

Difteri Aşısı: Koruyucu Hekimlik Tarihinden Bir Örnek

Hanzade DOĞAN¹, İnci HOT¹, Özgü KESMEZACAR²

¹ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deontoloji Anabilim Dalı, İstanbul

² Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Koruyucu hekimlik, her zaman tedavi seçeneklerinden daha değerli olmuştur. Kişileri, tedavinin zahmet ve yan etkilerinden korur. Aşılamalar, koruyucu hekimliğin önemli bir aracıdır. Bu konulardaki araştırmalar tıp tarihinin değişik dönemlerinde varolmuştur. Bu çalışmada, tarih içerisinde difteri ile mücadelenin detayları anlatılmaktadır.

Ana kaynağımız, 1925 yılında yayınlanmış olan "Sıhhiye Mecmuası"dır. Bulgular, karşılaştırmalı olarak tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Difteri aşısı, koruyucu hekimlik, tıp tarihi

Cerrahpaşa Tıp Derg 2006; 37: 110 - 114

Vaccination Against Diphtheria: An Example from the History of Preventive Medicine

Abstract

Preventive medicine has always been more valuable than alternatives of treatment as, it prevents people from suffering and side effects of treatments. Vaccinations have been important tools of preventive medicine. Research about those topics have always existed through different ages of medical history. In this work of ours, we will study the details of the struggle against diphtheria through history.

Our major reference is the 'Journal of Health' (Sıhhiye Mecmuası) which was published in 1925. We will discuss the Findings in a comparative manner.

KeyWords: Diphtheria, vaccination, preventive medicine, medical history

Cerrahpaşa J Med 2006; 37: 110 - 114

Korumak, tedavi etmekten her zaman çok daha iyidir, zira kişileri hasta olma eziyet ve külfetinden uzak tutar...'

Günümüzden 4 asır önce söylenen bu söz, Halk Sağlığına ve Koruyucu Hekimliğe gönül vermiş tüm insanların ortak özlemini yansıtmak açısından önemli bir göstergedir [1].

Koruyucu hekimlik insancıl olması yanında daha ucuz mal olan bir uygulamadır. İnsanlığın geçmişte karşılaştığı en büyük ve yaygın doğal afet salgınlardı. Veba, sıtma, kolera, çiçek, ve tifüs salgınları çağlar boyu insan nüfusunun birkaç yüz bini aşamamasının en önemli nedenlerinden biriydi [2].

Bulaşıcı hastalık salgınlarının önlenmesi tıbbın hiç bir şeyle karşılanmayacak en büyük zaferidir. Ne organ transplantasyonu, ne açık kalp ameliyatı ve ne başka bir cerrahi müdahale veya tıbbi bakım insanlığa şimdi basit bir şeymiş gibi görünen, salgınların önlenmesi ve bulaşıcı hastalıkların kontrol edilmesi kadar yarar sağlamamıştır [2].

İmmünolojideki Gelişmeler Işığında Aşı

Temel immünoloji dallarında yapılan bazı köklü araştırmalar, bulaşıcı ve salgın hastalıklar konusundaki bilgi-

lerimize ve aşılama konusundaki birikimlerimize, yakın geçmişte büyük katkılarda bulunmuştur. Bu araştırmalar, bütün ürkütücü nitelikteki bulaşıcı hastalıkların, aşılama konusunda yeterli olanaklara sahip ülkelerde kontrol altına alınmasına önemli katkılarda bulunmuştur. Tıbbın ve Dünya Sağlık Örgütü'nün ana hedefi, koruyucu hekimliğin araçlarının başarılı bir şekilde geliştirilmesine katkıda bulunmak, diğer bir deyişle öncelikle hastalanmamaktır. Bugün, Avrupa ve Kuzey Amerika gibi yerlerde insan hayatını tehdit eden salgınlar artık görülmemekte ve belirli infeksiyon hastalıkları tamamen ortadan kaldırılmış bulunmaktadır [1].

Yeni laboratuvar teknikleri, immünoloji, genetik, mikrobiyoloji ve viroloji gibi dallardaki gelişmelere, eskiden beri süregelen bağışıklama programlarının basitleşip kolay uygulanır hale gelmesine ve korunmanın henüz mümkün olmadığı hastalıklara karşı aşılar geliştirilmesine neden olmaktadır (Şekil 1). Yeni aşılar geliştirilirken, hem araştırmacıların hem de uygulamayı yapanların işbirliği yapmalarına ve yeni aşılarla ilgili klinik çalışmaların düzenlenmesine ihtiyaç vardır [1].

Aşılama hizmetleri, Doğumda Beklenen Yaşam Süresi'nin uzamasına, Bebek Ölümleri'nin azalmasına ve aşı ile korunabilir infeksiyon hastalıklarından meydana gelen morbidite ve mortalite hızlarında büyük düşüselere neden olmaktadır.

Alındığı Tarih: 2 Eylül 2005

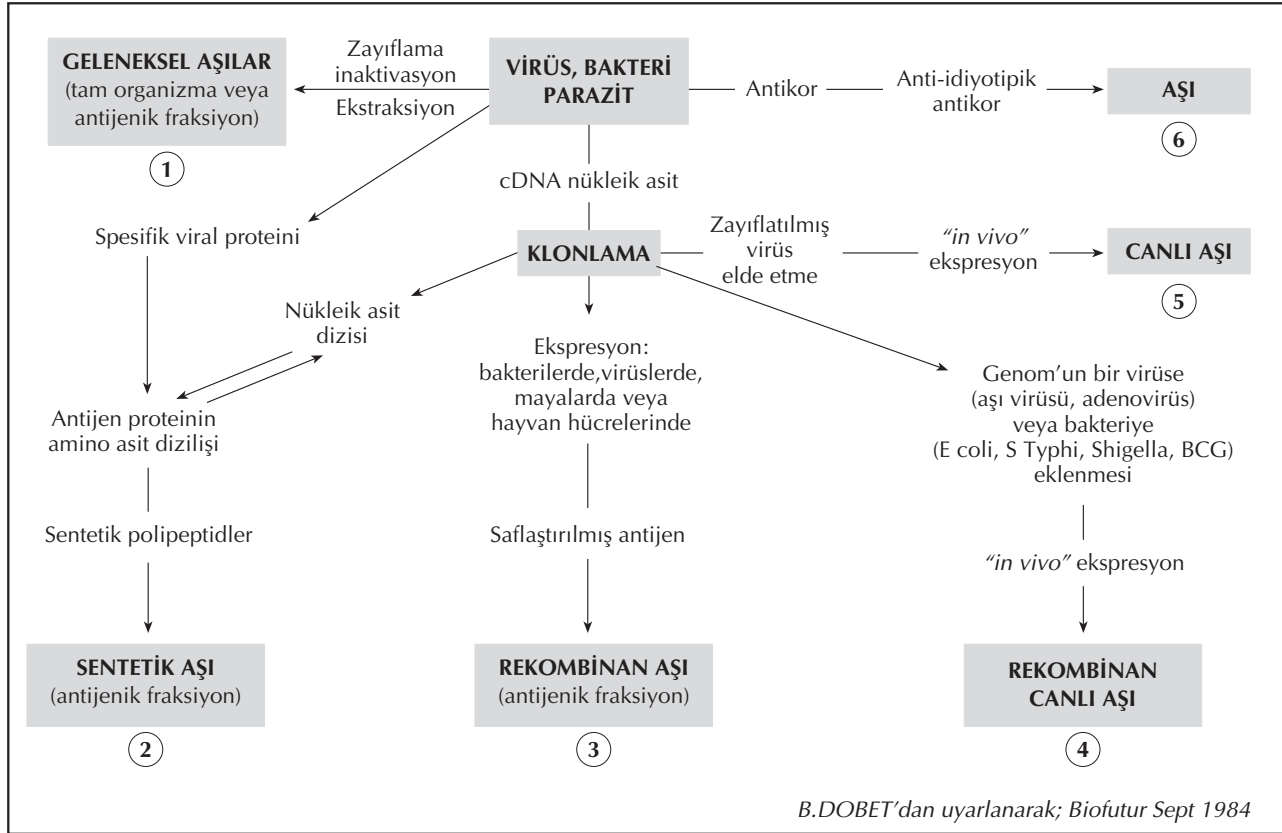
Yazışma Adresi (Address): Doc. Dr. Özgü KESMEZACAR

Kuyubaşı Sk. No: 20 D: 15

Kızıltoprak - İstanbul

E-posta: okesmezacar@hotmail.com

Şekil 1. Aşı hazırlama yöntemleri.



Kaynak: Ajan N. Bağışıklama, Çev: Mehmet Pekus. İstanbul, 1995.

Tarih boyunca infeksiyon hastalıkları var olduğu sürece, bağışıklama aktiviteleri hep varolmuştur ve hep var olmaya devam edecektir.

Örnek olarak, ilk sistematik bağışıklama ilk kez 1796 yılında çiçek hastalığına karşı Edward Jenner tarafından başlatılmıştır. Aradan 100 yıl geçtikten sonra Pasteur, sadece infeksiyon hastalıklarının kaynağını keşfetmekle kalmayarak, bu mikropların zayıflatılmış, hastalık yapamayacak hale getirilmiş şekilde kişiye verilmesiyle, kişinin infeksiyon hastalıklarından korunabileceğini kanıtlamıştır. Pasteur, bir köpek tarafından ısırılan Joseph Meister ile karşılaştığında, tavşan omuriliğinde kültürü yapılan ve köpeklerde etkinliği kanıtlanmış bir aşı kullanmış ve ısırık sonrası kuduz tedavisini ilk kez bu metotla 1885 yılında uygulamıştır.

1896'da Wright, ilk ölü tifo aşısını insanlarda denedi. 1884'te Koch, Kolera vibriyonunu keşfetti. Madsen, Boğmaca aşısı ile ilgili ilk sonuçları 1923'te yayınladı, bundan hemen sonra Ramon önce difteri ve ardından tetanoz toksoidini keşfetti. Bu dönemlerde, Calmette ve Guerin ise BCG aşısını buldular [1].

Antiviral korunma umudunun gelişebilmesi için, Enders, Weller ve Robbins'in virüsü maymun ve insan hücre kültürlerinde ilk ürettikleri 1949 yılına kadar beklemek gerekti.

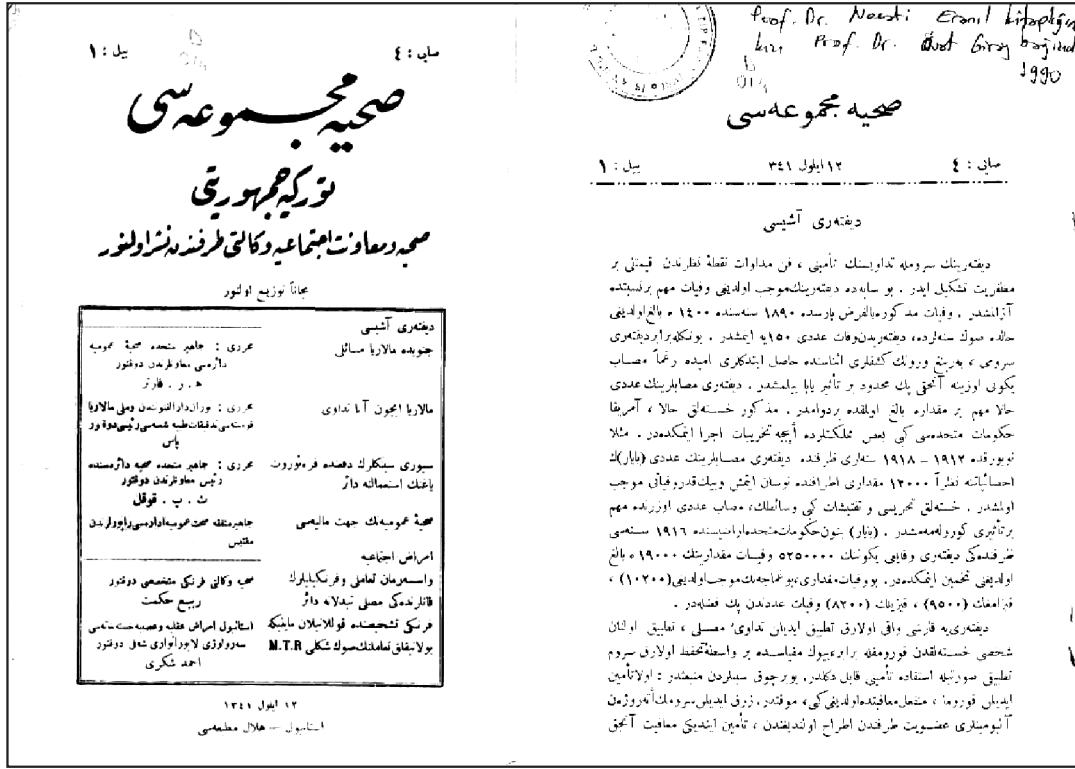
Yukarıda sözü edilenlerin yanı sıra, pek çok aşının daha keşfi yukarıda sözü edilenlere yakın tarihlerde gerçekleşmiştir.

Görüldüğü gibi her aşı uygulamasının kendine özgü ayrı bir teknik tarihi vardır. Bu keşifler, bugün hem ekonomik, hem sosyal hem de koruyucu hekimlik açısından önem taşıyan aşı üretim teknikleri ile mukayese açısından hem rutin uygulama yapan hekimler hem de temel bilimlerdeki araştırmacı hekimler açısından çok ilginç ve tedavi tarihinin gelişimine ışık tutucu niteliktedir.

DİFTERİ'NİN ÖYKÜSÜ

Bu yazıda, ciddi hastalık ve sonucunda pek çok ölüme yol açmış difteri basiline karşı büyük başarılar sağlamış aşının gelişim öyküsü aktarılmaya çalışılacaktır. 1925 yılında yayınlanan Sıhhiye mecmuasının 4 no'lu sayısında (Resim 1) aktarılan bu tarihçenin önemli kilometre taşlarını anlatmadan önce difteri hastalığının ve etkeninin kısa bir tanımı yararlı olabilir.

Difteri, *Corynebacterium diphtheria* ile meydana gelen sistemik belirtiler ile karakterize ve en sık çocuklarda görülen akut bir infeksiyon hastalığıdır. Primer lezyon sık olarak nazofarinkste görülmektedir. Kuluçka dönemi



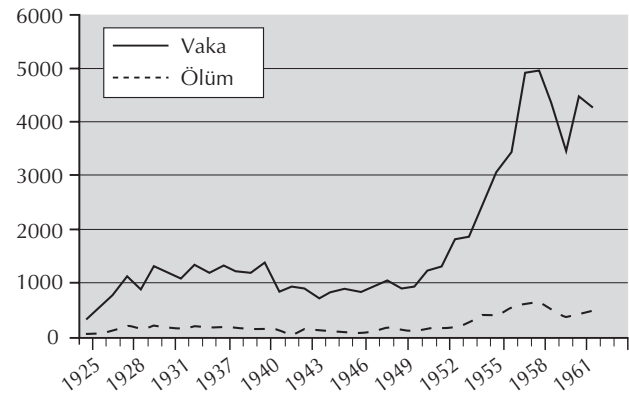
Resim 1. Difteri aşısının tarihçesinin yer aldığı 1341 tarihli Sıhhiye Mecmuası.

1-7 gündür. Bakterinin virülansı ve komplikasyonlar hastanın bağışıklık derecesi ve tedaviye başlama zamanına göre değişir. Dünyanın her tarafında ılıman iklimlerde görülen bir hastalıktır ve daha çok sonbahar ve kış aylarında sıklaşır [3,4]. 1826 yılında hastalığın klasik tanımını yapan Brotonneau, difteri terimini ilk defa kullanmıştır. Bildirimi zorunlu hastalıklardandır [5]. Difteri eski devirlerden beri bilinen bir hastalıktır. 2. yüzyılda Arateus hastalığın Mısır ve Suriye'den geldiğini söylemiştir. Edwin Klebs (1883) difteri basilini izole ederek hastalığın nedeni olduğunu göstermiştir. Koch bunları saf kültür halinde üretmiştir. Difteri tarafından oluşturulan bazı epidemilerde ağır şekiller, bazılarında hafif şekiller, bazılarında ise her ikisi birlikte görülür [6].

Salgınlar 16. yüzyılda İspanya ve İtalya'da, 18. yüzyılda Fransa'da görülmüştür. 19.yüzyılın başından itibaren büyük epidemiler görülmüştür. 1927 yılından beri dünyada difteriye yakalanan ve ölenlerin sayısı gittikçe artma göstermiştir. Ülkemizde de benzer bir gelişme izlenmiş (Şekil 2 ve Şekil 3) ve ancak 70'li yıllarda rakamlar iki haneli olabilmıştır [7,8]. 1959-1980 yılları arasında dünyada 17 salgın bildirilmiştir [7].

Ülkemizde duruma bakıldığında; 1960'ların başında difteri morbiditesinin 100.000'de 20 dolayında olduğu, 1999 itibariyle ise 100.000'de 0.01'e kadar gerilediği görülmektedir. Her ne kadar Türkiye'de difteriye karşı aşılamanın başlangıcı tek doz ile 1937 yılına dayanıyorsa da sistematik bir aşılama programının uygulamaya konması 1960'ların

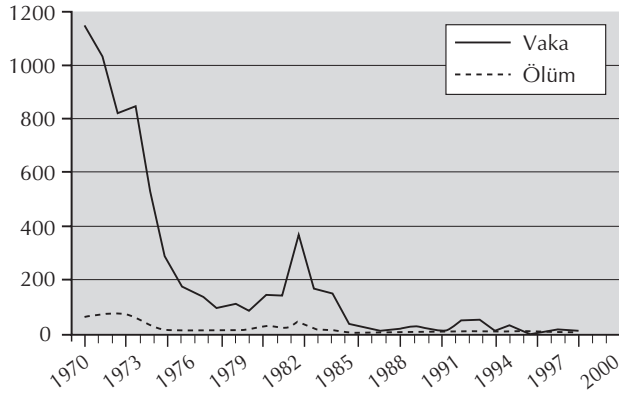
Şekil 2. Difteri olgu ve ölümleri, Türkiye, 1925-1962



Kaynak: İ. Hot: Sıhhiye Mecmuasına Göre Ülkemizdeki Bulaşıcı Hastalıklarla Mücadele. Doktora Tezi İstanbul 2001.

ortalarına karşılık gelmektedir ve bu tarihten itibaren de difteri insidansında çok hızlı bir düşüş izlenmiştir. Tıpkı Avrupa örneğinde olduğu gibi ülkemizde de 1980 yılında 86 olgu ile en düşük sayıya ulaşılmıştır [9]. Bu tarihten sonra Avrupa'da özellikle eski Sovyet Cumhuriyetleri'nde olmak üzere kuzey-doğu Avrupa ülkelerinde iki epidemiler kaydedilmiştir (1982-85 ve 1990-95) [9,10].

Bu epidemiler Türkiye'yi de etkilemiş, önceki yıllarla kıyaslandığında olgu artışı olmuş, 1983'de Dünya Sağlık

Şekil 3. Difteri olgu ve ölümleri, Türkiye, 1970-2003

Kaynak: T.C. Sağlık Bakanlığı web sayfası; Difteri Vaka ve Ölüm Sayıları, Morbidite ve Mortalite Hızları; www.saglik.gov.tr/extras/istatistikler/temel2003tablo41-sekil62.htm

Örgütü'ne 361 difteri olgusu bildirilmiştir [9,11].

Avrupa'da patlak veren son epidemi için başlıca nedenler arasında; bebek ve çocuklarda aşılama oranlarının düşmesi, erişkinlerde immünite azalması, göçmen hareketinde ve risk gruplarında (alkolikler, evsizler, vb.) artış, pediatristler ve diğer hekimlerin hastalığın ciddiyetinden, vakaların uygun tanısı için gerekli bilgiden ve yakın temaslı takibinden yeterince haberdar olmayışları gösterilmektedir. Geleceğe yönelik tahminlerde bulunmak için eldeki veriler yeterli olmamakla birlikte; ülkemizin bazı bölgelerinde aşılama ve bağışıklık düzeylerinin öngörülen hedeflerin altında kalması, duyarlı bir popülasyonun varlığına işaret eder ki? Difterinin yeniden güncellik kazanması olasılık dahilindedir [9].

Yeni doğan çocuk anneden geçen antikorlarla ilk 3-4 ay immündür. Difteriye karşı olan bağışıklık Schick deneyi ile tayin edilir (kandaki antitoksin verilen toksin dozunu nötralize eder ve deri reaksiyonu görülmez).

Hastalıktan korunmak için değişik yöntemlere başvuru- labilir ve serum uygulanabilir. İlk 24 saat içinde verilirse % 100 netice alınabilir.

1894 yılında Roux ve Yersin (Pasteur'ün öğrencileri olarak) difteri basiliğini izole ettiler ve antitoksin oluşturdular [12].

BİR TARİHİ BELGE IŞIĞINDA DİFTERİ

Hastalıktan korunmak için en etkili yöntem aşıdır. Aşının keşfinin öyküsünü ve bağışıklamanın keşfi için verilen mücadelenin önemli adımlarının öyküsünü değerlendireceğiz (Press Medikal'den yapılan alıntının Sıhhiye Mecmuası'nda yayınlanan öyküsü)[13].

Difterinin serumla tedavisi, bir zaferdir. Ölümler azalmıştır. Ölümler, 1890 yılında Paris'te 1400 iken 1925'lere doğru 150 civarına inmiştir. Fakat serum tedavisine rağmen

ölümler halen fazladır. 1912-1918 yıllarında Bayer'in uygulamalarına rağmen, 12.000 civarında difteri vakası ve 1000 kadar ölüm tespit edilmiştir. 1916 yıllarında toplam vaka 5.250.000 ve ölüm 19.000 civarındadır. Diğer hastalıklar bu rakamları geriden takip etmektedir. Verilen antitoksinin vücuttan atılımı kolay olduğu için koruyuculuğu kısa sürmekte ve anafilaksi tehlikesi bulunmaktadır. Profilaksi elde etmek için enjeksiyonu pahalıdır.

1902'den itibaren küçük miktarlarda bekletilmiş toksin zehiri verilmiş ve 1911'de Plomino kanda antitoksin oluştuğunu görmüştür. Fakat toksin yeterli olmamıştır. 1913 yılında Bume ve Ribold virulansı az difteri basillerinin enjeksiyonu ile antikor oluştuğunu görmüşlerdir. 1913'de Behring toksin ve antitoksin karışımı ile sıçanlarda antitoksin elde etmişlerdir. Sonra, insanlarda denenmiştir ve Behring 1914 yılında Viyana'da Tababet-i Dahiliye Kongresinde aşısını, etkisini ve zararsızlığını 3000 şahıs üzerinde denediğini sunmuştur. Yan etki olarak akut lenfanjit ve ateşli hastalık görülebildiği bildirilmiştir. Fakat bu uygulamada aşıdan önce kanda antitoksin bulunması dikkate alınmıyordu ve proteinlere olan aşırı duyarlılık, aşının güvenli uygulamasına engel oluyordu.

Amerika'da Park ve Zeniger içinde serbest toksin bulunan bir ürün üretmişlerdir. Ayrıca Almanlar'ın aksine, kanda aşı öncesi bulunması mümkün olan antitoksin miktarını dikkate almanın gerekliliğini anlamışlardır. Schick testi ile kişinin bağışıklığı belirlenebilir. Toksin enjeksiyonu sonucunda ciltte reaksiyon olursa kişinin bağışıklığı yok demektir.

Amerikalılar, bu bilgi üzerine daha sade bir toksin üretmeye çalıştılar. Değişik oranlarda toksin ve antitoksini karıştırdılar ve etkiye göre değişik miktarlarda antitoksin ilave ettiler. Birer hafta ara ile 3 kez karışımı cild altına enjekte ettiler. Hafif bir adenopati görülebilir. Serin ve karanlık bir ortamda bu karışım 3 ay muhafaza edilebiliyordu.

Park ve ark.'ları çok soğuk ortamlarda toksinin antitoksinden ayrılarak serbest kalabileceğini bildirmişlerdir. Bunun da zararlı olabileceğini rapor etmişlerdir. Park, çocuklarda aşı reaksiyonu görülmediği için, çiçek gibi difteri aşısının da küçük yaşta olması fikrini ortaya atmıştır. En uygun dönem 6 ay - 2 yaş arası olarak belirlenmiştir. Zenniker, 1921 yıllarında New York'ta 52.000 ve Brooklyn'de 50.000 öğrenciyi aşılatmayı başarmıştır. Aşı, Amerika'dan Avustralya'ya, İngiltere'ye ve Fransa'ya yayılmıştır [7].

Bağışıklığın gerçek süresi için bir süre daha izlenmesi gerekir. Aşı miktarının iyi bir bağışıklık sağlayabilmesi için ne kadar olması gerekir? Bunun için iki yöntem olabilir diye düşünülmüştür:

1. Romer yöntemi ile kanda antitoksin titrajı yapma (karışık bir yöntemdir).
2. Cilt reaksiyonu gelişiminin seri izlemi (daha az kesin ama uygulaması kolay bir yöntemdir). Levi'nin son deneyimleri, kandaki antitoksine aşı öncesi bakıyordu.

Şervider, Brooklyn'de 50.000 öğrenciye üç defada aşı yaptı, iki sene sonra Schick tepkimesi denendi. % 92'sinde bağışıklık devam ediyordu. Aşıdan sonra 34. aya kadar çocuklarda bağışıklığın devam ettiği görüldü. Kanında aşı öncesi antitoksin bulunanda, antitoksin miktarını yükseltmek, hiç olmayanda oluşturmaya göre daha zordur. Aşı uygulamasından 5 sene sonra, çocukların % 1.5'inde bağışıklık olduğu saptanmıştır. Beşinci seneye kadar bağışıklık görülebilmektedir. Çocukları ilk 6 yaşlarında korumak önemlidir.

Sadece antitoksin verildiğinde kolay atılmaktadır ancak difteri basilini içeren aşılamalarda antitoksin devam eder. Biber, 1913'de difterili bir bölgede, Behring usulü ile aşılanmış 3500 çocuk üzerinde 1919'da inceleme yapıldığında, 1133 tamamen bağışıklık, 2090 eksik bağışıklık ve 255 şüpheli bağışıklık saptanmıştır. Sonraki 6 sene içinde aşılanlardan % 4.6'sı difteri, aşılanmayanlardan % 15'i difteriye yakalanmıştır. New York'ta istatistikler; 1910-15'de 100.000'de 21 olan ölümlerin, 1923'de 14.5'e düştüğünü göstermektedir.

Toksin-antitoksin bir arada verilince, yavaşça toksin ayrılmakta ve antijen gibi etki etmektedir.

Reno ve Levi 1922'de nötralize edilmiş toksini tavsiye ettiler: 3 defa enjekte edildikten 3-4 ay sonra Schick tepkimesi % 80-90 negatiftir. 300 Ehrlich antitoksin ünitesine karşılık gelecek, Pastör Enstitüsü stabilize edilmiş difteri toksini ile 100 antitoksin ünitesi içeren Pastör enstitüsü difteri serumundan 1 hacim karıştırılarak elde edilebilir. 8'er gün ara ile 3 defa 1.5 santimetreküp miktarı cild altına enjekte edilebilir. Bu şekilde % 80-90 bağışıklık sağlanabilir. (1923 yılında 3-6 ay sonra.)

Bu arada Pastör Enstitüsü'nden Ramon tarafından anatoksin keşfedildi. Toksoidlerin, (Lowenstein tetanoz toksininde olduğu gibi) toksinden daha az toksik ama daha fazla bağışıklık verici olduğu belirtilmiştir. Anatoksin enjeksiyonundan 2-6 hafta sonra Schick tepkimesinin kaybolduğu ve yan etkinin olmadığı gözlenmiştir. Buzdolabında 1 yıldan fazla saklanabilmektedir. Büyük çocuklarda, aşı yerinde hafif bir kızarıklık gözlenebilmektedir. Çocuklarda, 0.5 veya 1 cm³ anatoksin enjeksiyonu % 90-95 bağışıklık sağlayabilmektedir. Bu durumda 3. enjeksiyona olan ihtiyaç bile ortadan kalkabilmektedir. 2-6 yaş arası çocuklar, aşı için en uygun popülasyondur. Aşının keşfi büyük salgınlara engel olmakla kalmayıp, çiçek aşısı gibi, birgün yeryüzünden difteriyi kaldırabilme umudunu insanlığa besleyebilmektedir. İşte bu, yüz güldürücü bir keşfin, ne kadar uzun uğraşlar sonucu ortaya çıktığının öyküsünün ana hatlarıdır.

KAYNAKLAR

1. Ajan N. Bağışıklama, Çev: Mehmet Pekus. İstanbul, 1995; 7-9.
2. Fişek NH. Halk Sağlığına Giriş. Çağ Matbaası Ankara, 1983; 12.
3. Difteri Aşısının Bugünkü Tekamülü. Sıh. Mec. S.İ.M.V. Yay., 1939; 15(90): 664-665.
4. Jawetz et al. Review of Medical Microbiology. A LANGE medical book, USA 1997; 213-215.
5. Neyzi O. Difteri İnfeksiyon Hastalıkları. İ.Ü.Tıp Fak. Yayınları Rek.No:2567, Fak. No 107 İstanbul, 1987; 228-230.
6. Emrazı İntaniye Hakkında Yeni Tedkikat. Sıh.Mec., S.İ.M.V. Yay., 1338; No 14: 51-52.
7. Hot İ. Sıhhiye Mecmuasına göre Ülkemizdeki Bulaşıcı Hastalıklarla Mücadele. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Doktora Tezi. 2001 İstanbul.
8. Samastı M. Türkiye'de Difteri ve Tetanos'un Yok Edilmesi Sorunu. Türkiye'de Bazı Bulaşıcı Hastalıkların Yok Edilmesi Sorunu. Cerrahpaşa Tıp Fak. Vakfı Yayın No 12, İstanbul, 1993; 58-59.
9. Difteri hastalığının kontrolü için saha rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı. Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı. Ankara, 2003;1-2.
10. Golaz A., Vitek C., Popovic T. et al. Epidemiology of diphtheria in the 1990s. Clinical Microbiology Newsletter. 2001; 23 (5); 33-37.
11. World Health Organization Vaccines And Biologicals, Vaccine preventable diseases Vaccines monitoring system; 2004 Global Summary Reference Time Series.http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/timeseries/TsincidenceByCountry.cfm?country=Turkey
12. Lyons AS., Petrucelli RJ. Medicine:An Illustrated History. USA,1987p; 557.
13. Difteri Aşısı. Sıhhiye Mecmuası. 1341: 1(4); 1-24.