



Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşısı ve Otizm*

*Hviid A, Hansen JV, Frisch M, Melbye M. Measles, Mumps, Rubella Vaccination and Autism: A Nationwide Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2019 Mar 5.

Zühal Ümit¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Gözlemsel çalışmalarda kızamık, kızamıkçık, kabakulak (KKK) aşılama sonrasında otizm için risk artışı tespit edilmemiş olsa da; KKK aşısı ve otizm arasında bağlantı olduğu hipotezi 1998 yılında *Lancet* dergisinde yayınlanıp daha sonra geri çekilmiştir (1). 2014 yılında yapılan bir meta-analizde, çocukluk çağı aşılarına ilişkin beş kohort çalışma ve beş olgu kontrol çalışmayı içeren 10 gözlemsel çalışma değerlendirilmiştir (2). Bunlardan özellikle KKK aşısı ve otizmle ilgili olan iki kohort çalışması ve dört olgu kontrol çalışması olup hiçbirinde KKK aşısı ve otizm arasında ilişki bulunmamıştır.

2019 Mart ayında *Annals of Internal Medicine*'de yayınlanan bu makalede Danimarka'da çok sayıda çocuk uzun süreli takip edilmiştir. Çevresel ve ailesel otizm risk faktörlerine göre tanımlanmış alt gruplarda KKK aşılama sonrasında otizm riski değerlendirilmiştir.

Danimarkalı annelerin 1 Ocak 1999-31 Aralık 2010 tarihleri arasında doğan tüm çocuklarında ülke çapında bir kohort çalışması yapılmıştır. Danimarka çocukluk dönemi aşılama programı gönüllü ve ücretsizdir. İlk doz KKK aşısı 15. ayda (KKK1), ikinci doz (KKK2) 12 yaşında veya 2008 yılından itibaren dört yaşında uygulanmaktadır.

Çalışma döneminde otizm spektrum bozukluğu tanıları ile ilgili bilgiler Danimarka Psikiyatri Merkezi Kayıt Defteri'nden alınmıştır (3). Otizm risk faktörleri olarak anne yaşı, baba yaşı, hamilelik döneminde sigara içimi, doğum şekli, erken doğum, Apgar skoru, düşük doğum ağırlığı ve baş çevresi değerlendirilmiştir (4). Bu değerlendirme sonucunda her çocuk için hastalık risk skoru belirlenmiştir ("otizm riski" olarak adlandırılmıştır) (5).

Çalışmanın temel amacı, KKK aşısının çocuklarda, alt gruplarda ve aşı sonrası zaman dilimlerinde otizm riskini artırıp artırmadığını değerlendirmektir. Alt gruplar, kardeş otizm öyküsü ("genetik duyarlılık"), cinsiyet, doğum tarihi, yaşamın ilk yılındaki aşılama durumuna göre ve çevresel risk faktörlerini içeren hastalık risk modeline göre belirlenmiştir. İstatistiksel analizler SAS, sürüm 9.4 kullanılarak yapılmıştır.

Çalışmada 1 Ocak 1999-31 Aralık 2010 tarihleri arasında Danimarkalı annelerden doğan 663.236 çocuk tespit edilmiştir. Çalışmadan toplam 5775 çocuk çıkarılmıştır. İzlem sırasında 6517 çocuğa otizm tanısı konulmuştur (insidans 129.7/100.000 kişi-yıl). Çalışmada ortalama yaş 8.64 ± 3.48 yaştır. Otizm tanı konulma yaşı ortalama 7.22 ± 2.86 yaştır.

Kızamık, kızamıkçık, kabakulak-1 aşısı %95.19 çocukta uygulanmıştır. Ortanca yaş 1.34 yaştır (IQR, 0.24 yaş). Cinsiyet, doğum tarihi, otizm risk skoru veya kardeşlerde otizm geçmişine göre aşı uygulanmasında önemli bir farklılık saptanmamıştır. KKK aşısı erken çocukluk döneminde aşılanmış olan çocuklarda daha yaygın uygulanmıştır.

Otizm için en önemli risk faktörleri yaşlı veya bilinmeyen bir baba, yaşlı bir anne, düşük Apgar skoru, düşük doğum ağırlığı, erken doğum, baş çevresi büyüklüğü, yardımcı doğum ve gebelikte sigara içilmesidir.

KKK ile aşılanmış ve aşılanmamış çocuklar cinsiyet, doğum tarihi, yapılan diğer çocukluk dönemi aşıları, otizm risk skoru veya kardeşlerde otizm öyküsü ile karakterize alt gruplarda karşılaştırılmıştır. KKK aşılması ile kızlarda [aHR, 0.79 (%95

Yazışma Adresi / Correspondence Address

Zühal Ümit

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,
İzmir-Türkiye

E-mail: zuhalumit7@gmail.com

Geliş Tarihi: 22.05.2019

Kabul Tarihi: 23.05.2019

CI 0.64-0.97]) ve 1999-2001 doğumlularda [aHR, 0.84 (%95 CI 0.73-0.96)] otizm riskinin azaldığı gösterilmiştir. KKK aşılmasının diğer erken çocukluk dönemi aşıları ile birlikte uygulanması ile otizm için yüksek riskli olan veya otistik kardeşlere sahip olan çocuklarda otizm riskinin artmadığı gösterilmiştir.

Otizm için yüksek risk faktörleri erkek çocuk olmak [HR, 4.02 (%95 CI 3.78-4.28)], geç dönemli bir tarihte doğmak [2008-2010; HR, 1.34 (%95 CI 1.18-1.52)], erken çocukluk dönemi aşılarının yapılmamış olması [HR, 1.17 (%95 CI 0.98-1.38)] ve çalışma başlangıcında otizmlili kardeşe sahip olmak [HR, 7.32 (%95 CI 5.29 -10.12)] olarak gösterilmiştir.

KKK aşılamasından sonraki birer yıllık dönemlerde otizm riski değerlendirilmiştir; KKK aşılamasından sonra süre geçtikçe otizm riskinin artmadığı gösterilmiştir.

Çalışma 6517 olguyu kapsayan, bugüne kadarki en büyük tek merkezli çalışma olup konu hakkındaki bilgilerimizi önemli ölçüde arttıran bir çalışmadır. Çalışmanın bir kısıtlılığı, otizm semptomlarının başlangıç zamanı yerine otizm tanısı alınan zamanın kullanılmış olmasıdır.

Sonuç olarak, bu çalışma KKK aşılmasının otizm riskini arttırmadığını, duyarlı çocuklarda otizmi tetiklemediğini ve aşılama sonrası belirli dönemlerde otizm olgularının artmadığını göstermektedir.

Kaynaklar

1. Wakefield A, Murch S, Anthony A, Linnell J, Casson D, Malik M, et al. *RETRACTED: Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, nonspecific colitis, and pervasive developmental disorder in children. Lancet* 1998;351:637-41.
2. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. *Vaccines are not associated with autism: An evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. Vaccine* 2014;32:3623-9.
3. Mors O, Perto GP, Mortensen PB. *The Danish Psychiatric Central Research Register. Scand J Public Health* 2011;39(7 Suppl):S54-7.
4. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. *Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. Mol Autism* 2017;8:13.
5. Tadrous M, Gagne JJ, Sturmer T, Cadarette SM. *Disease risk score as a confounder summary method: systematic review and recommendations. Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:122-9.