

# SEÇİLMİŞ ÜÇ İLDE BOĞMACA SEROPREVALANSI VE AŞILANMA DURUMU

## PERTUSSIS SEROPREVALENCE AND VACCINATION STATUS IN THREE SELECTED PROVINCE OF TURKEY

Demet KURTOĞLU<sup>1</sup>, Ayşegül GÖZALAN<sup>2</sup>, Nilay ÇÖPLÜ<sup>2</sup>, Kikuko MIYAMURA<sup>3</sup>, Setsuji ISHIDA<sup>3</sup>, Morihito MORITA<sup>3</sup>, Levent AKIN<sup>4</sup>, Berrin ESEN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans ve Kontrol Birimi, Ankara.

<sup>2</sup> Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü, Ankara. (nilaycoplu@gmail.com)

<sup>3</sup> Japonya Uluslararası İşbirliği Ajansı, Tokyo, Japonya.

<sup>4</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara.

### ÖZET

Toplum tabanlı bu seroepidemiolojik çalışmanın amacı; coğrafi konumları ve sosyoekonomik durumları farklı seçilmiş üç ildeki (Antalya, Diyarbakır, Samsun) sağlıklı kişilerde boğmacaya karşı bağışıklık durumunu, DBT (difteri, tam hücreli boğmaca, tetanos) aşılama durumu ile birlikte değerlendirmektir. Bu amaçla rastgele örneklem yoluyla seçilen ve yaşları 6 ay-> 50 yıl arasında değişen 2085 kişinin serum örneklerinde *Bordetella pertussis*'e özgül antikorlar, pertusis toksin (PT) ve filamentöz hemagglütinin (FHA) antijenleri kullanılarak "in house" ELISA yöntemiyle araştırılmıştır. PT ve FHA antikor düzeyleri için  $\geq 10$  EU/mL, pozitiflik olarak değerlendirilmiştir. On beş yaşın altındaki çocuklarda üç-dört doz aşılama oranının Diyarbakır ilinde diğer iki ile göre daha düşük olduğu izlenmiş ve pozitiflik sıklığının 10-14 yaşa kadar arttığı, diğer yaş gruplarında da yüksekliğini koruduğu saptanmıştır. Aşılama oranları ile pozitif antikor sıklığı arasında bir ilişki saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). Anti-PT pozitiflik oranı, erişkin kadınlarda erkekler göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir ( $p < 0.05$ ). Araştırma sonuçları, seçilmiş üç ilde boğmaca enfeksiyonunun yaygın olduğunu, dolayısıyla erişkinlerin *B. pertussis* için potansiyel rezervuar olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak erişkinlerin, özellikle de yenidoğanlarla yakın temas-ta olanların, aşılama durumunun değerlendirilmesi gerektiği düşüncesine varılmıştır.

**Anahtar sözcükler:** *Bordetella pertussis*, boğmaca, seroepidemiyoloji, DBT aşılması, Türkiye.

### ABSTRACT

The aim of this community-based seroepidemiological survey was to assess the immune status against pertussis among the healthy population in three selected provinces with different geographical and socioeconomical status (Antalya, Diyarbakır and Samsun, located at Mediterranean, Southeast Anatolia and Blacksea regions of Turkey, respectively) in relation with DwPT (whole cell pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids) vaccination status. A total of randomly selected 2085 subjects ages between 6 months to  $> 50$  years were included to the study. Serum samples have been screened for the presence of pertussis antibodies by an in house ELISA method with the use of pertussis toxin (PT) and filamentous hemagglutinin (FHA) antigens. The levels of  $\geq 10$  EU/mL was accepted as positive for

anti-PT and anti-FHA. Vaccination rate with 3-4 doses among children under 15 years old was significantly lower in Diyarbakir compared to the other two provinces ( $p < 0.05$ ). The antibody positivity was increased with age up to the 10-14 year group and was maintained among older groups. There was no statistically significant relationship between the vaccination rate and antibody prevalence ( $p > 0.05$ ). Adult females showed a significantly higher antibody-positivity rate for anti-PT than the males ( $p < 0.05$ ). Our study pointed out a high prevalence of pertussis infection in those selected provinces, suggesting that the adults play a role as potential reservoirs for *B. pertussis*. It can be concluded that adult immunization, especially of those who are likely to have close contact with infants, should be considered.

**Key words:** *Bordetella pertussis*, pertussis, seroepidemiology, DwtPT vaccination, Turkey.

## GİRİŞ

*Bordetella pertussis* ile meydana gelen ve bulaşıcılığı yüksek olan boğmaca, çocukluk çağı hastalığı olarak kabul edilmesine rağmen tüm yaş gruplarını etkileyebilmektedir. Son zamanlarda çocukluk çağı primer aşılama oranları yüksek olan bölgelerdeki okul çocuklarında, ergenlerde ve yetişkinlerde boğmaca insidansında artış bildirilmektedir. Bu durum erişkinlerin boğmaca için majör rezervuar olduklarını göstermektedir<sup>1-3</sup>. Ülkemizde boğmaca hastalığı kontrol altına alınmıştır, ancak özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde halen bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir<sup>4</sup>. Kırk sekizinci Avrupa Bölge Komite Toplantısında "Sağlık 21" başlığı altında 21 hedef belirlenmiştir. Sağlık Bakanlığı buna göre, boğmacanın 2010 yılında elimine edilmesini hedeflemektedir<sup>4</sup>.

Türkiye'de 1957 yılından beri uygulanan difteri ve tetanos toksoidi ile kombine tam hücreli boğmaca aşısı (DBT) ile aşılama oranları, 1985 yılında yapılan "Aşı Kampanyası"ndan sonra %80-85'in üzerine çıkmıştır. Sağlık Bakanlığı çocukluk çağı aşılama takvimine göre iki, üç ve dört aylık bebeklere birer doz DBT uygulanmakta, 16-24 aylarda ise bir doz rapel yapılmaktadır<sup>5</sup>.

Bağışıklama programlarının değerlendirilmesinde serolojik araştırmaların önemli bir rolü vardır. Türkiye'de laboratuvar verilerine dayalı enfeksiyon hastalıklarının sürveyans sistemini geliştirmek amacıyla, Sağlık Bakanlığı bünyesinde Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı ve Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü iş birliğinde, Japonya Uluslararası İşbirliği Ajansı desteği ile difteri, boğmaca, tetanos, polio, kızamık ve hepatit B'yi içeren aşı ile önlenbilir hastalıkların seroepidemiolojik sürveyansı için bir proje geliştirilmiştir<sup>6,7</sup>. Projenin bir parçası olarak 2000-2001 yıllarında seçilmiş üç ilde serolojik araştırma yapılmıştır. Araştırmada boğmacaya karşı bağışıklık durumunu değerlendirmek için *B. pertussis*'in iki majör antijenik komponenti olan pertusis toksin (PT) ile filamentöz hemaglütinin (FHA)'e karşı gelişen antikor düzeyleri, dünyada yaygın olarak kullanılan ELISA yöntemiyle saptanmıştır<sup>1,8-10</sup>. Sunulan bu çalışma toplum tabanlı seroepidemiolojik bir araştırma olup, üç farklı coğrafi bölgede, farklı yaş gruplarındaki sağlıklı kişilerde boğmacaya karşı bağışıklık durumunun DBT aşılama durumu ile ilişkisinin tanımlanması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Araştırma Bölgesi ve Araştırma Grubu

Araştırma bölgesi olarak coğrafi konumları ve sosyo-ekonomik durumları farklı üç il seçildi. Seçilen iller Akdeniz bölgesinin turistik illerinden biri olan Antalya, Güneydoğu Ana-

dolu bölgesinde bulunan ve sosyoekonomik seviyesi düşük olan Diyarbakır ve Karadeniz bölgesinde bulunan Samsun olup, nüfusları ve 2000-2001 yılları için DBT aşılama oranları sırasıyla; 1.719.751 ve %87-%91, 1.362.708 ve %44-%56, 1.209.137 ve %87-%90 olarak bildirilmektedir<sup>11,12</sup>. Boğmaca olgu sayısı 2000 ve 2001 yılları için sırasıyla; Antalya'da 15 ve 4, Diyarbakır'da 39 ve 4, Samsun'da 13 ve 5 olarak rapor edilmiştir<sup>12,13</sup>.

Çalışma, İl Sağlık Müdürlükleri tarafından seçilen 26 sağlık ocağı (Antalya'dan dört kırsal dört kentsel, Diyarbakır'dan dört kırsal dört kentsel, Samsun'dan beş kırsal beş kentsel sağlık ocağı) bölgesinde gerçekleştirildi. Çalışmaya, sağlık ocakları hekimleri ile beraber altı aylıktan 50 yaş ve üzerine kadar sınıflandırılmış her yaş grubundan yerleşim yeri ve cinsiyet dağılımları eşit olacak şekilde rastgele örnekleme yöntemiyle seçilen bir veya iki yedekleri ile beraber toplam 2465 (Antalya 826, Diyarbakır 894, Samsun 745) aday katılımcı dahil edildi. Sağlık Ocakları bölge ebeleri, ev ev ziyaret ederek aday katılımcıları araştırma hakkında bilgilendirdi. Araştırmaya katılmayı kabul edenler (18 yaş altı için ebeveynleri) eş zamanlı olarak izin formlarını doldurup imzaladı. Araştırma günü katılımcılara öncelikle sağlık ocağı hekimleri tarafından fizik muayene yapıldı, akut ateşli hastalığı olanlar araştırmaya dahil edilmedi. Fizik muayene sonrasında yine sağlık ocağı hekimleri tarafından bireylere yüz yüze görüşme yöntemiyle bazı sosyodemografik özellikleri, aşılama ve enfeksiyon hastalıkları öyküsünü içeren 20 soruluk anket formu uygulandı. Daha sonra her bir katılımcıdan 5-10 mL olmak üzere venöz kan örnekleri toplandı<sup>6,7</sup>. Kan örnekleri Bölge Hıfzıssıhha laboratuvarlarında 4°C'de bir gece bekletildikten sonra serumları ayrıldı ve laboratuvar çalışmaları için soğuk zincir kurallarına uygun olarak Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı'na nakledildi.

Rastgele örneklem yoluyla seçilen 2465 kişiden 2085 (%84.6)'inin serum örneklerinde *B. pertussis*'e özgül antikorlar araştırıldı. Bunların 714 (%34.3)'ü Antalya, 703 (%33.7)'ü Diyarbakır, 668 (%32.0)'i Samsun'da yaşayan kişiler olup, iller arasında yaş gruplarına göre kişi sayısı bakımından ve her ilde kadın-erkek ve kırsal-kentsel dağılım bakımından istatistiksel olarak fark bulunmamaktaydı ( $p > 0.05$ ).

### Antikor Saptanması

PT ve FHA'ya karşı gelişen IgG antikorları "in house" ELISA ile saptandı<sup>14</sup>. Sulandırılmış serumlar, saflaştırılmış PT (JN1H-5, Biken, Japan) ve saflaştırılmış FHA (JN1H-4, Biken, Japan) ile kaplı mikropoplaklarda inkübe edildi. Daha sonra konjugat [Fc-specific alkaline phosphatase-conjugated goat anti-human IgG (Seikagaku, Kogyo, Tokyo, Japan)] ve substrat [dietanolamin tamponunda (1 mg/mL, pH: 9.6) sulandırılmış P-nitrophenyl phosphate (Wako, Tokyo, Japan)] ilavesi aşamaları uygulandı; reaksiyon durdurulduktan sonra çukurların absorbans değerleri ELISA okuyucusunda (Labsystem, Multi Skan EX) A<sub>405/630</sub> dalga boyunda ölçüldü. Anti-PT ve anti-FHA IgG antikor konsantrasyonları, "parallel line assay" ile, PT ve FHA referans antiserumu (JN1H-10; anti-PT için 250 EU/ampul ve anti-FHA için 400 EU/ampul) ile karşılaştırma yapılarak hesaplandı ve ELISA ünitesi/mL (EU/mL) şeklinde ifade edildi<sup>15</sup>. Bu testte saptanabilen en düşük anti-PT ve anti-FHA antikor konsantrasyonu 1.0 EU/mL'dir.

### Bağışıklık Durumu

Boğmacaya karşı standart koruyucu bir antikor seviyesi henüz belirlenmemişse de, PT ve FHA için 10 EU/mL düzeyindeki antikor titrelerini koruyucu olarak kabul eden çalış-

malar<sup>16,17</sup> mevcut olduğundan, çalışmamızda da hem anti-PT hem de anti-FHA için  $\geq 10$  EU/mL düzeyleri pozitif olarak kabul edildi. Ayrıca  $\geq 100$  EU/mL anti-PT düzeylerinin saptanması durumunda, asemptomatik enfeksiyonlar da dahil olmak üzere yeni geçirilmiş enfeksiyon olarak değerlendirildi<sup>10,18</sup>.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS for Windows 10,0 paket programı kullanıldı. Üç il arasında yaş grupları, cinsiyet ve yerleşim yeri arasındaki farklılıklar ki-kare testi ile değerlendirildi. Aşılama durumu ile antikor prevalansı arasındaki farklılık ki-kare testi ile araştırıldı. Bağımsız değişkenlerle antikor düzeyleri arasındaki ilişkiler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. İkili değişken olarak anti-PT, anti-FHA ve hem anti-PT hem de anti-FHA için korunma (korunan-korunmayan) kullanıldı ve %95 güven aralığında (GA) Odds Ratio (OR) hesaplandı.

## BULGULAR

### Aşılama Durumu

Araştırma grubunun 2000-2001 yıllarında DBT aşılama öykülerinin yaş gruplarına göre dağılımı ve üç ilin karşılaştırması Tablo I'de sunulmuştur. Her üç ilde de  $< 15$  yaş çocuklardaki DBT aşılama oranları erişkinlere göre daha yüksek bulunmuştur. Adölesan ve erişkinlerde aşısızların veya aşılama öyküsü bilinmeyenlerin sıklığı artmakta, bu değer her üç ilde de  $> 20$  yaş grubunda %85 ve üzerine çıkmaktadır.

Sağlık ocağı kayıtlarından veya aşı kartlarından aşı öyküleri en iyi bilinen 0-14 yaş grubunda üç-dört doz aşı alanların sıklığı Diyarbakır'da [%62.3 (225/361)], Antalya [93.4% (326/349)] ve Samsun'a [97.7% (335/343)] göre istatistiksel bakımdan anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Her üç ilde de aşılama durumları ile kadın-erkek ve kırsal-kentsel bölge arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

### Üç İlde Yaş Gruplarına Göre Anti-PT ve Anti-FHA Dağılımı

$\geq 10$  EU/mL titredeki anti-PT ve anti-FHA düzeylerinin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo II'de ve bazı değişkenler için lojistik regresyon analizi Tablo III'te sunulmuştur. Anti-PT pozitifliği, her üç ilde de 0-1 yaş grupları arasında en düşük düzeyde olup, %30.6-46.2 arasında saptanmıştır. Bu değer 2-3 yaş grubunda %38.2-63.5 arasına yükselmekte ve yaşla birlikte artarak 14 yaşa kadar %71.9-91.2 arası seviyelere ulaşmaktadır. Antikor seviyeleri  $\geq 20$  yaşta da yüksek seviyeleri korumaktadır (Tablo II). Her üç ilde de lojistik regresyon analizine göre anti-PT pozitifliği ile 0-14 yaşlar arasında bir ilişki olduğu saptanmış ( $p < 0.05$ ),  $\geq 15$  yaşta bir ilişki saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo III). Benzer değerler anti-FHA pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı için de izlenmiştir. Anti-FHA pozitifliği, 0-1 yaş grubunda en düşük olarak bulunmuş olup, üç ilde %35.4-45.2 arasında değişmektedir. Bu değer 2-3 yaş grubunda artarak %67.2-85.3 arasında seyretmektedir ve yüksek seviyeler daha büyük yaş gruplarında da devam etmektedir (Tablo II).

Her iki antikor pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı benzer olsa da, üç ildeki antikor düzeyleri arasındaki farklılıklar anlamlıdır. Anti-PT pozitiflik hızı Antalya'ya göre Diyarbakır'da (OR 4.071, %95 GA 2.878-5.758) ve Samsun'da (OR 3.488, %95 GA 2.554-4.763) anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Anti-FHA pozitifliği Samsun'da Antal-

Tablo 1. Üç ilde DBT Aşı Öyküsünün Yaş Gruplarına, Cinsiyete ve Yerleşim Yerine Göre Dağılımı (%)

Yaş grupları	DBT aşı dozları																	
	Antalya						Diyarbakır						Samsun					
	Sayı	0	1-2	3-4	B*		Sayı	0	1-2	3-4	B*		Sayı	0	1-2	3-4	B*	
0	26	-	7.7	92.3	-	38	5.3	28.9	52.6	13.2	30	-	100	-	-	-	-	
1	36	-	-	100	-	29	6.9	31	51.7	10.3	35	-	2.9	97.1	-	-	-	
2	34	-	-	97.1	-	30	-	16.7	76.7	6.7	34	-	-	100	-	-	-	
3	34	2.9	3.3	94.1	2.9	31	-	12.9	77.4	9.7	29	-	-	100	-	-	-	
4	30	3.3	-	90	6.7	41	4.9	17.1	58.5	19.5	32	-	-	96.9	3.1	-	-	
5	35	-	-	97.1	2.9	35	8.6	8.6	71.4	11.4	32	-	-	100	-	-	-	
6	32	6.3	-	93.8	-	29	6.9	10.3	69	13.8	33	-	3	97	-	-	-	
7	28	36	-	96.4	-	29	6.9	6.9	55.2	31	32	-	-	100	-	-	-	
8	31	-	-	93.5	6.5	34	5.9	-	70.6	23.5	31	-	6.5	93.5	-	-	-	
9	31	-	-	83.9	16.1	29	3.4	6.9	58.6	31	21	-	-	100	-	-	-	
10-14	32	-	-	87.5	12.5	36	11.1	5.6	47.2	36.1	34	-	5.9	91.2	2.9	-	-	
15-19	30	-	10	30	60	32	15.6	3.1	18.8	62.5	30	-	3.3	53.3	43.3	-	-	
20-29	85	4.7	-	12.9	82.4	75	33.3	2.7	12	52	70	20	-	11.4	68.6	-	-	
30-39	9780	2.5	-	5	92.5	62	33.9	4.8	8.1	53.2	70	14.3	1.4	4.3	80	-	-	
40-49	73	9.6	-	5.5	84.9	65	52.3	-	3.1	44.6	64	21.9	3.1	3.1	71.9	-	-	
50+	97	7.2	-	2.1	90.7	108	49.1	3.7	-	47.2	91	33	-	1.1	65.9	-	-	
<b>Cinsiyet (0-14 yaş grubu)</b>																		
Erkek	164	2.4	1.2	93.3	3	181	7.7	14.9	58.6	18.8	173	-	1.7	98.3	-	-	-	
Kadın	185	0.5	0.5	93.5	5.4	180	3.3	11.7	66.1	18.9	170	-	1.8	97.1	1.2	-	-	
<b>Yerleşim yeri (0-14 yaş grubu)</b>																		
Kırsal	180	1.1	0.6	95	3.3	182	4.9	16.5	65.9	12.6	169	-	1.8	97.6	0.6	-	-	
Kentsel	169	1.8	1.2	91.7	5.3	179	6.1	10.1	58.7	25.1	174	-	1.7	97.7	0.6	-	-	

\* Bilinmiyor

\*\* 0 yaş, 6-11 ay grubunu ifade etmektedir.

Yaş grubu	Boğmaca Antikor Düzeylerinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı											
	Antalya				Diyarbakır				Samsun			
	Sayı	PT	FHA	≥ 100 (%)	Sayı	PT	FHA	≥ 100 (%)	Sayı	PT	FHA	≥ 100 (%)
0-1	62	30.6	45.2	1.6	-	37.3	3	4.5	65	46.2	35.4	10.8
2-3	68	38.2	85.3	2.9	8.8	67.2	4.9	11.5	63	63.5	68.3	11.1
4-5	65	43.1	89.2	4.6	13.8	77.6	17.1	21.1	64	75	67.2	12.5
6-7	60	43.3	86.7	1.7	15	79.3	19	29.3	65	87.7	67.7	20
8-9	62	61.3	95.2	16.1	25.8	85.7	17.5	27	52	88.5	88.5	19.2
10-14	32	71.9	93.8	12.5	21.9	86.1	8.3	11.1	34	91.2	94.1	8.8
15-19	30	50	100	3.3	10	96.9	9.4	18.8	30	83.3	80	13.3
20-29	85	71.8	97.6	10.6	34.1	96	21.3	22.7	70	94.3	91.4	11.4
30-39	80	76.3	100	11.3	20	96.8	17.7	30.6	70	85.7	95.7	15.7
40-49	73	80.8	98.6	5.5	21.9	92.3	21.5	35.4	64	90.6	89.1	14.1
50+	97	80.4	96.9	9.3	23.7	97.2	89.8	21.3	91	97.8	92.3	18.7
Toplam	714	60.8	90.2	7.4	18.8	84.1	15.6	21.3	68	82.3	78.9	14.5

Tablo III. Pozitif Antikor Seviyeleri ( $\geq 10$  EU/mL) ve Bazı Değişkenler İçin Lojistik Regresyon Analizi

	Anti-PT			Anti-FHA			Anti-PT ve FHA		
	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	p
Model 1 <sup>#</sup>									
ii									
Antalya	1			1			1		
Diyarbakır	4.071	2.878-5.758	0.000*	0.695	0.476-1.015	0.060	2.559	1.864-3.515	0.000*
Samsun	3.488	2.554-4.763	0.000*	0.464	0.328-0.657	0.000*	2.003	1.498-2.677	0.000*
Yaş									
0-14	1.213	1.157-1.272	0.000*	1.280	1.213-1.351	0.000*	1.229	1.176-1.285	0.000*
$\geq 15$	1.013	0.984-1.044	0.381	1.011	0.983-1.039	1.011	1.009	0.987-1.031	0.425
Cinsiyet									
Erkek	1								
Kadın					1				
0-14 yaş	1.244	0.936-1.655	0.133	0.968	0.713-1.315	0.837	1.141	0.870-1.497	0.341
$\geq 20$ yaş	3.058	1.133-8.254	0.027*	1.456	0.638-3.327	0.372	1.807	0.928-3.517	0.082
Yerleşim yeri									
Kır	1			1			1		
Kent	1.020	0.786-1.325	0.879	1.185	0.901-1.559	0.225	1.041	0.820-1.322	0.740
Model 2 <sup>##</sup>									
0-14 yaş grubunda DBT aşı dozları									
	1.124	0.947-1.334	0.183	1.250	1.052-1.485	0.011*	1.164	0.989-1.370	0.068

<sup>#</sup> Araştırma illeri, yaş grupları, cinsiyet, yerleşim yeri, DBT aşı dozları bağımsız değişkenler olarak kabul edilmiştir.

<sup>##</sup> Araştırma illeri, yaş, cinsiyet, yerleşim yeri, 0-14 yaş grupları arasındaki DBT aşı dozları bağımsız değişkenler olarak kabul edilmiştir.

\* İstatistiksel anlamlılık.

**Tablo IV.** 0-2 ve 3-14 Yaş Grupları Çocuklarda PT ve FHA Antikor Prevalansının Aşı Dozları ile İlişkisi

DBT dozu	0-2 yaş grubu			3-14 yaş grubu		
	Toplam sayı	Anti-PT Sayı (%)	Anti-FHA Sayı (%)	Toplam sayı	Anti-PT Sayı (%)	Anti-FHA Sayı (%)
0	4	0	0	21	15 (71.4)	19 (90.5)
1-3	167	71 (42.5)	66 (39.5)	109	89 (81.6)	81 (74.3)
4	111	59 (53.2)	78 (70.3)	556	379 (68.2)	460 (82.7)
Toplam	282	130 (46.1)	144 (51.1)	686	483 (70.4)	560 (81.6)

ya'ya göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (OR 0.464, %95 GA 0.328-0.657). Hem anti-PT hem de anti-FHA pozitiflik hızları Antalya'ya göre Diyarbakır (OR 2.559, %95 GA 1.864-3.515) ve Samsun'da (OR 2.003, %95 GA 1.498-2.677) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo III). Araştırma sonuçlarına göre  $\geq 100$  EU/mL düzeyindeki anti-PT düzeyleri, her üç ilde de tüm yaş gruplarında benzer dağılım göstermektedir. Yirmi yaş üzeri erişkinlerde anti-PT seviyeleri %5-22 arasında saptanmıştır (Tablo II).

#### Antikor Düzeylerinin Cinsiyet ve Bölgelere Göre Karşılaştırılması

Lojistik regresyon analizine göre 0-14 yaş gruplarında anti-PT ve anti-FHA pozitiflik düzeylerinin cinsiyete göre dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ( $p > 0.05$ );  $\geq 20$  yaşlarda anti-PT pozitiflik düzeyleri kadınlarda erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (OR 3.058, %95 GA 1.133-8.254) (Tablo III). Kırsal ve kentsel bölgeler arasında antikor pozitiflikleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

#### Antikor Seviyeleri ile DBT Aşı Dozları

Lojistik regresyon analizine göre 0-14 yaş gruplarında anti-FHA pozitiflik hızları ile aşı dozları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Tablo III). Çocuklarda aşı dozlarına göre antikor pozitifliği 0-2 yaş ve 3-14 yaş grupları için ayrı ayrı analiz edilmiştir (Tablo IV). Aşılammış çocuklarda, 0-2 yaş grubunda hem anti-PT hem de anti-FHA antikorları bulunmazken, 3-14 yaş gruplarında 21 aşısız kişinin 15 (%71.4)'inde anti-PT ve 19 (%90.5)'unda anti-FHA antikorları pozitif bulunmuştur. Aşılılarda anti-PT ve anti-FHA pozitif antikor düzeyleri ile karşılaştırıldığında 0-2 yaş grubunda dört doz aşıllılarda üç doz tam aşıllılara göre anti-FHA antikor seviyesinde anlamlı yükseklik saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Üç-on dört yaş grubunda da, dört doz aşıllılarda üç doz tam aşıllılara göre anti-PT antikor düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

#### TARTIŞMA

Bu çalışmada 2000-2001 yıllarında Antalya, Diyarbakır ve Samsun illerinde 26 sağlık ocağı bölgesinden seçilmiş sağlıklı kişilerde boğmacaya karşı bağıışıklık durumu değerlendirilmiştir. Araştırma grubunda saptanan aşılama oranları Sağlık Bakanlığı verileri ile uyumlu olup, 0 yaş için Antalya'da %92.3, Diyarbakır'da %52.6, Samsun'da %100 olarak saptanmıştır (Tablo I). Diyarbakır, diğer iki ille kıyaslandığında daha düşük aşılama oranları



na sahip olmasına rağmen, anti-PT seroprevalansı Antalya'ya, anti-FHA seroprevalansı da Samsun'a göre daha yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda  $\geq 10$  EU/mL pozitif antikor seviyelerinin yaş dağılımı da 10 yaşa kadar yüksek seviyeleri korumuştur. Bu durumu, 24 aylık bebeklik döneminde tamamlanan rutin aşılama programı ile açıklamak mümkün değildir.

Çalışmamızda, 100 EU/mL veya daha üzeri seviyelerdeki yüksek antikor titreleri, erişkin yaşlar dahil olmak üzere tüm yaş gruplarında saptanmıştır. Anti-PT sadece *B. pertussis* enfeksiyonlarında yükselmektedir ve aşılama sonrası hızla düşmekte olduğuna dair yayınlar vardır<sup>10,18,19</sup>. Dolayısıyla yüksek titrede anti-PT varlığı, yakın zamanda geçirilmiş semptomatik ya da asemptomatik enfeksiyon insidansını hesaplamaya izin verilebilir<sup>10,18,19</sup>. Bu nedenle bizim sonuçlarımıza göre, boğmaca antikorları ile aşılama oranlarının korelasyon göstermemesi ve yüksek titrede anti-PT antikorlarının saptanması *B. pertussis*'in doğal enfeksiyonuna işaret etmekte ve enfeksiyonun yaygın olduğunu düşündürmektedir. Ülkemizde yapılmış olan diğer çalışmalarda da benzer bulgular saptanmıştır<sup>20,21</sup>. Nitekim araştırmanın yapıldığı yıllara ait olgu sayıları ve bazı yayınlar da doğal enfeksiyonun varlığını göstermektedir<sup>13,22</sup>. Ancak bildirimlerin yetersiz olduğu ve kesin tanının laboratuvara dayalı olarak konulmadığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Primer aşılama oranları yüksek olan pek çok ülkede, okul çocuklarının, adölesan ve erişkinlerin göreceli ya da kesin olarak artan sayıda hastalandıklarına dair raporlar bildirilmektedir<sup>1-3</sup>. Boğmacada aşıya bağlı bağışıklık ömür boyu sürmemekte, koruyuculuk 6-10 yıl sonra azalmaktadır<sup>8,9</sup>. Sonuç olarak bağışıklığın kaybolması nedeniyle artan sayıda ergen ve erişkin enfekte olmakta ve primer aşılama oranları tamamlanmamış olan yenidoğanlar için kaynak oluşturmaktadır.

Bu çalışmanın dikkat çeken bir başka bulgusu da kadınlarda erkeklerden daha yüksek anti-PT pozitifliğinin saptanmasıdır. Bunun bir sebebi kadınların boğmacalı yenidoğan ve çocuklarla daha fazla temas etmesi olabilir.

Tam hücreli boğmaca aşısının ergenlerde ve erişkinlerde ciddi yan etkilere yol açması nedeniyle, yakın zamana kadar adölesan/erişkin aşılması önerilmemiştir. Hücresiz aşıların geliştirilmesi, toplum genelinde boğmacaya karşı korunmayı sağlamada bir fırsat yaratmıştır. "Boğmaca Aşısı Uluslararası Konsensus Grubu"nun (International Consensus Group on Pertussis Immunization) önerilerine göre en kolay atılabilecek ilk adım erişkinlerin rapel aşılmasıdır<sup>23</sup>.

Boğmaca aşılması, yenidoğanlarda ve çocuklarda morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır. Bu nedenle boğmacaya karşı korunmada, özellikle Güneydoğu Anadolu Bölgesi gibi düşük aşılama oranları olan bölgelerde Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen aşılama programlarına uygun olarak yenidoğanların aşılama oranlarının tamamlanmasının önemi büyüktür. Ayrıca, hücresiz aşı ile erişkin aşılması, en azından enfeksiyona yakalanıp yenidoğanlara taşıma riski olan sağlık görevlileri ve ebeveynler gibi erişkinlerin aşılması için stratejiler geliştirilmelidir.

## TEŞEKKÜR

Projede görev alan; Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğüne, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığına, Antalya İl Sağlık Müdürlüğüne, Diyarbakır İl Sağlık Müdür-

lüğüne, Samsun İl Sağlık Müdürlüğüne, 26 Sağlık Ocağı çalışanlarına, Antalya Bölge Hıfzıssıhha Müdürlüğüne, Diyarbakır Bölge Hıfzıssıhha Müdürlüğüne, Samsun Bölge Hıfzıssıhha Müdürlüğüne, Japonya Uluslararası İşbirliği Ajansı'na ve ELISA çalışmalarında verdiği emek için Döndü Akça'ya teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Pertussis Surveillance, A Global Meeting. Geneva 16-18 October 2000 WHO/V&B/01.19. 2001, WHO, Geneva.
2. Edwards KM, Decker MD, Mortimer EA Jr. Pertussis, pp: 293-344. In: Plotkin SA, Orenstein WA (eds), Vaccines. 1999, WB Saunders Company, Philadelphia.
3. Chin J. Pertussis, parapertussis, pp: 375-9. Control of Communicable Diseases Manual. 2000, American Public Health Association, Washington DC.
4. T.C. Sağlık Bakanlığı. Hedef ve Stratejiler. Sağlık 21, 2001, Sağlık Bakanlığı, Ankara.
5. Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi, T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı ve Salgın Hastalıklar Daire Başkanlığı, Ankara, 2001.
6. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Japonya Uluslararası İşbirliği Ajansı. Aşı ile önenebilir hastalıkların laboratuvar verilerine dayalı ulusal epidemiyolojik siveyansı. Türk Hij Den Biyol Derg 2001; 58(Ek 1): 1-34.
7. Kurtoglu D, Gozalan A, Coplu N, et al. Community-based seroepidemiology of tetanus in three selected provinces in Turkey. Jpn J Infect Dis 2004; 57: 10-6.
8. Galazka AM. The immunological basis for immunization series, Module 4: pertussis. WHO/EPI/GEN/93.13. 1993 Global Programme For Vaccines and Immunization. 1993, WHO, Geneva.
9. Cattaneo LA, Reed GW, Haase DH, Willis MJ, Edwards KM. The seroepidemiology of *Bordetella pertussis* infections: a study of persons ages 1-65 years. J Infect Dis 1996, 173: 1256-9.
10. Giammonco A, Chiarini A, Maple PA, et al. European Sero-Epidemiology Network: standardisation of the assay results for pertussis. Vaccine 2003; 22: 112-20.
11. Devlet İstatistik Enstitüsü, İstatistik Yıllığı 2000. Devlet İstatistik Enstitüsü, 2001.
12. T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Çalışma Yıllığı 2001. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü ve Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü, 2002.
13. T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Çalışma Yıllığı 2000. Ankara 2001.
14. Cöplü N, Esen B, Kurtoglu D, Gözalan A, Miyamura K, Yoshida I. Standardization of an in-house ELISA for pertussis serology and its application in a seroepidemiological study. Mikrobiyol Bul 2005; 39: 281-9.
15. Relyveld E, Oato NH, Nuet M, Gupta RK. Determination of antibodies to pertussis toxin in working reference preparations of anti-pertussis sera from various national control laboratories. Biologicals 1992; 20: 67-71.
16. National epidemiological surveillance of vaccine-preventable diseases. Annual Report 1995. Ministry of Health and Welfare and National Institute of Health, Japan. 1997.
17. Konda T, Kamachi K, Iwaki M, Matsunaga Y. Distribution of pertussis antibodies among different age groups in Japan. Vaccine 2002; 20: 1711-7.
18. Baughman AL, Bisgard KM. Establishment of diagnostic cutoff points for levels of serum antibodies to pertussis toxin, filamentous hemagglutinin, and fimbriae in adolescents and adults in the United States. Clin Diagn Lab Immunol 2004; 11: 1045-53.
19. Grimprel E, Bégué P, Anjak I, Njamkepo E, François P, Guiso N. Long-term human serum antibody responses after immunization with whole-cell pertussis vaccine in France. Clin Diagn Lab Immunol 1996; 3: 93-7.
20. Vatansever U, Coplu N, Oner N, et al. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* antibodies among healthy adolescent girls in Edirne. Swiss Med Wkly 2005; 135: 531-6.
21. Aksakal FN, Coplu N, Ceyhan MN, et al. Pertussis incidence among school children with prolonged cough in Turkey: there is a need for booster vaccination policy. TJEM 2007; 211: 353-8.
22. Cöplü N, Nar S, Akbaş E, Kurtoğlu D, Esen B. A field survey carried out on the confirmation of a pertussis case in a village of Kirikkale Province, Turkey. Mikrobiyol Bul 2007; 41: 175-83.
23. Campins-Marti M, Cheng HK, Forsyth K, et al. Recommendations are needed for adolescent and adult pertussis immunisation: rationale and strategies for consideration. Vaccine 2002; 20: 641-6.