

6.

ULUSAL ERİŞKİN
BAĞIŞIKLAMASI
SİMPOZYUMU

8-9 Kasım 2019 / The Ankara Hotel, Ankara



Boğmaca aşısı

Dr. Ali Acar

**Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim
Araştırma Hastanesi**

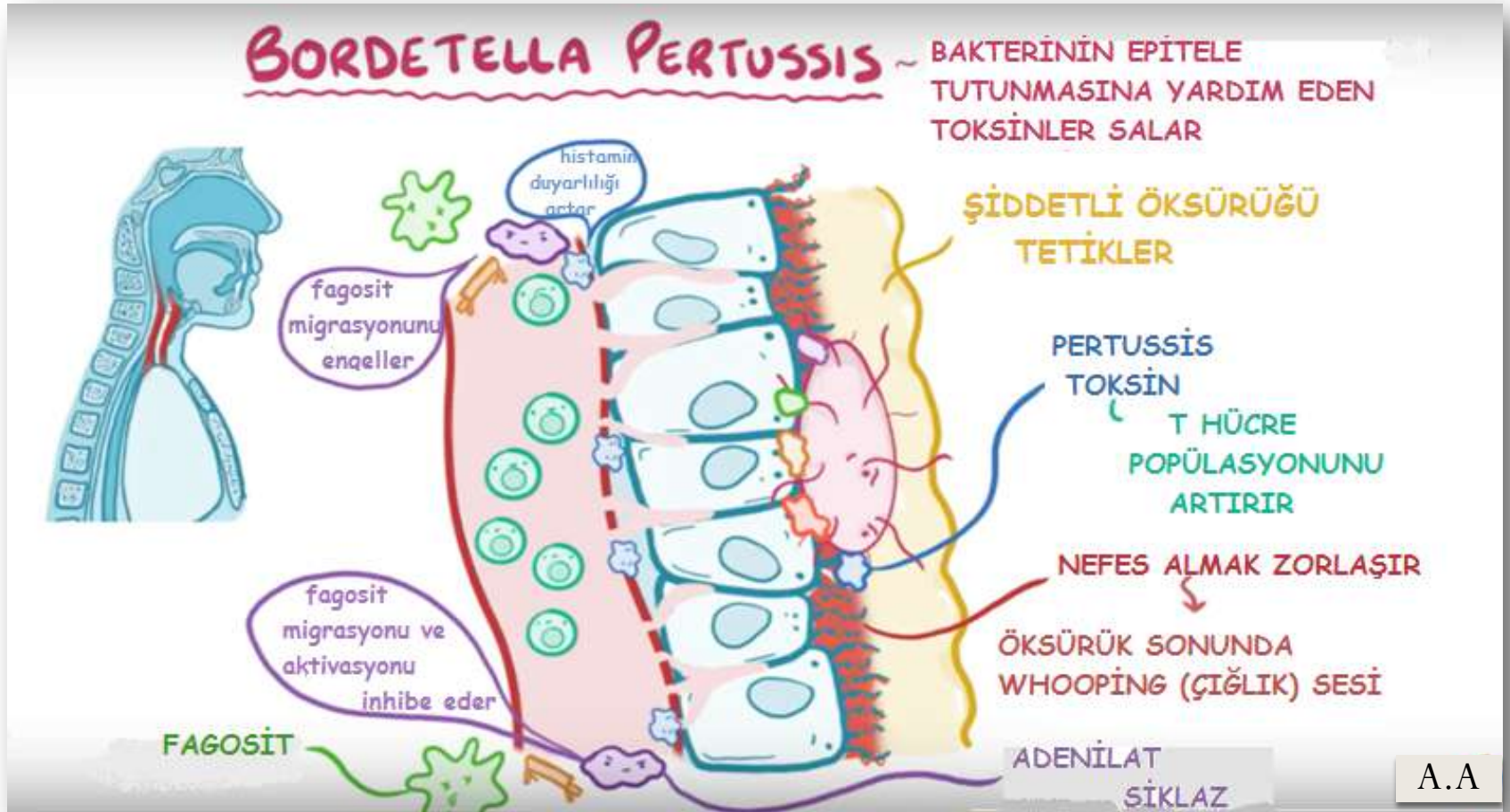
Boğmaca



Yetişkin



Patogenezi

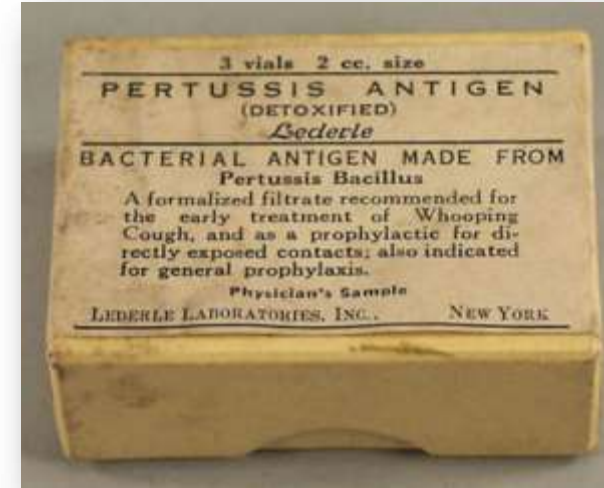


Bordetella Türleri

Bordetella türleri	Hastalık
<i>Bordetella pertussis</i>	Boğmaca kliniği en sık
<i>B. parapertussis</i> _{hu}	Pertusis benzeri tablo (PBT) ikinci en sık
<i>B. parapertussis</i> _{ov}	Koyunlarda
<u><i>B. bronchiseptica</i></u>	Kennel cough, kedi-köpek, immünkompromise hst. PBT
<i>B. holmesii</i>	%0,5-20 PBT, aspleni ve imm.komp bakteriyemi
<u><i>B. avium</i></u>	Kümes hayvanlarında, insanlarda KOM
<u><i>B. hinzii</i></u>	Kanatalılara, Kistik fibrizos balgamında, bakteriyemi, Kr. Kolanjit
<u><i>B. trematum</i></u>	Yara ve KOM
<i>B. petrii</i>	Çevresel örnekler, Kr mandibular osteomyelit
<i>B. ansorpii</i>	Enfekte epidermal kist

Boğmaca Aşısı

- **1906** *B. pertussis* izole edildi
- **1914** ilk aşı üretimi
- **1923-1924** çeşitli aşı çalışmaları
- **1933-1942** aday aşılar
- **1944** AAP Tam hücre aşısını onayladı
- **1948** DBT olarak uygulanmaya başlandı
- **1981** Asellüler aşı kullanılmaya başlandı (Japonya)



Pertussis vaccine, 1920

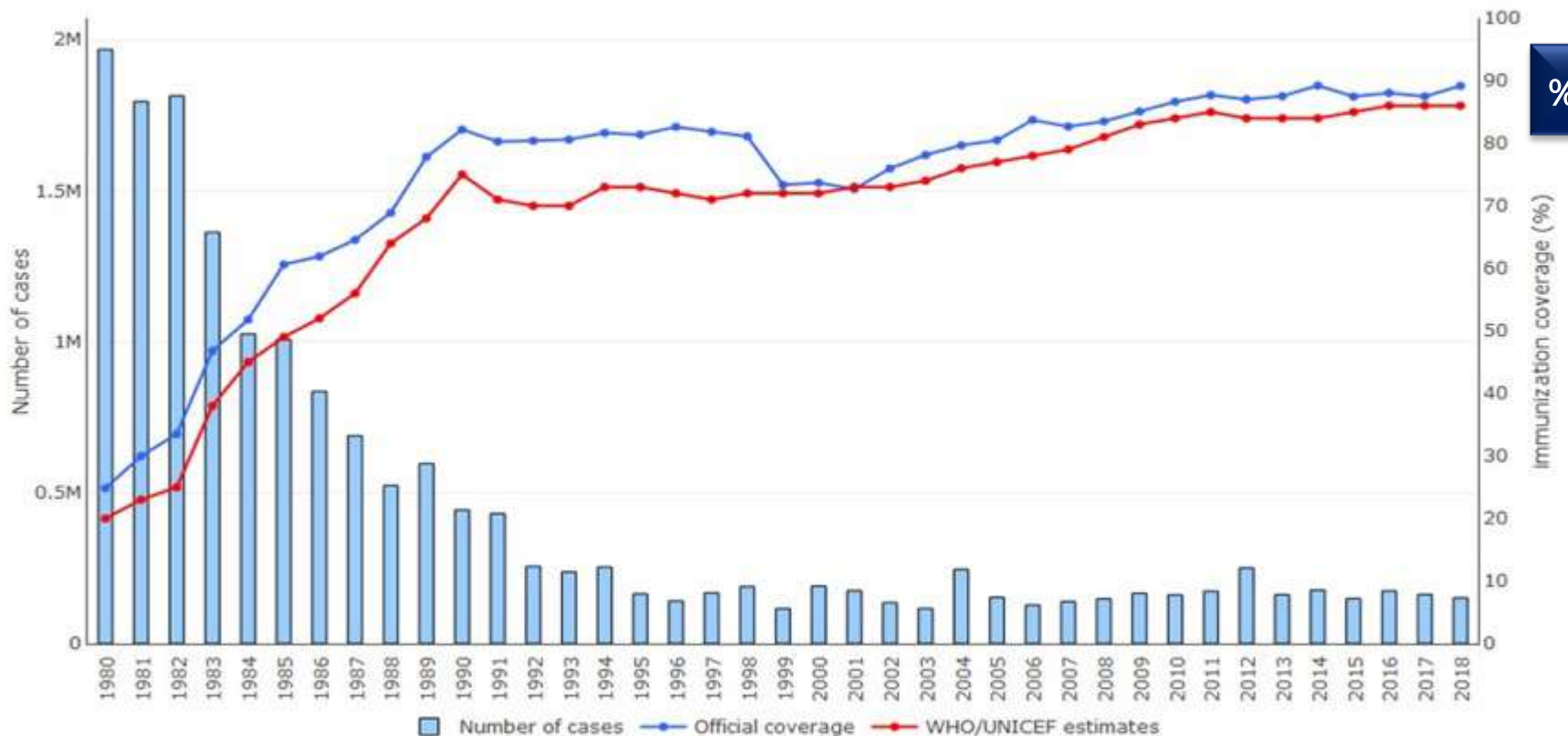
Boğmaca Aşısı

Vaccine	Producer	Licensed for	Pertussis toxin (PT), µg	Filamentous hemagglutinin (FHA), µg	Pertactin (PRN), µg	Fimbriae (FIM), µg
Infanrix	GlaxoSmithKline	6 weeks to 7 years	25	25	8	–
Boostrix	GlaxoSmithKline	older than 10 years	8	8	2.5	–
Daptacel	Sanofi Pasteur	6 weeks to 7 years	10	5	3	5
Adacel	Sanofi Pasteur	11 to 64 years	2.5	5	3	5

WHO

1. doz 6-8. haftada olmak üzere en az 3 doz ile primer aşı tamamlanmalı
 4. doz aşı 4-6. yaşlarda önerilir,
- Adelosan ve yetişkin aşı epidemiyolojik verilere göre karar verilmeli

Pertussis Global annual reported cases and DTP3 coverage 1980-2018



Source: WHO/UNICEF coverage estimates 2018 revision, July 2019 and Cases of vaccine preventable diseases and Official Estimates reported by Member States through the WHO/UNICEF Joint Reporting Form as at 01 July 2019.
 Immunization Vaccines and Biologicals, (IVB), World Health Organization.
 194 WHO Member States. Date of slide: 08 July 2019

Aşının başardıkları

- **WHO tahminleri**

- 2001  >1,3 milyon
- 2008  687 000 ölüm engellendi.

- **ABD**

- Aşı öncesi  Aşı sonrası **157** kat azalma

- **Türkiye**

- **1970  2015**
 - İnsidans %99,7
 - Mortalite %98,9 AZALDI

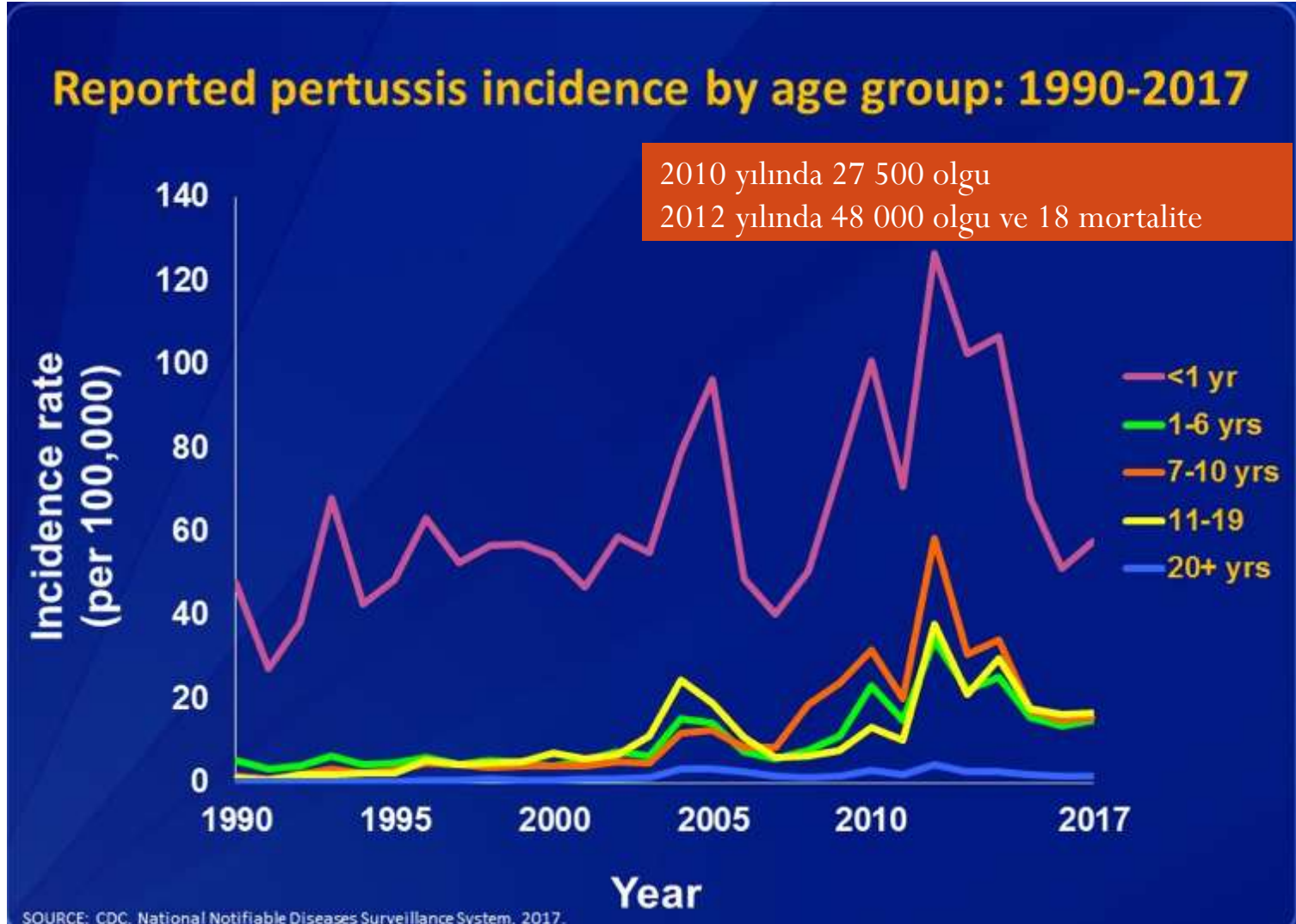
Epidemiyoloji

Reported NNDSS pertussis cases: 1922-2017

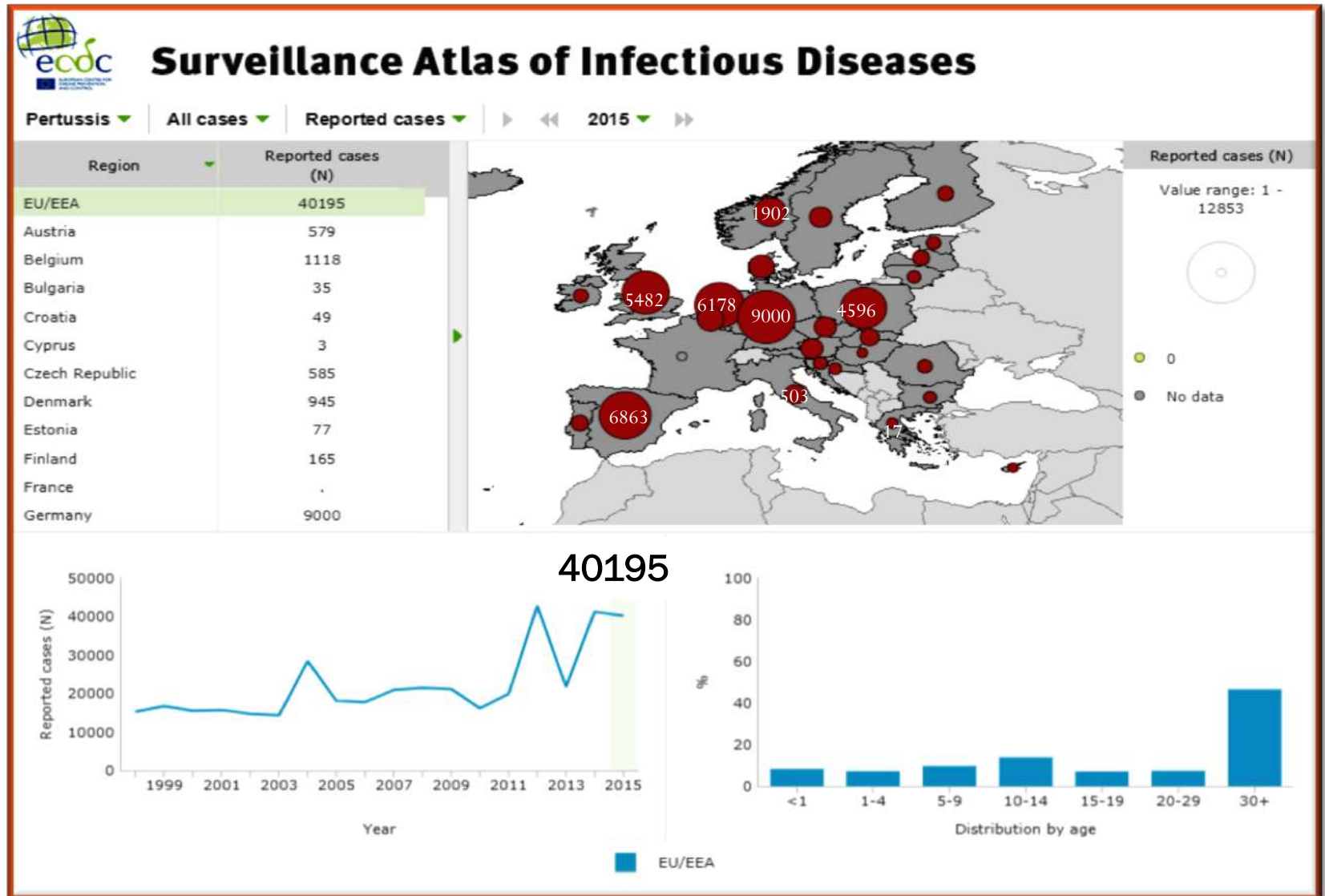


SOURCE: CDC, National Notifiable Diseases Surveillance System and 1922-1949, passive reports to the Public Health Service

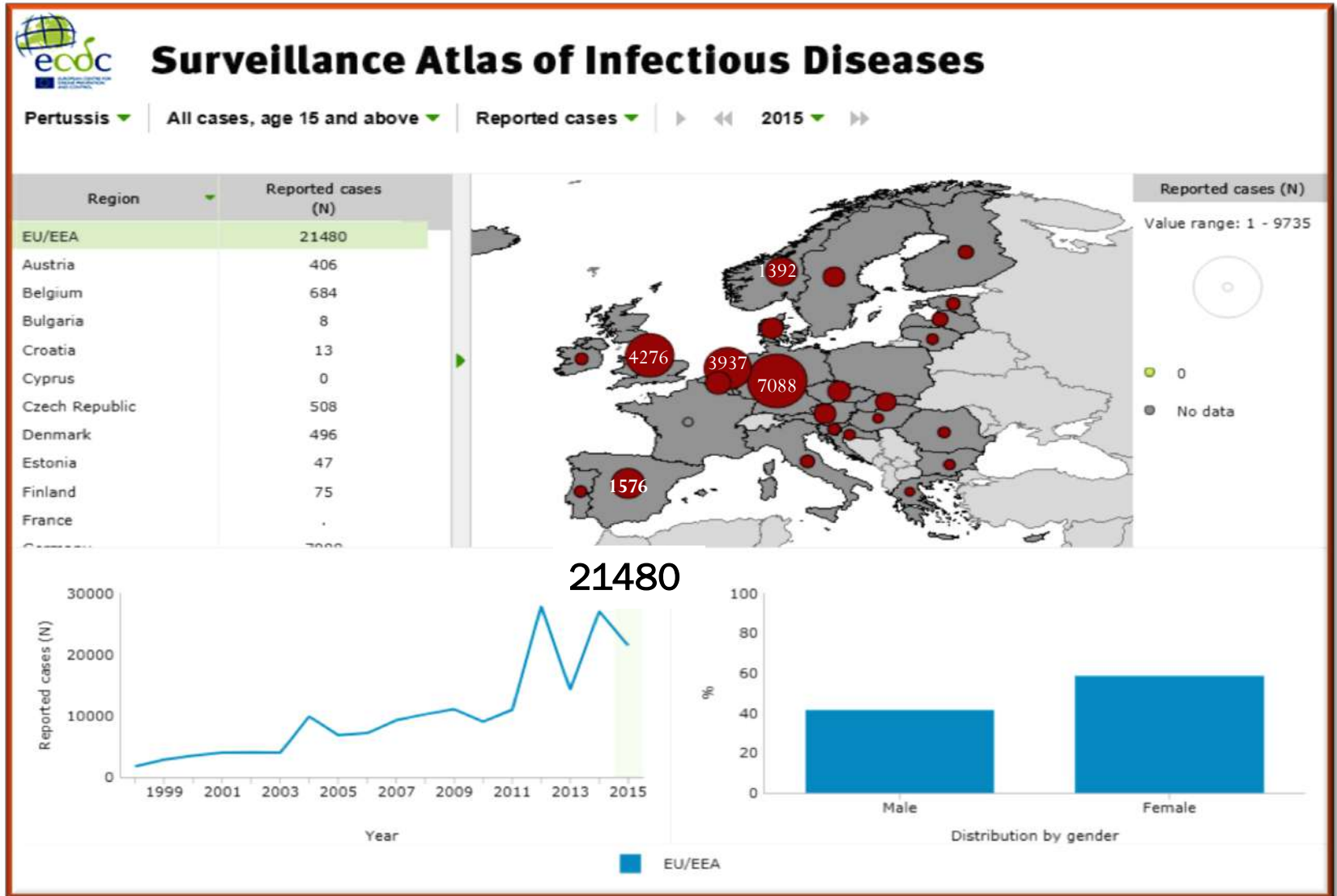
Epidemi devam ediyor



Avrupa'da Boğmaca

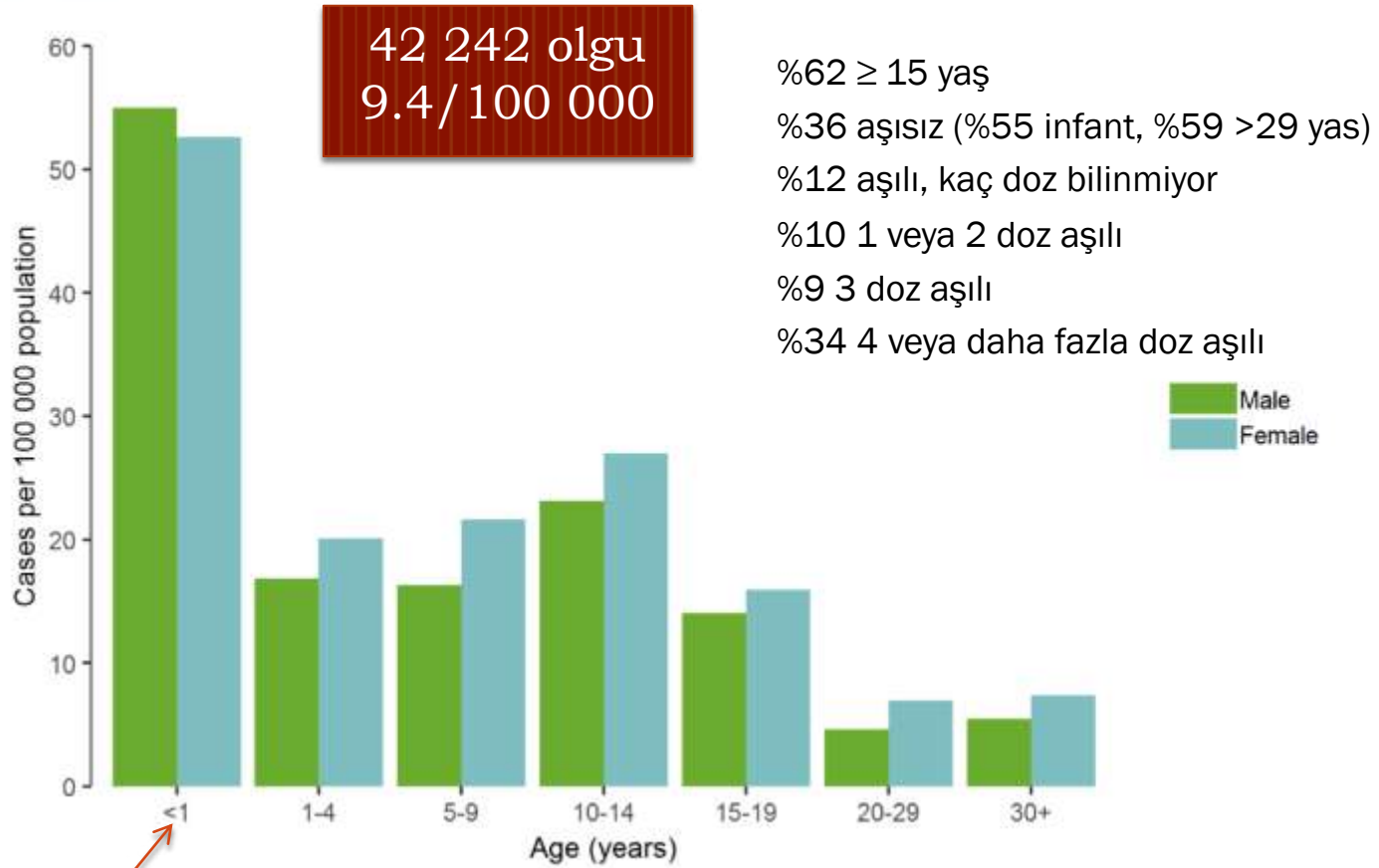


Avrupa'da Boğmaca >15 yaş



Avrupa'da boğmaca

Figure 2. Distribution of pertussis cases per 100 000 population, by age and gender, EU/EEA, 2017



53/100 000

5-19 yaş %64'ü 4 veya daha fazla doz aşıllı

Gerçek insidans?

- Çek Cumhuriyeti son 5 yılda aşılammamış >18 yaş popülasyon seroepidemiyojik çalışma
 - 0.84/100,000 resmi bildirim
 - 699/100,000 seroprevalans
 - Gerçek insidans **200** kat fazla

Chlibek R. Seroepidemiology of whooping cough in the Czech Republic: estimates of incidence of infection in adults. Public Health. 2017

Güncel epidemiyoloji

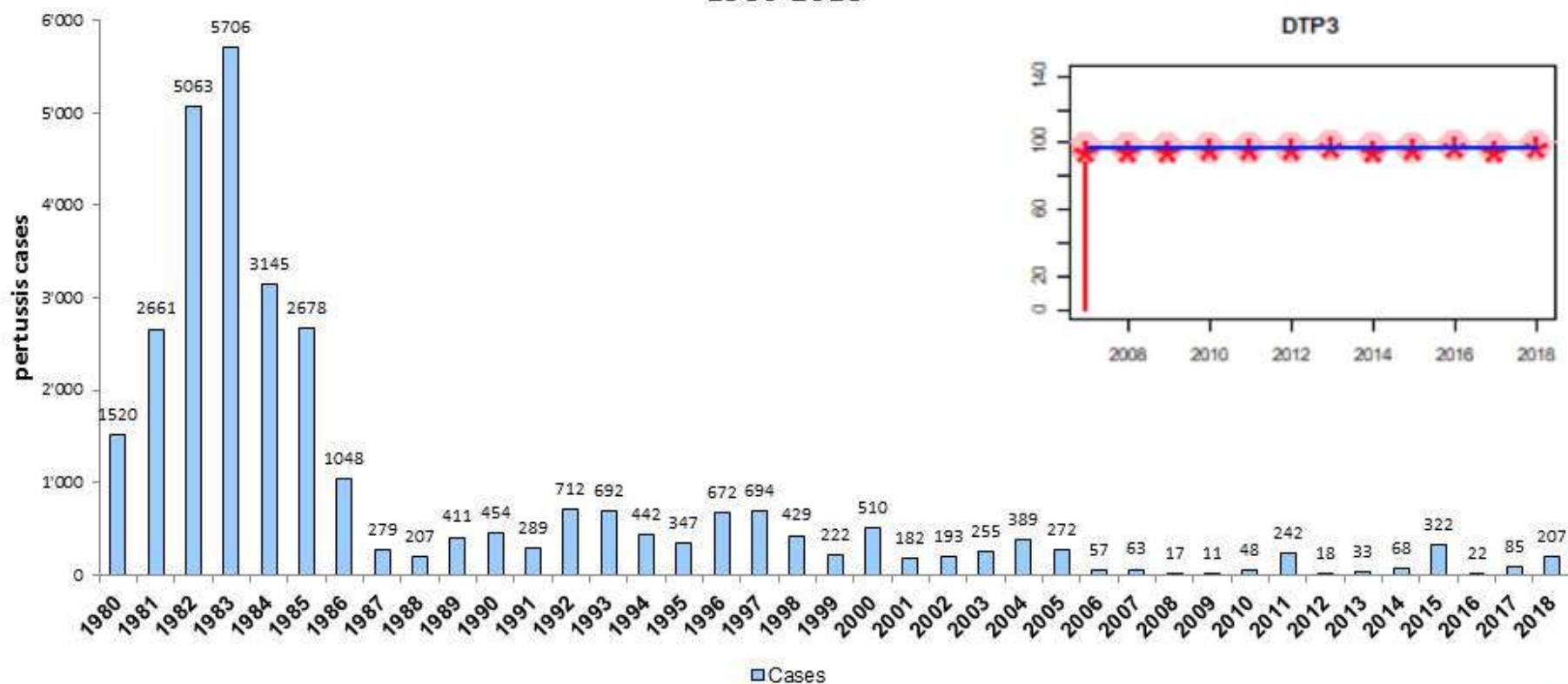
- Dünya genelinde 30-50 milyon/yıl
 - %90 Gelişmekte olan ülkelerde
- Mortalite
 - Günümüzde 300 000/yıl
 - Çoğunlukla infantlar (Aşı için çok erken yaşta olanlar)
 - Aşısız veya aşılanmakta olanlar
 - Infantlarda mortalite %4

<http://who.int>.

Türkiye - Boğmaca

Number of reported Pertussis cases,
Turkey
1980-2018

Date of chart: 15/07/2019

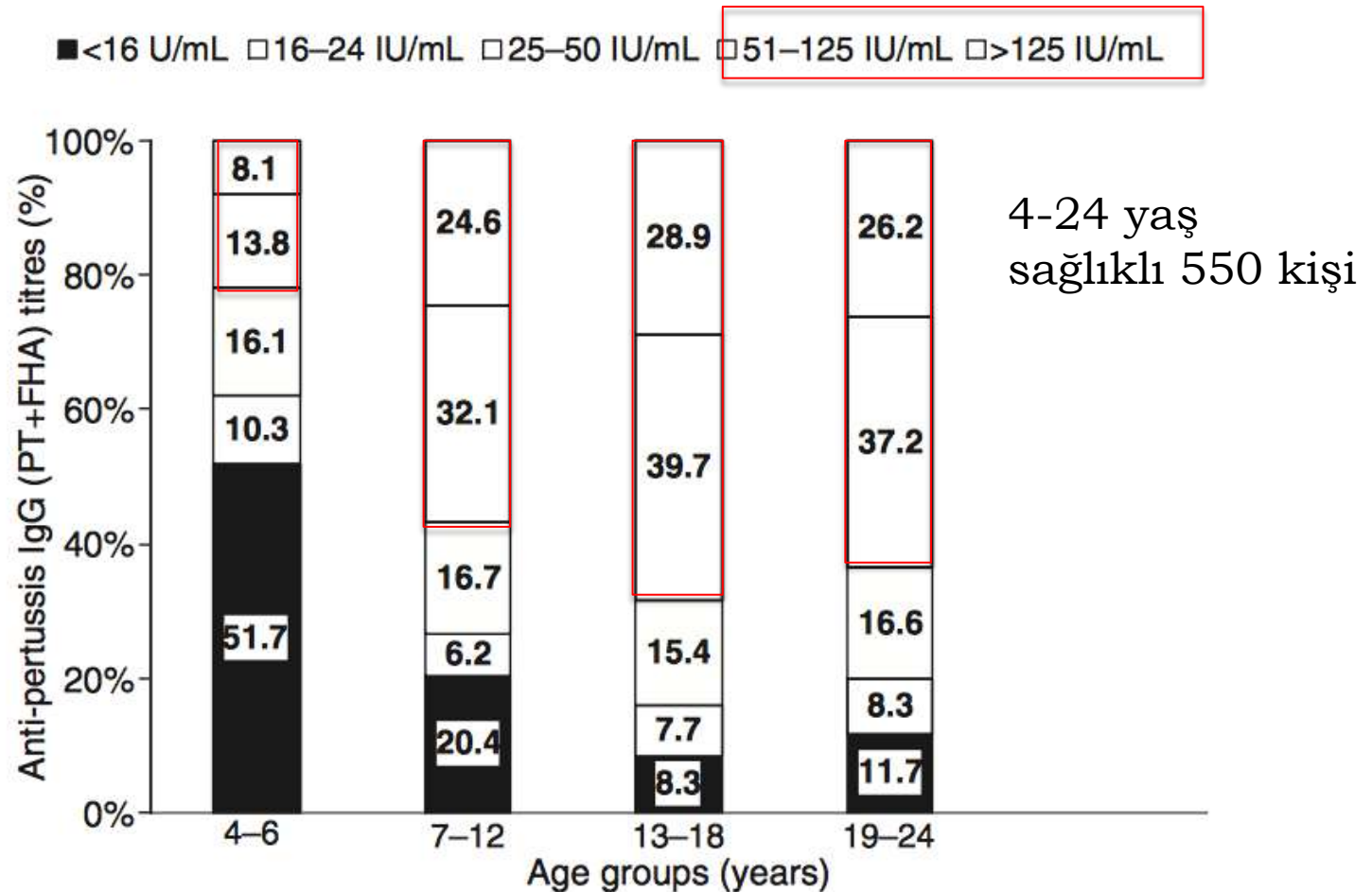


Number of reported cases.

Source:

WHO/IVB database, data reported to WHO by Member States (http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidencepertussis.html) as of 1 July 2019.

Türkiye seroprevalans çalışmaları



Cevik M. Seroprevalence of IgG antibodies against *Bordetella pertussis* in healthy individuals aged 4-24 years in Turkey. Clin Microbiol Infect. 2008

Türkiye seroprevalans çalışmaları

Solunum yolu enfeksiyonu belirtileri olmayan 19-65 yaş arası bireyler (n= 228) çalışmaya dahil edilmiştir

Tablo III. B.pertussis IgG Sonuçlarının Yaş Gruplarına Göre Değerlendirilmesi

	Toplam n (%)	IgG negatif n (%)	IgG pozitif n (%)
19-35 yaş	61 (28.8)	39 (63.9)	22 (36.1)
36-50 yaş	58 (27.4)	36 (62.1)	22 (37.9)
51-65 yaş	93 (43.8)	53 (57.0)	40 (47.6)
Toplam	212 (100)	128 (60.4)	84 (39.6)

$\chi^2 = 0.838$, $p = 0.658$.

Yetişkinde Uzamış öksürük tek semptom olabilir

Klinik özellik	Duyarlılık % (%95 CI)	Özgüllük % (%95 CI)	Pozitif OO (LR) (%95 CI)	Negatif OO (LR) (%95 CI)
Paroksizmal öksürük	93,2 (83,2-97,4)	20,6 (14,7-28,1)	1,17 (1,10-1,25)	0,33 (0,15-0,71)
Posttisüf kusma	32,5 (24,5-41,6)	77,7 (73,1-81,7)	1,45 (1,19-1,79)	0,87 (0,79-0,96)
Inspiratuar whoops	29,8 (18,0-45,2)	79,5 (69,4-86,9)	1,46 (1,07-1,97)	0,88 (0,77-1,00)
Ateşin olmaması	81,8 (72,2-88,7)	18,8 (8,1-37,9)	1,01 (0,86-1,18)	0,97 (0,49-1,90)

Moore A,

Clinical Characteristics of Pertussis-Associated Cough in Adults and Children: A Diagnostic Systematic Review and Meta-Analysis.
Chest. 2017;152(2):353.

Epidemiyolojide değişim

- Aşı öncesi vakaların >%90 1-10 yaş arasında
- Günümüzde vakaların %50'si ergin ve yetişkin
- İnfantlarda da artış var, özellikle <6 ay
- Hospitalizasyon ve mortalitede artış (<3 ay)
- Siklik epidemik paterni geri döndü
- >3 hafta öksürüğü olan **ergin ve yetişkinlerde %13-20** neden boğmaca
- Belirtisiz veya subklinik seyirli ergin ve yetişkinler, çocuklar için **rezervuar**

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2002;51(4):73.

Lancet Infect Dis. 2002;2(12):744.

Boğmaca neden artıyor?

- Farkındalığın artması
- Sürveyans sisteminin iyileşmesi
- Daha hassas tanı testleri (PCR)
- Yetişkinlerde aşı veya enfeksiyon sonrası bağışıklığın zamanla azalması
- Boğmaca aşı uygulamasının azalması
- aP etkinliğinin düşük olması
- Dolaşımdaki suşlarda genetik değişiklik
- Dolaşımdaki *B. pertussis* artışı
- Yalancı artış

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012;61(28):517.

Clin Infect Dis. 2010 Sep;51(6):663-7.

Tanı testleri daha duyarlı

	Duyarlılık	Özgüllük	
Kültür	20-80	100	Referans yöntem 3-7 gün Duyarlılık zamanlamadan etkilenir
PCR	61-94	88-98	Hızlı sonuç Standart değil <i>B. holmesii</i> ve <i>B. Bronchiseptica</i> pozitif olabilir Canlısız etkenleri saptayabilir
Seroloji (ELISA)	60-95	84 (Klinik tanı altın standart kabul edildiğinde)	Standart değil Akut-konvelesans ölçüm değerleri Tek yüksek titre anlamlı olabilir

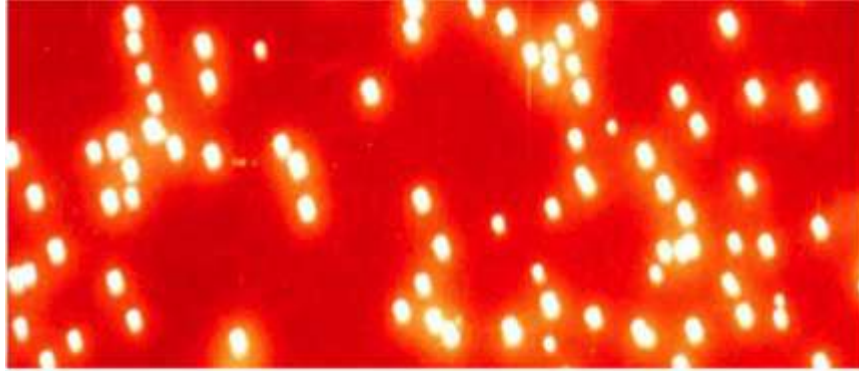
Genetik değişiklik

- Yaygın aşı kullanımını sonrası dominant klonlarda değişim
 - Pertussis toksin promoter (ptxP3) alleli
 - Ptxp3 suşları PT artışına yol açar
 - Octavi S. J Infect Dis 2012
 - Lam C. Infect Genet Evol 2011
 - Pertaktin negatif varyant
 - Pawloski IC. Clin Vaccine Immunol. 2014



- Aşı immünitesinden kaçış?
- Hospitalizasyon ve mortalitede artış?

Türdeş suşlarda artış



A



B

Virulence factors	<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Bordetella parapertussis</i>
AC-Hly	+	+
PT	+	–
Tracheal cytotoxin	+	+
FHA	+	+
PRN	+	+
Fim	+	–
LPS	Without O antigen	With O antigen

aP *B. parapertussis*'e etkisiz,
Rodent modellerinde optimal klirensi bozuyor
Yaygın aP kullanımı enfeksiyona yatkınlığı artırabilir
Long et al. 2010

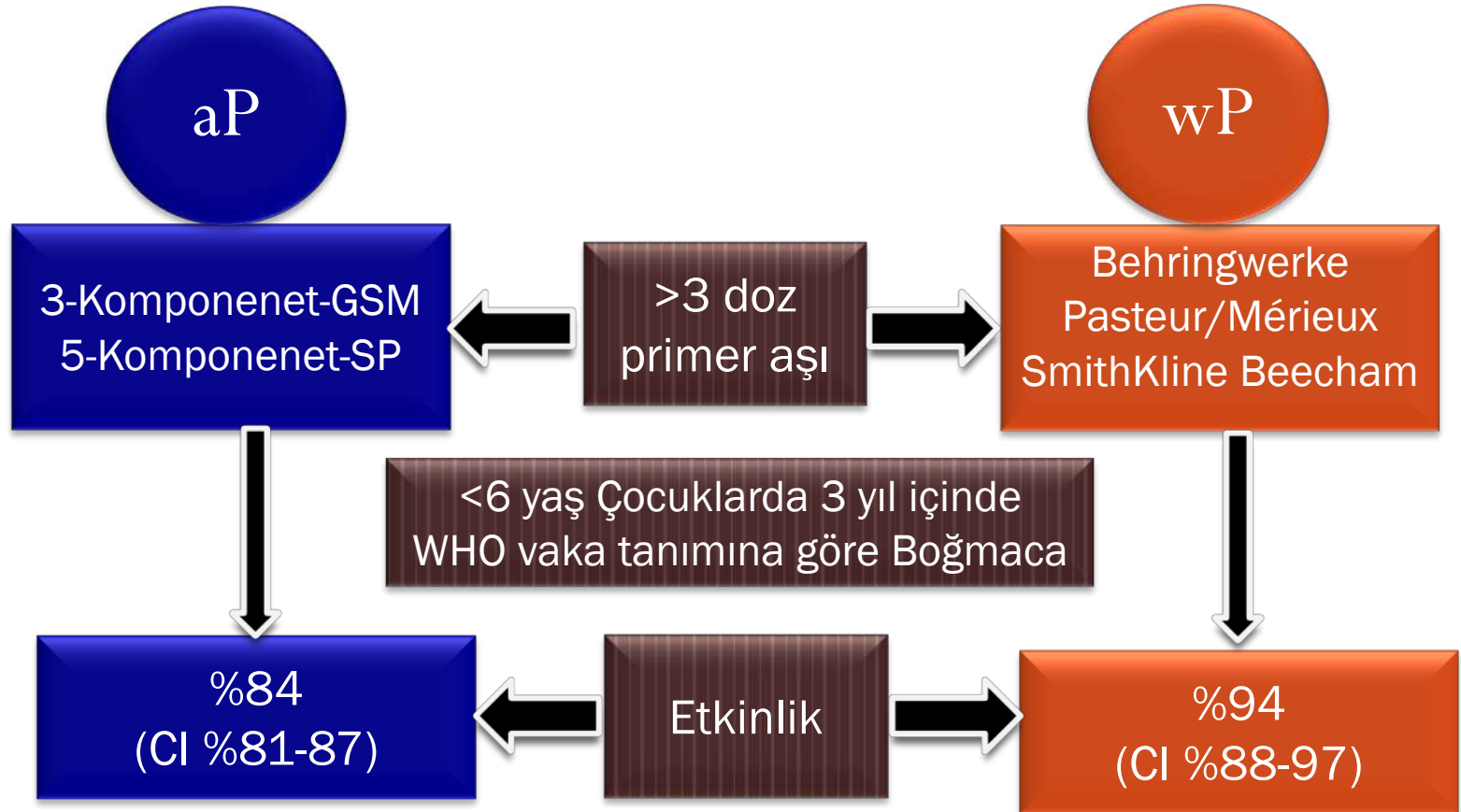
Türdeş suşlarda artış

- ***B. holmessi***
 - Adelosan ve yetişkinlerde invazif infeksiyon ve boğmaca benzeri tablolara yol açabilir
 - 2010 Ohio boğmaca salgınında;
 - 11-18 yaş grubunda %43
 - Tüm vakalarda %30 etken
 - Rogers L. Clin. Infec.t Dis. 2013
 - Fransa'da retropektif çalışmada
 - Boğmaca düşünülen olguların %20'de saptanmıştır
 - Njankempo E. J.Clin.Microbiol.2011

RT-PCR ile tanıda problem?

- RT-PCR ile tanı; *B. pertussis* ve *B. parapertussis* kromozomlarında yüksek kopya oranlarında bulunan IS481 ve IS1001 saptamaya dayalı
 - (Tizolova, Guiso and Guillot 2013).
- *B. pertussis* için spesifik değil
 - (Riffelmann et al.2005; Njamkepo et al.2011; Loeffelholz 2012; Rodgers et al.2013).
- IS481 *B. holmesii* kromozomlarında da bulunur.
- *B. holmesii* boğmaca salgınları esnasında saptanmaktadır (gerçek patojen? Oportünisttik?)
 - (Pittet et al.2014).

aP Etkisi düşük !

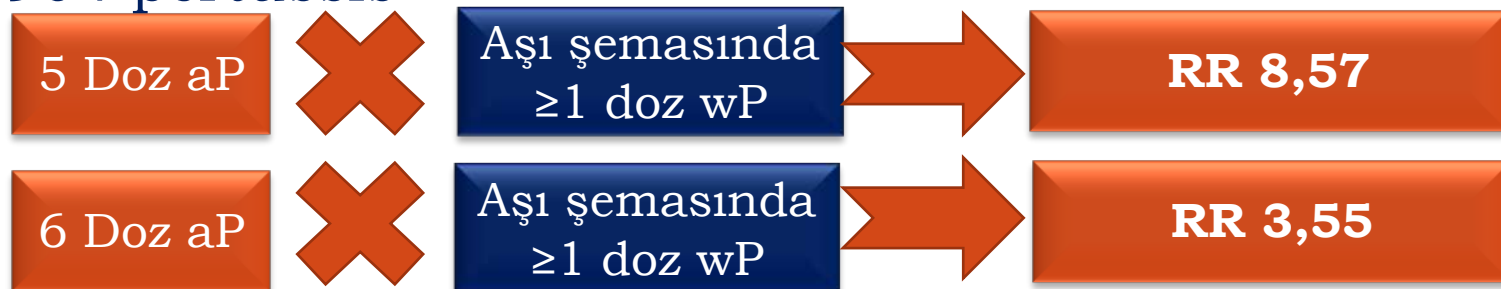


**Protective Effect of Contemporary Pertussis Vaccines:
A Systematic Review and Meta-analysis**

Fulton TR, et al. Clin Infect Dis. 2016 May;62(9):1100-10.

aP Etkisi düşük !

- **wP – aP Aşıya geçiş !**
- Retrospektif Çalışma
 - 8-20 yaş 263 496 kişide
 - 904 pertussis



- Bir veya daha fazla wP dozunun alınması, müteakip aP dozlarından sonra bağışıklığın süresini belirgin bir şekilde arttırdı.
- aP daha az etkili ve bağışıklık süresi daha kısa

aP etkisi kısa süreli

N Engl J Med 2012;
367:1012-1019

ORIGINAL ARTICLE

Waning Protection after Fifth Dose of Acellular Pertussis Vaccine in Children

Table 2. Waning of Effectiveness per Year after Fifth Dose of DTaP Vaccine.

Group Compared with PCR-Positive Children	Odds Ratio for Pertussis (95% CI)	P Value
PCR-negative controls	1.42 (1.21–1.66)*	<0.001
Matched controls	1.50 (1.13–2.00)†	0.005

Vaka-kontrol çalışması

Son doz 4-6 yaş, 5 doz aşı almış 4- 12 yaş

Tanı PCR; 277 pozitif, 3218 negatif, 6068 eşleşmiş kontrol

PCR pozitif vakalarda:

5. doz aşı daha erken ($P<0.001$)

1.42 (95% CI, 1.21 to 1.66) / yıl

5. dozdan sonra %42 / yıl

Neden aP geçildi ?

BMJ. 1993 Nov 6;307(6913):1171-6.

Pertussis immunisation and serious acute neurological illnesses in children.

Miller D¹, Madge N, Diamond J, Wadsworth J, Ross E.

Author information

Abstract

OBJECTIVE: To determine long term outcome in children who had a severe acute neurological illness in early childhood associated with pertussis immunisation.

DESIGN: Follow up study of cases and matched controls.

SETTING: Assessment of children at home and at school throughout Britain.

SUBJECTS: Children recruited into the national childhood encephalopathy study in 1976-9 were followed up, with one of their two original matched controls, in 1986-9.

MAIN OUTCOME MEASURES: Performance in educational attainment tests; behaviour problems reported by teachers and parents; continuing convulsions; evidence of other neurological or physical dysfunction.

RESULTS: Over 80% of cases and controls were traced. Case children were significantly more likely than controls to have died or to have some form of educational, behavioural, neurological, or physical dysfunction a decade after their illness. The prevalence of one or more of these adverse outcomes in case children who had been immunised with diphtheria, tetanus, and pertussis vaccine within seven days before onset of their original illness was similar to that in case children who had not been immunised recently. The relative risk for recent diphtheria, tetanus, and pertussis immunisation in children who had died or had any dysfunction in comparison with controls was 5.5 (95% confidence interval 1.6 to 23.7). However, the number of cases associated with vaccine (12) was extremely small and statistically vulnerable, and other possible agents or predisposing factors could not be excluded.

CONCLUSIONS: Diphtheria, tetanus, and pertussis vaccine may on rare occasions be associated with the development of severe acute neurological illnesses that can have serious sequelae. Some cases may occur by chance or have other causes. The role of pertussis vaccine as a prime or concomitant factor in the aetiology of these illnesses cannot be determined in any individual case. The balance of possible risk against known benefits from pertussis immunisation supports continued use of the vaccine.

Neden aP geçildi ?

BMJ. 1993 Nov 6;307(6913):1171-6.

Pertussis immunisation and severe neurological illnesses in children.

Miller D¹, Madge N, Diamond

 Author information

Abstract

OBJECTIVE: To determine the risk of severe neurological illness in early childhood associated with pertussis immunisation.

DESIGN: Follow up study.

SETTING: Assessment of children in the community.

SUBJECTS: Children registered with a general practitioner in the community, followed up, with one of their two original mothers.

MAIN OUTCOME MEASURES: Severe neurological illness reported by teachers and parents; continuing illness.

RESULTS: Over 80% of children had died or to have some form of severe neurological illness. The prevalence of severe neurological illness in children immunised with diphtheria, tetanus, and pertussis was similar to that in children not immunised with pertussis (95% confidence interval 1.6 to 23.7). However, children who had not been immunised with pertussis were more vulnerable, and other possible causes of severe neurological illness cannot be determined.

CONCLUSIONS: Diphtheria, tetanus, and pertussis immunisation is associated with the development of severe neurological illness, but the chance or have other causes of severe neurological illnesses cannot be determined.

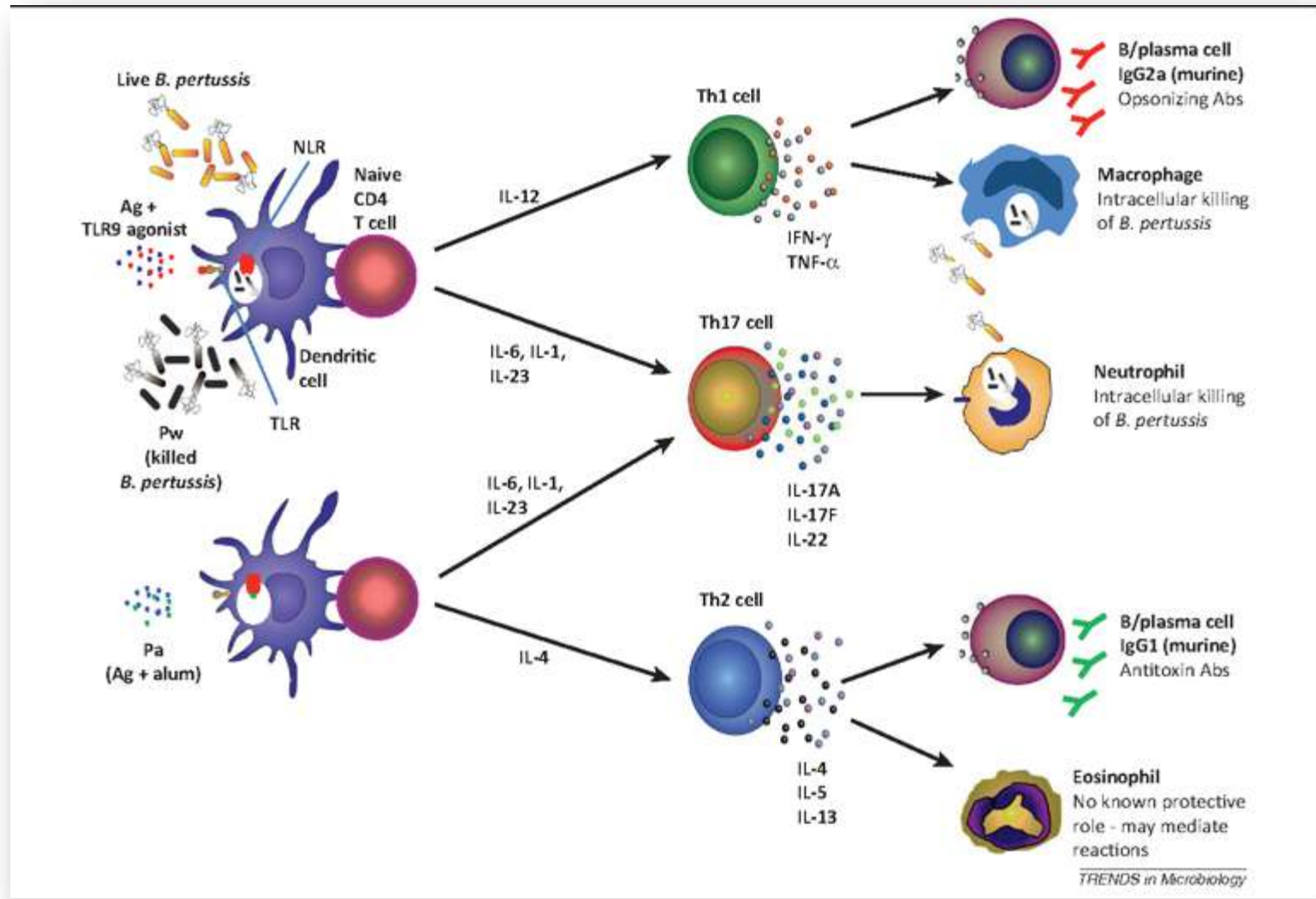
AKUT ENSEFALOPATİ
RR 5.5 (95% CCI 1.6 to 23.7)

1/310 000-5 300 000 doz
(%95 CI 54,000-5, 310, 000)

Vaka-kontrol çalışması
3.6 (%95CI 8,8-15,2)
(Gale et al.,1994)

Retrospektif vaka-kontrol çalışması
1.2 (%95 CI, 0,45-3,31, p=0,6)
(Ray et al.,2006)

Doğal infeksiyon ve wP / aP immün yanıtı farklı



Boğmaca ile mücadele

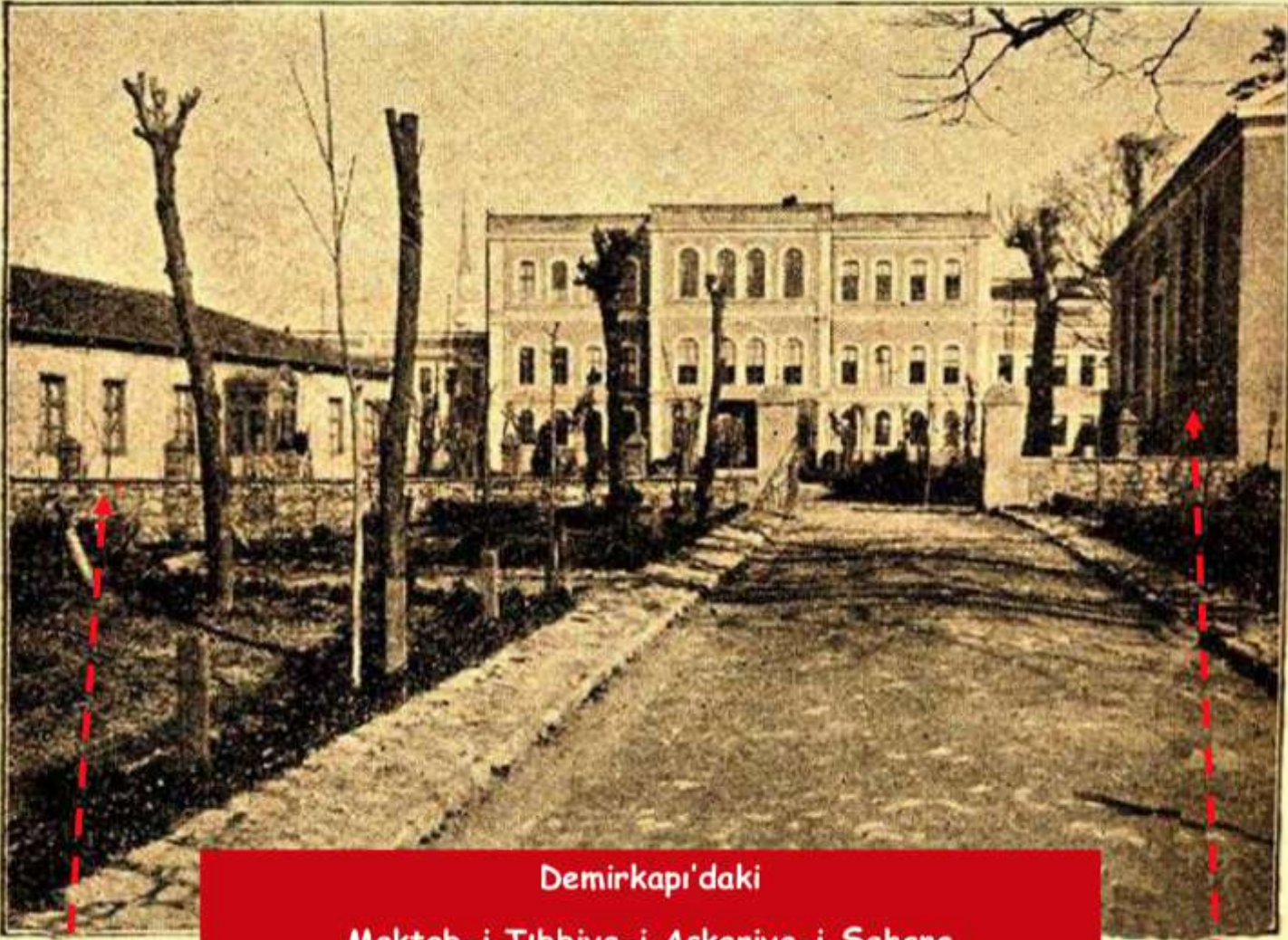
- Aşı
 - Çocukluk çağı aşılama
 - Primer aşılama >%90
 - Booster; 18. ay ve ilk okul 1. sınıf
 - Gebelerin aşılama
 - Yenidoğan ailelerinin aşılama
 - Sağlık çalışanlarının aşılama
- Tedavi ve kemoprofilaksi
- Sürveyans

Türkiye'de aşı



Haziran 1886 tarihinde Louis Pasteur'un yanına kuduz aşısı için eğitimine gidenler

Kaymakam (Yarbay) Veteriner
Hüseyin Hüsnü Bey,
Mirliva (Tuğgeneral) Müderris Zoeros
Paşa ,
Kaymayam (Yarbay) Dr. Hüseyin
Remzi Bey



Demirkapı'daki
Mekteb-i Tıbbiye-i Askeriye-i Şahane

Kuduz Tedavi Müessesesi
Ocak 1887

دیجور قیوده کان
مکتب طبیه عسکریه شاهانه

Kimyahane
1894

Türkiye boğmaca aşısı

- **1931'de** Difteri, Tetanos, **Boğmaca** aşılarının üretimine başlandı
- Boğmaca Aşısının Uygulanması
 - 1937 Difteri-Boğmaca
 - 1968 Difteri-Boğmaca-Tetanos; 4 doz
- **1996 DBT aşı üretimi durdurulmuştur**
- Aşılar satın alınmaya başlamıştır
- **2008** DaBT-IPA; 4 doz
- **2010** DaBT; 5 doz

Korunma

DTap-Tdap

Doz	Zaman	Aşı
Çocuk	2,4,6 ve 15-18. ay, 4-6 yaş	DTaP veya DTaP kombinasyon aşıları
Adelosan	11-18 yaş	Tdap
Yetişkin	Tek doz	Tdap
Sağlık çalışanı	Tek doz	Tdap
Gebe	Her gebelik, 27-36. hafta	Tdap

ACIP önerileri

Çocukluk çağı aşı şeması

T.C. Sağlık Bakanlığı Çocukluk Dönemi Aşı Takvimi

Çocuğun Adı:

Doğum Tarihi:

07-11-2019

AŞI TAKVİMİNİ TEMİZLE

AŞI TAKVİMİNİ GÖSTER

	Doğumda	1.Ay Sonu	2.Ay Sonu	4.Ay Sonu	6.Ay Sonu	12.Ay Sonu	18.Ay Sonu	24.Ay Sonu	İlköğretim 1.sınıf	Ortaöğretim 4.sınıf
Aşı Tarihi										
HEPATİT B	I	II			III					
BCG			I							
DaBT-İPA-Hib			I	II	III		R			
KPA			I	II		R				
KKK						I			II	
DaBT-İPA									R	
OPA					I		II			
Td										R
HEPATİT A							I	II		
SUÇİÇEĞİ						I				

Yetişkin aşılanması

Erişkin Aşılama şeması

Aşı	18-49 yaş	50-64 yaş	65≥ yaş
Tetanoz, difteri (Td) ¹	Her 10 yılda bir rapel doz aşı		
Kızamık (K) / Kızamık, kabakulak, kızamıkçık (KKK) ^{2, 3}	1 veya 2 doz aşı		
Hepatit B	3 doz aşı (0, 1, 6. aylar)		
İnfluenza	Yılda 1 doz aşı		Yılda 1 doz aşı
Pnömokok (polisakkarid) ⁴	1-2 doz aşı		1 doz aşı
Hepatit A	2 doz aşı (0, 6 -18. aylar)		
Suçiçeği ²	2 doz aşı (0, 1 ya da 2. aylar)		
Meningokok ⁵	1 ya da daha fazla doz aşı		

İnfantlarda infeksiyon kaynağı

- Sistemik derleme <6 ay infantlarda **kaynağın tespit edildiği vakaların %74-96'sinde** kaynak hane halkı
 - %39 (%95, CI:%33–%45) **anne**,
 - %6 (%95, CI:%12–%21) **baba**,
 - %5 (%95, CI:%2–%10) **büyükanne, büyükbaba**
 - %16% - %43 **kardeş**.
- %32%–%52 kaynak belli değil.

Gebe aşılması koruyucu

Maternal Pertussis Vaccine Effectiveness Estimates for Vaccinated at Least 1 Week Before Delivery

Age	Cases Vaccinated/Total	Average Matched Coverage	VE (95% CI)	VE Reducing Coverage by Relative 20 % (95% CI)
<3 mo	35/243	64.8%	91% (88– 94)	85% (78–89)
<2 mo	31/192	64.3%	90% (86– 93)	82% (74–88)

Abbreviations: CI, confidence interval; VE, vaccine effectiveness.

Gebe aşılması koruyucu

Summary of Deaths in Infant With Laboratory-Confirmed Pertussis Cases From All Sources, England Only, 2009–2015

Age at Onset	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<2 mo, unvaccinated mother	2	1	5	12	3	5	2
2–5 mo, unvaccinated mother	1	0	0	2	0	1	1
<2 mo, vaccinated mother					0	1	1
2–5 mo, vaccinated mother					0	0	0
Total deaths	3	1	5	14	3	7	4
CFR in infants <3 mo (%)	3.0%	1.8%	3.0%	3.4%	3.5%	7.1%	3.1%

Doğum
<10 gün

Abbreviation: CFR, case fatality rate. VE against death was calculated at 95% (95% CI, 79%–100%), consistent with the overall VE against disease of 91%.

Amirthalingam G. Sustained Effectiveness of the Maternal Pertussis Immunization Program in England 3 Years Following Introduction. Clin Infect Dis. 2016

Gebeler ne zaman aşılanmalı ?

Maternal Pertussis Vaccine Effectiveness Estimates, by Timing of Vaccination

Timing of Vaccination	Cases Vaccinated/Total	Average Matched Coverage	VE (95% CI)
28 d before delivery	31/229	64.1%	91% (88–94)
7–27 d before delivery	4/213	16.2%	91% (80–96)
0–6 d before or 1–13 d after delivery	3/179	2.7%	43% (–35 to 76)

Abbreviations: CI, confidence interval; VE, vaccine effectiveness.

Gebeler ne zaman aşılanmalı ?

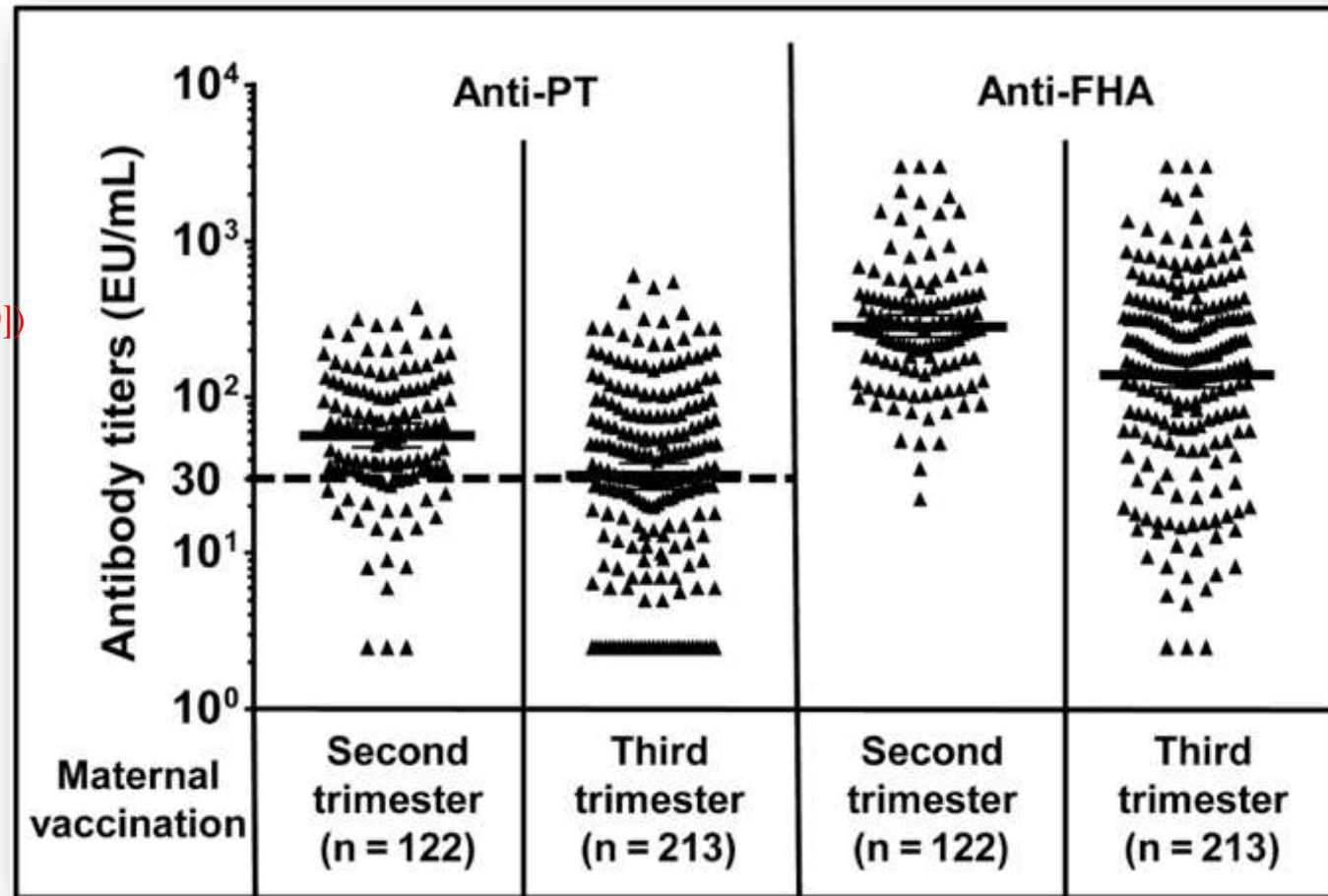
adjusted GMC ratios

anti-PT (1.9 [95% CI,1.4–2.5])

anti-FHA (2.2 [95% CI,1.7–3.0])

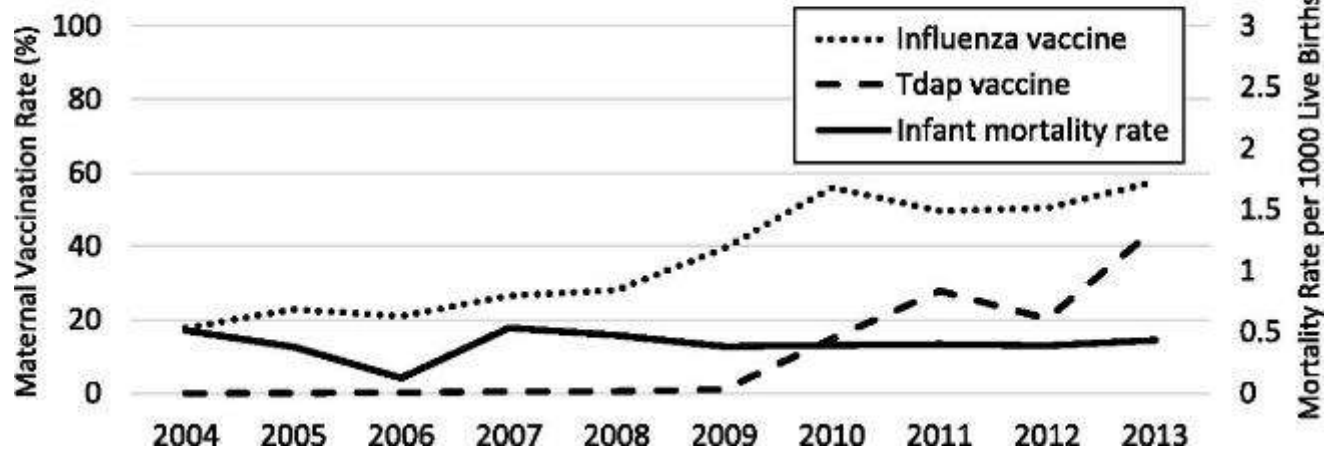
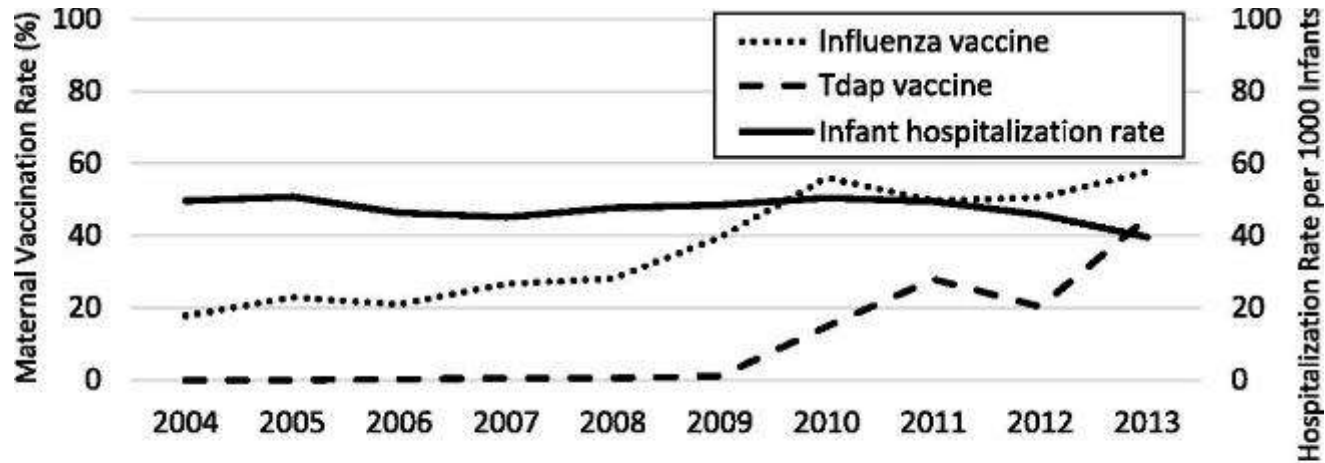
GMCs were significantly higher
following 2nd trimester
immunization

($P < .001$)



Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B et al. Maternal immunization earlier in pregnancy maximizes antibody transfer and expected infant seropositivity against pertussis. Clin Infect Dis 2016

Tdap gebelerde güvenli



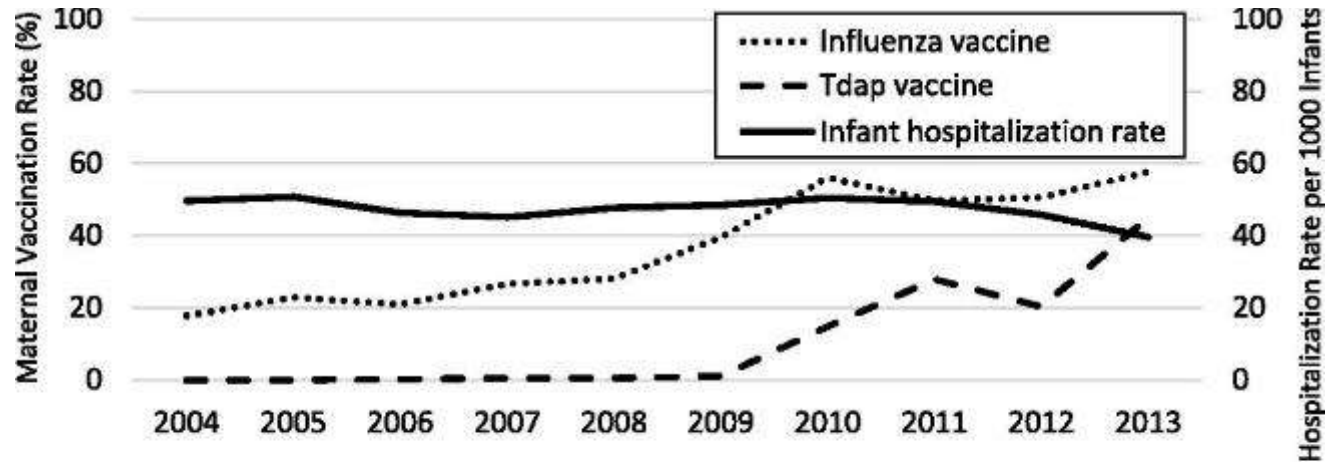
413 034 yenidoğan

25 222
hospitalize

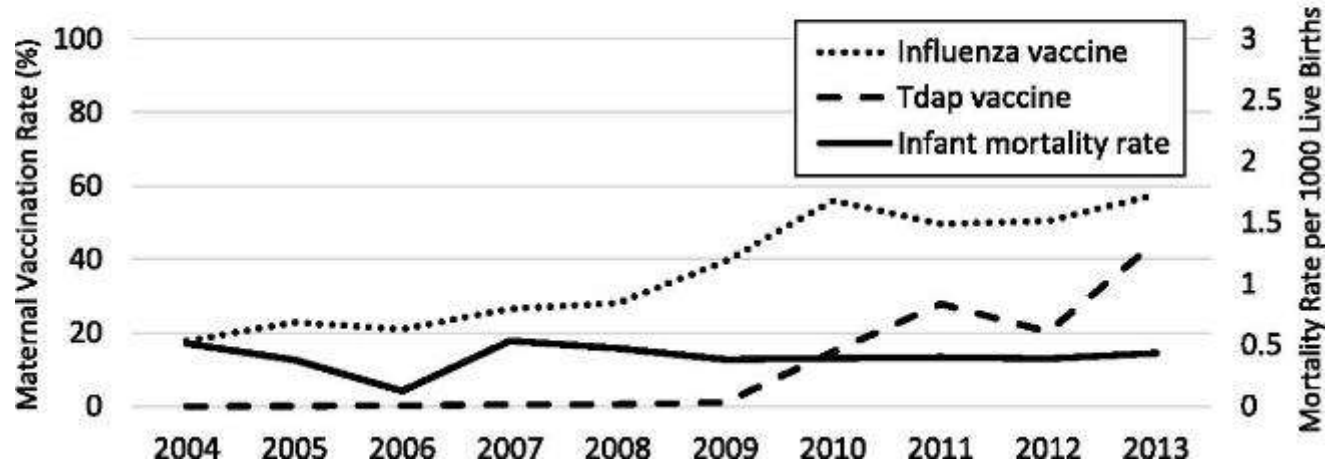
387 670
kontrol

157
ex

Tdap gebelerde güvenli



Tdap
(adjusted odds ratio:
0.94; 95% CI: 0.88–1.01)



Influenza
adjusted odds ratio: 1.00;
95% [CI]: 0.96–1.04

Tdap

- **BOOSTRIX**
- GSK
- PT, FHA, Pertaktin
- >10 yaş



- **ADACEL**
- Sanofi-Pasteur
- PT, FHA, Pertaktin, Tip 2 ve 3 fimbria
- 11-64 yaş



Tdap Kontrendikasyon

- **Kontrendikasyon**

- Daha önceki aşı ya da içeriğindeki bileşenlerden birine bilinen şiddetli alerjik reaksiyon
- Boğmaca aşısı içeren aşılarından sonra, başka bir nedenle açıklanamayan, aşıdan sonra 7 gün içerisinde gelişmiş ensefalopati

- **Dikkatli olunmalı**

- Daha önce Tetanoz toksoidi içeren aşıdan sonraki 6 hafta içinde Guillain-Barre sendromu
- Progresif nörolojik hastalığı olanlar, durumu stabil olana kadar aşı ötelenmeli
- Tetanoz ve/veya difteri toksoid aşı sonrası Şiddetli lokal reaksiyon (Artus) öyküsü olanlar, son aşıdan 10 yıl sonraya kadar ertelenmeli
- Orta-ağır akut hastalığı olanlar

