

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D.

**MANİSA BÖLGESİNDE ERİŞKİN YAŞ GRUBUNDA DİFTERİ
ANTİKOR DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şehriban VURAL

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Çiğdem Banu ÇETİN

Manisa, 2008

ÖNSÖZ

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanlığı alanında eğitimime katkılarından dolayı tez Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Özlem Tünger'e ve tez danışmanım Doç. Dr. Ç. Banu Çetin'e teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, bu tezin hazırlanma sürecinde maddi ve manevi desteklerini gördüğüm yukarıda isimlerini verdiğim sayın hocalarıma tekrar ve veri toplama aşamasında birlikte çalıştığım arkadaşım Dr. Özge Kaya Mercan'a, yine veri toplama aşamasında bizlere yardımcı olan Saruhanlı Devlet Hastanesi acil tıp teknisyeni arkadaşlarım Cennet Bayram, Veli Can Karabacak, biyolog Arzu Akkanlı ve halkla iletişim konusunda yardımları olan İlhan Kurt ile sevgili öğrenci hemşire arkadaşlarım Seçil Kölemen ve Tuğba Sürücü'ye, çalışmanın hazırlanması ve sonuçların istatistiksel yorumlanması aşamalarında ilgilerini eksik etmeyen Doç. Dr. Gönül Dinç'e ve Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndaki araştırma görevlisi arkadaşlarım Dr. Tülay Lağarlı ve Dr. Gökben Yaslı'ya, birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm çalışma arkadaşlarıma ve son olarak tüm asistanlık hayatım boyunca sevgilerini, ilgilerini, maddi ve manevi her türlü desteklerini her zaman yanımda hissettiğim hayat arkadaşım, sevgili eşim Dr. Özgür Vural'a, biricik anneme, rahmetli babacığma ve sevgili kardeşlerime sonsuz teşekkürler ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
I. GİRİŞ VE AMAÇ	4
II. GENEL BİLGİLER	6
Tanım.....	6
Tarihçe	6
Etiyoloji.....	8
Epidemiyoloji.....	10
Patogenez.....	17
Klinik özellikler	18
Komplikasyonlar.....	21
Prognoz.....	22
Tanı.....	23
Ayrıcı tanı.....	24
Olgu tanımı	25
Tedavi	26
Önleme	29
Difteriye karşı bağışıklık.....	32
Antitoksin ölçümünde kullanılan metodlar	32
III. GEREÇ VE YÖNTEM	35
IV. BULGULAR	37
V. TARTIŞMA	54
VI. ÖZET (TÜRKÇE)	65
VII. ÖZET (İNGİLİZCE)	66
VIII. KAYNAKLAR	67

GİRİŞ VE AMAÇ

Difteri toksijenik *Corynebacterium diphtheriae*'nin neden olduğu bulaşıcı ancak aşı ile önlenilebilen bir enfeksiyon hastalığıdır. Bakterinin bilinen tek rezervuarı insandır. Asıl bulaşma yolu damlacık enfeksiyonu şeklinde hava yolu ile olmasına karşın enfekte deri lezyonları veya burun sekresyonlarından direk temasla da bulaşabilir. Kardiyak, nörolojik toksisite yapabilir ve solunum yolu obstrüksiyonuna neden olarak ölüme yol açabilir. Endemik bölgelerde sağlıklı kişilerin %3-5'inin orofarenksinde bu mikroorganizma bulunabilir. Önceleri tropikal bölgelerin problemi olduğu düşünülen deri enfeksiyonu da yakın dönemde Avrupa ve Kuzey Amerika'da epidemilere neden olmuştur. Orofarenks ve derideki bu asemptomatik taşıyıcılık durumu, hastalığın endemik veya epidemik olarak devam etmesine neden olmaktadır. Bağışıklık kazanılması hastalığı hafifletmekte ancak bakterinin kolonizasyonunu engellememektedir. Bu nedenle toplumda yetersiz bağışıklık hastalığın ciddi seyrettiği epidemilere yol açabilir (1, 2, 3).

1920'lerde Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yıllık olarak 125000'den fazla olgu ve 10000'den fazla ölüm bildirilmekteydi. En yüksek mortalite oranları çocuk ve yaşlı popülasyondaydı (2). 1921-1924 yılları arasında 2-14 yaş arasındaki Kanada'lı çocuklarda difteri en sık ölüm nedeniydi. ABD'de II. Dünya Savaşı'ndan sonra difteri toksoid aşısı uygulanmasının yaygınlaştırılmasıyla hastalığın insidansı giderek düşmeye başladı. Örneğin 1920'de ABD'de 147991 olgu bildirilmişken, 1980'den itibaren ise her yıl 5 veya daha az sayıda olgu bildirimini olmuştur. Benzer durum aşılamanın yaygınlaştırıldığı Avrupa ülkelerinde de gözlenmiştir (1, 2).

Türkiye'de difteriye karşı aşılama tek doz uygulama ile 1937 yılında başlamıştır, ancak aşılamanın yaygınlaştırılması ve sistematik bir program şeklinde uygulanması 1968 yılına karşılık gelmektedir (4, 5). Bu dönemden sonra ülkemizde de hastalığın insidansında hızlı bir düşüş gözlenmiştir (4). 1950'lerde 5000 civarında olan olgu sayısı 1970'de 1110'a, 1980'de 86'ya ve 2003'de ise bire gerilemiştir ve 2004 yılından itibaren de olgu bildirimini

olmamıştır (6).

Yakın tarihte, 1990'ların başında, Rusya ve eski Sovyetler Birliği'nin yeni bağımsızlık kazanan ülkelerinde meydana gelen difteri epidemisi dikkatleri tekrar bu hastalık üzerine çekmiştir. Bu bölgede, 1990-1997 yılları arasında 140000'den fazla olgu ve 4000'den fazla ölüm bildirilmiştir (7). Epideminin en önemli özelliği olguların yarısından çoğunun 15 yaş ve üzeri popülasyonda gerçekleşmesi ve yaşlı popülasyonun hastalığa karşı daha duyarlı olduğunun gözlenmesidir. Bu durum yaşlı popülasyonun aşılammamış olması veya rapel aşı dozlarının yapılmaması nedeniyle yaşla birlikte koruyucu antikor düzeylerinin düşmesine bağlanmıştır (7, 8, 9).

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) tarafından çocukluk çağı rutin difteri aşılması sonrasında her 10 yılda bir rapel dozlar önerilmektedir (10). Ülkemizde Bağışıklama Danışma Kurulu'nun 13-04-2004 tarihli kararıyla gebelik dönemi dahil olmak üzere tetanoz toksoid aşısı (TT) uygulanması gereken her durumda yerine erişkin tipte kombine difteri-tetanoz aşısının (Td) uygulanabileceği belirtilmiştir. Bu tarihten itibaren tedrici olarak gebe kadınlarda Td aşı uygulaması başlatılmıştır. 30-11-2006'da yayınlanan bir genelgeyle de TT yapılması gereken her durumda (yaralanma, hayvan ısırıkları, askerlik vb.) Td aşısının yapılma kararı bildirilmiştir (11). Bu çalışma, Manisa ilinde erişkin yaşta difteri hastalığına karşı duyarlılığın belirlenmesi ve rapel doz gerekliliğinin ortaya konulması amacıyla planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

TANIM

Difteri *Corynebacterium diphtheriae* (*C. diphtheriae*) tarafından oluşturulan akut toksik bir enfeksiyon hastalığıdır ve bakterinin oluşturduğu lokal psödomembranlar ile bakteri ekzotoksininin neden olduğu sistemik belirtilerle karakterizedir (1, 2, 3).

TARİHÇE

Boğaz ağrısı, membran üretimi ve boğulma nedeniyle ölüm Hipokrat'ın (MÖ. 5. yüzyıl [yy]) yazılarına kadar dayanmaktadır (1). 2.yy'da Aretus hastalığın Mısır ve Suriye'den geldiğini belirtmiş ve hastalığa "Mısırlı ülseri", "Süryani ülseri" gibi isimler vermiştir (12). Ancak hastalığa ilişkin epidemilerin tanımlanması 16.yy'ı bulmuştur (13).

Salgınlar 16. yy'da İspanya ve İtalya'da, 17. yy'da Fransa'da meydana gelmiştir (4). 1700'lerin başında İngiltere'de meydana gelen epidemide tüm popülasyonun %2,5'u ve tüm çocukların 1/3'ü ölmüştür. 18. ve 19. yy boyunca yaklaşık 25 yıllık aralarla büyük epidemiler tekrar etmiştir. 1821'de Fransa'nın güneyinde gelişen epidemiye kadar hastalık diğer benzer üst solunum yolu enfeksiyonlarından net olarak ayırt edilememiştir. Bu epidemide Pierre Bretonneau ilk kez difterinin klinik özelliklerini tanımlamış ve 1826'da hastalığa Yunanca'da "deri" anlamına gelen "diphtheria" ismini vermiştir. Böylece hastalığın en önemli özelliği olan sert farenjiyal membranı vurgulamıştır. Ancak hastalığın diğer üst solunum yolları enfeksiyonlarından ayrımı 1800'lere kadar tartışılmaya devam etmiştir (1, 14).

1883'te Klebs difteri membranının mikroskopik preparatlarında zincir oluşturan koklar ve basillerin varlığını tanımlamış, ancak basilin hastalıkla ilişkisini gösteren Loeffler olmuştur (15).

1884'de Friedrich Loeffler Berlin'de Koch Laboratuvarları'nda çalışırken kendi adını taşıyan ve günümüzde de kullanılan kültür ortamından ilk kez difteri basiliğini izole etmiştir. Sonrasında da organizmanın hamsterlerde hastalık oluşturabildiğini göstererek hocası Koch'un postülatlarını difteri için

ispatlamıştır. Kendi özel kültür ortamını kullanarak basilin sağlıklı insanların boğazlarında bulunabildiğini göstermiş ve ayrıca hastalığın kardiyak ve nörolojik bulgularının bakteri tarafından salgılanan toksik bir madde tarafından oluşturulduğu teorisini ortaya atmıştır (1, 13).

1888'de Roux ve Yersin Pasteur Enstitüsü'nde kültürün bakteri içermeyen filtratlarının hamsterları öldürebildiğini göstererek Loeffler'in bakterinin toksik bir madde salgılayarak hastalık oluşturduğu teorisini ispatlamışlardır (1, 16, 17).

1890'da yine Koch Laboratuvarları'nda çalışmakta olan von Behring ve Kitasato az sayıda bakteri ile enfekte ettikleri hayvanların bağışıklık kazandığını ve bu hayvanlardan elde edilen serumun duyarlı diğer hayvanları enfeksiyondan koruduğunu göstermişlerdir. Von Behring difteri ve diğer toksinle hastalık yapan enfeksiyonlarda serum terapisinin önemini gösterdiği bu büyük buluşu ile 1901'de Nobel ödülünün sahibi olmuştur. Paris'te antitoksin tedavisiyle mortalitenin %51'den %24'e gerilediği gösterilmiştir (1, 18).

Birkaç yıl içinde tüm dünyada at kökenli difteri antitoksini üretilmeye ve kullanılmaya başlanmıştır. Türkiye'de de yine aynı dönemde, Abdülhamit zamanında yabancı araştırmacılar tarafından kurulan Bakteriyolojihane-i Şahane'de antitoksin üretimi başlamıştır (19).

1892 ve 1906 yılları arasında yaptıkları çalışmalarla Park ve Bebe, Loeffler tarafından daha önce gösterilmiş olan asemptomatik taşıyıcılığı ispatlamışlardır (20).

1913'te Schick difteri toksininin deriye enjekte edilmesiyle meydana gelen lokal reaksiyonun kişilerin hastalığa karşı duyarlılığını gösterebileceğini bildirmiştir. Test antitoksinin nötralizasyon özelliği esas alınarak geliştirilmiştir (20). Aynı dönemde Theobald Smith ve von Behring toksin-antitoksin karışımıyla çocukları başarılı bir şekilde aşılamışlardır (18).

1923'te Ramon Pasteur Enstitüsü'nde toksinin formalin ve ısı ile muamele edilmesi sonucu toksik özelliğini kaybettiğini ancak antikor oluşturmaya devam ettiğini göstermiştir. 1924'te toksoid adı verilen bu maddenin uygulanmasıyla yüksek antikor seviyelerinin oluştuğu tespit edilmiştir. Aşı

uygulamasının standardizasyonu sağlanarak 1930-1945 yılları arasında birçok gelişmiş batı ülkesinde yaygın çocukluk çağı aşılama çalışmaları başlamıştır (1,20).

1950'lerde Freeman ve Groman toksin üretiminin lizojenik β fajı varlığına dayandığını göstermişlerdir; Pappenheimer ve diğer bazı araştırmacılar ise toksinin protein sentezi inhibisyon mekanizmasını ortaya koymuşlardır (1, 21, 22, 23, 24).

Ülkemizde 1900'lü yılların başlarında antiserum üretimi, 1937'de tek doz difteri aşılması, 1960'larda ise sistematik çocukluk çağı aşı uygulaması başlatılmıştır (4).

Aşılamanın yaygınlaşmasıyla birlikte tüm dünyada giderek hastalığın insidansının azalmasına rağmen 1990'ların başında Rusya ve eski Sovyetler Birliği'nin yeni bağımsızlık kazanan ülkelerinde uzun yıllardan sonra ilk kez büyük bir epidemiy meydana gelmesi araştırmacıların toplum duyarlılığını belirlemeye ve erişkin aşılamasıyla ilgili yeni düzenlemeler yapmaya yönelik çalışmalar başlatmalarına neden olmuştur (8).

ETİYOLOJİ

Difteri hastalığının etkeni olan *C. diphtheriae* sporsuz, kapsülsüz, hareketsiz, pleomorfik gram pozitif bir basildir. Tokmak kelimesinin Yunanca karşılığı olan "coryne" basilin uç kısmını ve kösele veya deri anlamına gelen "diphtheria" ise hastalığın oluşturduğu sert membranı ifade etmektedir (1, 3, 25).

C. diphtheriae, aerob veya fakültatif anaerobdur. Karbonhidratları fermente ederek laktik asit üretirler (25).

Güneşi, soğuk, kuruluk gibi dış ortamla ilgili faktörlere diğer sporsuz bakterilerden daha dirençlidirler yine de dış ortamda birkaç günden fazla canlı kalamazlar. Besiyerinde ise 2-3 hafta canlılıklarını koruyabilirler ancak patojeniteleri azalır. 100°C'de 1 dakika, 60°C'de 20 dakika canlı kalabilirler. Bilinen tek rezervuarı insandır. Özellikle üst solunum yolunda ve deride kolonizasyonu söz konusudur (26).

C. diphtheriae kanlı agarda üreyebilir ancak diğer üst solunum yolu flora

bakterilerinin üremesini bir miktar inhibe edebilen ve ısı ile koagüle edilerek hazırlanan Loeffler besiyeri en iyi ve en hızlı ürettiği besiyeridir. Bu besiyeri % 75 serum ve %25 sıvı besiyeri karışımı içerir. 12-18 saatlik inkübasyondan sonra 1-3 milimetrelik koloniler görünür hale gelir. Bu kolonilerden hazırlanan yaymalarda Loeffler'in metilen mavisi ve diğer bazı boyalarla boyanabilen Babes Ernst granülleri olarak adlandırılan karakteristik metakromatik granüller görülebilir. Klinik örneklerden hazırlanan yaymalarda belirgin olmamakla birlikte kültürden yapılan preparatlarda basillerin X, L, V ve Çin harflerine benzer şekilleri ayırt edilebilir. Loeffler besiyeri diğer bakterilerin de üremesine olanak sağladığından bakterinin primer identifikasyonunda kullanımı önerilmez. Bu amaçla sistin ve potasyum tellürit içeren daha seçici besiyerleri örneğin Tinsdale agar kullanılır. Besiyerindeki potasyum tellürit üst solunum yolu florasındaki birçok bakterinin ve gram negatif bakterilerin üremesini engeller. Bu besiyerindeki koloniler karakteristik olarak gri-siyah renkte görünürler; diğer *Corynebacterium* türlerinden ayrı olarak *C. diphtheriae* sistinaz enzimiyle sistini indirger ve kolonilerin etrafında kahverengi bir halo meydana gelir (1, 25, 26, 27).

C. diphtheriae Tinsdale agardaki koloni morfolojisi, fermentasyon reaksiyonları ve hemolitik aktiviteye göre *C. belfanti*, *C. gravis*, *C. intermedius* ve *C. mitis* olmak üzere 4 biyotipe ayrılır. *C. intermedius* ve *C. belfanti* nadiren difteriden sorumludur (25). Biyotip *gravis*'in ise daha ölümcül hastalık yaptığı bilinmektedir (12).

Son salgınlarda modern moleküler tekniklerin farklı biyotiplerin identifikasyonunda daha duyarlı oldukları gösterilmiştir. Bu tekniklerin en önemlileri ribotyping, pulsed field jel elektroforez, multiloküs enzim elektroforez gibi yöntemlerdir (1, 28, 29). Fransa'daki Pasteur Enstitüsü'nde Profesör Patrick Grimont tarafından kurulan Uluslararası *C. diphtheriae* Ribotip Data Bankası'nda tüm dünyadan gelen 80'den fazla toksijenik ve nontoksijenik ribotip mevcuttur (1, 30).

C. diphtheriae'nin ekzotoksin üretimi toksini kodlayan "tox" genini taşıyan lizojenik β -fajının varlığına bağlıdır (21). Bu gen ortamdaki demir miktarına göre aktive olan DtxR isimli düzenleyici gen kompleksinin kontrolünde

eksprese edilir. Ortamda demir konsantrasyonu arttığında bu kompleks *tox* genine bağlanmak suretiyle toksin yapımını durdurur (18). Lizojenik faja sahip olmayan suşlar toksin üretemez ancak laboratuvar şartlarında lizojenik *tox+* faj ile enfekte edilerek toksik hale getirilebilir. Bu dönüşümün doğada da gerçekleştiğini gösteren kanıtlar mevcuttur. Günümüzde gelişmiş ülkelerde lizojenik *tox+* *C. diphtheriae* taşıyıcılığının çok düşük olmasına rağmen, dünyanın başka yerlerindeki β -faj içeren suşlarla enfeksiyon sonucu hastalığın devamı söz konusudur (28).

EPİDEMİYOLOJİ

C. diphtheriae için bilinen tek rezervuar insandır. Primer yayılım damlacık şeklinde havayoluyla, solunum sekresyonları veya enfekte deri lezyonları ile direk temas ile olmaktadır. Fomitlerin bakterinin yayılımında rol oynayabileceği düşünülmektedir; kontamine sütlerle gelişen epidemiler bildirilmiştir. Bakterinin dış ortama olan dayanıklılığı nedeniyle havlu, çarşaf, mendil gibi eşyaların ortak kullanımının da bulaşmada önemli olabileceği düşünülmektedir (1, 12).

Hastalığın solunum yollarına lokalize tipik formu olan solunum yolu difterisi daha çok soğuk mevsimlerde görülür. Bu durumdan kalabalık yaşam şartları ve kuru sıcak hava sorumlu tutulmaktadır. Deri enfeksiyonları ise özellikle tropikal ülkelerde yağışlı dönemlerde daha sık görülmektedir (20, 31).

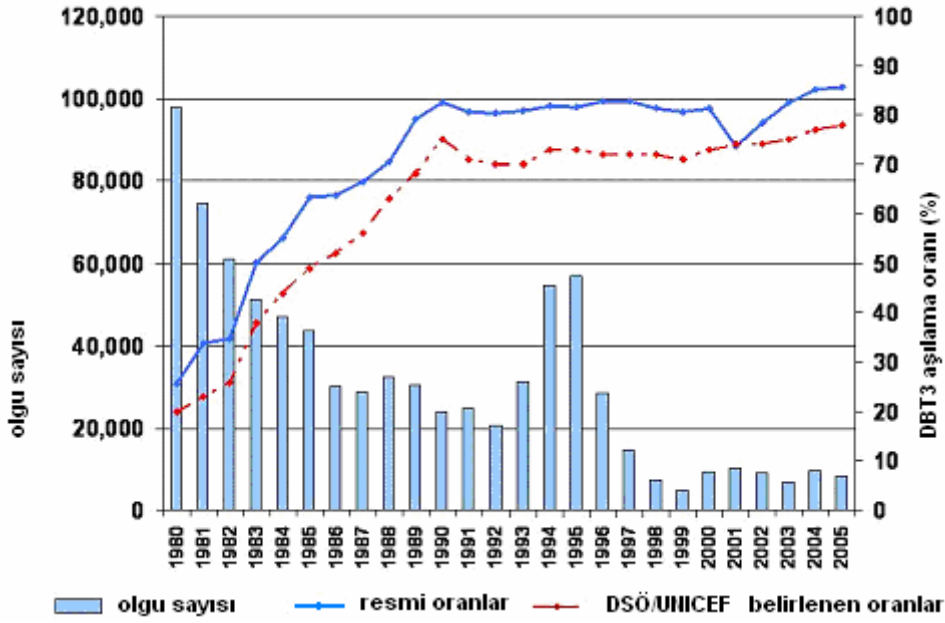
Asemptomatik solunum yolu taşıyıcılığı hastalığın endemik ve epidemik olarak sürmesine neden olmaktadır. Endemik bölgelerde sağlıklı kişilerin %3-5'inin boğazında *C. diphtheriae* bulunmaktadır (32). Ancak gelişmiş ülkelerde sağlıklı kişilerden basilin izolasyonu oldukça nadirdir. Aşılama ile toplumda genel taşıyıcılık oranı azalmaktadır (1).

Önceleri yalnızca tropikal bölgelerin sorunu olduğu düşünülen deri enfeksiyonları da yakın dönemde Avrupa ve ABD'de özellikle alkolikler ve çeşitli olumsuz şartlarda yaşayan gruplarda birkaç epidemiyi yapmıştır (33). Gelişmiş ülkelerde görülen sporadik olgularda sıklıkla endemik bir bölgeye seyahat öyküsü söz konusudur. Lezyonlar vücudun herhangi bir yerinde

görülebilir ve genellikle kroniktir. Sistemik bulgular görülmez, doğal immünizasyona neden olur. Deri lezyonları enfeksiyonun önemli rezervuarlarıdır. Yakın temaslılarda solunum yolu difterisi ve kutanöz difteri gelişimiyle birlikte salgınlara neden olabilir (34). Enfekte deri lezyonlarından kişiden kişiye bulaşın solunum yoluyla bulaştan daha etkili olduğu bulunmuştur (35).

Difteri çocukluk dönemi hastalığıdır, bir yaş altındaki çocuklar genellikle anneden geçen antikorlara bağlı olarak korunmaktadır. Sıklıkla 2-5 yaş arasında görülür. İlerleyen yaşlarda *C. diphtheriae* suşlarına maruz kalma olasılığının artmasıyla birlikte doğal bağışıklık artar, difteri insidansı azalır. Çocukluk dönemi difteri aşılmasının başlamasıyla birlikte hastalık erişkin yaş gruplarını daha fazla oranlarda etkileyen bir özellik kazanmıştır (36).

1920'lerde ABD'de 125000'den fazla olgu ve 10000'den fazla ölüm görülmekteydi. En yüksek mortalite oranları çocuklar ile yaşlılardaydı. II. Dünya Savaşı'ndan sonra difteri aşısının kullanımının yaygınlaşmasıyla hastalık insidansında sürekli bir düşüş izlenmeye başlandı. 1970'lerin sonlarında bu düşüş oldukça belirgindi. Bu dönemden sonra ABD'de yıllık olgu sayısı 5 veya daha az olarak bildirilmekteydi ve solunum yolu difterisi epidemileri görülmüyordu (2). Benzer düşüşler Avrupa'da da görüldü (37). Şekil 1'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre yıllık difteri olgu sayısı ve çocukluk dönemi 3 doz difteri-boğmaca-tetanoz aşılama (DBT3) oranları görülmektedir.



Şekil 1: Dünya'da Yıllık Bildirilen Difteri İnsidansı ve Çocukluk Dönemi DBT3 Aşılama Oranları, 1980-2005, DSÖ

Difteri aşılmasıyla tüm dünyada hastalığın insidansı azalmakla birlikte Doğu Avrupa, Afrika, Bangladeş, Pakistan, Vietnam, tropikal bölgeler ve Güney Amerika'nın bazı bölgelerinde hastalık endemik ve ara ara epidemik olarak devam etmiştir (38). Hatta ABD'de evsizler, uyuşturucu bağımlıları ve homoseksüel erkeklerdeki deri ve orofarenks taşıyıcılığı nedeniyle özellikle bu gruplarda küçük salgınlar halen görülmektedir (1,9).

Difteri aşılması öncesi dönemlerde bakteri ile temas yaygındı. Bu durum doğal rapel etkisi yaparak bağışıklığın devamlılığını sağlıyordu. Çocuklar hastalığa karşı duyarlı, yetişkinler ise bağışıklıydı. Difteri, endemik olduğu dönemlerde özellikle 15 yaş altı çocukları etkilemekteydi. Ancak aşılamanın yaygınlaşmasıyla hastalığın insidansının azalması sonucu erişkin yaştaki doğal bağışıklık oranları azalmış ve sonuç olarak hastalığın epidemiyolojisi aşılama sonrası yıllarda erişkin yaşlara kaymıştır (2, 39). 1980'lerde ABD' de bildirilen 27 sporadik respiratuar difteri olgusunun %70'i 25 yaş üzeri erişkinlerde gelişmiştir (2, 40).

1960'lardan sonra gelişmiş ülkelerde görülen en büyük salgın 1990-1997

yılları arasında eski Sovyetler Birliği'nin yeni bağımsızlık kazanan ülkelerinde ortaya çıkmıştır. 140000'den fazla olgu ve 4000'den fazla ölüm gerçekleşmiştir. Olguların %60'ı 14 yaş üstü erişkinlerdir. Olgu fatalite oranları değişik ülkelerde %3-23 arasında bildirilmiştir. Bazı ülkelerde tüm ölümlerin yaklaşık yarısını oluşturan 40-49 yaş arası erişkin popülasyonda oldukça yüksek insidans görülmüştür. 50 yaş üzeri erişkinlerde ise nispeten düşük olgu sayıları gözlenmiştir. Bu epidemi aşılama sonrası dönemde hastalığa karşı duyarlılığın erişkin yaşlara kaydığını ispatlamıştır (39).

Bu epidemiyeye katkıda bulunan faktörler olarak erişkinlerde hastalığa karşı artan duyarlılık, çocukluk çağı aşılamaındaki yetersizlik, popülasyon göçü, kalabalık yaşam ve epideminin başlarındaki yetersiz önlemler olarak gösterilmiştir (1, 7).

Epideminin bu kadar geniş kitleleri etkilemesinin en önemli nedenleri, çok sayıda kişinin katıldığı göç hareketleri, sosyoekonomik düzensizlik, temel sağlık hizmetlerindeki aksamalar, kontrol önlemlerindeki gecikmeler, sağlık çalışanları ve halkın yetersiz bilgilendirilmesi, önleme ve tedavi açısından birçok ülkede yeterli kaynağın olmaması gibi faktörlerdir (41).

Aşılanan kişiler klinik difteriye yakalanabilirler ancak önceki aşılama hastalığın sıklığını ve ciddiyetini azaltır. Aşılanmamış kişilerin %25'inde hastalık ciddi seyrederken tam bağışık kişilerde bu oran %6,3'tür. Mortalite bağışık olmayan kişilerde %19 iken tam bağışıklarda %1,3'tür. Kısmi aşılama dahi mortalite ve morbiditeyi %50'den fazla oranlarda azaltmaktadır (1, 20).

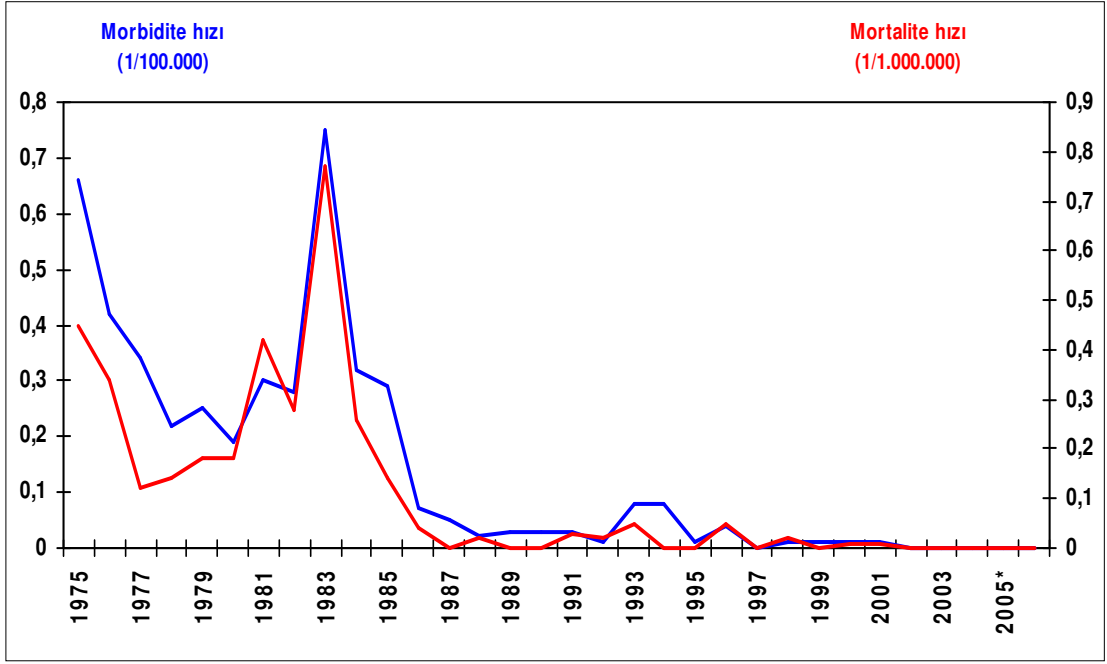
Aşılanmış toplumlarda difteri insidansındaki belirgin düşüşün nedeni net olarak aydınlatılamamıştır. Toksoid aşı ile bağışıklama toksinin lokal ve sistemik etkilerini hafifletmekte ancak nontoksijenik *C. diphtheriae* suşlarının kolonizasyonunu engellememektedir. Bu durumda toplumda taşıyıcılığın yüksek olması ve kayda değer oranda yetersiz aşılandığı düşünülen toplumlarda salgınların devam etmesi gerekirdi. Ancak ABD'deki 1988-1994 yılları arasında yapılan bir çalışmada popülasyonun %40'ının yetersiz bağışık olduğu gösterilmiş olmasına rağmen hastalık oldukça nadir görülmekte ve taşıyıcılık oranları da düşük seyretmektedir (42).

Hastalığın düşük insidansla seyretmesine katkıda bulunan bazı faktörler

öne sürülmektedir. Bunlardan birisi bağışık kişilerden izole edilen suşların bağışık olmayan kişilerin suşlarına oranla daha az oranda toksijenik olduğudur (41). Bazı araştırmacılar toksinin lokal salınımının antikor yokluğunda kolonizasyon yeteneğini artırdığını ve toksoid ile aşılamanın toksijenik suşların bu avantajlı özelliğini ortadan kaldırdığını düşünmektedirler, böylece kolonizasyon toksijenik suşlardan çok nontoksijenik suşlarla olmaktadır. Toksin üretiminden farklı virülans faktörlerinin varlığı da öne sürülmektedir. Ayrıca daha düşük serum antikor titreleri koruyucu olabilir veya koruyuculukta farklı immün mekanizmalar rol oynayabilir (43).

Çocukluk dönemi aşılama programları toksijenik suşlarla kolonizasyonu azaltır, çünkü toksin üretimi artık bakteriye herhangi bir avantaj sağlamamaktadır. Sonuç olarak erişkinler asemptomatik taşıyıcılığın sağlayacağı rapel etkisinden mahrum kalır ve sadece çocuklukta aşılanan kişilerde yaşla birlikte koruyucu antikor düzeyi azalır. Ancak iyi bir çocukluk ve erişkin dönemi aşılama programının uygulandığı toplumlarda toksik suşların yayılımı ve hastalık oluşturmaları önlenmektedir. Eğer çocukluk aşılama programında aksamalar oluşursa duyarlı çocukları ve erişkinleri etkileyen epidemiler yaşanabilir. Bu nedenle toplumlar aşılama oranlarını %90'ların üzerinde tutmalı ve erişkin rapel dozlarına önem vermelidir (1).

Ülkemizde de difteri aşılmasının yaygınlaştırılmaya başladığı 1960'lı yıllardan sonra morbidite ve mortalite oranları hızla düşmeye başlamıştır (6, 44) (Şekil 2, Tablo 1). Ancak aşı uygulamaları sınırlı kalmıştır. 1981'de DSÖ tarafından 1990 yılına kadar tüm çocukların altı bulaşıcı hastalığa karşı aşılama hedefi ülkemizde de benimsenmiş ve Genişletilmiş Bağışıklama Programı'na başlanmıştır. Ayrıca 2004'te Bağışıklama Danışma Kurulu kararıyla doğurganlık çağındaki kadınlara tetanoz aşısı yerine erişkin tipte difteri-tetanoz aşısının yapılabilmesi bildirilmiştir. 2006 yılında yayınlanan genelge ile de tetanoz aşısı yapılması gereken tüm durumlarda (yaralanma, hayvan ısırıkları, askerlik vb.) erişkin tipte difteri-tetanoz aşısının yapılması karara bağlanmıştır (5, 6, 11).



Şekil 2: Difteri Morbidite ve Mortalite Hızları, 1975-2005, Türkiye

Tablo 1: Difteri Vaka ve Ölüm Sayıları, Morbidite ve Mortalite Hızları, 1975-2006, Türkiye

Yıllar	Yıl Ortası Nüfus	Vaka Sayısı	Morbidite Hızı (100.000)	Ölüm Sayısı	Mortalite Hızı (1.000.000)
1975	40.078.000	265	0,66	18	0,45
1976	40.915.000	170	0,42	14	0,34
1977	41.768.000	142	0,34	5	0,12
1978	42.640.000	93	0,22	6	0,14
1979	43.530.000	107	0,25	8	0,18
1980	44.438.000	86	0,19	8	0,18
1981	45.540.000	136	0,30	19	0,42
1982	46.688.000	131	0,28	13	0,28
1983	47.864.000	361	0,75	37	0,77
1984	49.070.000	155	0,32	13	0,26
1985	50.306.000	145	0,29	7	0,14
1986	51.546.000	36	0,07	2	0,04
1987	52.845.000	26	0,05	0	0,00
1988	54.176.000	11	0,02	1	0,02
1989	57.426.316	17	0,03	0	0,00
1990	57.582.446	20	0,03	0	0,00
1991	57.736.288	16	0,03	2	0,03
1992	59.088.101	8	0,01	1	0,02
1993	60.384.474	49	0,08	3	0,05
1994	61.779.288	49	0,08	0	0,00
1995	63.206.510	4	0,01	0	0,00
1996	62.727.000	22	0,04	3	0,05
1997	63.745.000	2	0,00	0	0,00
1998	64.786.000	6	0,01	1	0,02
1999	65.819.000	4	0,01	0	0,00
2000	67.844.903	4	0,01	1	0,01
2001	69.081.716	5	0,01	0	0,00
2002	70.415.064	2	0,00	0	0,00
2003	71.772.711	1	0,00	0	0,00
2004	71.152.000	0	0,00	0	0,00
2005*	72.065.000	0	0,00	0	0,00
2006**	65.789.167	0	0,00	0	0,00

Vaka ve ölüm sayıları rutin bildirim sisteminden elde edilmiştir. Hızların hesaplanmasında kullanılan nüfuslar Türkiye İstatistik Kurumu 2000 yılı nüfus sayımına göre yapılan projeksiyonlardır

* 2005 yılından itibaren hastalık bildirimleri standart vaka tanımları ile yapılmaktadır.

** 2006 ETF (Ev Halkı Tespit Fişi) nüfusu kullanılmıştır.

PATOGENEZ

C. diphtheriae çok invazif bir bakteri değildir. Normalde solunum yolu mukozası ve deri lezyonlarının yüzeysel tabakalarında yerleşerek bölgesel hafif bir inflamatuvar reaksiyona neden olur. Kan ve lenf yoluyla sistemik dolaşıma geçmesi oldukça nadir görülür. Bakterinin majör virülans faktörü salgıladığı güçlü ekzotoksindir. Toksin üretiminin oluşturduğu bölgesel doku yıkımı bakterinin üremesi için elverişli bir ortam meydana getirir. 62000 daltonluk bir polipeptid olan ekzotoksin memeli hücrelerinde protein sentezini inhibe eder (1, 3, 31, 45).

Toksijenik suşlar *tox* isimli yapısal geni taşırlar. Bu genler lizojenik *Corynebacteriyofajlar* tarafından bakteriye taşınır. Yüksek toksijenite gösteren suşlarda genoma entegre olmuş 2 ya da 3 adet *tox* geni mevcuttur. Bu genin ekspresyonu ortamdaki demir konsantrasyonuna bağlıdır. Ortamda demir miktarı azaldığında genin regülasyonu bozulur bu da toksin salınımında artışa neden olur (46).

Toksin A ve B olmak üzere iki kısımdan oluşur. Toksin B kısmı ile duyarlı hücrelerdeki reseptörüne bağlanır, A kısmı ise aktif olan kısımdır. Hücreye bağlanma sonrasında Toksin A kısmı proteolitik aktiviteyle ayrılarak hücreye girer, tRNA translokasyonunu katalize eden yalnızca ökaryot hücrelerde bulunan elongasyon faktör 2'yi inaktive eder. Bu enzimin inaktivasyonu ile mRNA ve tRNA interaksyonu engellenir ve gelişmekte olan polipeptid zincire aminoasitler eklenemez, protein sentezi yapamayan hücre lizise uğrar (1, 3, 45, 46). Toksinin B kısmına karşı gelişen antikorlar hastalığa karşı bağışıklık sağlar (24). Toksinin nükleaz aktivitesiyle direk hücre DNA'sını yıkarak sitotoksik etki gösterdiği de öne sürülmektedir (47). Son dönemlerde hastalığın patogenezinde hemagglütinin, transsialidase enzimi, 67-72p adı verilen bakteriyel yüzey proteinlerinin de rol oynadığı düşünülmektedir (41).

C. diphtheriae enfeksiyonu ilerledikçe toksinin etkisiyle solunum yolu mukozası veya deride lokal nekroz meydana gelir. Toksin konsantrasyonu arttıkça hastalık sistemik bir hale dönüşür çünkü toksin kan dolaşımına geçmeye başlar. Toksinin tüm hücreler üzerinde patolojik etkileri olabilir ancak en önemli etkileri miyokard doku, sinir doku ve böbrek tübüler hücreleri

üzerindedir (1, 3, 45, 46). Farklı dokularda farklı düzeyde etkilerin görülmesi hücrelerin reseptör yoğunluğu ile ilişkilidir (18).

Difteri toksini oldukça güçlüdür, bir molekül birkaç saatte hücrenin protein sentezini bozabilir ve 0.1 µg/kg dozu duyarlı hayvanları öldürebilir (1,18).

Solunum yolu enfeksiyonunun ilk birkaç gününde toksinin hızlı lokal nekrotik etkisine karşılık lökosit yanıtı gelişir. Önce lokal eksuda sonrasında tipik membran oluşur. Bu membrana yalancı membran adı verilir ve ölü respiratuar hücreler, fibrin, lökosit, eritrosit ve bakterilerden oluşur. Bu gri-kahverengi yalancı membran içeriğindeki yoğun fibrin nedeniyle altındaki dokulara sıkıca yapışmıştır ve kaldırılınca kanamaya neden olur (20). Membran tonsiller, farenks ve burun mukozasında lokal olarak kalabilir veya yayılarak larenks ve trakeobronşiyal yapıyı da kaplayabilir. Altta kalan dokudaki ödem ve servikal adenit yoğun olursa özellikle çocuklarda solunum sıkıntısı ve boğa boynu görüntüsü gelişebilir. Hem erişkinler hem de çocuklarda membran aspirasyonu sonucu boğulma yaygın bir ölüm nedenidir (1, 3).

Deri difterisinde de benzer bir patogenezi söz konusudur ancak bu bölgeden toksinin emilimi oldukça düşük olduğundan sistemik etkiler genellikle görülmez veya hafif seyirlidir. Toksin az miktarda emilmiş olsa bile antikor yanıtı oluşturur (48).

Nontoksijenik suşlar da invazyon yaparak endokardit, septik artrit, splenik, hepatik apseler gibi septik enfeksiyonlara neden olabilir, lenf nodları, dalak ve kemik iliğinde lenfositik infiltrasyonlar oluşturabilirler (46).

KLİNİK ÖZELLİKLER

C. diphtheriae'nin noninvazif lokal enfeksiyonu ile solunum yolu ve deri hastalığı, sistemik dolaşıma geçen toksini ile uzak organlardaki patolojik tutulum ortaya çıkar. *C. diphtheriae* nadiren solunum yolu ve deriden sistemik dolaşıma geçerek bakteriyemi ve sonrasında endokardit, artrit gibi sistemik enfeksiyonlara da yol açabilir (1).

1- Solunum Yolu Difterisi

Hastalığın klasik formudur. Genellikle 2-4 günlük inkübasyon periyodu sonrasında solunum sistemin değişik bölgelerinde inflamasyon bulguları gelişir (1, 20).

Üst solunum yolunda mukozal tutulum çocuklarda en sık görülen formdur ancak erişkinlerde son epidemilerde nadir olarak bildirilmiştir. Erişkin popülasyondaki lezyonlar ise sıklıkla bukkal mukoza, alt ve üst dudaklar, yumuşak ve sert damakta ve dilde rapor edilmiştir (46).

a- Faringotonsiler Enfeksiyon

Ağızdaki posterior yapılar ve proksimal farenks tutulumu klinik difterinin en sık görülen formudur. Semptomlar ani gelişir, genellikle 38,5°C'yi geçmeyen düşük dereceli ateş, kırgınlık, boğaz ağrısı ile başlar. Önce bir tonsil üzerinde yama tarzında eksuda oluşur; enfeksiyonun ilerlemesiyle birlikte 2-3 gün içinde eksudalar birleşerek her iki tonsil, uvula, yumuşak damak, orofarenks ve nazofarenksi kaplayabilir. Başlangıçta beyaz, parlak ve kaygan olan membran, zamanla kirli gri renk alır ve üzerinde yeşil-siyah yama tarzında nekrotik alanlar gelişir. Membranın kapladığı alan arttıkça hastalığın ciddiyeti de artar. Lokalize tonsiler hastalıkta bulgular hafiftir; posterior farenks, yumuşak damak tutulumunda ise ciddi kırgınlık, halsizlik, servikal adenopati ve şişlikle kendini gösterir. Lenf nodlarının büyümesi ve çevresindeki dokuda gelişen ödem hastada boğa boynu adı verilen görünümün ortaya çıkmasına neden olur. Bu durumda solunum yolu obstrüksiyonu ve buna bağlı ani ölüm riski artar (20).

Hafif olgularda tedavi verilmediğinde yaklaşık 1 hafta içinde belirti ve bulgular gerilemeye başlar, membran koparak dökülmeye başlar. Ancak tokseminin ilerlediği ağır hastalıkta ileri derecede güçsüzlük, solukluk, taşikardi, kardiyak ritm bozuklukları ve koma tablosu gelişebilir (48).

b- Larenjiyal ve Trakeobronşiyal Enfeksiyon

Hastaların %25'inde görülür. Enfeksiyon primer olarak bu bölgelerden başlayabilir veya faringotonsiler enfeksiyonun yayılımı şeklinde gelişebilir

(46). Ses kısıklığı, nefes darlığı, respiratuar stridor ve şiddetli öksürük görülür. Trakea ve bronşlardaki membran tıkanıklığa neden olarak solunumu daha da güçleştirir; taşikardi, takipne, siyanoz gelişir ve yardımcı solunum kaslarının kullanımı başlar. Eğer membran uzaklaştırılmaz ve entübasyon yapılmazsa, yardımcı solunum kasları yorulur, siyanoz ilerler ve koma sonrasında da ölüm gerçekleşebilir (1, 46). Özefagus ve midede uydu enfeksiyonlar görülebilir (46). Hastalığın 6-10. günlerinde membran öksürükle atılmaya başlar ancak aspirasyonu söz konusu olabilir (20, 48).

c- Anterior Nazal Enfeksiyon

Tek başına görülmesi nadirdir (%2). Hafif dereceli ateş ve burun akıntısı görülür. Bu akıntı önceleri tek taraflı ve serözdür, sonrasında serohemorajik, seropürülan ve mukopürülan bir şekle dönüşür. Özellikle septumda sıklıkla beyazımsı bir membran oluşur. Bu bölgeden toksinin çok az emilmesi nedeni ile semptomlar genellikle oldukça hafiftir ve toksik bulgular nadirdir. Burun akıntısı eksternal kanatlar ve üst dudakta erozyon yapabilir (1, 20, 46).

2- Deri difterisi

Uzun süredir özellikle tropikal bölgelerde sosyoekonomik düzeyi düşük olan toplumlarda *C. diphtheriae* deri enfeksiyonlarına neden olabilmektedir. Kronik iyileşmeyen, kirli gri membranla karakterizedir ancak lezyonların yalnızca %15'inde tipik özellikler görülür (1, 48). Genellikle yanık, egzema, psöriyazis, cerrahi yara gibi deri lezyonları üzerinde gelişir ve ayrıca bu lezyonlarla karışabilir (31). Yakın dönemde ABD'de alkolik evsizler ve sosyoekonomik düzeyi düşük gruplar arasında birkaç salgın görülmüştür (33).

Klinik ilerleyici değildir, nadiren sistemik toksisite görülür. Bununla birlikte bu enfeksiyon yüksek antitoksin seviyeleri oluşturur ve doğal bağışıklıkta önemli bir rol oynar (1, 49). Deri enfeksiyonları ayrıca bakteri için rezervuar görevi görürler. Kutanoz difteri çevreyi kontamine eder ve bakteriyel atılımın solunum yolu difterisine oranla daha uzun süreli olması nedeniyle solunum yolu difterisi gelişiminde farenjyal kolonizasyondan daha etkili bir rol oynar.

(7, 35, 50).

3- İnvazif Hastalık

Yakın dönemde çeşitli çalışmalarda nontoksijenik *C. diphtheriae* suşlarının invazyonu sonucunda gelişen çeşitli organ tutulumları bildirilmiştir. Endokardit, mikotik anevrizmalar, osteomyelit, septik artrit gibi enfeksiyonlar özellikle uyuşturucu bağımlıları, alkolikler, genç erişkinler ve Avustralyalı aborijinlerde bildirilmiştir. Bu suşların neden invazif seyrettiği bilinmemektedir. Oluşan bu klinik tablolar agresif bir seyir gösterir, yüksek mortalite oranlarıyla birliktedir. Tüm olgularda giriş yeri olarak deri ve farenks kolonizasyonu bildirilmiştir. Bu salgınlarda farenjit ve fatal respiratuar difteriye neden olan nontoksijenik suşlar da bildirilmiştir (51, 52, 53).

4- Diğer Formlar

Nadiren vulvovajinal bölge, konjonktiva, kulak gibi bölgelerde *C. diphtheriae* enfeksiyona neden olabilir (1). Bu enfeksiyonlar sıklıkla difteri hastalarının veya hastayla teması olan kişilerin el kontaminasyonu sonucu gelişir (48).

KOMPLİKASYONLAR

1- Kardiyak Toksikite

Difteride en sık ölüm nedenidir, difteri geçirenlerde %10-20 oranında görülür, mortalitesi yaklaşık %50'dir. Sıklıkla faringotonsiler enfeksiyonda gelişir. Kardiyak disfonksiyonun derecesi difterinin yayılımı ve ciddiyetiyle doğrudan ilişkilidir. İlk belirtiler hastalığın ilk 7-14 günü içerisinde sıklıkla orofarenjiyal hastalık iyileşirken görülür. Klinik olarak miyokardit, konjestif yetmezlik, dolaşım yetmezliği, ilerleyici nefes darlığı, güçsüzlük, kalp seslerinde azalma, kardiyak dilatasyon, gallop ritmi gibi belirti ve bulgulara neden olabilir. Elektrokardiyografide (EKG) özellikle ST-T dalga değişiklikleri, 1. derece kalp blokları, ileri derece bloklar, atriyoventriküler dissosiyasyon, diğer aritmiler görülebilir. Klinik bulgu olmadan EKG değişiklikleri olabilmektedir. Bu nedenle rutin EKG izlemi uygundur (1, 54)

EKG'de iskemik değişiklikler, yüksek miyogloblin seviyesi (>2000 ng/ml), orofarenkste yaygın psödomembran varlığı, subkütan ödeme birlikte yaygın solunum yolu enfeksiyonu, lökositoz (>25000/ml), AST yüksekliği (>80 IU/ml) mortaliteyi belirleyen faktörlerdir ayrıca kardiyak Troponin T ölçümü subklinik olguların belirlenmesinde yardımcı olabilir (55).

2- Nörolojik Toksisite

Hastalığın ciddiyetiyle görülme sıklığı orantılıdır. Hafif hastalıkta nadiren bu komplikasyon gelişir. Ciddi hastalığı olanların ise yaklaşık ¾'ünde nörolojik toksisite görülebilir. Etkilenen sinir hücrelerinde miyelin kılıf ve aksonlarda dejenerasyon gelişir (1).

Hastalığın ilk birkaç gününde yumuşak damak ve farenks arka duvarında lokal etkiyle paraliz meydana gelir, bu da kendini yutulan sıvıların burundan geri gelmesi şeklinde kendini gösterir. Bunu kafa çifti tutulumları takip eder. Okülomotor ve siliyer paraliz sık görülür; fasiyel, farenjiyal, larenjiyal sinirlerde disfonksiyon ise nadir görülen tutulumlardır ancak aspirasyon riskini artırır (1, 56).

Boğaz enfeksiyonundan sonra 10 gün ile 3 ay içerisinde periferik sinir tutulumları gelişebilir. En sık alt ekstremitte motor disfonksiyonu görülür. Hafif güçsüzlükten total paralize kadar değişik derecelerde olabilen disfonksiyon proksimalden başlayıp distale doğru yayılan özelliktedir. Sıklıkla ayağın dorsifleksörleri etkilenir. Gövde, boyun ve üst ekstremitenin motor ve duyu sinirleri nadiren etkilenebilir; eldiven çorap tarzında duyu kaybı gelişebilir. Yavaş bile olsa tüm nörolojik hasar geri dönüşümlüdür (1, 56).

PROGNOZ

Difteri antitoksini uygulanması ve bağışıklama programlarının yaygınlaştığı dönemlerden önce difteriden ölüm oranı %30-50 arasında bildirilmekteydi. Ancak bu dönemden sonra, son 50 yıl içinde, % 3.5-12 arasında seyreden mortalite oranları bildirilmiştir; en yüksek oranlar çocuklar ve yaşlılarda görülmektedir. Ölüm daha çok hastalığın ilk 3-4. gününde asfiksi veya miyokardit sonucu olmaktadır. Nöropati ve aspirasyon sonucu

gelişen pnömoniler de ölümün sık görülen nedenlerindedir (1, 3, 20).

Miyokardit ve nörit sıklığı semptomların başlaması ile antitoksin uygulaması arasında geçen süreye ve oluşan membranın yaygınlığına bağlıdır. Hastalığın ciddiyeti ve belirtilerin görülme sıklığı kişinin aşılama öyküsü ile ters orantılıdır (1).

TANI

1- Bakteriyolojik Tanı

Örneklerin uygun alınması bakteriyolojik tanıda ilk adımdır. Solunum yolu difterisinde sürüntü örnekleri boğaz veya nazofarenksten, kutanöz difteride derideki lezyondan alınmalıdır. Alınabilirse, membran veya membran altı örnekler de incelenmelidir. Örnek en kısa sürede laboratuvara ulaştırılmalıdır. *C. diphtheriae* identifikasyonu için laboratuvar örneği tellürit içeren ve diğer boğaz ve deri flora elemanlarının üremesini engelleyebilen besiyerlerine örneğin Tinsdale agara ekilmelidir (57).

Tinsdale agardaki koloni görüntüsü, kültürden yapılan preparatların mikroskopik görünümü ve izolatların fermentasyon reaksiyonları ile identifikasyon yapılır. *C. diphtheriae* tellürit tuzlarını indirgeyerek karakteristik siyah koloniler oluşturur. Sistinin bakterinin sistinaz aktivitesi ile degradasyonu sonucunda siyah kolonilerin etrafında oluşan gri-kahverengi zon oldukça karakteristiktir. Alternatif besiyeri Loeffler agardır. Loeffler'in metilen mavisi ile boyanan metakromatik granüller, Loeffler besiyerinden izole edilen kolonilerde daha belirgin görülür. Besiyerinden yapılacak yaymalarda Gram boyama ile Çin alfabesi görüntüsü de araştırılır. Bu üç özellik *C. diphtheriae* izolasyonu için oldukça belirleyicidir (58).

Kesin tanımlama için ek biyokimyasal testler gereklidir. Katalaz, nitrat (biyotip *belfanti* hariç), sistinaz pozitifliği ile üre, pirazinamidaz negatifliği laboratuvarın sonuç vermesi için yeterlidir. Ayrıca glukoz, maltoz ve nişastayı fermente ederler. Bu biyokimyasal parametrelerin çalışıldığı hazır, hızlı ticari kitler mevcuttur. Biyotiplendirme epidemiyolojik araştırmalarda yapılır, rutinde yapılması önerilmez. Rusya'daki epideminin 1984-1985'teki ilk atağında biyotip *mitis*, 1993-1995'teki ikinci atağında ise biyotip *gravis* baskın

bulunmuştur. Potansiyel toksijenik corynebacterium türlerinin (*C. diphtheriae*) ayırımında önerilen hızlı testler Tinsdale agarda sistinaz varlığı ve pirazinamidaz aktivitesinin olmamasıdır (57, 58).

2- Toksijenitenin Belirlenmesi

Olası difteri olgusunun araştırılması sırasında şüpheli izolatlardan fajla kodlanan bir protein olan güçlü ekzotoksinin varlığının araştırılması gereklidir. En yaygın kullanılan test Elek immünopresipitasyon testidir. İlk kez 1949'da tanımlanmıştır ve hamsterlarla yapılan in vivo virülans testinin yerini almıştır. Ancak bu test de özellikle tecrübesiz ellerde yanlış yorumlamalara, duyarlılık kaybına yol açabilir. Ek olarak bazen sonuçlandırılması 2-3 gün sürebilmektedir, endemik veya epidemik olmayan bölgelerde çok nadir kullanılmaktadır. Test teknik olarak antitoksin emdirilmiş filtre kağıdının üzerinde şüpheli organizma tarafından oluşturulan immünpresipitan band görüntüsü esasına dayanır (57).

Son yıllarda difteri toksininin gen yapısının belirlenmesinde Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) kullanımı başlamıştır. Birçok PZR testi toksinin aktif olan A kısmını belirlemek esasına dayanır. Bakterinin izole edilemediği, histopatolojik tanının yapılmadığı ve epidemiyolojik bağlantısı olmayan olgularda yalnızca PZR pozitifliği ile tanı desteklenemez (58). Yakın tarihte Rusya ve Ukrayna'dan PZR ile tox+ geni belirlenen ancak toksin salgılamayan suşların sayısında artış bildirilmiştir (57, 59).

Toksin Enzim Immün Assay (EIA), Verocell biyoassay, pasif hemaglutinasyon, immünfloresan yöntemlerle de gösterilebilir (57)

Ek olarak Elek test sonuçlarıyla yüksek düzeyde benzerlik gösteren sonuçların elde edildiği immunokromatografik strip testi de tanımlamıştır (1, 60).

AYIRICI TANI

Tutulan anatomik bölgeye göre değişiklikler gösterir. Anterior nazal enfeksiyon, burunda yabancı cisim, nazofarenjit ile karışabilir. Faringotonsiler enfeksiyonun, streptokoksik membranöz tonsillit, enfeksiyöz mononükleoz,

nonbakteriyel membranöz tonsillit, primer herpetik tonsillit, pamukçuk, tonsillektomi sonrası gelişebilen boğaz membranı, Vincent's anjini ile ayırıcı tanısının yapılması gerekebilir. Larenjiyal ve trakeobronşiyal enfeksiyon ise enfeksiyöz krup, spazmodik krup, epiglottit, larenkte yabancı cisim ile klinik olarak karışabilir (1, 3).

OLGU TANIMI

Difteri tedavisinin gecikmeden başlatılması hastalığın prognozu açısından önemlidir. Bu nedenle klinisyenler aşağıdaki belirtilerin varlığında ayırıcı tanıda olası difteriyi de düşünmeli ve tedavi yaklaşımını planlamalıdır:

- 1- Membranla birlikte hafif ağırlı tonsilit ve/veya farenjit
- 2- Membranöz farenjitte birlikte adenopati ve servikal şişlik
- 3- Ses kısıklığı ve stridor
- 4- Palatal paraliz
- 5- Mukozal membranla birlikte serözanjinöz burun akıntısı
- 6- Nadiren 40°C'yi geçen ateş yüksekliği

DSÖ tarafından difteri olgu tanımları şu şekilde yapılmıştır (61):

Klinik tanı kriterleri:

Larenjit veya farenjit veya tonsillit

Tonsiller, farenks ve/veya burun mukozasına yapışık membran varlığı

Laboratuvar tanı kriterleri:

C. diphtheriae'nin klinik bir örnekten izolasyonu veya serum antikor düzeyinde 4 kat veya daha fazla artış (ancak her iki serum örneğinin de difteri toksoidi veya antitoksin uygulamasından önce alınmış olması durumunda geçerlidir)

Olgu sınıflaması:

Olası : Klinik tanıya uyan olgu

Kesin : Laboratuvar tanısı kanıtlanmış veya laboratuvar tanısı

kanıtlanmış olguyla epidemiyolojik ilişkisi olan olası olgu

Not: Klinik tanıya uymayan *C. diphtheriae* kültürü pozitif kişiler (örneğin asemptomatik taşıyıcılar) olası veya kesin difteri olgusu olarak bildirilmemelidirler.

TEDAVİ

Difteri hastalığının tedavisi özgül antitoksin, antibiyotik ve destek tedavilerinden oluşur.

1- Antitoksin Tedavisi

Atlardan elde edilen spesifik antitoksin tedavinin başlıca dayanak noktasıdır. Klinik tanı konulduktan sonra uygulanması gerekir, çünkü sadece serbest toksinin etkisini nötralize eder (2). 1898'de yapılan kontrollü bir çalışmada mortaliteyi % 7'den % 2,5'a düşürdüğü gösterilmiştir. Toksine karşı gelişen antikorlar da toksini hücre içine girmeden ve bir miktar da hücreye bağlandıktan sonra nötralize edebilmektedir; hücre içine girmiş olan toksine etkisizdir. Bu nedenle difteri antitoksinin uygulanma zamanı tedavinin etkinliğini belirler (1,3). Gecikmiş uygulamalarda ciddi seyirli enfeksiyon ile miyokardit ve nörit riski artmaktadır (62).

Antitoksin tedavisinin belirlenmesinde hastalığın süresi, tokseminin derecesi, membran büyüklüğü ve yeri göz önüne alınır. The Committee on Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics'in önerdiği antitoksin tedavi uygulaması şu şekildedir (63);

- İlk 48 saat içinde gelen faringotonsiler enfeksiyonda 20000-40000 ünite
- İlk 48 saat içinde gelen larenjiyal enfeksiyonda 20000-40000 ünite
- Nazofarenjiyal lezyonlarda 40000-60000 ünite
- 48 saatten daha uzun süreli yaygın enfeksiyonda 80000-120000 ünite
- İleri derecede boyun şişliği olanlarda 80000-120000 ünite

Intravenöz olarak 60 dakikadan daha uzun süreli infüzyon önerilmektedir. Ancak intramusküler enjeksiyon öneren araştırmacılar da vardır. Kişilerin %10'unda at proteinlerine karşı hipersensitivite reaksiyonu gelişebilir. Bu

nedenle durumu kritik olan hastalarda bile alerji hikayesi sorgulanmalı ve deri testi yapılmalıdır. 1/1000 dilüsyonundaki serumdan bir damla deri üzerindeki bir sıyrık üzerine damlatılır, 15 dakika beklenir, eğer herhangi bir kızarıklık olmazsa 1/1000 dilüsyondaki serumdan 0.02 mL subkütan olarak enjekte edilir. Erken hipersensitivite reaksiyonu gelişirse hastalar gittikçe artan serum konsantrasyonlarıyla desensitize edilmelidir (1, 63). Gelişebilecek %10'luk serum hastalığı oranı mortalitedeki düşüş oranı karşısında kabul edilebilir bir orandır (1). Deri differisinde antitoksin tedavisi etkili değildir; yaranın temizliği ve antibiyotik kullanımı önerilir (62).

2- Antibiyotik Tedavisi

Antibiyotik basili öldürmeye yönelik olarak uygulanır. Böylece toksin üretiminin sonlandırılması, lokal enfeksiyonun iyileştirilmesi, basilin diğer kişilere bulaşmasının önlenmesi gibi yararlar elde edilir. Penisilin, eritromisin, azitromisin, klaritromisin, florokinolonlar, klindamisin, rifampisin, tetrasiklin gibi çok sayıda antibiyotik in vitro etkili bulunmuştur. Ancak kontrollü çalışmalarda yalnızca penisilin ve eritromisin kullanılmıştır. Hastaya oral tedaviyi tolere edene kadar prokain penisilin; 9 kg'ın altında 300000 ünite ve 9 kg'ın üzerinde 600000 ünite 12 saat arayla intramusküler olarak verilmelidir. Ardışık oral tedavide ise penisilin V 125-250 mg günde 4 kez veya eritromisin estolat veya süksinat 125-500 mg günde 4 kez verilerek tedavi 14 güne tamamlanmalıdır. Her ki ilaç da ateş ve lokal semptomların gerilemesi ve membranın ortadan kalkma süresi açısından aynı etkinliktedir. Eritromisinin penisiline olan üstünlüğü nedeniyle bazı araştırmacılar eritromisini primer tedavide önermektedirler. Eritromisinin intravenöz uygulanımında belirgin tromboflebit ve oral uygulanımında ise gastrointestinal yan etkiler oluşmaktadır. Tedavi sırasında hastalar izole edilmeli ve tedavi sonrasında ise 24 saat aralarla alınacak iki negatif kültür ile basilin eradikasyonu kanıtlanmalıdır. Kültür yapılamıyorsa izolasyon 4 hafta sürdürülmelidir (36, 63).

Taşıyıcılar da mikroorganizmanın yayılımının engellenmesi amacıyla tedavi edilmelidir. Penisiline üstünlüğü nedeniyle eritromisinle oral 7-10

günlük tedavi önerilir (63). Tedaviye uyumda aksama şüphesi varsa tek doz Benzatin penisilin G; 6 yaş altında 600000 ünite, 6 yaş üzerinde ise 1200000 ünite dozunda intramusküler olarak uygulanmalıdır. Tedaviden 2 hafta sonra kontrol kültürlerinin %21'i *C. diphtheriae* için pozitif bulunur. Bu durumda tedavi ve kültürler tekrarlanmalıdır (1, 64, 65).

3- Destek Tedavisi

Destek tedavisi hastalığın komplikasyonları açısından önemlidir. Özellikle hastalığın akut döneminde yatak istirahati önerilir. Hastalığın erken döneminde en önemli tehlikeler respiratuar ve kardiyak komplikasyonlardır. Farenjial membranın aspirasyonu, membranın larenkse kadar ilerlemesi veya büyümüş lenf nodları ve ödem nedeniyle dışarıdan basıya bağlı olarak havayolu obstrüksiyonu olabilir. Bu nedenle birçok araştırmacı erken dönemde özellikle larenkste hastalık varsa trakeostomi veya entübasyon önermektedir. Böylece membranlara mekanik temizlik yapılabilir ve ani aspirasyonlar engellenebilir. Kardiyak komplikasyonlar elektrokardiyografik olarak yakından takip edilmelidir. Böylece iletim kusurları için pace-maker takılması, aritmiler için antiaritmik, kalp yetmezliği için dijital gibi tedavilere erkenden başlanabilir. Nörolojik komplikasyonların geri dönüşümü beklenirken paralitık ekstremitelere fizik tedavi uygulanabilir (1, 2). Thisyakorn ve arkadaşlarının bir çalışmasında prednizon uygulanmasının kardiyak ve nörolojik komplikasyonları azaltmadığı gösterilmiştir (66).

Endokardit ve artrit gibi sistemik enfeksiyonların tedavisi sistematik olarak çalışılmamıştır. Ancak birçok yayında 4-6 haftalık intravenöz penisilin veya ampisilin ile aminoglikozit kombinasyon tedavisi tariflenmektedir (67). Bakteriyemik hastalıkta mortalite %30-40'dır ve endokarditte sıklıkla kapak replasmanı gerekliliği vurgulanmıştır (51).

Klinik olarak geçirilmiş olan hastalık her zaman bağışıklık oluşturmaz. Bu nedenle difteriye yakalanan kişiler yaşlarına uygun aşılama programına alınmalıdır (62).

ÖNLEME

Difterinin majör bulguları formalinle inaktive edilmiş toksinle aşılama yapılarak önlenabilir. Difteri aşısı çeşitli aşılarla kombine edilebilmektedir. Çocuk tipte difteri-tetanoz aşısı (DT), erişkin tipte difteri-tetanoz aşısı (Td), difteri- boğmaca-tetanoz aşısı (DBT), difteri-aselüler boğmaca-tetanoz aşısı (DaBT), Hemofilus influenza tip b ve inaktif polio ile kombine DaBT-IPA-Hib aşısı şeklinde aşılar mevcuttur.

2002'de Center for Disease Control and Prevention (CDC)'nin yayın organı Morbidity ve Mortality Weekly Report'da ACIP'in difteri aşılama önerileri şu şekilde yayınlanmıştır (68):

6 hafta-7 yaş arası : 0.5 ml DaBT intramusküler olarak 6-8. haftalardan sonra 3 doz ve 6-12 ay sonrasında 4. doz

7 yaş ve üzeri : 0.5 ml Td 4-8 haftalık aralıklarla 2 doz ve 6-12 ay sonrasında 3. doz

7 yaş üzerindeki kişilerde pediatrik dozda difteri toksoidi daha fazla lokal ve sistemik yan etkilere neden olmaktadır. Daha düşük dozlarda koruyucu antikor seviyelerine ulaşıldığı gösterildiğinden erişkin doz difteri aşısında 7-25 limit flokülasyon (Lf) ünitesi yerine 2 Lf ünitesi difteri toksoidi bulunmaktadır (1). Eğer primer aşılama kesinti olursa geri kalan dozların kalınan yerden devam ettirilmesi ile normal bağışıklık sağlanır. Primer aşılamasını 4 yaştan önce alan çocuklara okula başladıklarında rapel DaBT dozu uygulanmalıdır. 7 yaş üstünde ise 10 yılda bir Td rapelleri önerilmektedir. Yetişkin rapel doz programına uyum özellikle çocukluk aşılama programları mükemmel işleyen ülkelerde önemlidir (68).

Ülkemizde 07-12-2007 tarihli Bağışıklama Danışma Kurulu kararıyla 2008 yılı başlarından itibaren uygulanmakta olan bağışıklama programında çocukluk döneminde 8 haftalıktan itibaren 8 hafta aralarla 3 doz, 18-24. aylarda ek rapel doz DaBT ile ilköğretim 1. ve 8. sınıflarda rapel Td aşıları yapılmaktadır. İlköğretim 8. sınıftaki rapel doz Ağustos 2003'ten beri uygulanmaktadır (Tablo 2) (69).

Tablo 2: Çocukluk Çağı Aşı Takvimi, Türkiye, 2008

	Doğumda	1. ayın sonu	2. ayın sonu	4. ayın sonu	6. ayın sonu	12. ay	18-24 ay	İlköğretim 1. sınıf	İlköğretim 8. sınıf
Hep B	I	II			III				
BCG			I						
DaBT-IPA-Hib			I	II	III		Rapel		
KKK						I		Rapel	
OPA					✓		✓	✓	
Td								✓	✓

Hep B : Hepatit B aşısı

BCG : Verem aşısı

DaBT-IPA-Hib : Difteri, aselüler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio, Hemofilus influenza tip B aşısı

KKK : Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak

OPA : Oral Polio aşısı

Td : Erişkin tipte Difteri-Tetanoz aşısı

Rapel : Pekiştirme dozu

Ülkemizdeki DBT3 aşılama oranları Tablo 3 ve Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Sağlık Bakanlığı Verilerine Göre Türkiye'de Bölgelere Göre DBT3 Aşılama Oranları

Bölgeler	DBT3 Aşılama Oranları %				
	2002	2003	2004	2005	2006
Marmara Bölgesi	79	69	92	93	94
Ege Bölgesi	80	69	84	93	92
Akdeniz Bölgesi	85	75	90	93	94
İç Anadolu Bölgesi	83	74	86	90	90
Karadeniz Bölgesi	82	70	82	87	84
Doğu Anadolu Bölgesi	68	57	75	84	84
Güneydoğu Anadolu Bölgesi	63	58	77	85	85
Türkiye	78	68	85	90	90

Tablo 4: Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2003 Raporuna Göre
Türkiye’de Bölgelere Göre DTP3 Aşılama Oranları

Bölgeler-TNSA	DTP3 aşılama oranları %
Batı	72,6
Doğu	44,4
Orta	72,1
Kuzey	70,7
Güney	71,4
Türkiye	64,4

13.08.2004 tarihli Bağışıklama Danışma Kurulu kararıyla doğurganlık dönemi kadınların aşılmasında TT yerine Td uygulanabileceği bildirilmiş ve tedrici olarak ülkemizde doğurganlık çağında TT yerine Td kullanılmaya başlanmıştır. 30.11.2006 tarihli Sağlık Bakanlığı Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi’nde TT yapılması gereken her durumda Td yapılması kararı yayınlanmıştır. Manisa bölgesinde 2004 yılından itibaren gebe kadınlara ve 2006 yılından itibaren ise TT yapılması gereken her durumda Td yapılmaktadır (Tablo 5) (5, 11).

Tablo 5: Doğurganlık çağındaki bağışık olmayan kadınlarda aşı uygulaması

Doz Sayısı	Uygulama Zamanı	Koruma Süresi
Td 1	Gebeliğin 4. ayında – ilk karşılaşmada	Yok
Td 2	Td 1’den en az 4 hafta sonra	1-3 yıl
Td 3	Td 2’den en az 6 ay sonra	5 yıl
Td 4	Td 3’den en az 1 yıl sonra	10 yıl
Td 5	Td 4’den en az 1 yıl sonra	Doğurganlık çağı boyunca

Endemik bölgelere seyahat edecek olanlarda da bağışıklamanın yeterli olduğundan emin olunmalıdır. Ayrıca difteri hastalığının konvelesan döneminde de aşılama yapılmalıdır. Çünkü klinik enfeksiyon her zaman yeterli antikor seviyelerini sağlayamayabilir. Hastayla yakın temasta bulunanlar arasında bağışıklık durumu bilinmeyen veya yetersiz olanlar da yaşları için uygun olan dozda toksoid almalı ve program tamamlanmalıdır. Ek olarak yakın temasta bulunanlara burun ve boğaz kültürleri alındıktan sonra

7-10 günlük eritromisin veya tek doz intramüsküler Benzatin penisilin profilaksisi uygulanmalıdır. Tedaviden 14 gün sonra kültür kontrolü yapılmalı, taşıyıcılık devam ediyorsa profilaksi tekrarlanmalıdır (1, 64, 65).

DİFTERİYE KARŞI BAĞIŞIKLIK

Difteriye karşı vücutta gelişen bağışıklık humoral tiptedir. Toksinin B kısmına karşı gelişen IgG tipinde antikolar hastalığa karşı koruyuculuk sağlar. Bu antikorlara antitoksin adı verilir. Antitoksin hastalık, taşıyıcılık ve aşılama sonrasında oluşmaktadır. Difteri geçiren kişilerde her zaman yeterli düzeyde antikor cevabı gelişmeyebilir. Ayrıca oluşan antitoksinin düzeyi yaşla birlikte azalabilir (70).

Epidemiyolojik çalışmalarda serum antitoksin seviyelerini ölçmek için toksin nötralizasyon, hemaglutinasyon ve EIA yöntemleri kullanılmaktadır. Antitoksin seviyesi 0.01-0.09 IU temel koruyucu düzey olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte difteriden korunmada çok kesin antitoksin düzeyi sınırlarının olmadığı da gösterilmiştir (70, 71). Belirli bir varyasyon oranı kabul edilmelidir, aynı düzeyde antitoksin miktarı farklı kişilerde farklı derecede koruyuculuk gösterebilir. Kişilerin difteriye karşı duyarlılığını basilin doz ve virülansı ve enfekte olan kişinin genel bağışıklık durumu etkileyebilir (72). Bu nedenle tam koruyuculuk için daha yüksek titreler gerekmektedir. Nötralizasyon testi ile karşılaştırıldığında 0,1 IU tam koruyucu düzey olarak kabul edilmiştir ve birçok çalışma bu düzeye göre planlanmıştır (42, 73, 74, 75). Aşılama sonrasında antitoksin seviyesi zaman içinde azalmaktadır (9, 76). Bu nedenle koruyucu antitoksin seviyesinin sağlanabilmesi için her 10 yılda bir rapel dozların yapılması gereklidir (68).

ANTİTOKSİN ÖLÇÜMÜNDE KULLANILAN METODLAR

1- Schick Testi

İlk çalışmalarda standart test olarak kullanılmıştır. 0,1 ml difteri toksini önkol fleksör üzerine intradermal olarak enjekte edilir. 24-36 saat sonrasında toksinin uygulandığı bölge değerlendirilir. Test edilen kişide 0,01 IU üzerindeki antitoksin düzeyi varlığında toksin nötralize edilir ve herhangi bir

reaksiyon gelişmez. Difteriye karşı duyarlı kişilerde ise test bölgesinde kızarıklık, şişlikle karakterize bir inflamatuvar reaksiyon gelişir. Bu reaksiyon test sonrasında 7 günde iyileşir. Yenidoğan ve süt çocuğunda deri anerjisi nedeniyle yalancı negatif ve alerjik kişilerde yalancı pozitif sonuçlar görülebilir. Diğer koldan ısıyla inaktive edilmiş toksinle kontrol testi yapılmalıdır. Günümüzde bu test yerini in vitro tekniklere bırakmıştır (70).

2- In Vivo Nötralizasyon Testi

Genellikle tavşan veya hamsterlerin tüylerden arındırılmış derisinde uygulanır. Difteri toksininin seri dilüsyonları hayvanın derisine enjekte edilir. Antitoksin düzeyi inflamatuvar reaksiyonun varlığına göre değerlendirilir. Kullanılan hayvanın cinsine, toksin konsantrasyonuna ve test edilen antikorun aviditesine göre test sonuçları değişebilir. Zaman alıcı, pahalı, uygun hayvan cinsini gerektiren bir testtir (70).

3- In Vitro Nötralizasyon Testi

Test hücre kültüründe uygulanır. Memeli hücrelerinin difteri toksini tarafından öldürülmesi esasına dayanır. Serumda difteri antikoru varlığında bu etki nötralize olur. Plastik mikro doku kültür plaklarında farklı serum örnekleri toksin ile karıştırılır. Kısa bir inkübasyon sonrasında Vero veya HeLa hücre süspansiyonları özel kültür ortamında bu karışıma eklenir. 3-4 günlük inkübasyon sonrasında renk değişimleri değerlendirilir. Renk değişikliği hücre ölümü sonrasında gelişen pH değişikliklerine bağlıdır. Çok az miktarlarda serum örneği gerektiren oldukça duyarlı bir testtir (77).

4- Pasif Hemaglutinasyon

Bu teknikte koyun, at, hindi veya insan kırmızı küre hücreleri difteri antikoruyla agglütine edilir. Ucuz, kolay uygulanabilen, duyarlı bir yöntemdir ve sıklıkla kullanılmaktadır (78).

5- Enzim İmmünassay (EIA)

Polietilen mikro test plağı antijen ile kaplıdır, eklenen serumdaki özgül

antikorlar bu antijene bağlanır, antijen-antikor kompleksi meydana gelir. Yıkama yapılarak bağlanmamış olan antikorlar uzaklaştırılır. Eklenen enzim konjugat da bu komplekse bağlanır. Enzimin substratı da eklenince oluşan reaksiyon sonucunda renk değişimi oluşur. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra oluşan renk spektrofotometrik olarak ölçülür. İlk geliştirilen EIA testleri 0,1 IU'nin altındaki değerlerde nötralizasyon testi ile düşük korelasyon gösteriyordu. Testin modifiye edilen yeni versiyonları ise düşük titrelerde bile nötralizasyon testiyle oldukça uyumlu sonuçlar vermektedir. Antikor seviyesi kalitatif ve kantitatif olarak ölçülebilir, basit, hızlı ve ucuz bir testtir, sıklıkla kullanılmaktadır (70, 79)

GEREÇ VE YÖNTEM

ÖRNEKLEME YÖNTEMİ

Bu çalışma, Manisa bölgesinde erişkin yaşta difteri antikor düzeylerinin belirlenebilmesi amacıyla kesitsel epidemiyolojik tipte bir araştırma olarak planlandı. Manisa kent merkezinde yaşayan 18 yaş üstü kişiler araştırmanın evrenini oluşturmaktadır. Araştırma kapsamında ulaşılmaması gereken örnek büyüklüğü, difteri antikor düzeyi yetersizliği %30, yanılma payı %3 ve tip 1 hata payı %1 olarak ele alındığında 896 olarak hesaplanmıştır. Veri toplama amacı ile örneğe çıkan haneler ziyaret edildiğinde evde bulunamayan veya görüşmeyi reddeden kişilerin de olabileceği düşünülerek örnek grubunun 1000 kişi seçilmesine karar verilmiştir.

Veriler bir örnek grubu üzerinde toplanmış olup, örnek grubunun seçiminde sistematik rasgele örnekleme yöntemi uygulanmıştır. Bunun için Manisa'da yaşayan kişilerin tümüne ait verileri içeren sağlık ocaklarının ev halkı tespit fişleri kullanılmıştır. Dolayısı ile ulaşılan örnek grubu Manisa kent merkezinde yaşayan kişileri temsil eden bir grup olmuştur.

Örnek grubundaki 1000 kişiden 856'sına ulaşılabilmıştır.

VERİ TOPLAMA AŞAMASI

Veri toplama aşaması Haziran-Kasım 2007 tarihleri arasında yürütülmüştür. Veri toplamak amacı ile kişilerden yazılı onam formu alındıktan sonra bir anket formu kullanılarak, yüz yüze görüşme tekniği ile bilgi edinilmiştir. Anket formuna yaş, cinsiyet, öğrenim durumu, medeni durum, çocukluk dönemi aşılmasının yapıp yapılmadığı, çocukluk döneminin geçtiği şehir, mevcut kronik hastalıklar, ilaç kullanımı, alkol kullanımı, yaşanılan ev ile ilgili bilgiler (şebeke suyu, oda sayısı, kişi sayısı, sağlık güvencesi, gelir-gider durumu) kaydedilmiştir.

SERUMLARIN TEST EDİLMESİ

Difteri antikor düzeyini belirlemek için kişilerden 5 cc kan örneği alınmıştır.

Toplanan serum örneklerinde EIA (Genzyme Virotech GmbH, Almanya) yöntemiyle Difteri IgG araştırılması ile kişilerin difteriye karşı tam bağışıklık ve kısmi bağışıklık veya duyarlılık durumu ortaya konmuştur (70, 79).

SONUÇLARIN YORUMLANMASI

Test sonuçlarının yorumlanmasında son literatür bilgilerine göre difteri IgG düzeyi $<0,1$ IU/ml olan kişiler yetersiz bağışık veya duyarlı ve difteri IgG düzeyi $\geq 0,1$ IU/ml olanlar ise tam bağışık olarak değerlendirilmiştir (42).

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmanın verileri SPSS for Windows 10.0 istatistik paket programında değerlendirilmiş olup, verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı ölçütler olarak ortalama ve standart sapma ile yüzde dağılımlar hesaplanmıştır. Difteri antikor yetersizliği ile ilgili risk gruplarının belirlenmesi amacı ile “difteri antikor düzeyi yetersizliği yüzdelerinin karşılaştırılması” şeklinde analizler yapılmıştır. Difteri antikor düzeyi yetersizliği yüzdelerinin karşılaştırılmasında farklı grupların difteri antikor düzeyi yetersizliği açısından riskleri (tahmini rölatif risk ve %95 güven aralığı) hesaplanmış, karıştırıcı faktörlerin düzeltilmesi amacı ile lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Bu yaklaşımda karıştırıcı faktörlerin düzeltilmesi amacı ile multiple regresyon analizi uygulanmıştır.

Yaşa göre düzeltilmiş istatistiksel karşılaştırmalara yapılan lojistik regresyon analizinde yaş değişkeni karıştırıcı faktör olarak dikkate alınmıştır.

BULGULAR

ÖRNEKLEM GRUBUNUN TANIMLAYICI ÖZELLİKLERİ

Araştırma kapsamına giren kişilerin yaş ortalaması $41,26 \pm 14,79$ (18-88 yaş) olarak belirlendi. Yaş gruplarına göre dağılım Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Yaş Gruplarına Göre Dağılım

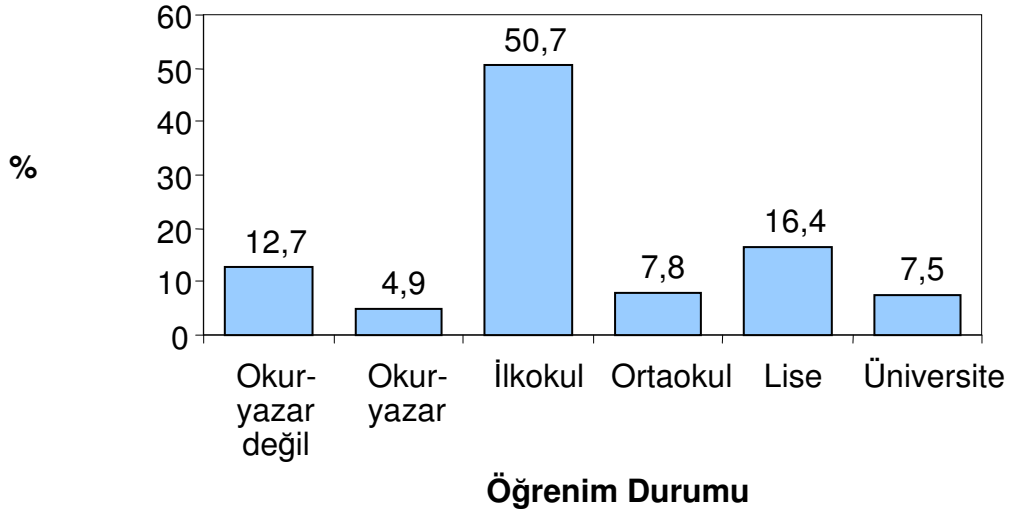
Yaş Grupları	Sayı	%
20 ve altı	24	2,8
21-30	220	25,7
31-40	223	26,1
41-50	157	18,3
51-60	134	15,7
61-70	68	7,9
71 ve üzeri	30	3,5
Toplam	856	100,0

Çalışmaya katılan kişilerin 391'i (%45,7) erkek, 465'i (%54,3) kadındı. Yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Yaş Gruplarına Göre Cinsiyet Dağılımı

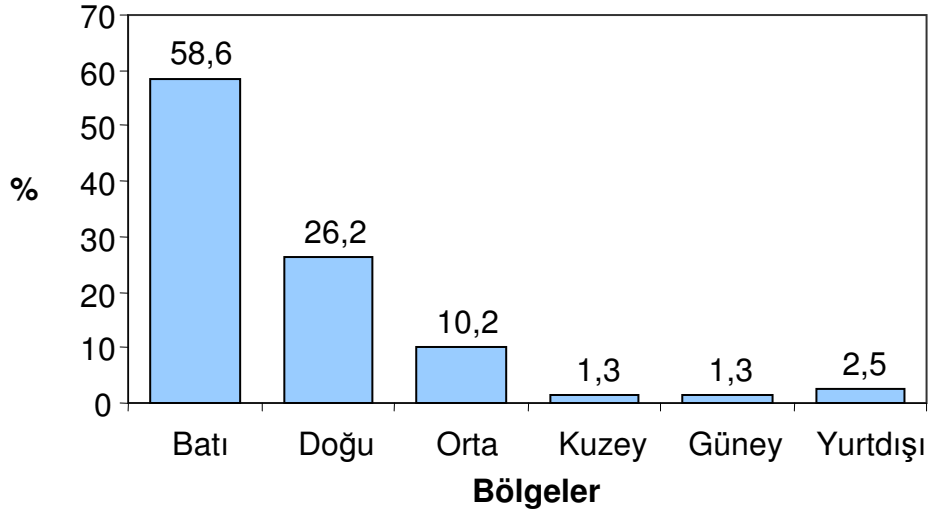
Yaş Grupları	Cinsiyet					
	Erkek		Kadın		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
20 ve altı	5	1,3	19	4,1	24	2,8
21-30	96	24,6	124	26,6	220	25,7
31-40	111	28,4	112	24,1	223	26,1
41-50	66	16,9	91	19,6	157	18,3
51-60	64	16,4	70	15,1	134	15,7
61-70	31	7,9	37	8,0	68	7,9
71+	18	4,5	12	2,5	30	3,5
Toplam	391	100,0	465	100,0	856	100,0

Araştırma kapsamındaki kişilerin 434'ü (%50,7) ilkokul mezunuydu. Öğrenim durumuna göre dağılım Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3: Öğrenim Durumuna Göre Dağılım

Çalışma grubundaki kişilerin 502'sinin (%58,6) çocukluklarının geçtiği şehirler Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması raporuna göre Batı Bölgesi'nde bulunmaktadır. Çocukluk döneminin geçirildiği bölgelere göre dağılım Şekil 4'de gösterilmiştir.



Şekil 4: Çocukluk Döneminin Geçtiği Bölgelere Göre Dağılım

Araştırma kapsamına giren kişilerin 647'si (%75,6) okul öncesi veya okul dönemindeki aşılama çalışmalarının en az birinin yapıldığını belirtmiştir.

Çalışmadaki kişilerin 73'ünde (%8,5) bağışıklık sistemini baskılayarak antitoksin düzeylerini etkileyebilecek kronik hastalıklar (diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, malignite gibi) ile bağışıklığı baskılayan ilaç kullanımı (steroid, kemoterapötik, interferon gibi) durumlarından en az biri mevcuttu. Kronik hastalık ve ilaç kullanım durumuna göre dağılım Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Kronik Hastalık ve İlaç Kullanım Durumuna Göre Dağılım

Kronik Hastalık ve İlaç Kullanım Durumu	Sayı	%
Bağıışıklığı baskılayan kronik hastalık ve ilaç kullanımı	73	8,5
Bağıışıklığı baskılamayan kronik hastalık	118	13,8
Hastalık yok	665	77,7
Toplam	856	100,0

Araştırmaya katılan kişilerin 49'u (%5,7) 6 ay veya daha uzun süreli alkol kullanımı olduğunu belirtmiştir. Alkol kullanım durumuna göre dağılım Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Alkol Kullanım Durumuna Göre Dağılım

Alkol Kullanım Durumu	Sayı	%
Haftada bir-iki kez veya daha sık	19	2,2
Ayda-yılda birkaç kez	26	3,0
Artık içmiyor	4	0,5
Kullanmıyor	807	94,3
Toplam	856	100,0

Çalışma grubunun %59,1'i (506) yaşanan ev tipini apartman, %40,9'u ise (350) müstakil veya gecekondü şeklinde belirtmiştir.

Araştırma kapsamına giren kişilerin 496'sı (%57,9) evde yaşayan kişi sayısını 3-4 olarak belirtmiştir. Evde yaşayan kişi sayısına göre dağılım Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Evde Yaşayan Kişi Sayısına Göre Dağılım

Evde Yaşayan Kişi Sayısı	Sayı	%
1-2 kişi	161	18,8
3-4 kişi	496	57,9
5 ve üzeri	199	23,3
Toplam	856	100,0

Çalışmaya katılan kişilerin 751'i (%87,7) evde oda başına düşen kişi sayısını 2 ve altı, 105'i (%12,3) 3 ve üzeri olarak belirtmiştir.

Araştırma kapsamına giren kişilerin 579'u (%67,6) gelir-gider durumunu birbirine eşit şeklinde belirtmiştir. Gelir-gider durumuna göre dağılım Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Gelir-gider Durumuna Göre Dağılım

Gelir Gider Durumu	Sayı	%
Gelir gidere eşit	579	67,6
Gelir giderden az	272	31,8
Gelir giderden fazla	5	0,6
Toplam	856	100,0

Sağlık güvencelerine göre değerlendirildiğinde 39 kişinin (%4,6) herhangi bir sağlık güvencesine sahip olmadığı ve 598 kişinin (%69,9) ise sağlık güvencesinin Sosyal Sigortalar Kurumu (SSK) olduğu belirlenmiştir. Çalışma grubunun sağlık güvencesine göre dağılımı Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12: Sağlık Güvencesine Göre Dağılım

Sağlık Güvencesi	Sayı	%
Yok	39	4,6
SSK	598	69,9
Emekli sandığı	100	11,7
Bağkur	53	6,2
Yeşil kart	66	7,6
Toplam	856	100,0

Çalışmaya katılan kişiler ev halkı reisinin yaptığı veya emekli olduğu meslek grubuna göre üst ve alt sosyal sınıf olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. İşveren, yüksek eğitilmiş kendi hesabına çalışan, yüksek eğitilmiş ücretli, memur/büro çalışanları, küçük esnaf/zanaatkarlar (veya bu mesleklerden emekli olanlar) üst sosyal sınıfa ve sanayi işçisi, iş buldukça çalışan, niteliksiz işlerde çalışanlar (veya bu mesleklerden emekli olanlar) ile işsizler alt sosyal sınıf grubuna dahil edilmiştir. Araştırmaya katılanların 233'ü (%27,2) üst sosyal sınıf ve 623'ü (%72,8) alt sosyal sınıf şeklinde değerlendirilmiştir.

Araştırma kapsamına giren kişilerin 326'sında (%38,1) difteri IgG düzeyi $<0,1$ IU ve 530'unda (%61,9) difteri IgG düzeyi $\geq 0,1$ IU bulunmuştur. Difteri IgG düzeyi ortalaması 0,309 IU olarak saptanmıştır.

		Difteri IgG Düzeyi
Ortalama		0,309
Minimum - maksimum		0,001-2,598
Yüzdelikler	25	0,067
	50	0,141
	75	0,345
		Sayı (%)
Yetersiz (<0,1 IU)		326 (%38,1)
Yeterli (≥0,1 IU)		530 (%61,9)

DİFTERİYE KARŞI BAĞIŞIKLIK DURUMUNU ETKİLEYEBİLECEK FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

Araştırma kapsamında difteriye karşı bağışıklık düzeyi üzerinde etkili faktörlerin değerlendirilmesinde difteri IgG düzeyi $\geq 0,1$ IU olması “yeterli” ve difteri IgG düzeyinin $< 0,1$ IU olması ise “yetersiz” olarak kabul edilmiştir.

DİFTERİ ANTİKOR DÜZEYİ YETERSİZLİĞİ İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Yaş gruplarına göre difteriye karşı bağışıklık durumlarının karşılaştırması Tablo 13’de gösterilmiştir. Araştırma kapsamına giren kişiler arasında en yüksek difteri antikor düzeyi oranı 20 yaş ve altı grup ile 71 yaş ve üzeri grupta bulunmaktayken en düşük oranların 31-40 yaş ve 41-50 yaş grubunda olduğu görülmektedir. Yaş grupları arasındaki difteri antikor düzeyi oranları arasındaki fark istatistiksel olarak da anlamlıdır. Antikor düzeyi 30’lu yaşlara doğru azalmakta, 50’li yaşlardan sonra tekrar artmaya başlamaktadır.

Tablo 13: Yaş Gruplarına Göre Difteriye Karşı Bağışıklık Durumları

	Bağışıklık Durumu					
	Difteri IgG <0,1 IU		Difteri IgG ≥0,1 IU		Toplam	
Yaş Grupları	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
20 ve altı	2	8,3	22	91,7	24	100,0
21-30	63	28,6	157	71,4	220	100,0
31-40	108	48,4	115	51,6	223	100,0
41-50	77	49,0	80	51,0	157	100,0
51-60	53	39,6	81	60,4	134	100,0
61-70	18	26,5	50	73,5	68	100,0
71 ve üzeri	5	16,7	25	83,3	30	100,0
Toplam	326	38,1	530	61,9	856	100,0

p=0,0001 ki kare testi

Cinsiyete göre difteriye karşı bağışıklık durumlarının karşılaştırılması Tablo 14'de gösterilmiştir. Cinsiyetlerin karşılaştırılmasında difteriye karşı bağışıklık durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 14: Cinsiyete Göre Difteriye Karşı Bağışıklık Durumları

	Bağışıklık Durumu					
	Difteri IgG <0,1 IU		Difteri IgG ≥0,1 IU		Toplam	
Cinsiyet	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Erkek	150	38,4	241	61,6	391	100,0
Kadın	176	37,8	289	62,2	465	100,0
Toplam	326	38,1	530	61,9	856	100,0

p=0,9 yaşa göre düzeltilmiş

Öğrenim durumuna göre difteriye karşı bağışıklık durumu Tablo 15'de gösterilmiştir. Çalışmaya katılan kişiler arasında okuryazar olmayan ve

okuryazar grupta difteriye karşı tam bağışıklık oranları diğer gruplara oranla daha yüksek ve lise ve üniversite mezunu grupta daha düşüktür ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 15: Öğrenim Durumuna Göre Difteriye Karşı Bağışıklık Durumları

Öğrenim Durumu	Bağışıklık Durumu					
	Difteri IgG <0,1 IU		Difteri IgG ≥0,1 IU		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Okuryazar değil	30	27,5	79	72,5	109	100,0
Okuryazar	12	28,6	30	71,4	42	100,0
İlkokul	171	39,4	263	60,6	434	100,0
Ortaokul	25	37,3	42	62,7	67	100,0
Lise	61	43,6	79	56,4	140	100,0
Üniversite	27	42,2	37	57,8	64	100,0
Toplam	326	38,1	530	61,9	856	100,0

p=0,2 yaşa göre düzeltilmiş

Çocukluk döneminin geçtiği bölgeye göre difteriye karşı bağışıklık durumu Tablo 16'da gösterilmiştir. Araştırma kapsamına giren kişiler arasında çocukluğu yurtdışı, güney ve doğu bölgelerinde geçen gruplarda bağışıklık oranları diğer bölgelere oranla daha yüksektir; batı, orta ve kuzey bölgelerinde ise daha düşük oranlar tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ancak kuzey, güney ve yurtdışı bölgelerinde yer alan kişilerin sayılarının nispeten az olduğu göz önüne alındığında sonuçlar dikkatli yorumlanmalıdır.

Tablo 16: Çocukluk Döneminin Geçtiği Bölgeye Göre Difteriye Karşı Bağışıklık Durumları

	Bağışıklık Durumu					
	Difteri IgG <0,1 IU		Difteri IgG ≥0,1 IU		Toplam	
Bölgeler	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Batı	216	43,0	286	57,0	502	100,0
Doğu	64	28,6	160	71,4	224	100,0
Orta	35	40,2	52	59,8	87	100,0
Kuzey	5	45,5	6	54,5	11	100,0
Güney	3	27,3	8	72,7	11	100,0
Yurtdışı	3	14,3	18	85,7	21	100,0
Toplam	326	38,1	530	61,9	856	100,0

p=0,003 yaşa göre düzeltilmiş

Çocukluk döneminde aşılama durumuna göre difteriye karşı bağışıklık durumu Tablo 17'de gösterilmiştir. Araştırma grubundaki kişiler arasında çocukluk döneminde aşılama yapılanlarda tam bağışıklık oranı daha düşük görünmektedir, ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca kişilerin çocukluk dönemi aşılama durumları herhangi bir belgeye dayandırılarak değil, kendi ifadeleri doğrultusunda belirlenmiştir. Bu dönemin hatırlanmasındaki güçlükler ile yapılmış olan diğer aşuların da difteri aşılması olarak algılanabileceği düşünüldüğünde bu oranların dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir.

Tablo 17: Çocukluk Döneminde Aşılama Durumuna Göre Difteriye Karşı Bağışıklık Durumları

	Bağışıklık Durumu					
	Difteri IgG <0,1 IU		Difteri IgG ≥0,1 IU		Toplam	
Aşılama Durumu	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Aşılama yapılmış	260	40,2	387	59,8	647	100,0
Aşılama yapılmamış	66	31,6	143	68,4	209	100,0
Toplam	326	38,1	530	61,9	856	100,0

p=0,1 yaşa göre düzeltilmiş

Bağışıklığı baskılayan kronik hastalık veya ilaç kullanım durumuna göre difteriye karşı bağışıklık durumu Tablo 18’de gösterilmiştir. Araştırma kapsamına giren kişiler arasında bağışıklık durumunu baskılayan kronik hastalık ve ilaç kullanımı olan grupta difteriye karşı bağışıklık oranı daha düşüktür ayrıca bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

Tablo 18: Başışıklığı Baskılayan Kronik Hastalık ve İlaç Kullanım Durumuna Göre Difteriye Karşı Başışıklık Durumları

	Başışıklık Durumu					
	Difteri IgG <0,1 IU		Difteri IgG ≥0,1 IU		Toplam	
Kronik Hastalık ve İlaç Kullanım Durumu	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Başışıklığı baskılayan kronik hastalık ve ilaç kullanımı	34	46,6	39	53,4	73	100,0
Başışıklığı baskılamayan kronik hastalık	48	40,7	70	59,3	118	100,0
Hastalık yok	244	36,7	421	63,3	665	100,0
Toplam	326	38,1	530	61,9	856	100,0

p=0,009 yaşa göre düzeltilmiş

Alkol kullanım durumuna göre difteriye karşı başışıklık durumu Tablo 19'da gösterilmiştir. Çalışma grubundaki kişiler arasında alkol kullanımı ile başışıklık oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 19: Alkol Kullanım Durumuna Göre Difteriye Karşı Bağışıklık Durumu

	Bağışıklık Durumu					
	Difteri IgG <0,1 IU		Difteri IgG ≥0,1 IU		Toplam	
Alkol Kullanımı	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Haftada bir-iki kez veya daha fazla	9	47,4	10	52,6	19	100,0
Ayda-yılda birkaç kez	14	53,8	12	46,2	26	100,0
Artık içmiyor	1	25,0	3	75,0	4	100,0
Kullanmıyor	302	37,4	505	62,6	807	100,0
Toplam	326	38,1	530	61,9	856	100,0

p=0,3 yaşa göre düzeltilmiş

Yaşanılan evin tipine göre difteriye karşı bağışıklık durumu Tablo 20'de gösterilmiştir. Araştırma kapsamına giren kişiler arasında müstakil veya gecekonduda oturan grupta difteriye karşı bağışıklık oranı daha yüksektir ayrıca bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

Tablo 20: Yaşanılan Evin Tipine Göre Difteriye Karşı Bağışıklık Durumları

Ev Tipi	Bağışıklık Durumu					
	Difteri IgG <0,1 IU		Difteri IgG ≥0,1 IU		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Apartman dairesi	231	45,7	275	54,3	506	100,0
Müstakil/gecekondu	95	27,1	255	72,9	350	100,0
Toplam	326	38,1	530	61,9	856	100,0

p=0,0001 yaşa göre düzeltilmiş

Evde yaşayan kişi sayısına göre difteriye karşı bağışıklık durumu Tablo 21'de gösterilmiştir. Evde yaşayan kişi sayısı 5 ve üzeri olan grupta difteriye karşı tam bağışıklık oranı daha yüksektir ve bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

Tablo 21: Evde Yaşayan Kişi Sayısına Göre Difteriye Karşı Bağışıklık Durumları

Kişi Sayısı	Bağışıklık Durumu					
	Difteri IgG <0,1 IU		Difteri IgG ≥0,1 IU		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
1-2	60	37,3	101	62,7	161	100,0
3-4	202	40,7	294	59,3	496	100,0
5 ve üzeri	64	32,2	135	67,8	199	100,0
Toplam	326	38,1	530	61,9	856	100,0

p=0,04 yaşa göre düzeltilmiş

Evde oda başına düşen kişi sayısına göre difteriye karşı bağışıklık durumu Tablo 22'de gösterilmiştir. Evde oda başına düşen kişi sayısı 3 ve üzeri olan grupta bağışıklık oranı daha yüksektir ancak bu durum istatistiksel

olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 22: Evde Oda Başına Düşen Kişi Sayısına Göre Bağışıklık Durumları

	Bağışıklık Durumu					
	Difteri IgG <0,1 IU		Difteri IgG ≥0,1 IU		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Evde Oda Başına Düşen Kişi Sayısı						
2 ve altı	293	39,0	458	61,0	751	100,0
3 ve üzeri	33	31,4	72	68,6	105	100,0
Toplam	326	38,1	530	61,9	856	100,0

p=0,06 yaşa göre düzeltilmiş

Gelir gider durumuna göre difteriye karşı bağışıklık durumları Tablo 23’de gösterilmiştir. Çalışma grubundaki kişiler arasında geliri giderinden daha az olan grupta bağışıklık oranı daha yüksektir ayrıca bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

Tablo 23: Gelir Gider Durumuna Göre Difteriye Karşı Bağışıklık Durumları

Gelir Gider Durumu	Bağışıklık Durumu					
	Difteri IgG <0,1 IU		Difteri IgG ≥0,1 IU		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Gelir gidere eşit	246	42,5	333	57,5	579	100,0
Gelir giderden az	78	28,7	194	71,3	272	100,0
Gelir giderden fazla	2	40,0	3	60,0	5	100,0
Toplam	326	38,1	530	61,3	856	100,0

p=0,0001 yaşa göre düzeltilmiş

Ev halkı reisinin sağlık güvencesine göre difteriye karşı bağışıklık durumu Tablo 24'de gösterilmiştir. Araştırmaya katılan kişiler arasında sağlık güvencesi yeşilkart olan grupta bağışıklık oranı daha yüksektir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 24: Ev Halkı Reisinin Sağlık Güvencesine Göre Difteriye Karşı Bağışıklık Durumları

Sağlık Güvencesi	Bağışıklık Durumu					
	Difteri IgG <0,1 IU		Difteri IgG ≥0,1 IU		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Yok	15	38,5	24	61,5	39	100,0
SSK	222	37,1	376	62,9	598	100,0
Emekli sandığı	47	47,0	53	53,0	100	100,0
Bağkur	24	45,3	29	54,7	53	100,0
Yeşil kart	18	27,3	48	72,7	66	100,0
Toplam	326	38,1	530	61,9	856	100,0

p=0,1 yaşa göre düzeltilmiş

Sosyal sınıfa göre difteriye karşı bağışıklık durumu Tablo 25’de gösterilmiştir. Araştırma kapsamına giren kişiler arasında alt sosyal sınıfta olan grupta difteriye karşı bağışıklık oranı daha yüksektir ve bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

Tablo 25: Sosyal Sınıfa Göre Difteriye Karşı Bağışıklık Durumları

	Bağışıklık Durumu					
	Difteri IgG <0,1 IU		Difteri IgG ≥0,1 IU		Toplam	
Sosyal Sınıf	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Üst	110	47,2	123	52,8	233	100,0
Alt	216	34,7	407	65,3	623	100,0
Toplam	326	38,1	530	61,9	856	100,0

p=0,002 yaşa göre düzeltilmiş

TARTIŞMA

Difteri toksijenik *Corynebacterium diphtheriae*'nin neden olduğu özellikle çocukluk yaş grubunu etkileyen bulaşıcı ancak aşı ile önlenebilen bir enfeksiyon hastalığıdır. Ülkemizde ve tüm dünyada aşılama ile hastalığın mortalite ve morbiditesinde belirgin düşüşler yaşanmıştır. Ancak 1990'ların başında, Rusya ve eski Sovyetler Birliği'nin yeni bağımsızlık kazanan ülkelerinde meydana gelen difteri epidemisi dikkatleri tekrar bu hastalık üzerine çekmiştir. Bu epidemide görülen en belirgin özellik etkilenen kişilerin erişkin yaş grubunda olmasıdır. Bu durum yaşlı popülasyonun aşılanmamış olması veya rapel aşı dozlarının yapılmaması nedeniyle yaşla birlikte koruyucu antikor düzeylerinin düşmesine bağlanmıştır.

Manisa ilinde 18 yaş üzerindeki erişkinler arasında yaptığımız bu epidemiyolojik araştırmada araştırma kapsamına giren 856 kişinin %38,1'inin difteriye karşı duyarlı ve %61,9'unun difteriye karşı tam bağışık olduğu görülmüştür. Kişiler yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde 30 yaş altında bağışıklık oranları diğer gruplara oranla yüksekken 30 yaşından sonra bu oranın düşmeye başladığı ve 50 yaşından sonra tekrar yükselme eğilimine girdiği tespit edilmiştir. Bağışıklık oranları 20 yaş ve altı grupta %91,6, 31-40 yaş grubunda %51,6, 41-50 yaş grubunda %50 ve 71 yaş ve üzeri grupta %83,3'dür. Bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

İzmir ilinde Egemen ve arkadaşlarının (75) 1-70 yaş arasındaki 743 kişide yaptıkları çalışmada incelenenlerin %79,1'i difteriye karşı tam bağışık bulunmuş, yaş gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bildirilmiştir. 15 yaş altında %90'ların üzerinde bağışıklık oranları mevcutken 20 yaşından sonra bu oranın azalmaya başladığı ve 30-44 yaş grubunda %59,8'lik bağışıklık oranının görüldüğü bildirilmiştir. Yine bu çalışmada da 45 yaşından sonra bağışıklık oranları tekrar yükselmeye başlamaktadır ve %64,3 olarak belirtilmektedir.

Enfeksiyon Hastalıkları Kontrolü Projesi çerçevesinde seçilen üç pilot il olan Samsun, Antalya ve Diyarbakır'da Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi

tarafından yürütülmüş olan bir çalışmada 0-82 yaş arasında 1018 kişide difteri antitoksin düzeyi araştırılmıştır. İn vitro nötralizasyon testinin kullanıldığı çalışmada incelenenlerin %67,5'i difteriye karşı tam bağışık bulunmuştur. Antitoksin düzeylerinin 20 yaş altında yüksekken, 20-40 yaş arasında azalmaya başladığı ve 40 yaşından sonra tekrar yükselme eğilimine girdiği belirtilmiştir (80).

Beyazova ve arkadaşlarının (81) Ankara ilinde değişik yaş gruplarında yaptıkları çalışmada 497 kişi incelenmiş ve toplamda kişilerin %64,2'sinin difteriye karşı korunduğu tespit edilmiştir. Farklı yaş gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklar bildirilmiştir. 3-6 yaş grubunda %81,3, 60 yaş ve üzerinde %81,2 ve 10-59 yaş grubunda ise %70'lerden daha düşük koruyuculuk oranları bulunmuştur. En düşük koruyuculuk oranının 20-29 yaş grubunda olduğu belirtilmiştir.

Özgüven ve arkadaşlarının (82) 1999 yılındaki 20-25 yaş arası 410 askerden oluşan araştırmasında 20 yaş grubunda %75,5 ve 25 yaş grubunda %70'lik koruyuculuk düzeyler bildirilmiştir. Bu çalışmada yaşla birlikte koruyuculuk düzeyi düşmektedir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak yaş grupları diğer çalışmalara göre oldukça küçük aralıklarla alınmıştır.

McQuillan ve arkadaşlarının (42) ABD'de 1988-1994 yılları arasında NHANES III çalışması kapsamında farklı bölge, ırk ve etnik gruplarda düzenledikleri 6 yaş ve üzerindeki 18045 kişinin araştırıldığı çalışmada toplamda %60,5'lik koruyuculuk oranı tespit edilmiştir. 6-11 yaş grubunda %91 olan koruyuculuk oranı özellikle 40 yaşından itibaren düşmeye başlamakta ve 70 yaş grubunda yaklaşık %30'lu değerlere ulaşmaktadır. Farklı yaş grupları arasındaki bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

Maple ve arkadaşlarının (83) 1996 yılında İngiltere ve Galler'de yaptıkları çalışmada farklı yaş gruplarındaki 3088 kişinin serumları difteri antitoksini açısından florometrik EIA ile incelenmiş, 25-29 yaş grubunda %70 olan koruyuculuk oranının 60 yaş ve üzeri grupta %29'a gerilediği bildirilmiştir.

Yine İngiltere'de Miller ve arkadaşlarının (84) 1991 yılında yaptıkları

çalışmada 8 bölgeden 2862 serum örneği incelenmiş, toplamda %67'lik koruyuculuk oranları bildirilmiştir. Yine yaşla birlikte bu oran azalmakta, 15-34 yaş grubunda %74 olan oran 55 yaşından sonra %57'ye gerilemektedir.

Stark ve arkadaşlarının (85) 1998'de Almanya, Berlin'de yaptıkları çalışmada 2079 kişi difteriye karşı koruyuculukları açısından incelenmiş, toplam bağışıklık oranının %60 olduğu bildirilmiştir. Yaş grupları arasında koruyuculuk oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. 30 yaş altı grupta %80 olan koruyuculuk oranı 40 yaşından sonra azalmaya başlamakta ve 50 yaş üzerinde %46 düzeyine düşmektedir. Daha ileri yaş gruplarındaki koruyuculuk oranları belirtilmemiştir.

Almanya'da Völzke ve arkadaşları (74) tarafından yapılan çalışmada 4275 kişinin serum örneği incelenmiş ve %67,6'lık koruyuculuk oranları saptanmıştır. Yine bu çalışmada da orta yaşla birlikte koruyuculuğun azaldığı bildirilmiştir.

Galazka ve arkadaşlarının (86) Polonya'da yaptıkları çalışmada 10-90 yaşları arasında 503 kişinin serum örneği pasif hemaglütinasyon tekniği ile incelenmiş; en yüksek koruyuculuk oranları 20 yaş ve altında %90 ve 60 yaş ve üzerinde %55 olarak tespit edilmiştir. 20-60 yaş grubunda %36-50 arasında değerler tespit edilmiş, yaşla birlikte koruyuculuğun azaldığı, 60 yaşından sonra tekrar yükselmeye başladığı belirtilmiştir.

Böttiger ve arkadaşlarının (87) 1990-1991 yılları arasında İsveç'te erişkin popülasyonunda yaptıkları epidemiyolojik araştırmada 4800 kişinin difteri antitoksin düzeyleri in vitro nötralizasyon yöntemiyle incelenmiş ve toplamda kadınlarda %48,8 ve erkeklerde %61,5'lik koruyuculuk düzeyleri bulunmuştur. 19-25 yaş grubunda kadınlarda %87,2 ve erkeklerde %93,4 olan koruyuculuk oranları 35 yaşından sonra düşmeye başlamakta, 36-45 yaş grubunda kadınlarda %40,4 ve erkeklerde %61,1 olarak seyretmektedir. 60 yaşından sonra ise koruyuculuk oranları hem erkeklerde hem de kadınlarda %30'ların altına inmektedir. Yaş grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

Ballereau ve arkadaşları (88) 1994'te Fransa'da 3 farklı şehirden toplanan 1004 serum örneğini incelemişler ve ortalama %49,9'unun tam bağışık

olduğunu tespit etmişlerdir. 35 yaşından sonra ise koruyuculuk oranının belirgin olarak düştüğü ve 85 yaş ve üzeri kişilerde %29,6 olduğu bildirilmiştir. Koruyuculuğun yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olduğu belirtilmiştir.

Pachon ve arkadaşlarının (89) 1996'da İspanya'da yaptıkları çalışmada incelenen 2-39 yaş arasındaki 3932 kişi içinden 15 yaş ve altı grupta %96 olan koruyuculuk oranının 30-39 yaş arasında %32,3 düzeyine kadar indiği tespit edilmiştir. Yaş grupları arasında koruyuculuk açısından anlamlı farklar tespit edilmiştir.

İspanya'da Garcia-Corberia ve arkadaşlarının (90) yaptığı çalışmada farklı yaş gruplarından 3944 kişi incelenmiş ve toplam koruyuculuk oranı %26 bulunmuş. 5-12 yaş grubunda % 51 olan koruyuculuk oranı 30-39 yaş grubunda %14'e gerilemiş ve 40 yaşından sonra tekrar artmaya başlayarak %35 oranına ulaşmıştır.

Redwan ve arkadaşları (91) tarafından Mısır'da 2004'te yapılan bir çalışmada 2 ay ile 105 yaş arasında 709 sağlıklı kişi incelenmiş. Toplamda tam bağımsızlık oranı %33,1 olarak tespit edilmiş ve yaşla birlikte koruyuculuğun azaldığı bildirilmiştir.

Kurtzhal ve arkadaşları (92) Afrika, Kenya'da 1-70 yaş arasındaki 155 kişide toplam %84'lük koruyuculuk oranı bildirmişler ve bu oranın yaşla değişiklik göstermediğini belirtmişlerdir.

Burma'da yapılan bir çalışmada 1068 kişide intradermal test ile %97,7'lik koruyuculuk oranları bildirilmiştir, bu çalışmada da yaşla birlikte koruyuculuk oranlarının değişmediği belirtilmiştir (93).

Farklı ülkelerde farklı zamanlarda yapılan birçok çalışmada değişik teknikler ve çalışma planları oluşturulmuş olsa da hemen tüm çalışmalarda ilerleyen yaşla birlikte difteri antikor düzeylerinin düştüğü görülmektedir. Bizim çalışmamızın sonuçları da ülkemizde yapılmış olan diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Dikkat çeken bir nokta koruyuculuk düzeyinin en düşük seyrettiği yaş gruplarının ülkeler arasında farklılıklar gösteriyor olmasıdır. Ayrıca özellikle gelişmiş ülkelerde daha ileri yaşlarda da koruyuculuk oranları düşük seyretmektedir. Bu durum ülkelerin sistematik

difteri aşılmasına başladığı dönemler ve farklı aşılama takvimlerinin uygulanmasıyla açıklanmaktadır. Gelişmiş ülkelerde difteri aşılmasının 1930'lu yıllarda yaygınlaştırılmasıyla birlikte koruyuculuk oranlarının en düşük seyrettiği yaşlar daha ileri yaşlarda olmaktadır. Ülkemizde ise sistematik difteri aşılması 1968 yılında başlatılmıştır. Buna göre yaklaşık olarak 45 yaş ve üzeri gruptakiler sistematik bir aşılama programı ile aşılanmamışlardır. Çalışmamızda 30-50 yaş grubu difteri antitoksin düzeylerinin en düşük olduğu yaş grubudur. 50 yaşından sonra ise koruyuculuk oranları tekrar artmaya başlamıştır. Bu durum muhtemelen ileri yaş grubunun geçmişteki epidemiler sırasında geçirilen hafif veya asemptomatik *C. diphtheriae* enfeksiyonlarına bağlanabilir; ayrıca yine geçmişte yüksek olan taşıyıcılık oranları nedeniyle bakteriye maruz kalma sonucunda tekrarlayan doğal rapel etkisi söz konusudur. Çocukluk çağı aşılama programları yaygınlaştıkça dolaşan *C. diphtheriae* suşları ve doğal bağışıklık oranları azalmaktadır. Erişkin dönemde rapel dozlar yapılmadığında yaşla birlikte koruyuculuk oranları azalmaktadır ve erişkin popülasyon hastalığa karşı duyarlı hale gelmektedir. Bu bulgulara dayanarak çocukluk çağı aşılama programı düzenli uygulanmakta olan ülkemizde ilerleyen yıllarda şu an için hastalığa duyarlı olan orta yaş grubu ile birlikte yaşlı popülasyonun da duyarlı hale geleceği söylenebilir. Egemen ve arkadaşlarının 2000'de İzmir'de yaptıkları benzer çalışmada 15-19 yaş grubunda bildirilen %78,2'lik koruyuculuk düzeyinin bizim çalışmamızda 20 yaş ve altı grupta %91,2 olduğu görülmektedir. Bu durum 2003'te ilköğretim 5. sınıfta yapılmakta olan Td aşısının 8. sınıfa kaydırılmasına ve bu yaş grubunda özellikle sosyokültürel düzeyi düşük olan kadınlarda erken yaşta evlilik ve gebelik nedeniyle yapılmakta olan Td aşılmasına bağlanabilir.

Çalışmamızda yaş gruplarına göre düzeltildiğinde cinsiyetler arasında koruyuculuk oranları açısından anlamlı fark görülmemiştir. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da aynı durum söz konusudur (75, 94).

Literatürde yurtdışından bildirilen ve cinsiyetler arasında koruyuculuk açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıkların olmadığını belirten birçok çalışma mevcuttur (83, 85, 90, 95, 96). Bununla birlikte Böttiger ve

arkadaşlarının İsveç’de (87) yaptıkları çalışmada erkeklerde daha yüksek koruyuculuk oranları bildirilmiş ve bu durum özellikle askerlik döneminde ve II. Dünya savaşı sırasında erkeklerin aşılmasına bağlanmıştır.

Yine Ballereau ve arkadaşlarının (88) Fransa’da yaptıkları çalışmada da erkeklerdeki nispeten yüksek koruyuculuk oranları askerlik dönemindeki aşılmalara bağlanmıştır Ancak Yuan ve arkadaşlarının (97) Kanada, Toronto’da yaptıkları çalışmada aşılanyor olmalarına rağmen askerlik öyküsüyle bağışıklık arasında ilişki bulunmamıştır.

McQuillan ve arkadaşlarının (42) ABD’de yaptıkları oldukça geniş kapsamlı araştırmada da erkeklerdeki koruyuculuk oranları daha yüksek bulunmuş ancak bu durumun askerlik öyküsüyle ters orantılı olduğu belirtilmiş ve başka bir değerlendirme yapılmamıştır

Cellesi ve arkadaşlarının (98) İtalya’nın merkez bölgesinde yaptıkları epidemiyolojik araştırmada kadınlarda daha yüksek koruyuculuk oranları tespit edilmiş ancak bu durum net bir şekilde açıklanamamıştır

Völzke ve arkadaşlarının (74) Almanya’da 1997 ve 2001 yılları arasında 4275 kişide yaptıkları epidemiyolojik çalışmada yine kadınlarda daha düşük koruyuculuk oranları saptanmıştır. Yaptıkları ileri analizde son 10 yıl içerisinde aşılansmış erkekler ve kadınlar karşılaştırıldığında kadınlarda koruyuculuk oranları yine 4 kat daha düşük bulunmuştur. Bu durum cinsiyetler arasında aşılamaya immün yanıt açısından fark olduğu hipoteziyle açıklanmıştır. Bu hipotez Marlowitz ve arkadaşlarının (99) yaptığı çalışmada da desteklenmiştir. Bu sonuçlara bağlı olarak kadınlara daha yüksek dozda aşılama yapılması tartışma konusudur (100).

Ülkemizde difteri aşılmasının başladığı 1968 yılından önce doğarlarda cinsiyetler açısından fark olmaması zaten olağandır. Aşılamanın başladığı dönemden sonra doğarlarda da bebek aşılama oranları açısından cinsiyetler arasında farklılıklar bulunmamaktadır. Ancak çocukluğunu Doğu Bölgesi’nde geçiren kadın popülasyonda okula devamlılık oranlarındaki farklılıktan dolayı koruyuculuk düzeyleri açısından erkeklere göre farklılık beklenebilir. Bununla birlikte Doğu Bölgesi’nde bebek aşılama oranlarının daha düşük olduğu ve doğal immünitenin sağladığı koruyuculuğun daha yüksek olabileceği

düşünülürse bu konuda özellikle Doğu Bölgesi'nde yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu söylenebilir. Ülkemizde 2004 yılından itibaren gebe kadınlara Td yapılmaktadır ancak 2006 yılından itibaren de eskiden TT yapılmakta olan yaralanma, hayvan ısırığı, askerlik gibi durumlarda Td yapılıyor olması da daha çok erkek popülasyonu ilgilendirmektedir.

Çalışmamızda kişilerin öğrenim durumlarıyla difteriye karşı koruyuculuk oranları arasında farklılıklar mevcuttur. Okuryazar olmayan ve okuryazar grubunda lise ve üniversite mezunlarına göre koruyuculuk oranları daha yüksektir ancak yaşa göre düzeltildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Özgüven ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da öğrenim durumuyla koruyuculuk arasında ilişki saptanmamıştır (82).

ABD'de McQuillan ve arkadaşlarının (42) yaptığı çalışmada ise eğitim düzeyi arttıkça koruyuculuk oranları yükselmektedir. Aynı çalışmada aksi olarak yoksulluk sınırının altındakilerde koruyuculuk oranı artmaktadır. Bu çelişkili durumla ilgili herhangi bir açıklama yapılmamıştır.

Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte ilginç olarak okuryazar olmayan grupta üniversite mezunlarına göre daha yüksek koruyuculuk oranları mevcuttur. Bu farklılık ise okuryazar olmayan grupta sosyoekonomik düzeyin düşmesiyle birlikte *C. diphtheriae* kolonizasyonu ve doğal bağışıklığın etkisinin artmasıyla açıklanabilir. Ancak okuryazar olmayan grupta çocuklukta aşılınmamış olan yaşlı popülasyonun ve özellikle Doğu Bölgesi'nden göç etmiş ve gebelik nedeniyle Td aşılması yapılmış olan genç kadın popülasyonun varolabileceği düşünülürse antikor düzeylerinin yüksekliği hem geçmişte kazanılan doğal bağışıklık hem de aşılama ile gelişen bağışıklığa bağlanabilir.

Çalışmamızda çocukluk döneminin geçtiği bölgeler yaşa göre düzeltildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmektedir. Ülkemizde Özgüven ve arkadaşları ile Çiftçi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda ise bölgesel farklılıklar saptanmamıştır (82, 101).

Stark ve arkadaşlarının (102) Berlin'de yaptıkları çalışmada Doğu ve Batı Berlin arasında koruyuculuk açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ancak bu fark 40 yaşından sonra görülmemektedir. Bu durum

Doğu ve Batı Berlin arasında aşılama programları açısından görülen farklılıklara dayanılarak açıklanmıştır.

McQuillan ve arkadaşlarının (42) ABD'de yaptıkları çalışma da ülkenin kuzeydoğu ve batı kesimlerinde yaşayanlarda koruyuculuk olarak farklılık görülmüştür. Batı bölgesine göre sosyoekonomik olarak daha gelişmiş olan Kuzeydoğu bölgesinde yaşayanlarda daha düşük koruyuculuk oranları mevcuttur.

Chiarini ve arkadaşlarının (103) İtalya'da 3-19 yaş grubundaki popülasyonda yaptıkları çalışmada ülkenin kuzeyinde güneyine göre daha yüksek koruyuculuk oranlarının olduğu belirtilmiş ve bu durum sosyoekonomik durumun daha iyi olduğu kuzey bölgesindeki yüksek bebek aşılama oranlarına bağlanmıştır.

Bununla birlikte bölgesel farklılıkların saptanmadığı birçok çalışma da mevcuttur (75, 82, 101). Bizim çalışmamızda en yüksek koruyuculuk oranı çocukluk dönemi yurtdışında geçen gruptadır. Ancak bu gruptakilerin çoğunluğunu aşılama öncesinde doğmuş olan yaşlı popülasyon oluşturmaktadır ve istatistiksel olarak az sayıda olan bu kişilerin doğal yollardan bağışıklık kazandığı düşünülmektedir. Yaşa göre düzeltildiğinde Doğu Bölgesi'nde çocukluk geçirenlerde Batı Bölgesi'nde çocukluk geçirenlere oranla daha yüksek koruyuculuk oranları görülmektedir. Bu durum ülkemizin Doğu Bölgesi'nde çocukluk çağı aşılama oranlarının daha düşük seyretmesi ayrıca sosyoekonomik düzeyin daha düşük olmasıyla birlikte kalabalık yaşam ve kötü hijyen koşullarının neden olabileceği doğal bağışıklığın aşıyla kazanılan bağışıklıktan daha etkili olmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda, kişilerin çocukluk döneminde aşılama durumuyla koruyuculuk oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Almanya'da Hasselhorn ve arkadaşları (96) difteriye karşı koruyuculuk durumunu etkileyen faktörleri inceledikleri ve kişilerin difteri aşılama kayıtlarına göre yaptıkları çalışmada önceki aşılama difteriye karşı koruyuculuk oranlarının etkilemediğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda kişilerin difteriye karşı aşılama bilgileri herhangi bir kayda dayandırılarak değil kişilerin ifadesi doğrultusunda elde edilmiştir. Farklı aşılarla aşılama

oldukları halde difteriye karşı aşılandıklarını belirtmiş olmaları olasılığı nedeniyle bu faktörün bağışıklık üzerine etkinliği değerlendirilmeye alınmamalıdır.

Çalışma grubundaki bağışıklığı baskılayan hastalık veya ilaç kullanım durumu olanlarda hiç hastalığı olmayanlara göre yaşa göre düzeltilmiş analizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır.

Bu konuda yapılmış olan kısıtlı sayıdaki çalışmalardan Krüger ve arkadaşlarının (104) 2001'de Almanya'da 31 hemodiyaliz hastasını difteriye karşı aşılama sonrasında 5 yıl inceledikleri çalışmada bir yılın sonunda %37 kişinin, 5 yılın sonunda ise %32 kişinin tam koruyucu antitoksin düzeylerini koruduğu gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda yaşa göre düzeltildiğinde bağışıklığı baskılayan kronik hastalık ve ilaç kullanma durumunda sağlıklı topluma göre daha düşük koruyuculuk oranları saptanmıştır.

Çalışmamızda kişilerin 6 ay veya daha uzun süreli alkol kullanımlarıyla koruyuculuk oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Ancak İsveç'te hiç olgu bildirilmeyen 25 yıl sonrasında 1984-1986 yılları arasında alkolikler arasında 13 klinik olgu ve 65 taşıyıcıdan oluşan küçük bir salgın görülmüştür. 3 olgu ölümle sonuçlanmış ve 6 olguda geçici paraliz meydana gelmiştir (105). ABD'de yine yakın tarihte kentte yaşayan alkolikler arasında gelişen salgınlar bildirilmiştir (33). Alkol kullanımının bağışıklıkla olan ilişkisinin saptanmasında daha standardize ve kontrollü çalışmalar gerekmektedir.

Çalışmamızda müstakil veya gecekonduda oturan kişilerde apartman dairesinde oturanlara göre koruyuculuk oranları yaşa göre düzeltildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yine evde yaşayan kişi sayısına göre yapılan değerlendirmede 5 ve üzeri olan grupta koruyuculuk oranı anlamlı olarak yüksektir. Evde oda başına düşen kişi sayısı 3 ve üzeri olan grupta koruyuculuk oranı daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yine ev reisinin sağlık güvencesine göre koruyuculuk oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ancak yeşil kartı olan gruptaki koruyuculuk oranındaki yükseklik dikkat çekmektedir. Gelir-

gider durumuna göre yapılan sınıflamada geliri giderinden az olan grupta koruyuculuk oranının diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Ev reisinin mesleğine göre yapılan sınıflamada ise yine istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Alt sosyal sınıfta üst sosyal sınıfa göre difteriye karşı koruyuculuk oranı daha yüksektir.

Mc Quillan ve arkadaşlarının (42) ABD'de yaptıkları çalışmada da yoksulluk sınırının altında olanlarda daha yüksek koruyuculuk oranları bildirilmiştir.

Völzke ve arkadaşlarının (74) Almanya'da yaptıkları araştırmada ise sosyal faktörlerin koruyuculuk oranlarını etkilemediği belirtilmiştir. Bu durum çalışmayı yaptıkları popülasyondaki yüksek çocukluk dönemi aşılama oranlarına bağlanmıştır.

Afrika ve Güneydoğu Asya'da yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmalarda Avrupa ülkelerine oranla çok daha yüksek koruyuculuk oranları bildirilmiştir. Bu bölgelerde de sosyoekonomik düzeyin Avrupa ve ABD'ye oranla oldukça düşük olduğu bilinmektedir (91, 92).

Manisa ilinde ekonomik düzeyi düşük, kalabalık ortam ve kötü hijyen koşullarında yaşayan kişilerin daha çok Doğu Bölgesi'nden göç etmiş olan kişiler olduğu bilinmektedir. Sağlık Bakanlığı ve Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2003 raporuna göre veriler farklı olmakla birlikte Doğu Bölgesi'nde nispeten düşük çocukluk dönemi DBT aşılama oranları mevcuttur (5, 6). Tüm bu faktörler birlikte değerlendirildiğinde sosyoekonomik düzeyi düşük bu popülasyon grubunda *C. diphtheriae* taşıyıcılık oranlarının daha yüksek olabileceği ve bakteriye sürekli maruz kalma sonucunda gelişen doğal bağışıklık nedeniyle difteri antikör düzeylerinin daha yüksek olduğu söylenebilir.

Sonuç olarak; Manisa ilinde özellikle orta yaş grubundaki kişilerde difteri hastalığına karşı koruyuculuk oranları düşük bulunmuştur. Rusya ve eski Sovyetler Birliği'nin yeni bağımsızlık kazanan ülkelerinde 1990-1997 yılları arasında göç, ekonomik koşullar, aşı elde edilememesi gibi nedenlerle çocukluk dönemi aşılmasının aksaması ve duyarlı olan erişkin popülasyonda gelişen epidemi ve sonrasında oluşan ölüm ve sakatlıklar bu

durumun önemini ortaya koymaktadır. Bölgemizde savaş, doğal afet, yurtdışından aşı sağlanmasını zorlaştırabilecek ekonomik problemler gibi durumlarda gelişebilecek bir salgında özellikle orta yaşlı popülasyonun daha çok etkileneceği söylenebilir. Erişkin yaş difteri bağışıklamasına katkıda bulunmak amacıyla 2003'de ilköğretim 5. sınıftan 8. sınıfa kaydırılan aşılama 20 yaş altı popülasyonda yararlı olmuş gibi görünmektedir. Sağlık Bakanlığı'nın ACİP 1991 yılı önerileri doğrultusunda aldığı kararla TT yapılması gereken her durumda Td aşısının yapılmaya başlanmış olmasının da erişkin yaştaki aşılama sorununun üstesinden gelebileceği düşünülebilir. Yaralanma, gebelik, hayvan ısırığı, askerlik gibi durumlarda tetanoz aşısıyla birlikte difteri aşısının da yapılması ile orta yaş grubunda difteriye karşı bağışıklık oranlarının yükselmesi beklenebilir.

Bunun yanı sıra aşının sağlanmasında yaşanan herhangi bir olumsuzluğun bağışıklama programının başarısını direkt olarak etkileyeceği unutulmamalıdır. Eski Sovyetler Birliği'nin yeni bağımsızlık kazanan ülkelerinin aşı ihtiyacı Rusya tarafından karşılanmış, Sovyetler Birliği'nin dağılmasıyla bu ülkelerin aşı temininde güçlükler yaşanmış ve bu sorun epideminin gelişmesine büyük katkıda bulunmuştur. Böyle bir duruma düşmemek için ülkemizin de kendi aşısını üretme, kendi bağışıklık programlarını düzenleyebilme, kişisel ve toplumsal aşılama ve hastalık kayıtlarını düzenli tutabileceği seviyeye gelmesi için çalışılmalıdır.

ÖZET

Difteri *C. diphtheria*'nın neden olduğu bulaşıcı ancak aşı ile önlenebilen bir enfeksiyon hastalığıdır. Özellikle çocuklarda oluşturduğu solunum yolu ve deri enfeksiyonları önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Hastalık aşılama öncesi dönemlerde epidemiler yaparak çocuklarda yüksek oranda ölümlere ve ciddi komplikasyonlara yol açmıştır.

1930'larda dünyada aşılanmanın yaygınlaşmaya başlamasıyla birlikte hastalığın morbidite ve mortalitesinde belirgin düşme görülmüş ve özellikle gelişmiş toplumlarda bir sorun olmaktan çıkmıştır. Gelişmekte olan toplumlarda ise az sayıda bildirilen yıllık olgu sayılarıyla birlikte hastalık endemik olarak devam etmektedir. 1990'lı yıllarda Rusya ve eski Sovyetler Birliği'nin yeni bağımsızlık kazanan ülkelerinde gelişen ve erişkin yaş grubunu etkileyen büyük epidemi dikkatleri tekrar bu hastalığa yöneltmiştir. Yakın dönemde birçok araştırmacı toplumların bağışıklık durumunu ve erişkin aşılanmasının önemini ortaya koyacak çalışmalar yapmışlardır.

Manisa ilinde erişkinlerdeki difteriye karşı bağışıklık durumunu araştırdığımız çalışmamızda kişilerin %61,9'unun difteriye karşı korunduğu ve %38,1'inin hastalığa karşı duyarlı olduğu saptanmıştır. Koruyuculuk durumu ile yaş arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüş, en yüksek koruyuculuk oranlarının 20 yaş ve altı ile 71 yaş ve üzeri grupta bulunduğu belirlenmiştir. Hastalığa karşı en duyarlı yaş grubu ise 30-50 yaş grubudur. Cinsiyetler arasında koruyuculuk açısından anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Manisa ilinde de hastalığa karşı duyarlı kişilerin erişkin yaşlara kaydığı gerçeği çalışmamızda belirlenmiş ve erişkin yaş dönemindeki difteri aşılanmasının önemi bir kez daha ortaya konmuştur. 2006 yılında Sağlık Bakanlığı'nın kararıyla tetanoz aşısı yapılacak her durumda erişkin tipte difteri-tetanoz aşısının uygulanmaya başlanması bu sorunun giderilmesi açısından önemli bir adımdır.

SUMMARY

Diphtheria is an infectious disease, caused by *Corynebacterium diphtheriae*, which can be prevented by diphtheria toxoid immunization. Respiratory tract and skin infections occurred especially in childhood are important morbidity and mortality factors. In pre-vaccination periods, by causing epidemics disease has engendered high death rates and serious complications among the children.

In 1930s, along with the spread of vaccination all over the world, a dramatic decrease in disease's morbidity and mortality has been seen and especially in the developed countries the disease ceased to be a problem. In the developing countries, however, in spite of a few annually cases, the disease has continued to be seen endemically. In 1990s, the acute epidemics, evolving in Russia and newly emerged independent countries of former Soviet Union and mostly affecting the adults, have attracted the attentions to this disease once again. Many researchers, recently, carried out studies that manifested status of immunization of the societies and the importance of adulthood vaccination.

In our study that we searched for the adult immunization against the diphtheria, it is ascertained that 61,9% of the people are being protected against the disease whereas 38,1% of them are sensitive. There is a significant relation between the protective immunity and the age, it is determined that the highest protection rate exists among the 20 and lower than 20 age group together with 71 and over-71 age group. However, the most sensitive group against the disease is 30-50 ages. In terms of protection, no significant relation is ascertained between the sexes.

The fact of people's age who are sensitive to the disease is shifting to adulthood in Manisa is emphasized in our study and also the importance of diphtheria vaccination in adulthood is stated once again. In 2006, by the decision of Ministry of Health, the implementation of adult type diphtheria-tetanus vaccination in every case that necessitates tetanus vaccination is an important step to overcome the problem.

KAYNAKLAR

1. MacGregor RR. *Corynebacterium diphtheriae* in: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. Principles and Practices of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005:2457-2465.
2. Long SS. Diphtheria (*Corynebacterium diphtheriae*) in: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2004:886-889.
3. Bitirgen M. *Corynebacterium diphtheriae* ve diğ er Corynebacterium türleri: Topç u AW, Söyletir G, Doğ anay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2. baskı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:1516-1523.
4. Doğ an H, Hot İ, Kesmezacar Ö. Difteri aş ısı: Koruyucu hekimlik tarihinden bir ö rnek. Cerrahpaş a Tıp Dergisi 2006;37:110-114.
5. Genişletilmiş Bağı şıklama Programı, www.sabem.saglik.gov.tr
6. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel M¼d¼rl¼ğ¼, İstatistik Yıllıkları, www.saglik.gov.tr
7. Vitek CR, Wharton M. Diphtheria in the former Soviet Union: Reemergence of a pandemic disease. Emerg Infect Dis. 1998;4(4):539-550.
8. Golaz A, Hardy IR, Strebel P et al. Epidemic diphtheria in the Newly Independent States of the former Soviet Union: Implications for diphtheria control in the United States. J Infect Dis. 2000;181(Suppl 1):S237–S243.
9. Galazka AM, Robertson SE. Diphtheria: Changing patterns in the developing world and the industrialized world. Eur J Epidemiol. 1995;11:107-117.
10. Diphtheria, tetanus, and pertussis: Recommendations for vaccine use and other preventive measures recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). Morbid Mortal Wkly Rep. 1991;40(RR-10):1-28.
11. Genişletilmiş Bağı şıklama Programı Genelgesi 2006/120, Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel M¼d¼rl¼ğ¼,

12. Wehrle PF. Diphtheria in: Evans AS, Brachman PS eds. Bacterial Infections of Human Epidemiology and Control. 2nd ed. New York: Plenum Medical Book Company: 1991:227-237.
13. English PC. Diphtheria and theories of infectious disease: Centennial appreciation of the critical role of diphtheria in the history of medicine. Pediatrics. 1985;76:1-9.
14. Childhood's Deadly Scourge. Hammonds EM. Baltimore: Johns Hopkins University Pres. 1999.
15. Vitek C. Diphtheria in: Wallace RB e. Maxcy & Rosenau & Last. Public Health and Preventive Medicine. 14th ed. Appleton & Lange. 1998:105-107.
16. Park WH, Williams AW. The production of diphtheria toxin. www.jem.org
17. Collier RJ. Understanding the mode of action of diphtheria toxin: a perspective on progress during the 20th century. Toxicon 2001;39:1793-1803.
18. Holmes RK. Biology and molecular epidemiology of diphtheria toxin and the *tox* gene. J Infect Dis 2000;181(Suppl 1):S156–S167.
19. Erol N. Savaş yıllarında aşı ve serum üretimi. Toplum ve Hekim 2003;18(5):379-383.
20. Wharton M. Diphtheria in: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL eds. Krugman's Infectious Diseases Children 11th ed. Missouri USA: Mosby, 2003: 97-125.
21. Freeman VJ. Studies on the virulence of bacteriophage-infected strains of *Corynebacterium diphtheriae*. J Bacteriol. 1951;61:675-688.
22. Holmes RK, Barksdale L. Genetic analysis of tox+ and tox- bacteriophages of *Corynebacterium diphtheriae*. J Virol, June 1969:586-598.
23. Anderson PC Jr, Cowles PB. Effect of antiphage serum on the virulence of *Corynebacterium diphtheriae*. J Bacteriol. 1958;76:272-280.
24. Collier RJ. Diphtheria toxin: Mode of action and structure, Bacteriological Reviews, Mar. 1975:54-85.

25. *Corynebacterium* and other gram-positive rods in: Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA eds. Medical Microbiology 5th ed. Philadelphia: Mosby, 2005:279-285.
26. Bilgehan H. Gram olumlu sporsuz bakteriler. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. 4. baskı. İzmir Barış Yayınları 2004:553-563.
27. The aerobic gram positive bacilli. in: Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC. The Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology 5th ed. Philadelphia USA: JB Lippincott. 1997:651-708.
28. Popoviç T, Mazurova IK, Efstratiou A et al. Molecular epidemiology of diphtheria. J Infect Dis. 2000;181(Suppl 1):S168–S177.
29. De Zoysa A, Efstratiou A, George RC et al. Molecular epidemiology of *Corynebacterium diphtheriae* from Northwestern Russia and surrounding countries studied by using ribotyping and pulsed-field gel electrophoresis. J Clin Microbiol, May 1995,p.1080–1083.
30. Grimont PAD, Grimont F, Efstratiou A et al. International nomenclature for *Corynebacterium diphtheriae* ribotypes. Research in Microbiol. 2004;155:162-166.
31. Halsey N. Gram positive bacilli in: Gorbach S, Barlett JG, Blacklow NR eds. Infectious Diseases 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 1998:1741-1747.
32. Kalapothaki V, Sapounas T, Xirouchaki E et al. Prevalence of diphtheria carriers in a population with disappearing clinical diphtheria. Infection 1984;12(6):387-389.
33. Harnisch JP, Tronca E, Nolan CM et al. Diphtheria among alcoholic urban adults. A decade of experience in Seattle. Ann Intern Med. 1989;111:71-82.
34. De Benoist AC, White JM, Efstratiou A et al. Imported cutaneous diphtheria, United Kingdom. Emerg Infect Dis. March 2004;10(3):511-513.
35. Koopman JS, Campbell J. The role of cutaneous diphtheria infections in a diphtheria epidemic. J Infect Dis. 1975 Mar;131(3):239-244.
36. Tunçer A. Toplum sağlığında infeksiyon hastalıkları ve korunma. Hacettepe Üniversitesi Yayınları 1992;A-43:134-144.

37. Kwantes W. Diphtheria in Europe. *J Hyg (Cambridge)*. 1984;93:433-437
38. Efstratiou A, George RC. Microbiology and epidemiology of diphtheria. *Rev Med Microbiol*. 1996;7(1):31-42.
39. Galazka A. The Changing Epidemiology of diphtheria in the vaccine era. *J Infect Dis* 2000;181(Suppl 1):S2–S9.
40. Bisgard KM, Hardy IRB, Popovic T. Respiratory diphtheria in the United States, 1980 through 1995. *Am J Public Health* May 1998;88(5):787-791.
41. Mattos-Guaraldi AL, Moreira LO, Damasco PV. Diphtheria remains a threat to health in the developing world –An overview. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. Vol. Dec 2003;98(8):987-993.
42. McQuillan GM, Kruzson-Moran D, Deforest A et al. Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States. *Ann Intern Med*. 2002;136:660-666.
43. Rappuoli R, Perugini M, Falsen E. Molecular epidemiology of the 1984-86 outbreak of diphtheria in Sweden. *N Engl J Med*. 1988;318:12-14.
44. Özcengiz E. Türkiye’de aşı araştırmaları. *Toplum ve Hekim* 2003;18(5):384-394.
45. Pappenheimer AM Jr. The diphtheria bacillus and its toxin: a model system. *J Hyg (London)*. Dec 1984;93(3):397-404.
46. Hadfield TL, McEvoy P, Polotsky Y et al. The pathology of diphtheria. *J Infect Dis*. 2000;181(Suppl 1):S116–S120.
47. Chang MP, Bramhall J, Graves S et al. Internucleosomal DNA cleavage precedes diphtheria toxin-induced cytolysis. *J Biol Chem*. Sep 1989;264(26):15261-15267.
48. Gökengin D. *Corynebacterium diphtheria* diğer *Corynebacterium* türleri. Başlıca Bakteriyel, Paraziter ve Mikotik Enfeksiyon hastalıkları. Ed. Serter D, Ertem E, Gökengin D. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2000;22:206-211.
49. Jellard CH. Diphtheria infection in North West Canada, 1969, 1970 and 1971. *J Hyg (Lond)*. Sep 1972;70(3):503-510.
50. Bray JP, Burt EG, Potter EV et al. Epidemic diphtheria and skin infections in Trinidad. *J Infect Dis*. Jul 1972;126(1):34-40.

51. Tiley SM, Kociuba KR, Heron LG et al. Infective endocarditis due to nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae*: report of seven cases and review. Clin Infect Dis. Feb 1993;16(2):271-275.
52. Rakhmanova AG, Lumio J, Groundstroem KWE et al. Fatal respiratory tract diphtheria apparently caused by nontoxigenic strains of *Corynebacterium diphtheriae*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1997; 16:816-820.
53. Reacher M, Ramsay M, White J et al. Nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae*: An emerging pathogen in England and Wales? Emerg Infect Dis. Nov-Dec 2000;6(6):640-645.
54. Morgan BC. Cardiac Complications of Diphtheria. Pediatrics. Oct 1963;32:549-557
55. Kneen R, Dung NM, Solomon T et al. Clinical features and predictors of diphtheritic cardiomyopathy in Vietnamese children. Clin Infect Dis. 2004;39:1591–1598.
56. Dobie RA, Tobey DN. Clinical features of diphtheria in the respiratory tract. JAMA. 16 Nov 1979;242(20):2197-2201.
57. Efstratiou A, Engler KH, Mazurova IK et al. Current approaches to the laboratory diagnosis of diphtheria. J Infect Dis. 2000;181(Suppl 1):S138–S145.
58. Bortolussi R, Mailman T. Aerobic gram-positive bacilli in: Cohen J ed. Infectious Diseases 2nd ed. Missouri USA: Mosby
59. Mikhailovich VM, Melnikov VG, Mazurova IK et al. Application of PCR for detection of toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* strains isolated during the Russian diphtheria epidemic, 1990 through 1994. J Clin Microbiol. Nov. 1995;33(11):3061–3063.
60. Engler KH, Efstratiou A, Norn D et al. Immunochromatographic strip test for rapid detection of diphtheria toxin: Description and multicenter evaluation in areas of low and high prevalence of diphtheria. J Clin Microbiol. Jan 2002;40(1):80-83.
61. WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine preventable diseases, World Health Organization 2003.

62. Begg N. Diphtheria: Manuel for the management and control of diphtheria in the European Region. World Health Organization Copenhagen 1994:ICP/EPI 038(B).
63. American Academy of Pediatrics. Diphtheria in: Pickering LK ed. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 1997:263-266.
64. Overturf GD. *Corynebacterium diphtheriae* in: Long SS, Pickering LK, Prober CG eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2002:1008-1015.
65. Miller LW, Bickham S, Jones WL et al. Diphtheria carriers and the effect of erythromycin therapy. Antimicrob Agents Chemother. Aug 1974;6(2):166-169.
66. Thisyakorn U, Wongvanich J, Kumpeng V. Failure of corticosteroid therapy to prevent diphtheritic myocarditis or neuritis. Pediatr Infect Dis. Mar-Apr 1984;3(2):126-128.
67. Patey O, Bimet F, Riegel P et al. Clinical and molecular study of *Corynebacterium diphtheriae* systemic infections in France. J Clin Microbiol. Feb 1997;35(2):441-445.
68. Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP) Feb 2002;51(RR02):1-36.
69. Bilgi Notu. Konu: DaBT-IPA-Hib Aşısı (Beşli aşı)'nın kullanıma sunulması 04. 01. 08 Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, www.saglik.gov.tr/TSHGM
70. The Immunological Basis for Immunization Series Module 2: Diphtheria. WHO/EPI/GEN/93,12.
71. Ipsen J. Circulating antitoxin at the onset of diphtheria in 425 patients. J Immunol. 1946;54:325-347.
72. Christenson B, Böttiger M. Serological immunity to diphtheria in Sweden in 1978 and 1984. Scand J Infect Dis. 1986;18(3):227-233.
73. Walory J, Grzesiowski P, Hryniewicz W. Comparison of four serological

- methods for the detection of diphtheria anti-toxin antibody. *J Immunol Methods* 2000;245:55–65.
74. Völzke H, Kloker KM, Kramer A et al. Susceptibility to diphtheria in adults: prevalence and relationship to gender and social variables. *Clin Microbiol Infect.* Oct 2006;12(10):961-967.
 75. Egemen A, Kurugöl Z, Akşit Z et al. Immunity to diphtheria in İzmir, Turkey. *Eur J Epidemiol.* 2000;16:1039-1042.
 76. Kjeldsen K, Simonsen O, Heron I. Immunity against diphtheria 25-30 years after primary vaccination in childhood. *Lancet* Apr 1985;20;1(8434):900-2.
 77. Miyamura K, et al. Micro cell culture method for determination of diphtheria toxin and antitoxin titers using VERO cells. I. Studies on factors affecting the toxin and antitoxin titration. *J Biol Stand* 1974a;2:189-201.
 78. Galazka A, Abgarowicz A. Assays of diphtheria and tetanus antibodies by the passive hemagglutination method. *Epidemiol Rev (Warsaw)* 1967;21:237-252.
 79. Melville-Smith M, Balfour A. Estimation of *Corynebacterium diphtheriae* anti-toxin in human sera: a comparison of an enzyme-linked immunosorbent assay with the toxin neutralization test. *J Med Microbiol.* 1988;25:279-283.
 80. Levent B, Kurtoğlu D, Özkaya FD ve ark. Seçilmiş üç ilimizde difteri antitoksin düzeylerinin dağılımı. XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongre Kitabı (30 Eylül-5 Ekim 2002, Antalya) P14-40:363.
 81. Beyazova U, Güler E, Yücel A et al. Diphtheria immunity of different age groups in Turkey. *Jpn J Infect Dis.* Apr 2002;55(2):52-54.
 82. Özgüven V, Haznedaroğlu T, Pehlivan HT ve ark. Genç erişkinlerde difteri antikör seroprevalansı. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi (Flora)* 1999;4(4):293-298. 81
 83. Maple PAC, Jones CS, Wall EC et al. Immunity to diphtheria and tetanus in England and Wales. *Vaccine* 2001;19:167-173.
 84. Miller E, Rush M, Morgan-Capner P et al. Immunity to diphtheria in adults in England. *BMJ* Feb 1994;308(6928):598.

85. Stark K, Schönfeld C, Barg J et al. Seroprevalence and determinants of diphtheria, tetanus and poliomyelitis antibodies among adults in Berlin, Germany. *Vaccine* 1999;17:844-850.
86. Galazka A, Kardymowicz B. Immunity against diphtheria in adults in Poland. *Epidemiol Infect.* Dec 1989;103(3):587-593.
87. Böttiger M, Gustavsson O, Svensson A. Immunity to tetanus, diphtheria and poliomyelitis in the adult population of Sweden in 1991. *Int J Epidemiol* 1998;27:916-925.
88. Ballereau F, Schrive I, Fisch A et al. A multicentre serosurvey on diphtheria immunity in a French population of 1004 subjects. *Eur J Epidemiol.* 1998;14:499-503.
89. Pachón I, Amela C, De Ory F. Age-specific seroprevalence of poliomyelitis, diphtheria and tetanus antibodies in Spain. *Epidemiol Infect.* Dec 2002;129(3):535-541.
90. García-Corbeira P, Dal-Ré R, García-de-Lomas J et al. Low prevalence of diphtheria immunity in the Spanish population: results of a cross-sectional study. *Vaccine.* Apr 1999;17(15-16):1978-1982.
91. Redwan el-RM, El-Awady MK. Diphtheria immunity status in Egypt. *Egypt J Immunol.* 2004;11(2):1-7.
92. Kurtzhals JA, Kjeldsen K, Hey AS et al. Immunity to tetanus and diphtheria in rural Africa. *Am J Trop Med Hyg.* 1997 May;56(5):576-579.
93. Mya MM, Sein MS, Yin T. Serological survey. I. Immunity status of some Burmese nationals to diphtheria. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* Sep 1980;11(3):371-373.
94. Cavus SA, Oguz VA, Yuce A. The seroprevalence of diphtheria among adults in Izmir-Turkey. *Vaccine* 2007;25:3851–3854.
95. Bergamini M, Comodo N, Gasparini R et al. Prevalence of diphtheria toxin antibodies in human sera from a cross-section of the Italian population. *Vaccine* 1999;17:286-290.
96. Hasselhorn HM, Nübling M, Tiler FW et al. Factors influencing immunity against diphtheria in adults. *Vaccine* 1998;16(1):70-75.
97. Yuan L, Lau W, Thipphawong J et al. Diphtheria and tetanus immunity

- among blood donors in Toronto. *Can Med Assoc J.* 1997;156:985-90.
- 98.** Cellesi C, Zanchi A, Michelangeli C et al. Immunity to diphtheria in a sample of adult population from central Italy. *Vaccine.* Oct 1989;7(5):417-420.
- 99.** Marlovits S, Stocker R, Efstratiou A et al. Effect on Diphtheria Immunity of Combined Tetanus and Diphtheria Booster Vaccination in Adults *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19:506–513.
- 100.** Kjeldsen K, Simonsen O, Heron I. Immunity against diphtheria and tetanus in the age group 30-70 years. *Scand J Infect Dis.* 1988;20(2):177-185.
- 101.** Çiftçi A, Tekeli ME. Toplumun çeşitli kesimlerinde difteri antikor düzeyleri. *Mikrobiyoloji Bülteni* 2002;36(1):15-21.
- 102.** Stark K, Barg J, Molz B et al. Immunity against diphtheria in blood donors in East Berlin and West Berlin. *Lancet* Sep 1997;350(9082):932.
- 103.** Chiarini A, Giammanco A, Stroffolini T et al. Immunity to diphtheria in the 3-19 year age group in Italy. *Vaccine.* Nov 1991;9(11):837-839.
- 104.** Krüger S, Müller-Steinhardt M, Kirchner H A 5-year follow-up on antibody response after diphtheria and tetanus vaccination in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* Dec 2001;38(6):1264-1270.
- 105.** Björkholm B, Olling S, Larsson P An outbreak of diphtheria among Swedish alcoholics *Infection* 1987;15(5):354-8.