

54778

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

ERZURUM YÖRESİNDE DEĞİŞİK YAŞ GRUPLARINDA
BOĞMACA ANTİKOR DÜZEYLERİNİN ELİSA YÖNTEMİYLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gönül Aslan

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Mete BABACAN

Doktora Tezi
Erzurum-1996

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
SUMMARY	II
ÖZET	III
I. GİRİŞ ve AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
A. Tarihçe	3
B. Bordetella takımı genel özellikleri	5
1. B. pertussisin yapısı ve genel özellikleri	5
2. Antijen yapıları ve toksinleri	6
a. Aglutinojenler	7
b. Filamentoz Hemaglutinasyon (FHA)	7
c. Lenfositosis Promoting Faktör (LPF)	8
d. Adenilat Siklaz	9
e. Isıya Duyarlı Toksin (HLT)	9
f. Lipopolisakkarid(LPS)	9
g. Trakeal Sitotoksin(TCT)	9
h. Polimorfonükleer Lokosit İnhibe Edici Faktör (PIF)	10
i. 69 K Antijeni	10
3. Boğmaca Hastalığı	10
a. Epidemiyoloji	10
b. Patogenez ve Patoloji	11
c. Klinik Belirti ve Bulgular	12
d. Tanı	14
e. Ayırıcı Tanı	16
f. Komplikasyonlar	16
g. Tedavi	17
h. Prognoz	17

C. Boğmaca Hastalığında Bağışıklık ve Korunma	18
1. Boğmaca Hastalığında Bağışıklık	18
2. Boğmaca Aşıları	18
a. Hücresel Boğmaca Aşısı	19
b. Hücresel Olmayan Boğmaca Aşısı	21
c. Aşıya Ait Yan Etkiler	25
III. MATERYAL ve METOD	27
A. Materyal	27
B. Metod	28
1. Testin Prensibi	29
2. Kit İçeriği	29
3. Reaktiflerin Hazırlanması	30
4. Testin Uygulanışı	30
5. Sonuçların Değerlendirilmesi	31
IV. BULGULAR	32
V. TARTIŞMA	41
VI. KAYNAKLAR	50
VII. EKLER	56
Ek-1 Anket Formu Örneği	56
Ek-2 Türkiye’de Yıllara Göre Boğmaca Vaka ve Ölümleri	57
Ek-3 Türkiye’de Uygulanan Koruyucu Aşılar	58
Ek-4 1990-1994 Yıllarında Beklenen Bebek Nüfusuna Göre Aşı Uygulamaları	59

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim sırasında, olağanüstü titizlik ve özverili yardımlarından dolayı, sayın hocam, **Prof. Dr. Mete BABACAN**'a, eğitimimdeki değerli katkılarından dolayı, sayın **Prof. Dr. Erdal TUNCER**'e, sayın **Prof. Dr. Ahmet AYYILDIZ**'a, sayın **Doç. Dr. Selahattin ÇELEBİ**'ye, çalışma ortamıma ve tez çalışmalarıma katkılarından dolayı, sevgili eşim **Yrd. Doç.Dr. Bahadır ASLAN**'a ve birlikte çalıştığım tüm arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gönül ASLAN

SUMMARY

Evaluation Of The Bordotella Pertussis Antibody Measured by ELISA in Different Age Groups in Erzurum

In this study, we measured the Bordotella pertussis antibody level in the blood of a group of 172 persons, in the ages of 1 to 56 years by using enzyme linked immonosorbant assay (ELISA) method.

We found that the 53 persons (%30,8) did not have antibody level necessary for prevention of the illness; 69 persons had low-positive antibody level and 50 persons (% 29,1) had high-positive antibody level.

It has been found that immunity increased by regular vaccination. We found that only 3 persons (%2,7) of 108 persons have antibody level enough to prevent illness. It has been found that the 7 persons (%87,5) of 8 persons who had no vaccination did not have antibody level enough to prevent illness and the other 1 person (%12,5) had high positive antibody level.

ÖZET

Bu çalışmada, yaşları 1 ile 56 yaş arasında değişen 172 kişinin kanlarında bulunan, Bordetella pertussis antikor düzeylerini, Enzym Linked Immunosorbent Assay (ELİSA) yöntemiyle araştırıldı.

Olguların, 53 (%30.8)' ünde koruyucu miktar altında, 69 olguda (%40.1) düşük pozitif, 50 olguda da (%29.1) yüksek pozitif antikor düzeyleri tesbit edildi.

Düzenli aşılama ile korunmanın arttığı tesbit edildi. Primer aşısı tam yapılmış, 108 olgunun, sadece üçünde (%2.7) koruyucu miktarın altında antikor düzeyi bulunurken, aşısız 8 olgunun 7(%87,5)'sinde, koruyucu miktarın altında 1(%12,5) 'inde de yüksek pozitif antikor düzeyi tesbit edildi.

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Tarih boyunca insanoğlunun karşısına çıkan en önemli sorunlardan biri, doğal afet kadar yıkıcı olan bulaşıcı enfeksiyon hastalıkları olmuştur.

Bu tip hastalık salgınları medeniyetlerin gelişmesini engellemekle kalmamış, zaman zaman tamamen yok olmalarına da sebep olmuştur. İmparatorluklar çökmüş, savaşlar kaybedilmiş ve büyük sosyal çalkantıların yaşanmasına sebep olmuştur¹.

Tedaviye yönelik çok parlak gelişmeler; bu enfeksiyon hastalıklarının yıkıcılığını azaltmış olmakla birlikte, üstesinden gelmekte tam başarı sağlayamamıştır. Özellikle tedavideki güçlükler ve başarısızlıklar bilimadamlarını koruyuculuğu arttırmak için çareler aramaya itmiştir.

Bu araştırmalar sonucunda birçok enfeksiyon hastalığının önlenmesi için etkin ve güvenilir aşılar geliştirilmiştir. Bu aşıların, düzenli ve yaygın kullanımı ile pekçok enfeksiyon hastalığının, mortalite ve morbiditesinin, büyük ölçüde azaltılabilmeleri sağlanabilmiştir.

Gelişmekte olan ülke toplumlarında yeterli ve düzenli aşılama programlarının uygulanamaması nedeniyle bu konuda, hala önemli sorunlar yaşanmakta ve zaman zaman boyutları çok büyüyebilmektedir.

Bu tür enfeksiyon hastalıklarından biri de boğmacadır. Dünyada her yıl 51 milyon çocuğun boğmacaya yakalandığı ve bunlardan 600 bininin hayatını kaybettiği Dünya Sağlık Örgütü'nce bildirilmektedir². Bir yaş altı çocuklarda mortalite oranı sosyoekonomik seviyeye bağlı olarak 1/10.000 ile 2-3/10.000 arasında değişebilmektedir. Halen daha kızamıktan sonra en çok ihbar edilen hastalık olan boğmaca, 0-5 yaş grubunda kızamıktan sonra ikinci, 0-1 yaş grubunda ise birinci derecede ölüm nedeni olabilmektedir².

Boğmaca tedavisinde antimikrobiklerin çok yararlı olmayışı, aşı ile korunmanın önemini arttırmıştır. Boğmacaya karşı aşı, ilk defa 1922 yılında

denenmiş, 1924 yılında da uygulamaya girmiştir³. Hücresel boğmaca aşısı uygulamaları tüm dünyada oldukça başarılı olmuş ve hastalığın insidansı ve mortalitesi büyük ölçüde düşürülmüştür. Bununla beraber aşı komplikasyonları ile ilgili büyük çaplı spekülasyonlar olmuş ve bir dönemde aşının faydalarına şüphe ile bakılmaya başlanmıştır.

Bu nedenle, Japonya, İsveç, İngiltere gibi bazı ülkelerde, bir ara, aşı uygulaması durdurulmuş veya çok azaltılmıştır. Ancak bu davranış sonrası, boğmaca vakalarının arttığı gözlenmiş ve aşı uygulamasının vazgeçilmez olduğu ortaya çıkmıştır⁴⁻⁸

Günümüzde, tüm dünyada, aşılama programları zorunlu olarak çok yaygın biçimde kullanılmaktadır. Türkiye 11 Eylül 1985'de UNICEF ve WHO işbirliği ile, kitlesel aşılama programına başlamış ve toplumun büyük bir kesimi aşıyla korunabilir hastalıklara karşı bağışıklamaya çalışılmıştır. Aşılama sonrası koruyucu antikor seviyelerinin belirlenmesi, boğmaca hastalığı riskinin değerlendirilmesi açısından, son derece önemli olmasına karşın, ülkemizde bununla ilgili bir çalışmaya ratlanmamıştır.

Bu eksikliği gidermek için, çok duyarlı yöntemlerden biri olan, ELISA yöntemi ile, bu araştırmayı yapmayı planladık. Araştırmamızın amacı şunlardır; (1)Bölgemizdeki popülasyonun boğmacaya karşı antikor düzeylerini belirlemek. (2)Çocuklarda aşılama oranlarını ve koruyuculuk süresini ortaya koyabilmek. (3)Erişkinde antikor seviyelerinin, koruyucu düzeyde olup olmadığını tesbit etmek. (4)Ülkemizde halen kullanılmakta olan klasik hücresel boğmaca aşısının antikor oluşturabilme kapasitesini değerlendirebilmek. (5)Gelecekteki önleyici programların yol gösterici olması bakımından son aşı kampanyası ile sağlanan boğmaca karşı bağışıklık durumunun bölgemiz için sonuçlarını değerlendirmek .özetlenebilir.

II. GENEL BİLGİLER

A- Tarihçe

Bir enfeksiyon hastalığını geçirenlerin aynı hastalıkla yeniden karşılaştıklarında hastalanmadıkları veya hastalığı hafif geçirdikleri, eski tarihlerde insanların dikkatini çekmiştir. Bu alanda yoğunlaşan çalışmalar, evvelce bu hastalığı geçirenlerin "immunité" kazandığını ortaya koymuştur. Immunité sözcüğü, bugün enfeksiyona karşı bağışıklık anlamında kullanılmaktadır.

İmmunolojide aşı çalışmaları, bilimsel temelde, çiçek aşısı ile başlamıştır. 10. Asra dayanan bir geçmişte, Orta Asya'da Atalarımız ve Çinliler tarafından çiçek hastalığında oluşan deri lezyon kabuklarının iyice kurutulmuş şekillerinin sağlamlara bulaştırılması usulü başlatılmıştı. Çinliler bu tozları enfiye şeklinde burun mukozası yoluyla sağlamlara bulaştırmakta idi. Atalarımız ise deri yoluyla bulaşmayı sağlıyorlardı. Hatta bu usul atalarımızda gelenekselleşmiş şenlikler halinde ve her yılın güllerin açılma mevsiminde, kurutulmuş kabuk tozlarının, gül dikenleriyle çizilen deriye, inokulasyonu şekline dönüşmüştü. Osmanlı İmparatorluğu döneminde de devam eden bu merasimlere ilişkin bilgileri, o zamanki İngiltere elçisinin eşi olan Lady Mary Wortley Montagu, mektupla ülkesine bildirmiştir. Bunun üzerine Kral I.George'un çiçek hastalığına yakalanmış kişilerin püstüllerinden alınan sıvıyı hapishanede bulunan altı mahkuma, serbest bırakılmaları karşılığında, uygulaması ve daha sonra kendi torunlarını da aşılatmasıyla, bu konuda, ilk uygulama başlatılmıştı denebilir.⁹

Bu uygulama sonucu birçok kişinin ölmesi üzerine, daha zararsız bir yöntem araştırılmaya başlanmıştır. Benjamin Jesty adlı bir çiftçinin, inek çiçeği püstülü sıvısının inek sağarken karısının eline bulaşması sonucu, karısının hastalığa yakalanmadığını bildirmesi, bir tıp öğrencisi olan Edward Jenner'in (1749-1823) dikkatini çekmiştir. Jener'in inek çiçeği püstülü kabuklarının inokulasyonu yollarına insanların bu hastalığa karşı korunabildiklerine ilişkin raporu (1798), modern bağışıklık bilimi ile ilgili ilk yazılı belge olmuştur.^{10,11}

Bu tarihten sonra immunolojide önemli bir gelişme olmamış ancak, Pasteur (1822-1895) ve R.Koch (1843-1910) ile başlayan mikrobiyolojinin altın çağı ile birlikte bu alanda yeni buluşlar birbirini izlemiştir.

Yeni mikroorganizmleri üretmekle uğraşırken, tavuk kolera mikroorganizmalarına ait eskimiş kültürlerin üzerine eğilen Pasteur, eskimiş kültürlerdeki tavuk kolerası mikroorganizmleri bulaştırılan tavukların, yeni kültürlerin inokulasyonu ile hasta olmadıklarını, bu mikroorganizmlere dirençli olduklarını hayretle gözlemiştir. Bu gözlemlerini daha bilinçli bir şekilde geliştiren Pasteur, bu işlemde kullandığı malzemeye "vaccine" ismini vermiştir. 1881 yılında da canlı, ölü (inaktif) ve attenuue (yavaşlatılmış, virulans azaltılmış) aşıları tanımlamıştır.⁹

Aynı yıllarda (1880-1890) infeksiyon hastalıklarının bakteriyolojik etkenleri üzerinde çalışan R.Koch, tüberküloz basillerini bularak, bu hastalığa karşı aşı hazırlama çabasıyla, bu gün hücresel tip bağışıklık, Hücresel tip (gecikmiş tip) aşırı duyarlılık (Delayed type hypersensitivity) olarak bilinen bağışıklığı gözlemlemiştir.

Tıpta hızlı ilerlemenin öncülerinden, Elie Metchnikof (1845-1916), bağışıklıkta fagositozun rolüne değinip, hücresel tip bağışıklık kuralları üzerinde durmuştur.

Pierre Paul Emile Roux (1853-1933) ve Alexandre John Emile Yersin (1863-1943) difteri etkeni, C. Diphtheriae'nin ekzotoksin ürettiğini ve bu toksinin hayvanlara verilmesiyle oluşan nötralizan maddelerin (antitoksin) spesifik olduğunu bulmalarından sonra, Emil Adolf van Behring (1854-1917) ve Shibasaburo Kitasato tarafından aynı durum tetanus antitoksini içinde gerçekleştirilmiştir.

Bu arada 1922 yılında boğmacaya karşı aşı denemesi yapılmış 1923'de Ramon ve Gleny, birbirlerinden ayrı olarak, tetanus toksinleri formol ile inaktive edip, tetanus aşısını bulmuşlardır. Bunları izleyen yıllarda hızlı bir ilerlemeyle kilometre taşları aşılmış ve bugünkü immunolojik bilgilerimiz ve aşılama programları ortaya çıkmıştır.⁹

B-Bordotella Takımı Genel Özellikleri

Bordotellalar; aerob, gram (–) küçük basiller olup, . Büyüklükleri 0.8-1,5 µm boy ve 0.6-0.8 µm eninde, küçük, uçları yuvarlak, kenarları şişkin ve koklara yakın görünümde olduklarından, kokobasil de denilen gram (-) mikroorganizmlerdir. Bordetella takımında şimdilik, dört tür bulunduğu kabul edilmektedir. Bunlar pertussis, parapertussis, broncoseptica ve avium,

B.pertuşis ve B.paraper tussis sıklıkla insanlarda hastalık nedeni olurken, B.bronkoseptika genelde çeşitli hayvanlarda solunum yolu infeksiyonlarına yol açmakta iken nadiren de yatalak hastalarda fırsatçı bir etken olarak boğmaca benzeri durum yaratabilmektedir. Eskiden bir alcaligenes türü olarak bilinen B.avium'u ise kanatlılarda, özellikle hindilerde, soğuk algınlığı etkeni olmaktadır.¹²

Bütün bordotella türlerinin DNA larında guanosine/cytosine oranı yüksek olup bu oran yüzde 66-70 mol dur.

Konumuz boğmaca olduğu için boğmaca etkeni olan B.pertussis hakkında biraz daha fazla genel bilgi verme gereksinimi duyulmuştur.

1. Bordotella Pertussis'in Yapısı ve Genel Özellikleri

İlk olarak, 1906 yılında Bordet ve Gengeu tarafından boğmacalı çocukların balgamından izole edilen B.pertussis, küçük 0.2-0,5 µm en ve 0,5-1,0 µm boyunda ovoit, hareketsiz, sporsuz bir kokobasildir. Genelde tek tek bazen uç uca, ikişer ikişer görünürler. Balgamda başlangıçta tek veya çift olarak hücre dışında görülen bakteriler, hastalık ilerledikçe lökositlerin iç ve dışında kümecikler halinde bulunurlar. Yeni izole edilen ve S kolonilerindeki bakterilerde ince bir kapsül bulunmaktadır. Bakteriyolojik boyalarla kolay boyanırlar ve gram olumsuz olup kutupsal boyanma eğilimindedirler. Özel boyama yöntemleriyle yüzeysel fimbrialarının varlığı saptanmıştır¹².

Zorunlu aerob, karbonhidratları kullanmayan ve ara türler arasında DNA homolojisi gösteren, çok zor üreyen bir bakteridir. B.pertussis, Bordet-Gengou (BG) agar veya Regan - Lowe (RL) agar besiyerlerinde küçük inci damlası şeklinde koloniler oluşturur. Infüzyon agar ve normal kanlı agarda ise üreyemez.

B.pertussis'in üremesi: yağ asitleri, metal iyonları, sülfidler ve peroksitler gibi üreme ortamı bileşenleri tarafından inhibe olabilir. Bu nedenle, primer izolasyonlar için bu bileşenlerin inhibitörlerine gereksinim duyulmaktadır.

Özellikle yüzde 15 veya daha fazla kan, aktif kömür, nişasta, serum albumini, siklodekstrinler veya iyon değiştiriciler izolasyon ortamına eklenebilir¹³.

B.pertussis, dayanıksız bir bakteri olup, ısı, kuruluk ve dezenfektanlar karşısında çabuk inaktive olur.

Besiyerinde üretilmekte olan B.pertussis bakterilerinin varyasyona uğrayarak, değişiklikler gösterdikleri görülmektedir. Bunlara; I,II,III ve IV fazları denir. Faz I'deki şekiller bakterilerin özel koloni ve diğer özelliklerini gösterirler. Faz IV'deki bakteriler ise; spontan yozlaşmanın son basamağını oluştururlar. Bunlar adi besiyerinde ürerler, virulanlarını kaybetmiş, ayrıca toksik, hemaglutinasyon, aglutinasyon özelliklerini yitirmişlerdir. Faz II ve III'deki bakteriler, ara şekillerdir.¹²

2- Antijen Yapıları ve Toksinleri

B.pertussis'in çok sayıda antijenleri, toksinleri veya toksin benzeri komponentleri vardır. Bunların, patogenezis ve konakçının bağışık yanıtında önemli rolleri vardır.

Bu komponentler; (a) Aglutinojenler, (b) Filamentoz hemoglutinin (FHA) (c) Lenfosit artırıcı Faktör =Lymphocytosis-promoting factor (LPF) (d) Adenilat siklaz, (e) Isıya duyarlı toksin = Heat Labil Toxin (HLT)

(f) Lipopolisakkarid (LPS), (g) Trakeal sitotoksin (TLT), (h) Polimorfonükleer Lökosit-Inhibe edici faktör (PIF), (i) 69 K antijeni olarak sıralanabilir.¹⁷

a- Aglutinojenler

Bağışık serumlarla karşılaştığında bakterilerin aglutinasyonuna yol açan ve K antijenleri diye adlandırılan 14 antijenik protein tesbit edilmiş olup bunlardan 6 sınıfın B.pertusise özgül olduğu anlaşılmıştır. Aglutinojen 1 lipopolisakkarit yapısında olup, tüm suşlarda bulunur ve tür içinde diagnostiktir. Aglutinojen 2,3,4,5 ve 6 suşlara göre değişiklik gösterir. Yeni izole edilen suşlar genellikle 1,2,3 1,2 veya 1,3 aglutinojenleri içeren üç serotipten birine aittir. Ayrıca son yıllarda üç serotipde de aglutinojen 7 bulunmuştur. B.pertussis'in koruyucu antijenlerinden olan aglutinojenleri, kültür pasajları veya beklemekle oluşan spontan genotipik değişiklikler sonucu seyrek de olsa ortadan kalkabilir.¹⁴⁻¹⁷

Aglutinojen 2' nin bakteriyal fimbria (pili)' ya ait olduğu ve bakterinin epitel hücrelerine tutunup noninvaziv kolonize olmasına yardım ederek patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir.¹⁸

b. Filamentöz Hemaglutinin (FHA)

Önceden fimbrial orjinli olarak düşünüldüğünden Fimbrial Hemaglutinin ismi verilmiş daha sonraları Fimbrial kökenli olmadığı gösterilerek Filamentöz hemaglutinin olarak tanımlanmıştır.^{18,19}

Bu hemaglutinin, bakteriler tarafından üredikleri kültür ortamına salınır. Bu nedenle, bu kültür süzüntüleri insan dahil, çeşitli hayvan eritrositlerini aglutine etme özelliğine sahiptir.

FHA; 2x40-100 nm boyutlarında ve 126-133000 molekül ağırlığında filamentöz bir yapıya sahiptir. Yüksek hemaglutinasyon aktivitesine sahip ve papain ile kolestrola duyarlı olan bu proteinin, Lenfositosis promoting faktör (LPF) molekülünden ayrı bir komponent olduğu 1972'de Sato ve Arai tarafından²⁰ gösterilmiştir.

Toksik etkili olmayan, patogenezde epitel hücrelere yapışmada rol oynadığı sanılan FHA molekülünün, bağışıklamada önemli olabileceği düşünülmekte ve yeni aşı modellerinde kullanılmaktadır. Hayvan denemelerinde LPF ile birlikte koruyucu etki sağladığı gösterilmiştir. Daha sonra aşıda bulunması gereken miktarların saptanması çalışmaları yapılmış ve DNA rekombinant teknolojisiyle üretimi son zamanda önem kazanmıştır^{20,21}.

C. Lenfositöz Promoting Faktör (LPF)

B.pertussis tarafından yapılan başlıca ekzotoksindir. Bu toksin; pankreas aktive eden protein (Islandsactivating protein=IAP), Histamine duyarlaştırıcı faktör = histamin sensitizing factor (HSF), pertussigen ve pertussis toxin (PT) gibi isimlerle de anılmaktadır.²¹⁻²⁴

LPF'nin insan ve hayvanda insülin salınımını arttırdığı tesbit edilmiştir. İnsanlarda gösterilmemekle beraber hayvanlarda ciddi hipoglisemiye neden olduğu bilinmektedir. LPF'nin 6 nm çapında, sferik bir molekül olan bu ekzotoksinin beş alt birimden oluşmuş hekzamerik bir protein olduğu bildirilmektedir. LPF esas etkisini solunum yolu siliyasına mikroorganizmaların tutunmasını sağlayarak, mukozal hasar yaparak göstermektedir. Hücre sel boğmaca aşılarının potensinin standart ölçümünde immunojenik ve major faktör olarak kullanılmaktadır. Enfeksiyon veya immünizasyon sonrası LPF'ye antikor oluşmakta, boğmacaya karşı klinik immünitede bu antikorların rol aldığı düşünülmektedir.¹⁷

B.pertussis hücrelerinin hayvanlara enjeksiyonunu takiben şu reaksiyonlar tanımlanmıştır.²⁵⁻²⁷

- I. Histamin ve serotonine karşı duyarlılığın artışı,
- II. Aktif veya pasif anafilaksi
- III. Deneysel allerjik ensefalomyelit
- IIII. Homositotropik antikorların yapımı ve lenfositozis.

d. Adenilat Siklaz

B.pertussis'de yer alan iki protein, ökaryotik hücrelerde CAMP yapımını bozar.

I. LPF kolera toksinine benzer bir yolla hücrelerin adenilat siklaz enzimini aktive ederek, CAMP yapımını artırır.

II. Kendi yaptığı adenilat siklaz enzimi ortamın CAMP yapımını artırır. B.pertussis tarafından yapılan ve hücre dışına salınan bu adenilat siklaz enzimi 70 bin molekül ağırlığında, monomerik bir proteindir.²⁸

e. Isıya Duyarlı Toksin (HLT)

Dermonekrotik toksin veya letal toksin ismiyle de anılan bu toksin, 56°C'de 10-15 dakikada inaktive olur. Fareler için kuvvetli öldürücü etkili olan HLT, hücre içinde lokalizedir ve aktif olarak üreyen hücrelerden dışarı salınmaz. Tam saflaştırılamadığından, fiziksel özellikleri iyi bilinmemektedir. Enfeksiyon sırasında ve sonrasında konakçıda çeşitli dokularda zararlanmaya neden olabilir²⁹.

f. Lipopolisakkarid (LPS)

B.pertussis'in endotoksini olup, antijeniktir. Tam hücre boğmaca aşısının bazı komplikasyonlarından sorumludur. Önemli koruyucu antijen özelliği olmadığından, aşıdaki LPS içeriğinin, mümkün olduğunca azaltılmasına çalışılmaktadır.

g. Trakeal Sitotoksin (TCT)

B.pertussis'in sıvı kültür süpernatantından izole edilmiş küçük bir glikoproteindir. TCT, hamster trakea epitel hücreleri tek tabaka kültürlerinde doza-bağılı DNA sentezi inhibisyonuna neden olur. Hamster trakea organ kültürlerinde, siliostazis ve hücrelerin nekrozuna neden olan bu toksinin yapısında, diaminopimelik asit ve muramik asit bulunması, hücre duvarından orjin aldığı fikrini kuvvetlendirmektedir¹⁸.

h. Polimorfonükleer Lökosit İnhibe Edici Faktör (PIF)

Polimorfonükleer lökositlerin inhibitörü olan ve dış membranda lokalize olduğu sanılan bu faktörün, virulansda önemli olduğu ileri sürülmektedir. Bu faktör kısmen saflaştırılabilmektedir³⁰.

I. 69 K Antijeni

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda koruyucu antijen olarak potansiyel rol oynadığı düşünülen 69 K adı verilen dış membran proteini tesbit edilmiştir. Bu isim molekül ağırlığına bağlı verilmiştir. Bu proteinin Aglutinojen 1 ile yakın ilişkisi olduğu sanılmaktadır. Geçirilmiş enfeksiyon veya hücrel boğmaca aşısıyla bağışıklamadan sonra serumda antikorların bulunması nedeniyle boğmacaya karşı bağışıklamada önemli olduğu düşünülmektedir.¹⁷

3. Boğmaca Hastalığı

a. Epidemiyoloji

Boğmaca iklim ve ırk gözetmeden, dünyanın her yerinde yaygın ve hemen her zaman çocuklar arasında endemik olarak bulunan bir hastalıktır. Kırsal kesimde olsun şehirlerde olsun yılın her mevsiminde görülebilmekte 4-6 yılda bir de majör epidemiler yapmaktadır.

WHO ya göre dünyada yılda 60 milyon kişi boğmacaya yakalanmakta ve bunların 600.000'i ölmektedir.

Hastalık diğer üst solunum yolu enfeksiyonları gibi öksürük damlacıkları ve balgam ile bulaşmaktadır. Öksürük damlacıklarının sağlam kimseler tarafından solunması, bulaşmış mendil, havlu ve kirli ellerle temas, enfeksiyonun duyarlı konakçıya taşınmasına rol oynamaktadır. Boğmaca, her yaşta görülebilmektedir ancak, vakaların büyük çoğunluğunu 5 yaşından küçük çocuklar oluşturmaktadır. 1 yaşından küçüklerde mortalite daha fazla görülmektedir. Hastalık, kız çocuklarında, zayıf kişilerde daha sık gözlenmekte ve daha ağır seyretmektedir.^{7,8}

Boğmaca, nezle döneminin başlangıcından itibaren 4-6 hafta süre ile bulaşıcılığını sürdürür ve bu süre tamamlanıncaya kadar, hasta izole edilmelidir.

b. Patogenez ve Patoloji

Boğmacada patolojik lezyon ön planda bronş ve bronşiyolleri ilgilendirmektedir. Ayrıca trakea, larinks ve nazofarinks mukozasında da lenfosit ve polimorf nüveli hücrelerden zengin iltihabi delğişiklikler tesbit edilmektedir. Trakea ve bronş mukoza epitelinin silleri arasında basil kümeleri bulunur. Boğmaca'nın karakteristik lezyonu bronş epitelinin alt ve orta tabakalarında nekroz ile nötrofil ve makrofaj hücrelerinden zengin bir fokal infiltrasyondur (peribronşit), mukoprülan eksudayla birlikte solunum yolu epitelinde yer yer nekroz bulunmaktadır. Peribronşit intraalveoler akciğer alanlarına yayılarak, interstisyel pnömoni yapabilir. Küçük bronşlarda, mukus tıkaçları bulunur. Bu tıkaçlar amfizem, atelektazi, bazen de bronşektaziye neden olabilmektedir.³

B.pertussis enfeksiyonu, silier solunum yolu epiteline mikroorganizmanın yerleşmesi ile başlar. Organizmada muhtemelen adenilat siklaz aktivitesine bağlı mukus artışına sebep olur. Antibiyotik kullanılmamış boğmaca'ya bağlı ölüm olgularına yapılan otopsilerde akciğer dokusunda çok sayıda mikroorganizmaya rastlanmıştır.

Bazen pertussis pnömoni tiplerinin direkt invazyonla olduğu kabul edilmektedir. Büyük olasılıkla mukus üretimindeki artış hastalardaki öksürüğün primer sebebidir. Fakat pertussis toksininin de rol alabileceği düşünülmektedir.

Stafilococcus aureus, Streptococcus pnömonia, ve alışılmış gram negatif süperenfeksiyonlar, boğmaca komplikasyonu olarak sıkça görülmektedir.

FHA solunum yolu sillerinin yapışmalarına ve de mukosilier paralizi yaparak süperenfeksiyona neden olmaktadır.

B.pertussis enfeksiyonu immün sistemi de bozmaktadır. Invitro lenfosit fonksiyon testleri normal olmasına rağmen hastalarda invivo hücresel immünite azalmaktadır. Ayrıca pertussis toksini monosit fonksiyonlarını da bozmaktadır.

Enfeksiyon, hipoksi, lenfosit birikimi ve intraserebral kanama ile birlikte nörolojik bozukluklara da sebep olabilmektedir.³

c. Klinik Belirti ve Bulgular

Hastalığın ilk klasik tanımı, 17. Yüzyılda (1679) Baillou tarafından yapılmıştır. 1822 de Benjamin Waterhouse Hastalığın alışılmış nezle semptomlarıyla başladığını ve 15 güne kadar devam ettiğini belirtmiştir. 12-14 günde, öksürük nöbetleriyle birlikte hastanın yarım çılgık şeklinde ses çıkardığını, bu semptomların 14 günden fazla sürdüğünde kronikleşebileceğini ve genelde 6 ay içerisinde remüsyona girdiğini ileri sürerek "Tussis Convulsiva veya Whooping-coogh" ismi altında hastalığın üç fazını tanımlamıştır.^{3,7}

Hava yoluyla giren bakteri, 1-3 haftalık inkubasyon döneminden sonra hafif bir soğuk algınlığı ile karıştırılabilen, ilk klinik belirtileri ile ortaya çıkmaktadır.

Boğmaca hastalığı Tablo 1'de hastalığın dönemleri, süreleri ve önemli özellikleri özetlenmiştir.

Tablo:1- Boğmaca Hastalığının Klinik Devreleri ve B.pertussis'in Nazofarenksden İzolasyonu

Dönem	Inkubasyon	Nezle	Paroksizmal	İyileşme
Ort. Süre(Hft.)	1-2	1-2	2-5	5-12
Klinik Tablo	Belirtisiz	Kırıklık Nezle	Spazmodik öksürük ve siyanoz	Nöbet sıklığı ve şiddetinde dereceli düşüş
Kültür	Ø	+++ ++	+ ±	
Akyuvar Sayısı x 1000 Lenfositöz		9 20 30 40	30 20 10 8	8 7 —

İnkubasyon ve nezle döneminde bakteri, solunum yolları silialarında tutunur ve çoğalmaya başlar. Nezle döneminde, B.pertussis nazofarinks kültüründen oldukça kolay izole edilebilir. Başlangıçta; öksürük, tek tek iken, solunum yolları semptomlarının şiddetlenmesiyle artar. Ateş tipik olarak 38,5° C 'tan daha azdır. Hastalık, öksürüğün daha spazmodik bir hal alması ve bir iki hafta içinde nöbet dönemine girmesi ile karakterize olur. Bu dönem yaklaşık olarak, 2-4 hafta sürer. Çocuk çoğu kez nöbetin geleceğini hisseder, ard arda sıralanan 5-10 öksürme birbirini izler. Bu devrede öksürük çok kuvvetlidir ve mukusun nefes borusundan çıkması için çok fazla gayret sarfedilir. Bu esnada çocuğun yüzü kızarır ve gittikçe morarır. Mukusun temizlenmesinden sonra, inspirasyonda akciğere hızla hava girer ve hastada ötme şeklinde bir ses çıkar. Boğmaca öksürüğü denen bu ses, yalnız bu hastalığa özgüdür. Çocuk öksürük sonunda sık sık kusar ve yorgun düşerek uykuya dalar. Nöbet sayısı günde 10-15 olabilir. Bu dönemde, kanda lökosit sayısı 16.000-40.000/mm³ 'e kadar çıkabilir ve formülde lenfositöz hakimiyeti dikkati çeker. Hastalık seyrinde, ağır öksürük nöbetlerine bağlı hipoksi, deride ve konjoktivada hemorajiler, kusma, herniasyon, atelektazi, amfizem, vb.. komplikasyonlar görülebilir. Hastalığın ilerleyen haftalarında, B.pertussis hastaların yüzde 1-2'sinde izole edebilir^{8,28,31,32}.

Birkaç hafta sonra, öksürük ve kusmaların şiddeti azalır ve hasta kademeli olarak sağlığına döner. İyileşme döneminde B.pertussis, hastadan izole edilemez. Bu dönemde paroksizmal dönem semptomları, tekrar görülebilir. İyileşme için, birkaç hafta daha geçmesi gerekir. Şiddetli seyreden bir enfeksiyon hastalığı olan boğmacada hasta sekonder enfeksiyonlara oldukça duyarlıdır.

Hastalık geçirildikten sonra, uzun süren bir bağışıklık kalır. Bağışık çocuklarda tekrarlayabilen hastalık, nezle veya hafif bronşit semptomları şeklinde oldukça hafif seyrederken, erişkin çağda görülebilen tekrarlamalar ağır seyredebilir.¹²

Klinik tablonun ortaya çıkmasına solunum yolunun bakteri ile invazyonu rol oynamaz, bu tablonun haftalarca devam etmesine neden olan, toksik etkidir. En çok korkulan komplikasyonlardan biri olan sekonder enfeksiyonlara hastaların duyarlı hale gelmesi bu toksikasyona ve sonuçta konağın antikor yanıtının zayıflamasına bağlayan otörler vardır.³²

d. Tanı

Spazmodik öksürük dönemine girdikten sonra, boğmacanın klinik tanısı kolaydır. Nöbet anında ard arda sıralanan öksürüklerin arkasından gelen derin ve sesli soluk alma ve öksürüklerin aynı şekilde sürmesi boğmaca için karakteristiktir. Ancak, nezle döneminde boğmacayı, bronşit, soğuk algınlığı, grip ve benzeri hastalıklardan ayırt etmek güçtür. Kesin tanı, bakteriyolojik incelemeyle konur.

i) İnceleme maddesi olarak, nazofarenks salgıları ve öksürük damlacıklarından yararlanılır. Pamuklu silgiçler burun deliği yolu ile ya da ağızdan nazofarenks uzatılır. Bu anda, uyandırılan refleks ile çocuk öksüreceğinden, silgiçe yeterli miktarda inceleme maddesi bulaşmış olur.

ii) Örnek alınan silgiçlerden birisi ile, direkt floresanlı deney için, preparat yapılır, diğeri bekletilmeden hemen antibiyotiksiz ya da doğrudan doğruya 2,5 mg/ml methicillin (veya 40 mg/ml cephalexin) eklenmiş seçici Bordet-Gengou besiyerine sürülerek ekim yapılır. Burada antibiyotiklere duyarlı bakterilerin üremeleri önleneyeğinden, B.pertussis'in üreme olasılığı arttırılmış olur. Silgiçten yapılan preparatların direkt immunofloresans yöntemi ile boyanması sonucunda B.pertussis, hemen ayırt edilebilir.

iii) Öksürük damlacıkları ekimi için seçici Bordet-Gongeu besiyeri plakları, öksürmekte olan bir çocuğun ağzından 10-15 cm uzakta ve açık olarak tutulur. Öksürme anında çıkan bakteriler, plak yüzeyine yapışarak ekilmiş olurlar. Bu şekilde ekim yapabilmek için, besiyerlerin taze ve yüzeylerinin nemli olması gerekir.

Her iki şekilde yapılan ekimler, 37°C'de bekletilirler. Uzun süre bekletilecekse kurumamaları için, plak ekimleri plastik torbalara konulabilir.

B.pertussis ilk ekimlerde yavaş ürediğinden, ilk günlerde başka bakterilere ait koloniler oluşur ve 2-3 gün bazen daha sonra, bunlar arasında küçük, inci ya da civa damlasına benzer boğmaca basili kolonileri ortaya çıkar. Bu kolonilerden ayrılan bakteriler, görünüm karakterleri, özgül serumlarla aglutinasyon verip vermediklerini ya da immunofloresans yöntemlerle boyanıp incelenerek, idantifiye edilirler.¹² Immunofloresans yöntemiyle B.parapertussis ve .bronkoseptika tanısı da konulmaktadır.

Hallender ve arkadaşları^{34,35} tarafından 1991'de yapılan çalışmalarda, direkt kültür yönteminin tanıda yüzde 50'den daha az başarı sağladığı belirtilmiştir. Hastanın kültür öncesinde antibiyotik kullanıyor olması, bakteri izolasyon şansını daha da azaltmaktadır. Nazofarenks sürüntü metodunun özgüllüğü yüksek ama duyarlılığı daha azdır. Hastalığın 3. Haftasında, hasta serumlarında B.pertussis Faz I'e karşı antikorlar meydana gelmeye başlar. Bunlardan yararlanılarak geç olmak üzere, kültür yöntemine alternatif serolojik yöntemler geliştirilmiştir. Serolojik yöntemlerin, duyarlılığı yüksek ama özgüllüğü düşüktür.

Boğmaca tanısında uygun faz I'den elde edilmiş antijenler kullanılarak, kompleman birleşmesi reaksiyonu, aglutinasyon, presipitasyon ve opsonositofajik testler kullanılsa da bu testler güncelliğini kaybetmiş bulunmaktadır.³⁶

İmmünolojik olarak, hemoglutinin antijenleri (FHA) ve Lenfositoz oluşturan Faktor (LPF) antijenine karşı oluşmuş IgG ve daha az duyarlı olarakta IgA antikorlarının, ELİSA ile araştırılması tanıda daha değerli olarak kabul edilmektedir.

Bugün ise; Ploymerase Chain Reaction (PCR.) testi, son derece hızlı, hassas, güvenilir bir yöntem olarak B.pertussis, B.parapertussis ve B.bronkoseptika tanısında önerilen bir laboratuvar yöntemidir³⁴.

e. Ayırıcı Tanı

Spazmodik öksürük yalnız boğmacaya has patognomik bir bulgu değildir. Ayırıcı tanıda değişik etiyolojik faktörlere bağlı trakeobronşit, bronşiyolit ve interstisyel pnömoniler düşünülmelidir. Çocuk akciğer tüberkülozunda, sık olarak görülen lenf bezleri hiperplazisi, bronşlara tazyikle boğmaca nöbetini taklit eden bir öksürüğe yol açabilir. Fibrokistik hastalığı olan çocuk hastalarda, akciğer enfeksiyonu hafif bir boğmaca şeklinde seyredebilir. Yabancı cisim, yeni doğan apnesi de ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır.¹¹

f. Komplikasyonlar

Boğmaca enfeksiyonu, özellikle 3 yaşından küçüklerde tablo 2'de belirtilen geçici veya kalıcı komplikasyonlara yol açabilir.

Öksürük nöbetleri sırasında, hastada zeka geriliği, organik epilepsi gibi sekeller kalabilir. Belirgin kalıcı sekeller yüzde 1 hastada görülmektedir.^{3, 8}

Tablo:2 Boğmacada Görülebilen Komplikasyonlar

Solunum Sist.	Sindirim Sist.	İİSS	Kanamalar	Diğer
Bronkopnomoni	Kusma	Kortikal atrofi	Epistaksis	Herniler
Atalektazi	Rektal prolapsus	Ensefalopati	Hemoptizi	Tetani
Mediastinal anfizem	Dil frenulumunda ülserasyon	Intrakranial kanama	Subkonjoktiva kanama	Otitis media
Primer tüberkülozun yayılması			Peteşiyal kanamalar	
Bronşektazi				
Asfiksi				

g. Tedavi

Antibiyotiklerin, paroksizmal dönemde, kullanılmasının sekonder enfeksiyonlara karşı, koruyucu etki bakımından yarar sağlayabileceği ileri sürülmektedir. B.pertussis basilleri, bir kısım kemoteropotiklere karşı duyarlı olup, bunların verilmesi ile hastalığın seyrinin kısaldığı gözlenmektedir. Erythromycin ilk akla gelmesi gereken antibiyotik olmalıdır. Nezle döneminde, 50 mg/kg 1 günlük doz 6 saat ara ile 4'e bölünerek verilmesi ile, hastalığın seyri çok kısalmaktadır. Tetracyclinler ve Chloramphenicol'un boğmaca üzerinde ve daha çok diğer bakterilerle olan komplikasyonlarına etkili oldukları bilinmektedir.^{37,38}

Bununla birlikte antibiyotiklerin, solunum yolu sekresyonlarında bakterilerin saçılım süresini, haftalardan günlere kadar kısaltarak, enfeksiyonun hassas kişilere yayılımını bir ölçüde sınırladığı belirtilmiştir. Kontrollü kemoproflaksi çalışmaları, henüz yapılmamış olmasına rağmen, erythromycin'in hastalarla ilişki kuran hassas kişilerde önleyici olarak da kullanılabileceği ileri sürülmektedir.³⁹

Bağışık insanlardan elde edilmiş özgün immun gama globlün enjeksiyonları ile birlikte yapılan aşılamlar özellikle ilk dönemde hastalığın seyrini değiştirmektedir.¹²

Boğmacalı hastalar, spazmodik dönemde açık havadan fayda görmektedir. Hastanın mümkün olduğu kadar sakin tutulması nöbet sayısını azaltmaktadır.

Ağır vakalarda ve özellikle süt çocuklarında kusma, beslenme bozukluğu, konvülziyon ve asfiksi de oksijen, parenteral sıvılar, sedatifler gibi semptomatik tedavi bazen hayat kurtarıcı olabilmektedir.³

h.Prognoz

Pertussis enfeksiyonunun prognozu, hastanın yaşı, sağlık durumu, destekleyici tedaviye verdiği cevaba bağlıdır.

ABD ve Avrupa'daki gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere göre prognoz daha iyidir. Genç erişkinlerde ve kısmen immünite kazanmış çocuklar prognoz daha iyidir.

ABD de 1 yaş altı çocuklarda boğmacaya bağlı pnomoni yüzde 20, ateş yüzde 2.5, ölüm yüzde 0.7 dir. Ölümlerin büyük çoğunluğu 1 yaş altında görülmektedir. Teşhis güçlüğü nedeniyle ölüm oranı kesin olarak bilinmemektedir. Boğmaca hastalığında görülen ölümcül olmayan nörolojik hasar riski, aşılamaa bağlı risklere oranla en az 6-10 kez daha fazladır.¹⁷

C. Boğmaca Hastalığında Bağışıklık ve Korunma

1.Boğmaca Hastalığında Bağışıklık

Boğmaca atağından sonra hayat boyu süren immünite gelişmektedir. Ancak torundan büyük annelere boğmaca öksürüğü geçtiğine dair eski bir anekdot bulunmakla beraber bu konuda yeterli döküman yoktur. Bu ikinci atağın parapertussis, virus veya klamidyal enfeksiyonlara yada bir immün yetmezliğe bağlı olduğu düşünülmektedir. Bireylerin hücresel boğmaca aşısıyla bağışıklanmasıyla yüksek oranda korunma sağlayabilmektedir. Ancak enfeksiyon geçirenlerde korunma daha yüksek olmaktadır. Aşılama yapılmasına rağmen korunmama yüzde 10'dur. Yapılan son dozdan sonra geçen yıllarla yeniden boğmacaya yakalanma riski artmaktadır. Son yıllarda genç erişkinlerde immünitenin azaldığını gösteren yayınlar artmaktadır.

2.Boğmaca Aşıları

Bordet-Gengou asrımızın başında, boğmaca etkenini izole ettikten birkaç yıl sonra, çeşitli ülkelerde aşı üretimi çalışmaları başlamıştır. İlk uygulamada Bordet-Gengou'nun hayvan kanı veya taze insan kanı içeren katı besiyeri ortamında üretilen tam hücre boğmaca aşısında, önemli allerjik reaksiyonlar tanımlanmıştır.

Hornibrook⁴⁰ 1929 yılında içinde kan bulunmayan yarı sentetik besiyerinde, B.pertussis üretmeyi başarmıştır. Bu besiyerinde kazein hidrolizat, nişasta, sistein, glutatyon, bira mayası diyalizatı ve bazı inorganik tuzlar

kullanılmıştır. Sonra Cohen ve Wheeler⁴¹, bu sıvı besiyerine bakır ve demir ekleyerek modifiye etmişler ve üremenin daha iyi olmasını sağlamışlardır. Sıvı besiyerinde, üreme sırasında ortaya çıkan yağ asitlerinin, üremeyi inhibe ettiklerinin anlaşılması üzerine, Powell⁴² ve arkadaşları, yağ asitlerini absorbe etmek için, üreme ortamına aktif kömür tozu ilave etmişler ve agar ilavesiyle de besiyerini katı hale getirmişlerdir.

Bu besiyeri, modifiye Cohen-wheeler veya Powell besiyeri adıyla günümüzde de dünyanın pekçok yerinde boğmaca aşısı üretiminde kullanılmaktadır.

Stainer ve Scholte⁴³ ise 1971'de; kazamino asitleri içermeyen sentetik bir sıvı besiyerinde, B.pertussis bakterisinin üremesini sağlamışlar ve fermentörlerde daha büyük kapasitede ve daha kolay olarak aşı üretiminin yapılabileceğini göstermişlerdir.

a. Hücresel Boğmaca Aşısı

Boğmaca hastalığına karşı korunmada ve hastalığın kontrol altında tutulmasında büyük güven veren aktif immunizasyon yöntemi için, bugün birkaç istisna dışında, dünyanın hemen her yerinde, hücresel boğmaca aşısı uygulanmaktadır. Klasik hücresel boğmaca aşısı, katı veya sıvı üreme ortamlarında üretilen B.pertussis, faz I suşlarının hücrelerini içerir.

Üreme ortamında toplanan bakteri hücreleri, inaktivasyon işleminden sonra, jerm miktarı ve potensi yönünden standardize edilerek, toksik olmayan şekliyle difteri ve tetanoz toksoidleriyle kombine olarak, alüminyum veya kalsiyuma adsorbe edilip kullanılır.

Hücresel boğmaca aşısı; daha çok bakteri antijenlerine karşı antikor yanıtı sağlar ve koruyuculuğu bu yöndedir. Eğer sıvı kültür ortamı direkt olarak veya katı üreme ortamından toplanan bakteriler sentrifüj edilmeden kullanılırsa, diğer komponentleri de içereceği için, daha geniş spektrumlu bir antikor yanıtına yol açabilir. Ancak bu durumda biyolojik olarak aktif toksinlerin yan etkilerinden çekinilir.

Hücrel boğmaca aşısının koruyucu gücü, Fare potens testi ile ilk kez, Kendrick⁴⁴ ve arkadaşları (1945) tarafından gösterilmiştir.

Boğmaca aşısının, standardizasyonu ve potensinin belirlenmesi çalışmalarının en önemlisi İngiltere’de yapılmıştır. İngiliz uygulayıcılar, boğmaca aşısının standardizasyonu için, fare potens testinin değerini, saha uygulamalarıyla doğrulamışlardır. İngiliz Tıp Araştırma Konseyi Boğmaca İmmunizasyon Komitesi 1942’de başlayıp 1956’da sonuçlanan bir çalışma yapmıştır. Çocuklarda boğmaca aşısının koruyucu değerini tayin etmek için yapılan kontrollü denemelerde, aşının kesin olarak hastalıktan korumayı sağladığı belirlenmiştir. Bu kontrollü denemeler sonucunda, aşının profilaktik değerinin denemeler sonucunda, laboratuvarla test edilebileceği belirlenmiştir. Saha ve laboratuvar sonuçları arasındaki karşılaştırmalarda, aşının korunan çocuklardaki aktivitesi ile farelerin intraserebral enfeksiyona karşı korunmaları arasında önemli derecede bir korelasyonun varolduğu görülmüştür. Aynı zamanda çocuklarda ve farelerde aglutinin yapımıyla, çocukların korunmaları arasında da bir korelasyon saptanmıştır.⁴⁵⁻⁴⁷

Bu çalışmalarda saptanan hücrel boğmaca aşısının potensi kriterleri halen kullanılmaktadır.

Boğmaca aşısı ile ilgili çalışmalar günümüzde oldukça hızlı gelişmeler göstermektedir. Bu gelişmelerin, bugüne kadar bilinen aşı üretim metodları, kontrol testleri ve klinik uygulamada gerçekten etkili olabileceği görülmektedir. Hücrel boğmaca aşısının, programlı uygulamaları sonucunda, hastalık insidansının düşmesiyle oluşan rahatlatma ortamı, ilgilerin aşının risklerine çevrilmesine yol açmıştır.

Japonya’da, 1949’da uygulamaya başlanan boğmaca aşısı ile ilgili olarak 1971’e kadar ciddi yan etkiler bildirilmemiştir. 1974-1975 yıllarında ise boğmaca aşısından sonra bazı bebeklerin ölümü üzerine aşı uygulaması durdurulmuş ve daha sonra sadece daha büyük çocuklara yapılmaya başlanmıştır. Ancak, aşılama oranı yüzde 60 dan yüzde 40’a kadar düşmüş ve buna karşılık

1971'de 206 olan hasta sayısı 1979'da 13105'e çıkmış buna paralel olarak ölümlerde de artış olmuş ve 1979'da 41 ölüm bildirilmiştir.⁴⁸

İsveç'te boğmaca insidansında 1957'den sonra düşüş başlamış ve 1972'de en düşük seviyeye ulaşılmıştır. Daha sonra özellikle 1977-1978'de boğmaca vakalarında bir artış başlamış, 1985'de de devam etmiştir. İsveç'te aşılamanın yüzde 80.7'ye varmasına rağmen, hastalığın o yıllarda artması ve aşılamanın nörolojik riski, ailelerde aşının yararı konusunda şüphe ve panik doğmasına neden olmuştur.

Aşılama oranında ciddi azalma görülen bu dönemde, hasta çocuk sayısı daha da artmış ve İsveç'te yeni etkili bir aşı ile genel aşılamanın yeniden başlatılması fikri doğmuştur.^{16,48}

Aşının uygulamadan kaldırılışı ile hastalık ve hastalığa bağlı ölümlerde görülen hızlı artış, aşı uygulamasından vazgeçilemeyeceğini göstermiştir. Bu nedenle birçok ülkede daha emin ve klasik aşı kadar koruyuculuğu olan, başka bir aşı getirilmesi çabaları artmıştır. Oldukça hızlı gelişmeler görülen bu alanda günümüzde de çalışmalar halen devam etmektedir.

b. Hücresel Olmayan Boğmaca Aşısı

B.pertussis'in başlıca toksini olan LPF ile, daha çok bakterinin epitel hücrelere yapışmasından sorumlu olan FHA moleküllerine karşı oluşacak immun yanıtın, boğmaca enfeksiyonundan korunmayı sağlayabileceği görüşü, fareler üzerinde geniş çaplı araştırmaların başlamasına neden olmuştur.

Enfeksiyöz B.pertussis'in varlığı halinde konağın hücrelerine kolayca yapışacağı ve anti-FHA'nın trakeal epitelyumda ve trakeal sekresyonda yeterli miktarda bulunması halinde, konakçı hücrelerde organizmlerin adsorbsiyonunun önlenebileceği ileri sürülmüştür. Aksi takdirde üst trakeal epitelyumda mikroorganizmler adsorbe olup kolonize olacaklar ve metabolitleri - özellikle biyolojik olarak aktif ve toksik LPF- dolaşım yoluyla hedef organlara gidip, pertussis semptomlarını oluşturacaklardır. Bu nedenle, dolaşımda yeterli

anti-LPF varlığının toksini nötralize ederek semptomları önleyebileceği ileri sürülmüştür.

LPF'nin toksoid haline getirilmiş şekli ve FHA ile, bu moleküllere karşı oluşturulmuş anti-serumlara yapılan, aktif ve pasif bağışıklık çalışmalarından fareler üzerinde başarılı sonuçlar alınmıştır.⁴⁹⁻⁵²

Y.Sato ve arkadaşlarının yaptığı, LPF ve FHA moleküllerinden oluşan, hücresel olmayan komponent aşı Japonya'da ilk kez 5000 çocuk üzerinde denenmiştir. Bu uygulamalarda komponent aşının fare testlerindeki kadar potent olmasının yanında, lenfosit arttırma, histamine karşı hassaslaştırma ve endotoksisite testleri bakımından da hücresel boğmaca aşısına göre daha az bir aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. 5-10 mg protein nitrojen/ml. FHA ve 0,5-5 mg protein nitrojen/ml. LPF içeren bu komponent aşıdan çocuklara 0,5 ml dozda birer ay arayla iki doz uygulanmış ve bir yıl sonra tekrarlama dozu yapılmıştır.

Aşılama sonucunda boğmaca insidansının şu şekilde olduğu görülmüştür : Boğmaca bulunun ortamda aşısız çocukların yüzde 82.8'i hastalığa yakalanırken, hücresel boğmaca aşısı ile bağışıklanan çocukların yüzde 14.3'ü, hücresel olmayan aşı ise bağışıklanan çocukların ise yüzde 11.1'inin boğmacaya yakalandığı belirlenmiştir. Bu saha uygulamalarının sonunda, FHA ve LPF'nin çocukların yaşına bağlı olmaksızın iyi bir antijenite gösterdiği ve iyi bir antikor yanıtı oluşturduğu kanısına varılmıştır.

Japonya'da Boğmaca Aşısını Geliştirme Komitesi tarafından başlatılan ve dünyada ilk kez uygulanan bu hücresel olmayan boğmaca aşısının, hücresel boğmaca aşısı kadar yan etkileri görülmemiş ve 1981 yılından bu yana Japonya'nın bağışıklama programında hücresel olmayan boğmaca aşısı rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır.⁵³⁻⁵⁴

Daha sonraları, 1984-1985 yıllarında İsveç'te iki tip hücresel olmayan boğmaca aşısı sistematik olarak uygulanmaya başlanmıştır. Birinci tip komponent Japonya'daki gibi LPF ve FHA moleküllerini, ikinci tip komponent aşı ise sadece LPF moleküllerini içermektedir. Değişik merkezlerde 5-11 aylık

3801 çocuğa kontrollü olarak verilen iki komponent aşıda adjuvan olarak sadece alüminyum kullanılmıştır. 8-12. Hafta aralarla deri altından iki doz uygulanan aşılardan her ikisinin de yüksek derecede immunojen olduğu ve çok az allerjik reaksiyona neden olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma sonunda, sadece LPF komponentinden oluşan toksoid aşının da immunojen olduğu ortaya konulmuştur.⁴⁸

Asworth ve arkadaşları⁵⁵ 1986'da İngiltere'de değişik yaş gruplarına uyguladıkları hücrel ve hücrel olmayan aşılama sonucu oluşan mukosal ve serum spesifik IgA seviyelerine bakmışlardır. Bu araştırmacıların kullandığı hücrel olmayan aşı, eşit miktarda LPF, FHA ve Aglutinojen 2 ve 3 (AGG2+3) komponentlerinden meydana gelmiş ve bir dozu toplam 30µg proteinden oluşmuştur. Bu araştırmacılar, her iki tip aşıyla da mukozal IgA yanıtının arttığını ve iyi bir serum IgG yanıtı oluştuğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda enfeksiyon sırasında da anti LPF ve anti-FHA antikorlarının başlıca bağışık yanıtı oluşturduğunun belirlendiği ileri sürülmüştür.

Blumberg ve arkadaşları⁵⁴ 1989'da hücrel olmayan aşıyla aşılanmış 37 kişiyi yan etki ve immun cevap yönünden karşılaştırmışlardır; 17-24 aylık çocukta 4 doz hücrel olmayan aşının daha immunojenik olduğu ve daha az lokal reaksiyon yaptığını belirtmişlerdir.

Storsaeter ve arkadaşları 1990 yılında yaptıkları çalışmada FHA ve LPF'yi birlikte içeren aşının sadece LPF içeren aşıya göre daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca Japonya'da yapılan bir çalışmada LPF, FHA, aglutinojen ve 69 K antijeni içeren DBT karma aşısının 2 ve 2 yaş üstü çocuklarda yüzde 98 oranda koruyucu olduğunu göstermişlerdir.¹⁷

Sonuç olarak, LPF ve FHA moleküllerinin bakterinin patogenezinde ve bağışıklıkta ne kadar önemli bir rol oynadığının anlaşılmış olması, bu moleküllerin hücrel olmayan aşıda kullanılmak üzere daha fazla üretilmesi ve kolay yöntemlerle saflaştırılması çalışmalarının önemini artırmıştır.

Avrupa ülkelerinde 1950'den beri boğmaca aşısı B.pertussis faz I ölü bakteri aşısı olarak DBT şeklinde uygulanmaktadır. Bazı Avrupa ülkelerinde ve

özellikle de Amerika'da 2., 4., 6. aylarda birer doz uygulanmakta, 15. ayda rapel yapılmaktadır. İlk üç dozdan sonra, yüzde 80-90 koruma sağladığı belirtilmektedir^{5,8,10,33}

Boğmaca aşısı ve difteri, tetanus toksoitleri tek tek veya ikili üçlü kombinasyonlar şeklinde alüminyum tuzuna adsorbe edilmiş preparatlar halinde hazırlanmışlardır.⁵⁶

Bakteriyel büyümeyi inhibe etmek ve kullanılan antijeni stabilize etmek amacıyla koruyucu ve stabilize edici antibiyotikler de aşı hazırlanmasında kullanılabilir. İşte bütün bu maddelerden dolayı aşının uygulandığı kimseler de allerjik reaksiyonlar nadir de ola oluşabilmektedir.

Adjuvan içeren aşılar, kas içine derin enjekte edilmelidir. Deri altı ve deri içi uygulandıklarında, inflamasyon ve nekroz gibi lokal komplikasyonlara sebep olurlar.

Yurdumuzda boğmacaya karşı uygulanan primer ve booster immunizasyon programı aşağıdaki şekildedir.

Tablo: 3 - Çocuk Yaş Grubu Aşılama Şeması

Primer immunizasyon	
2.ay	DBT1 OPV1
4.ay	DBT2 OPV2
6.ay	DBT3 OPV3
Booster Immunizasyon	
16-24. Ay	DBT5 OPV5
5-6. Yaş	DBT5 OPV5
9-11 yaş	DT
Uygun Tekrarlar	

(Kaynak 57'den)

c. Aşıya Ait Yan Etkiler

Hücrel boğmaca aşısının, gerekli toksisite testlerinden geçmesine rağmen çocuklarda allerjik reaksiyona neden olabileceği bildirilmektedir. Enjeksiyon bölgesinde ağrı, kızarıklık, kabarıklık gibi yaygın lokal reaksiyonlar yanında ateş, uyuklama, sinirlilik, iştahsızlık, gibi nisbeten yaygın reaksiyonlar da görülebilmektedir.

İnatçı ağlama ve seyrek olarak ensefalomyelit ve ölüm rapor edildiği de olmuştur. Allerjik reaksiyonlar tam olarak rapor edilmemekle beraber, boğmaca aşısına ait bildirimlerin diğer aşılarla göre daha fazla olduğu gözlenmiştir.⁵⁸⁻⁶⁰

DBT, reaktogenitesi oldukça yüksek bir aşıdır. Lokal ve sistemik yan etkileri yüzde 50'den fazla görülmektedir.⁸

DBT ile sadece DT uygulanan grupların karşılaştırıldığı bir yayın Tablo 4'deki gibidir.

Tablo: 4- DTP ile Sadece DT Uygulanan Grupların Karşılaştırılması

Yan Etki	Yüzde	
	DBT'de	DT'de
Lokal Kızarıklık	37.4	7.6
Lokal şişlik	40.7	7.6
Lokal ağrı	50.9	9.9
Ateş	31.5	14.9
Uyuşukluk	31.5	14.9
Huzursuzluk	53.4	22.6
Kusma	6.2	2.6
İştahsızlık	20.9	7.0
İnatçı ağlama	3.1	0.7

Yan etkiler, büyük çocuklarda daha fazla görülmektedir.⁸

DTP aşılmasına bağlı ciddi nörojenik komplikasyonlar olduğu 1970'li yıllarda dikkati çekmiştir.^{3,21,22} Yan etkiye yönelik basında çıkan sansasyonel haberler, birçok ülkede aşının şüpheyle karşılanmasına ve aşılama oranlarının düşmesine neden olmuş. Bunun sonucunda hastalığın mortalite ve morbiditesinde yeniden artışlar gözlenmiştir.



III. MATERYAL VE METOD

A. Materyal

1. Kan Serumları: Erzurum yöresinde çeşitli nedenlerle Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesine başvuran şahıslardan, rastlantısal örnekleme ile alınan 5ml venöz kan.
2. Cam Aletler
 - a. Cam balon (1lt)
 - b. Balon joje (1lt)
 - c. Mezur (500 ml ve 1000 ml'lik)
 - d. Beher glass (50 ml ve 2 lt'lik)
 - e. Deney Tüpü (120x10 mm)
3. Elektrikle Çalışan Cihazlar
 - a. Saf su ve toplama cihazı
 - b. 10.000 devirli digitalli santrifüj
 - c. 45 °C'ye kadar ayarlanabilir etüv
 - d. Su banyosu (Benmari)
 - f. Hafızalı otomatik mikropalak okuyucusu
(Bioteck model EL 309)
 - g. Buzdolabı
 - h. Derin Dondurucu (-20 C'ye ayarlanabilir)
 - i. Bilgisayar
4. Kimyasal Maddeler
 - a. Test Kiti (Bordetella pertussis Ig G EIA)
 - b. 1 M NaOH
5. Diğer Malzemeler
 - a. Mikropipet (oxford) 0-10 mikrolitre (μ l)
 - b. Mikropipet (oxford) 10-50 mikrolitre
 - c. Mikropipet (oxford) 50-200 mikrolitre
 - d. Hacim ayarlı multi kanallı mikropipet

- e. Pipet uçları
- e1. Beyaz uç (Kat No: 0920)
- e2. Mavi uç (Kat No:911)
- e3. Büyük mavi uç (Kat no: 815)
- f. Tüp sporu
- g. Pipet sporu
- h. Cam Kalemi
- i. Kurutma Kağıdı (40x40 cm)
- j. Rulo parafilm

B. METOD

Erzurum ve komşu illerin merkez, ilçe ve köylerinden 1994 yılında çeşitli sebeplerle, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'nin Pediatri ve çeşitli servislerine ve kan bankasına başvuran şahıslardan, basit rastlantısal örnekleme yöntemine göre seçilen, yaşları 1.5 ile 55 yaş arasında dağılım gösteren 172 adet gönüllü, çalışma kapsamına alınmış ve bir anket (Ek:1) formu düzenleyerek, çalışma kapsamına alınan bu şahıslara; yaş, çevre, sosyoekonomik ve kültürel durumları ile boğmacaya karşı primer aşılama durumlarını içeren sorular yöneltilmiş ve bunlara ait bilgiler kaydedilmiştir. Herbirinden steril şartlarda, disposable plastik enjektörler vasıtasıyla, yaklaşık 5 ml. venöz kan alınmış ve Mikrobiyoloji Anabilim dalında, oda derecesinde pıhtılaştırıldıktan sonra dekole edilmiş daha sonra 3000 devirde 10 dakika santrifüjleme işlemine tabi tutularak, serumları ayrılmıştır. Elde edilen serumlar, steril tüpe alınarak, test edilinceye kadar -20 °C'de derin dondurucuda saklanmıştır.

Dondurucuda saklanan serumlardaki antikor düzeyleri kantitatif olarak Labsystem Bordotella Pertusis Ig G EIA yöntemiyle aşağıdaki şekilde işleme tabi tutulmuştur.

1. Testin Prensipleri :

Labsystem Bordetella pertussis IgG EIA markır, enzim olarak alkalen fosfataz kullanılan indirekt solid faz İmmunasay yöntemine dayalı bir kittir. Aşağıdaki reaksiyonlar meydana gelir.

A) Hasta serumundaki Bordetella pertussis antikorları mikrostip çukurlarındaki polistren yüzeyde Bordetella pertussis antijenleriyle birleşirler.

B) Rezidüel hasta numunesi yıkamayla uzaklaştırır ve alkalen fosfatazla konjuge antihuman IgG eklenir.

C) Çukurlar yıkanır ve renksiz substrat p-nitrophenyl phosphate (p-NPP) eklenir. Substrat enzim tarafından hidrolize edilerek, renkli son ürün p-nitrophenol'e dönüşür.

D) Enzim substrat reaksiyonu NaOH ile sonlanır. Renk hassasiyeti hasta numunesindeki Bordetella pertussis IgG antikorlarının konsantrasyonu ile direkt olarak ilgilidir.

2. Kitin İçeriği

a) Bordetella pertussis antijeni kaplı çukurlar (12x8, 96 testlik mikroçukur) ve iskeleti. Mikroçukurlar saflaştırılmış, inaktif Bordetella pertussis bakterileri ile kaplanmıştır.

B) IgG numune solusyonu 100 cc'lik 2 adet yüzde 0.1'lik sodyum azit ile korunmuş, mavi renkli, pH'sı 7.4+ 0.2 olan PBS (Phosphate buffered saline) tamponu.

C) Yüksek ve düşük pozitif kontrol 2 ml'lik 2 adet yüzde 0.1'lik sodyum azit ile korunmuş insan serumu.

D) IgG konjugat solusyonu 50 ml'lik yüzde 0.1'lik sodyum azit ile korunmuş kırmızı renkli pH'sı 7.4 +0.2 olan PBS tamponu.

E) Antihuman IgG alkale fosfatase konjugat (koyun) 5 ml'lik yüzde 0.1'lik sodyum azit ile korunmuş alkale fosfatase ile konsantre edilmiş konjuge antihuman IgG.

F) Substrat Solusyonu 30 ml'lik 1.01 diethondamin (DEA) ve 0.005 mM MgCl₂, pH 9.9+ 0.2 de.

G) p-NPP substrat 12 tabletlik her tablette 5 mg para nitrophenyl phosphate bulunur.

H) Tween 20 yıkama solusyonu 5 ml yüzde 0.1'lik sodyum azitle korunmuş Tween 20 konsantresi.

I) Inkubasyonda mikroçukuru örtmek için kullanılan plastik kılıf

J) 1 şişe 1 MNaOH.

3. Reaktiflerin Hazırlanması

a. Test kiti açılmadan evvel oda derecesine getirildi.

B. Yıkama solusyonu, 1 lt taze distile suyla sulandırıldı.

C. Sulandırma ve substrat tamponlarının her ikisine birden 100 ml distile su konularak sulandırıldı.

D. Konjugat kit içinde mevcut kalite kontrol belgesindeki sulandırma oranına göre sulandırıldı.

E. Su banyosunun (benmari) kullanılmasından evvel uygun sıcaklığa (37°C) gelip gelmediği kontrol edildi.

4. Testin Uygulanışı

a. Serum örnekleri sulandırma tamponu ile 1/100 oranında sulandırıldı (10 µl Serum 1ml sulandırma tamponu) standart serumlar ise sulandırılmadan, önceden belirlenmiş mikroçukurlara 100 er µl pipetlendi.

B. Pipetlemeden sonra çukurların üstü kapatılarak, 1 saat 37°C deki su banyosunda inkube edildi.

C. Inkubasyon periyodunun sonunda mikroçukur ters çevrilip boşaltıldı ve her bir mikroçukur 4 defa 200'er ml hacimli yıkama solusyonu ile otomatik yıkama cihazı aracılığıyla yıkandı. Mikroçukurlarda yıkama solusyonu kalmayacak şekilde aspire edilerek, artan sıvı selüloz kağıda silinerek uzaklaştırıldı.

D. Tüm çukurlara sulandırılmış konjugattan 100'er mikrolitre pipetlendi.

E. Konjugat dağıtılan çukurların üstü kapatılarak, 60 dakika 37°C de inkube edildi.

F. Konjugatın inkubasyonu bitince, tüm mikro çukurlar aynen *C mad-*
desinde bahsedildiği gibi temizlendi.

G. Tüm mikro çukurlara, önceden hazırlanmış p-NPP substrat solusyonundan 100'er mikrolitre pipetlendi.

H. Mikroçukurlara dağıtılan substrat solusyonu, 30 dakikada 37°C'de karanlık ortamda inkube edildi.

I. IM NaOH 100 Mikrolitre eklendi enzim substrat reaksiyonu duruncaya kadar karıştırıldı.

J. Daha sonra plakların alt kısımları dikkatlice silinerek, 60 dakika içerisinde her bir çukurun optik dansite (OD) değerleri, otomatik mikroplak okuyucusunda 405 nm de bikromatik okunarak kaydedildi.

5. Sonuçların Değerlendirilmesi

Reaksiyon sonucu meydana gelen rengin koyuluğu serum örneğindeki IgG tipi boğmaca antikorlarının konsantrasyonları ile doğru orantılıdır. Konsantrasyonları evvelce belli olan standart serumların optik dansite değeri, yarı logaritmik bir kağıt üzerinde işaretlendi. Standart eğri elde edildi. Daha sonra serum örneklerinin optik dansite karşılığı, standart eğriden antikor düzeyi tesbit edildi.

IV. BULGULAR

Erzurum ve çevresindeki illerden Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesine 1994 yılı içerisinde çeşitli nedenlerle 172 gönüllü hastadan kan numuneleri alınarak, boğmacaya karşı bağışıklık düzeyleri araştırıldı.

Araştırma grubunu oluşturan, 172 olgudan 86 sı kız 86 sı erkekti. Çalışma grubundaki olguların yaş ve cinsiyete göre dağılımları Tablo 5'de verilmiştir.

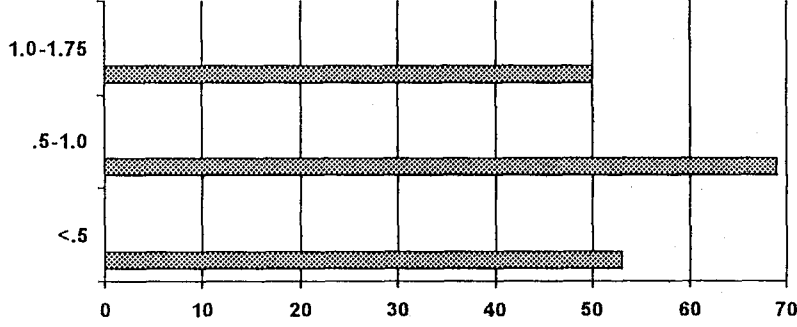
Tablo :5- Çalışmaya Katılan 172 Olgunun Yaş Grupları
ve Cinsiyete Göre Dağılımları

		Kadın		Erkek		Toplam	
Yaş (Yıl)		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
0		-	-	-	-	-	-
1-4		-	-	10	11.6	10	5.8
5-9	5-6	5	5.8	10	11.6	15	8.7
	7-9	7	8.1	12	14	19	11.0
10-14		15	17.4	9	10.0	24	14
15-19		4	4.7	5	5.8	9	5.2
20-24		21	24.4	20	23.2	41	23.8
25-29		8	9.3	3	3.4	11	6.4
30-34		8	9.3	5	5.8	13	7.6
35-39		5	5.8	4	4.7	9	5.2
40-44		3	3.4	-	-	3	1.8
45-49		4	4.7	3	3.4	7	4.1
50 yaş üstü		6	7.1	5	5.8	11	6.4
Toplam		86	100	86	100	172	100

* Yüzdeler kolon yüzdesidir.

Çalışma grubundaki 53 olguda (%30.8) kesin koruyucu miktarında antikor düzeylerine rastlanırken 69 olguda (%40.1) düşük pozitif antikor

düzeyi, 50 olguda (%29.1) yüksek pozitif antikor düzeyi tesbit edildi. Çalışma grubumuzda saptanan antikor düzeyleri Şekil: 1 ve Tablo:6'da görülmektedir.



Şekil: 1- Çalışma Grubundaki Olgularda Tesbit Edilen Antikor Düzeyleri

Tablo: 6- Çalışma Grubunda Saptanan Antikor Düzeylerinin Dağılımı

Antikor Absorbans /Ü	Kadın		Erkek		Toplam	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
< 0.500	25	29.1	28	32.6	53	30.8
0.500-1.000	38	44.2	31	36.0	69	40.1
1.000-1.750	23	26.7	27	31.4	50	29.1
Toplam	86	100	86	100	172	100

* Yüzdeleer Kolon yüzdesidir.

Tablo :7- Çalışma Grubundaki Yaş Gruplarında Antikor Düzeyleri

		Antikor Absorbans Değerleri							
		< 0.500		0.500-1.000		1.000-1.750		Toplam	
Yaş Grubu		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
0		-	-	-	-	-	-	-	-
1-4		3	1.7	5	2.9	2	1.2	10	5.8
5-9	5-6	5	2.8	4	2.3	6	3.5	15	8.7
	7-9	4	2.3	11	6.4	4	2.3	19	11.0
10-14		9	5.2	10	5.8	5	2.8	24	13.9
15-19		1	0.6	4	2.3	4	2.3	9	5.2
20-24		15	8.7	13	7.6	13	7.6	41	23.8
25-29		1	0.6	6	3.5	4	2.3	11	6.4
30-34		4	2.3	8	4.7	1	0.6	13	7.6
35-39		3	1.7	3	1.7	3	1.7	9	5.2
40-44		1	0.6	1	0.6	1	0.6	3	1.7
45-49		2	1.2	1	0.6	4	2.3	7	4.1
50 yaş üstü		5	2.9	3	1.7	3	1.7	11	6.4
Toplam		53	30.8	69	40.1	50	29.1	172	100

* Yüzdele Kolon yüzdesidir.

Tablo :8-Yaş Gruplarında Aşılama Dağılımı

		PAT*		1-2 Aşı		Aşısız		Toplam	
Yaş	Grubu	Sayı	Yüzde**	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
0		-	-	-	-	-	-	-	-
1-4		7	4.1	1	0.6	2	1.2	10	5.9
5-9	5-6	10	5.8	5	2.9	-	-	15	8.7
	7-9	13	7.6	6	3.5	-	-	19	11.0
10-14		16	9.3	6	3.5	2	1.2	24	13.9
15-19		6	3.3	2	1.2	1	0.6	9	5.2
20-24		25	14.5	15	8.7	1	0.6	41	23.8
25-29		10	5.8	1	0.6	-	-	11	6.4
30-34		9	5.2	4	2.3	-	-	13	7.6
35-39		6	3.5	3	1.7	-	-	9	5.2
40-44		2	1.2	1	0.6	-	-	3	1.7
45-49		3	1.7	4	2.3	-	-	7	4.1
50 yaş üstü		1	0.6	8	4.7	2	1.2	11	6.4
Toplam		108	63	56	32.5	8	4.5	172	100

* PAT :Primer Aşıları Tamam

** :Yüzde kolon yüzdesi olup tüm olgu sayısına göre dir.

Tablo: 9-Olguların Aşılama Durumlarının Antikor düzeyleriyle Karşılaştırılması

Antikor Absorbans /Ü	PAT				1-2 Aşı				Aşısız				Toplam			
	Kadın		Erkek		Kadın		Erkek		Kadın		Erkek		Kadın		Erkek	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
<0.500	1	0.6	2	1.2	23	13.4	20	11.6	1	0.6	6	3.5	25	14.5	28	16.3
0.500-1.000	36	21.0	29	16.9	2	1.2	2	1.2	-	-	-	-	38	22.0	31	18.0
1.000-1.750	20	11.6	20	11.6	3	1.7	6	3.5	-	-	1	0.6	23	13.3	27	15.7
Toplam	57	33.1	51	29.7	28	16.3	28	16.5	1	0.6	7	4.1	86	50	86	50

* Yüzde ler kolon yüzdesidir.

Çalışmamızda primer aşısı tamamı olan 108 olgunun 3'ünde kesin koruyucu miktarın altında antikor düzeyine rastlanırken, 65 olguda düşük pozitif antikor düzeyi ve 40 olguda yüksek pozitif antikor düzeyi tesbit edilmiştir. Sonuçlar tablo 9'da görülmektedir.

Bir ve/veya iki aşı yapılmış toplam 56 (%32.8) olgunun 43(%25)ünde kesin koruyucu miktarın altında antikor düzeyi saptanırken, 4 (%2.4) olguda düşük pozitif antikor düzeyi 9 (%5.2) olguda yüksek pozitif antikor düzeyi tesbit edildi.

Aşısız 8 (% 4.7) olgunun 7 (% 4.1) sinde kesin koruyucu miktarın altında antikor düzeyi bir olguda (%0.6) yüksek pozitif antikor düzeyi saptandı.

Çalışmamızda hazırlanan anket formları neticesinde tesbit edilen çeşitli yaş gruplarında ailelerin eğitim düzeyleri incelendiğinde, ailesi üniversite ve lise mezunu olan olguların aşılama oranları ve antikor düzeyleri, ailesi okuma yazma bilmeyenlere göre yüzde olarak daha anlamlı olarak yüksek tesbit edildi.

Ailelerin eğitim düzeylerinin aşılama oranına olan uyumu, bu duruma göre tesbit edilen antikor düzeyleri de Tablo 11'da görülmektedir.

Tablo: 10- Ailelerin Eğitim Düzeylerinin Aşılama Oranına Etkisi

	Okumayazma Bilmeyen		İlkokul Mezunu		Ortaokul Lise Mezunu		Üniversite Mezunu		Toplam
Aşılama	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı
PAT	2	6	31	55	45	92	30	100	108
1-2 Aşı	29	78	23	41	4	8	-	-	56
Aşısız	6	16	2	4	-	-	-	-	8
Toplam	37	100	56	100	49	100	30	100	172

Tablo 10'un incelenmesinden anlaşılabileceği gibi, ailesi okuma yazma bilmeyen 37 olgudan 2 sinin primer aşısının tam, 29'unun 1 ve/veya 2 aşı

yaptırdığı, 6'sına hiç aşı yapılmadığı anlaşıldı. Ailesi ilkokul mezunu 56 olgudan 31'inin primer aşısının tamam olduğu 23'ünün 1 ve/veya 2 aşı yaptırdığı, 2 sinin ise aşısız olduğu görüldü. Ailesi ortaokul veya lise mezunu olan 49 olgudan 45'inin primer aşısı tamam, 4 ünün 1 ve/veya 2 aşı yaptırdığı görülürken, aşısız olguya rastlanmadı. Ailesi üniversite mezunu olan 30 olgunun tümünün primer aşısı tamdı.

Tablo: 11- Ailelerin Eğitim Düzeylerinin Antikor Seviyelerine Etkisi

	Okumayazma Bilmeyen		İlkokul Mezunu		OrtaokulLise Mezunu		Üniversite Mezunu		Toplam
Antikor Absorbans/ü	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı
<0.500	30	56.6	19	35.8	4	7.1	-	-	53
0.500-1.000	2	2.9	22	37.9	25	36.2	20	29	69
1.000-1.750	5	10	15	30	20	40	10	20	50
Toplam	37	21.5	56	32.6	49	28.5	30	17.4	172

* Yüzde ler satır yüzdesidir.

Tablo 11'de görülebileceği gibi, ailesi okuma yazma bilmeyen 37 olgunun 30'unda kesin koruyucu miktarın altında antikor düzeylerine rastlanırken 2'sinde düşük pozitif antikor düzeyi, 5'inde yüksek pozitif antikor düzeyi tesbit edildi.

Ailesi ilkokul mezunu 56 olgudan 19'unda kesin koruyucu miktarın altında antikor düzeyine rastlanırken, 22'sinde düşük pozitif antikor düzeyi 15 inde yüksek pozitif antikor düzeyi tesbit edildi.

Ailesi ortaokul ve lise mezunu 49 olgunun 4'ünde kesin koruyucu miktarın altında antikor düzeylerine rastlanırken 25'inde düşük pozitif, 20'sinde yüksek pozitif antikor düzeyi saptandı.

Kentsel ve kırsal kesimde yaşam sürdürenlerin aşılama programlarına uyum durumu Tablo 12'de antikor düzeyleri ise tablo 13'de özetlendi.

Tablo:12- Ailelerin Kır ve Kentte Yaşamalarının Aşılanma Oranlarına Etkisi

	<i>Kırsal</i>		<i>Kentsel</i>		<i>Toplam</i>	
<i>Aşılanma</i>	<i>Sayı</i>	<i>Yüzde</i>	<i>Sayı</i>	<i>Yüzde</i>	<i>Sayı</i>	<i>Yüzde</i>
<i>PAT</i>	17	9.9	91	44.7	108	62.8
<i>1-2 Aşı</i>	32	18.6	24	14	56	32.6
<i>Aşısız</i>	5	2.3	3	1.7	8	4.6
<i>Toplam</i>	54		118		172	100

* Yüzdeleyer satır yüzdesidir.

Tablo 12 ve 13'ün incelenmesinden anlaşılabileceği gibi, kentte yaşayan 118 olgunun 91'nin primer aşısının tam olduğu, kırdı yaşayan 54 olgudan sadece 17 sinin primer aşısının tam yapıldığı, hiç aşı yapılmamış olgulardan 5'nin kırdı 3'nün ise kentte yaşadığı gözlemlendi.

Tablo: 13- Ailelerin Kır ve Kentte Yaşamalarının Antikor Düzeylerine Etkisi

	<i>Kırsal</i>		<i>Kentsel</i>		<i>Toplam</i>	
<i>Antikor Absorbans /Ü</i>	<i>Sayı</i>	<i>Yüzde</i>	<i>Sayı</i>	<i>Yüzde</i>	<i>Sayı</i>	<i>Yüzde</i>
<i><0.500</i>	32	18.6	21	12.2	53	30.8
<i>0.500-1.000</i>	11	6.4	58	33.7	69	40.1
<i>1.000-1.750</i>	11	6.4	39	22.6	50	29.1
<i>Toplam</i>	54	31.4	118	68.6	172	100

* Yüzdeleyer satır yüzdesidir.

Çalışmamızda kırdı yaşayan 54 olgunun 32'sinde kesin koruyucu miktarın altında antikor düzeylerine rastlanırken, 11 inde düşük pozitif antikor düzeyi, 11 inde yüksek pozitif antikor düzeyi tesbit edilmiştir. Kentte yaşayanlarda bu oran 118 olgudan 21'inde kesin koruyucu miktarın altında, 58'inde düşük pozitif, 39'unda yüksek pozitif idi.

Çalışmaya katılanların anemnezlerine göre saptanan aşılama durumlarıyla, antikor düzeyleri kıyaslandığında primer aşılardan tam olarak yaptıranlarda, antikor düzeylerinin belirgin olarak yüksek olduğu görüldü. Primer aşılardan tam olan gruptakilerin antikor seviyelerinin 1 ve/veya 2 aşılardan göre belirgin olarak yüksek olduğu görüldü.

Çocuklar ile yetişkinler aşılama anemnezi yönünden kıyaslandığında, primer aşılama oranının büyüklere göre çocuklarda çok daha yüksek olduğu görüldü.

Çalışmamızda, ailelerin eğitim durumlarının olguların aşılama ve antikor düzeylerini önemli ölçüde etkilediği gözlemlendi. Ailesi üniversite mezunu grupta antikor düzeyi kesin koruyucu miktarın altında hiç olgu bulunmazken, ailesi okuma yazma bilmeyen grupta 30, ailesi ilköğretim mezunu grupta 19 ailesi lise mezunu grupta 4 olguda antikor düzeyi kesin koruyucu miktarın altında hesaplandı.

V. TARTIŞMA

Salgın enfeksiyon hastalıklardan korunmada , aşı uygulamaları kullanılmaya başladığı günden beri büyük faydalar sağlamıştır. 1924 yılından beri uygulanan boğmaca aşılmasına rağmen halen dünyada 51 milyon çocuğun boğmacaya yakalandığı ve bunlardan yaklaşık 600 bininin öldüğü ileri sürülmektedir. Kızamıktan sonra en sık ihbar edilen hastalık olan boğmaca tedavisinde antibiyotiklerin çok yararlı olmaması aşılamanın önemini arttırmaktadır.^{3,5}

D.B.T. karma aşı olarak dünyada tüm ülkelerde rutin olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde boğmaca aşısı 1968 yılına kadar tek, 1968'den bu güne kadar DBT karma aşı olarak yapılmaktadır. Bu uygulamanın başarısı ülkelerin sosyoekonomik düzeyleri ile paralel olarak artmaktadır. Sadece aşılama programlarındaki başarı bile bir ülkede uygulanan sağlık hizmetlerinin bir göstergesi olmakta ve ülkenin gelişmişliğinin derecesini yansıtmaktadır. Başarının temelinde iyi bir planlama ve örgütlenme yatmakla birlikte, ailenin aşılamaya katkıları da en az bu iki faktör kadar etkili olmaktadır. Tüm dünyada olduğu kadar ülkemizde de ailelerin bu konuda yeterli hassasiyet gösterdiği söylenemez.

Çalışmamızda araştırma grubumuza aldığımız 172 olgunun aşılama durumları verdikleri anamneze göre tesbit edilmiştir. Aşı kartı bulunan olgu sayısının çok az olması değerlendirmede objektif bir kriter olarak aşı kartlarını kullanmamıza imkan vermemiştir. Küçük yaş gruplarında ailelerden, büyük yaş gruplarında bizzat kendilerinden alınan anamnezlere göre anket formları doldurulmuştur.

Çalışma grubumuzda, 8 (% 4,5) olguya hiç aşı yapılmadığı, 56 (%32,5) olguya bir ve/veya 2 aşı yapılmış olduğu 108 (%63) olguya ise primer aşılardan tam olarak yapılmış olduğu tesbit edilmiştir. (Tablo 8)

Aşılanların 45 yaş grubu üzerindeki olgularda düşük olduğu bu yaşın altındaki tüm yaş gruplarında aşılanma oranlarının birbirlerine çok yakın olduğu gözlenmektedir. Primer aşıların bu yaş grubunun altındaki olgularda yaklaşık yüzde 60 oranında tam yapıldığı, yaklaşık yüzde 32 oranında bir ve/veya iki aşı yapıldığı gözlenmiştir. Elimizde aşı kartı gibi gerçekçi bir kriter olmaması bölgemizdeki gerçek aşılanma oranlarını tam olarak tesbit etmemize engel teşkil etmektedir. Ayrıca 45 yaş altı gruplarda aşılanma oranlarının birbirine çok yakın olması yaklaşık 45 yıldır benzer bir aşılanma programının sürdürüldüğü izlenimini vermektedir.

Dünyada ve ülkemizde meydana gelen teknolojik ve tıbbi gelişmelerin aşılanma programına aynen yansımadağı ve programların yeniden gözden geçirilmesi gerektiğı ortaya çıkmaktadır.

Ülkemizde bağışıklama hizmetleri Sağlık Bakanlığına bağlı sağlık ocakları, sağlık evleri, sağlık personeli ve köy ebeleri tarafından yürütölmektedir. Teorik olarak bu birimlerin faaliyet alanlarının sabit olduğı ve buralarda yaşayanların eksiksiz aşılandığı kabul edilmektedir.

Ancak özellikle son yıllarda Doğı ve Güneydoğı Anadoludan batıya artan kitlesel göç hareketleri ve son yirmi yıldır sanayileşmenin artmasıyla birlikte tüm yörelerde artan köyden kente göçün olumsuz etkileri unutulmamalıdır. Çok hareketli ve hızla artan bir nüfus yapısına sahip olan ülkemizde iyi bir sağlık programının uygulandığından bahsetmek güçtür.

Yetersiz sağlık personeli ile yürütölmeye çalışılan bu programda tüm rapellerin tam olarak yapılmasında büyük zorluklar yaşanmakta ve önemli ölçüde aksamalar olmaktadır.

Bölgemizde hızlı göç hareketleri, zorlu iklim ve coğrafi şartlar nedeniyle sağlık ekiplerince eldeki adreste aylar ve yıllar sonra aynı şahsın bulunarak rapel yapılması çok güç olmaktadır. Ailelerin; yetersiz sosyoekonomik ve kültür düzeyleri, aşı kartlarının bulunmaması, eksik aşıların tamamlanması için ailelerin yeterli gayret göstermemesi aksamalara sebep olmaktadır.

Aşı uygulamasının sadece sağlık ekiplerinin gayretiyle çözülemeyeceği ailelerin istek ve katkılarının çok önemli olduğu aşıkardır. Ailelerin kültür düzeyi arttıkça aşılama oranlarının arttığı gözlenmektedir. Çalışmamızda (Tablo:10) okuma yazma bilmeyen ailelerin çocuklarında PAT oranı yüzde 6 olarak tesbit edilmiştir. İlkokul mezunu ailelerde yüzde 55, ortaokul ve lise mezunu ailelerde yüzde 92, Üniversite mezunu ailelerde yüzde 100 olarak bulunmuştur.

Ailelerin eğitim düzeyleri arttıkça çocukların aşılanmaları çarpıcı bir şekilde artmaktadır. Aşılama probleminin çözümü için ailelerin eğitim düzeylerinin bir çırpıda artırılması elbetteki mümkün değildir. Ancak ailelerin bu konuda çeşitli iletişim araçlarıyla bilgilendirilerek aşı uygulamalarına katkılarının artırılması sağlamalıdır. Ailelerin katkıları yeterli ölçüde sağlanmadığı takdirde aşılanma oranlarının çarpıcı bir şekilde düştüğü gözlenmektedir. Nüfusun dağınıklığı, ulaşım güçlükleri iklim ve coğrafya gibi fiziki şartlar karşısında ailelerin ve sağlık personelinin gayretlerinin yetersiz kalması nedeniyle bölgemizde kırsal kesimde aşılama oranları kent merkezine göre oldukça düşük bulunmuştur. (Tablo:12) Çalışmamızda kentte yaşayan 118 olgudan 91 inin (%77) primer aşısının tam yapılmış olduğu buna karşın kırsal kesimde yaşayan 54 olgudan sadece 17 (%32) olguda PAT uygulandığı gözlenmiştir. Benzer şekilde kentli olgudan 24 (%20) ünde, kırsal kesimde 32 (% 59) bir ve/veya iki aşı yapıldığı tesbit edilmiştir. Kentli 3 (%3) aşısız olguya karşı kırsal kesimde 5 (% 9) aşısız olgu bulunduğu gözlenmiştir.

Sosyoekonomik düzey ve coğrafya şartlarının dışında aşılama oranlarına etkili olan bir başka faktör de ailelerin aşıdan korkmalarıdır. Aşı komplikasyonları ile ilgili spekülasyonlar bir dönemde bazı ülkelerde bu aşının uygulamasına soğuk bakılmasına neden olmuştur. Hatta Japonya, İsveç, İngiltere gibi bazı ülkelerde aşı uygulaması durdurulmuş, bu nedenle de morbidite ve mortalite oranlarının çarpıcı bir şekilde yükseldiği gözlenmiştir.⁴⁻⁸ Örneğin Japonya'da Aralık 1974-Ocak 1975 arasında sadece iki ölüm vakası bildirilince Japon hükümeti aşılamaı durdurmuştur. Sonradan aşılamaı tekrar başlanmasına rağmen bu kez de komplikasyonlar nedeniyle korkulan ve gereksiz sanılarak halk tarafından aşı yaptırılmamış ve aşılama düzeyi 1975-

1976 yıllarında yüzde 25'e düşmüştür. Sonuçta, morbidite ve mortalite artmış, 1979'da boğmacanın epidemik hal aldığı görülmüştür.⁴⁻⁸ Benzer şekilde İngiltere'de 1974'de yüzde 70 olan aşılama oranı 1978'de yüzde 30'a düşmüş ve 1982 de 47.000 den fazla epidemik vaka gözlenmiştir.⁸ Ülkemizde, 1970-1994 yılları arasında, morbidite ve mortalite hızı Ek-2'de de gösterilmiştir. Ek-2'den anlaşılabacağı gibi;

1970-71-72 ve 1982-83 yıllarında Morbidite ve mortalite hızlarında çarpıcı bir artış olmuştur.. Bu yıllara ait aşılama oranlarına ilişkin verileri sağlık bakanlığından temin edemediğimiz için sebebini ortaya koyamadık. Ancak aşı komplikasyonları spekülasyonlarının ülkemizi de etkilediğini düşünmekteyiz.

Sağlık Bakanlığında alınan Ek-3'de gösterilen 1940-72 yılları arası 32 yıllık süredeki aşılama oranlarına bakıldığında, difteri ile aynı oranlarda aşılama yapılması gerektiği halde boğmaca aşısının çok düşük sayıda yapıldığı gözlenmektedir. 1940-1950 yılları arasında yapılan boğmaca aşısı sayısını olarak bilinmemekle beraber, 1950'den sonra ise her dönemde Boğmaca aşısının difteriye göre 1/3 oranında az uygulandığı gözlenmektedir. (Ek-3)

Ailelerin aşıyı reddetmesinin bu sayıları etkilediği muhtemeldir. Çünkü difteri aşılama yapan ekiplerin aynı nüfusa boğmacayı da yapmamaları için bir neden düşünülemez.

Bu da aşıyı uygulayanların ihmali ortadan kaldırmakta aşının ailelerce reddedilmesi ihtimalini arttırmaktadır. Japonya ve İngiltere'de de aşılama oranlarında düşüş, morbidite ve mortalitedeki artışlar yaklaşık aynı yıllara raslamaktadır.

Douglas Jenkinson;⁶⁰ 1988 yılında yayınladığı makalesinde de aynı yıllarda atak oranlarının yüksek gözlemlendiği bildirilmiştir.

Dünya'nın her yerinde boğmaca aşılması ile ilgili sorunlar yaşandığı ve bundan ülkemizde etkilendiği sonucunu çıkarmak mümkün olmaktadır. Ancak daha sonraki yıllarda aşının önemi yeniden kavranmış ve aşılama oranları hızla

artmıştır. Ülkemizde 1990-1994 yılları arasında ortalama yüzde 80'lere ulaşmıştır. Sağlık Bakanlığından alınan veriler (Ek-4) de gösterilmiştir.

Çalışmamızda; 172 denekten 108'ine PAT uygulandığı görülmüş ve aşılama oranı yüzde 62.8 olarak bulunmuştur. Absorbans değeri 0.500 üzeri olan ve korunmuş kabul edilen, 119 olgu ile koruma oranı yüzde 69.7 olarak tesbit edilmiştir. Tüm yaş guruplarında aşılama oranları ile korunma oranları benzerken (Tablo:7-8), aşılama ortalamasında farklı bulunan, 45-49 yaş gurubunda PAT olgular yüzde 43, korunmaları yüzde 71 olarak bulunmuştur. Bunun gibi elli yaş üstü grupta PAT olgular, yüzde 9 iken, korunmaları beklenmedik şekilde, yüzde 55 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur. Bu iki grupta aşılama oranlarının düşük olmasına karşın, korunma oranlarının yüksek olması, geçirilmiş tekrarlayan atak veya diğer bordotella türleri (B.parapertusis ve B.bronkoseptika) antijenleri arasında çarpaz reaksiyonu düşündürmektedir.

ABD de boğmacaya karşı etkin bir aşılama programı uygulanmasına karşın henüz ortadan kaldırılmamıştır. 1986 yılından 1988'e kadar, eyalet sağlık birimlerine 10.000 den fazla boğmaca vakası bildirilmiştir. Bu da 1984'den 1985'e kadar bildirilenlere göre yüzde 17'lik bir artış göstermektedir.^{61,62} Her ne kadar hastalığın insidansı bir yaştan altındaki bebeklerde en yüksek düzeyde ise de, 1981'den 1985'e kadar bildirilen vakalar, hastalığın adolesan ve genç erişkinlerde 13 katlık bir artışla çarpıcı bir biçimde yükseldiği bildirilmiştir.⁶³ Bununla beraber, günümüzde boğmaca enfeksiyonlarının büyük çocuklarda ve adolesanlarda olduğu, ancak çoğunun klinik olarak tanımlanamadığından, gözden kaçtığı bildirilmektedir.

Ohio Üniversitesinde, 1986-1989 yılları arasında, adolesanlarda boğmaca enfeksiyonunu araştıran çalışmada; aşılanmış grupların yaşlarının ilerlemesiyle adolesan ve erişkin yaşta duyarlılığın arttığı bildirilmektedir.^{61,64,65} Adolesanlar arasında pertussis enfeksiyonunun insidansının artması ile ilgili bir varsayım, okul öncesi dönemde yapılan son rapelden sonra bağışıklığın azaldığı yolundadır. Bazı araştırmacılar, son boğmaca aşısından sonra geçen zaman süresi arttıkça, enfeksiyon olasılığının arttığını gözlemlemişlerdir.⁶⁷

Bundan başka yapılan çalışmalarda yetişkinlerin boğmaca taşıyıcısı olabilecekleri ve çocuklara hastalığı geçirebilecekleri gösterilmiştir. Nelson'un 1978 yılında İsveç'in Göteborg şehrinde yaptığı çalışmada nazofarenx kültürlerinde, önemli sayıda yetişkinde boğmaca taşıyıcılığı tesbit etmiştir.⁶⁶

Avusturalya'da yapılan bir başka çalışmada, 218 yetişkinin yüzde 26'sında, buna benzer olarak 105 ev hizmetçisinin yüzde 36'sında, serolojik olarak hastalık tesbit edilmiştir.⁶⁶

Tatsuo Aoyoma⁶⁹ ve arkadaşları tarafından, 1992 yılında, Keio Üniversitesinde; herbirinde kültürle doğrulanmış hastalığı olan en az bir kişinin bulunduğu 89 haneyi kapsayan bir tarama yapılmıştır. Enfeksiyon kaynağının, 89 hanenin 10'unda (%11.2) bir erişkin olduğu görülmüş ve ikincil bir atak oranı 185'te 19 (%10.3) kişi olduğu tesbit edilmiştir. Dahası yapılan laboratuvar incelemesinde 17 erişkinde subklinik boğmaca bulunduğu gösterilmiştir. Bu subklinik enfeksiyon oranı, 68'de 17 (%25.0) bulunmuştur. Küçük çocuklarda görülen boğmacaya kıyaslayınca erişkinlerdekinin daha hafif ve farklı klinik özellikler taşıdığı gözlenmiştir. Erişkin hastalarda lenfositoya rastlanmamakta, antitoksin daha çabuk üretilmekte, anti-flamentoz hemaglutinin ve aglutinin düzeyleri daha yüksek olmakta ve B.pertussisin daha güçlü bir şekilde inhibe edildiği anlaşılmıştır.

Sarah S.Long ve arkadaşlarının;⁶⁶ 1989 yılında yaptıkları çalışmada; enfekte olgularla temas edenlerin yüzde 83'ünde bir atak gözlediklerini, bunların üçte ikisinin aşıllı olduğu ve atakların subklinik olarak geçirildiği belirtilmekte ve sadece yüzde 20 olguda kültürde etkeni tesbit ettiklerini bildirmektedirler.

Erişkin boğmacası farklı klinik laboratuvar özellikleri nedeniyle çoğu zaman fark edilmemekle birlikte, bu durum hastalık kontrolüne ilişkin bazı önlemler gerektiren anlamlı bir sağlık sorunu oluşturmaktadır.

Aşılama oranlarının artırılmasının önemi gözardı edilemezken, kullanılan aşının koruyuculuk değeri daha fazla önem kazanmaktadır. Aşılamadaki hedef korunma olduğuna göre toplumca korunma oranlarının irdelenmesinin önemi

açıktır. Çalışmamızda korunma oranlarının ailelerin kültürel yapısıyla bir kolerasyon gösterdiği göze çarpmaktadır. (Tablo 11) Korunmanın yetersiz kabul edildiği 0.500 absorbans ünite değerinin altındaki, toplam 53 olgunun 30'unun (%56.6) okuma yazma bilmeyen ailelerin çocukları oluşturmakta, 19'unu (%35.8) ilkokul mezunu ailelerin çocukları oluşturmaktadır. Bu iki grubun toplam oranı yüzde 92 yi bulurken, orta dereceli okul mezunu ailelerin çocuklarından bu sayı 4 (%7.1) e düşmektedir.

Üniversite mezunu ailelerin çocuklarında korunma eşiği altında hiç çocuğa rastlanmamaktadır. Bu çarpıcı farklılık bize ailelerin bilinçli olması ile konuya gösterdiği hassasiyetin başarıyı ne denli etkilediğini göstermektedir.

Burstain ve arkadaşlarının, 1983 yılında yaptıkları bir çalışmada, doğumda göbek kordonundan alınan kanda LPF IgG olmayan infantlarda, 2-4-6 aylarda aşı yapılana kadar yeterli anti LPF ve IgG cevabının oluşmadığı tesbit edilmiştir. Bu tip olgularda, aşılamanın mutlaka erken dönemde yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Ancak anne aşıllı ise, intrauterin dönemde ya da kolostrum vasıtasıyla yeterli doğal pasif immünite geliştiği gözlenmiş ve bunlarda aşılamanın 6 aydan sonraya bırakılabileceği belirtilmiştir.

C.R. Manclark ve arkadaşları;⁶⁸ tarafından yapılan çalışmada ise hastalığa en güçlü aday olan infantların korunması için, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, infantlara ulaşılmakta güçlük çekilen yörelerde, yeterli destekleyici tedavi yapılmayan bölgelerde, annenin aşılama yoluyla infantların korunabileceği belirtilmiştir.

Oda ve arkadaşlarının, farelerde yaptığı çalışmada aşıllı anneden intrauterin yolla ve kolostrumla infanta pasif doğal bağışıklık geçtiği gösterilmiştir.⁶⁹

Ülkemizde, özellikle de bölgemizde görülen, hızlı nüfus hareketleri nedeniyle, primer aşılama ve rapellerinin tam yapılması sorun olmakta ve aşılama yetersiz olmaktadır. Annelerin aşılama, yeni doğanın korunması için daha fazla önem arz etmektedir. Infantlara 2-4-6 aylarda yapılacak aşılama yönteminin daha uygun olacağı kabul edilmektedir. Buna ilaveten annelerin

aşılanmalarının da korunmaya sağlayacağı katkılar gözönüne alınmalıdır. Anne adaylarının örneğin 20-30 yaş grubu genç kadınların aşılansması aş programlarına eklenmelidir kanısındayız.

Michigan da yapılan çalışmada aşılama sonrası 3 yılda yüzde 21, 12 yılda ise yüzde 95 atak gözlemlendiği bildirilmiştir.⁶⁶

Jenkinson D.'nin⁶⁷ 1988 de yaptığı çalışmada aşılama sonrası 2 yılda korunmanın yüzde 100 olduğu ancak 7 yıl sonra sadece yüzde 46'ya düştüğü bildirilmektedir.

Edwards L.M. ve arkadaşlarının;⁶⁸ 1993 de yapılan çalışmasında 118 yetişkin aşılansmış ve 1 yıl sonra antikor düzeyinin yüzde 50 azaldığı bildirilmiştir. Ancak bu oranın yine de aşılama öncesine göre çok yüksek olduğu tesbit edilmiştir. Aşılama ya bağlı oluşan yan etkiler çok önemli boyutlarda olmadığı ve öğretmenlerin, sağlık personelinin ve ailelerin aşılansmasının faydalı olacağı görüşü ileri sürülmüştür.

Sonuç olarak, çalışmamızda ve literatürlerdeki benzer çalışmalarda elde edilen bulgu ve bilgilere göre bu konudaki önerilerimizi aşağıdaki şekilde sıralayabiliriz.

Boğmaca hastalığı, günümüzde özellikle gelişmekte olan ve hatta gelişmiş ülkelerde dahi, önemli bir sağlık sorunu olarak görülmektedir. Halen dünyada 51 milyon çocuk boğmaca hastalığına yakalanmakta ve bunların 600 bini ölmektedir.³

Hastalığın tedavisinde antibiyotiklerin çok yararlı olmaması, hastalıktan korunmada aşılamanın önemini arttırmaktadır. Ancak yapılan bir çok çalışmada, aşı koruyucunun zamanla azaldığı bildirilmektedir. Çalışmamızda da koruyuculuğun ilerleyen yaşlarda azaldığı gözlemlenmiştir.

Toplumun belli aralıklarla (örneğin 10 yılda bir) serolojik olarak tatarak, antikor düzeylerinin tesbiti, aşı takviminin ratabilitize edilmesi açısından uygun olacaktır. Çalışmamızdaki veriler ve dünyadaki verilere göre, bu gün uygulanmakta olan takvimin yetersiz kaldığı görülmektedir. Aşılamanın

çocukluk çağından sonra, belli aralıklarla tekrarlanması gerektiği düşünülmektedir. Ayrıca yetişkinler arasında, boğmaca enfeksiyonunun tanı konulanlardan daha sık olduğu, bu nedenle de adolesanlarda, boğmaca enfeksiyonunu tanımaya yönelik çalışmaların planlanmasını önermekteyiz.

Boğmaca enfeksiyonlarına serolojik olarak tanımlamak oldukça zordur. Bu konuda günümüzde en güvenilir yöntemin ELİSA olduğu diğer araştırmacılarca da kabul edilmektedir.³⁵

Yenidoğan ve bebeklerde çeşitli çalışmalarda tranplasental olarak anneden yeterli antikor geçmediği, dolayısıyla, yenidoğanda korunmanın da yeterli olmadığı tesbit edildiğinden, ulaşım zorluğu olan gelişmekte olan ülke ve yörelerde anne adaylarının ve genç erişkinlerin tekrar aşılması uygun olacaktır.

Aşılamada; ailelerin aşıya gereken önemi vermemesi, dağınık nüfus hızlı nüfus hareketleri, göçler, zor coğrafi iklim koşulları, yetersiz planma ve sağlık ekibi, yetersiz dökümantasyon olumsuz faktörler olarak tesbit edilmiştir. Bu olumsuzlukların aşılması için;(1) ailelerin eğitilerek aşılamaya katkılarının artırılması,(2) sağlık ocaklarının yeniden yapılanması ve gezici sağlık ekiplerine önem verilmesi, (3) aşı kartı uygulamasının bilgisayar vb sistemlerle daha modern ve gerçekçi biçimde yapılması,(4) aile hekimliği müessesesinin bir an önce devreye sokulmasının uygun olacağı kanaatindeyiz. Böylece boğmaca gibi aşı ile korunulabilen hastalıklarla mücadelede daha başarılı sonuçlar alınacağına inanmaktayız.

VI. KAYNAKLAR

1. Çağal O, Ayyıldız A, Osmanlıoğlu M., Babacan M. Hepatit B aşısı uygulanan şahıslarda reaksiyonlar ve bağışıklık cevabı araştırılması, Adana 5. Klinik Kongresi Program ve Özet Kitabı, 1991: 23
2. World Health Organization. The magazine of the world health organization, January-February, 1987: 3-13
3. Neyzi O, Koç L. Çocuk sağlığı ve hastalıkları İstanbul Tıp Fak. Vakfı. 1992: Bayda Yayınları İstanbul 41-50 ve 112,116
4. Pitman M. The concept of pertussis as a toxin mediated disease. *Pediatr Infect Dis.* 1984; 3: 467-68
5. Pitman M. Neurotoxicity of bordetella pertussis. *Nexrotox.* 7: 1986: 53
6. Weiss AA, et al. Pertussis toxin and extracytoplasmic adenylate cyclase as virulence factors of bordetella pertussis, *J Infect Dis* 1984; 150: 219
7. Wright PF: Pertussis in deweloping countries definition of the problem and prospects for control. *Rewiews of Infect Dis* 1991; 13: 528-34
8. Schmitt HS, Wagner S. Pertussis vaccines. *Eur J Pediatr.* 1993; 152: 462-66
9. Babacan M. Immünoloji ders notları. Atatürk Üni Tıp Fak Yayınları Erzurum: 1985: 67-71
10. Erganiş O, İstanbulluoğlu E. *Immunoloji*, Konya: Mimoza Basım Yayımları ve Dağıtım A.Ş. 1993: 9-14
11. Akan E. *Mikrobiyoloji ve immünoloji*, Adana: Çukurova Üni. Tıp Fak. Yayınları, 1992: 229-33
12. Bilgehan H. *Klinik mikrobiyolojik tanı*. İzmir: Barış yayınları Fakülteler Kitapevi, 1993: 157, 168-173
13. Buchonun RE, Gibbons NE. *Bergöy's manual of deferminature bacteriology*. 8+4 Ed: Baltimore: The Williams and Wilkins Company, 1974:12

14. Preston NW. Technical problems in the laboratory diagnosis and prevention of whooping-cough laboratory practice. 1970: 19: 482-486
15. Preston NW, Evans P. Type-specific immunity against intracarobral pertussis infection in mice. 1963: Britlish Med.J: 508-509
16. Medical Research Council British Med Journal 1969: 8 November: 316-17
17. Krugman S, Katz SL, Gerston AA, Wilfert CM. Infectious diseases of children. St. Louis: Mosby, 1992: 299-313
18. Manclark CR, Cowell JL. Pertussis vaccine, in "New approaches to vaccine development" proceedings of a meeting, organized by The World Healter Organization in Geneva October 1983: 17-20
19. Zhang JM, et al. Purification and characterization of fimbriae isolated from Bordetella pertussis. Infect Immun.1985: 48: 422-27
20. Arai H, Sato Y. Separation and characterization of two distinct hemoglutinins contained in purified leukocytosis-promoting factor from Bordetella pertussis. Biochemica et biophysica a eter. 1976: 44: 765-782
21. Baraff L, Rosemary MD, Manclark CR, et all. Immunologic response to early and routine DTP Immunization in infants. Pediatrics. 1984: 73:37-42
22. Sato Y, Arai H. Leucocytosis-promoting factor of Bordetella pertussis III'Ts identify with protcetine antigen. Infect immun. 1972: 6: 899-904
23. Bokoch GM, et al. Identification of the predominant substrate for ADP ribosylation by islet activating protein. J Biol chem. 1983: 258: 2072-2075
24. Sekura RD, et al. Pertussis toxin affinity purification of a new ADP ribosyl transferase. J Biol Chem. 1983: 258: 14647-14651
25. Munoz J, Pibi E, Larson LL. Antigenes of Bordotella pertussis. J Immunol 1959: 83: 496-501

26. Munoz J, Bergmen RK. Histamine sensitizing factors from microbial agents, with special reference to *Bordetella pertussis*. *Bacterial Rev.* 1968; 32: 103-110
27. Morse SI, Bray KK. The occurrence and properties of leukoctosis and lymphocytosis stimulating material in the supernatant fluids of *Bordetella pertussis* culture. *J Exp Med* 1969; 129: 523-550
28. Shahin RD, Mink CA, Wiedermann BL, Meade BL. Laboratory correlates of protection and protective immunity to *Bordetella pertussis*. *Infect Diseases.*
29. Cowell JS, Hewlett EL, Manclark CR. Intracellular localization of the dermonecrotic toxin of *Bordetella pertussis*. *Infect Immun* 1979; 25: 896-901
30. Manclark CR. Pertussis vaccine research Bull, WHO. 1981; 59: 9-15
31. Rappuoli R, et al. A recombinant DNA approach to the pertussis vaccine. *An Sclava* 1986; 1-2: 183-189
32. Court D, Jackson H, Knox G. The recognition of whooping-cough. *The Lancet* 1953; 1057-1060
33. Vogel FR, et al. Immune suppression and induction of gamma interferon by pertussis toxin. *Infect Immun* 1985; 49: 90-97
34. Reizenstein E, Johansson B, Martin L, Abens J, Möllby R, Hallender HO. Diagnostic evaluation of polymerase chain reaction discriminative for *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis* and *B. bronchiseptica*.
35. Hallender HO, Storsaeter J, Möllby R. Evaluation of serology and nasopharyngeal cultures for diagnosis of pertussis in a vaccine efficacy trial. *J Infect Diseases* 1991; 63: 1046-1054
36. A. Combined Scottish Study. Prognosis of whooping cough: comparison of serological tests with isolation of *Bordetella pertussis*. *Brit Med J* 1970; 12: 637-639

37. Field LH, Parker LD. Antibiotic susceptibility testing of *Bordetella pertussis*. A.T.C.P. 1980: 74: 312-316
38. Baraff LJ, Wilkins J, Wehrle PF. The role of antibiotics, immunization and adeno viruses in pertussis. *Pediatrics* 1978: 61: 224-230
39. American Society for Microbiology (Ed's. Lenette EH, Balows A, Hausler WS, Shadomy H.J.) P:17-26. 1985
40. Hornibrook JW. Cultivation of phase-I *B. Pertussis* in a semi-synthetic liqued medium. *Public Health Rep* 1939. 54: 1847-1851
41. Cohen SM, Wheeler MW. Pertussis vaccine prepared with phase I cultures grown in fluid medium. *J Pub Hlth* 1946: 36: 371-376
42. Powell HM, et al. Charcoal agar culture medium for preparing *B. pertussis* vaccine. *Bul Health Rep* 1951: 66: 346-38
43. Stainer DW, Scholte MJ. A simple chemically defined medium for the line production of phase-I *Bordetella pertussis*. *J Quen Microbiol* 1971: 63: 211
44. Kendrick PL, et al. Mouse protection tests in the study of pertussis vaccine a comparative series using the intracerebral route for challenge. *Amer J Publ Health* 1947:37: 803-810
45. Medical Research Council: The prevention of whooping - cough by vaccination *Brit Med J* 1951: 1463
46. Medical Research Council. Vaccination against whooping-cough children and result of laboratory tests. *Brit Med J* 1956: 2: 454-462
47. Medical Research Council. Vaccination against whooping-cough: Final report. *Brit Med J* 1959: 1: 994-1000
48. Olin, P. Clinical trials of acellular pertussis vaccine in Sweeden. An attempt to solve the problem of pertissis vaccination. *Ann Sclav* 1986: 1-2 : 165-172

49. Sato Y, Arai H, Suzuki K. Leucocytosis promoting factor of Bordetella pertussis III's identity with protective antigen. Infect Immun 1974; 9: 801-810
50. Sekura RD, Zhang YL, Trollfors B. Pertussis toxin: Its role in pathogenesis and immunity. Ann Sclavo 1986; 1-2 : 173-174
51. Sato H, Sato Y. Bordetella pertussis infection in mice: Correlation of specific antibodies against two antigens. Pertussis toxin, and filamentous hemagglutinin with mouse protectivity in an intra cerebral or aerosol challenge system. Infect Immun 1984; 46: 415-421
52. Sato Y, Kimura M, Fukumi H. Development of a pertussis component vaccine. Japan Lancet. 1984;1: 122-126
53. Gary R, Noble MD, Bernier RH. Acellular and whole-cell pertussis vaccines. Japan Jama 1987; 257: 1351-1356
54. Blumberg DA, Mink CA, et al. Comparison of an acellular pertussis component (DTP) vaccine with a whole cell pertussis component DTP vaccine in 17 to 24 month old children, with measurement of 69 kilodalton outer membrane protein antibody. The Journal of Pediatrics 1990; 117: 46-51
55. Ashworth LAE, et al. Local and systemic immune responses to pertussis infection and cellular and acellular vaccines. Ann Sclava 1986; 1-2: 199-211
56. Barkin MR, Pichichero ME. Diphtheria - Tetanus - Pertussis vaccine reactogenicity of commercial products. Pediatrics 1979; 63: 256-60
57. Yalçındağ, S. Aşı Bilgisi, Cerrahpaşa Tıp Fak. Vakfı Yayınları, İstanbul 1988: 13-25, 51-9
58. Cody CL, et al. Nature and rates of adverse reaction as sociated with DTP and DT immunization in infants and children. Pediatrics 1981; 68: 650-660
59. Byers RK, Moll FC. Encephalopathies following prophylactic pertussis vaccine. Pediatrics 1948; 1:437-457

60. Jetkinson D, Duration of effectiveness of pertussis vaccine: Evidence from a 10 year community study. *British Med J* 1988; 296: 612-614
61. Centers for Disease Control. Pertussis surveillance: United States, 1986-1988 *MMWR* 1990; 39:57-64
62. Centers for Disease Control. Pertussis surveillance: United States, 1984 -1985. *MMWR* 1987; 36: 168-171
63. Steketee RW, Burstyn DG, Wassilak SGF, et all. A comparison of laboratory and clinical methods for diagnosing pertussis in an outbreak in a facility for the developmentally disabled. *J Infect Dis* 1988; 157: 441, 449.
64. Lambert HJ. Epidemiology of a small pertussis outbreak in kent County Michigan. *Public Health Rep* 1964; 80: 365-369.
65. Edwards LM, Decker MD, Graham BS, Mezzatesta J, Scott J, Hackell J. Adult immunization with acellular pertussis vaccine. *JAMA* 1993; 269: 53-56
66. Long SS, Welkon CJ, Clark LJ. Widespread silent transmission of pertussis in families: Antibody correlates of infection and symptomatology. *J Infec Dis* 1990; 161: 480-486
67. Edwards KM, Decker MD, Graham BS, Scott J, et all. Adult immunization with acellular pertussis vaccine. *JAMA* 1993; 269: 53-56
68. Manclark CR, Cowell JL. Pertussis vaccine. *J Infect Dis* 1990; 3: 328
69. Aoyama Tatsuo. Erişkinde pertussis. *JAMA* 1993; 6:12: 772

VII. EKLER

Ek:1- Anket Formu Örneği

1. Yaşı
2. Cinsiyeti
3. Öğrenim durumu
4. Aile nüfusu (kaç kişi)
5. Yaşadığı yerleşim birimi
 - a) Kentsel b) Kırsal
6. Çocukluk hastalıklarından hangilerini geçirdiniz?
7. Geçmişte morarma ile birlikte öksürük nöbeti geçirdiniz mi?
 - a) Geçirdim b) Geçirmedim c) Hatırlamıyorum.
8. Ailede benzer şikayetleri olan kaç kişi vardı?
9. Karma aşınız var mı?
10. Kaç defa hangi aralarla yapıldınız?
11. Bağışık ise, aşısı nerede yapıldı?
 - a) Sağlık Ocağı b) Evde c) Özel Hekim
12. Annenin eğitimi, mesleđi :
Babanın eğitimi mesleği :
13. Aşı kaydı :
14. Seroloji
 - a) Sero negatif b) Sero pozitif

Ek:2- Türkiye'de Yıllara Göre Boğmaca Vaka ve Ölümleri

YILLAR	YIL ORTASI NUFUSU	VAKA SAYISI	MORBİDİTE HIZI (100.000)	ÖLÜM	MORTALİTE HIZI (1.000.000)
1970	35321000	7268	20.58	21	0.59
1971	36215000	6351	17.54	28	0.77
1972	37132000	6105	16.44	34	0.92
1973	38072000	3087	8.11	18	0.47
1974	39036000	2351	7.30	11	0.28
1975	40078000	3036	7.58	25	0.62
1976	40915000	2440	5.96	14	0.34
1977	41768000	1739	4.16	12	0.29
1978	42640000	2267	5.32	12	0.28
1979	43530000	3094	7.11	4	0.09
1980	44438000	1520	3.42	9	0.20
1981	45540000	2661	5.84	13	0.29
1982	46688000	5063	10.84	21	0.45
1983	47864000	5706	11.92	12	0.25
1984	49070000	3145	6.41	3	0.06
1985	50306000	2678	5.32	2	0.04
1986	51546000	1048	2.03	1	0.02
1987	52845000	279	0.53	0	0.00
1988	54176000	207	0.38	0	0.00
1989	57426316	411	0.72	1	0.02
1990	57582446	454	0.79	2	0.03
1991	57736288	289	0.50	2	0.03
1992	59088101	712	1.20	1	0.02
1993	60384474	692	1.15	4	0.07
1994	61779288	442	0.72	0	0.00

Ek:3- Türkiye'de Uygulanan Koruyucu Aşılar

1940 — 1972

YIL	Çiçek	Kızamık	Polio	BCG	Tifo	Tifüs	Boğmaca	Difteri	Tetanoz	Kolera
1940	2 492 720	—	—	—	273 160	...	—	100	...	...
1945	7 033 430	—	—	—	428 550	738 960	—	10 690	...	...
1950	5 580 330	—	—	70 918	1 747 540	1 569 166	41 840	102 930	...	...
1955	4 648 890	—	—	1 567 535	3 161 620	351 934	52 008	500 860	...	...
1960	4 202 530	—	—	1 136 861	6 699 930	109 611	521 570	1 960 840	...	529 730
1965	3 245 730	—	4 186 150	1 718 916	5 976 360	—	1 484 720	5 312 930	2 476 470	301 277
1970	3 105 980	240 633	3 444 000	1 227 051	5 600 520	—	2 878 910	5 348 470	5 838 860	14 092 900
1972	8 610 304	513 785	4 203 798	1 168 508	4 129 336	—	1 802 990	3 409 955	4 104 441	6 639 521

Not: Rakamlar ağı uygulama adedini gösterir.

Ek:4- 1990-1994 Yıllarında Beklenen Bebek Nüfusuna Göre Aşı Uygulamaları

	1990	1991	1992	1993	1994					
SAI	SAVI*	YÜZDE**	SAVI*	YÜZDE**	SAVI*	YÜZDE**	SAVI*	YÜZDE**	SAVI*	YÜZDE**
DB11	1197274	78	1177115	87	1134899	84	1128717	83	1184484	87
DB12	1149531	75	1126474	83	1094187	81	1072797	79	1139167	84
DB13	1119359	73	1096866	81	1057737	78	1028620	76	1105470	81
KIZAMIK	1040095	68	995076	73	1002907	74	978126	72	1026679	76
POL101	1199464	78	1177179	87	1135019	84	1130051	83	1179203	87
POL102	1149388	75	1125673	83	1094893	81	1073208	79	1133680	83
POL103	1117852	73	1095323	81	1058800	78	1031707	76	1101853	81
EC6	620298	40	798776	59	905217	67	926139	68	981375	72
TF1	423998	28	446903	29	454970	29	468025	30	530025	39
TF2	279303	18	311476	20	326549	21	323835	31	395431	29

(*) 0-11 AYLIK BEBEKLERE YAPILAN DOZ SAYISI

(**) BEKLENEN HEDEF NUFUSA GÖRE ASILAMA ORANLARI