



Sözlü Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri):101-108

0-24 ay arası çocuklarda difteri, boğmaca, tetanoz ve Hepatit B aşılı ile aşılama durumları ve aşı antikor yanıtları

 Aysen Orman¹,  Esat Yılgör²

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Mersin, Türkiye

²Mersin Sistem Tıp Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Mersin, Türkiye

Öz

Amaç: Aşı ile önlenabilir hastalıklardan olan 'Difteri, Boğmaca, Tetanoz ve Hepatit B' eliminasyonu hedefi için çocuklarda en az %90 bağışıklık düzeyine ulaşılması gerekmektedir. Bu çalışmamızda 0-24 ay arası çocukların ve ülkemizde halen kullanılmakta olan difteri-aselüler boğmaca-difteri ve hepatit B aşılarının bu hastalıklara karşı aşı antikor seviyelerinin koruyucu düzeyde olup olmadığını tespit etmeyi ve aşılama oranlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine getirilen 0-24 ay arası sağlıklı çocuklardan basit rastlantısal örnekleme yöntemi ile seçilen 450 çocuk çalışmaya dahil edildi. Her çocuktan aseptik koşullarına uyularak tek kullanımlık plastik enjektörler ile 5 ml venöz kan alındı. Difteri, boğmaca, tetanoz ve hepatit B, serum antikor düzeyleri kantitatif olarak ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: Araştırmaya katılan çocukların %92.6'sı difteriye karşı, %94'ü tetanoza karşı, %80.8'i hepatit B'ye karşı, boğmacaya karşı kesim değeri (10 EU/ml) için %65.4'ü, (4 EU/ml) için ise %74.1'i seropozitif bulundu. Bu aşılama seropozitifliği üzerine cinsiyet ve aşı uygulama merkezinin etkisi görülmedi. **Sonuç:** Seropozitifliği en geç oluşan aşı boğmaca aşısı iken en yüksek seropozitiflik sağlayan tetanoz aşısı olmuştur. Toplum bağışıklığını değerlendirmek için belli aralıklarla serolojik araştırmaların yapılması önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Difteri, tetanoz, boğmaca, hepatit B, seroloji

Yazının geliş tarihi: 26.02.2022

Yazının kabul tarihi:10.03.2022

Sorumlu Yazar: Aysen Orman, Neonatoloji Uzmanı, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D, Neonatoloji Bilim Dalı, Yenişehir/MERSİN. Tel: 0505 7917405, E-posta: ormanaysen709@gmail.com

Vaccination situations with diphtheria-pertussis-tetanus and hepatitis B vaccines in children between 0-24 months and vaccine antibody responses

Abstract

Aim: For the elimination of 'Diphtheria-Pertussis-Tetanus and Hepatitis B', which are vaccine preventable diseases, at least 90% immunity level should be achieved in children. This children between 0-24 months that are still being used in our research and our country diphtheria-acellular pertussis-the-protective levels of diphtheria and hepatitis B vaccines and vaccination antibody levels to determine whether vaccination against these diseases, we aimed to evaluate the rates are at. **Method:** 450 children selected by simple random sampling method from 0-24 months old healthy children brought to the Pediatric Health and Diseases Polyclinic were included in the study. 5 ml of venous blood was collected from each child with disposable plastic syringes in accordance with asepsis conditions. Diphtheria, pertussis, tetanus and hepatitis B, serum antibody levels were measured quantitatively by ELISA method. **Results:** 92.6% of the children participating in the study were found to be seropositive against diphtheria, 94% against tetanus, 80.8% against hepatitis B, 65.4% for pertussis cut-off value (10 EU/ml), and 74.1% for (4 EU/ml). The effect of gender and the vaccine administration center on the seropositivity of these vaccines was not observed. **Conclusion:** While the vaccine with the highest seropositivity was the pertussis vaccine, the tetanus vaccine that provided the highest seropositivity was the one that was formed at the latest. It is recommended to conduct serological studies at december intervals to assess the immunity of the community.

Keywords: Diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, serology

Giriş

Aşı ile önlenebilir hastalıklardan olan 'Difteri-Boğmaca-Tetanoz (DBT) ve Hepatit B' eliminasyonu hedefi için çocuklarda en az %90 bağışıklık düzeyine ulaşılması gerekmektedir.¹ Bu nedenle toplum bağışıklığını değerlendirmek için belli aralıklarla serolojik araştırmaların yapılması önerilmektedir. Serolojik testler, hastalığın epidemiyolojisine ilişkin sorulara cevap vermede veya bağışıklama programlarının etkinliğini belirlemede çok yararlıdır.

Bu araştırmamızda 0-24 ay arası çocukların ve ülkemizde halen kullanılmakta olan difteri-boğmaca-tetanoz ve hepatit B aşılarının bu hastalıklara karşı aşı antikor seviyelerinin koruyucu düzeyde olup olmadığını tespit etmeyi ve aşılama oranlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem

Mersin ili, ilçe ve köylerinden çeşitli nedenler ile Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine getirilen 0-24 ay arası sağlıklı çocuklardan basit rastlantısal örnekleme yöntemi ile

seçilen 450 çocuk çalışmaya alındı, üç hastanın serumunda hemoliz bulgusu olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma kapsamına alınan hastaların yaş, cinsiyet, prenatal, natal ve postnatal dönemdeki öyküleri ve bugüne kadar yapılan aşıları aşı kartlarına göre kayıt altına alındı. Zamanından önce doğmuş bebekler, birincil ve ikincil immün yetmezliği olanlar, son 3 ay içerisinde kan veya kan ürünleri verilmiş olanlar, çoklu ve/veya ağır konjenital anomalisi olanlar, kronik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

ELİSA testi, (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), insan serumundaki IgG antikorlarını kantitatif ve kalitatif olarak ölçmek için kullanılan bir testtir. Serumda araştırılan antikor, test striplerinde bulunan antijen ile immünkompleks oluşturur. Bağlı olmayan immuglobulinler yıkama işlemi ile uzaklaştırılır. Enzim konjugat komplekse bağlanır. Substrat solüsyonu eklendikten sonra bağlı enzim mavi bir renk oluşturur. Stop solüsyonunun eklenmesi ile mavi rengi sarıya dönüştürür. Bu çalışmada aşı antikor değerleri ELİSA yöntemi ile değerlendirildi.

Her çocuktan asepsi koşullarına uyularak tek kullanımlık plastik enjektörler ile 5 ml'ten venöz kan alındı, oda sıcaklığında pıhtılaşması beklenip dekole edildikten sonra 3000 devirde 10 dk santrifüje edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serumlar test edilinceye kadar -20 C'de saklandı. Serumlardaki antikor düzeyleri kantitatif olarak ELISA yöntemi ile ölçüldü. Difteri koruyucu antikor düzeyi >0.1 IU/ml^{2,3}, tetanoz koruyucu antikor düzeyi >0.01 IU/ml⁴ hepatit B koruyucu antikor düzeyi >10 mIU/ml⁵ olarak belirlendi. Dünya Sağlık Örgütüne göre aşından beklenen minimum antikor düzeyi >4 EU/ml'dir.⁶ Diğer yandan boğmaca enfeksiyonundan iyileşen çocukların en düşük antikor düzeyinin 10 EU/ml olması nedeni ile her iki antikor titresine göre testler çalışıldı.^{7,8}

İstatistiksel analiz

Araştırma grubunda DBT ve hepatit B antikor seviyeleri üzerine yaş, aşı yapılan yer ve aşı dozu değişkenlerin istatistiksel etkiye sahip olup olmadığını ortaya koymak amacı ile genel lineer modeller oluşturularak, anlamlı ana etkilerin çoklu karşılaştırılmalarında LSD (Least Significant Difference) testi kullanıldı. Analizlerde SPSS for Windows 11.5 istatistik paket programı kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan çocukların %95.3'üne (n:428) sağlık ocağında, %4.7'sine (n:19)'u ise özel sağlık kuruluşlarında aşı uygulandığı görüldü, %40.9'u (n:183) kız, %59.1'i (n:26)'ü erkekti. Çalışmaya katılan hastaların DBT ve hepatit B aşısının uygulanma yeri (sağlık ocağı ve özel sağlık kuruluşlarında) ile antikor yanıtı arasında seropozitif veya seronegatiflik açısından bir farklılık bulunmadı (p değerleri sırasıyla $p=0.444$, $p=0.997$, $p=1.000$, $p=0.926$). Araştırmaya katılan çocukların DBT ve hepatit B aşısı açısından yaşa göre uygun aşılama dağılımı değerlendirildiğinde, aile hekimliğinde %90.9, özel sağlık kuruluşunda ise %100 bulundu ($p=0,002$). DBT aşılama durumuna bakıldığında aşılama oranı %16.6 (n:72) (yenidoğan dönemi dahil), %6.9 (n:31) bebeğe bir doz, %10.5 (n:45) bebeğe iki doz, %47.4 (n:202) çocuğa üç doz, %18.6 (n:82) hastaya dört doz aşı yapıldığı görüldü.

Hepatit B aşısının ilk doz uygulanma oranı yenidoğan dönemi (ilk 1 ay) %95.1 idi ve doğdukları merkezde aşı uygulanmıştı. Üçüncü ayda çalışma grubunu oluşturan hastaların aşılama durumuna bakıldığında aşı uygulanmayan %25.7, birinci DBT ve hepatit B uygulanan %0.9, birinci DBT ve ikinci hepatit B uygulanan %0.2, ikinci karma birinci hepatit B uygulanan %0.4, ikinci hepatit B ve DBT uygulanan %65.8 idi. Dördüncü ayda aşı uygulanmayan %33.1, üçüncü karma aşısı uygulanan %62.9 hasta vardı.

Çalışmaya alınan çocuklarda difteri seroprevelansı üzerine yaş (ay) ve doz tekrarının etkileri değerlendirildi. Yaş olarak büyüme ile birlikte aşı dozu tekrarının seropozitiflik oranlarının ve ortalama antikor düzeylerinin artırdığı görüldü ($p=0.000$). Difteri aşısı uygulanmayan 72 çocuğun difteri toksoidine karşı %80.6 oranında pozitif olduğu görüldü. Difteri seropozitifliği ile aşı dozlarına bakıldığında aşılama oranı, ikinci ve üçüncü dozlar ile dördüncü doz arasında difteri aşısı ile bağışıklanmayı güçlendirme açısından anlamlı farklılık varken ($p=0.000$), aşılama oranı ile birinci doz arasında anlamlı fark saptanmadı, seropozitiflik oranları Tablo 1'de verildi.

Tetanoz aşısı yapılma yeri, cinsiyet ve aşı dozuna göre tetanoz serokonversiyonu değerlendirildi. Aşı uygulanmayan bebeklerde dahi antikor düzeyinin koruyucu olduğu görüldü ($p=0.000$). Tetanoz aşısı dozlarına göre seropozitiflik oranları tablo 2'de verildi. Tetanoz aşısı seropozitifliği açısından aşı dozlarına bakıldığında dördüncü doz ile; aşılama oranı, birinci, ikinci, üçüncü dozlar arasında bağışıklanmayı güçlendirme açısından anlamlı bir fark saptandı.

Boğmaca aşısı seropozitifliği veya seronegatifliği üzerine yaş, cinsiyet ve aşı uygulama yeri gibi değişkenlerin etkisi görülmedi. Aşı dozlarına göre ortalama antikor yanıtına bakıldığında dördüncü dozdan sonra hiç aşılama oranı (yenidoğan döneminde plasentadan geçen antikorlar) grubun antikor yanıtına ulaşıldığı görüldü. Boğmaca aşısı koruyucu antikor değeri olarak belirlenen her iki antikor kesim değerine göre bakıldığında; aşı

yapılmayanlar ile birinci, ikinci, üçüncü dozlar arasında seropozitiflik açısından anlamlı fark vardı ve seropozitiflik oranının doz tekrarı ile arttığı görüldü, Tablo 3’de özetlendi.

Tetanoz aşısı seropozitifliği açısından aşı dozlarına bakıldığında dördüncü doz ile; aşılanmamış, birinci, ikinci, üçüncü dozlar arasında bağışıklanmayı

güçlendirme açısından anlamlı bir fark saptandı. Aşı uygulanmayan bebeklerde dahi antikor düzeyinin koruyucu olduğu görüldü (Tablo 3). Çalışma grubunu oluşturan tüm çocukların Hepatit B seropozitifliği %80.8 olarak değerlendirildi. Aşı doz tekrarı ile antikor yanıtının arttığı görüldü (Tablo 4).

Tablo 1. Difteri aşısı serolojik yanıtlarının dozlara göre dağılımı

Difteri aşısı	Antikor değeri	Seronegatif N (%)	Seropozitif N(%)	Aşı yok p değeri	4 doz p değeri	2.doz p değeri	3.doz p değeri	4.doz p değeri
Aşı yok	0.77±0.60	14 (19.4)	58 (80.6)	---	0.117	0.019	0.000	0.000
1.doz	0.80±0.63	3 (9.7)	28 (90.3)	0.192	---	0.412	0.003	0.000
2.doz	0.88±0.57	7 (15.6)	38 (84.4)	0.019	0.412	---	0.014	0.000
3.doz	1.02±0.46	7 (3.5)	195 (96.5)	0.000	0.003	0.014	---	0.029
4.doz	1.15±0.49	1 (1.2)	82 (98.8)	0.000	0.000	0.000	0.029	----

Tablo 2. Tetanoz aşısı serolojik yanıtları

Tetanoz aşısı	Antikor değeri	Seronegatif N (%)	Seropozitif N (%)	Aşı yok değeri	1. doz p değeri	2.doz p değeri	3.doz p değeri	4.doz p değeri
Aşı yok	4.34±2.29	6 (8.3)	66 (91.7)	---	0.167	0.223	0.889	0.001
1.doz	3.40±2.51	6 (19.4)	25 (80.6)	0.167	----	0.818	0.181	0.000
2.doz	3.36±2.26	2 (4.7)	41 (95.3)	0.223	0.818	---	0.215	0.000
3.doz	3.43±2.16	11 (5.4)	194 (94.6)	0.889	0.181	0.215	----	0.000
4.doz	4.53±2.32	1 (1.2)	80 (98.8)	0.001	0.000	0.000	0.000	---

Tablo 3. Boğmaca aşısı serolojik yanıtları

Boğmaca aşısı	Antikor değeri	Seronegatif	Seropozitif	Seronegatif	Seropozitif
		N (%) (10 EU/ml)	N (%) (10 EU/ml)	N (%) (4 EU/ml)	N (%) (4 EU/ml)
Aşı yok	46.68±52.50	26 (34.7)	49 (65.3)	22 (29.3)	53 (70.7)
1.doz	6.67±13.23	24 (77.4)	7 (22.6)	23 (74.2)	8 (25.8)
2.doz	17.54±37.40	27 (61.4)	17 (38.6)	24 (54.5)	20 (45.5)
3.doz	13.87±30.75	151 (71.2)	61 (28.8)	130 (61.3)	82 (38.7)
4.doz	44.20±56.06	28 (34.6)	53 (65.4)	21 (25.9)	60 (74.1)

Tablo 4: Hepatit B aşısının dozlara göre serolojik yanıtının değerlendirilmesi

Hepatit B Aşısı	Antikor değeri	Seronegatif N (%)	Seropozitif N (%)
Aşı yok	63.92±81.44	4 (33.3)	8 (66.7)
1.doz	125.39±105,82	15 (17)	73 (83)
2.doz	108.52±102.42	30 (24.8)	91 (75.2)
3.doz	132.54±101.82	37 (16.4)	189 (86.6)

Tartışma

Salgın enfeksiyon hastalıklarından korunmada aşı kullanılmaya başlandığı günden itibaren büyük faydalar sağlamaya devam etmektedir. Aşı ile önlenbilir hastalıkların büyük bölümünün tedavisinde antibiyotiklerin ve antiviral ajanların yararlarının sınırlı olması aşılamanın önemini artırmaktadır.

DBT ve hepatit B aşısı dünyada tüm ülkelerde rutin olarak uygulanmaktadır. Bu uygulamanın başarısı ülkelerin sosyoekonomik düzeyi ile paralel olarak artmaktadır ve ülkelerin gelişmişlik düzeyini yansıtmaktadır. Bununla birlikte bağışıklanma programlarının yüksek aşılama oranları hedefine ulaşmasına paralel olarak doğal enfeksiyonlarda görülen azalma, aşılama program etkinliğinin

ölçülmesi aşamasında serolojik araştırmalara başvurulmasını kaçınılmaz kılmaktadır.

Bebeklere ve küçük çocuklara 1997'den beri 5 dozluk bir DBT aşı serisi uygulanması önerilmiştir.⁹ Çalışmamızda DBT ve hepatit B aşılarının uygulanma dozlarına göre antikor yanıtları değerlendirilmiştir. Araştırma grubuna aldığımız hastalara aşılama hizmetinin en fazla aile hekimliğinde verildiği görülmüş, birinci basamak sağlık hizmetinin aktif, güvenli ve etkin olduğu sonucuna varılmıştır.

Difteri toksoidinin 1923'te immünojenik olduğu gösterilmiş ve o zamandan beri difteriye karşı bağışıklık kazandırıcı ajan olarak kullanılmaktadır. Difteri, toksoid içeren aşılar ile önlenilen bir hastalıktır.⁶ Difteri toksoidinin hastalığı önlemedeki etkinliğine ilişkin randomize

kontrollü klinik çalışma yapılmamış olsa da, gözlemsel çalışmalardan elde edilen güçlü kanıtlar aşılamanın etkinliğini göstermiştir.^{4,10} Bu çalışmada difteri toksoidine karşı antikor yanıtının giderek artmasında aşı dozunun pozitif etkisi görülmüştür. Anneden geçen difteri antikor seviyesinin (>0.1IU/ml) yüksek olması halinde pasif difteri antikorlarının DBT aşısının ikinci dozundan sonra aşya antikor cevabında çok hafif azalmaya neden olduğu ve 3. dozdan sonra ise arttığı saptanmıştır. İmmünolojik korumayı sağlamak ve sürdürmek için tek dozdan fazla aşı gerekliliği sonucuna varılmıştır.

Tetanoz için vaka ölüm oranı bebeklerde kaliteli tıbbi bakım olmadan %100'e kadar çıkabilir. Modern sağlık tesislerinde yaklaşık %10-20 mortalite bildirilmektedir.¹¹ Tetanoz toksinine karşı bağışıklık nadiren doğal olarak elde edilir ve etkili tetanoz toksoidi içeren aşuların kullanılmasıyla önlenir.¹² Beş dozluk bir çocukluk aşı serisinin 7 yaşından önce DBT ile tamamlanması, rapel doz aşının gerekli olduğu ergenlik yıllarına kadar devam eden koruyucu antitetanoz antikor düzeylerinin geliştirilmesi için gereklidir; bundan sonra, yetişkinlik boyunca uygulanan tetanoz aşuları ile tetanoza karşı korumayı sürdürmek gereklidir.¹³ Bizim çalışmamızda tetanoz aşısı uygulanmayan 72 hastanın tetanoz toksoidine karşı %91.7 oranında seropozitif olması pasif antikor geçişinin koruyuculuğu olarak değerlendirilmiştir. Tetanoz aşısı doz tekrarı ile antikor yanıtının güçlendiği ve ortalama koruyucu antikor düzeyinin de yüksek olması nedeniyle koruyuculuğu en yüksek aşı olarak yorumlanmıştır.

Boğmaca aşısı, boğmaca vakaları ve ölümlerinin insidansını önemli ölçüde azaltmış olsa da, boğmaca hala her yaşta insanda morbiditeye neden olmaktadır. Diğer tüm yaş gruplarıyla karşılaştırıldığında, 12 aydan küçük bebeklerde boğmaca hastalığının, komplikasyon, hastaneye yatış ve boğmacaya bağlı ölüm oranları önemli ölçüde daha yüksektir.^{14,15} Geçen on yılda, değişen boğmaca epidemiyolojisiyle birlikte, bebeklerde boğmaca enfeksiyonunun en yaygın kaynağı annelerden ziyade kardeşler olmak üzere, boğmaca bulaşma kaynağında bir kayma gözlenmiştir.^{16,17} Liu¹⁵ ve

arkadaşları yaptıkları çalışmada boğmaca ile aşılanmamış, eksik doz almış çocuklar ile tam doz aşı almış çocuklar kıyaslandığında; boğmaca geçirme riski aşılanmayan grupta, 19-84 aylık dönemde 23 kat artmış olarak değerlendirilmiştir. Hamile kadınları aşılama önerisinden önce, birçok çalışma boğmaca antikorlarının etkili transplasental transferinin varlığını destekleyen kanıtlar sağlamıştır.^{18,19} Bu çalışmalar, hamilelikten önce veya hamilelik sırasında boğmaca aşısı uygulanan anne bebeklerinin, aşılanmamış annelere kıyasla doğumda daha yüksek boğmaca antikor konsantrasyonlarına sahip olduğunu göstermiştir.^{19,20} Çok küçük bebekler kısmen, bebekleri enfeksiyondan koruduğu ve bebeklerde değişen zaman aralıklarında çeşitli bulaşıcı hastalıkların şiddetini değiştirdiği düşünülen pasif olarak edinilmiş anne antikorlarına bağımlıdır.^{7,21} Bu çalışmada ise boğmaca aşısı antikor yanıtı (her iki kesim değeri üzerinden bakıldığında) dördüncü dozdan sonra aşı yapılmayanlar (yenidoğanlarda doğal antikor düzeyi) ile yakın antikor seviyesine ulaşabileceği görülmüştür. Antikor yanıtı en geç oluşan aşı olarak değerlendirilmiştir. Boğmaca aşısının doz tekrarı yapılmadığında antikor değerinin düşük olduğu görülmüştür. Aşı programına uyulmaması durumunda boğmaca görülme riskinde artış ile önemli bir halk sağlığı sorunu oluşabileceği kanaatine varılmıştır.

Perinatal hepatit B enfeksiyonu, pediatrik popülasyonda ciddi bir durumdur ve maruz kalan bebeklerin %90'ını kronik enfeksiyona ilerler. Doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde uygulanan hepatit B aşısı perinatal enfeksiyonların önlenmesinde %90'a kadar etkilidir.²² Önlemenin temel taşı, hepatit B aşısının doğum odasında ilk dozunun uygulanmasıdır.²³ Amerikan Pediatri Akademisi doğum ağırlığı ≥ 2 kg olan bebekler için 24 saat içinde verilmesini önermektedir. Özellikle rekombinant hepatit B aşısı, yirmi yılı aşkın süredir yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu aşuların kapsama oranı, güvenliği, immünojenitesi ve koruyucu etkileri iyi belirlenmiştir.^{24,25} Li²⁶ ve arkadaşları 0-8 yaş arası çocuklarda hepatit B antikor yanıtını değerlendirdikleri çalışmada 0-24 ay arası bebeklerin anti-HBs antikor titreleri %86.8 oranında pozitif bulunmuşlardır. Bebeklik döneminde üç doz

hepatit B aşısı almış olan 1-5 yaşındaki çocukların neredeyse tamamının hepatit B virüsü enfeksiyonundan koruduğunu gösterilmiştir.²⁶ Bizim çalışmamızda hepatit B seropozitifliği oranı %80.8 saptanmıştır. Çalışmamızda Hepatit B aşısının ilk dozda dahi koruyucu antikor titresine ulaştığı görülmüştür

Sonuç olarak; seropozitifliği en geç oluşan aşı boğmaca aşısı iken en yüksek seropozitiflik sağlayan tetanoz aşısıdır. Hepatit B aşısı ilk dozdan itibaren koruyucu antikor düzeyi oluşturmaktadır. Aşılama hizmetlerinin her düzeyde sürekli olarak izlenmesi, aşı tereddütü ve reddinin değerlendirilmesi, geri bildirim, yönetici ve personellerin eğitimi ve denetimi bu hizmetlerin kalitesini ve toplum bağışıklığını daha da artıracaktır.

Yazar Katkısı: Ayşen Orman tarafından verilerin toplanması, analizi, literatür taraması ve makale taslağının yazılması sağlanmıştır. Esat Yılmaz ve Ayşen Orman tarafından çalışmanın son hali yorumlanmış, gözden geçirilmiştir.

Mali Destek: Bu tez çalışması BAP-TFDTB(EY)2004-3 kodlu proje olarak Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

Teşekkür: Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Gönül Aslan'a ve Biyoistatistik Anabilim Dalından Prof. Dr. Arzu Kanık'a değerli katkıları için teşekkür ediyoruz.

Kaynaklar

- 1 Peck M, Gacic-Dobo M, Diallo MS, Nedelec Y, Sodha SV, Wallace AS. Global Routine Vaccination Coverage, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(42):937-42.
- 2 Barkin RM, Samuelson JS, Gotlin LP, Barkin SZ. Primary immunization with diphtheria-tetanus toxoids vaccine and diphtheria-tetanus toxoids-pertussis vaccine adsorbed: comparison of schedules. *Pediatr Infect Dis.* 1985;4(2):168-71.
- 3 Barkin RM, Pichichero ME, Samuelson JS, Barkin SZ. Pediatric diphtheria and

tetanus toxoids vaccine: clinical and immunologic response when administered as the primary series. *J Pediatr.* 1985;106(5):779-81.

- 4 Liang JL, Tiwari T, Moro P, et al. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2018;67(2):1-44.
- 5 Aristegui J, Garrote E, González A, Arrate JP, Perez A, Vandepapelière P. Immune response to a combined hepatitis B, diphtheria, tetanus and whole-cell pertussis vaccine administered to infants at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine.* 1997;15(1):7-9.
- 6 Diphtheria, tetanus, and pertussis: recommendations for vaccine use and other preventive measures. Recommendations of the Immunization Practices Advisory committee (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 1991;40(Rr-10):1-28.
- 7 Van Rie A, Wendelboe AM, Englund JA. Role of maternal pertussis antibodies in infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(5 Suppl):S62-5.
- 8 Storsaeter J, Hallander HO, Gustafsson L, Olin P. Low levels of antipertussis antibodies plus lack of history of pertussis correlate with susceptibility after household exposure to Bordetella pertussis. *Vaccine.* 2003;21(25-26):3542-9.
- 9 Pertussis vaccination: use of acellular pertussis vaccines among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 1997;46(Rr-7):1-25.
- 10 Glode M, Joffe L, Reisinger K, Blatter M, Plotkin S, Watson B, et al. Safety and immunogenicity of acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids in 17- to 24-month-old children. *Pediatr Infect Dis J.* 1992;11(7):530-5.

- 11 Tetanus vaccines: WHO position paper – February 2017. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92(6):53-76.
- 12 McQuillan GM, Kruszon-Moran D, Deforest A, Chu SY, Wharton M. Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States. *Ann Intern Med.* 2002;136(9):660-6.
- 13 General recommendations on immunization --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2011;60(2):1-64.
- 14 Vitek CR, Pascual FB, Baughman AL, Murphy TV. Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States in the 1990s. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(7):628-34.
- 15 Liu Z, Liu S, Shu Y, et al. Severe Bordetella pertussis infection and vaccine issue in Chongqing, from 2012 to 2018. *Int J Infect Dis.* 2019;84:102-8.
- 16 De Greeff SC, Mooi FR, Westerhof A, et al. Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants. *Clin Infect Dis.* 2010;50(10):1339-45.
- 17 Wiley KE, Zuo Y, Macartney KK, McIntyre PB. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. *Vaccine.* 2013;31(4):618-25.
- 18 Gall SA, Myers J, Pichichero M. Maternal immunization with tetanus-diphtheria-pertussis vaccine: effect on maternal and neonatal serum antibody levels. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(4):334.e1-5.
- 19 Hardy-Fairbanks AJ, Pan SJ, Decker MD, et al. Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(11):1257-60.
- 20 Leuridan E, Hens N, Peeters N, de Witte L, Van der Meeren O, Van Damme P. Effect of a prepregnancy pertussis booster dose on maternal antibody titers in young infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(7):608-10.
- 21 Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Importance of timing of maternal combined tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization and protection of young infants. *Clin Infect Dis.* 2013;56(4):539-44.
- 22 Sarathy L, Cirillo C, Dehn C, Lerou PH, Prendergast M. Improving Timeliness of Hepatitis B Vaccine Birth Dose Administration. *Hosp Pediatr.* 2021;11(5):446-53.
- 23 Maiorella R, Rodriguez VA. Hepatitis B Vaccine Refusal in the Newborn Period. *Pediatr Ann.* 2021;50(8):e343-e7.
- 24 McMahon BJ, Dentinger CM, Bruden D, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 22-year follow-up study and response to a booster dose. *J Infect Dis.* 2009;200(9):1390-6.
- 25 Van den Ende C, Marano C, van Ahee A, Bunge EM, De Moerlooze L. The immunogenicity of GSK's recombinant hepatitis B vaccine in children: a systematic review of 30 years of experience. *Expert Rev Vaccines.* 2017;16(8):789-809.
- 26 Li X, Xu Y, Dong Y, et al. Monitoring the efficacy of infant hepatitis B vaccination and revaccination in 0-to8-year-old children: Protective anti-HBs levels and cellular immune responses. *Vaccine.* 2018;36(18):2442-9.