

T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Sevgi Mir

## İZMİR'DE BORDETELLA PERTUSSİS SEROPREVALANSI

### UZMANLIK TEZİ

Dr. Ebru TÜRKOĞLU

### TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Zafer KURUGÖL

İZMİR-2009

## ÖNSÖZ

Çocuk uzmanlığı eğitimimiz boyunca bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sevgi Mir olmak üzere, tüm hocalarıma içtenlikle teşekkür ediyorum.

Bu çalışmanın planlanması ve yürütülmesinde katkılarıyla yönlendiren, her zaman kapısını çalabildiğim, deneyimlerinden, bilgisinden ve titiz çalışmasından çok şey öğrendiğim tez danışmanım Sayın hocam Prof. Dr. Zafer Kurugöl'e;

Serolojik analizlerde bizi deneyimleri ile yönlendiren Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Tijen Özacar'a ve Seroloji labrotuvarında çalışmalarımda bana yardımcı olan laborant Yaşar Bey'e;

Tezimin istatistiksel değerlendirmeleri konusunda yardımını aldığım Doç. Dr. Timur Köse'ye;

Çalışmaya alınacak örneklerin seçiminde yardımcı olan sağlık ocaklarındaki doktor, hemşire ve personele, çalışmaya katılan çocuk ve erişkinlere;

Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A. B. D'da birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, bize her zaman destek olan uzmanlara, hemşire ve personelimize;

Ayrıca hayatımın her döneminde karşılıksız yanımda olan annem, babam ve kardeşime; bu günleri yaşamamda maddi ve manevi büyük katkısı olan, dualarını hep yanımda hissettiğim büyükanne ve büyükbabama teşekkür ederim.

Dr. Ebru Türkoğlu

## KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACIP	: Advisory Committee on Immunization Practices
Anti-FHA	: Filamentöz hemaglutinin toksinine karşı gelişen antikor
Anti-PT	: Pertussis toksine karşı gelişen antikor
BCG	: Bacillus Calmette-Guerin
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
DBT	: Tam hücreli difteri-tetanoz- boğmaca aşısı
DFA	: Direkt floresan antikor
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
dT	: Erişkin tipi difteri-tetanoz aşısı
dTab	: Erişkin tip difteri, tetanoz, erişkin tip aselüler boğmaca aşısı
DTaB	: Difteri, tetanoz, aselüler boğmaca aşısı
DTaB-IPV	: Difteri-tetanoz- aselüler boğmaca-inaktif polio aşısı
EPI	: Expanded progame immunisation (Genişletilmiş Bağışıklama Programı)
EU	: Elisa unitesi
FHA	: Filamentöz hemaglutinin
GBP	: Genişletilmiş Bağışıklama Programı
GMT	: Geometric mean titer (Geometrik ortalama titre)
GPI	: Global Pertussis İnitiativ
HB	: Hepatit B aşısı
Hib	: H. İnfluenza Tip B aşısı
HRP	: Horseradish peroksidaz

IVIG : İntrevenöz immunglobulin  
OMP : Membran proteini  
OR : Odds Ratio (Güvenilirlik aralığı)  
PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu  
PRN : Pertaktin  
PT : Pertussis toksin  
RSV : Respiratuar sinsisyal virus  
TMB : Tetrametilbenzidin  
TMP-SMX : Trimetoprim-sulfametaksazol

# İÇİNDEKİLER

<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>4</b>
A. Etken .....	4
B. Epidemiyoloji-insidans .....	5
C. Patogenez .....	14
D. Klinik.....	17
E. Tanı .....	21
F. Ayırıcı tanı.....	27
G. Komplikasyonlar .....	27
H. Tedavi.....	28
I. Korunma .....	30
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....	<b>40</b>
a. Çalışma grubu.....	40
b. Serolojik incelemeler .....	43
c. İstatistiksel analiz .....	44
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>45</b>
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>55</b>
<b>6. ÖZET, SONUÇ VE YORUM</b> .....	<b>67</b>
<b>7. ABSTRACT (İNGİLİZCE ÖZET)</b> .....	<b>70</b>
<b>8. KAYNAKLAR</b> .....	<b>72</b>
<b>9. EKLER</b> .....	<b>82</b>

# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Boğmaca, *Bordetella pertussis*'in (*B. pertussis*) neden olduğu tüm yaş gruplarını etkileyebilen bir solunum yolu enfeksiyonudur. Yüksek oranda bulaşıcıdır. Aşılınması tamamlanmamış yenidoğan ve bebeklerde ölümcül seyredebilmektedir (1,2).

Boğmaca enfeksiyonunda tanımlanan boğmaca vakaları gerçek insidansın çok altındadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından boğmaca için klinik vaka tanımlaması yapılmış olmasına karşın pratik uygulanmada aksaklıklar olmaktadır (1). Standardize, kolay ulaşılabilir laboratuvar tekniklerinin olmaması da tanıda güçlükler yol açmaktadır. Tanı konulmuş ise bildirim sistemindeki aksaklıklar nedeni ile birçok vaka kayıtlara geçmemekte, dolayısıyla bildirilen boğmaca insidansları çoğu zaman gerçeğin altında olmaktadır.

Aşılı çocuklar, ergen ve erişkinlerde; boğmaca enfeksiyonu uzun süreli öksürük, kusma ve repriz gibi tipik semptomlar görülmeden atipik ve asemptomatik seyreder. Uzamış öksürük yakınması ile başvuran ergen ve erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda boğmaca enfeksiyonu %13-20 gibi yüksek oranda saptanmıştır (3-5). Hekimler boğmaca enfeksiyonunu bir çocukluk çağı enfeksiyonu olarak düşünmekte ve ergenlerde boğmaca olasılığı çoğu zaman akla getirilmemektedir. Bu nedenle, ergen ve erişkinlerdeki boğmaca vakaları çoğu zaman gözden kaçmaktadır. Asemptomatik ya da atipik boğmaca enfeksiyonu geçiren ergen ve erişkinler,

bebekler için enfeksiyon kaynağı olur ve bebeklerde yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden boğmaca enfeksiyonunun bulaşmasında önemli rol oynarlar (1).

1950'li yıllarda boğmaca aşısının uygulanmaya başlanması ile azalan boğmaca insidansı, son yıllarda tüm dünyada yeniden belirgin bir artış göstermiştir (6-12). Gelişmekte olan ülkelerde boğmaca enfeksiyonu salgınları görüldüğü gibi gelişmiş ülkelerde de semptomatik ya da asemptomatik boğmaca enfeksiyonu sıklığında önemli artışlar görülmüştür.

Bilindiği gibi ülkemizde, Sağlık Bakanlığı aşı takvimine göre, boğmaca aşısı aselüler boğmaca aşısı (DTaB-IPV-Hib, difteri, aselüler boğmaca, tetanoz, inaktif polio, H. İnfluenza Tip b aşısı) şeklinde 2, 4, 6. ve 18. ay şeması ile toplam 4 doz uygulanmaktadır. Birçok gelişmiş ülkede uygulanan 4-6 yaş ve 11-12 yaş pekiştirme dozları ülkemiz ulusal aşı takvimine henüz girmemiştir. Bebeklerde 4 doz aşılardan sonra koruyuculuk ortalama 5-12 yıl sürmektedir (6, 13-15). Çocukluk çağında son aşı dozundan 3 yıl sonra koruyuculuk en yüksektir. Daha sonra koruyuculuk azalmaya başlar ortalama 10 yıl sonunda koruyuculuk çok düşük düzeye iner ya da hiç kalmaz (6, 13-15). Bu nedenle, birçok gelişmiş ülke rutin aşı takviminde 4-6 yaşta boğmaca aşı rapeli bulunmaktadır. Buna rağmen, son yıllarda yapılan çalışmalarda 4-6 yaş grubunda pekiştirme dozu yapılan gelişmiş ülkelerde bile boğmaca enfeksiyonu insidansı artmış olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, birçok gelişmiş ülkede ergenlere, erişkin tip difteri, boğmaca, tetanoz (dTab) aşısı uygulanmaya başlamıştır.

Dünya Sağlık Örgütü, her ülkenin kendine özel verilere dayanarak kendi aşı şemasını belirlemesini önermektedir. Aşı şeması belirlerken öncelikle göz önüne alınması gereken, korunması amaçlanan hastalığın toplumdaki yükü ve epidemiyolojidir. Kayıt ve bildirim sistemi sorunları olan ülkelerde, hastalık yükünü ortaya koyma çoğu

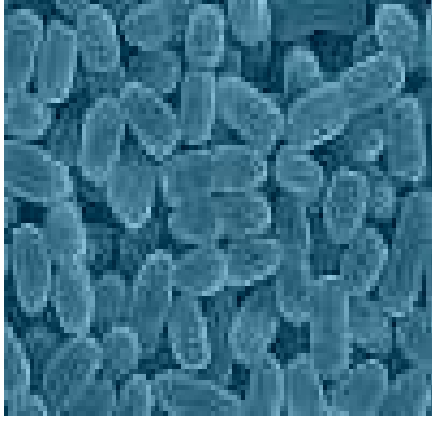
zaman güç olmaktadır. Bu nedenle, hastalık epidemiyolojisi hakkında önemli ipuçları veren seroprevalans çalışmaları kullanışlıdır. Hele boğmaca gibi önemli tanı sorunları olan hastalıklarda, kayıt ve bildirim sistemi, hastalık yükü ve epidemiyolojisini ortaya koymada çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, bir toplumda boğmaca-yaş spesifik seroprevalansının saptanması, boğmaca enfeksiyonundan korunmada pekiştirme dozlarının gerekli olup olmadığını ve gerekli ise hangi yaşta uygulanmasının en doğru olacağını saptamak için en değerli bulgulardan biridir. Bu çalışmada, İzmir'de çocuk, ergen ve erişkinlerde boğmaca yaş spesifik seroprevalansının belirlenmesi amaçlandı. Seroprevalans verilerine dayanılarak, okul öncesi çocuklar ve ergenlere boğmaca pekiştirme dozlarının yapılmasının gerekli olup olmadığı, yapılacaksa hangi yaşta uygulanmasının daha doğru olacağı tartışıldı.



## 2.GENEL BİLGİLER

### A. ETKEN

*B. pertussis* Alcaligenaceae familyasından Bordetella türü içinde yer almaktadır. Gram (-), kapsülsüz, hareketsiz, aerobik kokobasildir. Oldukça küçük bir bakteridir (Ortalama 0.4-0.8 µm). İlk kez 1906 yılında Bordet ve Gengou tarafından kültürde izole edilmiştir.



Memeli hayvanlarda hastalık yapan en önemli Bordetella türü *B. pertussis*, *B. parapertussis* ve *B. bronchiseptica*'dir. İnsanlarda boğmaca oluşturan türler *B. pertussis* ve *B. parapertussis*'tir. *B. pertussis* insanlarda patojen olan bir bakteridir, hayvan ya da çevresel rezervuarı bilinmemektedir. *B. parapertussis* hafif boğmaca tablosu oluşturabilen bir etkindir (17). *B. bronchiseptica* ise hayvanlarda hastalık oluşturmakta insanlarda nadiren hastalık etkeni olmaktadır. *B. holmesii*, son yıllarda tanımlanan insanlarda solunum yolu enfeksiyonu yapabilen genç erkeklerin kan ve balgamlarında saptanan bir bakteridir.

## B. EPİDEMİYOLOJİ–İNSİDANS

Boğmaca etkeni *B. pertussis* oldukça bulaşıcı bir bakteridir. Ev içi temaslarda, aşılanmamış ya da doğal geçirilmiş enfeksiyon sonrası bağışıklığı azalmış bireylere %80 oranında bulaşmaktadır. Bakteri sıklıkla solunum yolu sekresyonlarından damlacık yolu ile bulaşmasına karşın enfekte insanların solunum sekresyonlarından direkt temas ile de bulaşabilir. Hastalığın kataral, paroksizmal ve konvelesan fazı vardır. Kataral faz ve paroksizmal fazın erken dönemleri hastalığın en bulaşıcı olduğu dönemlerdir.

Boğmaca mevsimselliği hakkında bilgiler henüz net değildir (18). Bazı raporlarda yaz aylarında sık görüldüğü bildirilse de genelde yılın ilk altı ayında daha sık görüldüğü saptanmıştır. Epidemilerin çoğunun kış ve ilkbahar aylarında görüldüğü gözlenmiştir. Fakat ABD'nin güney eyaletlerinde yaz ortasında, kuzey eyaletlerinde ise Temmuz-Ekim aylarında endemik olduğu dikkat çekicidir.

Boğmaca enfeksiyonunun gerçek insidansının saptanması zordur. Aşılı bireyler, ergen ve erişkinlerde boğmaca enfeksiyonu uzun süreli öksürük, repriz, öksürük sonrası kusma gibi tipik bulgular olmaksızın atipik veya asemptomatik seyredebilmektedir. Uzamış öksürük nedeni ile hekimlere başvuran çocuk ve erişkin hastalar, genellikle sinuzit, astım, pnömoni gibi tanılar almaktadır. Bu hastalara birçok tetkik yapılmakta ancak ayırıcı tanıda boğmaca enfeksiyonu çoğu zaman akla gelmemektedir. Oysa yapılan çalışmalarda, uzamış öksürük yakınması ile başvuran ergen ve erişkinlerin %13-20'sinde boğmaca saptandığı gösterilmiştir (3-5). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, iki haftadan uzun öksüren 0-16 yaş grubundaki olguların %16.9'unda boğmaca saptanmıştır (5). Birçok mikroorganizma (*mycoplasma*, *klamidy*a, *adenovirus*, *respiratuar sinsisyal virus*, *B. broncoseptica* gibi) benzer tabloya yol

açabilir. Bu nedenle, klinik semptomu olan birçok vakanın yanlış tanı alması boğmaca insidansının saptanmasını güçleştirmektedir.

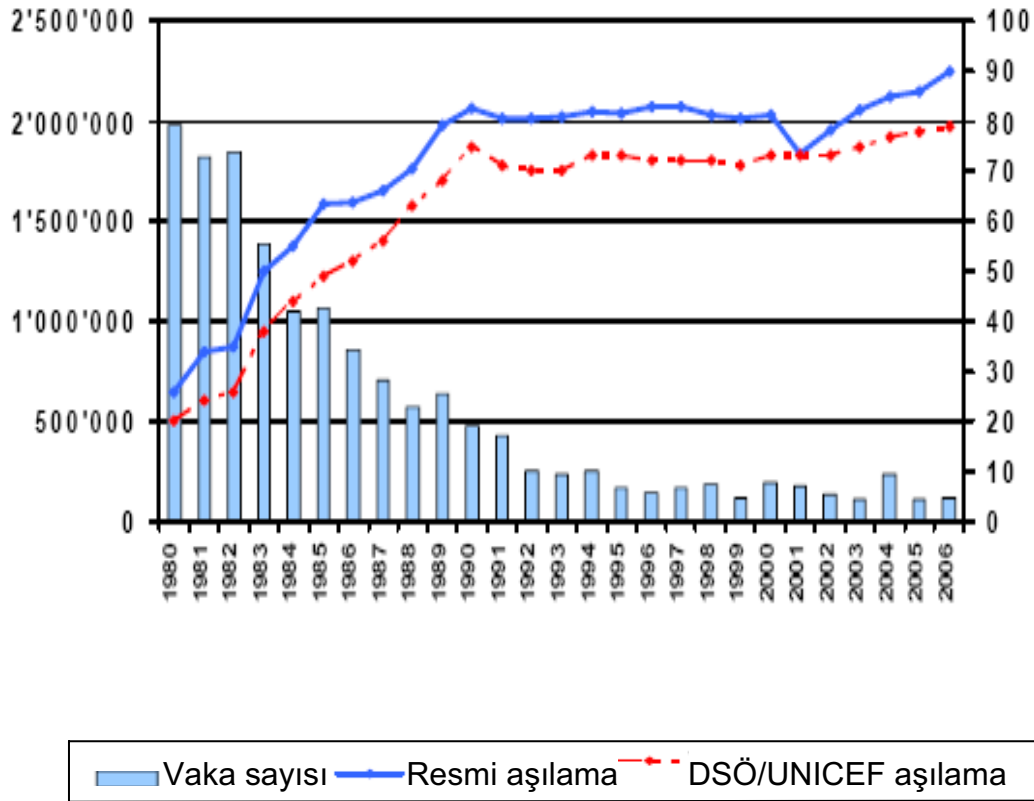
Klinik tanıda olduğu gibi laboratuvar tanı konulmasında da güçlükler vardır. Kültür, altın standart yöntemdir. Ancak enfeksiyonun geç döneminde, aşılı bireylerde ve antibiyotik tedavisi alanlarda yanlış negatif olarak sonuçlanmaktadır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve seroloji kolay ulaşılabilir tanı yöntemleri değildir. Klinik olarak şüphelenilen vakalarda bu nedenle laboratuvar tanı konulmasında sorunlar yaşanmaktadır.

Klinik tanıyı standardize etmek için DSÖ ve CDC tarafından vaka tanımlamaları yapılmıştır (1). Boğmaca salgınları sırasında bu vaka tanımlamaları kullanışlıdır. Ancak bu vaka tanımlamalarına uyulmaması veya farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda farklı vaka tanımlamalarının kullanılması nedeni ile boğmaca insidansının global değerlendirilmesinde sorunlar yaşanmaktadır. Gelişmekte olan Asya, Güney Amerika ve Afrika ülkelerinde boğmaca epidemiyolojik bilgileri sınırlıdır (DSÖ). Ancak asıl boğmaca salgınları bu ülkelerdedir. Ülkelerden boğmaca insidansı bildirimlerinin yapılmaması nedeni ile gerçek insidans saptanamamaktadır. Örneğin Güney Doğu Asya bölgesinde 1990'lı yıllarda azalan insidans, Hindistan'ın bu yıllarda boğmaca bildirimlerini yapmamasına bağlanmıştır (19).

Tam hücreli boğmaca aşısı, 1914 yılında ABD'nde ruhsat almış ve 1948 yılında rutin aşı takvimine girmiştir. Ancak 1950-1970'li yıllarda dünya genelinde aşılama oranları çok düşük (%5 civarında) seyretmiştir. Aşı yapılmasının özendirilmesi ve dünya genelinde %5 olan aşılama oranlarının artırılması amacıyla, DSÖ tarafından 1974 yılında Genişletilmiş Bağışıklama Programı (GBP) başlatılmıştır. 1984 yılında; GBP aşıları (BCG, DBT, kızamık ve oral polio) için standart bir aşılama şeması

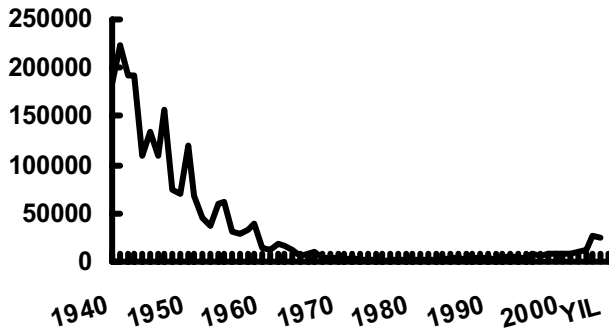
oluşturulmuş ve 1990 yılına kadar, her çocuğun DBT, oral polio, kızamık ve BCG aşıları ile aşılması hedeflenmiştir (20). Ülkemizde de, 1985 yılında DSÖ GBP çerçevesinde hızlandırılmış aşılama (Ulusal Aşı Kampanyası) başlatılmış ve %20-30'larda olan aşılama oranları 2001'de %83'e yükselmiştir.

Rutin aşılama ile boğmaca vakalarında belirgin azalma olmuştur. Boğmaca insidansı, 1980'li yıllarda oldukça yüksek iken GBP uygulaması ile 1990'lı yıllardan itibaren bildirilen vaka sayısında azalma olduğu görülmektedir (Şekil 1). Ancak birçok ülkede aşılama oranları %80'lerin üzerinde olmasına karşın, boğmaca 3-4 yılda bir pik yapmaya devam etmekte ve salgınlar görülmektedir. Yılda 50 milyon enfeksiyona, 300.000 ölüme ve bebeklerde %4 mortaliteye neden olmaktadır (DSÖ 2003). Boğmaca enfeksiyonundan ölüm sayısı, DSÖ verilerine göre 2002 yılında 294.000, 2004 yılında ise 236.844'tür.

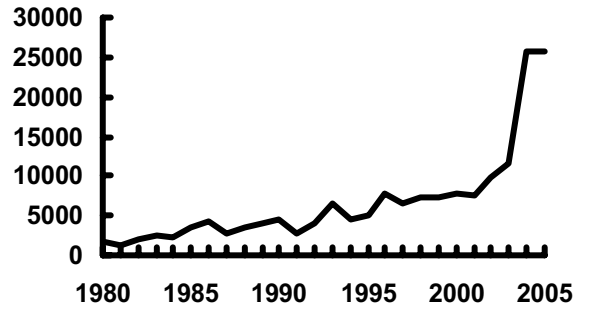


Şekil 1. Global yıllık boğmaca insidansı ve DBT3 aşılama oranları, 1980-2006 ( DSÖ)

Amerika Birleşik Devletleri'nde DBT aşısının 1950 yıllarında uygulanmaya başlaması ile boğmaca insidansında belirgin bir azalma olmuştur (Şekil 2). Bu ülkede 1997-2000 yılları arasında bildirilen yıllık insidans 2.7/100.000'dir (2). Ancak boğmaca insidansında 2000'li yıllardan itibaren belirgin artış olmuştur (Şekil 3). Örneğin, 2004 yılında 25.827, 2005 yılında ise 25.616 boğmaca vakası bildirilmiştir. Bu rakamlar son 40 yılda saptanan en yüksek vaka sayılarıdır. Özellikle ergen ve erişkinlerde boğmaca sıklığının arttığı görülmüştür.



**Şekil 2.** ABD'de boğmaca vaka sayısı (1940-2000) (www.cdc.gov)



**Şekil 3.** ABD'de boğmaca vaka sayısı (1980-2005) (www.cdc.gov)

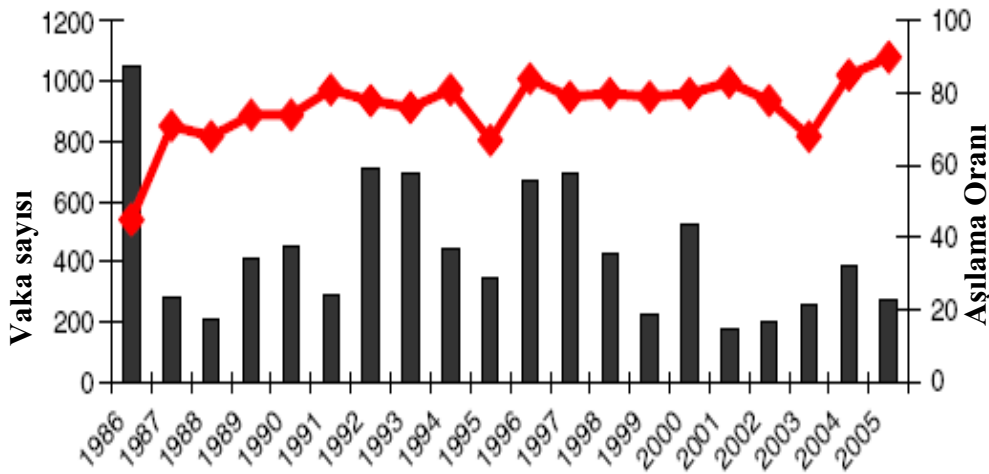
Dünya Sağlık Örgütü, 2000 yılına kadar Avrupa'da boğmaca insidansının 1/100.000'nin altına inmesini önermektedir. Ancak, Tablo 1'de görüldüğü gibi ABD'de dahil birçok gelişmiş ülkede hedeflenen insidansa henüz ulaşamamıştır. En yüksek insidans Avustralya ve İsviçre'de saptanmıştır (21). Avustralya'da boğmaca enfeksiyonu 1993 yılından itibaren endemiktir. Yıllık vaka sayısı 4000 ile 10.000 arasında değişmektedir (22). Hedeflenen insidansa sadece Japonya'da ulaşılabilmektedir.

**Tablo 1.** Gelişmiş ülkelerde boğmaca insidansı (23)

Ülke	İnsidans*
İspanya	2.3
ABD	2.7
İngiltere	4
Fransa	3.4
Avustralya	22-58
İsviçre	180

\*İnsidans 100.000 popülasyonda verilmiştir.

Türkiye’de boğmaca aşısı, 1968 yılında DBT aşısı şeklinde hayatın ilk yılında üç doz (2, 3 ve 4. ayda) ve 16-24 aylık iken rapel doz olacak şekilde uygulanmaya başlamıştır (20). Ülkemizin önceki yıllarda %20-30’larda olan DBT aşılama oranları, GBP uygulaması ve 1985 yılında başlatılan Ulusal Aşı Kampanyası ile 2001 yılına gelindiğinde %80’lere ulaşmıştır. Bildirilen boğmaca vaka sayısı ve insidansında önemli düşüş olmuştur. Sağlık Bakanlığı verilerine göre, 1986 yılında boğmaca vaka sayısı 1048, yıllık insidans 2.03/100.000 iken 2005 yılında vaka sayısının 272’ye ve insidansın 0.38/100.000’e 2007’de vaka sayısının 63’e ve insidansın 0.08/100.000’e düştüğü bildirilmektedir (20) (Tablo 2, Şekil 4).



**Şekil 4.** Türkiye’de 1980-2006 yılları arasında bildirilen boğmaca vakaları ve DBT3 aşılama oranları (DSÖ) (20)

Bu verilerine göre, ülkemizde Doğu Bölgeleri dışında DSÖ'nün hedeflediği insidansa (<1/100.000) ulaşıldığı görülmektedir (20). Ancak, tanıda zorluklar, boğmaca enfeksiyonunun ön tanıda akla gelmemesi, atipik ve ya asemptomatik bireyler ve bildirim yetersizliği nedeni ile gerçek insidansın saptanması güçtür. Ülkemizde yapılan çalışmalar boğmaca insidansının bildirilenden yüksek olduğunu göstermiştir. Üç ilde (Samsun, Antalya ve Diyarbakır) 2085 olguda yapılan bir çalışmada, %15.3 oranında boğmaca ile temas ve %12.5 oranında akut boğmaca enfeksiyonu saptanmıştır (24). Doğurganlık çağındaki kadınların yarısında, ilk doz boğmaca aşısı yapılan kadar bebeği koruyacak antikor titresinin olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda adölesan, erişkinler ve gebe kadınlara aselüler boğmaca aşısı uygulanması önerilmiştir. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalar da, boğmaca insidansının yüksek olduğunu hatta zaman zaman salgınlar yapabildiğini göstermektedir. Çöplü ve ark (25), Kırıkkale ilçesine bağlı bir köyde yaptıkları saha çalışmasında olası bir boğmaca salgınına dokümente etmişlerdir. Kültürle kanıtlanmış boğmaca vakası ile temas eden ve iki haftadan uzun öksürük yakınması olan 60 olgunun 47'sinden kültür ve serolojik inceleme için kan alınmış ve 47 olgunun 27'sinde anti-PT düzeyi, akut enfeksiyon için sınır kabul edilen 100 EU/ml'nin üzerinde bulunmuştur.

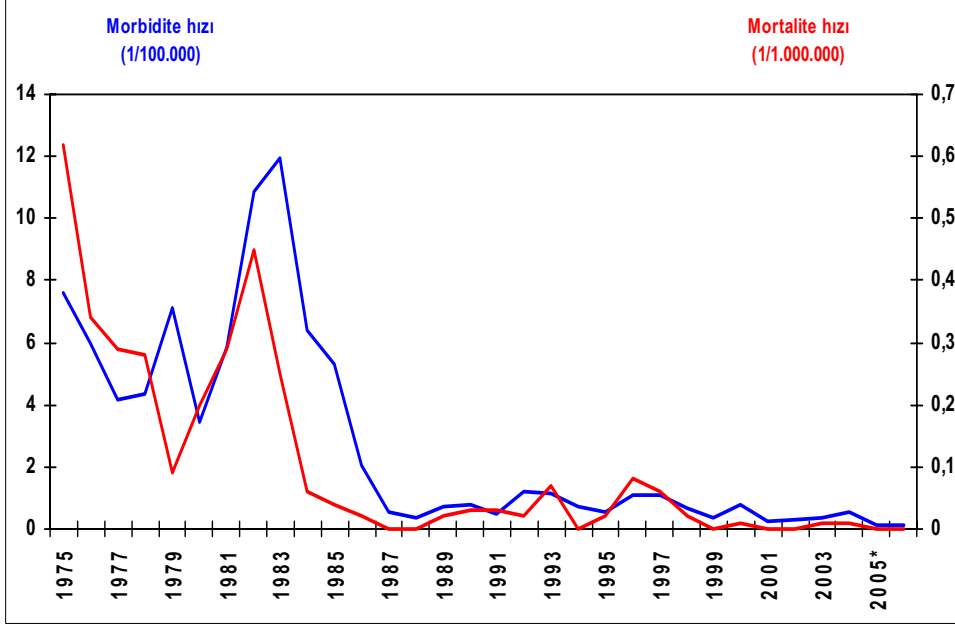
**Tablo 2.** Türkiye’de 1997-2007 yılları arasında bildirilen boğmaca vaka sayısı, insidansı (DSÖ)

Yıl	Vaka	İnsidans*
1997	694	1.09
1998	429	0.66
1999	222	0.34
2000	528	0.79
2001	182	0.27
2002	193	0.28
2003	255	0.37
2004	389	0.55
2005	272	0.37
2006	57	0.008
2007	63	0.008

\*İnsidans 100.000 popülasyonda verilmiştir.

Tablo 2 incelendiğinde, DBT3 aşılama oranının %68 olduğu 2001 yılında 182 boğmaca vakası görülmüş iken, aşılama oranının daha yüksek (%85) olduğu 2004 yılında, 2001 yılının iki katından fazla (389) vaka bildirim yapıldığı görülür. Bu durumda aşılama oranlarının artmasına rağmen siklik paternin görülmeye devam ettiği söylenebilir. Gerçekten, ülkemizde 1975-2006 yılları arasında bildirilen boğmacaya bağlı morbidite ve mortalite oranları incelendiğinde, boğmacanın 3-5 yıl aralıklarla salgınlar yaparak morbidite ve mortaliteye yol açtığı görülmektedir (Şekil 5). 1975-1985 yılları arasında morbidite ve mortalite oldukça yüksektir. 1985 yılında Ulusal Aşılama Kampanyası’nın başlatılması ve daha sonraki yıllarda aşılama oranlarının %80’e ulaşması ile boğmaca morbidite ve mortalitesinde önemli bir düşüş gözlenmiştir. Ancak, yine de boğmaca ülkemizde siklik patern göstererek, 2-5 yılda bir salgınlar yapar. Özellikle, beş yaş altındaki çocuklar olmak üzere tüm yaş gruplarını etkileyebilen bir hastalık olmaya devam etmektedir (20).





**Şekil 5.**Türkiye’de 1975-2006 yılları arasında bildirilen boğmaca morbidite ve mortalite hızları (www.saglık.gov.tr)

Ülkemizde son yıllarda aşılama oranları yükselmesine karşın yine de bazı bölgelerde istenilen düzeye ulaşamamıştır. Doğu ve Güneydoğu Bölgeleri’imizde 2000’li yıllara gelindiğinde bile aşılama oranları %70’in altında oldukça düşüktür (20). Aşılama oranlarının düşük olduğu bu bölgelerimizde boğmaca insidansının daha yüksek olması beklenir. Oysa, Tablo 3 incelendiğinde görüleceği gibi, aşılama oranları daha düşük olan Güneydoğu ve Karadeniz bölgelerimizde boğmaca insidansı, aşılama oranları daha yüksek olan Ege ve İç Anadolu bölgelerine göre daha düşük bildirilmiştir. Bu çelişkili durum, ülkemizde boğmaca tanısı ve insidansı ile ilgili önemli sorunlar olduğunu göstermektedir.

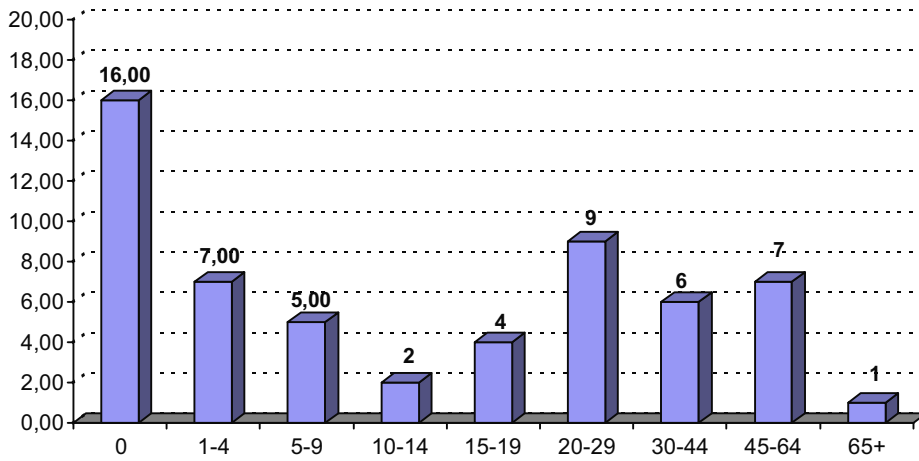
**Tablo 3.** Türkiye’de aşılama oranları ve bölgelere göre boğmaca insidansı (2005)  
(20)

Bölgeler	Aşılama Oranı	Boğmaca vaka sayısı	Nüfus	İnsidans*
Marmara	%93	29	19.348.429	0.15
Ege	%93	42	9.427.675	0.44
Akdeniz	%93	12	9.884.437	0.12
Orta Anadolu	%90	47	12.288.126	0.38
Karadeniz	%87	13	8.123.939	0.16
Doğu Anadolu	%84	114	6.404.473	1.78
Güneydoğu Anadolu	%85	15	7.492.222	0.20
Türkiye (Genel)	%90	272	72.969.301	0.38

\* İnsidans 100.000 popülasyonda verilmiştir.

Boğmaca, bütün yaş gruplarında görülebilen bir enfeksiyon hastalığıdır. Ancak, bebek ve çocuklarda daha ağır seyreder, mortaliteye neden olabilir (26). Aşılama oranlarının yüksek olduğu ABD, Avustralya ve Kanada gibi ülkelerde boğmaca enfeksiyonu, 10 yaş üstü ve beş aydan küçük bebekler olmak üzere iki yaş grubunda problem oluşturmaktadır (27). Aşılama ile kazanılan immünite, aşılamadan yaklaşık 10 yıl sonra azalmaya başlar. Böylece, bebeklik döneminde aşılanmış kişiler ergen ve erişkin dönemine geldiğinde boğmacaya duyarlı olur (28). Bunun sonucunda boğmaca yaş dağılımında ileri yaş gruplarına doğru kayma görülür (21). Gerçekten, son 20 yılda dünya genelinde boğmaca insidansı özellikle ergen ve erişkinlerde belirgin bir artış göstermiştir (6-12). 1970’li yıllarda boğmaca vakalarının sadece %15’i 10 yaş ve üzerinde iken, 1990’lı yıllarda %26.9 ve 2000’li yıllarda %40’ı 10 yaş ve üzerindeki kişilerdir. En büyük artış 10-19 yaş grubundadır (29). Ergen ve erişkinlerdeki artmış insidans, aşılanmamış ya da aşılanması henüz tamamlanmamış bebekler için bu grubun enfeksiyon kaynağı olduğunu göstermektedir.

Ülkemizde boğmaca tüm yaş gruplarını etkilemekle beraber son altı yılda bildirilen boğmaca vakalarının büyük kısmı 5 yaşın altındaki çocuklardır (20) (Şekil 6). Ancak son yıllarda ülkemizde de ergen ve erişkinlerde boğmaca enfeksiyonunda artış olmuştur. Dilli ve ark (20), daha önceki yıllarda boğmaca vakalarının %6.5'i ergen ve erişkin yaş grubunda iken, 2005 yılında bu oranın %16.9'a yükseldiğini bildirmiştir.



**Şekil 6.** Boğmaca vaka bildirimlerinin yaşlara göre dağılımı (2006)  
(www.saglık.gov.tr)

### C. PATOGENEZ

*B. pertussis* damlacık yolu ile bulaş sonrası hastalık oluşturmaktadır. Bakteri solunum yolu mukozasına güçlü tropizm gösterir. Kolonizasyon sonrasında silialı epitel mukoza yüzeyinde bakteri proliferasyonu başlar. Epitelde harabiyet yaparak mukus salgılamasını artırır. Solunum yolu lümeninde enflamasyon başlar. Normal silialı epitel mukoza fonksiyonunda bozulma ve solunum epitelinde harabiyet en önemli primer patolojidir (17). Bakteri, sadece solunum yolu mukozası silialı epiteline yapışır ve hızla çoğalır. Bakteriyemi oluşturmaz. Toksinleri aracılığı ile hastalık oluşturur.

## VİRULANSTAN SORUMLU FAKTÖRLER

### Filamentöz hemaglutinin (FHA)

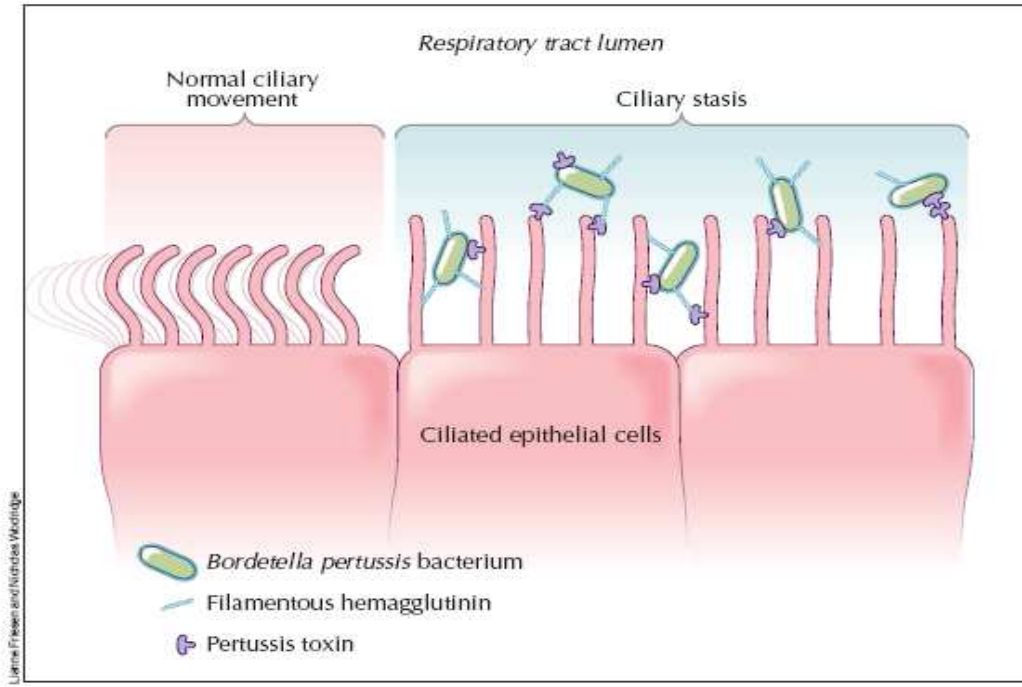
Yüksek oranda immunojeniktir. Hayvan modellerinde *B. pertussis*'in yapışmasını sağlayan en önemli faktör olduğu gösterilmiştir (30). Birçok aselüler boğmaca aşısı bu toksini içermektedir (31).

### Pertaktin (PRN)

Yüzey proteinidir. Koruyucu immuniteye katkıda bulunur (31).

### Pertussis Toksin (PT)

Sadece *B. pertussis* tarafından üretilir. Diğer bordetella türleri *B. bronchoseptica* ve *B. parapertussis* bu toksine ait genleri taşımasına karşın pertussis toksin (PT) üretemez. Major virulans faktörüdür. Pertussis toksin, A ve B subuniti içerir. A subuniti bakterinin biyolojik aktivitesinden sorumlu iken B subuniti ise hücre membranları ile kompleks oluşturur (31). Pertussis toksin, aynı zamanda hemaglutinin aktivitesi de içermektedir. Böylelikle filamentöz hemaglutinin ile birlikte bakterinin silialı epitele yapışmasından ve boğmacanın yol açtığı lenfositozdan sorumludur (Şekil 7). Güçlü adjuvandır. Birçok boğmaca aşısının ana komponentidir (31).



**Şekil 7.** Silialı solunum epiteline bağlanmasında FHA ve PT arasındaki sinerji (32).

### Isıya Duyarlı toksin

Bu toksinin güçlü vasokonstriksiyon yapısı etkisi bulunmaktadır (31). Trakeal toksin ve lipopolisakkarid ile birlikte solunum yolu epitelinin harabiyetinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

### Adenilat Siklaz Toksin

Protein yapıda bir toksindir. Calmodulini aktive ederek intraselüler cAMP'yi artırır. cAMP de artış ile beraber fagositik hücrelerin oksidatif cevabı ve natural killer aktivitesi inhibe olur. Yani boğmaca enfeksiyonu sırasında antiinflamatuvar ve antifagositik faktördür (31).

## Trakeal toksin

Sillialı epitel harabiyetinden sorumludur (31).

## Lipopolisakkarid

Isıya dirençli bordetella lipopolisakkarid egzotoksin, diğer gram (-) bakterilerin ürettiği egzotoksinler ile yapı, kimyasal kompozisyon ve biyolojik aktivite olarak benzerdir (31).

## Aglutinojen

Aglutinojenler yüzey antijenleridir. Bakteriyal hücrelerin antikorlar ile karşılaşmasından sorumludur. Bu güne kadar 14 farklı aglutinojen tanımlanmıştır. AGG1 *B. pertussis* için spesifiktir ve lipopolisakkarid ile ilişkilidir. AGG 14 ise *B. parapertussis* için spesifiktir.

## Diğer membran proteinleri

*B. pertussis*'de dört farklı membran proteini (OMP) tanımlanmıştır. OMP 15, OMP 18, OMP 69, OMP 91. Bu membran proteinlerinin koruyucu antijen olduğu düşünülmektedir.

## **D. KLİNİK**

Boğmaca enfeksiyonunun klinik bulgularını hastanın yaşı, daha önceki aşılama durumu, daha önce geçirilmiş enfeksiyon, pasif kazanılan antikorların varlığı ve antibiyotik tedavisi etkilemektedir (33). Klasik boğmaca enfeksiyonu paroksizmal öksürük, öksürük sonrası kusma, repriz ve 28 günden uzun sürüp 3 aya kadar uzayan öksürük

bulguları ile seyreder (34-35). Boğmaca aşılmasının rutine girmesinden sonra klasik boğmaca vakalarına daha az sıklıkta rastlanmaktadır. Aşılı bireyler repriz olmadan ve kısa süreli öksürük atağı ile seyreden daha hafif boğmaca enfeksiyonu geçirirler. Ergen ve erişkinler, asemptomatik ve atipik boğmaca enfeksiyonu geçirerek bebekler için enfeksiyon kaynağı olmaktadır (34-36).

İnkubasyon periyodu 7-10 gündür. Klasik boğmaca enfeksiyonunun, kataral, paroksizmal ve konvelsan faz olmak üzere 3 fazı bulunmaktadır (31). Klasik boğmacanın süresi 6-10 hafta olmakla beraber, birincil vakalarının yarısından çoğunda hastalık altı haftadan kısa sürer (37).

### **KATARAL FAZ**

Burun akıntısı, gözlerde yaşarma, hafif öksürük gibi rinovirus enfeksiyonuna benzer bulgular ile başlamaktadır. Genelde ateşsiz seyretmektedir (38). Nonspesifik bulgular ile giden bu dönem bir iki haftada sonlanmaktadır. Bu sırada boğmaca tanısı almış bir birey ile temas öyküsü yok ise hastalığın akla getirilmesi mümkün değildir (37). Hastalığının oldukça bulaştırıcı olduğu dönemdir (32). Özellikle spasmodik öksürük ataklarının olduğu ilk iki hafta çok bulaştırıcıdır. Ancak bulaştırıcılık altı haftaya kadar uzayabilir (39). Kataral faz ilerledikçe öksürüğün şiddeti ve sıklığı artmaktadır. Kataral faz 1-2 gün sürebildiği gibi iki haftaya da uzayabilir (37).

### **PAROKSİSMAL FAZ**

Paroksizmal faz ikinci haftada başlayarak genelde 3-6 hafta sürer (32). Hastada tek ekspirasyonda 5-10 kez arda arda tekrarlayan zorlu öksürük atakları görülür. Bu öksürük atağını kuvvetli bir inspiriyum izler. İşte bu sırada boğmaca enfeksiyonu için karakteristik olan repriz (whoop) duyulur (38). Bazı olgularda günde 30'dan çok

öksürük nöbeti gelişebilmektedir. Bu öksürük atakları sonrasında kusma, siyanoz, dilde protrüzyon, boyun venlerinde belirginleşme, gözlerde yaşarma da tabloya eşlik edebilir. Paroksizmal öksürük yapışkan mukus sekresyonu ile ilişkilidir. Ancak pürülan mukus sekresyonu görülmez (31). Geceleri öksürük şiddetlenebilir. Paroksizmal fazda da ateş yoktur ya da hafiftir. Bu öksürük atakları sonrasında hastada bitkinlik ve yorgunluk görülebilir. Öksürük atakları arasında solunum sıkıntısı olmadan normal görülebilirler.

Şiddetli öksürük atakları sırasında gözlerde subkonjuktival kanama, burun kanamaları, subdural hematom, inguinal ya da umbilikal herni ve rektal prolapsus gibi komplikasyonlar görülebilir (37). Kusma sonucu kilo kaybı olabileceği gibi yemek yeme de öksürük ataklarını tetiklediğinden çocuklar yemek yemek istemez (31). Boğmaca enfeksiyonunun en ölümcül komplikasyonları olan bronkopnömoni ve ensefalopati bu dönemde görülür (18).

Paroksizmal faz sırasında yapılan tam kan sayımında lökositoz görülür. Beyaz kan hücre sayısı  $100.000/\text{mm}^3$ 'e kadar yükselebilir. Genellikle lenfositoz (%60-80 lenfosit) görülür. Ancak bebeklerde ve PT'ye karşı kısmi antikor oluşan bireylerde lenfositoz olmaz (18).

### **KONVELASAN FAZ ( NEKAHAT DÖNEMİ)**

Öksürüğün şiddeti ve sıklığının azalması ile nekahat dönemi başlar. Nadiren öksürük atakları olabilir de çoğu kez soğukla indüklenmiştir. Bu dönemde bakteriyemi saptanmaz (37). Nekahat dönemi genellikle 1-2 hafta sürer (27).



## BEBEKLERDE BOĞMACA ENFEKSİYONU

Aşılanmamış ve yeterli maternal antikor geçişinin olmadığı bebeklerde boğmaca hayatı tehdit eden bir enfeksiyon olabilmektedir (40). Bebeklerde de kataral, paroksizmal ve konvelesan faz olmak üzere üç evresi görülebilir. Ancak bebeklerde hastalık daha atipik karakterde seyreder. Altı aydan küçük çocuklarda karakteristik repriz ( whoop) görülmez. Buna karşın bebeklerde apne, kusma ve siyanotik ataklar daha sık görülür (41).

Aşılama oranı yüksek ülkelerde bile bebeklerde boğmaca enfeksiyonu sıklığı artmaktadır (2, 42-43). Altı aydan küçük çocuklarda mortalite, komplikasyon ve hastaneye yatırılma oranı daha yüksektir (44). Amerika Birleşik Devletleri'nde altı aydan küçük bebeklerin %63'ü yatırılarak izlenmiş; %12 oranında pnömoni, %1.4 nöbet, %0.2 ensefalopati saptanmıştır. Altı aydan küçük çocuklarda mortalite %0.8 bildirilmiştir (45).

Almanya'da yapılan multisentrik, prospektif bir çalışmada (46), kültür ile kanıtlanmış boğmaca enfeksiyonu olgularında en sık saptanan komplikasyon %29 oranında pnömoni bulunmuştur. Tüm olgularda bildirilen komplikasyon oranı %5.8 iken 6 aydan küçük çocuklarda komplikasyon oranı %23.8'e yükselmektedir. Hastaneye yatırılan olguların %59'u altı aydan küçük çocuklardır ve %79'u hiç aşılanmamıştır.

Bebekler, yoğun bakım ünitelerine boğmaca komplikasyonu nedeni ile yatırılmaktadır. Fransa'da son çalışmalarda pediatrik yoğun bakım ünitelerinde 2 ay altındaki bebeklerde ölüme yol açan en sık enfeksiyonun boğmaca olduğu bildirilmiştir (47).

# **BÜYÜK ÇOCUK, ERGEN VE ERİŞKİNLERDE BOĞMACA ENFEKSİYONU**

Boğmaca enfeksiyonu bir çocukluk çağı enfeksiyonu olarak bilinmesine karşın erişkinlerde solunum yolu enfeksiyonu yapabilmektedir. Tüm aşıları tam yapılan ya da enfeksiyonu doğal geçirerek belli bir antikor seviyesine sahip olan bireyler de yıllar içinde antikor düzeyi azalarak boğmaca enfeksiyonu geçirebilmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ergen ve erişkinlerde serolojik çalışmalarda boğmaca antikor düzeyi belirgin yüksek saptanmıştır. Bu doğal geçirilen boğmaca enfeksiyonu ile ilişkilidir (2, 6-12). Ergen ve erişkinlerde hastalık atipik seyredebilir. Bu nedenle, çoğunlukla hekimler tarafından ön tanıda akla gelmemektedir (48). Tipik hastalık semptomları gösteren ergen ve erişkinlerde bile atlanmakta, boğmaca genellikle bir çocukluk çağı enfeksiyonu olarak düşünülmektedir (1).

Ergen ve erişkinlerde boğmaca enfeksiyonunu tanımak, yenidoğan ve diğer hassas bireylere bulaşmayı önlemede önemlidir. Ergen ve erişkinler, bebekler için en önemli enfeksiyon kaynağıdır. Avustralya'da yapılan bir çalışmada hastaneye yatırılan 110 bebeğin %60'ında enfeksiyon kaynağı saptanmış, bunların da %60'nın enfeksiyon kaynağı anne ve babalar olduğu gösterilmiştir (49). Anne ve babaya ek olarak ev halkı ve sağlık çalışanları da bebekler için enfeksiyon kaynağı olabilir.

## **E. TANI**

Klinik olarak boğmaca enfeksiyonu tanısını koymak zordur. Hastalığın bireylerde farklı tablolarda ortaya çıkışı, aşılama ile hastalığın bulgularının değişmesi, eşlik edebilecek diğer enfeksiyonlar ve tanıda akla gelmemesi nedeni ile klinik tanı

koymada zorluklar yaşanmaktadır. Bu nedenle tanıda, klinik tanı kriterleri yanında laboratuvar yöntemleri de kullanılmalıdır (1).

Boğmaca için farklı vaka tanımlamalarının klinik çalışmalarda kullanılması hatalara yol açabilmektedir. Bu nedenle, DSÖ 1991 yılında tatmin edici standardize bir yaklaşım olması gerektiği karar vermiştir. Daha sonra Dünya Sağlık Örgütü ve CDC tarafından 1997 ve 2000 yıllarında vaka tanımlamaları yapılmıştır (Tablo 4). Bazı otörler, bu vaka tanımlamalarının da yeterli olmadığını düşünmektedir (50). Özellikle aşılı bireylerde hastalığın atipik seyretmesi nedeni ile boğmaca enfeksiyonunun atlanabileceğini, bu yüzden atipik boğmaca vakaları için kapsamlı sekonder vaka tanımlamalarının yapılması gerektiğini belirtmişlerdir.

Dünya Sağlık Örgütü ve CDC tarafından yapılan bu vaka tanımlamaları dışında birçok vaka tanımlaması bulunmaktadır. Vaka tanımlamaları arasında tutarlılık yoktur. Farklı ülkelerde farklı vaka tanımlamaları kullanılmaktadır. Rutin boğmaca bildirimlerinde, DSÖ ve CDC tarafından yayınlanan standart vaka tanımlamalarına nadiren başvurulmaktadır (1). Bu yüzden ülkeler arası karşılaştırmada ve global değerlendirmede güçlükler ortaya çıkmaktadır.

Boğmaca enfeksiyondan klinik olarak şüphelenilen vakalarda tanıyı doğrulamak için laboratuvar yöntemleri kullanılabilir. Tam kan sayımında paroksizmal fazda lenfositöz görülebilir ancak spesifik değildir. Kültür, serolojik yöntemler ve PCR tanıda kullanılmaktadır. Ancak hastada bu testlerin negatif olması boğmaca enfeksiyonunu dışlamaz (51).

Boğmaca laboratuvar tanısının konmasında örnek toplamada gecikme, örnek alma tekniğinde yetersizlik, transport problemleri, laboratuvarın deneyimsizliği,

kontaminasyon, serolojik yöntem için çift örnek alınması gibi nedenlerle sorunlar oluşmaktadır (1). Bakteri, yaş, enfeksiyonun fazı, antibiyotik uygulaması ve aşılama durumu da laboratuvar tanısını etkilemektedir.

**Tablo 4.** DSÖ (2000) ve CDC (1997) tarafından yapılan boğmaca vaka tanımlamaları

<b>CDC</b>	<p><b>Klinik vaka:</b> Ondört günden uzun süren öksürük yakınmasına aşağıdaki semptomlardan en az birinin eşlik etmesi</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) Paroksizmal öksürük</li><li>2) İspiratuar stridor</li><li>3) Öksürük sonrası kusma</li></ol> <p><b>Kesin vaka:</b> Laboratuvar testleri pozitif saptanan ya da klinik tanımlamaya uyan ve laboratuvar testlerinden biri pozitif vaka ile temas eden olgular</p>
<b>DSÖ</b>	<p><b>Klinik tanımlama:</b> Bir hekim tarafından boğmaca tanısı konulan olgular ya da en az iki hafta süren öksürüğe aşağıdaki semptomlardan en az birinin eşlik etmesi</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) Paroksizmal öksürük</li><li>2) İspiratuar stridor</li><li>3) Öksürük sonrası kusma</li></ol> <p><b>Laboratuvar tanımlama:</b> Kültür ya da PCR ya da seroloji pozitifliği</p> <p><b>Klinik vaka:</b> Klinik tanımlamaya uyan fakat laboratuvar testleri negatif vakalar</p> <p><b>Laboratuvar ile kanıtlanmış vaka:</b> Klinik tanımlamaya uyan ve laboratuvar testlerinden birisi pozitif saptanan vakalar</p>

## KÜLTÜR

Boğmaca enfeksiyonu tanısında altın standart tanı yöntemidir. %95'in üzerinde spesifiktir. Antibiyotik duyarlılık testi yapılmasına da izin verir. Alınan örnekler, özel besiyerine (Regan-Lowe ve ya Bordet-Gengau agarı) ve modifiye Stainer-Scholte sıvı besiyerine ekilir. Kültür için Kalsiyum Alginate ve Dacron sürüntü materyali ile nazofarengeal örneklerin alınması önerilmektedir.

Semptomların başlangıcından 2 haftadan uzun süre geçmesi, antibiyotik kullanımı, aşılama ya da doğal geçirilmiş enfeksiyon varlığı kültürün duyarlılığını azaltır (27). Semptomlar başladıktan 3 hafta sonra alınan kültürün sensitivitesi yalnızca %1-3'tür (52). Bakteriyolojik kültür kesin tanı sağlamasına karşın tek örnekte saptamak genelde mümkün olmamaktadır. Çünkü suboptimal örneklerden *B. pertussis* izole etmek zordur.

Kültür örneklerinin alınması için nasofarengeal aspirat ve nasofarengeal sürüntü olmak üzere iki yöntem bulunmaktadır. Kesin sonuçlar için sürüntü çubuğu solunum yolu silialı epiteli ile temas etmelidir. Silialı epitelden sürüntü alınmaması kültür negatifliğinin en önemli nedenidir. Nasofarengeal aspirat ile daha yüksek kültür pozitifliği elde edilir (53-54). Plak üzerine öksürtüldüğünde üreme şansı daha düşüktür (18). Tüm bu nedenlerle, altın standart olmasına rağmen kültürden boğmaca tanısında çoğu zaman yararlanılamamaktadır. Ülkemizde Yıldırım ve arkadaşları (5), iki haftadan uzun öksürük yakınması olan 148 olgunun 25'inde boğmaca enfeksiyonu saptamışlardır. Bu olguların tanısı; 9'u seroloji, 12'si PCR ve 4'ü hem PCR hem de seroloji ile konulmuştur. Hiçbir olgunun nasofarengeal örneğinde kültürde üreme olmamıştır.

## **POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU (PCR)**

Boğmaca enfeksiyonu tanısında, *B. pertussis* DNA'sının PCR yöntemi ile saptanması kullanılan diğer bir testtir. İki haftadan uzun süren öksürük ataklarına paroksisizm, öksürük sonrası kusma ve reprim (whoop) eşlik ediyorsa boğmaca enfeksiyonu tanısını desteklemek için PCR kullanılmasını önerilmektedir.

Sensitivitesi %73-100 arasında değişmektedir (55-56). PCR için örneklerin semptomlar başladıktan 7-10 gün içinde alınması durumunda spesivitesi yüksek olacaktır. PCR, kültürden daha hızlı sonuç alınması ve örneklerin daha kolay transport edilmesi nedeni ile kullanışlı bir yöntemdir (27). Yapılan bir çalışmada, nasofarengeal örneklerden PCR ve kültür çalışıldığında PCR'da 4 kat fazla pozitiflik saptanmıştır (1). Bakteriyolojik kültür 3-10 gün içinde sonuçlanmasına karşın PCR ile birkaç saat içinde sonuç alınabilir. Ancak PCR'ın ulaşılabilirliği zordur. Laboratuvarda olabilecek kontaminasyon riski nedeni ile yanlış pozitif sonuçlar alınabilir (51). PCR protokolleri ve miyarların laboratuvarlar arasında standardizasyonu ve geçerliliğinin yapılması gerekmektedir. Ayrıca PCR konusunda deneyimli personel ve ilgili laboratuvarın kalite kontrol programına ihtiyaç vardır.

PCR için sürüntü örneklerinin Dacron sürüntü çubukları ile alınması uygundur. Çünkü Kalsiyum Alginat sürüntü çubukları ile PCR sonuçları inhibe olmaktadır.

## **SEROLOJİ**

Boğmaca antijenlerine karşı oluşan spesifik antikorlar serolojik yöntemle saptanabilir. Spesifik ve sensitiftir. Bir ya da birkaç boğmaca antijenine karşı oluşacak tek bir yüksek değerde antikor düzeyi ya da tekrarlanan antikor düzeyinde anlamlı artış tanı

kriteridir (51). Ancak boğmaca enfeksiyonu boğmaca enfeksiyonu tanısı için kesin bir «cut- off» değeri belirlenememiştir.

Boğmaca enfeksiyonundan şüphelenilen vakalarda PT, FHA, PRN, fimbria antijenlerine karşı oluşan IgA ve Ig G titresindeki artış ölçülerek tanı konulabilir. Eğer bir toplumda yaş spesifik kontrol antikor değerleri önceden saptanmışsa, erişkin ve ergende tek serum örneğindeki yüksek titre ile de tanı konulabilir (57-59). Tek serum örneğinde antikor düzeyindeki yükseklik ergen ve erişkinlerde kullanılabilirken çocuklarda yeni aşılardan dolayı sensitivite ve spesifitesi düşüktür. Üç aydan küçük çocuklar ise kültür pozitif olmalarına rağmen ölçülebilir antikor oluşturamazlar (1).

Serolojik testlerden en spesifik olan ELISA yöntemi ile PT karşı oluşan IgA ve IgG ölçümüdür. Anti-PT IgA ve IgG, *B. pertussis* için spesifiktir ve enfeksiyon sonrası antikor seviyesi ortalama 4.5 ayda azalmaktadır. Enfeksiyon sonrası birinci yılda %82 vakada «cut -off» değerinin altına inmektedir (60). Akut ve konvelesan fazda anlamlı titre artışı ( $\geq 4$  kat) saptanması tanı koydurucudur (1).

Seroprevalans çalışmalarında sıklıkla tek örnekte serolojik çalışma yapılmıştır. Birçok çalışmada anti-PT düzeyinin  $\geq 100$  EU/ml saptanması pozitif olarak kabul edilmiştir (5, 24, 61-62). Hollanda'da yapılan bir çalışmada, tek serum örneğinde anti-PT IgG  $\geq 100$  Dutchunits/ml saptanmasının yeni bir enfeksiyon için «cut-off» değeri alınmış ve akut ve konvelesan fazda 4 kat titre artışı ile de tanı konulabileceği belirtilmiştir (63). Bir başka çalışmada, tek serum örneğinde, anti-PT IgG düzeyini 125 ESEN U/ml üzerine olmasını son dört hafta ile bir yıl arasında geçirilmiş boğmaca enfeksiyonu tanısı için «cutt off» kabul edilmiştir (64), Ancak bu çalışmalar ile kesin bir «cutt off» belirlenememiştir. Bu nedenle, bazı çalışmalarda kalitatif olarak pozitif ve negatif değerlendirilmesi kullanılmıştır (9-11, 65).

Tanıda direkt floresan antikor (DFA) yöntemi de kullanılmaktadır. Direkt floresan antikor testi ile tanı konulması hızlıdır. Antibiyotik kullanımına bağlı kültür negatif olduğunda ve diğer laboratuvar testlerine ulaşılamadığında yararlanılabilir. Sensitif ve spesifik değildir. Nasofarengeal flora ile çapraz reaksiyon olabilir (66).

## **F. AYIRICI TANI**

Birçok olguda uzamış öksürük ataklarında boğmaca enfeksiyonu yanı sıra *influenza*, *M. pneumoniae*, *parainfluenza*, *RSV* ve *adenovirus* enfeksiyonları ayırıcı tanıda düşünülmelidir (67). Yine uzamış öksürük ile başvuran hastalarda, özellikle tüberkuloz enfeksiyonunda hiler lenfadenomegali de uzamış öksürük nedeni olabileceği akılda tutulmalıdır. Bordetella ailesinden *B. parapertussis* de daha hafif seyretmekle beraber ayırıcı tanıda düşünülmelidir (1).

## **G. KOMPLİKASYONLAR**

Klasik boğmacaya bağlı komplikasyonlar pnömoni, orta kulak iltihabı, ensefalopati ve nöbettir. Pnömoni, boğmaca enfeksiyonuna bağlı olabileceği gibi sekonder enfeksiyona bağlı diğer patojenlerle de oluşabilir. Nöbet ve ensefalopati ise ağır paroksizmal ataklara bağlı serebral hipoksemi sonucu oluşur. Paroksizmal öksürük ataklarına sekonder alvollerde yırtılma sonucu amfizem de görülebilir. Diğer komplikasyonlar ise subaraknoid ve intraventriküler kanama, subdural ve spinal epidural hematoma, burun kanaması, subkonjktival kanama, umbilikal ve inguinal herni, rektal prolapsus, apne ve kot kırıklarındır.



## H. TEDAVİ

Altı aydan küçük çocuklar, boğmaca enfeksiyonu sırasında hastaneye yatırılmalıdır. Apne, hipoksi, beslenme problemleri gibi komplikasyonlar için hastanede destek tedavi verilmelidir. Özellikle bebeklerin tedavisinde O<sub>2</sub> uygulaması, mekanik ventilasyon, idame sıvı verilmesi, beslenmenin idamesi ve sekonder bakteriyel enfeksiyonların ve komplikasyonların tedavisi gereklidir (51).

Antibiyotik tedavisi kataral faz da ya da paroksizmal fazın başında uygulandığında klinik seyri değiştirirken geç dönemde başladığında hastalığın seyrini ve süresini etkilemez (51). Antibiyotik tedavisi ile solunum yolu epitelindeki bakterilerin birkaç gün içinde eliminasyonu sağlanır. Böylece hastalığın başka kişilere bulaşması önlenir (27). Hiperimmün pertussis globulin, etkinliğini destekleyen veriler bulunmamaktadır.

*B. pertussis* için antibiyotik duyarlılık testi nadiren yapılır. Diğer bakterilerin aksine antibiyotik sensitivite testleri standardize edilmemiştir. Eritromisine dirençli birkaç vaka 1994 yılında tanımlansa da direnç yayılmamıştır (68). Bu nedenle, *B. pertussis* için antibiyotik duyarlılık testlerine gerek yoktur (69).

Boğmaca enfeksiyonu tedavisinde geçmişte ilk seçenek eritromisin iken son yıllarda azitromisin ve klaritromisin de önerilmektedir (70). Bir aylıktan küçük çocuklarda azitromisin, bir aydan büyük çocuklarda eritromisin, klaritromisin ve azitromisin tedavisinin kullanımını önerilir. Makrolidlerin tolere edilemediği hastalarda ise (2 aydan büyük çocuklarda) TMP-SMX kullanılabilir (27). Boğmaca enfeksiyonunda, antibiyotiklerin kullanım dozu, doz sayısı ve tedavi süresi Tablo 5'de verilmiştir. Azitromisin ve klaritromisin gastrik asitten daha az etkilenmeleri, yüksek doku konsantrasyonuna ulaşmaları ve günde tek doz ya da iki doz kullanılmaları

eritromisine üstün kılmaktadır. Siprofloksasin ya da moksifloksasin de erişkin boğmaca enfeksiyonunda makrolid grubu antibiyotiklere alternatif olabilir (71). Fakat bununla ilgili yeterli klinik çalışma henüz yoktur.

Boğmacalı hasta ile temas eden kişilere eritromisin tedavisi önerilir. Profilaksi amacı ile eritromisin 14 gün kullanılmalıdır. Kanada'da, boğmaca enfeksiyonu ile enfekte olmuş birey ile temas halindeki ev halkına azitromisin, klaritromisin ya da eritromisin ile profilaksi önerilmektedir (72). İngiltere ise profilaktik eritromisin kullanımını, boğmaca enfeksiyonu ile temas etmiş yüksek riskli bebekler için önermektedir. Özetle, aşılama oranı yüksek bölgelerde, aşılanmamış ya da aşılanması tamamlanmamış bebeklere ve bu gruba temas edecek erişkinlere kemoprofilaksi verilmesini önerilmektedir (73). Profilaksi süresi ve dozu boğmaca tedavisindeki gibidir (60). Enfeksiyonun başlangıcı indeks vakada 21 günden fazla ise kemoprofilaksi önerilmemektedir (74).

**Tablo 5.** Boğmaca enfeksiyonunda antibiyotik tedavisi (70)

	Eritromisin	Azitromisin	Klaritromisin	TMP-SMX
Doz	40-50 mg/kg/gün Max 2 gr/gün	10-12 mg/ kg/gün 1.gün 10 mg/kg/gün 2-5. gün 5 mg/kg/gün Max 500 mg/gün	15-20mg/kg/gün Max 1gr/gün	8 mg/kg/gün (TMP) 40 mg/ kg/gün (SMX) Max 1gr/gün
Doz sayısı	4 doz	Tek doz	2 doz	2 doz
Süre	14 gün	5 gün	7 gün	14 gün

Boğmacalı birey ile temas eden 7 yaşından küçük çocuklara, 4 dozdan az boğmaca aşısı uygulanmış ise aşı şemasını tamamlamak için ek doz aşı uygulanmalıdır. Yedi

yaştan küçük çocuklara, üçüncü doz boğmaca aşısı altı aydan daha uzun süre önce yapılmışsa ya da dördüncü doz üç yıl öncesinde yapılmışsa rapel aşılama önerilir (75). Steroid, bronkodilatatör ve IVIG kullanımının rutin tedavide yeri yoktur. Kontrollü klinik çalışmalar ile etkinliği gösterilememiştir (51).

## **I. KORUNMA**

### **BAĞIŞIKLAMA**

1940'lı yıllarda boğmaca aşısının dünyada uygulanmaya başlaması ile boğmaca enfeksiyonundan ölümler belirgin olarak azalmıştır. Tam hücreli ve aselüler olmak üzere iki aşı bulunmaktadır. Tam hücreli boğmaca aşısı *B. pertussis* mikroorganizmasının ölü suspansiyonunu içerir iken aselüler boğmaca aşıları pertussis toksin, FHA, pertaktin, fimbria 2 ve fimbria 3 olmak üzere 5 spesifik boğmaca antijenini içermektedir. Aselüler boğmaca aşısı ile tam hücreli aşının aynı oranda koruyuculuk sağladığı ifade edilmektedir (76).

### **TAM HÜCRELİ BOĞMACA AŞISI**

İlk defa 1914 yılına ABD'de ruhsat almış, DBT şeklinde 1948 yılında ABD'de uygulanmaya başlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü aşılama programına ise 1974 yılında eklenmiştir. Tam hücreli boğmaca aşısı, *B. pertussis* bakterisinin ölü suspansiyonunu içerir. İmmun cevabın güçlendirilmesi için aliminyum hidroksit kullanılmıştır. Yapılan aşı etkinlik çalışmalarında, DBT'nin aselüler boğmaca aşısı kadar anti-PT düzeyi oluşturduğu saptanmıştır (16).

Tam hücreli boğmaca aşısının ateş, hiperiritabilite, baş ağrısı, bulantı, ağrı, eritem ve uygulama yerinde şişlik gibi yan etkileri bulunmaktadır. Ateş genelde aşı

uygulamasından sonraki ilk 48 saatte görülür. Anaflaksi, uzun süren ve durdurulamayan ağlama atakları, febril konvülsiyon gibi ciddi sistemik yan etkiler nadiren de olsa görülebilmektedir. Bu yan etkiler, 1970'li yıllarda aşılamanın reddedilmesine ve bunun sonucunda Japonya, İngiltere ve İsveç'te boğmaca salgınlarına neden olmuştur (18).

Bu yan etkiler nedeni ile 1970'li yıllarda daha az yan etkileri olan aselüler boğmaca aşısı üretilmiş ve aselüler boğmaca aşısı içeren difteri, tetanoz, aselüler boğmaca (DTaB) aşısı kullanıma girmiştir. Gelişmiş ülkelerde, örneğin ABD ve Kanada'da DBT aşısı artık piyasada bulunmamaktadır. Birçok Avrupa ülkesinde de kullanımı terk edilmiştir.

## **ASELÜLER BOĞMACA AŞISI**

Tam hücreli boğmaca aşısı; yüksek oranda lokal reaksiyonlar, ateş ve sistemik reaksiyonlara neden olduğu için daha az yan etkileri olan aselüler boğmaca aşısı geliştirilmiştir. Aselüler boğmaca aşısı, PT, FHA, pertaktin, fimbria 2 ve fimbria 3 olmak üzere 5 spesifik boğmaca antijeninden birkaçını ya da hepsini içerebilir.

Tam hücreli aşıda bulunan endotoksini içermediğinden ateş gibi yan etkiler daha az görülür. Hollanda'da DBT 15.069 bebeğe ve DTaB 13.727 bebeğe uygulanmış; ilk doz uygulandıktan sonra bir saatten fazla ağlama DBT uygulananlarda %10.9, DTaB uygulananlarda %4.2 saptanırken, dördüncü doz aşından sonra >39.5 C° ateş yüksekliği DBT uygulananlarda %8.7, DTaB uygulananlarda %1.9 saptanmıştır (77). Boğmaca aşısının en korkulan komplikasyonlarından olan febril konvülsiyon oranı, DBT uygulananlarda %0.056 ve DTaB uygulananlarda %0.020 saptanmıştır.

Solukluk, kollaps ve jerkler gibi diğer aşı yan etkileri de anlamlı olarak DTaB uygulanalarda daha düşük saptanmıştır.

Difteri, tetanoz, aselüler boğmaca aşısı, ilk kez Sato ve arkadaşları tarafından Japonya'da geliştirilmiş ve 1981 yılında iki yaştan büyük çocuklar için ruhsat almıştır (16). Daha sonra 1990'lı yıllarda ise bebeklerde uygulama başlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1991 yılından itibaren rapel aşılama lisans almıştır. 1996 yılından itibaren, ABD'de 2, 4, 6, 18. ay ve 4-6 yaşta toplam beş doz uygulanmaya başlamıştır. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), DTaB aşısı ile rutin 5 doz aşılama önermektedir. Birçok Avrupa ülkesinde DTaB aşısı primer bağışıklamada kullanılmaktadır. Dünyanın çeşitli ülkelerinde boğmaca aşı uygulamaları Tablo 6'te özetlenmiştir.

Ülkemizde boğmaca aşılması 2007 yılına kadar tam hücre boğmaca aşısı (DBT) ile sürdürülürken, 2007 yılından itibaren DTaB aşısı başlatılmıştır. Aşılama, 2, 4, 6 ve 16-18. aylarda dört doz şeklinde uygulanmaktadır. Birçok Avrupa ülkesi aşı takviminde 4-6 yaşta yer alan rapel aşılama henüz Sağlık Bakanlığı aşı takvimine girmemiştir (Tablo 6).

## **ERGEN/ERİŞKİN TİP ASELÜLER BOĞMACA AŞISI**

Dünyada ilk kez 2005 yılında ABD'de ergen/erişkin tipi aselüler boğmaca aşısı (dTab) 11-18 yaş için lisans almış ve kullanıma girmiştir (78). Erişkin tip aselüler difteri-tetanoz-boğmaca aşısı, bebekler için kullanılan aselüller boğmaca aşısının  $\frac{1}{3}$  ya da  $\frac{1}{4}$ 'ü oranında PT içerir. Erişkin tip aselüler difteri-tetanoz-boğmaca aşısı etkinliği, bebeklerde kullanılan aselüler boğmaca aşısı etkinliği (%85 koruyucu) ile benzerdir (51). Ergen ve erişkinler, kendileri enfekte olduğu gibi aşılama yapılmamış ya da

henüz tamamlanmamış bebekler için de enfeksiyon kaynağı oluşturmaktadır. Ergen ve erişkin aşılması ile bu enfeksiyon kaynağının azaltılması hedeflenmektedir. Mevcut aşılama şemaları ile hayat boyu boğmaca enfeksiyonu için koruyuculuk sağlanamamaktadır. Bu amaçla erişkinlerin dT yerine her on yılda bir dTab ile aşılması önerilmektedir (79).

Günümüzde ABD'de iki ruhsatlı dTab aşısı, Adacell (Sanofi Pasteur, Kanada) 11-64 yaş grubunda ve Boostrix (GlaxoSmithKline Biologicals, Belgium) 10-18 yaş grubunda kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada yanında Avustralya, Fransa, Almanya ve İsviçre gibi gelişmiş ülkelerde dTab aşılması başlatılmıştır. Avustralya, Kanada, Fransa ve Almanya, 11-18 yaş ergen yaş grubuna rapel dTab uygulamaktadır. Erişkin tip aselüler aşılarından Adacel, ülkemizde 1 Mart 2009 tarihinde ruhsat alarak kullanıma girmiştir.

### **DOĞAL BAĞIŞIKLIK VE AŞI İLE KAZANILAN BAĞIŞIKLIK KARŞILAŞTIRMASI**

Boğmaca enfeksiyonundan korunmada hem hücresel hem de hümoral immun sistem beraber çalışmaktadır. Doğal geçirilen enfeksiyon sonrasında kazanılan koruyucu bağışıklık 7-20 yıl, aşılama sonrasında kazanılan koruyucu bağışıklık ortalama 4-12 yıl devam etmektedir (81). Yapılan farklı çalışmalarda boğmaca aşısının koruyuculuğunun ilk üç yıl en fazla olduğu, üç yıldan sonra azalmaya başladığı, 7-12 yıl içinde çok azaldığı hatta kaybolduğu bildirilmektedir (6, 13-15). Başka bir çalışmada ise aşının koruyuculuğunun en az 5-6 yıl olduğu belirtilmektedir (81). Ancak Avrupa'da altı merkezin katıldığı seroprevalans çalışmasında, primer aşılardan (üç doz) 4-6 hafta sonra, yüksek antikor düzeyi (>125 ESEUnits/ml) oldukça düşük bulunmuştur (64). Aselüler boğmaca aşısı ve DBT aşıları ile yüksek antikor düzeyi oranı %0.9 ile %26.1 arasında değişmektedir. Üç doz aşılananlarda

12-18 ay sonra yüksek antikor düzeyi %2'nin altındadır. 4-5 yaşta rapel olmak üzere dört doz DTaB yapılanların 4-6 hafta sonra antikor düzeyine bakıldığında, yüksek antikor düzeyi oranı %4 ile %30 arasında değiştiği saptanmıştır. Böylece aşılama sonrası, enfeksiyon kadar yüksek antikor düzeyinin çocukların çok az bir kısmında olduğu gösterilmiştir.

**Tablo 6.** Dünyanın çeşitli ülkelerinden boğmaca aşısı uygulamaları (16)

Ülke	Primer Aşılama	Rapel Aşılama	Ergen Aşılama Önerisi
EPI programı*	6, 10 ve 14 hafta DBT	18 ay-4 yaş arası DBT	
Kanada	2, 4, 6 ay: DTaB-IPV-Hib	18 ay: DTaB-IPV-Hib 4-6 yaş: DTaB-IPV	14-16 yaş: dTab
ABD	2, 4, 6 ay: DTaB	15-18 ay: DTaB ya da DTaB-Hib 4-6yaş: DTaB	11 yaş: dTab
Meksika	2, 4, 6 ay: DBT-Hib-HB	2 ve 4 yaş: DBT	
AVRUPA			
Avusturya	3, 5, 7 ay: DTaB-IPV-HB-Hib	16 ay: DTaB-IPV-Hib-HB 7 yaş: dT-IPV	13-16 yaş: dTab
Belçika	2, 3, 4 ay: DTaB-Hib-IPV-HB	13-18 ay: DTaB-Hib-IPV-HB	14-16 yaş: dTab
Çekoslovakya	9 hafta, 3 ve 4 ay: DBT/Hib	18-20 ay ve 5 yaş: DBT	
Danimarka	3, 5, 12 ay: DTaB-Hib-IPV	5 yaş: DTaB-IPV	
Finlandiya	3, 5, 12 ay: DTaB-HB-IPV	6 yaş: DTaB-IPV	14-15 yaş: dTab

\*: Global (Afrika, Ortadoğu ve Asya'daki birçok ülke)

DBT: Tam hücreli difteri, tetanoz, boğmaca aşısı

IPV: İnaktif poliovirus aşısı

DTaB: Aselüler difteri, tetanoz, boğmaca aşısı

Hib: H.influenza Tip B aşısı

dTab: Erişkin tip difteri, aselüler boğmaca, tetanoz aşısı

HB: Hepatit B aşısı

**Tablo 6.** Dünyanın çeşitli ülkelerinden boğmaca aşısı uygulamaları (Devam) (16)

Ülke	Primer Aşılama	Rapel Aşılama	Ergen Aşılama Önerisi
Fransa	2, 3, 4 ay: DTaB-IPV- Hib ya da DTaB-IPV- Hib-HB	16-18 ay: DTaB-IPV-Hib ya da DTaB-IPV-Hib-HB	11-13 yaş: dTab –IPV
Almanya	2, 3, 4 ay: DTaB-IPV- Hib-HB	11-14 ay: DTaB-IPV-Hib- HB 5-6 yaş:DTaB	9-17 yaş: dTab
Yunanistan	2, 4, 6 ay: DTaB-IPV- Hib-HB	18 ay ve 4-6 yaş: DTaB	
Macaristan	3, 4, 5 ay: DBT	3 yaş ve 6 yaş: DBT	
İzlanda	3, 5, 12 ay: DTaB-IPV- Hib	4-5 yaş: DTaB-IPV	
İtalya	3, 5, 11 ay: DTaB-IPV- Hib-HB	5-6 yaş: DTaB	11-12 yaş ya da 14-15 yaş: dTab
Lüksemburg	2 ve 3 ay: DTaB-IPV- Hib-HB 4.ay: DTaB-IPV-Hib	11-12 ay: DTaB-IPV-Hib- HB ve 5 yaş: DTaB	12-15 yaş: dTab
Hollanda	2, 4, 6 ay: DTaB-IPV- Hib	11 ay: DTaB-IPV-Hib 4 yaş: DTaB-IPV	
İsrail	2, 4, 6 ay: DTaB-IPV- Hib	12 ay: DTaB-IPV-Hib 7 yaş: DTaB-IPV	
Norveç	3, 5, 11-12 ay: DTaB- IPV-Hib	6-8 yaş: DTaB-IPV	



**Tablo 6.** Dünyanın çeşitli ülkelerinden boğmaca aşı uygulamaları (Devam) (16)

Ülke	Primer Aşılama	Rapel Aşılama	Ergen Aşılama Önerisi
Norveç	3, 5, 11-12 ay: DTaB-IPV-Hib	6- 8 yaş: DTab-IPV	
Polonya	2, 3-4, 5 ay: DBT	16-18 ay:DBT 6 yaş: DTab	
Portekiz	2, 4, 6 ay: DTab- IPV-Hib-HB	18 ay: DTab-Hib 5-6 yaş: DTab-IPV	
Rusya	3, 4.5, 6 ay: DTab ya da DTab-IPV	18 ay: DTab ya da DTaB-IPV	
Slovakya	2, 4, 10 ay: DBT- IPV-Hib	24 ay: DBT ve 5 yaş: DBT	
İspanya	2, 4, 6 ay: DTab- IPV-Hib-HB	15-18 ay: DTab-IPV-Hib- HB	13 yaş ve 10 yıl ara ile dTab
İsveç	3, 4, 12 ay: DBT- IPV-Hib		10 yaş: dTab
İsviçre	2, 4, 6 ay: DTab- IPV-Hib-HB	15-24 ay: DTab-IPV-Hib- HB 4-7 yaş: DTab-IPV	
İngiltere	2, 3, 4 ay: DTab- IPV-Hib	3-5 yaş: DTab-IPV	
İrlanda	2, 4, 6 ay: DTab- IPV-Hib	4-5 yaş: DTab-IPV	
Türkiye	2, 4, 6 ay: DTab- IPV-Hib	18. ay: DTab-IPV-Hib	

**Tablo 6.** Dünyanın çeşitli ülkelerinden boğmaca aşısı uygulamaları (Devam) (16)

Ülke	Primer Aşılama	Rapel Aşılama	Ergen Aşılama Önerisi
<b>ORTA VE GÜNEY AMERİKA</b>			
Arjantin	2, 4, 6 ay: DBT-Hib	18 ay: DBT-Hib 6 yaş: DBT	
Brezilya	2, 4, 6 ay: DBT-Hib	15 ay ve 4-6 yaş: DBT	
El Salvador	2, 3, 6 ay: DBT- hib- HB	15 ay ve 4 yaş: DBT	
Peru	2, 4 ay: DBT-Hib- HB ve 3. ay: DBT		
Uruguay	2,4 ,6 ay: DBT-Hib- HB	12 ay: DBT-Hib-HB 5 yaş: DBT	

## **KORUNMA STRATEJİLERİ**

Global Pertussis İnitiation (GPI) toplantısı 2005 yılında düzenlenmiş ve boğmaca enfeksiyonundan korunmada aşağıdaki stratejiler belirlenmiştir (82-83). 2007 yılında yapılan toplantı ile bu stratejiler gözden geçirilmiştir (84).

1. Aşısı takvimlerinin yeniden düzenlenerek güçlendirilmesi
2. Okul çocuklarına( 4-6 yaş) rapel aşısı uygulaması
3. Ergenlere rapel aşısı uygulaması
4. Erişkinlerin aşılması
5. Bir kısım sağlık personelinin aşılması
6. Doğum sonrası annelerin aşılması ya da ailelerin aşılması
7. Çocuk bakımı ile uğraşan kişilerin aşılması

Bebek ve çocuklarda boğmacaya bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmak için aşılama oranının yükseltilmesi gerektiği belirtilmiştir (83). Ancak surveyansta güçlendirme, hastalığın akla gelmesi ve tanı konulmasında gelişmeler, gerçek insidansı belirleyerek aşılama etkinliğini ortaya koyacaktır. Çocukların aşılama ile kazandıkları bağışıklığın yıllar içinde azalması nedeni ile okul öncesi 4-6 yaş grubuna rapel aşılama yapılması da korunma stratejilerindedir. Özellikle okul öncesi aşılama, çocukların okul öncesi yeterli bağışıklığı kazanarak okula başlamalarından emin olmak için iyi bir fırsattır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1997 yılında okul öncesi rapel aşılama ile 1997-2000 yılları arasında okul öncesi dönemde boğmaca azalmıştır (2).

Ergenler ve erişkinlerde saptanan yüksek seropozitivite doğal enfeksiyona bağlanmıştır. Ergen dönemde rapel doz yapılması, birçok Avrupa ülkesinin mevcut aşı takvimine eklenmiştir (Tablo 6). Böylelikle, ergen ve erişkinlerde morbiditenin azaltılması, toplumsal bağışıklama sağlanması ve aşılanmamış ya da aşılanması tamamlanmamış bebeklere bulaşmanın azaltılması hedeflenmiştir. Her on yılda bir uygulanması önerilen difteri-tetanoz (dT) aşı rapeli yerine dTab yapılması önerilmektedir.

Aile üyelerinin ve yeni annelerin aşılanması hakkında 2 strateji belirlenmiştir. Bu stratejiler, annelerin prenatal 3. trimesterde dTab şeklinde aşılanması ya da annenin, aile üyelerinin ve bebekle temas edecek kişilerin doğum sonrası ilk bir ayda aşılanması şeklindedir. Prenatal aşılama ile plasenta aracılığı ile antikorların transferi gerçekleşebilir. Prenatal aşılama ile bebeğe antikor geçtiği gösterilmiştir. Ancak bebeğe geçen antikor düzeyi ile ilgili çalışmalara gereksinim vardır. Gebelik döneminde aşının güvenilirliği hakkında sorular olmakla birlikte, ACIP hamileliğin

dTab için kontendikasyon olmadığını bildirmiştir (85). Aile üyelerinin ve annenin doğum sonrası aşılması, ulusal aşılardan ziyade hedef kitleyi aşılama kolaylığı sağlamaktadır. Ergen ve erişkinlerin rutin aşılama olmadığı durumlarda, yenidoğan ile temas edecek ev halkının aşılması önerilmektedir (83-84).

Boğmaca enfeksiyonuna yakalanma riskinin yüksek olduğu sağlık çalışanlarının aşılması, aşılammış ya da aşılması henüz tamamlanmamış bebek ve erişkinlere bulaştırıcılığı azaltılabilir. Özellikle pediatri servisinde ve acil serviste çalışan sağlık personeli aşılama hedef kitledir. Almanya'da ilk kez 2001 yılında, pediatri ve enfeksiyon hastalıkları bölümündeki sağlık personeline aşılama başlanmıştır (83). Almanya'da 2003 yılında pediatride çalışan sağlık personelinin, hamile kadınların, kadın doğum servisinde çalışan sağlık personelinin ve bakıcıların aselüler boğmaca aşısı ile bir kez aşılmaları önerilmiştir (86).

Ergen ve erişkinlerde, boğmacaya bağlı morbiditenin ve toplumsal maliyetin artışı bildirilmektedir. Özellikle bu kişiler, sağlık çalışanı ise hastalara bulaşarak ciddi sağlık ve ekonomik sorunlara yol açacaktır (87). Ergen ve erişkin aşılmasının maliyeti ile ilgili yeterli veri yoktur. Ancak yenidoğan ile temas edecek anne, baba ve ev halkının aşılması maliyet açısından daha uygun olacağı belirtilmektedir (84). Maliyet hesaplarının yetersizliği, hafif geçirilen boğmaca vakaları, aşının toplumsal bağışıklama (herd immunite) etkinliğinin ve uzun dönem koruyuculuğunun bilinmemesi, aşının ergen ve erişkinlere rutin uygulanımını kısıtlamaktadır.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### ÇALIŞMA GRUBU

Bu seroepidemiolojik çalışma, 1 Mart 2007-30 Mart 2007 tarihleri arasında İzmir ili ve ilçelerinde yapıldı. Çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik kurul izni ve İzmir İl Sağlık Müdürlüğü'nden onay alındı.

Çalışmaya alınacak en az örnek büyüklüğü aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$n = \frac{N \times t^2 \times p \times q}{S^2 \times (N-1) + t^2 \times p \times q}$$

n= Örnekte en az bulunması gereken kişi sayısı

p= Hastalığın görünüş sıklığı

q= Olayın görülmeyiş sıklığı

N= Toplumdaki kişi sayısı

t= Saptanan yanılma düzeyinde t tablosunda bulunan teorik değer (1,96)

S= Oranın standart sapması

2000 yılı genel nüfus sayımına göre İzmir ili nüfusunun 3.370.866 olduğu ve ülkemizde boğmaca insidansının yaklaşık %12.5 olduğu bilgisine (24) dayanılarak, bu çalışmaya alınacak örnek büyüklüğü en az 168 olarak hesaplandı.

$$n = \frac{3370866 \times (1.96)^2 \times 0.125 \times 0.875}{(0.05)^2 \times (3370865) + (1.96)^2 \times (0.125) \times (0.875)} = 168$$

Çalışma, İzmir’de Bergama, Bornova, Çiğli, Kemalpaşa, Kınık, Ödemiş ve Torbalı ilçelerinde yapıldı. İzmir ili’nin 2000 Genel Nüfus sayımına göre nüfusu 3.370.866; kent nüfusu 2.732.669 ve kırsal nüfusu 638.197 idi. Buna göre her ilçede kent ve kırsaldan alınacak örneklem sayısı, birimin nüfusu göz önüne alınarak belirlendi. Tablo 7’de çalışmaya alınan birimlerin kent, kırsal nüfus dağılımı ve alınan örneklemelerin kent ve kırsala göre dağılımı verilmektedir.

**Tablo 7.** Çalışmaya alınan ilçelerin kent, kırsal nüfus dağılımı ve her ilçeden alınan örneklem sayısı

İlçeler	Nüfus			Örneklem sayısı		
	Kent	Kırsal	Toplam	Kent	Kırsal	Toplam
Bergama	52.173	54.363	106.536	54	37	91
Bornova	396.770	–	396.770	272	–	272
Çiğli	113.543	–	113.543	98	–	98
Kemalpaşa	27.829	45.285	73.114	35	26	61
Kınık	13.136	18.978	32.109	73	4	77
Ödemiş	61.890	66.363	128.259	40	68	108
Torbalı	55.217	35.037	93.216	60	43	103
Toplam	720.558	220.026	943.547	632	178	810

Bu çalışmada DSÖ tarafından önerilen 30 küme örneklem yöntemi kullanıldı. İzmir’de, kent ve ilçe merkezlerinden 22 kent ve 8 kırsal olmak üzere toplam 30 küme oluşturuldu (Ek 1). Her bir kümede topluluğun kümülatif listesi çıkarıldı ve random başlangıç ile sistematik olarak örneklem oluşturuldu. Çalışmaya alınan sağlık

birimlerinin isimleri Ek 2'de verilmiştir. Sağlık birimine yakınlık sırasına göre haneler yakından uzağa doğru dizilerek bir liste oluşturuldu. Bu listeden çalışmaya alınacak olan evler randomize olarak seçildi. Seçilen evlerin sağlık birimine en yakın olanından başlanarak, bu evin sağındaki haneye doğru ilerleyerek alınacak diğer haneler belirlendi. Hanedeki bireylerin cinsiyet ve yaş olarak çalışmaya uygun olup olmadıklarına bakılarak her haneden uygun olan sadece 1 birey çalışmaya alındı. Bu şekilde yaş gruplarına uygun rakama ulaşılan kadar ev ziyaretlerine devam edildi.

Çalışmaya alınması gereken en az örneklem sayısı olan 168'in çok üstünde 840 kişi alındı. Çalışmaya katılanların yaşları 6 ay ile 85 yaş arasındaydı. Katılımcılar, 10 yaş grubuna ayrılarak (0-2 yaş, 3-4 yaş, 5-6 yaş, 7-9 yaş, 10-14 yaş, 15-19 yaş, 20-29 yaş, 30-39 yaş, 40-59 yaş ve  $\geq 60$  yaş) değerlendirildi. Her bir kümedeki örneklem sayısı, bu yaş gruplarına göre dağıtıldı.

Çalışmaya alınan çocukların ebeveynlerine ve çalışmaya alınan erişkinlere çalışma hakkında bilgi verildi. Çocuklarının çalışmaya katılmasını kabul eden ebeveynler ve erişkinler için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu dolduruldu (Ek 3). Bir anket formu doldurularak katılımcıların sosyodemografik özellikleri, hastalık ve aşılama durumu hakkında bilgi elde edildi (Ek 4). Ankette, doğum tarihi, kronik hastalığı, uzamış öksürük atağı ve boğmaca enfeksiyonu öyküsü olup olmadığı soruldu. Ayrıca 16 yaş üstü bireylerin kendilerinin ve 16 yaş altı bireylerin anne ve babalarının eğitim durumları soruldu.

Çalışmaya alınan olguların boğmaca aşılama kayıtları ayrıntılı olarak incelendi. Çocukların ailelerinden aşı kartları istendi. Aşı kartı bulunmayanların sağlık ocaklarındaki kayıtlarından aşılama bilgileri elde edildi. Aşı kartı olan kişi sayısı 177 (%21.8) idi. Ayrıca sağlık ocağı kayıtlarından, 36 (%4.5) kişinin aşılama durumu

hakkında bilgiye ulaşıldı. Böylece 213 (%26.3) kişinin aşılama durumu hakkında kayıtlı bilgi elde edildi. 597 kişinin (%73.7) kayıtlı aşılama bilgisine ulaşılamadı.

## **SEROLOJİK İNCELEMELER**

Çalışmaya katılan bireylerden, serolojik tetkik yapılması için 5 ml venöz kan alındı. Kan örnekleri 3000 devirde 3 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı. Serolojik incelemeler yapılmaya kadar serum örnekleri – 20°C saklandı. Serolojik testler, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Seroloji Laboratuvarı'nda yapıldı.

Toplanan serumlardan *B. pertussis* Ig G çalışıldı. Yöntem olarak kalitatif mikro-enzim immunoassay uygulandı. Bordetella pertussis IgG E.W. RADIM S.p.A, Pomezia (Roma) ticari kitleri kullanılarak ALISEI, RADIM, SpA, Italy cihazında çalışıldı. Kullanılan ticari kitin içeriğinde *B. pertussis* toksini ve diğer Bordetella antijenleri bulunduğundan sonuçlar hem pertussis toksin (PT) hem de total Bordetella antikörlerini göstermektedir. Testin tanısal özgüllüğü üretici tarafından %72.7, tanısal duyarlılığı %98.8 olarak bildirilmiştir.

Test prensibi, aranan antikorun antijenle kaplı mikroçukurlarda immunkompleks oluşturmasına dayanır. Örneklem serumundaki *B. pertussis* antikörleri, mikrostrip çukurlardaki *B. pertussis* antijenleri ile birleşir. Bağlanmayan kısım yıkama ile uzaklaştırılır. Horseradish peroksidaz (HRP) adlı peroksidaz içeren konjugat eklenir. Kompleks yeniden yıkanır ve tetrametilbenzidin (TMB) içeren substrat solusyona eklenir. Mavi renkli son ürün oluşur. Bu son ürünün renk şiddeti, örnekteki *B. pertussis* PT ve diğer antikörlerin miktarı ile orantılıdır.



### **Testin uygulanışı:**

1. 100 µl kontrol ve dilue edilmiş serum örnekleri mikroçukurlara pipetlendi.
2. Mikroçukurların üzeri kapatılarak 37±1°C de bir sa at inkübe edildi.
- 3.İnkübasyon sonrası yıkama solusyonu ile üç kez yıkandı.
- 4.Mikroçukurlara 100 µl *B. pertussis* IgG konjugatı eklendi. Oda sıcaklığında (20-25 C°) 30 dk inkübe edildi.
5. İnkübasyon tamamlandıktan sonra yıkama solusyonu ile yıkandı.
- 6.100 µl TMB substratı mikroçukurlara eklendi.
7. Oda sıcaklığında ve karanlıkta 15 dk inkübe edildi.
8. 100 µl stop solusyonu ilave edildi.
- 9.Stop solusyonu ilave edildikten sonraki 30 dk içinde örneklerin absorbands değerleri 450/620 nm de ölçüldü.

Mikro-enzim immunoassay çalışması sonucunda örneklerden elde edilen absorbands değerleri test cut-off değerine bölünerek her bir örnek için indeks değeri hesaplandı. Kullanılan kitin önerisine göre sonuçlar semi-kantitatif olarak yorumlandı. İndeks; <0.90 ise negatif ve >1.10 ise pozitif kabul edildi. İndeks değeri 0.90-1.10 bulunanlar şüpheli sonuç (+/-) olarak nitelendirildi ve şüpheli sonuç bulunan 44 olgunun serum örnekleri yeniden çalışıldı.

## **İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Çalışmadaki verilerin istatistiksel analizi SPSS (13.0) for Windows programı kullanılarak yapıldı. Sosyodemografik özellikler ile seropozitivitesi ilişkisi  $\chi^2$  ve Fisher's Exact testi ile değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, yerleşim birimi (kent, kırsal), eğitim düzeyi ve evde yaşayan kişilerin sayısı gibi boğmaca seropozitivitesini etkileyebilecek bağımsız değişkenler için Odds ratio ve %95 güven aralıkları hesaplanarak logistik regresyon analizi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık değeri olarak p<0.05 kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Bu çalışmaya, İzmir'i temsil edecek şekilde örnekleme yöntemi ile seçilen 840 kişi alındı. Alınan kan örneklerinin hemolizli olması nedeni ile 16 kişi çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için kan alındıktan sonra anket bilgileri tekrar incelendiğinde, bilgileri eksik olan 14 kişi de çalışmaya dahil edilmedi. Böylece, çalışma 810 kişi üzerinden değerlendirildi.

Çalışma grubundaki 810 kişinin yaşları 6 ay ile 85 yaş arasındaydı (ortalama yaş=22.9±20.3, ortanca yaş=15). Çalışmaya alınan kişilerin demografik özellikleri Tablo 8'de verilmiştir. Çalışma grubunun, 507'si kız, 303'ü erkek idi. 631 (%77.9) kişi kent merkezinde, 179 (%22.1) kişi kırsal kesimde oturmaktaydı. Çalışma grubundaki bireylerin %27.4'ünün aile aylık geliri 1000 TL'nin altında idi. 16 yaş üstü olguların %44.6'sı ilköğretim mezunu, %17.7'si lise mezunu, %16.4'ü yüksekokul mezunu idi, %15.5'i okuryazar değildi. Kırsal kesimde okuryazar olmayan (%21.4) bireylerin sayısı yüksekti. 16 yaş altı bireylerin anne ve baba eğitim düzeyine göre değerlendirme yapıldı. Annelerin %67.2'si, babaların ise %63.3 gibi büyük bir kısmı ilköğretim mezunuydu. Lise mezunu anne oranı %13.7, lise mezunu baba oranı ise %17.4'tü. Çalışmaya alınan çocukların anne ve babalarının %10.3 ve %14.5'i yüksekokul mezunuydu. Çalışmaya alınan bireylerin büyük kısmı 0-19 yaş grubunda olduğu için öğrenciler %39.5 ile en büyük gruptu. Ev hanımları (%31.5), ikinci büyük grubu oluşturmaktaydı.

**Tablo 8.** Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri

Özellik	n	%
Cinsiyet		
Kız	507	62.6
Erkek	303	37.4
Yerleşim yeri		
Kent	631	77.9
Kırsal	179	22.1
Ailenin aylık geliri		
<1000 YTL	222	27.4
≥ 1000 YTL	588	72.6
Eğitim durumu*		
Okur yazar değil	57	15.5
Okuryazar	21	5.8
İlköğretim	164	44.6
Lise	65	17.7
Yüksekokul	60	16.4
Anne eğitimi**		
Okuryazar değil	22	5.4
Okuryazar	14	3.4
İlköğretim	275	67.2
Lise	56	13.7
Yüksekokul	42	10.3
Baba eğitimi**		
Okuryazar değil	10	2.4
Okuryazar	10	2.4
İlköğretim	262	63.3
Lise	72	17.4
Yüksekokul	60	14.5
Meslekler		
Öğrenci	237	39.5
Ev Hanımı	189	31.5
Sağlık personeli	72	12
Serbest meslek	36	6
Memur	32	5.4
Diğer	15	2.5
Çiftçi	10	1.7
İşçi	8	1.3
İşsiz	1	0.1

\* 16 yaş üstü bireyler için.

\*\* 16 yaş altı bireyler için.

Çalışmaya alınanların boğmaca aşılama durumu kayıtlara (aşı kartı ve sağlık ocağı kayıtları) dayanılarak değerlendirildi. Aşı kartları olan kişi sayısı 177 (%21.8) idi. Sağlık ocağı kayıtlarından, 36 (%4.5) kişinin aşılama durumu hakkında bilgi edinildi. Böylece, toplam 213 (%26.3) kişinin kayıta dayalı aşılama bilgilerine ulaşıldı. 597 kişinin (%73.7) ise kayıtlı aşılama bilgisi yoktu. Kayıtlı aşılama bilgisi olmayan 597 kişiden 205'i aşılanıp aşılanmadığını hatırlamıyordu.

Kent ve kırsal bölgede yaşayan kişilerin aşılama oranları arasında fark olup olmadığı araştırıldı. Kentte yaşayanların %55.8'ine, kırsal kesimde yaşayanların %51.4'üne boğmaca aşısı uygulanmıştı. Aşılanmayanların oranı kentte %20.8 ve kırsalda %16.8 idi. Aşılama oranları açısından, kent ve kırsal bölge arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.07$ ).

Çalışmaya alınan 810 olgunun serum örnekleri; kalitatif olarak mikroenzim immünassay yöntemi ile değerlendirildiğinde 320 kişi (%39.5) seropozitif, 490 kişi (%60.5) seronegatif saptandı (Tablo 9).

**Tablo 9.** Çalışma grubunda seropozitivite ve seronegativite oranları

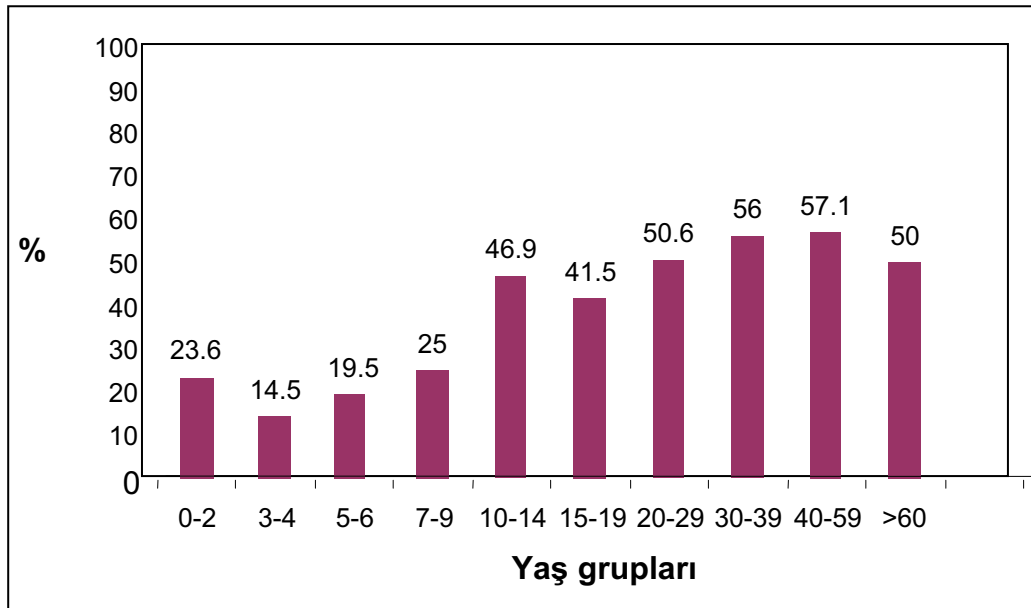
	n	%
Seropozitif	320	39.5
Seronegatif	490	60.5
Toplam	810	100

Çalışmaya alınanlar, boğmaca yaş spesifik seropozitivite oranlarını değerlendirmek amacıyla 10 yaş grubuna (0-2, 3-4, 5-6, 7-9, 10-14, 15-19, 20-29, 30-39, 40-59 ve  $\geq 60$  yaş) ayrılarak değerlendirildi. 0-2 yaş grubunda seropozitivite %23.6 idi (Tablo 10, Şekil 8). En düşük seropozitivite oranı 3-4 ve 5-6 yaş grubunda saptandı. Seropozitivite oranı 10-14 yaş grubunda %46.9 gibi oldukça yüksek idi, ergen ve

erişkin yaşlarda %41.5 ile %57.1 arasında değişmekteydi. Genel olarak, 10-14 yaş grubundan itibaren ergen ve erişkinlerde seropozitivite oranlarının anlamlı olarak yüksek saptanması dikkat çekici idi ( $p=0.0001$ ). Ayrıca, çalışma grubumuzdaki doğurganlık çağında (15-49 yaş) olan 242 kadının boğmaca seropozitivite oranları değerlendirildiğinde %47.9'unun seronegatif olduğu görüldü.

**Tablo 10.** Yaş gruplarına göre seropozitivite oranları (n=810)

Yaş grubu	Seropozitif		Seronegatif		Toplam
	n	%	n	%	
0-2 yaş	17	23.6	55	76.4	72
3-4 yaş	10	14.5	59	85.5	69
5-6 yaş	15	19.5	62	80.5	77
7-9 yaş	21	25	63	75	84
10-14 yaş	38	46.9	43	53.1	81
15-19 yaş	34	41.5	48	58.5	82
20-29 yaş	44	50.6	43	49.4	87
30-39 yaş	51	56	40	44	91
40-59 yaş	52	57.1	39	42.9	91
≥60 yaş	38	50	38	50	76
Toplam	320	39.5	490	60.5	810



**Şekil 8.** Yaş gruplarına göre seropozitivite oranları (n=810)

Cinsiyete göre seropozitivite değerlendirildiğinde, seropozitivite kızlarda %41.6, erkeklerde seropozitivite %36 saptandı (Tablo 11). Kızlarda seropozitivite daha yüksek idi, ancak kız ve erkek cins arasında seropozitiflik oranları açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.112$ ). Cinsiyet, boğmaca seropozitivitesini etkilememekteydi (Tablo 12).

Aylık gelir durumunun seropozitivite üzerine etkisi incelendiğinde, aile aylık geliri 1000 TL'nin altında olanlarda seropozitivite %45.9, 1000 TL ve üzerinde olanlarda %37.1 saptandı (Tablo 11). Aylık geliri 1000 TL'nin altında olan kişilerde, seropozitivite anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p= 0.022$ ). Seropozitivite oranı, aylık geliri düşük olanlarda 1.27 kat artmıştı (Tablo 12).

Kalabalık ev halkının seropozitiviteyi etkileyip etkilemediği değerlendirildi. Evde yaşayan kişi sayısı 4'ün altında olanlarda seropozitivite %42.6, 4 ve üzerinde olanlarda %38 idi (Tablo 11). Ancak evde yaşayan kişi sayısı ile seropozitivite arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $p=0.213$ ) (Tablo 12).

Kent ve kırsalda yaşayanların seropozitivite oranı değerlendirildiğinde kentte yaşayanların %40.4'ünün ve kırsalda yaşayanların %36.3'ünün seropozitif olduğu görüldü (Tablo 11). Kent ve kırsalda yaşayanların seropozitivite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0.322$ ).

Anne eğitim durumunun seropozitivite ile ilişkisi değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p= 0,490$ ) (Tablo 11, 12). Seropozitivite baba eğitimine göre değerlendirildiğinde, baba eğitimi ilköğretim ve altı olanlarda, seropozitivitenin lise ve üstü olanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ( $p=0.022$ ) (Tablo 12). Babaları okuryazar olmayanlarda seropozitivite oranı en yüksek (%50), yüksekokul olan grupta %20 ile en düşük idi (Tablo 11).

**Tablo 11.** Sosyodemografik faktörler ve boğmaca seropozitivitesi

Özellik	Seropozitif		Seronegatif	
	n	%	n	%
Cinsiyet				
Kız	211	41,6	296	58.4
Erkek	109	36	194	64
Aylık gelir				
< 1000 YTL	102	45.9	120	54.1
≥ 1000 YTL	218	37.1	370	62.9
Ev nüfusu				
<4	110	42.6	148	57.4
≥4	210	38	342	62
Yerleşim				
Kent	255	40.4	376	59.6
Kırsal	65	36.3	114	63.7
Anne eğitim durumu*				
Okuryazar değil	7	31.8	15	68.2
Okuryazar	2	14.3	12	85.7
İlköğretim	72	26.2	203	73.8
Lise	16	28.6	40	71.4
Yüksekokul	13	31	29	69
Baba eğitim durumu*				
Okuryazar değil	5	50	5	50
Okuryazar	3	30	7	70
İlköğretim	81	30.9	181	69.1
Lise	15	20.8	57	79.2
Yüksekokul	11	20	44	80

\*16 yaş altı bireyler için.

**Tablo 12.** Boğmaca seropozitivitesini etkileyebilecek sosyodemografik risk faktörleri

Bağımsız Değişken	Seropozitif		Odds Ratio	p
	n	%	(%95 güven aralığı)	
<b>Cinsiyet</b>				
Kız	211	41.6	1.27 (0.95-1.7)	0.112
Erkek	109	36		
<b>Aylık gelir</b>				
<1000 TL	102	45.9	1.44 (1.05-1.97)	0.022
≥1000 TL	218	37.1		
<b>Ev Nüfus</b>				
<4	110	42.6	1.21 (0.90-1.63)	0.213
≥4	210	38		
<b>Yerleşim</b>				
Kent	255	40.4	1.19 (0.84-1.68)	0.322
Kırsal	65	36.3		
<b>Anne eğitim durumu</b>				
İlköğretim ve altı	81	19.8	0.84 (0.51-1.39)	0.490
Lise ve üstü	29	7		
<b>Baba eğitim durumu</b>				
İlköğretim ve altı	89	21.8	1.79 (1.09-2.95)	0.022
Lise ve üstü	26	6.3		

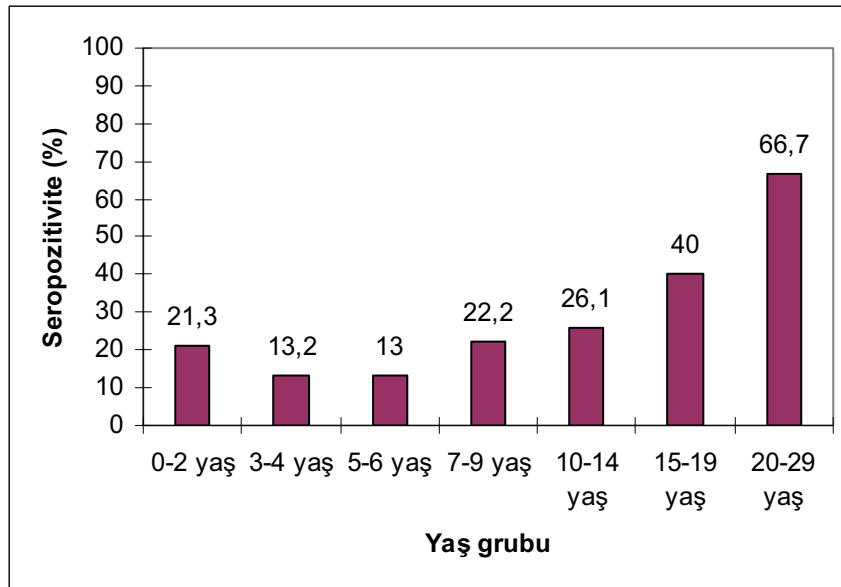
Çalışma grubundaki 213 kişinin aşılama bilgilerine sağlık ocağı kayıtlarından ve aşı kartlarından ulaşıldı. En az bir doz boğmaca aşısı yapıldığı kayıtlara dayalı olarak belgelenen bu 213 kişinin sadece %19.2'si seropozitif idi (Tablo 13). Çalışma grubundaki 1 kişiye 2 doz, 33 kişiye üç doz, 179 kişiye dört doz boğmaca aşısı yapılmıştı. Hiçbir çocuğa, okul öncesi dönemde yapılması gereken pekiştirme dozu (5. doz) uygulanmamıştı. Üç doz aşılanmış olan çocukların sadece %15.2'si, dört doz aşılananların ise %20.1'i seropozitif idi. Doz sayısı ile seropozitivite arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (p= 0,712).



**Tablo 13.** Boğmaca aşısı doz sayısına göre seropozitiflik oranları

Doz sayısı	Seropozitif n (%)	Seronegatif n (%)	Toplam
2 doz	0	1 (100)	1
3 doz	5 (15.2)	28 (84.8)	33
4 doz	36 (20.1)	143 (79.9)	179
5 doz	0	0	0
Toplam	41 (19.2)	172 (80.8)	213

Kayıtlı aşılama bilgisi olan 212 kişiye üç ya da dört doz boğmaca aşısı yapılmıştı. Bu 212 kişide yaş gruplarına göre seropozitivite oranları incelendi (Şekil 9). Aşılı olan 0-2 yaş grubundaki çocuklarda %21.3 olan seropozitivite, 3-4 yaşında %13.2'ye 5-6 yaş grubunda ise en düşük (%13) düzeye inmişti. Okul yaşlarından itibaren seropozitivitenin yaşla birlikte artış gösterdiği saptandı. Seropozitivite, 15-19 yaş grubunda %40'a 20-29 yaş grubunda %66.7'ye yükselmişti.



**Şekil 9.** Üç veya dört doz aşılı kişilerin yaş gruplarına göre seropozitivite oranları

Boğmaca uzamış öksürük ile seyredebileceğinden, iki haftadan uzun süren öksürük öyküsü sorgulandı. Çalışmaya katılan çocukların ebeveynlerine ve kendilerine uzamış öksürük nedeni ile tetkik edilip edilmedikleri soruldu. Uzamış öksürük nedeni ile 380 olgu tetkik edilmişti. Tetkik edilenlerin %35.9'i seropozitif saptandı. Uzamış öksürük nedeni ile tetkik edilen ve edilmeyen kişilerin seropozitifliği değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0.052) (Tablo 14).

**Tablo 14.** İki haftadan uzun süreli öksürük öyküsü olan olguların tetkik edilme ve seropozitivite oranları

Tetkik	Sonuç		Toplam
	Seropozitif n (%)	Seronegatif n (%)	
Evet	136 (35.9)	244 (64.1)	380
Hayır	184 (42.8)	246 (57.2)	430
Toplam	320 (39.6)	490 (60.4)	810

İki haftadan uzun süren öksürük nedeni ile tetkik edilenlerin %34.8'i üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı almıştı. Akut bronşiolit (%14.5), tanılar arasında ikinci sıklıkta saptanmıştı. Uzamış öksürük nedeni ile tetkik edilenlere daha az sıklıkta pnömoni (%7.7) ve astım bronşiale (%6.9) tanısı konulmuştu. Her dört olgudan birine (%25.6) tanı konulamamıştı. Sadece 9 kişiye (%2.4), klinik bulgulara dayanılarak, boğmaca tanısı konulduğu öğrenildi (Tablo 15).

**Tablo 15.**Uzun süreli öksürük nedeni ile tetkik edilenlerde tanılar

Tanı	n	%
Üst solunum yolu enfeksiyonu	132	34.8
Tanı konulmamış	97	25.6
Akut bronşiolit	55	14.5
Pnömoni	29	7.7
Astım	26	6.9
Kronik Bronşit	11	2.9
Boğmaca	9	2.4
Trakeobronşit	6	1.6
Gastroösefageal reflü	4	1.1
Tüberküloz	3	0.8
Bronşiektazi	2	0.5
İlaca bağlı	2	0.5
Akut sinusit	2	0.5
Reaktif hava yolu hastalığı	1	0.3

## 5. TARTIŞMA

Boğmaca enfeksiyonu, bebeklik dönemi rutin aşılması ile birlikte belirgin oranda azalmış, dünya genelinde boğmacaya bağlı mortalite ve morbiditede önemli düşüşler olmuştur. Ancak, son yıllarda aşılama oranlarının yüksek olduğu gelişmiş ülkelerde bile boğmaca insidansında belirgin bir artış olduğu hatta salgınlar görüldüğü bildirilmektedir (64). Yapılan çalışmalarda boğmaca enfeksiyonunun özellikle ergen ve erişkinlerde arttığı gösterilmiştir (6-12, 24, 64). Ergen ve erişkinlerde boğmaca enfeksiyonu asemptomatik ya da atipik geçirilir. Enfeksiyonu asemptomatik ya da atipik geçiren ergen ve erişkinler, küçük çocuk ve aşılama tamamlanmamış bebekler için enfeksiyon kaynağı olmaktadır.

Bebeklik dönemi boğmaca aşılması ile kazanılan koruyuculuk 5-12 yıl içinde azalır (6, 13-15). Bu nedenle, birçok gelişmiş ülkede 4-6 yaş grubundaki çocuklara okul öncesi boğmaca aşı rapeli uygulanmaktadır. Böylelikle bebeklik döneminde aşılama sonrası azalan bağışıklık rapel aşılama ile yeniden sağlanarak okul öncesi çocukların korunması hedeflenmiştir. Ülkemizde ise TC Sağlık Bakanlığı aşı şemasına göre aselüler boğmaca aşısı (DTaB-IPV-Hib) şeklinde 2, 4, 6 ve 18. aylarda dört doz olarak uygulanmaktadır. Ancak, 4-6 yaş grubu için önerilen rapel doz henüz Sağlık Bakanlığı aşı takvimine girmemiştir.

Son yıllarda boğmaca insidansında saptanan artış nedeni ile birçok ülkede seroprevalans çalışmaları yapılmıştır (6-12, 24, 64). Boğmaca yaş-spesifik seroprevalansın saptanması, hem hastalık yükünün gösterilmesi, hem de rapel

aşılamanın gerekli olup olmadığını gerekli ise hedef kitlenin belirlenmesinde en değerli bulgulardan biridir. Ülkemizde de boğmaca seroprevalansı ile ilgili bazı çalışmalar yapılmıştır (24, 62, 65, 88). Ancak, ergen ve erişkinleri de içine alan az sayıda çalışma vardır (24). Ege bölgesi gibi aşılama oranlarının yüksek olduğu bir bölgede henüz böyle bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, bebek aşılama oranları yüksek olan İzmir'de 0-85 yaş grubunda, çocuklar yanında erişkinleri de kapsayacak şekilde; boğmaca yaş spesifik seroprevalansını belirlemeyi, böylece aşı rapel dozlarının gerekliliği ve aşı şemalarındaki yerini tartışmayı amaçlayan bu çalışmayı planlandık.

Bu seroepidemiolojik çalışma, İzmir ili kent ve kırsalında DSÖ tarafından önerilen 30 küme örnekleme yöntemi ile seçilen 840 kişide yapılmıştır. Çalışmaya alınacak örnek büyüklüğü en az 168 kişi olarak hesaplanmasına rağmen, bu sayının çok üstünde 840 kişi çalışmaya alındı. Kent ve kırsalı kapsayacak şekilde her birimden alınacak örneklem sayısı belirlenmiş, sağlık birimine yakınlık sırasına göre haneler yakından uzağa doğru dizilerek randomize olarak çalışmaya alınacak evler seçilmiştir. Seçilen evlerin hastane birimine en yakın olanına ulaşılarak ve her evden uygun olan sadece 1 birey alınarak çalışma gerçekleştirilmiştir. Dolayısıyla, çalışmamız İzmir genelini temsil eden epidemiyolojik bir çalışmadır.

Boğmaca seroprevalans çalışmalarında, serolojik yöntem olarak genellikle anti-PT antikor ölçümleri kullanılmaktadır. Anti-PT antikor düzeyi, kantitatif olarak ölçülebileceği gibi, «cutt off» değerlerinin belirlenememiş olması nedeni ile bir çok seroprevalans çalışmasında kalitatif değerlendirme de kullanılmaktadır (9-11, 65). Çalışmamızda, semi-kantitatif mikroenzim immünassay yöntemi ile anti-PT ve total

Bordetella antikorları saptanmıştır. Böylece, hem anti-PT hem de diğer bordetella antikorlarının ölçümü yapılarak seropozitivite değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda 0-85 yaş grubunda seropozitivite oranı %39.5 bulundu. Yaş gruplarına göre seropozitivite değerlendirildiğinde, primer aşılamanın uygulandığı bebeklik yaş grubunda seropozitivite oldukça düşük iken yaşla birlikte arttığı, özellikle 10 yaşından itibaren belirgin artış görüldüğü saptandı (Tablo 10) (Şekil 8). 0-2 yaş grubundaki çocukların tümüne en az üç doz boğmaca aşısı uygulanmış olmasına rağmen seropozitivite oranları oldukça düşük (%23.6) idi. Çocuklar 4 yaşına geldiğinde ise seropozitivite oranları en düşük düzeye (%14.5) inmişti. Çalışmamızda seropozitiflik oranlarının 10-14 yaş grubundan itibaren belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. Bu yaş grubunda %46.9 saptanan seropozitivite, erişkin yaş gruplarında %57.1'e kadar yükselmiştir. Bebeklik ve okul öncesi dönemde düşük olan seropozitivitenin 10'lu yaşlardan itibaren yükselmesi, bu yaş grubundan itibaren ergenlerde boğmaca ile temasın olduğunu göstermektedir. Çalışma grubumuzdaki hiçbir ergen ve erişkin boğmaca aşısı rapeli yapılmamış olmasına rağmen, erken ergenlik döneminden itibaren saptanan yüksek seropozitivite oranlarının geçirilmiş doğal enfeksiyona bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Ergen ve erişkin yaşlarda saptadığımız seropozitivite artışı, birçok ülkede yapılan seroprevalans çalışmalarının sonuçları ile uyumludur (6, 8, 24, 65). Konda ve ark (7), Japonya'da yaş spesifik boğmaca seroprevalansını araştırdıkları çalışmada, 1-65 yaş arası 1108 kişide, ELISA ile *B. pertussis* anti-PT ve anti-FHA düzeylerini ölçmüşlerdir. 10-19 yaş grubunda seropozitivitenin %70-80'e yükseldiği gösterilmiştir. Seropozitivite, erişkinlerde %30 ile %70 oranında saptanmıştır. Singapur'da erişkinlerde yapılan bir çalışmada ise 18-45 yaş grubu ergen ve erişkinlerde

seropozitivite %97 gibi oldukça yüksek saptanmıştır (10). İspanya'da 2126 kişide anti-PT ve anti-FHA seropozitifliği araştırılmıştır (11). Çalışmada İspanya'da 35 yaş üstü bireylere boğmaca aşısı yapılmadığı göz önüne alınarak, 35 yaş altı (aşılı) ve 35 yaş üstü (aşısız) kişilerde seropozitivite oranları değerlendirilmiştir. 35 yaş altı bireylerde %66.5 olan seropozitivitenin, 35 yaş üstü bireylerde (aşısız olmalarına rağmen) %79.4'a yükseldiği gösterilmiştir. 5-9 yaş grubunda düşük (%54.2) olan seropozitivitenin yaş ile beraber arttığı dokümanete edilmiştir. Bu bulgulara dayanılarak, 7 yaşından büyük çocuklara, ergen ve erişkinlere aselüler boğmaca aşısı önerilmiştir. Belçika'da 2003 yılında yapılan seroprevalans çalışmasında, 1-100 yaş grubunda 1622 kişide %70 oranında anti-PT seropozitifliği saptanmıştır (8). En yüksek anti-PT seropozitifliği 15-24 yaş grubunda (%78.5) bulunmuştur. Yunanistan'da yapılan yenidoğanları da kapsayan bir çalışmada, 1 günlük ve 80 yaş arasında 431 kişide seropozitivite %59.4 bulunmuştur (12). En düşük seropozitivite 5-10 yaş grubunda (%35.3) saptanmış, ilk dört yaşta saptanan seropozitivite primer aşılınmaya, ergen ve erişkinlerde saptanan yüksek antikor düzeyleri ise doğal enfeksiyona (yeni geçirilen boğmaca enfeksiyonuna) bağlanmıştır.

Ülkemizde yapılan az sayıda çalışmada da, seropozitivitenin erken çocukluk döneminde düşük olmasına karşın, ergen ve erişkinlerde yüksek olduğu bildirilmiştir. Esen ve ark (24), 2007 yılında ülkemizin üç ilinde (Samsun, Diyarbakır ve Antalya) 6 ay ile 60 yaş üstü yaş aralığında 2085 kişide ELISA yöntemi ile anti-PT düzeyini saptamışlardır. Bu çalışmada, 50-99 EU/ml enfeksiyonla temas ve 100 EU/ml üzeri aktif enfeksiyon kabul edilmiştir. En düşük antikor düzeyleri 0-1 yaş grubunda saptanmıştır. Bu yaş grubunda, 50-99 EU/ml antikor düzeyi %5.7 ve  $\geq 100$  EU/ml antikor düzeyleri %5.2 saptanmıştır. Antikor düzeyleri yaşla orantılı olarak artarak en yüksek antikor düzeyi ( $\geq 100$  EU/ml), 50-59 yaş grubunda (%18.5) bulunmuştur.

Çalışmaya alınan bireylerin %15.3'ünde enfeksiyon ile yeni temas ve %12.5'inde aktif boğmaca enfeksiyonu saptanmıştır.

Özkan ve ark (9), 2006 yılında Ankara'da, dört doz aşılı, 6-14 yaş arası 317 okul çocuğunda yaptıkları çalışmada boğmaca seroprevalansını araştırmıştır. Seropozitivite, %70.3 (kızlarda %68.5 ve erkeklerde %71.9) saptanmıştır. Seropozitivite 6-10 yaş grubunda düşük iken 12-14 yaş grubunda (%86.7-97) en yüksek bulunmuştur. Yüksek seropozitivite, ergen yaş grubunda geçirilen doğal enfeksiyon ile açıklanmaktadır. 12-17 yaş grubu 359 kız adölesanlarda yapılan başka bir çalışmada ise, seropozitivite anti-PT ile %95.3 ve anti-FHA ile %97.2 saptanmıştır (62). Bu çalışmada, asemptomatik ergenlerde, %22.5 oranında boğmaca enfeksiyonu bildirilmiştir. Çevik ve ark (88), dört doz aşılı 4-24 yaş grubunda 550 kişinin serumunda ELISA yöntemi ile anti-PT IgG düzeyini araştırmışlardır. En düşük antikor düzeylerini 4-6 yaş grubunda, en yüksek antikor düzeyini 13-18 yaş grubunda saptamışlardır. Saptanan yüksek seropozitivite, ergen yaş grubunda geçirilen doğal enfeksiyona bağlanmıştır. Bu üç çalışmada çocukluk ve ergenlik dönemi (6-14 yaş, 12-17 yaş ve 4-24 yaş) incelenmiş, erişkin dönemdeki boğmaca seroprevalansı araştırılmamıştır. Oysa, çalışmamızda 6 ay-85 yaş aralığı incelenerek ergenler olduğu gibi erişkinlerdeki boğmaca koruyuculuğu irdelenmiştir. Böylece, yaşam boyu aşılamanın önemi gösterilmiştir.

Ülkemizdeki çalışmalarda, iki haftadan uzun öksürük yakınması olan bireylerin önemli bir kısmında boğmaca enfeksiyonu saptanmıştır (4-5). Çalışmamızın birincil amacı olmamakla birlikte, uzamış öksürük nedeni ile doktora başvuran olguların önemli bir kısmının üst solunum yolu enfeksiyonu (%34.8) tanısı aldığı, büyük bir kısmına (%25.6) tanı konulmadığı görüldü. Aksakal ve ark (4), iki haftadan fazla öksürük



yakınması olan 6-14 yaş grubunda 307 çocuğun %16.6'sında aktif enfeksiyon (anti-PT  $\geq$ 100 EU/ml) saptamışlardır. Bu çalışmanın sonuçları, Yıldırım ve ark (5) yaptığı çalışma ile benzerdir. İki haftadan uzun süren öksürük yakınması ile başvuran 0-16 yaş grubundaki olgularda PCR, seroloji ve kültür kullanılarak boğmaca enfeksiyonu sıklığı araştırılmıştır. Çalışmaya alınan 148 olgunun 25'inde boğmaca enfeksiyonu saptanmıştır. Uzamış öksürük ile başvuran olgularda %16 gibi yüksek bir boğmaca sıklığını göstererek boğmaca enfeksiyonunun ülkemizde hala yaygın olduğunu ortaya koymuşlardır. Çalışmamızda, şimdiye dek boğmaca tanısının sadece 9 kişide (%2.4) klinik olarak konulduğu saptandı (Tablo 15). Bu düşük oranın, uzamış öksürük ile doktora başvuran kişilerde boğmaca enfeksiyonunun tanıda akla gelmemesine, tanı yöntemlerine ulaşmada zorluğa ve bildirimlerdeki aksaklıklara bağlı olduğu kanısındayız.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda gösterilen seropozitivitedeki yükseklik, boğmaca vakalarının bildirilenden çok daha fazla olduğunu ortaya koymaktadır. Ergen ve erişkinlerdeki atipik ve asemptomatik boğmaca vakaları tanıda akla gelmediğinden ve tanı koymada zorluklar nedeni ile gerçek insidans bildirilenin çok üstündedir. Klinik olarak tanı konulan vakaların bildirimindeki aksaklıklar da insidanda azalmaya neden olmaktadır.

Çalışmaya katılan kızların %41'i, erkeklerin ise %36'sı seropozitif saptandı (Tablo 11). Kız ve erkek cins arasında seropozitiflik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.112$ ). Yapılan diğer seroprevalans çalışmalarında da, seropozitivitede kız ve erkek cins arasında fark saptanmamıştı. Örneğin, Esen ve ark (24), seropozitivitede kız ve erkek cins arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptamamışlardır. Ancak Doğu Anadolu bölgesinde yapılan bir çalışmada, kızlarda

seronegativite %73.4, erkeklerde %69.9 saptanmış ve erkeklerde kızlardan daha yüksek GMT değerleri bulunmuştur (65).

Sosyoekonomik düzeyin hastalığın sıklığını ve aşılama oranlarını etkileyebileceğini düşündük. Böylelikle sosyoekonomik durumun, seropozitiviteye etkisini araştırdık. Ailesinin aylık gelir düzeyi 1000 TL'nin altında olanlarda seropozitivite oranlarını (%45.9) daha yüksek saptadık ( $p=0.022$ ). Düşük gelir düzeyi olan kişilerde, seropozitivitenin yüksek saptanması, boğmaca enfeksiyon riskinin daha yüksek olduğunu göstermekteydi. Seropozitivite oranı, ailesinin aylık geliri 1000 TL'nin altında olanlarda 1.27 kat artmıştı. İnandı ve ark (65), çalışmamızda olduğu gibi sosyoekonomik düzeyi düşük olan grupta daha yüksek seropozitivite saptamışlardır.

Çalışmamızda yerleşim yeri, kent ve kırsal bölgeye ayrılarak değerlendirildi. Seropozitivite, kentte yaşayanlarda %40.4, kırsalda yaşayanlarda %36.3 saptandı (Tablo 11). Kent ve kırsalda yaşayanların seropozitivite oranları arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.322$ ). İnandı ve arkadaşları da (65), çalışmamızda olduğu gibi kent ve kırsalda yaşayanlar arasında seropozitivite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamıştır.

Çalışmamızda baba eğitim düzeyi ilköğretim ve altı olanlarda, seropozitivitenin lise ve yükseköğretim mezunu olanlara göre 1.79 kat yüksek olduğu saptandı (Tablo 12). Bu sonuç eğitim düzeyi düşük olan ailelerde boğmaca enfeksiyon riskinin yüksek olduğunu düşündürmektedir. Ancak, anne eğitim durumunun seropozitivite ile ilişkisi değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Benzer şekilde ülkemizde yapılan bir başka çalışmada da anne ve baba eğitimi ile seropozitivite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (65).

Çalışma grubunda üç doz aşılananların %15.2'si ve dört doz aşılananların ise ancak %20.1'i seropozitif bulundu (Tablo 13). Dört doz aşılanan çocuklarda bile seropozitivitenin %20.1 gibi oldukça düşük saptanması, aşılamanın doğal geçirilen enfeksiyon kadar yüksek ve uzun süreli antikor titresi oluşturmadığını göstermektedir. İnandı ve ark (65), 0-71 aylık 781 bebek ve çocuğun antikor düzeyleri mikro-enzim immunoassay yöntemi ile semikantitatif olarak değerlendirildiğinde, seropozitivite %30.1 saptanmıştır (65). Tek doz aşılama sonrasında %8.7 olan seropozitivite, dört doz aşılama sonrasında %39.3'e yükselmiştir. Avrupa'nın altı ülkesinde (Finlandiya, Hollanda, Fransa, Doğu Almanya, Batı Almanya ve İngiltere) 1994-1998 yılları arasında yapılan çalışmada benzer sonuçlar bulunmuştur (64). Bu çalışmada primer aşılama (üç doz) 4-6 hafta sonra, yüksek antikor düzeyi (>125 ESEUnits/ml) oldukça düşük bulunmuştur. Aselüler ve tam hücre boğmaca aşılı ile koruyuculuk oranı %0.9 ile %26.1 arasında değişmektedir. Üç doz aşılananlarda 12-18 ay sonra yüksek antikor düzeyi %2'nin altında bulunmuştur. Dört doz DTaB yapılanların 4-6 hafta sonra antikor düzeyine bakıldığında, yüksek antikor düzeyi oranlarının %4 ile %30 arasında değiştiği saptanmıştır. İki yaşdan büyüklerde yüksek antikor düzeyinin son bir yılda geçirilmiş boğmaca enfeksiyonuna, iki yaştan küçüklerde ise akut boğmaca enfeksiyonuna ya da aşıya bağlı olabileceğini belirtilmiştir.

Aşı sonrası koruyucuğun en yüksek olduğu dönem, primer aşılamanın son dozu yapıldıktan sonraki ilk 3 yıldır. Üç yıldan sonra aşıya bağlı koruyuculuğun azalmaya başladığı, aşıya bağlı koruyuculuğun 5-12 yıl, ortalama 10 yıl sürdüğü bildirilmektedir (6,13-15). Yunanistan'da 2000 yılında, ülkemizde olduğu gibi 4-6 yaş grubuna rapel doz (5. doz) aşı yapılmamakta idi. Bu ülkede yapılan bir çalışmada, ilk 4 yaşta aşıya bağlı seropozitivitenin, bu yaş grubundan itibaren azaldığı ve 5-10 yaş grubu çocuklarda en düşük düzeye indiği gösterilmiştir (12). Bu verilere dayanılarak 4-6 yaş

grubuna rapel aşılama başlatılmıştır. Ülkemizde en uygun rapel yaşını saptamak amacı yapılan bir çalışmada, dört doz aşılı 4-24 yaş grubunda 550 kişinin serumunda ELISA yöntemi ile anti-PT IgG düzeyini araştırılmıştır (88). En düşük antikor düzeyleri 4-6 yaş grubunda saptanarak, aşı ile kazanılan bağışıklığın bu yaşlarda azaldığı gösterilmiştir. 7-12 yaşından itibaren artan seropozitivite doğal enfeksiyona bağlanmıştır. Bu bulgulara dayanılarak 7-15 yaş grubuna rapel aşılama önerilmiştir. Çalışmamızda kayıtlı aşı bilgilerine ulaşılan, 212 kişinin seropozitivite durumu değerlendirildiğinde (Şekil 9), üç ya da dört doz aşılı 0-2 yaş grubu çocuklarda seropozitivite %21.3 iken, aşıya bağlı seropozitivitenin zamanla azalarak 5-6 yaşta en düşük düzeye (%13) indiği gösterilmiştir. Bu bulgular, bebeklik aşılmasının yeterli ve uzun süreli seropozitiflik (koruyuculuk) sağlamadığını, çocuklar 5-6 yaşlarına geldiklerinde aşı ile sağlanan koruyuculuğun en düşük düzeye indiğini göstermektedir. Aşılı çocuklarda okul öncesi dönemde (4-6 yaş) boğmaca aşısının koruyuculuğunun azalması ve rapel aşılama yapılmaması nedeni ile okul çocukları, ergen ve erişkinler boğmaca için duyarlı olmaktadır. Aşı rapeli yapılmamasına rağmen 7-9 yaştan itibaren artan ve 20-29 yaş erişkinlerde en yüksek saptanan (%66.7) seropozitivite, aşıya bağlı koruyuculuğun azalması sonucu doğal enfeksiyon geçirilmesine bağlanmıştır.

Aşılama oranının düşük olduğu (<%90) ülkelerde boğmaca enfeksiyonu çocukluk çağında daha sık görülürken, aşılama oranının yüksek olduğu (≥%90) ülkelerde ergen ve erişkin yaşlarda görülür (64). Ülkemizde aşılama oranının artması ile boğmaca enfeksiyonunun, ergen ve erişkin yaşlara kayması beklenmektedir. Dilli ve ark (20), daha önceki yıllarda boğmaca vakalarının %6.5'i ergen ve erişkin yaş grubunda iken, 2005 yılında %16.9'a yükseldiğini bildirerek bu görüşü doğrulamıştır.

Birçok ülkede, boğmaca insidansında özellikle ergen ve erişkinlerde saptanan artışın nedeninin şunlar olabileceği düşünülmüştür (21):

1. Aşı ile ya da enfeksiyonu geçirerek kazanılan bağışıklıkta azalma
2. Aşının etkinliğinde azalma
3. Aşılama oranında düşüklük
4. Mikroorganizmada oluşan değişiklikler
5. Enfeksiyonun dinamiğinin aşılama ile etkilenmesi

Kanada'da boğmaca insidansında saptanan artış, zayıf etkinliği olan aşıya bağlanmıştır (89). 1996 yılında Hollanda'da saptanan boğmaca insidansındaki artış ise dolaşan mikroorganizmadaki değişikliklere bağlanmıştır. Bu nedenle Hollanda'da aselüler boğmaca aşısına geçilmiştir (90).

Dünyada birçok gelişmiş ülkede boğmaca aşılama oranı %90'ın üzerindedir. Ülkemizde aşılama oranı halen bazı bölgelerde %90'ın altındadır. Aşılama oranının tüm bölgelerde %90'ın üzerine çıkarılması gerekmektedir. Çünkü aşılama oranı, toplumda yeterince yüksek düzeye çıkarıldığı takdirde herd immunité (toplumsal bağışıklama) sağlanarak aşılama henüz tamamlanmamış bebekler boğmaca enfeksiyonundan korunabilir (24). Aşılama henüz tamamlanmamış bebekleri boğmaca enfeksiyonundan korumak için doğurganlık çağındaki kadınları, ergen ya da gebelik döneminde aşılama önerilmektedir. Edirne'de Vatansever ve ark (62), doğurganlık çağındaki 359 kız ergende yaptıkları çalışmada, anne adayları olan kızların üçte birinin bebeği koruyacak kadar antikor titresine sahip olmadığını ortaya koymuşlardır. Bu çalışmaya benzer şekilde; Esen ve ark (24), doğurganlık çağındaki (15-49 yaş) kadınların yarısının bebeği koruyacak kadar antikor düzeyine sahip olmadığını göstermişlerdir. Çalışmamızda da, doğurganlık çağındaki (15-49 yaş) 242

kadının %47.9'u seronegatif bulundu. Yani doğurganlık çağındaki kadınların yarısı bebeği koruyacak antikor düzeyine sahip değildi.

Ülkemizde ve diğer ülkelerden yapılan çalışmalar, ergen ve erişkin yaş grubunda gözlenen seropozitivite yüksekliğinin dolaşan mikroorganizmayı yansıtabileceğini, bebeklerde hayatı tehdit eden boğmaca enfeksiyonun önlemek için ergen yaş grubunun rapel aşılama hedef olabileceğini belirtmektedir. Çalışmamızda, Ege bölgesi gibi aşılama oranının %93 olduğu bir bölgede seropozitivitenin bebek ve çocuklarda oldukça düşük, ergen ve erişkinlerde daha yüksek olması dikkat çekici idi. Bebeklik döneminden itibaren düşük olan ve 4-6 yaşa gelindiğinde daha da düşük düzeye inen seropozitivite, bu yaş grubundan itibaren çocukların boğmaca enfeksiyonu için duyarlı olduğunu gösterdi. Bu bulgular, ülkemizde boğmaca aşılması ile ilgili düzenlemelere gereksinim olduğunu düşündürmektedir. Öncelikle, duyarlılığın arttığı 4-6 yaş grubuna okul boğmaca pekiştirme dozu uygulanması yararlı olacaktır. Ülkemiz anaokulu eğitimi oranlarının düşük olduğu göz önüne alındığında, boğmaca aşısı pekiştirme dozunun ilköğretim 1. sınıftan itibaren uygulanması pratik bir yaklaşımdır. Böylece, organize bir toplum olan okulda yapılacak aşılama ile istenilen aşılama oranlarına ulaşmak mümkün olacaktır.

Kanada, ABD, Avusturya, Fransa ve Almanya gibi birçok gelişmiş ülkede ergenlere dTab önerilmektedir. Ayrıca birçok ülkede rutin aşılama takvimine girmiştir (Tablo 6). Çalışmamızda, seropozitivitenin 10-14 yaş grubundan itibaren ergen ve erişkinlerde arttığı gösterilmiştir. Seropozitiflik oranında, 10-14 yaş grubundan itibaren artış ve erişkinlerde de seropozitivite yüksekliğinin devam etmesi doğal geçirilen boğmaca enfeksiyonuna bağlanmıştır. Bu nedenle, ülkemizde de ergen ve erişkinlere, gelişmiş

lkelerde olduğu gibi erişkin tip boğmaca aşısı uygulanması doğru bir yaklaşım olacaktır.

Sonuç olarak, ülkemizde boğmaca aŐılaması ile ilgili düzenlemelere gereksinim vardır. Öncelikle aşılama oranları ülkemizin her bölgesinde %90'ın üzerine çıkarılmalıdır. Birçok lke aşı takviminde 4-6 yaşta uygulanan boğmaca aşı rapelinin ülkemiz rutin aşı Şemasına eklenmesi önemli bir aşama olacaktır. Ayrıca ergen ve erişkinlere, erişkin tip aselüler boğmaca aşı rapelleri yapılması boğmacayı kontrol altına almak açısından doğru bir yaklaşım olacaktır.

## 6.ÖZET, SONUÇLAR VE YORUM

Boğmaca, *B. pertussis*'in neden olduğu tüm yaş gruplarını etkileyebilen, bulaşıcı bir solunum yolu enfeksiyonudur. Boğmaca aşısı uygulanmaya başlanmadan önce salgınlar yaparak yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmuştur. Boğmaca aşısı uygulaması ile hastalığın mortalite ve morbiditesinde önemli azalma olmakla birlikte son yıllarda boğmaca vaka sayısında artış olduğu bildirilmektedir. Aşılama oranı yüksek gelişmiş ülkelerde bile ergen ve erişkinlerde artış olduğu çalışmalar ile ortaya konmuştur. Çünkü aşıya bağlı koruyuculuk 3 yıldan sonra azalarak ortalama 10 yıl içinde çok düşük düzeye iner. Bu nedenle, gelişmiş ülkelerin aşı şemasına boğmaca aşısı pekiştirme dozları eklenmiştir. Ergen ve erişkinlerde yüksek insidans nedeni ile bu yaş gruplarına erişkin tip aselüler boğmaca aşısı uygulanmaya başlamıştır.

Boğmaca-yaş spesifik seroprevalansının saptanması, boğmaca enfeksiyonundan korunmada pekiştirme dozlarının gerekli olup olmadığını ve gerekli ise hangi yaşta uygulanmasının en doğru olacağını saptamak için en değerli bulgulardan biridir. Ülkemizde bebek, çocuk ve ergenlerde seroprevalans çalışmaları yapılmasına karşın tüm yaş gruplarını temsil eden bir çalışma vardır. Aşılama oranlarının yüksek olduğu Ege Bölgesi'nde şimdiye kadar boğmaca seroprevalans çalışması yapılmamıştır. Çalışmamızda, İzmir'de çocuklar ve ergenlerde yaş-spesifik boğmaca seroprevalansı belirlenerek boğmaca pekiştirme dozlarının yapılmasının gerekli olup olmadığı, yapılacaksa hangi yaşta uygulanmasının daha doğru olacağı tartışılmıştır.



### **Çalışmamızın sonuçları:**

1. Çalışmaya, İzmir ili kent ve kırsalını temsil edecek şekilde örnekleme yöntemi ile seçilen 810 kişi alındı. Çalışmaya katılanların %39.5'i seropozitif saptandı.
2. En düşük seropozitivite 3-4 yaş (%14.5) ve 5-6 yaş (%19.5) grubunda saptandı. Seropozitivite oranları 10-14 yaş grubundan itibaren ergen ve erişkinlerde anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0.001$ ). 10-14 yaş grubunda %46.9 saptanan seropozitivite, ergen ve erişkin yaşlarda %41.5 ile %57.1 arasında değişmekteydi. Aşı pekiştirme dozları yapılmamasına karşın, ergen ve erişkinlerde yaşla beraber artan seropozitivite geçirilen doğal enfeksiyona bağlandı.
3. Doğurganlık çağındaki (15-49 yaş) kadınların %47.9'u seronegatif idi. Yani yaklaşık yarısı bebeklerini koruyacak yeterli antikör düzeyine sahip değildi.
4. Aylık geliri 1000 TL ve altında olanlarda, seropozitivite istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ( $p=0.024$ ). Baba eğitim durumu ilköğretim ve altı olanlarda, seropozitivite 1.79 kat yüksek bulundu ( $p=0.022$ ). Cinsiyet, yerleşim birimi, kalabalık evde yaşama ve anne eğitim durumu boğmaca seropozitivitesini etkilemiyordu.
5. Kayıtlı aşılama bilgilerine dayanarak boğmaca aşısı yapıldığı gösterilen, 213 kişinin sadece %19.2'si seropozitif idi. Üç doz aşılananların %15.2'si, dört doz aşılananların sadece %20.1'i seropozitif idi. Hiçbir çocuğa okul öncesi rapel aşılama (5. doz) yapılmamıştı.
6. Kayıtlı aşılama bilgileri elde edilen 213 çocuğun yaş gruplarına göre seropozitivite oranları incelendiğinde, tümü aşılı olmasına rağmen 0-2 yaş grubundaki

çocukların %21.3'ünün seropozitif olduğu görüldü. Aşılı çocuklarda, seropozitivite 3-4 yaş grubundan itibaren azalarak 5-6 yaş grubunda en düşük düzeye (%13) inmekte idi. Bu bulgular boğmaca aşısının yeterli ve uzun süreli koruyuculuk sağlamadığını düşündürmektedir. Primer aşılama yapılan kişilere daha sonra pekiştirme dozu uygulanmamasına karşın, seropozitivite okul çağlarından itibaren artarak, 15-19 yaş grubunda %40'a, 20-29 yaş grubunda en yüksek %66.7'ye ulaşmaktaydı. Bu durum, aşının koruyuculuğunun azalması veya kaybolması ile geçirilen doğal enfeksiyona bağlanmıştır.

7. İki haftadan uzun süren öksürük yakınması ile doktora götürülen kişilerin birçoğuna üst solunum yolu enfeksiyonu (%34.8) tanısı konulmuş, dörtte birine ise herhangi bir tanı konulamamıştır. Klinik bulgulara dayanılarak sadece %2.4 kişiye boğmaca tanısı konulmuştur. Bu veri seropozitivitedeki yükseklik ile karşılaştırıldığında, uzamış öksürük olan kişilerde boğmacanın ayırıcı tanıda akla gelmediğini ve bildirimlerin yetersiz olduğunu göstermektedir.

Tüm bu sonuçlar, ülkemizde boğmaca aşılması ile ilgili düzenlemelere gereksinim olduğunu göstermektedir. Öncelikle aşılama oranları ülkemizin her bölgesinde %90'ın üzerine çıkarılmalıdır. Birçok ülke aşı takviminde 4-6 yaşta uygulanan boğmaca aşı rapelinin ülkemiz rutin aşı şemasına eklenmesi önemli bir aşama olacaktır. Ülkemizde anaokula devam oranları düşük olduğundan, boğmaca aşısı pekiştirme dozunun ilköğretim 1. sınıfta uygulanması pratik bir yaklaşımdır. Ayrıca, ergen ve erişkinlere erişkin tip aselüler boğmaca aşı rapelleri uygulaması boğmacayı kontrol altına almak açısından doğru bir yaklaşım olacaktır.

## 7. ABSTRACT

### OBJECTIVE:

Although mortality and morbidity of pertussis decreased after implementing pertussis vaccine, a marked increase in pertussis frequency has been reported in adolescents and adults in recent years. Thus, implementing booster dose of pertussis vaccine in pre-school children and adolescents has come into agenda in developed countries. Age-specific pertussis seroprevalance data are used to determine whether booster doses of pertussis are really required and if so, at what age it would be best to implement booster doses. The present study aim at determining age-specific seroprevalance of pertussis in children, adolescents and adults in Izmir City.

### MATERIAL AND METHODS:

In order to determine age-specific seroprevalence of pertussis, a total of 840 individuals chosen from rural and urban areas of Izmir City to represent whole Izmir by the means of method of 30 cluster sampling. The participants were asked to complete a questionnaire to find out their demographic characteristics and infectious history. Pertussis vaccine status was determined reviewing vaccine cards and medical records. Bordetella pertussis IgG and other Bordetella antibodies were studied by micro-enzyme immune-assay method in serum samples of 810 individuals.

### FINDINGS:

Of 810 individuals whose serum samples were studies, 39.5% were seropositive and 60.5% were seronegative. Age-specific seroprevalence rate of pertussis (seropositivity rates) was found as 23.6% in 0 – 2 age group; 14.5% in 3 – 4 age group; 19.5% in 5 – 6 age group; 25% in 7 – 9 age group; 46.9% in 10 – 14 age group; 41.5% in 15 – 19 age group; 50.6% in 20 – 29 age group; 56% in 30 – 39 age group; 57.1% in 40 – 59 age group; and 50% in  $\geq 60$  age group. The lowest prevalence rate was found in the 3 – 4 and 5 – 6 age groups. It was remarkable that seropositivity rate was as high as 46.9% in 10 – 14 age group. Seropositivity rate ranged between 41.5% and 57.1% in adolescents and adults. Overall, seropositivity

rate was found to be significantly higher in adolescents and adults from 10 – 14 age group. Elevated seropositivity in these age groups in which at least 10 years passed after the last vaccination was attributed to infectious episodes. Two hundred and twelve individuals whose recorded vaccination data were accessed were vaccinated at least once. When seropositivity of these individuals whose exact vaccination data were accessed, seropositivity rate of 21.3% in the children of 0 – 2 age group decreased after 3 to 4 years of life. Seropositivity was found to be lowest in the 5 – 6 age group (13%). For the individuals vaccinated, seropositivity rate decreased with age after from the school years. For those individuals, seropositivity increased to 40% in 15 – 19 age group and to 66.7% in 20 – 29 age group.

### **CONCLUSION:**

There is an increase in pertussis infection in adolescents and adults from 10 – 14 age group in Izmir. Protection due to vaccination decreased to the lowest levels in 3 – 4 and 5 – 6 age groups. Thus, children aged 4 – 6 years should be vaccinated with pertussis vaccine. Furthermore, in order to protect the adolescents and adults from risk of pertussis infection, booster doses of adult type acellular pertusis vaccine should be added to routine vaccination schedules.

## 8. KAYNAKLAR

1. Cherry JD, Grimprel E, Guiso N, et al. Defining pertussis epidemiology. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 25-35.
2. Centers for Disease Control and Prevention: Pertussis-United States, 1997-2000. *MMWR* 2002; 51: 73-76.
3. Cherry JD. The epidemiology of pertussis: a comparison of the epidemiology of the disease pertussis with the epidemiology of *Bordetella pertussis* infection. *Pediatrics* 2005; 115: 1422-1427.
4. Aksakal F, Coplu N, Ceyhan M, et al. High incidence of pertussis among schoolchildren with prolonged cough in Turkey. *Tohoku J. Exp. Med* 2007; 211: 353-358.
5. Yildirim I, Ceyhan M, Kalayci O, et al. Frequency of pertussis in children with prolonged cough. *Scand J Infect Dis* 2008; 40: 314-319.
6. Cattaneo L, Reed WG, Haase D, et al. The seroepidemiology of *Bordetella pertussis* infections: a study of persons ages 1-65 years. *J Infect Dis* 1996; 173: 1259-1259.
7. Konda T, Kamachi K, Iwaki M, et al. Distribution of pertussis antibodies among different age groups in Japan. *Vaccine* 2002; 20: 1711-1717.
8. Van der Wielen M, Van Damme P, Van Herck K, et al. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* antibodies in Flanders(Belgium). *Vaccine* 2003; 21: 2412-2417.

9. Ozkan S, Aksakal FN, Tuzun H, et al. Bordetella pertussis seroprevalence among vaccinated school children in Ankara, Turkey. Infection 2007; 35: 387-389.
10. Wilder-Smith A, Earnest A. Seroepidemiology of pertussis in the adult population of Singapore. Ann Acad Med Singapore 2006; 35: 780-2.
11. Domínguez A, Vidal J, Plans P, et al. The seroepidemiology of *B. pertussis* infection in Catalonia, Spain. Epidemiol Infect 2001; 126: 205-210.
12. Polyzou A, Pournaras S, Dafni U, et al. Sero epidemiology of *Bordetella pertussis* immun responses in a healthy population in Northern Greece. J. Clin. Anal 2004; 18: 211-214.
13. Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10-year community study. Br Med J 1988; 296: 612-4.
14. Bass JW, Stephenson SR. The return of pertussis. Pediatr Infect Dis J 1987; 6: 141-4.
15. Campins-Marti M, Cheng HK, Forsyth K, et al. Recommendations are needed for adolescent and adult pertussis immunisation: rationale and strategies for consideration. Vaccine 2001; 20: 641-6.
16. Decker MD. Pertussis Vaccines. In: Plotkin SA, Orrenstein WA, Offit PA. Vaccines (5 th ed). Saunders. 2008; Chapter 21.
17. Preston A. Bordetella pertussis: the intersection of genomics and pathobiology. CMAJ 2005; 173: 55-62.
18. Mortimer E. Pertussis. In: Gershon A, Hotez P, Katz S. Krugman's Infectious Disease of Children .11 th ed. St Loui: Mosby. 2004; 335-350.

19. WHO vaccine- preventable diseases: monitoring system 2007 global
20. Dilli D, Bostanci I, Dallar Y, et al. Recent findings on pertussis epidemiology in Turkey. *Eur J Clin Infect Dis* 2008; 27: 335-341.
21. Tan T, Trindade E, Skowronski D. Epidemiology of Pertussis. *Pediatr Infect Dis* 2005; 24: 10-18.
22. Andrews R, Herceg A, Roberts C. Pertussis notifications in Australia 1991 to 1997. *Commun Dis Intel* 1997; 21: 145-148.
23. EUVAC.net.
24. Esen B, Coplu N, Kurtoglu D, et al. Prevalence of high antibody titers of pertussis in Turkey: reflection of circulating microorganism and a threat to infants. *J. Clin. Lab. Anal* 2007; 21: 154-161.
25. Coplu N, Nar S, Efsun A, et al. A field survey carried out on the confirmation of a pertussis case in a village of Kirikkale Province, Turkey. *Mikrobiyoloji Bülteni* 2007 ; 41: 175-83.
26. Versteegh FGA, Schellekens JFP, Fleer A, et al. Pertussis: a concise historical review including diagnosis, incidence, clinical manifestations and the role of treatment and vaccination in management. *Rev Med Microbiol* 2005: 16: 79-89.
27. Wood N, McIntyre P. Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention. *Paediatr Respir Rev* 2008; 9: 201-212.
28. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, et al. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 858-861.

29. Franco E, Giambi C, Ialacci R, et al. Pertussis vaccination for adolescents and adults. *Expert Opin Biol Ther* 2004; 4: 1669-1676.
30. Cotter PA, Miller JF. *Bordetella. Principles of bacterial pathogenesis*. Academic Press, Ltd. Londra, İngiltere 2001; 619-674.
31. Cherry J, Mattoo S. Molecular Pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* Subspecies. *Clin Microbiol Rev* 2005; 326-382.
32. Tozzi A, Celentano L, Salmaso S, et al. Diagnosis and management of pertussis. *CMAJ* 2005; 15:172.
33. Cherry JD, Heininger U. Pertussis and other *Bordetella* infections. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan S, *Textbook of pediatric infectious diseases*, 5th ed. The W. B.Saunders Co, Philadelphia. 2004: 1588–1608.
34. Yaari E, Yafe-Zimernam Y, Schwartz SB, et al. Clinical manifestations of *Bordetella pertussis* infection in immunized children and young adults. *Chest* 1999; 115: 1254-8.
35. Wright SW, Edwards KM, Decker MD, et al. Pertussis infections in adults with persistent cough. *JAMA* 1995; 273: 1044-6.
36. Kerr JR, Matthews RC. *Bordetella pertussis* infection: pathogenesis, diagnosis, management, and the role of protective immunity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 77-88.
37. Boğmaca saha rehberi. TC sağlık Bakanlığı: Mart 2003.
38. Yeh S, Mink C. Shift in the epidemiology of pertussis infection. *Drugs* 2006; 66: 731-741.



39. American Academy of Pediatrics. Boğmaca. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006; 248-271.
40. Greenberg PD, Heininger U, et al. Health burden of pertussis in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 39-43.
41. Cherry CD, Heininger U. Pertussis and other Bordetella infections. In: Feigin RD, Cherry JD, editors. *Textbook of pediatric infectious disease*. 4th ed. Philadelphia (PA): WB Saunders Company, 1998: 1423-1440.
42. de Melker HE, Schellekens JFP, Neppelenbroek SE, et al. Re-emergence of pertussis in the highly vaccinated population of the Netherlands: observations on surveillance data. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 348-357.
43. Riva Posse CA, Miceli IN. Pertussis: It's evolution in Argentina at the end of the twentieth century. *Medicina* 2005; 65: 7-16.
44. Centers for Disease Control and Prevention: Pertussis Deaths-United States, 2002. *MMWR* 2002; 51: 616-618.
45. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis deaths: United States, 2000. *MMWR* 2002; 51: 616-618.
46. Southall DP, Thomas MG, Lambert HP. Severe hypoxaemia in pertussis. *Arch Dis Child* 1988; 63: 598-605.
47. Floret D. Pediatric deaths due to community-acquired bacterial infections: survey of French pediatric intensive care. *Arch Pediatr* 2001; 8: 705-711.

48. Herwaldt LA. Pertussis in adults: what physicians need to know. Arch Intern Med 1991; 151: 1510-1572.
49. Elliot E, McIntyre P, Ridley G, et al. National study of infants hospitalised with pertussis in the acellular pertussis vaccine era. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 246-252.
50. Cherry JD. Comparative efficacy of acellular pertussis vaccines: report of the Meeting. MIM/EPI/PERT/91.1 Geneva Switzerland: DSÖ ;1991
51. Munoz M, Pertussis Infants, Children, and Adolescents: Diagnosis, treatment, and prevention. Semin Pediatr Infect Dis 2006; 17: 14-19.
52. Kretsinger K, Broder KR, Cortese MM, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among health-care personnel. MMWR Recomm Rep 2006; 55: 1–37.
53. Hallander HO, Reizenstein E, Renemar B, et al. Comparison of nasopharyngeal aspirates with swabs for culture of *Bordetella pertussis*. J Clin Microbiol 1993; 31: 50-52.
54. Guiso N. Isolation, identification, and characterization of *Bordetella pertussis*. Dev Biol Stand 1997; 89: 233-238.
55. Crowcroft NS, Pebody R. Recent developments in pertussis. Lancet 2006; 367: 1926-1936.
56. Hallander H. Microbiological and serological diagnosis of pertussis. Clin Infect Dis 1999; 28: 99-106.

57. Deen JL, Mink CA, Cherry JD, et al. Household contact study of *Bordetella pertussis* infections. Clin Infect Dis 1995; 21: 1211-1219.
58. Nennig ME, Shinefield HR, Edwards KM, et al. Prevalence and incidence of adult pertussis in an urban population. JAMA 1996; 275: 1672-1674.
59. Wright SW, Edwards KM, Decker MD, et al. Pertussis infection in adults with persistent cough. JAMA 1995; 273: 1044-1046.
60. Bamberger ES, Srugo I. What is new in pertussis? Eur J Pediatr 2008; 167: 133-139.
61. Versteegh F.G.A, Mertens P.L.J.M, De Melker HE, et al. Age specific long-term course of IgG antibodies to pertussis toxin after symptomatic infection with *Bordetella pertussis*. Epidemiol. Infect 2005; 133: 737-748.
62. Vatansever U, Coplu N, Oner N, et al. Seroprevalance of *Bordetella pertussis* antibodies among healthy adolescent girls in Edirne. Swiss Med Wkly 2005; 135: 531-536.
63. De Melker H, Versteegh F, Conyn-van Spaendonck M, et al. Specificity and sensitivity of high levels of immunoglobulin G antibodies against pertussis toxin in a single sample for diagnosis of infection with *Bordetella pertussis*. J Clin Microbiol 2000; 38: 800–806.
64. Pebody R, Gay N, Giammanco A, et al. The seroepidemiology of *Bordetella pertussis* infection in Western Europe. Epidemiol Infect 2005; 133: 159–171.
65. Inandi T, Guraksin A, Hacialioglu N. Seroprevalence of pertussis among children in Eastern Turkey. Public Health 2005; 119: 550-55.

66. Ewanowich CA, Chui LW, Paranchych MG, et al. Major outbreak of pertussis in Northern Alberta, Canada: analysis of discrepant direct fluorescent-antibody and culture results by using polymerase chain reaction methodology. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 1715-1725.
67. Somer A. Boğmaca. Neyzi O, Ertugrul T, Editörler. *Pediatrici*. 3. baskı. Nobel Tıp Kitabevi. 2003: 506-508.
68. Lewis S, Erickson B, Cage G, et al. Erythromycin-resistant *Bordetella pertussis*, Yuma County, Arizona, May–October 1994. *MMWR* 1994; 43: 807-810.
69. Wirsing von König CH. Use of antibiotics in the prevention and treatment of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 66-68.
70. Altunajji S, Kukuruzovic R, Curtis N, et al. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3: CD004404.
71. Kerr JR, Preston NW. Current pharmacotherapy of pertussis. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 1275-1282.
72. National Advisory Committee on Immunization. National consensus conference on pertussis, Toronto, Canada, May 25–28, 2002. *Can Commun Dis Rep* 2003; 2953: 23.
73. Dodhia H, Miller E. Review of the evidence for the use of erythromycin in the management of persons exposed to pertussis. *Epidemiol Infect* 1998; 120: 143-149.
74. Dodhia H, Crowcroft NS, Bramley JC, et al. UK guidelines for use of erythromycin chemoprophylaxis in persons exposed to pertussis. *J Public Health Med* 2002; 24: 200-206.

75. Long SS, Edwards KM. *Bordetella pertussis* (pertussis) and other species. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone. 2003: 880-888.
76. Lugauer S, Heininger U, Cherry JD, et al. Long-term clinical effectiveness of an acellular pertussis component vaccine and a whole cell pertussis component vaccine. Eur J Pediatr 2002; 161: 141-146.
77. David S, Vermeer-de Bondt PE, van der Maas NA, et al. Reactogenicity of infant whole cell pertussis combination vaccine compared with acellular pertussis vaccines with or without simultaneous pneumococcal vaccine in the Netherlands. Vaccine 2008 ;26: 5883-5887.
78. Pichichero ME, Rennels MB, Edwards KM, et al. Combined tetanus, diphtheria, and 5-component pertussis vaccine for use in adolescents and adults. JAMA 2005; 293: 3003-3011,
79. Tan T, Halperin S, Cherry JD, et al. Pertussis immunization in the global pertussis initiative North American region: recommended strategies and implementation considerations. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 83-86.
80. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, et al. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 58-61.
81. Olin P, Gustafsson L, Barreto L, et al. Declining pertussis incidence in Sweden following the introduction of acellular pertussis vaccine. Vaccine 2003; 21: 2015-2021.
82. EC Directive 2000/54/EC. 111:4:3

83. Forsyth K, Tan T, Caro JJ, et al. Potential Strategies to Reduce the Burden of Pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 69-74.
84. Forsyth K, Wirsing von König CH, Tan T, et al. Prevention of pertussis: Recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative roundtable meeting. *Vaccine* 2007; 25: 2634-2642.
85. Centers for Disease Control and Prevention. ACIP votes to recommend use of combined tetanus, diphtheria and pertussis (Tdap) vaccine for adults. In: [http://www.cdc.gov/nip/vaccine/tdap/tdap\\_adult\\_recs.pdf](http://www.cdc.gov/nip/vaccine/tdap/tdap_adult_recs.pdf)
86. Empfehlungen der Staendigen Impfkommision am Robert-Koch-Insitut. *Epidemiol Bull* 2003; 32: 245-260.
87. Ward A, Caro J, Bassinet L, et al. Health and economic consequences of an outbreak of pertussis among healthcare workers in a hospital in France. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 288–92.
88. Cevik M, Beyazova U, Aral L.A, et al. Seroprevalence of IgG antibodies against *Bordetella pertussis* in healthy individuals aged 4-24 years in Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 388-390.
89. Ntezayabo B, De Serres G, Duval B. Pertussis resurgence in Canada largely caused by a cohort eff ect. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 22–27.
90. Mooi FR, van Loo IH, King AJ. Adaptation of *Bordetella pertussis* to vaccination: a cause for its reemergence? *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 526–28.

**EK 1.** Çalışma grubundaki kümelerin ilçe merkezi ve kırsala göre dağılımı

İlçe	Kent	Kırsal	Toplam
Bornova	10 küme	-	10 küme
Çiğli	4 küme	-	4 küme
Kemalpaşa	1 küme	1 küme	2 küme
Bergama	2 küme	2 küme	4 küme
Ödemiş	2 küme	2 küme	4 küme
Torbalı	2 küme	2 küme	4 küme
Kınık	1 küme	1 küme	2 küme
Toplam	22 küme	8 küme	30 küme

**EK 2. Çalışmaya alınan sağlık birimleri**

Tarih	İlçe	Sağlık Ocağı adı
1.03.2007	Torbalı	2 No'lu Sağlık Ocağı
		2 No'lu Sağlık Ocağı(ÇarşıBirimi)
2.03.2007		Çaybaşı Sağlık Ocağı
		Yazıbaşı Sağlık Ocağı
		Ayrancılar 1 No'lu Sağlık Ocağı
5.03.2007	Kemalpaşa	Merkez 1 No'lu Sağlık Ocağı
6.03.2007		Yukarıkızılca Sağlık Ocağı
7.03.2007	Kınık	Merkez Sağlık Ocağı
8.03.2007		Poyracık Sağlık Ocağı
9.03.2007	Çiğli	Egekent Sağlık Ocağı
12.03.2007		Evka -2 Sağlık Ocağı
13.03.2007		Sasalı Sağlık Ocağı
		Evka -5 Sağlık Ocağı
14.03.2007	Bergama	Bergama Merkez 2 No'lu Sağlık Ocağı
15.03.2007		Göçbeyli Sağlık Ocağı
		Dereköy Sağlık Ocağı
16.03.2007	Ödemiş	Merkez 2No'lu Sağlık Ocağı
		Merkez 5 No'lu Sağlık Ocağı
19.03.2007		Bademli Sağlık Ocağı
		Ovakent Sağlık Ocağı
20.03.2007	Bornova	Naldöken Sağlık Ocağı
21.03.2007		Altındağ Sağlık Ocağı
22.03.2007		Çamdibi 2 No'lu Sağlık Ocağı
23.03.2007		Çamkule Sağlık Ocağı
26.03.2007		Evka -4 Sağlık Ocağı
27.03.2007		Mevlana Sağlık Ocağı
28.03.2007		Osmangazi Sağlık Ocağı
29.03.2007		Özkanlar Sağlık Ocağı
30.03.2007		Pınarbaşı Sağlık Ocağı



### **EK 3. Gönüllü olur formu**

#### **Ar. Adı: İZMİR'DE BORDETELLA PERTUSSİS SEROPREVALANSI**

Boğmaca enfeksiyonu toplumda sık görülen bir solunum yolu enfeksiyonudur. Üst üste gelen öksürük nöbetleri, ateş yüksekliği, halsizlik hırıltılı solunum ile karakterizedir. Çocuk ve erişkinlerde uzamış öksürük, zatürre ve solunum durmasına neden olabilir. Aşılması tamamlanmamış bebeklerde ölümcül seyredebilmektedir.

Son yıllarda tüm dünyada boğmaca enfeksiyonu sıklığında artış olduğu bildirilmektedir. Boğmaca enfeksiyonu ergen ve erişkinlerde artmaktadır. Bu nedenle ABD gibi gelişmiş ülkelerde ergen ve erişkinlere boğmaca aşısı yapılmaktadır. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı takvimine göre boğmaca aşısı 4 doz halinde yapılmaktadır. Erişkin için boğmaca aşısı henüz yoktur. Bu çalışma ile boğmaca enfeksiyonuna karşı antikor düzeyleri saptanarak ergen ve erişkinlere boğmaca rapel aşılamanın gerekli olup olmadığı araştırılacaktır.

Araştırmaya katılacak bireylerden kan alınarak boğmaca enfeksiyonuna karşı oluşan antikor düzeylerine bakılacaktır. Çalışma için sadece 1 adet düz tüpe kan alınması yeterlidir. Çalışmaya 600-900 arasında gönüllünün alınması ve 1 yıl içinde tamamlanması planlanmaktadır.

Çalışma sırasında alınan kanlar Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji A.D Seroloji laboratuvarında incelenecektir. Çalışmaya katılacak bireylerden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

Çalışmaya katılacak bireyler ile ilgili bilgiler saklı tutulacak ve alınan kanlar başka bir araştırma için kullanılmayacaktır. Ancak elde edilecek bilgiler ilgili tıp dergilerinde yayımlanabilecektir.

Çalışmaya katılacak gönüllü bireyler çalışmanın herhangi bir zamanında çalışmadan ayrılma hakkına sahiptir. Çalışmadan gönüllülerin vazgeçmesi durumunda herhangi bir yükümlülükleri bulunmamaktadır.

Gönüllülere imzalanan bu formun bir örneği de verilecektir.

Araştırma süresince sizler tarafından yöneltilecek sorular aşağıda isimleri yazılı tez sorumluları tarafından yanıtlanacaktır.

(Tel: 390 1116-390 1244 )

Dr. Ebru Türkoğlu

Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D

BORNOVA/İZMİR

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren toplam .1...sayfalık metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu Klinik Araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum. Bu bilgilendirme formunun bir örneği bana verilmiştir.

Gönüllünün Adı, İmzası, Adresi ( Varsa Telefon No, Faks No )/ Tarih:

Velayet Veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin Veli Veya Vasinin Adı, İmzası, Adresi /Tarih :

(Varsa Telefon No, Faks No ) :

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı, İmzası / Tarih:

Rıza Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin Adı, İmzası, Görevi/ Tarih:

## EK 4. İZMİR'DE B. PERTUSSİS SEROPREVALANSI ANKETİ

İLÇE :

KÜME Adı, No:

OLGU NO:

1. Adı Soyadı :

2. Cinsiyet

1. Erkek

2. Kız

3. Doğum tarihi : .....

4. Yaş grubu:

1. 0-2 yaş

2. 3-4 yaş

3. 5-6 y

4. 7-9 y

5. 10-14 y

6. 15-19 y

7. 20-29 y

8. 30-39 y

9. 40-59 y

10. ≥60 yaş

6. Yerleşim yeri: 1. Kent içi

2. Gecekondu

3. Kırsal

7. Meslek (16 yaş üstü için)

1. Öğrenci

2. İşçi

3. Memur

4. Serbest meslek (Esnaf)

5. Çiftçi

6. Sağlık personeli

7. Ev hanımı

8. İşsiz

9. Diğer

8. Eğitim düzeyi (16 yaş üstü için):

1. Okuryazar değil

2. Okur yazar

3. İlköğretim

4. Lise

5. Yüksekokul

Toplam okuduğu yıl: .....yıl

9. Anne eğitimi (16 altı için) :

1. Okuryazar değil

2. Okur yazar

3. İlköğretim

4. Lise

5. Yüksekokul

Toplam okuduğu yıl: .....yıl

10. Baba eğitimi (16 altı için)

1. Okuryazar değil

2. Okur yazar

3. İlköğretim

4. Lise

5. Yüksekokul

Toplam okuduğu yıl: .....yıl

11. Oturduğu evin tipi ?

1. Gecekondu

2. Köy evi

3. Apartman dairesi

4. Müstakil ev

5. Villa

12. Oturdıkları ev kendilerine mi ait? 1. Evet 2. Hayır

13. Ailenin yaklaşık aylık geliri

1. 0-999 YTL 2. ≥1000

14. Evde kaç kişi yaşıyor? .....

15. Kaç kardeşi var? .....

16. Okula veya kreşe giden kardeşi var mı? ..... Varsa kaç kişi .....

17. Evde yedi günden uzun öksüren birey var mı? ..... Varsa kaç kişi .....

18. Evde daha önce boğmaca tanısı konulmuş birey var mı ? ..... Varsa kaç kişi

19. Daha önce hiç uzun süreli öksürük (7 günden uzun) nedeni ile tetkik edilmiş mi ?

1. Evet

2. Hayır

20. Tanı konulmuş mu ? 1. Evet

2. Hayır

21. Hangi tanıyı almış : .....

### AŞILAMA BİLGİLERİ

1. Boğmaca aşısı yapılmış mı? 1) Evet 2) Hayır 3) Hatırlamıyor

2. Aşı kartı var mı? 1) Var 2) Yok

3. Aşı bilgileri kimden alındı?

1) Aşı kartı

2) Sağlık ocağı kayıtları

3) Kendisinden ya da anne-babadan

### BOĞMACA AŞI ŞEMASI (Aşı kartına göre doldurulacak)

Dozlar	Hangi Tip Aşı*	Yapılma zamanı ( ay ve ya yaş )
1. doz		
2. doz		
3. doz		
4. doz ( 18. ay )		
5. doz ( 4-6 yaş )		

\* Tam hücre (TH), Aselüler (AS)

3. Toplam kaç doz boğmaca aşısı yapılmış? .....