocuklara aşı ile birlikte verilmesinin kızamık enfeksiyonunda olduğu gibi IgG antikor düzeyinde yükselmeye yol açabileceği ve aşı başarısızlığını azaltacağı da ileri sürülmektedir (9).

Halen tüm dünyada ve ülkemizde de önemli bir sorun olmaya devam eden kızamıkta mortalite ve morbiditeyi azaltmada öncelikle malnutrisyonlu ve hastaneye yatacak derecede ağır tablo gösteren hastalarda A vitamini uygulanması önerilen bir tedavidir.

## KAYNAKLAR

1. Chan M. Vitamin A and measles in third world children. *BMJ* 1990; 301:1230-31.
2. Aaby P, Bukh J, Kronborg D, Lisse İM, Silva MC. Delayed excess mortality after exposure to measles during the first six months of life. *Am J Epidemiol* 1990; 132:211-9.
3. Coovadia HM, Wesley A, Brain P. Immunological events in acute measles influencing outcome. *Arch Dis Child* 1978; 53:861-7.

4. Kiepiela P, Coovadia HM, Coward P. T helper cell defect related to severity in measles. *Scand J Infect Dis* 1987; 19:185-92.
5. Argudeas AG, Deveikis AA, Marks M. Measles. *Am J Inf Com* 1991; 19:290-8.
6. Hussey G, Klein M. A randomized, controlled trial of vitamin A in children with severe measles. *N Engl J Med* 1990; 232:160-4.
7. Coutsooudis A, Broughton M, Coovadia H. Vitamin A supplementation reduces measles morbidity in young African children: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:890-5.
8. Markowitz L, Nzilambi N, Driskell W, Sension M, Rovira N, Ryder R. Vitamin A levels and mortality among hospitalized measles patients. Kinshasa, Zaire. *J Trop Med* 1989; 35:109-12.
9. Frieden TR, Sowell A, Henning K, Huff D, Gunn R. Vitamin A levels and severity of measles. *AJDJ* 1992; 146:182-6.
10. Arrieta AC, Zaleska M, Stutman H, Marks MI. Vitamin A levels in children with measles in Long Beach, California. *J Pediatr* 1992; 121:75-8.
11. Klein M, Hussey GD. Vitamin A reduces morbidity and mortality in measles. *SAMJ* 1990; 78:56-7.
12. Campos F, Flores H, Underwood B. Effects of an infection on vitamin A status of children as measures by the relative dose response (RDR). *Am J Clin Nutr* 1987; 46:91-4.
13. Sommer A, Katz J, Tarwotjo I. Increased risk of respiratory disease and diarrhea in children with preexisting mild vitamin A deficiency. *Am J Clin Nutr* 1984; 40:1090-95.
14. Milton R, Reddy V, Noidu AN. Mild vitamin A deficiency and childhood morbidity. An Indian experience. *Am J Clin Nutr* 1987;46:827-9.
15. Nauss KM, Mark DA, Suskind RM. The effect of vitamin A deficiency on the in vitro cellular immune response of rats. *J Nutr* 1979; 109:1815-1923.
16. Krishnan S, Bhuyan UN, Talwar GP, Ramalingaswami V. Effect of vitamin A and protein-calorie undernutrition on immune responses. *Immunology* 1974; 27:383-92.
17. Jurin M, Tannock IF. Influence of vitamin A on immunological response. *Immunology* 1972; 23:283-7.
18. Coutsooudis A, Kiepiela P, Coovadia HM, Broughton M. 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.
19. Kjolhede C, Gadomski A. Measles and low serum vitamin A values. *J Pediatr* 1993; 122:499-500.