



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

ERGENLERDE BORDETELLA PERTUSSİS
SEROPREVALANS ve KOLONİZASYON ORANI

Dr. Gülşen ERSÖZ
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Necdet KUYUCU

MERSİN-2016



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

ERGENLERDE BORDETELLA PERTUSSİS
SEROPREVALANS ve KOLONİZASYON ORANI

Dr. Gülşen ERSÖZ
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Necdet KUYUCU

Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından BAP-TF DTB(GE) 2012-2 TU proje numarası ile desteklenmiştir.

MERSİN-2016

TEŞEKKÜR

İş disiplini, kararlılığı ile bize örnek olan, hastaya bütüncül yaklaşımda bakış açısı kazandıran, sorumluluk alma konusunda bizi geliştiren Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı'mız ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Necdet Kuyucu'ya

Asistanlık eğitimimde bana yol gösteren, iyi hekim olma yolunda beni geliştirmeye çalışan ve tecrübelerini benimle paylaşan bölüm hocalarıma ve beraber çalıştığımız diğer bölümlerin hocalarına

Tez çalışmamın yürütülmesinde yer alan sayın Prof. Dr. Gönül Aslan'a, Doç.Dr. Nuran Delialioğlu ve Yrd. Doç.Dr. Seda Tezcan'a

Ayrıca tez çalışmamda fikirlerine başvurduğum Yrd. Doç. Dr. Özlem Özgür Gündeşlioğlu'na

Tez çalışmam boyunca laboratuvar ortamında çalışmalarına katkıda bulunan Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda görev yapan tüm asistanlar ve seroloji laboratuvarında çalışan Murat Ülger'e

Çalışma boyunca yardımcı olan intern doktorlar, hemşirelere

Tez çalışmamda katkısı olduğunu düşünen herkese

Beni destekleyen, verdiğim kararlarda bana güvenen, zor zamanlarımda yanımda olan aileme teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Gülşen ERSÖZ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	10
Tanım	10
Klinik Bulgular	23
Tedavi	31
Bağışıklama	35
GEREÇ VE YÖNTEMLER	47
Hasta Popülasyonu	47
İstatistiksel Analiz	53
BULGULAR	54
TARTIŞMA	68
SONUÇ VE ÖNERİLER	75
KAYNAKLAR	77
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	86
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	88
TABLolar DİZİNİ	89

ÖZET

Bordetella pertussis'in etken olduğu boğmaca, her yaştaki duyarlı bireyleri etkilemekle beraber, özellikle yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde ağır seyreden akut, bulaşıcı bir solunum sistemi hastalığıdır. Son 20 yıldaki epidemiyolojik çalışmalar, vakaların ergen ve erişkin yaş gruplarında yoğunlaştığını göstermiştir. Ülkemizde de yıllar içerisinde ulaşılmış yüksek aşılama oranlarına rağmen boğmaca enfeksiyonları sık olarak görülmeye devam etmektedir.

Adölesanlar ve erişkinler tam bağışıklanmamış bebekler için temel enfeksiyon kaynağıdır. Yapılan çalışmalarla adölesan yaş grubunda boğmacaya karşı pekiştirme dozu önerilmektedir. Boğmaca aşısının pekiştirme dozlarının ne zaman yapılması gerektiğine karar verebilmek için de hastalığın yaşlara göre seroepidemiolojisinin bilinmesi gerekir.

Çalışmamızda öksürük yakınması olan 10-18 yaş grubu ergen ve çocuklarda klinik, serolojik ve bakteriyolojik yöntemler ile boğmaca hastalığını tanımlayabilmeyi, serolojik olarak boğmacaya karşı oluşan antikor düzey oranını yaş gruplarına göre belirlemeyi, ulusal aşı stratejileri için epidemiyolojik veriler sağlamayı amaçladık.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Güneykent Çocuk Hastanesi'ne öksürük şikayetiyle başvuran 429 katılımcıda *Bordetella Pertussis* PCR, *B. pertussis* kültürü, anti-Pertussis Toksin IgG çalışıldı.

429 hastanın hiçbirinde kültürde üreme gözlenmedi. Üç hastada *B.pertussis* PCR pozitif sonuçlandı. *B. pertussis* IgG 43 hastada pozitif; 386 hastada negatif saptandı. Seropozitivitede cinsiyet farkı tespit edilmedi. Yaş gruplarına göre ayrıldığında 13-15 yaş grubundaki seropozitiflik diğer gruplara göre daha yüksek saptandı.

Çalışmamızın sonuçlarına göre ülkemizde boğmaca enfeksiyon sıklığını azaltmak, adölesanlar aracılığıyla boğmaca enfeksiyonunun bebeklere geçişini önlemek amacıyla yaşamın ilk iki yılındaki aşılarla devam edilmesi, ilkökul birinci sınıfta yapılan beşinci doza ek olarak 10-13 yaş grubuna boğmaca aşısının pekiştirme dozunun yapılması ve pekiştirme dozunun ulusal aşı takvimine dahil edilmesinin uygun olacağı kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: boğmaca, ergen, seroprevalans, aşı

ABSTRACT

Determination of *B. pertussis* Seroprevalence and Colonization in Adolescents

Pertussis or 'whooping cough', caused by *B. pertussis* is a contagious respiratory disease which can affect all age groups but can be severe in newborns and infants. Epidemiologic studies carried out in last 20 years indicate increasing number of cases among adolescents and adults. In our country despite of high vaccination rate; pertussis infection still occurs frequently.

Adolescents and adults are the main source of infection in infants that aren't fully immunized. The studies recommend booster dosing for pertussis in adolescents. Age-specific pertussis seroprevalance must be known to determine the appropriate time for administering booster dose of pertussis vaccine.

In our study our goal was to identify the *B.pertussis* infection by clinical signs, culture, serologic tests and PCR and to determine age-specific antibody levels and to provide epidemiologic data for national immunization schedule.

429 subjects aged 10-18 years who attended to Faculty of Medicine of Mersin University and Guneykent Children's Hospital were examined by *B.pertussis* PCR, culture and anti-PT toxin IgG. All of the subjects were negative for the culture. Three subjects were found positive with *B.pertussis* PCR. %10(n=43) of patients were found positive ; %90 (n=386) were found negative for anti-PT IgG. There was no difference for anti-PT IgG levels between sex. Seropositivity was %25,6 (n=11) in 10-12 age group; %51,2 (n=22) in 13-15 group ;%23,3(n=10) in 16-18 age group. Seropositivity was higher in 13-15 age group but it wasn't statistically significant(p=0,055).

To decrease the frequency of pertussis infection in our country, to prevent the transmtion of infection to infants via adolescents, we recommend sustaining infanthood vaccinations and applying a booster dose in 10-13 ages in addition to the fifth dose applied in the first class of primary school.

Key Words: pertussis, adolescent, seroprevalence, vaccine

GİRİŞ

Boğmaca, etkeni küçük gram negatif kokobasil olan *Bordetella pertussis*, her yaştaki duyarlı bireyleri etkilemekle beraber, özellikle yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde ağır seyreden akut, bulaşıcı bir solunum sistemi hastalığıdır¹.

Tüm dünyada, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, hala yaygın olup önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Boğmaca aşılması, 1900'li yıllardan beri yapılmaktadır. Genişletilmiş Bağışıklama Programının (GBP) 1974 yılında başlatılması ile tüm dünyada aşılama oranları yükselmiş ve 1990'lı yıllardan itibaren boğmaca görülme sıklığında önemli bir azalma olmuştur. Ancak, son yıllarda boğmaca vakalarında yeniden belirgin bir artış gözlenmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2010 verilerine göre dünya genelinde 50 milyon tahmini vaka, 195.000 ölüm öngörülmektedir. Aynı verilere göre tüm dünyada Difteri Tetanoz Boğmaca üçüncü aşılama oranı %85, hastalığa bağlı infant mortalite riski %4 olarak hesaplanmıştır². Kızamıktan sonra en çok bildiri yapılan hastalık olan boğmaca, 0–12 aylık bebeklerde sık görülen ölüm nedenlerinden biridir²⁻⁴.

Aşılama, boğmaca hastalığının önlenmesinde son derece önemli olup, yaygın aşılama programlarıyla, önceleri azalan vaka sayıları ve ölüm oranları 1980'lerde artış eğilimi göstermiştir. Hastalık Kontrol Önleme ve Merkezi (CDC) raporlarına göre, bu artış 1996'da en üst düzeye ulaşmıştır. Bununla beraber son yıllardaki epidemiyolojik çalışmalar, artan vaka sayılarının ergen ve erişkin yaş gruplarında yoğunlaştığını göstermiştir^{4,5}. Yine CDC 2004 verilerinde, hastalığın 10–19 yaş arasında 19 kat ve 20 yaş üzerinde 20 kat arttığı raporlanmıştır^{4,5}. Boğmaca aşısının koruyuculuğu, son aşıdan sonra 6-8 yıl kadar sürmektedir^{6,7}. Dolayısıyla özellikle gelişmiş toplumlarda, ergen ve erişkin popülasyondaki duyarlılık giderek artmaktadır⁸. Ergen ve erişkin yaş gruplarında, hastalık hafif veya asemptomatik klinik tablo ile karşımıza çıkmakta ve tanı zorluğu yaşanmaktadır. Ayrıca adölesanlar ve erişkinler tam bağışıklanmamış bebekler için temel enfeksiyon kaynağı olmakta ve endemi ve epidemiler sonrasında hastalığın tüm yaş gruplarına yayılmasında kaynak görevi görmektedir⁸⁻¹¹.

Yüksek aşılama oranlarına rağmen, hastalığın giderek yaygınlaşması boğmaca ile mücadele stratejilerini değiştirmiştir^{12,13}. Özellikle gelişmiş ülkelerde rutin aşılama programlarına 2000'lerden sonra, 11–18 yaş grubuna aselüler aşı ile pekiştirme dozları eklenmiştir. Yeni tanı araçları ile asemptomatik veya atipik ergen ve erişkin vakaların tanımlanması çabaları da artmıştır¹⁴.

Türkiye'de boğmaca aşısı, 1968 yılında difteri-tam hücreli Boğmaca Tetanoz (DBT) aşısı şeklinde yaşamın ilk yılında üç doz (2, 3 ve 4. ayda) ve 16–24 aylık iken pekiştirme dozu olacak şekilde uygulanmaya başlanmıştır¹⁵. Ülkemizde 1985 yılında başlatılan Ulusal Aşı Kampanyası ile morbidite ve mortalitede fark edilen oranlarda azalma gözlenmiştir. Tam hücre aşının yan etkileri nedeniyle 2009'dan itibaren aselüler boğmaca aşısı (aB) kullanılmaya başlanmıştır¹⁶. Ülkemizde hala tüm yaş gruplarını etkileyen bir enfeksiyon hastalığıdır. Döngüsel epidemiler göstermeye devam etmekte, 2–5 yılda bir salgınlara neden olmaktadır. Son 10 yılda yapılan çalışmalar, ülkemizde de dünyanın birçok ülkesinde olduğu gibi ergen ve erişkinlerde boğmaca sıklığının arttığını göstermektedir¹⁶.

Daha önceki yıllarda boğmaca olgularının % 6.5'i ergen ve erişkin yaş grubunda iken, 2005 yılında bu oran % 16.9'a yükselmiştir. Sonuç olarak, bebeklikte uygulanan dört doz boğmaca aşılması uzun süreli koruyuculuk için yeterli olmamaktadır; okul çocukları, ergenler ve erişkinler enfeksiyona duyarlıdır. Bu nedenle, ülkemizde, Ekim 2010 itibariyle, ilköğretim birinci sınıflara ilave doz (beşinci doz) boğmaca aşısı (DaBT-IPA) rutin aşı takvimine eklenmiştir. Ancak ergen ve yetişkinlerde yüksek kolonizasyon riskinin olması, bu yaşlarda önemli bir halk sağlığı sorunu olan boğmacanın mücadelesinde pekiştirme dozu ve epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç duyulmasına sebep olmuştur. Ayrıca bir ülkede boğmaca aşısının pekiştirme dozlarının ne zaman yapılması gerektiğine karar verebilmek için hastalığın yaşlara göre seroepidemiolojisinin bilinmesi şarttır.

Boğmaca enfeksiyonu ve aşıya olan antikor yanıtının ölçülmesi için epidemiyolojik ve toplum kökenli çalışmalarda yaygın olarak kullanılan yöntem ELISA yöntemidir. Epidemiyolojik çalışmalarda serolojik tanı ve aşıya antikor yanıtları kantitatif olarak antikor konsantrasyonu ELISA Ünitesi (EU) ile ölçülebilir¹⁷. Geleneksel olarak tanı için kullanılan laboratuvar yöntemleri

nazofaringeal sekresyon örneklerden kültür, akut ve konvalesan fazda antikor serokonversiyonun gösterilmesidir. Yüksek aşı oranlı toplumlarda vakaların hafif semptomlar ile görülmesi ve ilerlemiş yaş, metodların özgüllüğünü ve özgünlüğünü azaltarak, tek bir testin altın standart olarak tanımlanabilmesini zorlaştırmaktadır. Enfeksiyonun erken fazlarında kültürün özgüllüğü yüksek, pozitif öngörü değeri %100'dür. Antibiyotik kullanımı ise kültürün duyarlılığını azaltır. PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) yöntemi boğmaca tanısını kolaylaştırmak ile beraber laboratuvarın deneyimi, yanlış pozitif sonuçlar, laboratuvarın kullandığı metotlara bağlı olup bulguların kısa sürdüğü durumlarda duyarlılığı azdır. Akut dönemde özellikle aşılınmış ergen ve erişkinlerde serokonversiyonu belirlemek güçtür. Tek bir ölçüm yapılacaksa, Pertussis Toksine (PT) karşı oluşmuş IgG düzeyi tanısız gösterge olup pertaktin ve filamentöz antijene karşı oluşan yanıtı göre daha hızlıdır. Geç dönemde saptanan antikor düzeyi ile tanı yerine kültür veya PCR ile test sonuçlarının doğrulanması daha yaygın olarak kullanılır. Aşılı çocuk, ergen ve erişkinlerde iki haftadan az süren öksürük söz konusu olduğunda kültür ve PCR örneği, üç haftadan fazla ise PCR ve anti-PT IgG ölçülmesi, öksürük 2-3 hafta önce sonlandı ise anti-PT IgG ölçümü yeterli olmaktadır¹⁸.

Çalışmadaki amacımız bir yıl içinde Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi (MÜTF) Hastanesi polikliniklerine öksürük ve uzamış öksürük yakınması ile başvuran 10- 18 yaş grubu ergen ve çocuklarda klinik, serolojik ve bakteriyolojik yöntemler ile boğmaca hastalığını tanımlayabilmek, serolojik olarak boğmacaya karşı oluşan antikor düzey oranını yaş gruplarına göre belirlemek, ulusal aşı stratejileri belirlenmesinde epidemiyolojik veriler sağlamaktır.

GENEL BİLGİLER

Tanım

Boğmaca, etkeni küçük gram negatif kokobasil olan *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*), her yaştaki duyarlı bireyleri etkilemekle beraber, özellikle yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde ağır seyreden akut, bulaşıcı bir solunum sistemi hastalığıdır¹. Her ne kadar çocukluk çağı hastalığı olarak düşünülse de 20. yüzyılda erişkinlerde de hastalığın görülebileceği gösterilmiştir¹³.

Tarihçe ve Epidemiyoloji

İnsandaki diğer ciddi enfeksiyon hastalıklarının (suçiçeği, çocuk felci, kızamık vb.) aksine boğmacanın tarihi çok eskilere dayanmamaktadır⁶. Boğmaca hastalığı 1500'lerde tanımlanmakla birlikte hastalığın 1414'te Fransa'da başladığına dair kaynaklar mevcuttur^{6,19}. 1600'lerde Avrupa'da endemik olan boğmacanın tüm dünyadaki insidansının azalması aktif immünizasyonun kullanılmasıyla olmuştur.

Pertussis (yoğun öksürük) terimi ilk olarak 1670'te kullanılmıştır. Durdurulmayan öksürük spazmları ve boğmacaya özgü olan uzamış süreç birçok dilde hastalığa farklı isimlerin verilmesini sağlamıştır. İspanyolca'da *tos ferina* (boğmaca öksürüğü), İtalyanca'da *tosse canina* (köpek havlaması), eski İngilizce'de *chincough* (iç çeker tarzda öksürük), Fransızca'da *coq luche* (horoz karga dövüşü) ve Çince'de "100 günün öksürüğü" olarak bilinmektedir¹⁹.

Dünya genelinde, %90'ı gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere yılda 50 milyon boğmaca vakası ve 300,000 ölüm görülmektedir^{19,20}. Boğmacaya bağlı ölümlerin çoğu henüz aşılama vakti gelmemiş infantlar ve aşısız ya da eksik aşıları çocuklarda olmaktadır²⁰. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) aşı öncesi dönemlerde boğmaca 14 yaş altındaki çocuklar arasındaki bulaşıcı hastalıklar içinde ölüme yol açan başlıca hastalıktı¹⁹. 1923 ve 1934'te sırasıyla 9000 ölümün ve 260.000 vakanın olduğu iki boğmaca salgını görülmüştür. Boğmaca aşısının yaygın kullanılmasından sonra vakalarda %99 azalma görülmüştür²¹.

1940'ların sonlarından itibaren boğmaca aşısının yaygın kullanılmasıyla beraber 1970'lerde boğmaca sıklığı; insidansın 100.000' de 110'dan (1922 - 1948) 100.000' de 0,5' e düşmesiyle (1981) 100 kat kadar azalmıştır²².

Boğmaca endemiktir, üç dört yılda bir önemli sayıda duyarlı bireyin birikmesi ile epidemik döngüler gösterir. Boğmacanın belirgin mevsimsel paterni olmamakla beraber vakaların çoğu temmuz ile ekim ayları arasında görülür²¹. Boğmaca son derece bulaşıcıdır; aerosol damlacıklarına maruz kalan duyarlı bebeklerde bulaş oranı %100' e yakındır. *B. pertussis* çevrede uzun süre canlı kalmaz. İnsanlarda kronik taşıyıcılık bildirilmemiştir. Tam olarak aşılanmış veya doğal bağışıklığı bulunan bireylerde ev içi temas gibi yoğun maruziyet sonrası sublinik enfeksiyon sıklığı %80 'e varabilir. Ancak dikkatli incelendiğinde hastaların çoğu için semptomatik bir kaynak bulunur²¹.

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) 2001-2003 yıllarında boğmacanın yıllık en yüksek insidansını bir yaş altındaki bebeklerde 100000' de 55,2 vaka olarak saptamıştır. Özellikle altı aydan küçük bebeklerde boğmaca insidansı 100000'de 98 vaka olarak bildirmiştir. 2002 CDC raporuna göre olguların %24 'ünü altı aydan küçük bebekler oluşturmaktadır. Bununla beraber son yıllarda 11-18 yaş grubundaki adölesanlar ve 19 yaşından büyük olan erişkinler boğmaca vakalarının içerisinde yüksek oranda yer almaya başlamıştır. 2001-2003 yıllarında 10-19 yaşındakilerde 2001'de 100.000'de 5,5 olan yıllık boğmaca sıklığı 2002'de 6,7 ve 2003' te 10,9 olarak yükselme eğilimine girmiştir.

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) verilerine göre 2004-2005'te ABD'de boğmaca olgularının nerdeyse %60 'ı 11 yaş ve daha büyük olgular arasından çıkmıştır. Daha büyük yaş gruplarında boğmacanın tanınıp tanımlanması adölesan ve erişkinlerde bildirilen olgu sayısının artışından sorumlu olabilir.

Boğmaca insidansı ABD' de son yıllarda artış göstermiştir. 2004 yılında 1959 yılından beri en yüksek değere ulaşmıştır. 2010 yılında da yıllık 27550 vaka ile boğmaca vakalarında artış saptanmıştır.2012 verilerine bakıldığında da boğmaca vaka sayısının 2010 yılına göre artış gösterdiği saptanmıştır. CDC Avustralya'da da 1991 yılından itibaren kayıtlar incelendiğinde 2008-2012

yıllarında boğmaca insidansının en yüksek değerlere ulaştığı görülmüştür²³. 2015 yılında ise boğmaca sıklığı 100000'de 94 olarak bildirilmiştir²⁴. Norveç' te 2004 yılında boğmaca sıklığı 100000' de 168 olarak raporlanmıştır.

Ülkemizde boğmaca insidansı 1970 yılında 100.000'de 21 civarında iken Sağlık Bakanlığı tarafından 1985 yılında başlatılan Ulusal Aşı Kampanyası'nı takiben boğmaca insidansında azalma olduğu saptanmış, hastalığın insidansı 2001 yılında 100.000'de 0,27'e kadar gerilemiştir²⁵. Sağlık Bakanlığı verilerine göre, 2005 yılında yıllık vaka sayısı 272, insidans ise 0.38/100000 olarak bildirilmektedir.

Geçışı

Boğmacanın yüksek bulaştırıcılığı vardır; aerosol damlacıklarına maruz kalan duyarlı bireylerde atak hızı %100 kadar yüksek olabilir. Boğmaca için enfeksiyöz doz bilinmemektedir. Kızlar erkekler kadar sık etkilenmektedir. Yetişkin kadınlardaki daha yüksek insidans enfekte çocuklarla daha fazla temas halinde olmalarından kaynaklanabilir. *B. pertussis* çevrede uzun süre canlı kalmaz. İnsanlarda kronik taşıyıcılık raporlanmamıştır. Yoğun maruziyet sonrası ev halkı ya da çocuk bakım merkezlerinde olduğu gibi tamamen aşılanmış ya da doğal yoldan bağışık kişilerde subklinik enfeksiyon ya da hafif hastalık % 50'den daha fazla oranda görülebilir¹⁹. Asemptomatik enfeksiyon da sık görülür. Bununla beraber boğmacanın asemptomatik kişilerden duyarlı bireylere geçişi de gözlenebilir²⁶. Aşılama *B. pertussis* 'in geçişini azaltmakla birlikte aşılı bireyler de semptomatik hale gelebilir¹⁹. Dikkatlice araştırıldığında, birçok hasta için semptomatik kaynak bulunabilir²⁷.

İmmünite

Boğmaca, toksin etkisiyle oluşan lokal ve mukozal bir enfeksiyondur. Doğal hastalık ve aşılanma geniş antikor ve hücre aracılı immun cevaplar sağlar. Aşılanmak ya da hastalığı geçirmek; tekrar hasta olmaya ya da tekrar enfekte olmaya karşı hayat boyu bağışıklık sağlamaz. Bağışıklığı ölçmek için genel kabul görmüş bir laboratuvar bulgusu yoktur. Çalışmalar *B.pertussis* 'in virülans faktörlerinin immünmodülatör etkisi olduğunu göstermiştir. Boğmacanın hastalık patogenezinin tek toksin ya da virülans faktörüne bağlı olmaktan çok multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla *B.pertussis* 'e ideal bir

konak yanıtı için *B.pertussis*'in birçok virülans faktörüne karşı antikorların oluşması gerekmektedir. Böylelikle bakteriyel aderans engellenir, toksin etkisi nötralize edilir ve bakteri vücuttan atılır. Genel olarak incelenen veriler; bağışıklık için boğmaca toksinine karşı antikorların (anti-PT) yüksek düzeyleri, *B. pertussis* antijenlerine karşı çoklu antikorların kombinasyonu ve hücre aracılı bağışıklığın önemli rol oynadığını göstermektedir²⁸. Hücre aracılı immun cevap uzun sürebilir¹⁹ ancak hastalığı geçirdikten sonra beş yıl içinde antikor düzeyleri enfeksiyon öncesi düzeylere düşer ve tipik hastalığa karşı koruma aşılama sonrası 3-5 yılda azalmaya başlar; 12 yıl içinde de ölçülemez düzeye gelir^{29,30}. Boğmacanın sık görüldüğü zamanlarda boğmacayı hafif enfeksiyon olarak geçirmek ya da sublinik reenfeksiyon olarak geçirmek de aşılanmış ya da daha önceden hastalığı geçirmiş olmak gibi belirgin olarak boğmaca hastalığına karşı korur⁸. Boğmaca hastalığını geçirmek de doğal bağışıklığın sürdürülmesinde önemlidir, bununla beraber bu şartlar her yerde aynı değildir. Birleşik Devletlerde okul öncesi dönemden sonra boğmaca için aşılanmamış adölesan ve erişkinlerin *B.pertussis*'e karşı korunması yeterli değildir³¹. Daha yaşlı bireylerde, bakım evlerinde, çok iyi aşılanmış popülasyonda ve okul çocuklarında, adölesan ve erişkinlerde aşının üzerinden zaman geçtiği için boğmaca salgınları bildirilmiştir²¹.

Mikroorganizma Özellikleri ve Etiyolojisi

Bordetella pertussis epidemik boğmacanın tek sebebi ve sporadik boğmacanın olağan sebebidir¹⁹. Boğmaca etkeni olan *B. pertussis* yalnızca insanda hastalık oluşturur. *B. pertussis*'in insan dışında bilinen konağı yoktur³³. *B. pertussis* oldukça narindir, solunum yolu sekresyonlarında sadece birkaç saat canlılığını sürdürebilir bu yüzden kültür için özel koşullara ihtiyaç duyar²⁰.

Bordetella cinsi içinde *B. pertussis*'ten başka *bordetella* türleri de mevcuttur: *B. parapertussis*, *B. parapertussisov* (koyunlarda patojen *B. parapertussis*), *B. holmesii*, *B. bronchiseptica*, *B. hinzii*, *B.trematum* ve *B. Petrii*²⁰. Bu türlerden *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica* ve *B. holmesii* insanlarda solunum yolu enfeksiyonlarına yol açar^{34,35}. Memeli hayvanlarda hastalık yapan en önemli *Bordetella* türü *B. pertussis*, *B. parapertussis* ve *B. bronchiseptica*'dir. *B. parapertussis* nonspesifik üst solunum yolu hastalığından klasik boğmacaya

kadar değişen spektrumda hastalığa yol açabilir. *B. parapertussis* klinik olarak *B. pertussis*'ten ayırt edilemez^{34,35}. *B. parapertussis* Avrupa' da daha belirgin olarak boğmaca ve bronşit vakalarına sebep olmaktadır¹⁹. *B. pertussis* sadece insan patojeniyken *B. parapertussis* kuzularda da saptanmıştır. *B. bronchiseptica* köpeklerde öksürük, tavşanlarda nezle ve domuzlarda atrofik rinite yol açan genel bir hayvan patojenidir. *B. hinzii*, kazanılmış immün yetmezlik sendromlu (AIDS) bir yetişkin kanından solunum yolu enfeksiyonu olmadan, kistik fibrozisli ve wegener granülomatozlu ikisi de pulmoner semptomları olan iki yetişkinden elde edilmiştir^{36,37}. *B. holmesii* ve *B. holmesii* benzeri organizmalar bronşit, septisemi ve endokardit, baskın olarak ya da bağışıklık sistemi zayıflamış ve muhtemelen köpek maruziyeti olanlardaki bronşit, septisemi ve endokardit vakalarıyla ilişkili bulunmuştur¹⁹.

Tablo 1: Bordetella ailesi ve patolojisinin özeti

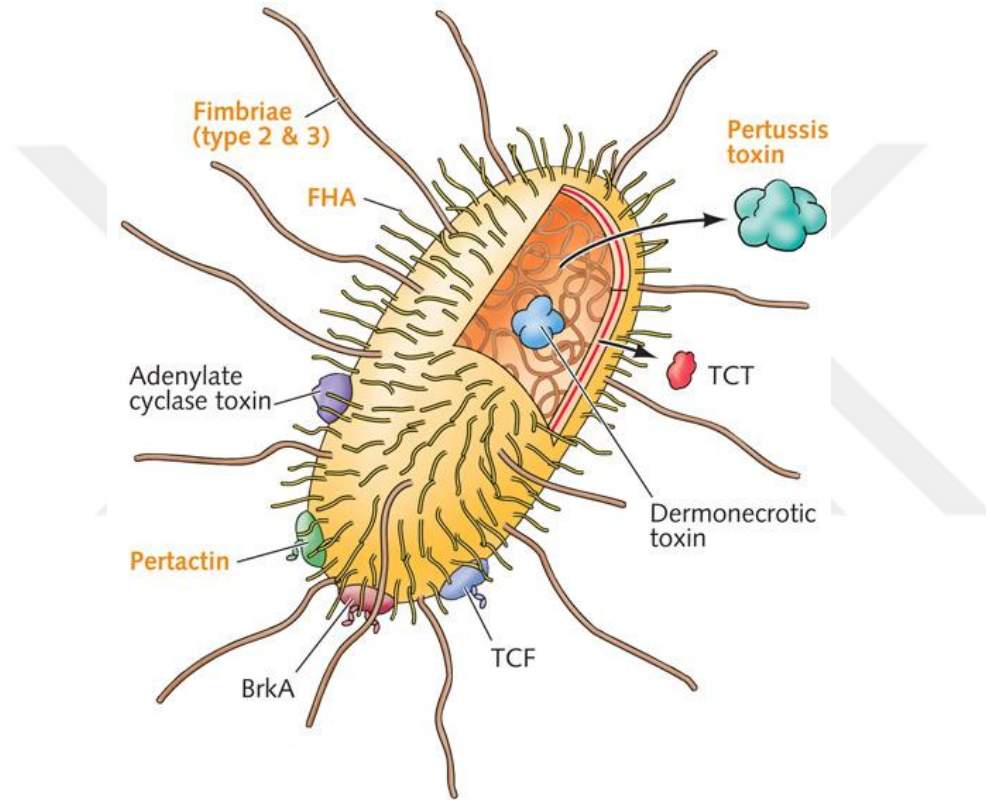
Bordetella Ailesinin Türleri		
Tür	Hasta Popülasyonu	Hastalık
<i>B. pertussis</i>	İnsan	Boğmaca, Süregelen Öksürük (Erişkin)
<i>B. parapertussis</i>	İnsan, Koyun	Boğmaca, Kronik Pnömoni
<i>B. bronchiseptica</i>	İnsan, Köpek	Domuz Kulübe Öksürüğü (Köpeklerde) Atopik Rinit (Domuzda)
<i>B. avium</i>	Kuşlar	Rinotrakeit
<i>B. trematum</i>	İnsan?	Yara Enfeksiyonu, Otit
<i>B. holmesii</i>	İnsan?	Septisemi
<i>B. hinzii</i>	İnsan?	Kümes Hayvanı Asemptomatik

B.pertussis Bordet ve Gengou tarafından 1906'da boğmacalı hastaların eksüdalarından elde edilmiştir. Başlangıçta bu bakteri *Bacillus pertussis* ve *Haemophilus pertussis* olarak da isimlendirilmiştir³⁸.

B.pertussis kan ilave edilmiş zengin besiyerinde ürer. Bordet-Gengou(gliserin, patates, kan) *B. pertussis* için özel bir besiyeridir. Son yıllarda

tamponlar, mineraller, enerji kaynağı olarak aminoasitler ve nikotinamid gibi büyüme faktörlerinden oluşan sentetik besiyerlerinde de üretilmektedir³⁹.

B. pertussis çok sayıda antijenik ve biyolojik olarak aktif ürünler üretir. Bunlar arasında yüzey antijenleri (filamentöz hemaglütinin, pertaktin ve fimbria), toksinler (adenilat siklaz toksin, pertussis toksin, trakeal sitotoksin) ve trakeal kolonizasyon faktörü, serum rezistans faktörü gibi diğer ürünler bulunmaktadır¹². (Şekil 1)



Şekil 1: Bordetella pertussis yapısı

Morfoloji ve Boyanma Özellikleri

Boğmaca etkeni olan *B. pertussis*, Alcaligenaceae ailesinin bordetella genusunda yer alır. *B. pertussis* gram negatif, 0.5-2 µm uzunluğunda ve 0.2-0.5 µm eninde, küçük, oval, kokobasil şeklinde bir basildir. Tek tek veya çift olarak görülebilir⁶. İlk kez 1906 yılında Bordet ve Gengou tarafından boğmacalı hastaların eksudalarından örnek alınarak kültürde üretilmiştir. Sıvı besiyerinde

kısa zincirler yapabilir. Hareketsiz, sporsuz ve gram negatif olan bu bakterinin S formları, kapsüllüdür.

B. pertussis daha önce boğmacalı çocukların solunum yolu patoloji preparatlarında saptanmıştır⁴⁰. Başlangıçta bu bakteri *Bacillus pertussis* ve *Haemophilus pertussis* olarak da isimlendirilmiştir³⁸.

B. pertussis bakteriyolojik boyalarla kolay boyanır, kutupsal boyanma eğilimindedir. Fermentatif kanlı zengin besiyerinde ürer. Tampon, tuz, nikotinamid gibi büyüme faktörleri ve enerji kaynağı aminoasitleri içeren sentetik besiyerinde de üreyebilirler^{6,38}.

B. pertussis dayanıksız bir bakteridir. Isı, dezenfektanlar ve kuruluk karşısında çabuk ölür⁶.

Bordetella pertussis' in solunum yolu epiteline belirgin tropizmi mevcuttur ve güçlü şekilde solunum yolu epiteline saldırır. Bakteri epitelyal hücrelerin içine girebilir ancak genellikle submukozal hücrelere penetre olmaz ve kan akımına karışmaz. Bununla beraber organizma tarafından üretilen toksinler kana karışabilir ve sistemik etkilere yol açabilir⁴⁰. *B. pertussis*'in biyolojik aktivitesi tanımlanmış olmasına rağmen, çeşitli kliniklerden sorumlu olan bileşenlere karar verme çabası yıllarca başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Bununla beraber organizmanın özgün bileşenlerinin karakterize edilmesi hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılmasını sağlamış ve saflaştırılmış bileşenleri (aselüler) olan aşuların gelişimini teşvik etmiştir⁴⁰.

Antijen Yapısı

S koloni formundaki faz 1 bakterileri kapsüllü ve virulandır. *Bordetella* cinsindeki bakterilerin ısıya dayanıklı (O) antijenleri ve ısıya duyarlı (K) yüzey antijenleri vardır³⁸. (O) yüzey antijeni *B.pertussis*'in S ve R kolonilerinde ortaktır. Hücrelerden kolaylıkla ekstrakte edilebilen bu proteine ait antikolar, enfeksiyona karşı koruyucu değildir³⁸.

Bakterinin aglutinojen olarak isimlendirilen ısıya duyarlı yüzey antijenleri, Kauffmann'ın kapsül antijenlerine göre sınıflandırılır. Bu nedenle serotipler çoğu kez sayılarla gösterilir. Örneğin *B.pertussis* 1.2.4 gibi spesifik faktörlerle aglutinin adsorbsiyon teknikleri ile ortaya konabilen 14 K antijeni vardır³⁸.

Yıllar önce *B.pertussis*'in değişen çevresel koşullara cevap olarak farklı fazlarda olabilir. Bu fazlar I, II ve III' tür. Diğer *bordetella* türleri gibi *B.pertussis*

de çevresel koşullara cevap olarak tüm virülans faktörlerinin eksprese edildiği X-modundan bazı virülans faktörlerinin eksprese edildiği I moduna dönüşebilir. *B.pertussis* de teorik olarak *B.bronchiseptica* da olduğu gibi hiçbir virülans faktörünün eksprese edilmediği C moduna geçebilir.

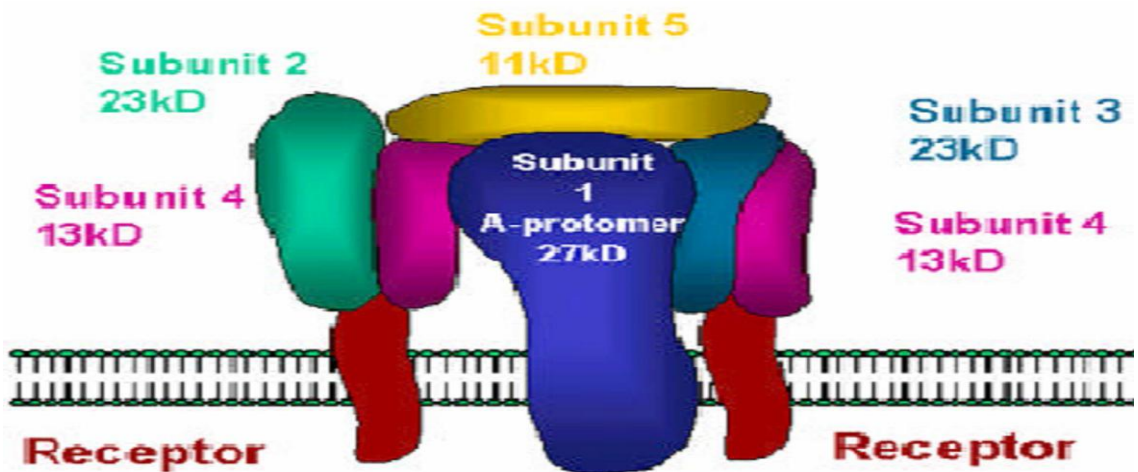
B.pertussis kanlı agarda uzun süre pasaj yapılırsa K antijenini kaybeder ve faz II, III ve IV suşları gelişir. Bu değişim, bakterinin antijenik yapısında da kendini gösterir^{2,38}.

Bordetella cinsi içerisinde sadece *B. pertussis*'te Faktör 1-6 bulunur. Faktör 7 ise bütün cinslerde mevcuttur³⁸.

B.pertussis Toksinleri ve Aglutininleri

Pertussis Toksini (PT)

Pertussis toksini (PT), daha önceden lenfositoz-uyaran faktör olarak adlandırılırdı. Boğmaca patogenezine majör katkıda bulunduğu ve genel olarak klinik bağışıklığın indüklenmesinde büyük rol aldığına inanılan bir ekzotoksindir. PT, S1'den S5'e kadar; beş farklı altbirimden oluşan oligomerik bir yapıdır (Şekil 2). Yapısal olarak bakteriyel toksinlerin A-B sınıfına aittir. S1 (A promoter) ökaryotik hücrelerde sinyal iletimiyle ilgili guanozil trifosfat (GTP) bağlayıcı düzenleyici proteinlerin adenozin difosfat (ADP) ribozilasyonunu katalize eder⁴⁰.



Şekil 2: PT yapısı ve PT'nin reseptör ilişkisi

A promoter, büyük oranda PT'nin tanımlanmış biyolojik etkilerinden sorumludur; lenfositözün desteklenmesi, adacık hücrelerin uyarılması, histaminlere duyarlaştırma gibi. B oligomeri yuvarlak şekilli S2, 3 ve S5'ten bir tane S4'ten iki adet kopya içeren bir oligomerdir. S5; S2, S3 ve S3-S4'ü bağlamaya yarar. B oligomerin esas işlevi PT'nin solunum yolunun silyalı hücrelerine tutunmasını kolaylaştırmaktır^{41,42}. Bununla beraber B oligomerinin hemagglütinasyonu içeren ve T hücresi mitojenitesini içeren bazı enzimatik aktiviteleri vardır. Bir bütün olarak PT molekülü A promoterinin enzimatik aktiviteleri için gereklidir. A promoteri B oligomerinin yokluğunda çalışmaz^{43,44}.

B. pertussis'in farklı aglütinasyon tipleri tarafından üretilen PT'nin tek bir biyolojik ve serolojik kimliği vardır⁴⁰. PT, *B. parapertussis* ve *B. bronchiseptica* tarafından üretilmez. Bununla birlikte bu canlılar da aktif PT'yi kodlayan genleri içerir; ilişkili promoterler inaktiftir bu yüzden toksin üretilemez⁴⁵. Kesin mekanizma tamamen açık olmamakla beraber PT'nin boğmaca patogeneğinde birkaç majör rol oynadığı düşünülür. Birincisi, *B. pertussis*'in silyalı solunum yolu epiteline tutunmasını sağlar. İkincisi hücre toksisitesine katkıda bulunur. Üçüncüsü enfeksiyondan sonraki birinci haftada nötrofil migrasyonunu ve güçlenmesini inhibe ederek ve organizmanın antikor aracılı klerensten kaçmasına izin vererek solunum yolu kolonizasyonunu artırır. Böylece PT'nin akut enfeksiyonu başlatma ve enfektivite süresini antikor varlığında bile uzatma konusunda gelişmiş stratejisi olduğu düşünülür^{46,47}.

PT güçlü bir immunojendir. PT antikorları pertussise klinik bağışıklıkla ilişkilidir ve birçok araştırmacı klinik korunma için bu antikorların diğerleri arasında en önemlisi olduğunu savunmaktadır⁴⁸. Laboratuvar koşullarında intraserebral ya da aerosolle canlı *B.pertussis* ile karşı karşıya bırakma sonrasında PT'ye olan antikorların fareleri koruduğu görülmüştür⁴⁹. PT; aselüler boğmaca aşısına konulmak için kimyasal ya da genetik olarak inaktive (toksoid) edilmektedir.

Adenilat siklaz toksini

Adenilat siklaz toksini (ACT) *B. pertussis*'in tüm virülen suşlarında mevcuttur⁴⁰. ACT, *B. pertussis*'in akciğere kolonizasyon ve enfeksiyon gelişiminde rol oynar⁵⁰. Protoksin monomer olarak sentezlenen ACT

yarıklanarak aktif moleküle dönüşerek *B. pertussis*'in ökaryotik hücrelere girişini sağlar.

Adenilat siklaz hücre içinde, kalmodulin tarafından etkinleştirilir ve büyük miktarlarda siklik AMP (cAMP) üretimini sağlar. Saflaştırılmış adenilat siklaz in vitro kemotaksisi, monositler ve nötrofiller içinde kemiluminesensi ve superoksit anyon jenerasyonunu inhibe eder; in vivo olaraksa fagositler içinde ATP'den cAMP oluşumunu artırır; bu da cAMP'nin aşırı miktarda birikmesine ve çeşitli fagositik fonksiyonların paralizisine yol açar⁴⁰. İn vivo çalışmalar yaban tip organizmalarla karşılaştırıldığında; adenilat siklaz mutasyonu olanlarda (defektif) letal enfeksiyon yapma yeteneklerinin olmadığı görülür, bu bulgular adenilat siklazın enfeksiyon sırasında antiinflamatuvar ve antifagositik faktör olarak rol aldığını gösterir. Adenilat siklaz immunojeniktir; hayvan deneylerinde, önceki adenilat siklazla aktif immunizasyonun tam hücre aşısına benzer etkiye sahip olduğu görülmüştür⁵¹.

Trakeal sitotoksin

B. pertussis'in ürettiği virülans faktörleri içinde, sadece trakeal sitotoksin silyalı epitelin harabiyetini ve paralizisini indükler. Boğmaca hastalığının köşe taşı olan trakeal sitotoksin *B. pertussis*'in hücre duvarının peptidoglikan tarafından serbestleşen bir fragmanıdır¹⁹.

İn vitro çalışmalar trakeal sitotoksinin, sıkı bağlantıların yapısını bozduğu, silyasız epitele zarar vermezken silyalı epitele zarar verdiğini göstermiştir⁴⁰. Ayrıca trakeal sitotoksinin silyalı hücrelerin içine girerek hücre ölümüne yol açan nitrik oksitini üretimini artırdığına dair kanıt mevcuttur⁵².

Filamentöz hemaglütinin (FHA):

Filamentöz hemaglütinin (FHA): büyük, firkete şekilli, 367 kd prekürsör olarak sentezlenen daha sonra yarıklanarak matür 220 kd'luk protein haline gelen bir dış membran proteindir. İn vitro çalışmalar FHA'nın bir adenozin olduğunu ve silyalı solunum yolu epiteli ve silyasız epitel hücrelerine, monosit ve makrofajlara bağlanmayı sağlayan dört farklı domaini olduğunu belirtir⁵³. Veriler FHA'nın immunomodulatör etkisinin de olduğunu belirtir. FHA'nın makrofajlardaki reseptörlerle etkileşimi proinflamatuvar sitokin olan IL-12'yi IL-10 aracılı bir mekanizmayla baskılar ve bu da koruyucu Th1 yanıtın engellenerek

B. pertussis varlığını sürdürmesiyle sonuçlanır⁴⁰. Başka bir çalışma da FHA'nın insan monositleri ve solunum yolu epitel hücrelerinde proinflatuar hücreleri ve proapoptotik cevapları uyardığını göstermektedir⁴⁰. İn vitro olarak FHA'da eksiklik olan mutant organizmaların adheransı zayıftır⁵³. FHA güçlü bir immunojenidir. FHA'ya karşı serum antikoru doğal enfeksiyon ve bu proteinle immunizasyondan sonra da serumda bulunmuştur.

Fimbrial aglutinojenler

Fimbriyalar (FIM) hücre yüzeyinde bulunan filamentöz, polimerik proteinlerdir. Bordetella cinsinin hücre zarında bulunan çok sayıda aglutinojenden ikisi fimbriyalardır. Fimbriya ve aglutinojen terimleri eş anlamlı olmayıp birbiri yerine kullanılmamalıdır. *B. pertussis*'te bulunan sekiz aglutinojenden altısı bu türe özgüdür ancak sadece 1,2 ve 3 nolu antijenlerin hastalık patogeneğinde ve immünitede önemli olduğu düşünülür. Fimbriyalara karşı serum antikoru doğal yoldan hastalığı geçirmiş ve bu proteinle bağışıklanmış olan hastaların neredeyse tümünde görülür. Klinik immunitenin sağlanmasında aglutinojenlere karşı oluşmuş antikoruroların rolünün olduğu yönünde gittikçe artan kanıtlar mevcuttur. Bu rolü destekleyen veriler tam hücre boğmaca aşısının aşısındaki aglutinojenler arasında bir eşleşme olmadığında etkisinin azaldığını göstermesine dayanır⁴⁰. Boğmacaya klinik immunitenin indüklenmesinde aglutinojenlerin de rolü olduğunu gösteren kanıtlardan ötürü, DSÖ tam hücre boğmaca aşısının aglutinojen 1,2 ve 3' ü içermesini önermiştir.

Pertaktin

62 kDa'luk protein olarak da bilinen pertaktin (PRN) dış membrana taşınan yüzey ilişkili proteindir⁴⁰. Pertaktin dış membranda proteolitik yarıklanmaya uğrar. Pertaktin benzeri proteinler *B. parapertussis* ve *B. bronchiseptica* tarafından da üretilir⁵⁴. PRN ökaryotik hücreye bağlanma ve invazyonu kolaylaştırır.

PRN yüksek miktarda immünojeniktir. PRN'ye karşı antikorurolar doğal olarak hastalığı geçirdikten ve bu proteinlerle aşılandıktan sonra da görülür. Pertaktin içeren aşıların etkinliğinin daha fazla olduğu gösterilmiştir⁴⁰.

Lipopolisakkaritler

B. pertussis'in lipopolisakkaridi ya da endotoksini diğer gram negatif organizmaların endotoksinlerin in vivo etkilerinin çoğunu gösterir ancak patogenezdaki ya da iyileşmedeki rolü açık değildir⁴⁰. Endotoksin üretimi tam olamayan organizmaların; fare modellerinde solunum epitelinde kolonizasyonun azaldığı gösterilmiştir⁵⁵. Tam hücre aşılarının endotoksin içeriği ani sistemik yan etkilere ya da lokal reaksiyonlara katkıda bulunabilir.

Isıya Duyarlı Toksin: (Dermonekrotik toksin-HLT)

56°C'de inaktifleştiği için bu ismi almıştır. Deneysel hayvanlarındaki etkilerinden ötürü fare-letal toksin ya da dermonekrotik toksin olarak da bilinir⁴⁰. Tüm virülan bordetella türleri tarafından üretilir. İntraselüler yerleştiğinden, *B. pertussis*'in parçalanmasıyla ortaya çıkabilir. Isıya duyarlı toksinin cilde enjekte edilmesinden sonra lezyonların ortaya çıkış mekanizmasının vazokonstriksiyon olduğu düşünülmektedir. Toksin intravenöz olarak verildiğinde fareleri öldürür. Isıya duyarlı toksinin boğmaca patogenezdaki rolü belli değildir. İn vitro olarak hücrelere bu toksinle bağlantılı etkiler tanımlanmamıştır. Isıya duyarlı toksin zayıf immünojendir, hayvan deneylerinde bu toksine karşı antikorlar koruyucu değildir ve yokluğu da farelerde deneysel olarak boğmaca enfeksiyonunun letalitesini azaltmaz.

Trakeal Kolonizasyon Faktörü

Trakeal kolonizasyon faktörü(TcfA) 95 dalton molekül ağırlığında bir membran proteindir. TcfA bir sitotoksin ve adezindir. *B. pertussis*'in esas olarak trakeaya tutunmasını sağlar. Primer enfeksiyon sonrasında TCFa' ya karşı antikorlar yavaş gelişir ve ikinci maruz kalmada hızlıca artar. TCF aselüler boğmaca aşıları içinde bulunmaz⁵⁶.

BrkA

BrkA (bordetella resistance to killing genetic lokus, frame A) yapısal olarak PRN'ye benzeyen bir dış membran proteindir, *B. pertussis* kompleman aracılı öldürmenin olduğu klasik yolağa karşı korur. BrkA'ya karşı antikorların *B. pertussis*'in ölümünü artırdığı gösterilmiştir⁵⁷. BrkA'ya karşı antikorlar akut bakteriyel çoğalma sırasında komplemana duyarlılığa rağmen eliminasyon için

organizmayı işaretler; antikor klasik kompleman aktivasyonu için de gereklidir. Bir primer enfeksiyon sonrası antikorun oluşması zaman alır bakteri öldürülmeden önce hızlı bir çoğalma gözlenebilir. Primer enfeksiyona zıt olarak eğer aşı ya da doğal enfeksiyonla antikor uyarılmışsa, ikinci cevap hızlıca oluşturabilir ve öldürme gerçekleştirebilir. Bu da aşı ya da erken doğal enfeksiyon sonrasında boğmacanın neden hafif klinikle geçirildiğini açıklar⁴⁰.

Patogenez

Boğmaca primer olarak toksin aracılı bir hastalıktır. Bakterinin normal silya hareketini bozan fimbria, pertaktin, pertussis toksin, filamentöz hemaglütinin, adenilat siklaz, trakeal sitotoksin, dermonekrotik toksin, lipooligosakkarit, trakeal kolonizasyon faktörü, serum rezistans faktörü ve tip 3 sekresyon gibi çeşitli virulans faktörlerinin kombine etkisiyle solunum yolu epitelinin ve alveollerini invaze eder ve tahrip eder¹².

B. pertussis'in komponentlerine ve etkilerine yönelik olan güncel bilgiler insanlarda boğmacanın patogenezine ithafen mantıklı bir yapılanma hipotezine izin vermektedir¹⁹. Bulaşma, bakterinin semptomatik kişiden duyarlı bireylerin silyalı epiteline hava yoluyla geçmesiyle olur. *B. pertussis* üst solunum yolunun mukozal immün savunma mekanizmalarından kaçarak; sağlıklı kişilerde hastalığa yol açar. Organizmalar silyalı epitel hücrelerine birkaç adezinle tutunur. PT ve FHA önemli tutunma proteinleri olmasına rağmen fimbriyal proteinler, PRN ve BrkA bu süreçte önemli rol alır¹⁹. Bakteri normalde solunum epitel tabakalarının ötesine geçmez, ancak PT kan akımına karışır ve etkilerini sistemik olarak gösterir. PT, adenilat siklaz ve BrkA'nın konak immün yanıtı üzerinde önemli etkileri vardır⁵⁸. Adenilat siklaz cAMP'nin yüksek düzeylerde üretilmesini indükler, böylece immün sistem hücrelerinin bazı etkilerini azaltır. PT, fagositik hücrelerin inflamasyon için kemotaksisini inhibe eder ve Brk A bakteriyi klasik kompleman saldırısına karşı korur⁵⁸. Trakeal sitotoksin ve ısıya duyarlı toksin hastalığın karakteristik özelliği olan trakeobronşiyal epitelin hasarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir¹⁹.

Bu olaylar dizisi boğmacanın solunumsal bulgularını açıklasa da hastalığın komplikasyonu şeklinde olan ensefalopatinin patogenezini hala net değildir¹⁹. Ensefalopati için önerilen patogenezin ciddi paroksizmlere sekonder

anoksi, metabolik bozulmalar, hipoglisemi, intrakraniyal kanamalar ya da beyne direkt toksik etkiler sonucu geliştiği düşünölmektedir¹⁹.

Klinik Bulgular

Boğmacanın klinik prezentasyonu hastanın yaşına ve bağışıklık durumuna göre değişiklik gösterir. Klasik boğmaca öksürük nöbetleri, karakteristik nefes alma sesi ve öksürük sonrası kusma şeklindedir. Klasik boğmacanın tipik prezentasyonu genellikle 10 yaş altı aşılammamış çocuklarda görülür ama aşılı çocuk ve erişkinlerde de görölebilir^{6,20}.

Klasik boğmacanın klinik evreleri:

- Kataral evre
- Paroksismal (spazmodik) öksürük dönemi
- İyileşme dönemi (konvalesan evre)

Evreler hastalığın ilerleyişi ve potansiyel komplikasyonların ortaya çıkma zamanı için faydalı belirteçler sağlar. Her bir evre hastanın yaşına ve bağışıklık durumuna göre farklı sürer. Aşılı çocuklarda hastalığın tüm evreleri daha kısa sürer ve nöbetlerin şiddeti azdır^{19,59}. Hasta erişkinler farklı evreleri yansıtmazlar¹⁹.

Boğmaca, üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileriyle başlar (kataral evre) ve şiddetli öksürük nöbetleri (paroksismal evre) ile devam eder^{60,61}. Boğmacanın kuluçka dönemi 6-20 gündür. Bu dönemin nadiren 42 gün kadar uzun olabileceği de belirtilmiştir. Hastalığın toplam süresi 6-10 hafta kadardır^{62,63}.

Kataral dönem; bir iki hafta sürer. Klasik boğmacanın kataral döneminde tipik olmayan semptomlar görülür. Semptomlar genellikle düşük ateş, titreme, rinore ve intermittan produktif olmayan öksürük ile karakterizedir. Bu dönem kolonizasyon dönemidir. Hastalar oldukça bulaştıracıdır. Bu dönem boyunca mikroorganizma yüksek oranda faringeal kültürde saptanabilir. Kimi vakalarda kataral dönemin üç aya kadar uzadığı ifade edilmektedir^{59,64}.

Paroksismal dönem; 2-4 hafta sürer, spazmodik öksürük epizodlarıyla karakterizedir. Bariz olmayan bir provokasyonla, iyi görünen oyun oynayabilen bebek aniden endişeli bir aura geliştirir ve silah patlarcasına kesintisiz

öksürükler olur²¹. Öksürükler uzun sürer ve halen kısmen kapalı olan glottisten havanın geçişi sırasında duyulan karakteristik yüksek sesli soluk alma sesi (repriz) ile sonlanır. Yoğunlaşmış trakeal sekresyonların, erode olmuş silya ve nekrotik epitelin tıkaçlarının itilmesiyle atak sonlanabilir^{19,21}. Öksürük; nöbetler halinde ve genellikle geceleri gelir. Bu şekilde, günde ortalama 15 öksürük atağı görülebilir. Öksürük nöbetleri birbiri ardına sıralanan 5-10 öksürükten oluşmaktadır. Çocuklarda öksürük nöbeti nedeniyle siyanoz gelişebilir, sonunda bulantı ve kusma oluşabilir. Nöbetler sırasında dil dışarı taşar, gözler dışa doğru çıkar ve sulanır, yüz kızarır²¹. Nöbetler sırasında terleme, baş ve boyun venlerinde şişme, bilinç bozukluğu ve konvülsiyon görülebilir. Epistaksis ve konjunktival kanamalar gelişebilir^{62,65}. Üç aydan küçük bebeklerde paroksizmal öksürükten ziyade tıkanma, nefes nefese kalma, boğulur gibi olma, siyanoz, apne ya da hayatı belirgin tehdit eden olaylar sıklıkla gözlenen özelliklerdir ve çığlık gibi nefes alma (whooping) yoktur^{19,21,40}. Paroksizmal dönem boyunca *B. pertussis* nadiren kültürde saptanır. Bu dönemde kullanılan antimikrobiyal ajanlar hastalığın seyrinde etkili olmamaktadır^{62,65}.

Konvalesan dönem (iyileşme dönemi): 1-3 hafta sürer. Hasta normale dönmeden önce öksürüğün azalmasıyla karakterizedir¹⁶⁰. Paroksizmal atakların sayısı, şiddet ve süresi azalır. Küçük bebeklerde paradoksal olarak, infant büyüyüp güçlendikçe öksürük ve çığlık daha gürültülü hale gelir ve konvalesan dönemde daha klasik olur. Daha sonra aylarca süren hastalıkta, paroksizmal öksürük yeniden gözlenebilir, bu *B. pertussis* enfeksiyonunun rekürrensine bağlı değildir.

Atipik Boğmaca enfeksiyonu: Çok küçük bebeklerde ve aşıli bireylerde görülebilir. Atipik boğmaca, aşıli çocuklarda son aşının üzerinden geçen zamana ve hastanın yaşına bağlı olarak kendini farklı klinik özelliklerle gösterebilir⁶.

Küçük bebeklerde atipik boğmaca apne ile kendini gösterebilir. Tipik öksürük nöbetleri görülmeyebilir. Üç aydan küçük bebeklerde kataral evre genellikle birkaç gün sürer ya da tanınmaz. İlk bir yaşta spazmodik öksürük periyotlarıyla giden paroksizmal ve konvalesan evreler ise uzun sürer.

Erişkin ve adölesanlar boğmaca enfeksiyonu sonrası asemptomatik olabilir ya da nöbet, öksürük sonrası kusma gibi karakteristik özellikleri olmayan hafif bir öksürükleri olabilir^{66,67}. Atipik boğmaca enfeksiyonu geçirenlerde hışıltı

da atipik bir bulgudur⁶⁶. Boğmaca adölesan ve erişkinlerin öksürük etiyolojisinde de önemli rol oynar. Öksürük sonrası kusma boğmacada tüm yaşlarda görülebilir ve adölesan ve erişkinler için de tanıda bir ipucudur. Bununla birlikte erişkin ve adolesanlarda da hastalık, tipik öksürük şekli olmadan inatçı bir öksürük şeklinde seyredebilir. Erişkinler öksürük spazmları başladığında ani bir boğulma hissi tarif etmektedir¹⁹. Adölesan ve erişkinler, boğmacanın küçük çocuklara yayılımı için bir kaynak görevi görürler⁴⁰.

Boğmacada fizik muayene genellikle bilgi vermez. Ateş ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının bulguları beklenmez¹⁹. Vücudun üst kısmında konjunktival hemoraji ve peteşiler sık görülür. Boğmacalı infant sekonder bakteriyel pnömonisi olmadıkça (varsa hasta görünür), fizik bulgular paroksizmler arasında solunum hızı da dahil tamamen normaldir. Paroksizmal öksürük nedeniyle değerlendirilen tamamen iyi görünen bir bebeğin tedavi planı yapılırken, bir tıbbi personel tarafından bir paroksizme tanık olunmalıdır¹⁹.

Boğmacada klinik tablonun ortaya çıkmasında solunum yolunun bakteri ile invazyonu rol oynamaz. Bu tablonun haftalarca devam etmesine neden olan toksik etkidir. En çok korkulan komplikasyonlardan biri olan sekonder enfeksiyonlara hastaların duyarlı hale gelmesini, bu toksik etkiye ve sonuçta konağın antikör yanıtının zayıflamasına bağlayan yayınlar da mevcuttur⁶⁰.

Tanı

Boğmacanın paroksizmal ve geç kataral dönemlerinde aşısız çocukların en az % 75'inde mutlak lenfositoya bağlı olarak lökositoz (15.000-100.000 hücre/mm³) görülür¹⁹. Lenfositler hem B hem T tipindedir ve büyük atipik hücrelerden ziyade normal küçük hücrelerdir. Adölesan ve erişkinlerde ve kısmi bağışıklanmış çocuklarda lenfositoz sık değildir. Lenfositoz sebebiyle gözden kaçabilen nötrofillerde mutlak artış sekonder bakteriyel enfeksiyona işaret eder. Küçük bebeklerde bile eozinofili sık görülmez. İnfantlarda lökosit ve lenfosit sayıları boğmaca hastalığının ciddiyetiyle doğrudan ilişkili bulunmuştur²⁰. Lenfositik lökomoid reaksiyon ve aşırı trombositoz ölümcül boğmacanın belirleyicileridir¹⁹. Hipoglisemi nadir olarak raporlanmıştır. Hastaneye yatırılan çoğu bebekte akciğer grafisi değişken atelektazi, interstisyel ödem ve perihiler infiltrat gösterecek şekilde anormaldir. Parankim konsolidasyonu ikincil

bakteriyel enfeksiyona işaret eder. Pnömotoraks, pnömomediastinum ve nadiren yumuşak dokuda hava görülebilir.

B. pertussis enfeksiyonunu onaylamak için yapılan güncel testlerin tümünün duyarlılık, özgüllük ve uygulama açısından kısıtlılıkları vardır. Testlerin özgüllük ve duyarlılığı hastanın yaşı, belirtilerin başlamasından itibaren geçen süre, aşı öyküsü ve boğmaca etkenine maruziyet öyküsüne bağlı olarak değişir²⁰. Boğmaca tanısını onaylayan mikrobiyolojik çalışmalar bakteri kültürü, PCR ve serolojidir⁶⁹. Bu testler içinde, sadece kültür ve PCR bir hastayı ulusal bildirim için laboratuvar onayı kriterini karşılar²⁰. Direkt floresan antikor (DFA) testi hızlıdır, pahalı değildir ancak yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara yol açabilir, boğmaca tanısını onaylamak için kullanılmamalıdır²⁰.

Herhangi bir yaşta hastada boğmaca tanısı şu durumlarda onaylanır.

- Herhangi bir süredeki akut öksürük ve bir klinik materyalden *B.pertussis*'in izole edilmesi
- Klinik vaka tanımını karşılamayla birlikte *B. pertussis* için pozitif PCR
- Son bir yılda boğmaca aşısı uygulanmamış olması şartıyla anti-PT IgG titresinin ≥ 100 EU/ml olması ya da anti-PT IgG titresinde artış olması

Kültür seroloji ya da PCR sonuçları birbiriyle uyumlu olmayan hastalar boğmaca olarak kabul edilmelidir²⁰.

Boğmacadan saf ya da baskın şikayet olarak özellikle hastalığın ikinci haftasında şiddetlenen öksürüğü olan herhangi bir bireyde şüphelenilmelidir. Prospektif çalışmalarda nonspesifik, uzamış öksürük adolesan ve erişkinlerde boğmacanın en sık kendini gösterme biçimidir. Belirtiler hasta değerlendirme yöntemi, yaş, bağışıklık durumu ve daha önceki maruziyetlerine göre değişir¹⁹.

Kültür

Boğmacada kültür hala standart tanısal testtir. *B. pertussis*'in nazofaringeal sürüntü ve salgılardan kültürü yapılabilir. *B. pertussis* için kültür; materyalin toplanması, taşınması ve izolasyon tekniğine dikkat edilirse DFA testine göre daha duyarlı ve özgüldür¹⁹. Bakterinin izolasyonu alınan örneklerin dikkatle taşınması ve kültürünün uygun yapılmasına bağlıdır. Bordet-Gengou besiyeri kültür için sıklıkla kullanılsa da bu besiyerinin taze olması gerektiğinden pratik değildir. Regan-Lowe, mikroorganizmaların uygun koşullarda taşınıp,

besiyerine aktarıncaya kadar canlı kalabilmeleri için, at kanı ve sefalesin içeren, yarı katı-kömürlü agar ortamıdır⁶. Regan-Lowe besiyerinin sekiz haftalık raf ömrü olduğu için BG besiyerine göre daha kullanışlıdır⁶. Hemen ekim yapılamayacaksa sürüntü laboratuvara gidene dek Regan-Lowe taşıma besiyerine konmalıdır. Örneklerin hemen ekilemeyeceği durumlarda mukusun kurumasını önlemek için başka bir seçenek de örneklerin pH 7,2'lik 0.25-0.50 ml kasamino asit solüsyonunda bekletilmesidir⁶⁹.

B. pertussis'in kültürle tespiti oldukça zordur. Kültür pozitifliği %95'in üzerinde spesifiktir. Kültürler yedi gün boyunca üreme varlığını değerlendirmek için bekletilir⁶. Kültür sonuçları, bağışıklanmamış çocuklarda kataral ve erken paroksizmal evrelerde her zaman pozitiftir. Bu nedenle, klinik vaka tanımına uyan olası bir vaka ile karşılaşıldığı anda hemen örnek alınması en idealidir. Hastalığın dördüncü haftasından sonra, klinik örneklerde bakteri nadiren bulunur. Bağışıklanmış çocukların, makrolid ya da trimetoprim-sulfometoksazol almış çocukların ya da hastalığın geç döneminde fark edilen çocukların çeyreğinden daha azında kültür pozitif olur. Kültür pozitifliği; DFA, *B. pertussis* ve *B. parapertussis* için spesifik antikorları kullanarak kolonileri DFA ile test ederek kültür maksimize edilir.

Floresan Antikor Boyama

B. pertussis ve *B. parapertussis*' in nazofarengial sekresyonlarda tespiti için DFA testi kullanılabilir. DFA testi hızlıdır, ucuzdur. Antibiyotik kullanımına bağlı kültür negatif olgularda faydalı olabilir. DFA' da amplifikasyon olmadığı için duyarlılığı azdır. Nazofarenksin normal florasıyla da çapraz reaksiyon verebildiği için özgül değildir, yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir⁶. DFA testi uygulanması deneyimli laboratuvar teknikerleri tarafından yapıldığında güvenilirliği artar.

PCR

Son yıllarda boğmaca tanısında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılmaktadır. PCR örnekte az organizma olsa bile duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir testtir. Bu test özellikle antibiyotik almış olan hastaların tanısında yararlıdır. Önceden aşıllı olanlarda duyarlılık azalabilir. Günümüzde uygulaması oldukça sınırlı ve pahalıdır¹².

Boğmaca tanısını koymak için PCR kullanılması konusunda CDC'nin önerileri mevcuttur. CDC'ye göre PCR, öksürük başlangıcından sonra dört haftaya kadar kesin sonuçlar verir^{70,71}. Hastalığın dördüncü haftasından sonra azalan DNA miktarı yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. PCR testinin ayrıca önceden bağışıklanmış kişilerde duyarlılığı da azalır²⁰.

Nazofarengial örneklerden PCR çalışılması; tekrarlayan insersiyon dizisi 481, PT promoter bölgesi ya da porin geninin hedef bölgelerinin kullanılmasıyla geliştirilmiştir¹⁹. Standart PCR testi uygulamak için kıyaslamalı değerlendirmeler yapılamamıştır. Hafif semptomatik hastalarda PCR sonuçlarında kültüre göre daha fazla pozitiflik olabilir¹⁹. Bununla beraber boğmacalı adölesan ve erişkinlerde kültür ya da PCR sonuçları serolojiyle tespit edilenlere göre %10'dan daha az pozitifdir¹⁹.

Seroloji

Boğmaca antijenlerine karşı oluşan spesifik antikorlar serolojik yöntemlerle saptanabilir. Antikor yanıtını ölçmek için bakteriyel aglutinasyon testi, ELISA testi, in vitro nötralizasyon testi, indirekt hemaglutinasyon (IHA) testi, bakterisidal reaksiyon testi, immunoblot testi, immunodifüzyon testi ve kompleman fiksasyon testi gibi çeşitli testler kullanılabilir⁷².

Serolojik testler kültür ya da PCR 'ın negatif olduğu hastalığın geç döneminde yararlıdır⁷¹. Son yıllarda ELISA yöntemi hem *B. pertussis*'e hem de izole edilmiş bileşenlerine karşı IgA, IgE, IgG ve IgM antikorlarının saptanmasında en seçkin yöntem haline almıştır.

Filamentöz hemaglutinin, PRN ve FIM'e karşı antikorlar *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica* ve tiplendirilemeyen *Haemophilus influenzae* gibi organizmalarla çapraz reaksiyon verebilirken PT antikoru *B. pertussis* için spesifiktir¹⁹.

Enzim immunoassay'ı (EIA) kullanarak *B. pertussis*'in komponentlerine karşı antikorları araştırmak için yapılan serolojik testler öksürüğün ikinci haftasından sonra tespit edilen ya da uzun süre önce bağışıklanmış bireylerde en duyarlı testlerdir¹⁹. Şu anda bu testler standardize edilmemiştir ve bunları yakın tarihte bağışıklanmış kişilerde yorumlamak zor olabilir. CDC'ye göre örnek toplamak için en iyi zaman, antikor titresinin en yüksek ölçüldüğü öksürük

başlangıcından sonraki iki ve sekizinci haftalardır. Bununla beraber öksürük başlangıcından sonraki 12 haftaya kadar da örnekler toplanabilir⁷⁰.

Purifiye ya da purifiye olmayan *B. pertussis* antijenlerine karşı oluşan IgM ve IgA antikörlerinin duyarlılığı, özgüllüğü azdır. Anti-PT IgG standardize edildiğinde en güvenilir serolojik test gibi görünmektedir. Bir standardize çalışmada 94 EU/mL' nin üzerindeki anti-PT IgG düzeyleri kültürle konfirme edilerek %80 duyarlılık ve %93 özgüllükle tanısal kestirim değeri olarak kabul edilmiştir⁸³. Aşılamadan beş yıl sonra anti-PT IgG düzeyinin 50 EU/mL' nin üzerinde olması yüksek ihtimalle olası değildir, beklenmez ve kinik tanı boğmaca ise destekleyicidir¹⁹.

AYIRICI TANI

Uzamış öksürüğe *Mycoplasma spp.*, adenovirusler, parainfluenza ya da influenza virusleri, enterovirusler ve respiratuvar sinsityal virus de yol açabilir¹⁹. Bunların hiçbiri boğmaca sendromunun önemli bir nedeni değildir¹⁹. *Mycoplasma pneumoniae* ya da adölesanlardaki *B. pertussis*'e bağlı epidemik öksürük hastalıklarını birbirinden ayırmak zor olabilir. İkili enfeksiyonlar sık değildir. Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının önemli bir etkeni olan, daha çok bronşit ve pnömoniye yol açan *Chlamydia pneumoniae*'ye(*chlamydia pneumoniae*) bağlı boğmaca benzeri hastalık salgınları da tespit edilmiştir^{19,73}.

Adenovirus enfeksiyonları sıklıkla boğaz ağrısı ve konjunktivit gibi ilgili özellikleriyle boğmacadan ayırt edilebilir. Bir çalışmada ortalama öksürük süresi boğmacada 35 günken; adenovirus enfeksiyonu için 18 gün olarak bulunmuştur. Bununla beraber adenovirüslü çocukların neredeyse %50'sinin 21 günü geçen paroksizmal öksürüğü ve %53'ünün de öksürük sonrası kusması; daha azının %20' sinin ateşi ve boğulur gibi öksürüğünün (repriz, whooping) olduğu belirtilmiştir⁷⁴. Mikoplazma enfeksiyonunu klinik olarak boğmacadan ayırmak zordur. Boğmaca sıklıkla afebril pnömonili çocukların laboratuvar değerlendirmesinin içinde yer alırken mikoplazma enfeksiyonunun başlangıcında ateş öyküsü, baş ağrısı ve sistemik semptomlar vardır ve nadiren göğüs oskültasyonunda raller duyulur⁷⁴. *B. pertussis*; *Chlamydia trachomatis*'in tipik özellikleri olan kesik kesik öksürük (staccato), her öksürükle nefes alma, pürülan konjunktivit, takipne, raller, hışıltı ile ya da baskın olarak respiratuar

sinsityal virüsün karakteristiği olan alt solunum yolu bulguları ile nadiren ilişkilidir^{19,21}.

KOMPLİKASYONLAR

Bebek ve küçük çocuklarda erişkinlere kıyasla daha sık ve ciddi komplikasyonlar görülür⁴⁰. Ani bebek ölüm sendromu (SIDS) küçük bebeklerde boğmacanın ortaya çıkış şekli olabilir⁴⁰. Hastaneye yatırma genellikle süt çocuklarında gerekli olmaktadır⁶⁸.

Bebek ve küçük çocuklarda boğmacanın minör komplikasyonları subkonjunktival kanama, paroksizmlere sekonder burun kanaması, yüzde şişlik, paroksizmler sırasında dilin dışarı doğru sarkması sonucunda dil frenulumunun ülseridir. Boğmaca hastalarında etkenlerin *S. pneumonia*, *H. influenza tip b* gibi olağan üst solunum yolu patojenlerinin olduğu süpüratif orta kulak iltihabı sıklıkla görülür.

Boğmacanın infant ve bebeklerdeki major komplikasyonlarının araştırıldığı bir çalışmada komplikasyonların toplam yüzdesi %5,8; bu vakaların da %29' u pnömoni olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada altı aydan küçük bebeklerde komplikasyon oranı %23,8 olarak bulunmuştur. Boğmacanın major komplikasyonları üç grup altında toplanabilir. Bunlar; Pulmoner, ensefalitik, nutrisyoneldir⁴⁰. Boğmaca kliniği tamamen oturmuş hastaların büyük kısmı çeşitli derecelerde atelektazi ve bronkopnömoni geçirir. Pnömoni patolojik olarak hem interstisyel hem de alveolerdir, eksuda ise genellikle mononükleerdir⁷⁵. Boğmacada pnömonik etkilenim ölüme yol açacak kadar ciddi solunum fonksiyon bozukluğu yapabilir. Son birkaç yılda küçük bebeklerde pulmoner hipertansiyon (PHT) nedeni açıklanamayan boğmaca komplikasyonu olarak gittikçe artan bir kabul görmüştür⁴⁰. En yüksek mortalite altı haftadan küçük PHT'li bebeklerdedir. PHT'li bebeklerin otopsisinde arteriyel tromboz bulguları saptanmıştır. Yapay solunum yapılamayan ve ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) yapılan altı haftadan küçük boğmacalı bebekler %80 gibi yüksek bir mortaliteye sahiptir⁴⁰. Genel kural olarak pnömoni ya da diğer pulmoner komplikasyonları atlatan hastalarda kalıcı akciğer hasarı oluşmadığı kabul edilir⁴⁰.

Akut boğmaca ensefalopatisi, genellikle paroksizmal evre sırasında görülür. Nöbetlerle ve bilinç değişiklikleri ile karakterizedir ve genellikle hipoksi

ya da paroksizmal öksürük sonrası intrakraniyal kanamayla ilişkilendirilir. Bununla beraber boğmaca ensefalopatisi olan bir çocukta beyne toksinlerin geçişine işaret eden; beyin omurilik sıvısında PT ve FHA 'ya karşı antikörlerin artışı raporlanmıştır⁷⁶. Kanada 'da boğmaca ile yatırılan hastaların olduğu bir seride ölümcül vakaların % 21'inde nöbet görülmüştür, ancak yaşayanlarda hiç nöbet gözlenmemiştir⁴⁰. Toplum bazlı çalışmadan elde edilen verilere göre ensefalopati insidansı 100000'de 8-80 arasında değişir⁴⁰; 1997-2000 yıllarındaki CDC raporlarına göre boğmacalı 26 vaka (100000'de 9) ensefalopatiyle komplike olmuştur⁶. Boğmaca ensefalopatili çocukların yaklaşık üçte biri akut hastalığa yenik düşmüştür. Üçte birinde kalıcı beyin hasarı gelişmiş ve üçte biri de gözlenen nörolojik sekel olmadan iyileşmiştir⁴⁰. Boğmacada tekrarlayan kusmalardan dolayı beslenme bozuklukları olabilir. Gelişmekte olan ülkelerde boğmaca hastalığı sırasında yeterli kalori alımını sağlayamama hastalık öncesinde malnutrisyonlu olup boğmaca gelişenlerde ciddi problem oluşturabilir.

Boğmacada pnömoni dahil olmak üzere erişkinlerde adölesanlara göre komplikasyonlar daha sık görülür⁴⁰. Boğmacalı 79 erişkinin alındığı bir çalışmada; dört hasta otitis media, iki hasta pnömoni, üç hasta üriner inkontinans, bir hasta kosta kırığı ve bir hasta ciddi kilo kaybı ile komplike olarak toplamda % 23'e denk gelerek 18 kişide boğmaca komplikasyonları görüldüğü bildirilmiştir³². Erişkin ve adölesanların olduğu son zamanlarda yapılan bir CDC çalışma raporunda hastaneye yatırmalar % 2'ye kadar yükselmiş; boğmaca ile yatırılan bu hastalarda kosta fraktürü ve bilinç kaybı %1, nöbetler %0,2 sıklıkta görülmüştür.

Boğmacanın erişkinlerde bilinen diğer komplikasyonları öksürük senkopu, bilinç kaybıyla sonlanan uzamış öksürük atağı, migrenin tetiklenmesi ,karotid arter diseksiyonu ve hafıza kaybıdır⁴⁰.

Boğmacadan ölüm, adölesan ve erişkinlerde nadirdir ancak raporlanmıştır⁴⁰.

Tedavi

Tedavinin amaçları paroksizmal öksürük sayısını azaltmak, öksürüğün ağırlığını gözlemek, gerektiğinde destek sağlamak ve sekel olmadan beslenme, dinlenme ve iyileşmeyi en yüksek oranda sağlamaktır. Üç aydan küçük çocukların tamamına yakını hastaneye yatırılırlar. 3-6 ay çocuklarda gözlenen

paroksizmler hafif değilse yatırılırlar ve komplikasyon olan çocuklar hangi yaşta olurlarsa olsunlar yatırılırlar. Prematüre doğan küçük çocuklar ve altta yatan kardiyak, pulmoner, musküler veya nörolojik bozukluğu olan çocuklar ağır hastalık için yüksek risk altındadır²¹.

Hastaneye yatırmanın amaçları:

1-Hastalığın ilerleyişini izlemek hastalığın zirvesinde yaşamı tehdit edebilecek olayları öngörmek

2-Komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek

3-Anne babayı hastalığın doğal seyri, evde verilecek bakım konusunda bilgilendirmektir.

Hastanede yatış esnasında hasta, kalp hızı ve nabız oksimetrisi ile sürekli monitörize edilerek paroksizmal nöbetlerin görülmesi ve kaydedilmesi sağlanır. Detaylı öksürük kayıtları ve beslenme, kusma ve kilo değişiminin izlenmesi hastalığın ağırlığının anlaşılmasını sağlar. Yaşamı tehdit etmeyen tipik paroksizmin özellikleri şunlardır; 45 saniyeden kısa sürer, kırmızı renk değişikliği görülür, morarma görülmez. Taşikardi, bradikardi (bebeklerde 60 atım/dk nın altına inmez) veya paroksizmin sonunda haykırma ve kendini kurtarmak için çaba vardır. Kendi kendine mukus tabakası çıkarır, öksürük sonrası yorulma vardır. Ancak uyarılara cevapsızlık görülmez. Oksijen verme, uyarma veya sekresyonları aspire etme kararı verilirken bebeğin kendini kurtarma kabiliyetini değerlendirebilecek ancak gerektiğinde hızla ve ustaca müdahale edebilecek kişilere ihtiyaç vardır. Pasif oksijen verilmesine karşın paroksizmleri yaşamı tehdit edebilecek olaylara yol açan veya yorgunluk nedeniyle hiperkarbi oluşan bebekler entübasyon, paralizi ve ventilasyona ihtiyaç duyarlar. Bundan sonra izlenecek yol karışıktır. Hava yolunun sık sık aspire edilmesi ve bradikardi veya sekonder pulmoner süreçler oluştuğunda müdahale edilmesi gerekir. Bazı uzmanlar oksijen çadırına almaktan kaçınsa da kalın, yapışkan sekresyonu ve aşırı derecede hassas hava yolu olanlarda faydalı olabilir. Sessiz, az aydınlatılmış, rahatsız etmeyen bir ortamın faydalarından monitörize etmek ve gerektiğinde müdahale etmek için vazgeçilmemelidir. Boğmacası olan çocukları beslemek zor olabilir. Biberonla besleme sırasında öksürüğü tetikleme riski vardır ancak bu çoğu bebekte

nazogastrik, nazojejunal veya parenteral beslemeyi gerektirmez. Beslenmedeki formülün bileşenleri ve yoğunluğu sekresyonların, öksürüğün veya retansiyonun kalitesini etkilemez. Yüksek hacimli beslemeden kaçınılmalıdır^{21,40}.

48-72 saat içinde hastalığın ağırlığı kaydedilen bilginin analizi ile açığa çıkar. Özellikle hastalığın başında olan veya hastalığı ortamdaki dumanla, aşırı uyarılma veya kuru veya kirlenici bir ısı kaynağıyla alevlenen çoğu bebek hastaneye yatırılma ve antibiyotik tedavisinden belirgin fayda görür. Son 48 saat boyunca hastalığın ağırlığı değişmemiş ya da azalmışsa, paroksizmler sırasında müdahale gerekmediyse beslenme yeterliyse, komplikasyon görülmediyse ve anne baba evde bakım konusunda yeterince bilgilendirildiyse taburculuk düşünülebilir. Apne ve nöbetler komplike vakalarda ve hastalığın ilerleme döneminde görülür. Evde oksijen kaynağı, monitörizasyon veya aspiratör gerekmez.

Enfeksiyonun yayılımı azaltmak ve klinik fayda sağlamak amacıyla boğmaca düşünüldüğünde veya kanıtlandığında antimikrobiyal bir ajan verilmelidir. Standart tedavi 14 gün eritromisin vermektir (40-50mg/kg/24 saat günde dört kez oral, maksimum 2 gr /24 saat). Kısıtlı çalışmalarda eritromisin tuzları günde iki-üç kez verilerek 14 günlük tedavi, eritromisin estolat (40 mg/kg/24 saat dört bölünmüş dozda oral, maksimum 1 gr/24 saat) yedi gün boyunca; klaritromisin (15-20 mg/kg/24 saat iki bölünmüş dozda, oral maksimum 1 gr/24 saat) yedi gün boyunca; azitromisin (10 mg/kg/24 saat günde 1 kez oral) verilmesi organizmaların yok edilmesi için standart tedavi ile karşılaştırılabilir sonuçlar vermiştir²¹. Bu tedavilerin etkinlikleri kesin olarak kanıtlanmamıştır. *B. pertussis*'in eritromisin direnci nadiren bildirilmiştir. Ampisilin, rifampin ve trimetoprim-sulfometaksazol bir ölçüde etkindir ancak birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler etkin değildir. Klinik çalışmalarda *B. pertussis* eradikasyonlarında eritromisinler, amoksisiline üstündür ve etkinliği kanıtlanmış tek ilaçlardır. Ülkemizde boğmaca tanısı alan olgularda makrolid grubundan klaritromisin kullanılmaktadır.

Oral verilen eritromisinle tedavi edilen altı haftadan küçük bebeklerde infantil hipertrofik pilor stenozu (IHPS) görece riskinin 7-10 kat arttığı bildirilmiştir. En yüksek risk; term bebeklerde, yaşamın ilk iki haftasında ve 14 günden uzun süre verilen tedaviyledir. Azitromisin veya klaritromisin tedavisiyle IHPS riski bilinmemektedir. Hekimler aileleri bilgilendirmeli ve bu yaş grubunda

makrolid reçete etmenin riskleri ve faydaları tartılmalıdır. Alternatif tedaviler iyi çalışılmamıştır.

Bir dizi klinik deneme ve bildirimde beta adrenerjik uyarıcı salbutamol (albuterol) ile belirtilerde biraz azalma görülmüştür. Büyük klinik denemelerin hiçbirinde faydalı etki gösterilememiştir; sadece küçük bir çalışmada fayda görülmüştür. Aerosol tedavisi yapan fısıflar paroksizmleri tetikler. Boğmaca tedavisinde kortikosteroid kullanımının araştırıldığı randomize, kör, yeterli büyüklükte klinik çalışma bulunmamaktadır; bu nedenle bu ilaçlar klinikte kullanılmazlar. Aşılınmış erişkinlerden elde edilen intravenöz insan boğmaca immunglobulinlerinin kullanımı araştırılmaktadır. Boğmaca tedavisinde standart immunglobulinin intramuskuler veya intravenöz kullanımı önerilmez²¹.

Korunma

Ev içi temaslılara ve diğer tüm yakın temaslılara (kreştekiler gibi) yaşa, aşılama öyküsüne ve belirtilere bakılmaksızın 14 gün boyunca eritromisin (40-50 mg/kg/24 saat, dört bölünmüş dozda, oral, maksimum 2 gr/24 saat) verilmelidir. Boğmaca hastaları eritromisin tedavisinin beşinci gününe kadar solunum izolasyonuna alınır. Hasta çocuklar, beş gün eritromisin kullanıncaya kadar çocuk bakım ortamları ve okullardan uzaklaştırılmalıdır²¹.

Klaritromisin ve azitromisin de muhtemelen faydalıdır, ancak eritromisini tolere edemeyenlerde alternatif tedavi olarak kanıtlanmamıştır. Beş gün eritromisin alınıncaya kadar öksüren aile bireylerinin hastane ziyareti ve hareketleri dikkatlice kontrol edilmelidir. Dört dozdan az aşı almış yedi yaş altı çocuklara aşılama kaldığı yerden tamamlanmalıdır. Yedi yaşından küçük çocuklar üçüncü dozu aldıktan sonra altı ay geçmişse veya dördüncü dozu üç yıl önce almışsa rapel yapılmalıdır. Boğmacalı hastayla karşılaşan sağlık çalışanları için antibiyotik profilaksisi rutin olarak önerilmez. Boğmacaya maruz kalmış olsun ya da olmasın öksüren sağlık çalışanları boğmaca açısından hemen incelenmelidir. Büyük hastane salgınları için yapılacak çok yönlü kontrol işlemleri arasında öksüren bireylere eritromisin tedavisi, tüm bireylere eritromisin profilaksisi ve erişkinlerin aşılama yeri yer alır.

Bildirim

Boğmaca bildirimini zorunlu bir hastalıktır. Boğmaca kuşkulu bütün vakaların hızlı bir şekilde araştırılıp tanımlanması esastır. Buna göre vaka tanımı esas alınarak olası veya kesin boğmaca olguları, mevcut bildirim sistemimizde geçerli vaka bildirim formları (Form 014, Form 017) ile İl Sağlık Müdürlüğü'ne bildirilmelidir⁶⁸.

Bağışıklama

Çocukluk çağında aşılama boğmacayı önlemede oldukça etkilidir. Boğmaca aşıları difteri ve tetanoz toksoidleriyle kombine ölü tam hücre (DBT) aşıları ve asellüler (çocuklarda kullanılan DTaB aşıları, adölesan ve erişkinlerde kullanılan Tdap aşıları) aşılar olmak üzere iki çeşittir^{50,85}. Günümüzde kullanılmakta olan boğmaca aşılarının etkin ve güvenli oldukları geniş ölçekli çalışmalar ve ev içi temaslılarda yapılan araştırmalarla gösterilmiştir⁵⁰.

1900'lü yılların başında *B. pertussis*'in izolasyonu ile birlikte inaktifleştirilmiş *B. pertussis*'in tamamını içeren tam hücre aşıları geliştirilmiştir. Takip eden zaman içerisinde, *B. pertussis*'in saflaştırılmış komponentlerini (antijenler) içeren aselüler boğmaca aşısı geliştirildi^{20,50}. Tam hücre aşısı daha uzun süre bağışıklık sağlamasına karşın yan etkiler açısından aselüler boğmaca aşısı daha çok tercih edilir⁷⁸⁻⁸⁰. Evrensel çocukluk çağı aşılarını yürüten ülkelerde boğmaca insidansı belirgin olarak azalmıştır.

Bu aşuların güvenliği ile ilgili endişeler 1970'li yıllarda daha güvenli aşılar olarak DTaB aşılarının geliştirilmesine yol açmıştır⁵⁰.

Ciddi boğmaca enfeksiyonunu önlemekte tam hücre aşısının etkinliği %70-90 arasındadır²⁰. Tam hücre aşısı artık ABD'de bulunmamaktadır, ama diğer ülkelerde hala kullanılmaktadır⁸¹. Aselüler aşılar ilk olarak 1991 yılında ABD 'de lisans almıştır²⁰. ABD'de çocuklarda rutin boğmaca aşısı difteri ve tetanoz toksoidleriyle bir arada DTaB şeklinde uygulanmaktadır⁸². Ülkemizde de 2007'den itibaren tam hücreli boğmaca aşısı yerine aselüler boğmaca aşısı (DaBT-İPA-Hib) kullanılmaktadır.

Boğmaca aşılarının etkinliği (tipik klinik hastalığı önlemesi) vaka tanımı, aşılanma yaşı, temas ortamı, aşılanmadan sonra geçen süre ve aşı özelliklerine göre değişkenlik gösterir⁸³. Mevcut aşılar ağır boğmaca hastalığını önlemede

etkilidir ancak hafif ve subklinik enfeksiyonları önleyici etkisi azdır⁵⁰. Aşıların koruyuculuk süresi de aşı tipi, aşı takvimi, temasın derecesi ve ilk aşı dozunun yapıldığı yaşla ilgili olarak değişir⁸³.

Tam Hücreli Boğmaca Aşısı

Bebek ve küçük çocukların aşılmasında 1940'lı yıllardan itibaren DBT aşısı kullanılmaktadır; DSÖ'nün genişletilmiş bağışıklama programı 1974 yılından itibaren dünya genelinde çocukluk çağı aşı takvimlerinde önerilmesini arttırmıştır⁵⁰. DBT aşıları doğal enfeksiyona benzer şekilde fagositik hücrelerin enfeksiyon bölgesine çekilmesini, kompleman ve opsonizan antikorların stimülasyonunu içeren Th1 tipinde immün cevabı indükler⁸⁴. DBT aşılarının içerdikleri mikroorganizma sayısı, saflıkları, etkinlik ve vücutta sebep oldukları tepkiler farklılık gösterir⁸⁴. Herhangi bir kesin kanıt olmamakla beraber DBT aşısının reaktogenitesinin en olası nedeni olarak bakterinin lipopolisakariti gösterilmektedir⁸⁵. Büyük çocuklar ve erişkinlerde boğmacanın nadir görüldüğü ve hafif seyrettiği düşünüldüğünden ve DBT aşısı ile gelişen reaksiyonlar bu yaş gruplarında şiddetli olduğundan yakın zamana kadar boğmaca aşı rapelleri altı yaş üzerindekiilere önerilmemiştir⁸⁴. Yedi yaşından büyük çocuklar, adölesanlar ve erişkinlerin aşıları yedi yaştan küçüklerinkine göre daha az miktarda difteri toksoidi ve boğmaca antijeni içerir²⁰. DBT aşısı ABD 'de artık bulunmamaktadır ancak birçok ülkede hala kullanılmaktadır⁷⁰.

Aselüler Boğmaca Aşısı

Aselüler boğmaca aşıları saflaştırılmış *B.pertussis* antijenlerinden oluşmaktadır. Aşıların çoğunluğu PT ve filamentöz hemaglütinin içerirken; bu antijenlerin yanı sıra pertaktin, fimbria 2 ve fimbria 3 antijenlerini de içerebilir⁵⁰.

Boğmaca aşısı adölesan ve erişkinlerde booster aşı olarak Tdap şeklinde uygulanır. Tdap aşısında aselüler boğmaca aşısı pertussis ve difteri toksoidleriyle kombine edilmiştir. Tdap aşısındaki "d" ve "p" erişkin form aşısındaki difteri ve pertussis antijeninin daha düşük miktarlarına işaret eder⁸⁶. Tdap aşısının Boostrix ve ADACEL olmak üzere 2 formu vardır⁸⁶.

Günümüzde gelişmiş ülkelerin çoğunda DTaB aşısı kullanılmaktadır⁵⁰. DTaB aşısı altı haftadan yedi yaşa kadar olan çocuklarda kullanılabilir²⁰. Aselüler boğmaca aşıları en az bir, en fazla beş antijen içermektedir. Bu

antijenler inaktif PT(boğmaca toksoidi), FHA, PRN ve iki farklı fimbriyal protein (FIM tip 2 ve 3)'dir⁸³. Tüm aselüler aşılarda detoksifiye PT içerir. Aselüler aşılarda etkilediği immün mekanizmalar tam hücre aşılardan farklıdır⁸⁴. Aselüler aşılarda Th1 cevabı oluşturma kapasiteleri sınırlı olan süt çocuklarında, Th2 veya mikst Th1 ve Th2 cevabı indüklerler^{84,85}. Aselüler boğmaca aşılarının primer olarak *B. pertussis*'in adezyonunu engelleyerek ve PT'yi nötralize ederek etkili olduğu kabul edilmektedir⁸⁵. Aselüler aşılarda koruyucu etkisinin tam hücre aşılardanki gibi olduğu ancak yan etki insidansının ve şiddetinin tam hücre aşılardan daha az olduğu saptanmıştır^{84,85}. DTaB aşısına boğmaca toksoidine ek olarak bir FHA veya daha fazla antijen eklenmesinin aşının etkinliğini arttırdığı belirlenmiştir⁸⁵. DTaB aşısının içerdiği her bir antijene karşı boğmacaya karşı koruyucu antikor oluşmakla birlikte korunmada en önemli olan antijenlerin PT ve PRN olduğu bildirilmektedir^{84,85}. Anti-PRN antikorlarının bakterisidal aktivitesi olduğuna ve opsonik mekanizmalar ile fagositozu indüklediğine dair bazı veriler bulunmaktadır^{84,85}. Anti-PT, anti-FHA ve anti-FIM antikorları bu özelliklere sahip değildir⁸⁵. PT ve PRN'ye karşı oluşan IgG tipi antikorlar günümüzde boğmacadan korunma ile en iyi ilişkilendirilen belirteçlerdir⁵⁰. Aşı etkinlik çalışmalarında boğmaca ile temas eden çocuklarda, serumda anti-PT, anti-PRN ve anti-FIM antikorlarının varlığı ile klinik korunma arasında belirgin bir korelasyon saptanmıştır⁸⁵. Daha ileri yaşlardaki kişilerde yapılan çalışmalar PT'ye karşı IgG tipi antikor düzeyi düşük olan kişilerin (özellikle boğmaca aşısı olmamışlarsa veya boğmaca geçirmemişlerse) boğmacaya daha duyarlı olduklarını göstermiştir⁸⁵.

Boğmacaya karşı kazanılmış immünite zamanla azaldığından *B. pertussis* adölesanlar ve erişkinlerde enfeksiyona neden olmaktadır, enfekte adölesanlar ve erişkinler aynı zamanda boğmacayı immün olmayan süt çocuklarına bulaştıran ana kaynak işlevi görmektedir⁵⁰. Bu nedenle büyük çocuklar, adölesanlar ve erişkinlerde rapel doz olarak kullanılmak üzere çocuklarda kullanılan DTaB aşılardan daha az miktarda *B. pertussis* antijeni içeren, adölesan-erişkin formülasyonu olarak adlandırılan Tdap aşıları geliştirilmiştir^{84,85}. Tdap aşıları etkin ve güvenlidir; ABD, Avustralya, Kanada, Fransa, Almanya ve İsviçre gibi bazı ülkelerde adölesanlara rutin olarak önerilmektedir⁵⁰. Aselüler boğmaca aşılarının tüm yaş gruplarında kullanılmasının *B. pertussis*'in genel popülasyonunda sirkülasyonunu ve

özellikle küçük bebeklerde neden olduğu mortalite ve morbiditeyi azaltması beklenmektedir⁸⁵. *B. pertussis* yalnızca insanda hastalık oluşturduğundan bazı yazarlar çocukluk çağı aşılarına ek olarak adölesan ve erişkin rapel aşı programlarının uygun şekilde yürütülmesinin boğmaca hastalığını eradike edebileceğini düşünmekteyse de yakın dönemde bu sonuca ulaşmak mümkün gözükmemektedir⁵⁰.

Aşının Yan Etkileri

DBT aşısı yan etkileri:

Boğmaca hastalığını ve boğmacadan ölümleri azaltsa da tam hücreli boğmaca aşısı en reaktogenik aşılarından biri olarak bilinir.

lokal ve febril reaksiyonlar:

Enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, şişlik ve ağrı DBT aşısını yapanların yarısına yakınında görülür.

sistemik reaksiyon:

Ateş %3-14, baş ağrısı %40, yorgunluk %30-35, 39°C'den yüksek ateş, ciddi baş ağrısı ve ciddi yorgunluk %4'ten az sıklıkta görülür²⁰. DBT aşısı yapıldıktan sonra, aşılananların yaklaşık %0,3 'ünde 48 saat içinde vücut sıcaklığının 40,5°C veya üzerine çıktığı bildirilmektedir.

allerjik reaksiyon:

DBT aşısına bağlı anafilaksi gelişme riskinin yaklaşık 100,000 enjeksiyonda iki vaka olduğu tahmin edilmektedir. Boğmaca aşılarından sonra ağır anafilaktik reaksiyonlar ve bunun sonucunda ölüm yoktur veya çok nadirdir⁸⁷. Boğmaca aşılarından sonra nadiren geçici ürtikeryal döküntüler olabilir⁸⁷.

akut ensefalopati:

Boğmaca aşısı ile ilişkilendirilen en önemli reaksiyondur. Boğmaca aşısı sonrası akut ensefalopati geçiren çocukların ileriki yaşlarda kalıcı beyin hasarı geliştirip geliştirmeyeceği yönünde kanıtlar yetersizdir.

konvülziyon:

DBT aşısı yapıldıktan sonraki 48 saat içinde ortaya çıkan konvülziyonların insidansı 1750 dozda bir vaka olarak hesaplanmaktadır. Boğmaca aşıları ile ilgili konvülziyonlar ise genellikle febril konvülziyonlardır. Bu konvülziyonlar epilepsi veya diğer nörolojik sekeller ile ilişkilendirilememiştir⁸⁷.

infantil spazm:

Bebeklerde 100,000 'de bir görülen infantil spazmların boğmaca aşısıyla eş zamanda görüldüğü bildirilmiştir. Infantil spazmlar tipik olarak iki-sekizinci aylarda görüldüğü için rastlantısal bir birliktelik de söz konusu olabilir. Yapılan dört çalışmada DBT aşısının infantil spazmlara yol açtığına dair bulguya rastlanmamıştır⁴⁰.

hipotonik-hiporesponsif epizot (HHE):

HHE'ler; kollaps ya da şok benzeri durum olarak da adlandırılır ve DBT aşısından sonra 1750 dozdan birinde ortaya çıktığı bildirilmektedir⁸⁷. HHE'lerin nörolojik sekele neden olduğu gösterilememiştir⁸⁷.

uzun süre ağlama:

DBT aşısı yapılan bebeklerde, aşı yapıldıktan sonraki 48 saat içinde, üç saat ve üzerinde süren, durdurulamayan ve şiddetli ağlama ya da çığlık tarzında bağırma %1 'e ulaşan oranda görülmektedir. Uzun süren ağlamaların önemi ve sekele yol açıp açmadığı bilinmemektedir⁸⁷.

senkop:

Boğmaca aşısı sonrası senkop adolesan ve genç erişkinlerde diğer yaş gruplarına göre daha sık görülür²⁰. Amerikan Bağışıklama Danışma Komitesi (ACIP) ve Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) aşılama sonrası hastaların bilinç kaybı, sersemleme, bilinç kaybı görülme durumlarına karşı gerekli müdahaleleri yapabilmeleri için 15 dakika gözlenmesini önerir²⁰.

Ani bebek ölümü sendromu:

Ani bebek ölümü sendromu genellikle ilk 6 ayda görüldüğü için bazı vakaların görülme zamanı DBT aşısından bağımsız olarak aşıdan sonraki bir iki

güne denk gelebilir. Bazı çalışmalar SIDS vakalarının DBT aşısından sonraki ilk birkaç günde yoğunlaştığını gösterse de daha sonra yapılan çalışmalarda bu gösterilememiştir. En son Ulusal Tıp Akademisinin (NAM) verilerine göre de SIDS ile DBT aşısı arasında nedensel ilişki kurulamamıştır⁴⁰.

DTaB AŞISI

lokal ve febril reaksiyonlar:

DTaB aşısına karşı en sık görülen reaksiyonlar lokal reaksiyonlardır. Enjeksiyon yerinde kızarıklık, ödem, endurasyon ve hassasiyet gibi lokal reaksiyonlar %25 oranında görülür. Sık gözlenen belirtiler uyku hali, huysuzluk, iştahsızlık, kusma, ağlama ve % 25 oranında hafif, orta derecede ateştir.

Bu belirtiler aşıdan birkaç saat sonra ortaya çıkar ve sekel bırakmadan kendiliğinden iyileşir⁵⁰. Farklı DTab aşılarının dördüncü ve beşinci dozlarının uygulanmasından sonra aşı yapılan ekstremitenin tamamını etkileyen, beş cm'nin üzerinde şişlik %2-3 oranında görülür^{50,70}. Ekstremitte şişliğine eritem, ağrı ve ateş eşlik edebilir. DTab aşısının dört ve beşinci dozlarından sonra artmış reaktöjenite konusunda aile bilgilendirilmelidir.

Yorgunluk, iştah azlığı 1/10 oranında, kusma 1/50 oranında görülür. Bu problemler genellikle aşıdan sonraki ilk üç gün içinde gözlenir⁸⁸.

sistemik reaksiyon:

DTaB'den sonra bu oran çok daha düşüktür⁸⁷.

allerjik reaksiyon:

DTaB ile bağışıklamadan sonra allerjik reaksiyonların insidansı bilinmemektedir⁵⁰. Ancak bir milyonda birden daha nadir olduğu bildirilmektedir⁸⁸.

ateşin >40,5 °C olması:

Aşı yapan 16000 çocuktan birinde görülür.

konvülziyon:

DTaB'ye bağlı rapor edilen konvülziyon insidansı DBT'ye göre önemli ölçüde daha düşüktür. DTab aşısı sonrası sıçrama ya da atma tarzında nöbet

sıklığı 1/14000 'dir. Boğmaca aşuları ile ilgili konvülziyonlar genellikle febril konvülziyonlardır. Bu konvülziyonlar epilepsi veya diğer nörolojik sekeller ile ilişkilendirilememiştir⁸⁷. DTaB ile çok uzun süren nöbet ya da kalıcı beyin hasarı çok nadir görüldüğü için aşı ve bu durumlar arasında nedensellik ilişkisi kurmak çok zordur. Ateş kontrolü özellikle herhangi bir sebeple nöbeti olan ya da ailesinde nöbet öyküsü olan çocuklarda önemlidir. Ateş düşürmek ve ağrıyı azaltmak için aşı yapılırken ve aşı yapıldıktan sonraki ilk 24 saatte aspirin dışında bir ağrı kesici, ateş düşürücü verilmelidir.

hipotonik-hiporesponsif epizot (HHE): DTaB ile aşılamaadan sonra HHE'lerin görölme sıklığı DTB 'ye göre anlamlı ölçüde azalmıştır. HHE'lerin nörolojik sekele neden olduğu gösterilememiştir⁸⁷.

uzun süre ağlama:

DTaB aşısı yapılan bebeklerde, aşı yapıldıktan sonraki 48 saat içinde, üç saat ve üzerinde süren, durdurulamayan ve şiddetli ağlama ya da çığlık tarzında bağırma 1/1000 olarak DBT' ye göre oldukça düşüktür⁸⁸.

DTaB aşısının kontrendikasyonları ve dikkatli olunması gereken durum:

Prematürelilik aşının ertelenmesini gerektirmemektedir. İki, üç, dört veya iki, dört, altıncı aylarda DTaB aşısı yapılan 32 haftalık ve daha küçük prematürelere aşı içeriğindeki FHA ve PRN'ye antikor cevaplarının yeterli olduğu ancak PT'ye karşı geliştirdikleri antikor yanıtının az olduğu belirlenmiştir⁵⁰.

Amerikan Pediatri Akademisi ailelerinde konvülziyon öyküsü veya ailelerinde DBT aşısı yapıldıktan sonra istenmeyen etki öyküsü olan çocuklara da DTaB aşularının yapılmasını önermektedir⁸⁷.

Kontrendikasyon:

Aşıdan sonra hemen ortaya çıkan anafilaktik reaksiyon: DTaB (veya DBT) aşısından hemen sonra anafilaktik reaksiyon gelişmişse hangi antijenin sorumlu olduğu kesinlikle bilinemediğinden üç aşı bileşeninden herhangi biriyle aşılama yapılmamalıdır⁸⁷. Lateks içeren Tdap ve Td aşuları, lateks alerjisi olanlar için kontrendikasyon oluşturur.

DBT veya DTaB aşısından sonraki yedi gün içinde ortaya çıkan ensefalopati:

Bu sendrom bilinçte önemli değişikliklere yol açabilen veya birkaç saatten uzun sürüp 24 saat içinde düzelmeyen jeneralize ya da fokal konvülsiyonlara neden olabilen, başka bir nedenle açıklanamayan şiddetli akut santral sistemi hastalığı olarak tanımlanır⁸⁷. Bu durum Tdap aşısı için de kontrendikasyondur ancak Td aşısının uygulanması önerilmektedir²⁰.

Progressif nörolojik hastalık: Bu hastalarda DBT veya DTaB immünizasyonu hastanın nörolojik durumu stabilize olana veya açıklığa kavuşana kadar ertelenmelidir. Progresif nörolojik hastalık grubu içerisinde infantil spazmlar, kontrol edilemeyen epilepsi, progresif ensefalopati bulunur. Stabil nörolojik durumlar (konvülsiyon öyküsü, serebral palsy) DTaB aşısı ile immünizasyon için kontrendikasyon değildir⁸⁷.

dikkatli olunması gereken durumlar:

Aşı sonrası konvülsiyon ve ateş gibi sistemik reaksiyonlar DTaB ile DBT 'ye göre çok nadir gözlenmektedir. DTaB ile DBT aşısı yapıldıktan sonraki 3 gün içinde ateşli veya ateşsiz konvülsiyon görülmesi, aşıdan sonraki 48 saat içinde 3 saat ve daha uzun süren devamlı, şiddetli, durdurulamayan ağlama-bağırma veya HHE gelişmesi veya başka bir nedenle açıklanamayan 40.5°C olan ateşin ortaya çıkması, tetanoz toksoidi içeren önceki bir aşı dozundan sonraki altı hafta içinde Guillaine-Barre sendromu gelişmesi tedbirli olunmasını gerektiren durumlardır⁸⁷.

Ülkemizde 2008 yılından itibaren çocukluk dönemi aşı takviminde DTaB-IPV-Hib kombine aşısı kullanılmaktadır. Bu aşı iki, dört, altıncı ay bitiminde birer doz ve 18-24. aylar arasında bir rapel doz şeklinde toplam dört doz olarak uygulanmaktadır. Aşı bebeklere iki aylıktan itibaren uygulanabilmektedir. DTaB-IPV -Hib kombine aşısının birincil seri dozları (ilk 3 doz) arasında en az dört hafta, üçüncü doz ile rapel doz arasında en az 12 ay süre bırakılmalıdır. Genel aşı kontrendikasyonları, DTaB aşı kontrendikasyonları ve DTaB aşısının önlem alınarak yapılmasını gerektiren durumlar DTaB-IPV-Hib kombine aşı için de geçerlidir.

Tdap aşısının yan etkileri

Adölesan ve erişkinlere uygulanan Tdap aşısı sonrası lokal reaksiyonlar sık görülür. Ağrı, kızarıklık, şişlik gibi hafif lokal reaksiyonlar Tdap aşısı sonrası % 21-66 arasında sıklıkta görülebilir. Ağrı %70-80, kızarıklık %20, şişlik %20 oranında görülür. Ciddi lokal reaksiyonlar hem Td hem de Tdap sonrası %6 'dan daha az sıklıkta görülür²⁰. Tdap ile görülen yan etki sıklığı hemen hemen tek başına Td ile görülenle aynıdır⁷⁰.

38°C ve üzerindeki ateş %1,4 oranında görülür.

Senkop:

Boğmaca aşısı sonrası senkop adölesan ve genç erişkinlerde diğer yaş gruplarına göre daha sık görülür²⁰. Amerikan Bağışıklama Danışma Komitesi (ACIP) ve Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) aşılama sonrası hastaların bilinç kaybı, sersemleme, bilinç kaybı görülme durumlarına karşı gerekli müdahaleleri yapabilmeleri için 15 dakika gözlenmesini önerir^{20,87}.

AŞI ŞEMALARI

Uygulanan boğmaca aşısı (DBT veya DTaB) gibi boğmaca aşı takvimleri de ülkeden ülkeye değişmektedir⁵⁰.

Boğmaca aşısına en erken bebek altı haftalıkken başlanabilir ve birincil serideki iki ve üçüncü dozlar dört haftalık aralarla uygulanabilir⁸⁷. DSÖ primer immünizasyon için bebeklere 6,10 ve 14. haftalarda boğmaca aşısı yapılmasını önermektedir⁶. ABD' de DTaB aşılarının 2, 4, 6, 15-18. ay ve 4-6. yaşta yapılmasını önermektedir⁸⁷. Günümüzde DTaB aşısının hepatit B ve inaktif poliovirus (IPV) aşıları, IPV ve Haemophilus influenza tip b(Hib) aşıları veya sadece IPV aşısı ile kombine preparatları (DTaB-Hepatit B-IPV, DTaB-IPV-Hib ve DTaB-IPV) da mevcuttur^{85,87}. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından önerilen çocukluk çağı aşı takviminde DTaB-IPV-Hib kombine aşısı 2, 4, 6 ve 18-24. aylarda toplam dört doz olarak uygulanmaktadır. 2010 Ekim itibariyle de ilköğretim birinci sınıflara DTaB-IPV olarak rapel dozu uygulanmaktadır⁵⁰.

ABD 'de Tdap aşılarından Boostrix en erken 10.yaşta, Adacel en erken 11. yaşta uygulanmak üzere lisanslıdır⁸⁷. Ülkemizde piyasada Tdap-IPV

kombine aşısı bulunmaktadır. Bu aşı primer immünizasyonda kullanılmak için onaylı değildir.

Ülkemizde rutin uygulanmakta olan DTaB-IPV-Hib kombine aşısının ve piyasada bulunan Tdap-IPV kombine aşısının her bir dozu 0.5 ml'dir ve kas içine uygulanırlar⁸⁷.

DTaB aşılarının birbiri yerine kullanılması

Önceden uygulanan DTaB aşısı bilinmiyorsa veya önceden uygulanan aşı piyasada mevcut değilse lisanslı DTaB aşılardan herhangi birinin primer seride o serideki 2. ve 3. dozlar 4 haftalık aralar ile uygulanabilir. Yedi yaşından küçük çocuklarda önerilen aşı takvimi ertelendiği ya da aksadığında son dozdan sonra geçen süreye bakılmaksızın sıradaki aşı dozu yapılmalı, aşı takvimi başından başlatılmamalıdır. Çocuğun yedinci yaşından önce yapılan toplam difteri ve tetanoz toksoid dozu (DT, DTaB ya da DTB şeklinde) altıdan çok olmamalıdır⁸⁷.

Adölesan Tdap aşısı için öneriler:

Tdap aşısı için 11-12 yaş tercih edilmektedir. Adölesanlara, önerilen DBT veya DTaB aşı programını bitirmişlerse ve Td aşısı yapılmamışsa tetanoz, difteri ve boğmacaya karşı rapel olarak Td yerine tek doz Tdap yapılması önerilmektedir⁸⁷.

11-18 yaş arası adölesanlara önerilen DTaB aşı programını bitirmişlerse ve Tdap yerine Td yapılmışsa Td aşısından en az iki yıl sonra tek doz Tdap yapılması önerilir. Tdap aşısından sonra gelişebilecek lokal ve sistemik reaksiyonları azaltmak için Td ve Tdap aşıları arasında en az iki yıl süre olması önerilmekle birlikte boğmaca gelişme riskinin artmış olduğu adölesanlara Tdap aşısından sonra iki yıl geçmeden de yapılabileceği bildirilmektedir⁸⁷.

Bir adölesana sadece bir doz Tdap aşısı yapılmalıdır⁸⁷. Yaralanma nedeniyle tetanoz profilaksisi gereken 11-18 yaşlarındaki adölesanlara daha önce Tdap aşısı yapılmamışsa Td yerine Tdap aşısı yapılması önerilmektedir⁸⁷.

B. pertussis enfeksiyonunun sağlayacağı korunma süresi bilinmediğinden boğmaca geçirme öyküsü olan 11-18 yaş arasındaki adölesanlara rutin önerilere göre Tdap aşısı yapılmalıdır⁸⁷.

Korunma Amaçlı Stratejiler

Boğmaca mortalite ve morbiditesi bebekler arasında oldukça yüksek olduğu için yetişkinlerin hastalığı bebeklere bulaştırma ihtimali de oldukça önemlidir. Bu nedenle Global Pertussis Initiative (GPI) toplantısı 2005 yılında düzenlenmiş ve boğmaca enfeksiyonundan korunmada aşağıdaki stratejiler belirlenmiştir⁸⁹.

1. Aşı takvimlerinin yeniden düzenlenerek güçlendirilmesi
2. Mevcut bebek aşılarının sürdürülmesi
3. İlköğretim birinci sınıf (5-6 yaş) çocuklara beşinci doz aşının güçlenerek devam ettirilmesi
4. Ergenlere rapel aşı uygulaması
5. Erişkinlerin aşılınması
6. Bir kısım sağlık personelinin aşılınması
7. Doğum sonrası annelerin aşılınması ya da ailelerin aşılınması
8. Çocuk bakımı ile uğraşan kişilerin aşılınması

Ergen dönemde uygulanan rapel dozu, Avrupa'nın birçok ülkesinin mevcut aşı takviminde mevcuttur. Ergen ve erişkinlerde morbiditenin azaltılması, toplumsal bağışıklama sağlanması ve aşılınmamış ya da aşılınması tamamlanmamış bebeklere bulaşmanın azaltılması hedeflenmiştir. Difteri-tetanos (dT) aşı rapeli on yılda bir uygulanması yerine dTap yapılması önerilmektedir. Yeni annelerin aşılınması hakkında stratejiler belirlenmiştir. Bu stratejiler, annelerin son trimesterde dTap şeklinde aşılınması ya da annenin, aile üyelerinin ve bebekle temas edecek kişilerin doğum sonrası ilk bir ayda aşılınması şeklindedir. Gebelik döneminde aşının güvenilirliği hakkında sorular olmakla birlikte, ACIP hamileliğin dTap için kontrendikasyon olmadığını bildirmiştir⁹⁰.

Ergen ve erişkinlerde, boğmacaya bağlı morbiditenin ve maliyetin arttığı bildirilmektedir. Sağlık çalışanlarının boğmaca geçirmesi durumunda hastalara bulaş riski olur, sağlık sorunları ve ekonomik sorunlar ortaya çıkar⁵⁰.

Koza stratejisi

Birçok çalışma aşılınmamış süt çocuklarının geçirdiği boğmaca için enfeksiyon kaynağı olarak % 30-57 oranında bebeğin yakınında olan

yetişkinleri, özellikle de anneleri göstermektedir. Bu nedenle bu bebekleri korumak için onlarla aynı evde yaşayan kişilerin ve sıkı temasta olanların (sağlık çalışanları, çocuk bakım evlerinde çalışanlar) aşılması gereklidir⁹¹. Bu özelliği kozaya benzediği için bu stratejiye “koza stratejisi” denmektedir. Yapılan bir çalışmada “koza stratejisi”nin yetişkin olgularda boğmaca hastalığında sadece % 9-17 oranında azalmaya sebep olmasına karşın risk grubu bebekler üzerinde dolaylı bir etkisi olduğu ve boğmaca insidansını % 65-70 oranında azalttığı gösterilmiştir. ACIP 12 aylıktan küçük bir bebekle yakın temas eden veya edecek olan yetişkinlerin (ebeveynler, büyük anne/babalar, sağlık çalışanları, çocuk bakımı verenler) boğmacaya karşı hem kendilerini hem de bebekleri korumak için tek doz Tdap olmalarını önermektedir⁹¹. Bu aşının özellikle bebek doğmadan önce bebekle temas edecek bireylere uygulanması daha da olumlu sonuçlar doğurmaktadır⁹¹.

Gebelikte bağışıklama

Hamilelik Tdap aşısı için kontrendikasyon değildir. ACIP tüm gebelerin doğum öncesinde Tdap olarak aşılmasını önermektedir. Hatta gebenin daha önce Tdap yaptırap yaptırmadığına bakılmaksızın her gebelikte bir doz Tdap uygulanması önerilmektedir.

Gebeliğin herhangi bir döneminde Tdap uygulanabilmektedir. Ancak annenin antikor cevabını arttırmak ve bebeğe daha çok pasif antikor geçişini sağlamak için Tdap için en iyi zamanlama gebeliğin 27-36. haftalarıdır⁷⁰.

Gebelik sırasında son yapılan Td aşısı üzerinden 10 yıldan fazla zaman geçtiği ya da gebenin yaralanması gibi tetanoz ve difterinin pekiştirme dozunun gerektiği durumlarda Tdap uygulanmalıdır. Yenidoğan ya da annenin tetanozunu engellemek için daha önce tetanoz ve difteri aşısı yapılmamış olan gebelerin tetanoz ve difteri toksoidini içeren üç doz aşı yaptırmaları gerekir. Bebeği boğmacadan korumak amacıyla bu tetanoz difteri aşısının üç dozundan birinin Tdap şeklinde uygulanması önerilmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul komitesinin 16.01.2015 tarih ve 2015/28 sayılı kurul kararı ile yapılmıştır.

Hasta popülasyonu

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Mersin Güneykent Çocuk Hastanesi polikliniklerine ve çocuk acil polikliniklerine Ocak- Temmuz 2015 tarihleri arasında öksürük ve uzamış öksürük yakınması ile başvuran 10- 18 yaş grubu çocuklar (200 kız, 229 erkek) çalışmaya alındı. Altta yatan tüberküloz, kistik fibrozis, siliyer diskinezi, bronşiektazi ve kronik öksürüğe yol açabilecek akciğer hastalığı olanlar ve enfeksiyona yatkınlık oluşturan immun yetmezliği olan ve kemoterapi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Her hasta için olgu rapor formu dolduruldu. Hasta ve hasta ebeveynine çalışma hakkında bilgi verildi.

Örneklerin alınması ve kültür

Polikliniğe başvuran öksürük ve uzamış öksürüğü olan hastalardan bir adet nazofarengal sürüntü (NFS) ve bir serum örneği alındı. Hastalar sefaleksimli Bordet- Gengou agar içeren bir öksürtme plağına öksürtüldü. NFS, hekim tarafından rayon uçlu, esnek saplı eküvyon ile burundan girilip nazofarenks arka duvarında 3-5 saniye rotasyon yapılarak alındı. Kömürlü Amies taşıma besiyerinde birkaç saat içinde tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı. NFS örnekleri kültür ve PCR için kullanıldı. Kültür ve PCR değerlendirmek amacıyla *B. pertussis* için standart suş Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezinden temin edildi. Hastalardan elde edilen serum örnekleri alikotlanarak ELISA testleri uygulanıncaya kadar -30°C'de saklandı. *B.pertussis* izolasyonu için, NFS örnekleri %15 koyun kanı içeren sefaleksim eklenmiş Bordet Gengou agar (Lot:2226449, Becton Dickinson, Almanya)" besiyerine ekildi. NFS örnekleri, ekim yapıldıktan sonra 500 µl steril serum fizyolojik (SF) içinde süspanse edilip DNA ekstraksiyonunda kullanılmak üzere -30°C'de saklandı.

Öksürtme yapılmış BG besiyeri plakları ve NFS örneklerin ekildiği plaklar 36°C'de, nemli ortamda, aerob koşullarda 10 gün süreyle inkübe edildi. İnkübasyon süresinde, plaklar 72 saatten sonra şüpheli koloniler açısından her

gün kontrol edildi; şüpheli koloniler (*Bordetella pertussis*, yaklaşık 1 mm çapında, parlak, düzgün kenarlı, şeffaf, inci renkli, üçüncü günün sonunda dar beta hemoliz oluşturan koloniler) dörde bölünmüş sefalesinli BGA ve koyun kanlı agar(KKA) plaklarına paralel pasajları yapıldı; 36°C'de, nemli, aerob ortamda inkübe edilerek 48-72 saat sonra değerlendirildi. (Besiyeri ve PCR yöntemlerinde kullanılan pozitif kontrol suşu Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Bulaşıcı Hastalıklar Laboratuvarından temin edildi).

ELISA

Çalışmada *Bordetella pertussis* IgG-ELISA (NovaLisa™, NovaTec Immundiagnostica GmbH, Germany) kullanıldı.

***Bordetella pertussis* IgG-ELISA kit içeriği:**

- *Bordetella pertussis* (IgG) pleyt: *Bordetella pertussis* antijeni ile kaplı 96 kuyucuklu pleyt.
- IgG serum dilüenti: 100 ml serum dilüenti: %0.1 Kathon içeren sarı renkli bir fosfat tamponu
- Stop solüsyonu: 15 ml stop solüsyon: 0.2 mol/l sülfürik asit.
- Yıkama tamponu: 20x50 ml yıkama solüsyonu: Dilüsyon sonrası % 0.1 Kathon içerir.
- *Bordetella pertussis* anti-IgG konjugatı: 20 ml mavi renkli %2 Bronidox L içeren anti human IgG peroksidaz işaretli tavşan antikoru.
- TMB Substrat solüsyonu: 3,3',5,5'-tetrametilbenzidin (TMB) içeren 15 ml substrat solüsyonu.
- *Bordetella pertussis* IgG pozitif kontrol: % 0.1 Kathon içeren 2ml pozitif kontrol.
- *Bordetella pertussis* IgG cut-off kontrol: % 0.1 Kathon içeren 3ml cut-off kontrol.
- *Bordetella pertussis* IgG negatif kontrol: % 0.1 Kathon içeren 2ml negatif kontrol.

Kullanılan Çözeltiler: Yıkama solüsyonu: 20x50 ml yıkama solüsyonu 1 litre distile su içerisine eklenir. Saklanma sırasında yoğunlaştırılmış yıkama

solüsyonunda oluşan tuz kristallerinin çözünmesi için dilüsyondan en az 1 saat önce 37°C'de bekletilir. Dilüsyondan sonra 2-8°C'de saklanır.

Örneklerin Hazırlanması: Tüm örnekler 1/100 oranında IgG serum dilüenti ile seyreltilir. 1/100 oranında dilüsyon sağlamak için 2 µl örnek ve 200 µl IgG serum dilüenti tüplere dağıtıldı ve vortex ile karıştırıldı.

***Bordetella pertussis* IgG” Test Prosedürü:**

- *Bordetella pertussis* antijeni ile kaplı 96 kuyucuklu pleytlerin bütün gözlerine 100'er µL serum diluentleri ve kontroller dağıtıldı.
- Pleytlerin 1 kuyusu pozitif kontrol, 2 kuyusu “cut off” kontrol ve 1 kuyusu da negatif kontrol için ayrıldı. A1 kuyusunu substrat blank için bırakıldı.
- Pleytler 2 dk düşük devirde karıştırıldıktan sonra üzeri kapatılarak 37°C'de 60 dk inkube edildi. Süre sonunda yıkama tamponu ile kuyucuklar 5 kez yıkanarak, iyice kurutuldu.
- Ardından kuyucuklara 100 µL *Bordetella pertussis* anti-IgG konjugat solüsyonu A1 kuyusu hariç tüm kuyulara dağıtılıp üzeri kapatılarak 37°C'de 30 dk inkube edildi.
- Süre sonunda 5 kez yıkama tamponu ile yıkanarak iyice kurutuldu.
- Sonra kuyucuklara 100 µL TMB içeren substrat solüsyonu eklendi ve 15 dk oda ısısında karanlıkta bekletildikten sonra üzerlerine 1000 µL stop solüsyonundan eklendi. (İnkübasyon sırasında bazı kuyulardaki mavi rengin sarı renge dönüştüğü gözlemlendi.)
- *Bordetella pertussis* IgG antikorlarının optik dansitesi (O.D.), stop solüsyonu eklendikten 30 dk sonra 450/620 nm de ölçüldü. Sonuçlar antikor indeksi hesaplanarak değerlendirildi.

Mikro-enzim immunoassay çalışması sonucunda örneklerden elde edilen absorbans değerleri test kestirim değerine bölünerek her bir örnek için indeks değeri hesaplandı. Sonuçlar kullanılan kitin önerisine göre yorumlandı.

ELISA sonuçları absorbans değerleri olarak alınmış, kestirim değeri kontrollerin absorbans değerlerinin aritmetik ortalaması hesaplanarak, bunun %10 fazlasının üzerindeki değerler 'pozitif', %10 eksisinin altındaki değerler 'negatif', ara değerler ise 'şüpheli' olarak değerlendirilmiştir. Şüpheli sonuçlar bir kez daha çalışıldı.

PCR

DNA Ekstraksiyonu: NFS örneklerinden DNA saflaştırılması; modifiye klasik fenol-kloroform ve kloroform yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi.

DNA Ekstraksiyonunun Yapılışı:

- 1,5 ml'lik steril eppendorf tüpüne, 150 µl serum fizyolojik içinde süspansiyon edilmiş sürüntü örneğinden konuldu.
- Örnek üzerine 450 µl lysis tamponu (10mM Tris/HCl pH 8,0; 5mM EDTA, % 0,5 SDS) + 1.5 µl Proteinaz-K (100mg/ml) ilave edilip vorteks ile karıştırıldı.
- Bu karışım, 56°C'lik su banyosunda bir gece boyunca inkübe edildi.
- Bu karışım üzerine 800 µl fenol-kloroform ilave edildi. İyice alt üst edilip +4°C'de 30 dakika bekletildi.
- Bu süre içinde tüpler zaman zaman alt üst edilerek karıştırıldı.
- Tüpler 12.000 xg'de 15 dakika santrifüj edildi.
- Süpernatant kısmı (üstteki berrak kısım) alınarak yeni steril bir tüpe aktarıldı.
- Yeni tüpe alınan süpernatant üzerine, süpernatantın 2 katı hacimde olacak şekilde kloroform ilave edildi. Alt üst ederek +4°C'de 30 dakika bekletildi.
- Bu süre içinde tüpler zaman zaman alt üst edilerek karıştırıldı.
- Tüpler 12.000 xg'de 15 dakika santrifüj edildi.
- Süpernatant kısmı alınıp yeni steril bir tüpe aktarıldı.
- Süpernatant üzerine 1 ml soğuk absolüt etanol ilave edildi.
- Yavaşça alt üst edilip -20°C'de gece boyunca bekletildi.
- Ertesi gün tüpler 12.000 xg'de 15 dakika santrifüj edildi.
- Tüpün dibindeki nükleik asit pellet kısmına zarar vermeden üst kısmı dikkatlice uzaklaştırıldı.
- Tüpler temiz kağıt havlular üzerine ters olarak koyarak 10 dakika bekletilerek kurutuldu.
- Pellet 20 µl steril distile su ile yavaş hareketlerle pipetaj yaparak çözdürüldü.

- Hazırlanan ekstrakt çalışılincaya kadar –20°C“de saklandı.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Uygulaması: Bordetella pertussis DNA’sının tespiti için BP1/BP2 primer dizileri (BP-1: 5'-GAT TCA ATA GGT TGT ATG CAT GGT- 3' ve BP-2: 5'-TGG ACC ATT TCG AGT CGA CG - 3') kullanıldı. PCR karışımları aşağıdaki gibi hazırlandı.

Tablo 2: Her bir örnek için hazırlanan reaksiyon karışımı

Reaksiyon Bileşenleri	Kullanılacak Miktar (µL)
Distile Su	33.7
10×Taq Tampon	5
MgCl ₂ (25 mM)	4
dNTP Mix (10 mM)	1
Primer 1 (BP1) (100pmol/µL)	0.5
Primer 2 (BP2)(100pmol/µL)	0.5
Taq DNA Polimeraz	0.3
DNA örneği	5
Primer 1: BP1: (5'-GAT TCA ATA GGT TGT ATG CAT GGT- 3') Primer 2: BP2: (5' –TGG ACC ATT TCG AGT CGA - 3')	

Oluşturulan PCR karışımı vorteksle karıştırıldıktan sonra, her bir örneğe ait ve üzerlerinde numaraları yazılı steril 0,2 µl'lik PCR tüplerine 45' er µl konuldu. Daha sonra üzerine 5 µl DNA örneği konulup cihaza yerleştirildi. *Bordetella pertussis* DNA tespiti için thermal cyler cihazında PCR koşulları aşağıdaki gibi uygulanmıştır.

Tablo 3: Uygulanan amplifikasyon sıcaklık ve süreleri

Reaksiyon Aşaması	Sıcaklık (°C)	Süre	Döngü Sayısı
Ön ısıtma (Başlangıç denatürasyonu)	95	5 dk	1
Denatürasyon	95	60 sn	30
Primer bağlanması (Annealing)	57	60 sn	
Zincir uzaması (Elongasyon)	72	60 sn	
Son uzama (Post elongasyon)	72	5 dk	1
Muhafaza	4	∞	∞

İşlem bittikten sonra, örnekler elektroforez uygulanmak üzere +4°C'deki buzdolabına kaldırıldı.

Agaroz Jel Elektroforez İşlemi: PCR'de amplifiye edilen *B. pertussis* DNA'sını tespit etmek için agaroz jel elektroforez tekniği kullanıldı. Hazırlanan jelde yürütülen DNA'ların uzunlukları, büyüklükleri belli (100–1000 bp) DNA fragmentleri ihtiva eden moleküler ağırlık standartı ile kıyaslanarak saptandı. BP1/2 primerleri ile çoğaltılan PCR ürünlerinde 151 bp uzunluğunda bant görülmesi ile *Bordetella pertussis* DNA varlığı anlaşıldı.

Tank tamponu olarak TBE (Tris-Borik asit-EDTA), 10X yoğunlaştırılmış stok solüsyon şeklinde hazırlandı. Daha sonra 1X olacak şekilde sulandırıldı ve hem tankta hem de agaroz jelin hazırlanması sırasında kullanıldı.

Agaroz jelin hazırlanması: Bir erlenmayerde 1 gr agaroz 100 ml 1X TBE solüsyonu içerisinde mikrodalga fırında homojen şeffaf hale gelinceye kadar ısıtıldı. Buhar çıkması durduktan sonra 10 µl Etidyum Bromid eklendi. Erimiş haldeki Etidyum-bromid ile karıştırılmış jel, tarakların yerleştirildiği jel tepsisine yavaşça döküldü. Dökme işlemi esnasında jel içinde hava kabarcıklarının kalmamasına dikkat edildi. Yaklaşık 30 dakika boyunca jel katılaşıncaya kadar oda sıcaklığında bekletildi. Daha sonra elektroforez tankına yerleştirilerek PCR örneklerinin yüklenmesine hazır hale getirildi. Daha önceden PCR işlemi yapılmış olan buzdolabındaki örneklerden 7'şer µl alınarak parafilm üzerinde 2 µl 1XTBE ile hazırlanmış yükleme tamponu (%20 sükröz veya

gliserol, % 0.25 brom fenol mavisini) ile iyice karıştırıldı. Daha sonra da elektroforez tankına yerleştirilen jelin kuyucuklarına sırasıyla yüklendi. Tankın kapağı kapatıldıktan sonra güç kaynağı çalıştırıldı. Kullanılan tank için 130mA akım verilerek elektrik akımı geçmesi sağlanarak örnekler 40–50 dakika boyunca yürütüldü. Yükleme tamponunda bulunan brom fenol mavisinin göçü takip ederek jelin 2/3'lük kısmına ulaştığında elektroforez durduruldu. Jeli tanktan çıkararak 312 nm dalga boyunda ışık veren UV-transilüminatöründe incelendi ve jel görüntüleme sisteminde (Vilber Lourmat Marne La Vallée, France) kayıtları yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 11.5 istatistik paket programı kullanıldı. Normal dağılım koşulunu sağlayan sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler verildi. Normal dağılım koşulunu sağlamayan sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak medyan, minimum ve maksimum değerler verildi. Kategorik değişkenler için frekans ve yüzde değerleri verildi. İki kategorik değişken arasındaki ilişkinin kontrolü için Chi-Square Test kullanıldı. Normal dağılan sürekli değişkenlere ait iki bağımsız grup karşılaştırması için Independent-Samples T test kullanıldı. Normal dağılan sürekli değişkenlere ait ikiden fazla bağımsız grup karşılaştırması için ANOVA yapıldı. İki sürekli değişken arasındaki ilişkinin incelenmesi için Pearson korelasyon katsayısına bakıldı. Kesim noktası belirlenmek istenen sürekli değişken için ROC analizi kullanıldı. İstatistik anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak alındı.

BULGULAR

Çalışma öncesinde istatistiksel olarak en az 416 hasta toplanması planlandı. Bu sayı çalışmanın planlandığı yılın bir önceki yıl olan 2011' deki verilere dayanarak hesaplandı. Mersin Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğine 2011 yılında 10-18 yaş aralığında öksürük şikayetiyle başvuran 10840 hasta olduğu ve literatürde de standart olarak yer alan anti-PT IgG ölçümlerinin de alınacağı göz önünde tutularak 15 birimlik etki büyüklüğü, %80 güç ve %5 Tip I hata ile çalışılması gereken minimum örnek genişliği 416 olarak belirlendi. Yine 2011 yılı verilerine dayanarak 416 kişilik bu örneklemin; 10-11 yaş aralığında 100 hasta, 11-12 yaş aralığında 63 hasta, 12-13 yaş aralığında 69 hasta, 13-14 yaş aralığında 51 hasta, 14-15 yaş aralığında 39 hasta, 15-16 yaş aralığında 37 hasta, 16-17 yaş aralığında 37 hasta, 17-18 yaş aralığında 20 hastadan oluşması planlandı.

Çalışmada onayı alınan 429 (10-18 yaş arası) katılımcı değerlendirildi. Katılımcıların % 53,4 'ü (n=229) erkek cinsiyet; %46,6 'sı (n=200) kız cinsiyetti (Tablo 1). Katılımcıların yaş ortalaması $13,04 \pm 2,16$ 'tü (min-max=10-17 yaş) .

Biz çalışmamızda ELISA yöntemiyle *B.pertussis* anti-PT IgG çalışarak adölesan yaştaki boğmaca seroepidemiolojisini saptamayı amaçladık. Bu amaçla 10-18 yaş grubunda uzamış öksürük şikayeti olan hastaları değerlendirdik.

Olgular Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Güneykent Çocuk Hastanesi'ne başvuranlar arasından seçildi. Bu hastaneler çocuk hastaların başvurduğu iki önemli merkez olması ve sosyodemografik olarak birbirinden farklı kesimleri temsil ettiği için çalışmanın sonuçları Mersin ilini yansıtmaktadır. Mersin nüfusu 2014 yılına göre 1.727.255'dir.

Tablo 4. Katılımcıların yaş ve cinsiyete göre dağılımı

YAŞ	ERKEK		KIZ		Toplam	%
	n	%	n	%		
10	29	43,9	37	56,1	66	15,4
11	33	50,8	32	49,2	65	15,2
12	31	60,8	20	39,2	51	11,9
13	33	50,0	33	50,0	66	15,4
14	34	53,1	30	46,9	64	14,9
15	22	45,8	26	54,2	48	11,2
16	28	73,7	10	26,3	38	8,9
17	19	61,3	12	38,7	31	7,2
Toplam	229	53,4	200	46,6	429	100

n=kişi sayısı, %= yüzde

Çalışmamıza dahil edilen olguların aşı kartları görülemediği için sözel bilgiye göre 429 hastadan 402'sinin (% 93,7) yaşlarına uygun zamandaki aşıları yaptırdıkları öğrenildi. (Tablo 5).

Tablo 5. Aşı takvimleri uygunluğu

Aşılar takvime uygun	n	%
Evet	402	93,7
Hayır	5	1,2
Bilinmiyor	22	5,1

n=kişi sayısı, %= yüzde

2010 Ekim itibariyle aşı takvimine boğmaca aşısının beşinci dozu eklendiği için 10 ve 11 yaşındaki olgular beş doz boğmaca aşısı almış olarak değerlendirildi. Hastaların % 27'si (n=116) beş doz; %67,4'ü (n=289) dört doz boğmaca aşısı yaptırmış olarak bulundu (Tablo 6).

Tablo 6. Boğmaca aşısı doz sayısı

Boğmaca aşısı dozu	n	%
4 doz	289	67,4
5 doz	116	27,0
Bilinmiyor	22	5,1
Yaptırmamış	2	0,5

n=kişi sayısı, %= yüzde

429 hastanın % 70,4 'ünde (n=302) son boğmaca aşısının üzerinden altı yıldan fazla zaman geçerken, %29,6'ında (n=127) altı yıldan daha az zaman geçmişti (Tablo 7).

Tablo 7. En son boğmaca aşısı dozundan sonra geçen süre

Son boğmaca aşısından sonra geçen süre	n	%
6 yıldan fazla	302	70,4
6 yıldan az zaman	127	29,6

n=kişi sayısı, %=yüzde

Öksürük süresi

Çalışmamıza katılan çocukların öksürük süresi; ortalama 6,8 gün (ort±sp=6,86±10,53) iken medyan değeri 4,00 ve min-max değeri ise 1,0-90,0 gün arasındaydı (Tablo 8).

Tablo 8. Öksürük süresi

	Ort±SD	Medyan	Min-Max
Öksürük Süresi	6,86±10,53	4,00	1,00-90,00

SD =standart sapma

Kültür:

429 hastanın nazofarenksinden alınan sürüntünün Bordet-Gengou besiyerine ekilmesi sonucunda hiçbir hastada kültürde üreme gözlenmedi.

PCR:

429 hastanın % 0,7 sinde (n=3) *B.pertussis* PCR pozitif sonuçlandı. Bu hastaların ikisi 13 yaşında; biri de 16 yaşındaydı. Bu hastalardan ikisinin anti-PT IgG değeri negatifken; birinin düşük pozitif (Tablo 9).

Tablo 9. PCR sonuçları

PCR	n	%
Pozitif	3	0,7
Negatif	426	99,3

n=kişi sayısı, %= yüzde

Seroloji:

Anti-PT IgG değerlerinin absorbans ölçülerek hesaplandığı çalışmamızda cut-off değeri, kontrollerin cut-off değerinin absorbans değerinin ortalamasıdır. Cutt-off değerinin %10 eksiğinin altındaki değerler negatif olarak kabul edilmiştir. Cutt-off değerinin %10 fazlasının üstündeki değerler pozitif olarak kabul edilmiştir. 43 hastada pozitif; 386 hastada negatif değerler elde edilmiştir. Anti-PT IgG değerlerinin pozitif olduğu 43 hastanın 13 tanesinde ölçüm değerleri absorbans değerleri ölçülemeyecek düzeyde yüksek olduğu için cihaz bu sonuçları "out" olarak değerlendirmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. Anti-PT IgG değerleri

	n	%
Pozitif	43	10,0
Negatif	386	90,0

n=kişi sayısı, %=yüzde

Anti-PT IgG değerleri 429 hastanın % 8,4' ünde (n=36) yüksek pozitif; %1,6'sında (n=7) düşük pozitif; %90'ında (n=386) negatif olarak bulundu (Tablo 11).

Tablo 11. Anti-PT IgG değerleri

Anti-PT IgG	n	%
Yüksek pozitif	36	8,4
Düşük pozitif	7	1,6
Negatif	386	90,0

n=kişi sayısı, %= yüzde

Katılan çocukların Anti-PT IgG absorbans değeri ortalaması $3,72\pm6,37$ idi.(Tablo 12)

Tablo 12. Anti-PT IgG absorbans değeri

	Ort±SD	Medyan	Min-Max
Anti-PT IgG değeri	$3,72\pm6,37$	1,40	0,10-31,90

SD=standart sapma

Yaş ile anti-PT IgG absorbans değerleri arasında aynı yönlü doğrusal bir ilişki vardır ($r=0.112$; $p=0.020$). Yaş arttıkça anti-PT IgG absorbans değeri de artmaktadır.

Hastalar anti-PT IgG sonuçları pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrıldığında antikor negatif olan çocukların yaş ortalaması 12,9 iken; antikor pozitif gruptakilerin yaş ortalaması ise 13,8 olarak bulundu. Bu iki grup arasında yaş ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (Tablo 13).

Tablo 13. Anti-PT IgG değerinin yaşlara göre dağılımı

Anti-PT IgG	Pozitif		Negatif		p
	Ort±SD	Min-Max	Ort±SD	Min-Max	
Yaş	$13,83\pm1,83$	10,00-17,00	$12,95\pm2,17$	10,00-17,00	0,011

SD=standart sapma

Olgular anti-PT IgG değerlerine göre yüksek pozitif, düşük pozitif ve negatif olarak üç gruba ayrıldığında; bu gruplar arasında yaş ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Anti-PT IgG değeri

yüksek pozitif grup ile negatif grupların yaş ortalamaları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p=0,033). Anti-PT IgG değeri yüksek pozitif olan hastaların yaş ortalaması 13,75 iken; anti-PT IgG değeri negatif olan grubun yaş ortalaması 12,95 olarak hesaplandı (Tablo 14).

Tablo 14. Anti-PT IgG değerlerinin yaşa göre dağılımı

Anti-PT IgG	Yüksek Pozitif		Düşük Pozitif		Negatif		p
	Ort±SD	Min-Max	Ort±SD	Min-Max	Ort±SD	Min-Max	
Yaş	13,75±1,81	10,00-17,00	14,28±2,05	10,00-16,00	12,95±2,17	10,00-17,00	0,033

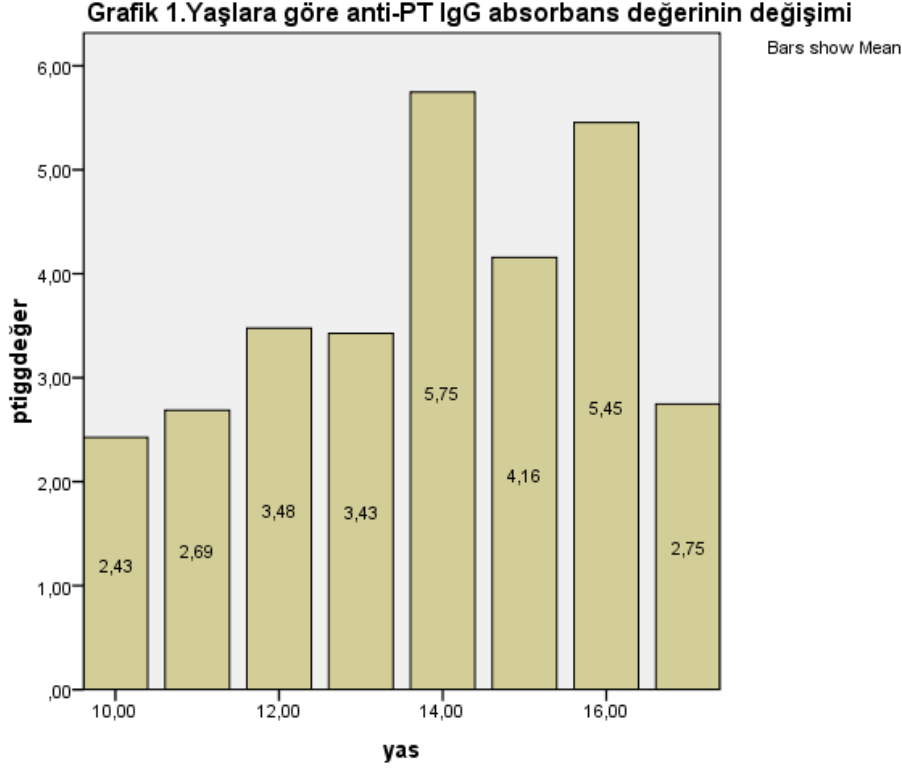
SD=standart sapma

Hastalar anti-PT IgG antikorları açısından pozitif ve negatif olarak ikiye ayrıldığında pozitifliğin %27,9 oranla 14 yaşında diğer yaşlara göre baskın hale geldiği görülmektedir. Bunu sırasıyla %20,9 ve % 14,0 ile 16 ve 15 yaşlar izlemektedir. Anti-PT antikorlarının negatiflik oranına bakıldığında 10-11 yaşlarında % 16,6; 11-12 yaşlarında % 15,8 olduğu 13-14 yaşında % 16,1 ve 14-15 yaşlarında % 13,5 olduğu görülmektedir(Grafik 1) (Tablo 15). Yaş grupları ile anti-PT IgG grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı.

Tablo 15. Yaşlara göre anti-PT IgG dağılımı

YAŞ	Pozitif		Negatif		p
	N	%	n	%	
10	2	4,7	64	16,6	0,004
11	4	9,3	61	15,8	
12	5	11,6	46	11,9	
13	4	9,3	62	16,1	
14	12	27,9	52	13,5	
15	6	14,0	42	10,9	
16	9	20,9	29	7,5	
17	1	2,3	30	7,8	

n=kişi sayısı, %= yüzde



Hastalar 10-17 yaş arası gruplara ayrıldığı zaman bu gruplar arasında anti-PT IgG'nin yüksek pozitif, düşük pozitif ve negatif değerlerinin farklılık gösterdiği görüldü. Yüksek pozitif değerlerin %27,8 ile en sık olarak 14 yaş grubunda yer aldığı; bunu da % 19,4 ile 16 yaşın takip ettiği görüldü (Tablo 16). Çalışmamızda yaşlara göre anti-PT IgG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu.

Tablo 16. Yaşlara göre anti-PT IgG dağılımı

YAŞ	Yüksek Pozitif		Düşük Pozitif		Negatif		p
	n	%	n	%	n	%	
10	1	2,8	1	14,3	64	16,6	0,016
11	4	11,1	0	0,0	61	15,8	
12	5	13,9	0	0,0	46	11,9	
13	4	11,1	0	0,0	62	16,1	
14	10	27,8	2	28,6	52	13,5	
15	4	11,1	2	28,6	42	10,9	
16	7	19,4	2	28,6	29	7,5	
17	1	2,8	0	0,0	30	7,8	

n=kişi sayısı, %= yüzde

Olgular yaş gruplarına ve cinsiyete göre seropozitiflik açısından değerlendirildiğinde en yüksek seropozitiflik oranı erkeklerde 14 ve 16. yaşlardayken; kızlarda ise 14 ve 15. yaşlardadır (Tablo 17).

Tablo 17. Yaş gruplarına ve cinsiyete göre anti-PT IgG seropozitifliği

	Pozitif				Negatif				toplam
	Erkek		Kız		Erkek		Kız		
	n	%	N	%	n	%	n	%	
10	2	8,6	0	0,0	27	13,1	37	20,6	66
11	1	4,3	3	15	32	15,5	29	16,1	65
12	2	8,6	3	15	29	14,1	17	9,4	51
13	3	13	1	5	30	14,6	32	17,8	66
14	6	26	6	30	28	13,6	24	13,3	64
15	2	8,6	4	20	20	9,7	22	12,2	48
16	6	26	3	15	22	10,7	7	3,9	38
17	1	4,3	0	0,0	18	8,7	12	6,7	31

Yaş ve cinsiyetlere göre anti-PT IgG düzeyleri karşılaştırıldığında hem kız hem de erkeklerde antikor düzeyi yüksek pozitif olanlar sırasıyla % 23,5 ve % 31,6 ile 14 yaşında belirgin artış göstermiştir (Tablo 18).

Tablo 18. Yaş gruplarına göre anti-PT IgG seropozitiflik değişimi

YAŞ	Yüksek Pozitif				Düşük Pozitif				Negatif			
	Erkek		Kız		Erkek		Kız		Erkek		Kız	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
10	1	5,8	0	0,0	1	16,7	0	0,0	27	13,1	37	20,6
11	1	5,8	3	15,7	0	0,0	0	0,0	32	15,5	29	16,1
12	2	11,8	3	15,7	0	0,0	0	0,0	29	14,1	17	9,4
13	3	17,7	1	5,3	0	0,0	0	0,0	30	14,6	32	17,8
14	4	23,5	6	31,6	2	33,3	0	0,0	28	13,6	24	13,3
15	0	0,0	4	21,1	2	33,3	0	0,0	20	9,7	22	12,2
16	5	29,4	2	10,5	1	16,7	1	100,0	22	10,7	7	3,9
17	1	5,8	0	0,0	7	0,0	0	0,0	18	8,7	12	6,7

n=kişi sayısı, %= yüzde

Anti-PT IgG pozitif olanlardaki öksürük süresi olmayanlara göre daha uzundur (Tablo 19).

Tablo 19. Anti-PT IgG seropozitifliği ve öksürük süresi ilişkisi

Anti-PT IgG	Öksürük süresi ortalama (gün)	n
Pozitif	10,8605	43
Negatif	6,4145	386
Toplam	6,8601	429

n=kişi sayısı

Öksürüğü on dört günden az ve çok olan gruplar ile anti-PT IgG değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. On dört günden daha kısa süredir öksürenlerin % 89,6'sında anti-PT IgG antikorunu negatif saptanmıştır (Tablo 20).

Tablo 20. Öksürük süresi ile anti-PT IgG arasındaki ilişki

	Pozitif		Negatif		p
	n	%	n	%	
≥14 gün	10	23,3	40	10,4	0,012
<14 gün	33	76,7	346	89,6	

n=kişi sayısı, %=yüzde

Boğmaca aşısı doz sayısına göre hastalar gruplandırıldığında, bu gruplar arasında anti-PT IgG antikor pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu(p=0,044). Anti-PT IgG antikorunu yüksek pozitif olanların % 85 'i dört doz boğmaca aşısı almışken; % 15'i beş doz boğmaca aşısı almıştır. Anti-PT IgG antikorunu negatif olanların % 69,9' u dört doz boğmaca aşısı almışken; % 30,1 'inin beş doz boğmaca aşısı almış olduğu görülmektedir (Tablo 21).

Tablo 21. Boğmaca aşısı dozlarına göre seropozitiflik değişimi

Boğmaca aşısı dozu	Pozitif		Negatif		p
	n	%	n	%	
4 doz	34	85,0	255	69,9	0,044
5 doz	6	15,0	110	30,1	

n=kişi sayısı, %= yüzde

Boğmaca aşı doz grupları arasında anti-PT IgG absorbands değeri ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Boğmaca aşısı dört doz uygulananlardaki anti-PT IgG değeri beş doz uygulananlara göre daha yüksek saptanmıştır. Boğmaca aşısını dört doz uygulayan olgular 11 yaşından büyükleri temsil etmektedir. Yaş ilerledikçe aşı etkinliğinin azaldığı göz önünde bulundurulduğunda bu sonuçlar bu yaşlarda doğal enfeksiyon geçirerek antikor düzeylerinin yükseldiğine işaret etmektedir (Tablo 22).

Tablo 22. Boğmaca aşı dozu ile anti-PT IgG absorbands değeri ilişkisi

boğmaca aşı doz	4 doz		5 doz		p
	Ort±SD	Min-Max	Ort±SD	Min-Max	
anti-PT IgG absorbands değeri	4,07±6,88	0,10-31,90	2,65±4,58	0,10-31,90	0,016

SD=standart sapma

Anti-PT IgG değeri yüksek pozitif olanların % 84,8 'i dört doz boğmaca aşısı almışken; % 15,2'si beş doz boğmaca aşısı almıştır. Anti-PT IgG antikoru negatif olanların % 69,9' u dört doz boğmaca aşısı alırken; % 30,1 'inin beş doz boğmaca aşısı almış olduğu görülmektedir (Tablo 23).

Tablo 23. Boğmaca aşı dozu ile anti-PT IgG değerleri ilişkisi

Boğmaca aşı dozu	Yüksek Pozitif		Düşük Pozitif		Negatif		p
	n	%	n	%	n	%	
4 doz	28	84,8	6	85,7	255	69,9	0,104
5 doz	5	15,2	1	14,3	110	30,1	

n=kişi sayısı, %= yüzdesi

Anti-PT IgG antikoru negatif olanların % 69,2 si son boğmaca aşısını altı yıldan uzun zaman önce yaptırmışken; % 30,8'i altı yıldan daha kısa zaman önce yaptırmıştır. Anti-PT IgG antikoru pozitif olanların % 81,4' ü boğmaca aşısını altı yıldan uzun zaman önce yaptırmışken; % 18,6' sı 6 yıldan kısa zaman içinde yaptırmıştır (Tablo 24).

Tablo 24. Anti-PT IgG değeri ile son boğmaca aşısından itibaren geçen süre

	Pozitif		Negatif		p
	n	%	n	%	
6 yıldan fazla	35	81,4	267	69,2	0,096
6 yıldan az	8	18,6	119	30,8	

n=kişi sayısı, %= yüzde

Olgular son boğmaca aşısı üzerinden geçen zamana göre iki gruba ayrıldığında bu grupların anti-PT IgG absorbands değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (Tablo 25).

Tablo 25. Anti-PT IgG absorbands değeri ile son aşının üzerinden geçen zaman ilişkisi

Geçen süre	6 yıldan fazla		6 yıldan az zaman		p
	Ort±SD	Min-Max	Ort±SD	Min-Max	
PT-IgG değer	4,12±6,94	0,10-31,90	02,77±4,63	0,10-31,90	0,019

SD=standart sapma

Olgular anti-PT IgG antikor seropozitifliği açısından üç gruba ayrıldığında anti-PT IgG antikor negatif olanların % 69,2' sinin son boğmaca aşısını altı yıldan uzun zaman önce yaptırdığı; % 30,8'inin altı yıldan daha kısa zaman önce yaptırdığı görülmektedir. Anti-PT IgG antikor yüksek pozitif olanların % 83,3'ünün son boğmaca aşısını altı yıldan uzun zaman önce yaptırdığı; % 16,7' sinin ise altı yıldan kısa zaman önce yaptırdığı görülmektedir. (Tablo 26).

Tablo 26. Anti-PT IgG değeri ile son aşının üzerinden geçen zaman ilişkisi

Süre (yıl)	Yüksek Pozitif		Düşük Pozitif		Negatif		p
	n	%	n	%	n	%	
≥6 yıl	30	83,3	5	71,4	267	69,2	0,173
<6 yıl	6	16,7	2	28,6	119	30,8	

n=kişi sayısı, %=ortalama yüzdesi

Yaş grupları ile Anti-PT IgG değerleri arasında pozitiflik/negatiflik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Hastalar 14 yaşından büyükler ve küçükler olarak ayrıldığında anti-PT IgG pozitifliğinin 14

yaş ve üzerinde istatistiksel olarak belirgin arttığı gözlenmektedir. Anti-PT IgG pozitif hastaların %65,1'i 14 yaş ve üzerindedir (Tablo 27).

Tablo 27. Yaş ile anti-PT IgG değeri ilişkisi

Yaş	Pozitif		Negatif		p
	N	%	n	%	
<14	15	34,9	233	60,4	0,001
≥14	28	65,1	153	39,6	

n=kişi sayısı, %=yüzde

Hastalar 14 yaşa göre iki gruba ayrıldığında yaş grupları arasında anti-PT IgG absorbans değeri ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. (Tablo 28).

Tablo 28. Yaş ile anti-PT IgG absorbans değeri ilişkisi

Yaş	<14		≥14		p
	Ort±SD	Min-Max	Ort±SD	Min-Max	
Anti-PT IgG değer	2,97±5,81	0,10-31,90	4,74±6,95	0,10-31,90	0,006

SD=standart sapma

Hastalar 14 yaşından küçükler ve 14 yaş ve üzeri olarak ikiye ayrıldığında anti-PT IgG yüksek pozitiflerin % 61,1 'inin 14 yaşında ya da daha büyük olduğu ; % 38,9'unun ise 14 yaşından küçük olduğu görülmüştür. Yaş grupları ile anti-PT IgG grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,003).

14 yaş ve üzerindeki 181 hasta kendi içinde değerlendirildiğinde ise 153'ünde (%84) anti-PT IgG 'nin negatif ölçüldüğü görülmüştür (Tablo 29).

Tablo 29. Yaş gruplarına göre anti-PT IgG seropozitiflik değişimi

Yaş Aralığı	Yüksek Pozitif		Düşük Pozitif		Negatif		p
	n	%	n	%	n	%	
< 14	14	38,9	1	14,3	233	60,4	0,003
≥14	22	61,1	6	85,7	153	39,6	

n=kişi sayısı, %= yüzde

Hem kızlar hem de erkeklerde bakıldığında 14 yaş ve üzerinde anti-PT IgG pozitifliğinin arttığı görülmektedir. (Tablo 30).

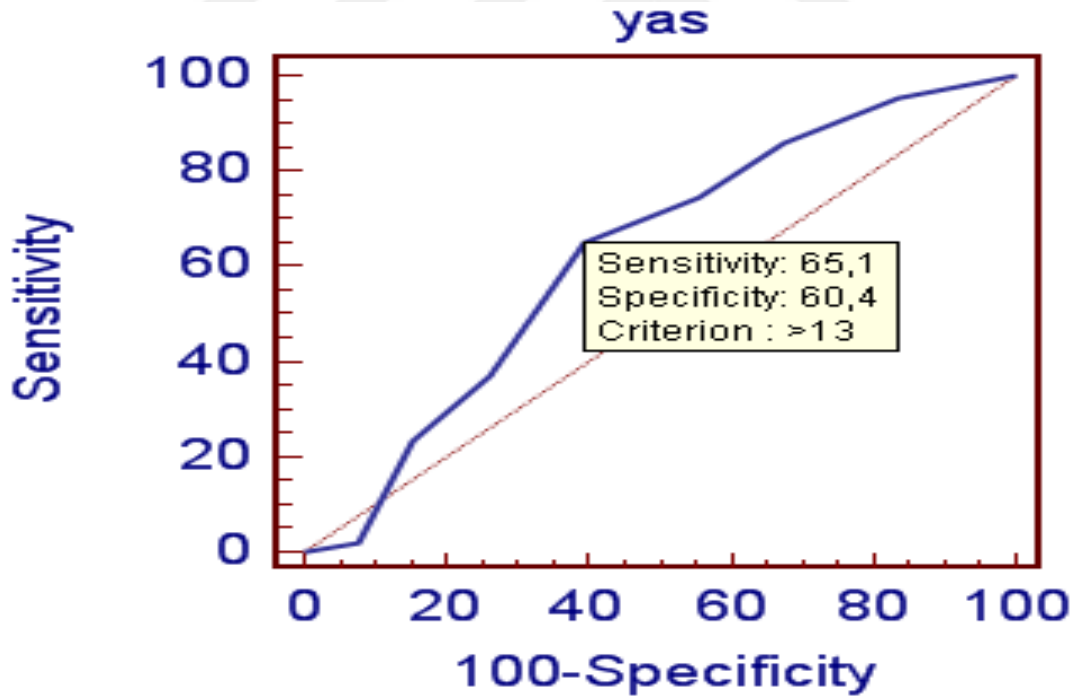
Tablo 30. Yaş gruplarına göre anti-PT IgG seropozitiflik değişimi

	Yüksek Pozitif				Düşük Pozitif				Negatif			
	Erkek		Kız		Erkek		Kız		Erkek		Kız	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<14	7	41,2	7	36,8	1	16,7	0	0,0	118	57,3	115	63,9
≥14	10	58,8	12	63,2	5	83,3	1	100,0	88	42,7	65	36,1

n=kişi sayısı, %= yüzde

Yaş ROC eğrisi, eğri altında kalan alan bakımından istatistiksel olarak anlamlıdır(Grafik-2). 13 yaşından sonra eğrinin altında kalan alan 0,625 olup p değeri 0,0085'tir.

Grafik-2.Yaş-ROC eğrisi



Hastalar 10-12,13-15,16-18 yaş olarak gruplara ayrıldığında 13-15 yaş aralığında hem yüksek pozitif hem de düşük pozitifliğin diğer yaş aralıklarına göre daha yüksek olduğu görülmektedir.(Tablo 31).

Tablo 31. Yaş gruplarına göre anti-PT IgG seropozitiflik değişimi

	Yüksek Pozitif		Düşük Pozitif		Negatif		p
	N	%	N	%	N	%	
10-12 yaş	10	27,8	1	14,3	171	44,3	0,154
13-15 yaş	18	50,0	4	57,1	156	40,4	
16-18 yaş	8	22,2	2	28,6	59	15,3	

Hastalar 10-12,13-15,16-18 yaş olarak gruplara ayrıldığında 10-12 yaşlarda % 25,6; 13-15 yaşlarda %51,2; 16-18 yaşlarda ise %23,3 seropozitiflik olduğu görülmektedir. 13-15 yaş grubundaki seropozitiflik diğer gruplara göre daha yüksektir (Tablo 32).

Tablo 32. Yaş gruplarına göre anti-PT IgG seropozitiflik değişimi

Yaş grupları	Pozitif		Negatif		p
	N	%	N	%	
10-12 yaş	11	25,6	171	44,3	0,055
13-15 yaş	22	51,2	156	40,4	
16-18 yaş	10	23,3	59	15,3	

TARTIŞMA

Son yıllarda boğmaca hastalığı sıklığında artış görülmektedir. Dünya çapında aşılama rağmen 1990'lardan beri özellikle 1 yaşından küçük bebeklerde boğmaca insidansında artış gözlenmektedir⁹². Son 20 yılda adölesanlar ve erişkinlerle yapılan boğmaca enfeksiyonlarına dair çalışmalar boğmaca epidemiyolojisine ışık tutmuştur. Amerika ve İngiltere'den bildirilen çalışmalara göre epidemik boğmacanın döngüsel paterni aşı öncesi dönem ve aşıdan sonraki dönemde birbirine benzerdir. Boğmaca bu yönüyle aşılama kontrol altına alınan diğer hastalıklardan farklılık gösterir⁶.

Boğmacaya karşı ne doğal hastalık ne de aşılama tekrar enfeksiyon ve hastalık için tam veya ömür boyu bağışıklık sağlamaz. Aşılama 3-5 yıl sonra tipik hastalık için koruyuculuk azalmaya başlar ve 12 yıl geçtikten sonra antikorlar ölçülemeyecek düzeylere iner. Şüphesiz tekrarlayan subklinik enfeksiyon, aşı veya daha önceki hastalığa bağlı bağışıklığı belirgin artırır. ABD'de etkin aşılama veya daha önce hastalık geçirmiş olmalarına rağmen yaşlılarda, bakım evlerinde, *B.pertussis* ile karşılaşmanın sık olmadığı yerleşim bölgelerinde, yüksek oranda aşılama varoşlarda boğmaca salgınları görülmüştür. Aşılamanın üzerinden uzun zaman geçen ergen ve erişkinlerde de boğmaca salgınları bildirilmiştir. Genellikle boğmaca oldukları düşünülmeyen, öksüren ergen ve erişkinler günümüzde *B. pertussis*' in majör rezervuarıdır, bu kişiler aynı zamanda bebek ve çocuklardaki indeks vakalardır²¹.

1999-2012 yıllarında yurtdışında yapılan çalışmaların sonuçlarından elde edilen verilere göre boğmacayı kontrol altına almak ve mortalitesinin önüne geçmek için adölesanlar, erişkinler ve sağlık çalışanlarına yönelik bağışıklama politikaları geliştirmek hayati öneme sahiptir⁴⁰.

Ülkemizde de yıllar içerisinde ulaşılmış yüksek aşılama oranlarına rağmen boğmaca enfeksiyonları sık olarak görülmeye devam etmektedir. Ülkemizde Ekim 2010 itibariyle, ilköğretim birinci sınıflara bebeklikte uygulanan dört doza ilave beşinci doz boğmaca aşısı(DaBT-IPA) rutin aşı takvimine eklenmiştir. Boğmaca aşısının beşinci dozunun uygulamaya geçmesiyle birlikte boğmaca enfeksiyonu daha ileri yaşlarda görülmeye başlamıştır. Boğmaca aşısının koruyuculuğunun ne zaman sona erdiğini tespit etmek için yaşlara göre boğmaca seroepidemiyolojisini belirlemek gerekmektedir.

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi(CDC), DSÖ'nün boğmaca klinik vaka tanımına göre bir hastanın boğmaca olarak kabul edilmesi için en az iki hafta süren öksürükle beraber paroksizmal öksürük, inspiratuvar stridor, öksürük sonrası kusmanın eşlik etmesi kriterlerini karşılaması gerekir. Bizim çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların bir kısmında bu kriterler karşılanıyordu. İki haftadan uzun süre öksürük hastaların % 11,7 (n=50);öksürük sonrası kusma %14,2 (n=61) sinde mevcuttu. Çalışmadaki olguların ortalama öksürük süresi ortalama 6,8 günken; anti-PT IgG pozitif hastalarda bu süre 10,8 gündü. Bu sonuçlar ülkemizde infantlarla yapılan bazı çalışmalarda belirtilen seropozitif olguların öksürük süresine göre uzunken; literatürde erişkin yaş grubuyla yapılan bazı yurtdışı çalışmalarda bildirilen 18 güne kıyasla kısadır^{59,93}. Yurtdışından bildirilen çalışmalarda erişkinlerde boğmaca kendini uzamış öksürükle göstermektedir⁷. Çalışmamızdaki sonuçların farklılık arz etmesi çalışmaya dahil edilen olguların farklı yaş grubunda olmasından ve hastalar seçilirken 14 günden uzun öksürük şartı aranmamış olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi(CDC) kesin vakayı laboratuvar testleri pozitif olan ya da boğmaca kliniği olup laboratuvar testlerinden biri pozitif vakayla bağlantısı olan vaka olarak tanımlar. Sağlık Bakanlığı, CDC, DSÖ'nün vaka tanımlamaları göz önünde bulundurularak çalışmamızdaki hastalara kültür, PCR ve seroloji olmak üzere her üç laboratuvar testi de uygulandı.

Çalışmamızdaki 429 hastanın hiçbirinin kültüründe üreme olmadı. Yurt dışından yapılan erişkin çalışmalarında ELISA ile IgG ya da IgA %90 - %100 pozitif çıkan çalışma serilerinde bile kültür pozitifliği % 0 ile % 30 arasında değişmiştir^{7,93}. Bizim çalışmamızda da kültür pozitifliği % 0 olmuştur. Bunun sebebi *B.pertussis*'in narin bir bakteri olması, nazofarenks sürüntülerinin alınması ve transportu sırasında hatalar olabilmesi ya da örneklerin hastalığın ilk haftalarından sonra alınmış olması olabilir.

Çalışmamızdaki hastalardan üç tanesinde (%0,7) PCR pozitif saptandı. Bu sonuç literatürde belirtilen sonuçlara göre düşüktür. Literatürde %3-30 arasında değişen pozitiflik değerleri mevcuttur ancak söz konusu çalışmalarda olgularda % 57'den %100'e varan ELISA ile anti-PT ya da anti-FHA pozitifliği mevcuttur^{7,93}. Söz konusu çalışmalarda hastalar erişkin yaştadır. Bizim çalışmamızdaki ELISA ile seropozitivite değerleri % 10 olarak söz konusu çalışmalara göre belirgin olarak daha düşüktür. Ancak bazı kaynaklarda

boğmacalı adölesan ve erişkinlerde kültür ya da PCR sonuçlarının serolojiyle onaylananlara göre %10'dan daha az pozitif olduğunu gösteren veriler mevcuttur¹⁹. CDC'ye göre PCR öksürük başlangıcından sonra dört haftaya kadar kesin sonuçlar verir⁷¹. Hastalığın dördüncü haftasından sonra azalan DNA miktarı yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. PCR testinin ayrıca önceden bağışıklanmış kişilerde duyarlılığı da azalır²⁰. Dolayısıyla PCR pozitiflik oranının düşük olması beklenen bir sonuçtur.

B.pertussis'in serolojik tanısını koymak için en iyi metot ELISA ile anti-PT IgA ve anti-PT IgG ölçmektir. Boğmaca tanısını koymak için akut ve konvalesan fazlar arasında serum antikor titrelerinde belirgin artış gösterilmelidir. Adölesan ve erişkinlerde tek serum örneğinde anti-PT IgG ve IgA'nın yüksek değerlerde saptanması da enfeksiyona işaret eder⁹. CDC 'ye göre tek serum örneği alınacaksa en iyi zaman öksürüğün başlangıcından itibaren antikorların en yüksek ölçüldüğü 2-8 haftadır. Biz de çalışmamıza katılanlardan tek serum örneği aldık.

Çalışmamızdaki hastaların tek serum örneğindeki anti-PT IgG antikorları ELISA yöntemiyle kalitatif olarak değerlendirildi. Çalışmamızın sonuçlarına göre hastalar anti-PT IgG antikoruna açısından seropozitif ve seronegatif olarak ayrıldığında artan yaşla beraber *B. pertussis* seropozitivitesinin arttığı görüldü. Bu sonuçlar daha önce ülkemizde yapılan çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur^{16,72,94,95}. Çalışmamızda hastaların sonuçları ayrıca negatif, düşük pozitif, yüksek pozitif olarak sınıflandırıldı. Yüksek pozitif değerler özellikle son boğmaca aşısının üzerinden altı yıldan fazla zaman geçen hastalarda boğmaca aşısının etkinliğinin azalmış olacağı göz önünde bulundurulduğunda geçirilmiş veya geçirilmekte olan *B. pertussis* enfeksiyonu ya da kolonizasyonu olarak değerlendirildi. Akut enfeksiyon olarak değerlendirilen yüksek pozitif değerlerin % 27,8 oranla 14. yaşta pik yaptığı görülmektedir. Kızlar ve erkekler ayrıca değerlendirildiğinde de 14. yaştan sonra yüksek pozitiflik oranında belirgin artış olduğu saptanmıştır (Tablo 18). 14 yaş ve üzeri hastalarda anti-PT IgG değerleri daha küçük yaştaki hastalarinkinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir (Grafik 1). 14 yaş ve üzerinde aşı koruyuculuğunun azaldığı düşünüldüğünde yüksek antikor değerleri son zamanlarda geçirilen enfeksiyon lehine değerlendirilmiştir. 14 yaş ve daha büyük olan 181 hasta kendi içinde değerlendirildiğinde ise 153'ünde (%84) anti-PT IgG 'nin negatif ölçüldüğü

görülmüştür(Tablo 29). Negatif anti-PT IgG değerleri 14 yaş ve üzerinde aşı koruyuculuğunun kalmadığı ve antikörlerin ölçülemeyecek düzeye gerilediğini göstermektedir. Bu veriler ışığında adölesan dönemde aşının etkinliğini kaybettiği ve boğmaca etkiyle karşılaşılması durumunda adölesanların boğmaca enfeksiyonuna yakalanabileceği sonucuna varılmaktadır.

Çalışmamızdaki hastalardan son boğmaca dozunun üzerinden altı yıldan uzun zaman geçenler, yüksek pozitifler içinde %83,3' lük yüzdeye sahipken; ant-PT IgG antikör negatifler içinde ise % 69' luk yüzdeye sahiptir. Bu sonuçlar son boğmaca aşısının üzerinden altı yıldan uzun zaman geçtikten sonra aşı koruyuculuğunun kalmamış olmasından dolayı bu grubun enfeksiyona duyarlı hale geldiği anlamına gelmektedir. Çalışmamızda genellikle adölesan yaşlara uyan, boğmaca enfeksiyonuna duyarlı bu grup, enfeksiyondan klinik anlamda ciddi olarak etkilenmemektedir. Ancak daha küçük yaş gruplarına özellikle boğmaca enfeksiyonunun bazen mortal seyrettiği bebeklere hastalığın bulaşmasında aracılık etmelerinden dolayı adölesanların bağışıklanması ve boğmaca enfeksiyonundan korunması önem kazanmaktadır.

Son 20 yılda dünya genelinde boğmaca insidansı özellikle ergen ve erişkinlerde artış göstermiştir. 2000'li yıllar itibariyle boğmaca insidansının en çok artış yaptığı yaşlar 10-19 yaş grubudur⁹⁶. Ülkemizde de yapılan çalışmalar bunu destekler niteliktedir¹⁶.

2008 yılında Çevik ve arkadaşlarının 4-24 yaşlarında 550 hastayla yaptıkları seroprevalans çalışmasında artan yaşla beraber anti-PT antikör seropozitivitesinin de arttığı gösterilmiştir⁹⁴. Aynı çalışmada antikör titrelerinin 7-12 yaşlarında üç katına çıktığı ve 13-17 yaşlarında ise zirve yaptığı gösterilmiştir. Bizim de yaptığımız çalışmaya göre 13 yaşından sonra anti-PT seropozitivitesi artma eğilimindedir. Çalışmamızda anti-PT düzeylerinin zirve yaptığı yaş 14 yaş olarak belirlenmiştir. Çalışmamıza göre anti-PT antikörünün hem pozitif hem de kuvvetle muhtemel son zamanlarda geçirilen enfeksiyonu yansıtan yüksek pozitif değerleri 14-16 yaşlarında en yüksek bulunmuştur (Tablo 16). 14 yaş itibariyle *B. pertussis* seropozitivitesinin artması bu yaş grubunda son boğmaca aşısının üzerinden altı yıldan fazla zaman geçtiği için aşının etkinliğinin kaybolması ve *B.pertussis*'in bu yaş grubunda akut boğmaca enfeksiyonuna yol açması şeklinde değerlendirilmiştir. Bu sonuçlar daha önce

literatürde belirtilen boğmaca aşısının etkinliğinin son aşı dozundan sonraki 5-12 yıl içinde kaybolduğu şeklindeki verilerle uyumludur^{2,8}.

Japonya'da 2004 yılında yapılan bir çalışmada yaşları 0-80 arasında olan 320 hastanın anti-PT ve anti-FHA antikor düzeyleri ölçülmüş, en yüksek anti-PT antikor titreleri 11-15 yaş grubunda saptanmıştır⁹⁷. Ülkemizde boğmaca için yapılan seroprevalans çalışmaları aşı etkinliğinin 5-10 yıl içerisinde belirgin olarak azaldığına işaret etmektedir. Özkan ve arkadaşlarının 2006 yılında Ankara'da, dört doz aşı, 6-14 yaş arası 317 okul çocuğunda yaptıkları çalışmada boğmaca seropozitivitesi, %70.3 (kızlarda %68.5 ve erkeklerde %71.9) olarak saptanmıştır⁹⁵. Aynı çalışmada seropozitivite 6-10 yaş grubunda düşük; 12-14 yaş grubunda (%86.7-97) ise en yüksek bulunmuştur. Özkan ve arkadaşlarının çalışmasının yapıldığı yılda son boğmaca aşısı iki yaşında yapıldığı için 6-10 yaşındaki seropozitivitenin en düşük olması aşının yapılmasından 5-8 yıl sonra aşı koruyuculuğunun azaldığını göstermektedir. Ülkemizde yapılan çalışmaların bir kısmında *B.pertussis* seropozitifliğinin 10-14 yaş grubunda; bir kısmında 13-16 yaşlarda belirgin hale geldiği gösterilmiştir^{16,72}. Bu çalışmalar yürütüldüğünde çalışmaya dahil edilen olgular ilköğretim döneminde boğmaca aşısı yaptırmamış olduğu için söz konusu antikor yüksekliği doğal enfeksiyon olarak değerlendirilmiştir. Kafes'in 13-30 yaş grubundaki 460 olguyu incelediği çalışmada anti-PT IgG pozitifliği 13-18 yaş grubunda %81,7 olarak saptanmıştır⁷². Aynı çalışmada seropozitifliğin 19 yaşına kadar yaşla orantılı olarak arttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da yaşlara göre gruplamalar yapıldığında anti-PT seropozitifliğinin yaşla orantılı olarak arttığı ve 13-15 yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da seropozitifliğin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Kafes'in çalışmasında seropozitivitenin en yüksek bulunduğu yaş 16 yaşken; bizim çalışmamızda erkeklerde 16 yaş; kızlarda ise 14 yaştır. Cinsiyet farkı gözetilmeksizin bakıldığında ise çalışmamızda anti-PT IgG seropozitifliğinin en yüksek saptandığı yaş 14 yaştır. Bu bulgular son doz boğmaca aşısından sonra aşıyla kazanılmış antikorların düzeyinin düştüğünü ve bu çocukların boğmacaya duyarlı hale gelerek boğmaca enfeksiyonu geçirme sonrası anti-PT antikorlarının yükseldiğini göstermektedir.

11 Ekim 2010 itibariyle aşı takvimine beşinci doz boğmaca aşısının eklenmesi nedeniyle çalışmamızdaki katılımcıların bir kısmına dört doz; bir kısmına ise beş doz boğmaca aşısı uygulanmıştır. Bu nedenle katılımcılar arasında boğmaca aşısı doz sayısı açısından bir fark bulunmaktadır. Ancak bu da çalışmada göz önünde bulundurulmuş ve son aşının üzerinden geçen zaman hesaplanarak sonuçlar değerlendirilmiştir (Tablo 24).

ABD’de 1996 yılından itibaren bebeklik aşılmasına ek olarak 4-6 yaşta boğmaca aşısının beşinci dozu aşı takvimine girmiştir. Ancak buna rağmen boğmaca insidansında yıllar içinde büyük artış olmuştur ve bu yüzden 2006 yılı itibariyle 11-12 yaşındaki boğmaca rapel aşısı da aşı takvimine eklenmiştir. Gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de 6-7 yaşlarında boğmacanın beşinci dozunun yapılmasıyla beraber boğmaca enfeksiyonları daha ileri yaşlarda görülmeye başlamıştır. Adölesan yaş grubu genellikle okul çağı çocuklarından oluşması, aynı zamanda sosyal aktivitelerin adölesanlarda diğer yaş gruplarına göre daha ön planda olmasından dolayı boğmaca enfeksiyonunun yayılmasında da önemli yere sahiptir. Daha önce yapılan çalışmalarda da belirtildiği gibi adölesan yaş grubuna ulaşmayı hedefleyen aşı çalışmaları toplum sağlığının korunmasında ve geliştirilmesinde etkili olacaktır.

Aşının ne kadar önemli olduğu gelişmekte olan ülkelerde boğmaca sıklığının hala yüksek olması ve aşı kapsamının düşük olduğu veya etkisiz aşuların kullanıldığı ülkelerde boğmacanın yeniden artmasıyla anlaşılmaktadır²¹.

Boğmacadan korunmak amacıyla CDC sağlık çalışanlarını da aşılamaı önermektedir, ancak bu öneri henüz uygulamaya geçmemiştir⁷. Bir Japon çalışması birçok infantın boğmaca hastalığını evdeki bakıcılarından kazandığını göstermektedir. İnfant boğmacasında başka bir kaynak da hastane salgınları olabilir. İnfant sağlığını koruma amacıyla aşılamanın birkaç hedefi olsa da en mantıklısı boğmacaya karşı adölesanları aşılamaı gibi görünmektedir⁷. Geçmişte tam hücreli boğmaca aşısıyla lokal ve sistemik yan etkiler sık gözlemlendiği için adölesanlara aşılama önerilmemekteydi. Ancak son yıllarda hem tek bileşenli aselüler boğmaca aşısıyla hem de difteri ve tetanoz toksoidlerini içeren dTaP aşısıyla erişkin ve adölesanları aşılamanın iyi tolere edildiğini göstermek amacıyla; aselüler boğmaca aşularının erişkinlere uygulanan formunu kullanan birkaç çalışmanın yürütülmesiyle durum değişmiştir⁷.

Boğmacaya karşı oluşan bağışıklık uzun ömürlü değildir. Yapılan çalışmalar doğal enfeksiyon sonrasında 7-20 yıl, aşılama sonrasında 4-12 yılda (ortalama 5 yıl) immünitinin azaldığını hatta kaybolduğunu göstermiştir⁹⁸. Sonuç olarak ülkemizde boğmaca enfeksiyon sıklığını azaltmak, adölesanlar aracılığıyla boğmaca enfeksiyonunun bebeklere geçişini önlemek amacıyla yaşamın ilk iki yılındaki aşılarla devam edilmesi, ilkökul birinci sınıfta yapılan beşinci doza ek olarak okullarda ulaşılabilir olan 10-13 yaş grubuna boğmaca aşısının pekiştirme dozunun yapılması ve pekiştirme dozunun ulusal aşı takvimine dahil edilmesinin uygun olacağı kanısındayız.



SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Ergenlerde *B. pertussis* 'in seroprevalans ve kolonizasyon oranını belirlemeyi hedeflediğimiz çalışmamızda Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniklerine ve Mersin Güneykent Çocuk Hastanesi çocuk polikliniklerine öksürük şikayeti ile başvuran, yaşları 10–18 arasında değişen katılımcılarda,

1. Katılımcıların %10'unda *B. pertussis* IgG seropozitifliği (n=43), %90'ında seronegatifliği (n=386) saptandı.
2. 10-12 yaşları arasındaki bireylerin %6'sı(n=11),13-15 yaşları arasındaki bireylerin %12'si(n=22) ,16-18 yaşları arasındaki bireylerin %14'ü (n=10) *B. pertussis* IgG pozitif olarak saptandı.
3. Seropozitivite yönünden 10-12 yaş,13-15 yaş ve 16-18 yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,055).
4. Erkeklerde %10 (n=23) seropozitiflik; kızlarda %10 (n=20) seropozitiflik tespit edildi. Seropozitivitede cinsiyet farkı tespit edilmedi.
5. Kızlarda en yüksek seropozitiflik oranları, 14 ve 15 yaşlarında saptanırken erkeklerde bu oranlar 14 ve 16 yaşlarında saptanmıştır.
6. Yaş gruplarına göre bakıldığında seropozitifler 10–12 yaş grubunda % 25,6(n=11); 13-15 yaş grubunda % 51,2 (n=22); 16-18 yaş grubunda ise % 23,3 (n=10) oranında temsil edilmektedir. Seropozitifler içinde en yüksek oranı 13-15 yaş grubu oluşturmaktadır.
7. 14 yaş itibariyle seropozitiflik istatistiksel olarak belirgin şekilde artmaktadır (p=0,001). Seropozitif hastaların % 34,9'u (n=15) 14 yaşından küçükken % 65,1'i (n=28) 14 yaşından büyüktür.
8. Boğmaca aşısının üzerinden altı yıl ve daha fazla zaman geçenler ve geçmeyenler arasında anti-PT IgG absorbans değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu (p=0,019).

Boğmacaya karşı doğal yollarla ya da aşılama ile gelişen antikorlar zamanla azalmaktadır. Yapılan çalışmalarla, DSÖ ve CDC'nin önerdiği şekilde adölesan yaş grubunda boğmacaya karşı pekiştirme dozu önerilmektedir^{2,72,89}. Çalışmamızda aselüler boğmaca aşısının uygulanması için en uygun zamanın saptanması hedeflendi. Çalışmamızın ve ülkemizde yapılan diğer çalışmaların sonuçlarına göre 10-13 yaş grubundaki çocukların dT yerine TdaP ile

aşılmalari uygun olacaktır. Böylece ergen bireyler doğal enfeksiyon ile kazanılacağı gibi ortalama 8-10 yıl bağışıklık kazanacak ve böylelikle hem ergen bireyler hem de aşısı henüz tamamlanmamış çocuklar da korunmuş olacaktır.

Sonuç olarak son yıllarda boğmaca aşısı oranları artmış olmasına rağmen dünyada ve ülkemizde özellikle ergen ve erişkin yaş grubunda boğmaca vaka sayısı artan oranlarda bildirilmektedir. Ülkemizde boğmaca enfeksiyon sıklığını azaltmak, adölesanlardan bebeklere boğmaca enfeksiyonunun geçişini önleyerek bebekleri korumak amacıyla yaşamın ilk iki yılındaki aşılarla devam edilmesi, ilkokul birinci sınıfta yapılan beşinci doz aşuya ek olarak okullarda ulaşılabilir olan adölesan yaş grubuna boğmaca aşısının pekiştirme dozunun yapılması ve adölesan pekiştirme dozunun ulusal aşı takvimine dahil edilmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kliengman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B. Nelson text book of pediatrics. Pertussis. 18 th ed. Saunders Elsevier, 2008;(Pt 194):1178-1182.
2. World Health Organization Immunization Surveillance , Assesment and Monitoring Pertussis.
[Http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/pertussis/en/](http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/pertussis/en/)
accessed on June,13 2015
3. Todar K. Bordetella Pertussis and whooping cough.
<http://www.textbookofbacteriology.net/medical.html> . accessed on May,8 2015
4. CDC. Pertussis-United States, 2001-2003. MMWR. December 2005; 54:1283-86 <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5450a3.htm> accessed on august,12 2014
5. Tondella ML, Carlone GM, Messonnier N et al. International Bordetella pertussis assay standardization and harmonization meeting report. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, United States, Vaccine 2009 5;27(6):803-14
6. Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to bordetella pertussis and other bordetella subspecies. Clinical Microbiology Reviews 2005;18:326-82.
7. Konig CH, Halperin S, Riffelmann M and Guiso N.Pertussis of adults and infants. Lancet Infect Dis 2002;2:744-50
8. Cherry JD. Epidemiological clinical and laboratory aspects of pertussis in adults. Clinical Infectious Diseases. 1999;28:112-7.
9. Cherry JD, Grimprel E, Guiso N, Heiniger U, Mertsola J. Defining pertussis epidemiology: clinical, microbiologic and serologic perspectives. Pediatr Infect Dis J. 2005;24:25-34.
10. Edwards K, Freeman DM. Adolescent and adult pertussis: disease burden and prevention. Curr Opin Pediatr. 2006;18:77-80.

11. Greenberg DP. Pertussis in adolescents: increasing incidence brings attention to the need for booster immunization of adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:721-28.111
12. Alberto E. Tozzi, Lucia Pastore Celentano, Marta Luisa Ciofi degli Atti, Stefania Salmaso. Diagnosis and management of pertussis *CMAJ* February 15, 2005 vol. 172 no. 4 509-515
13. Strebel P, Nordin J, Edwards K, Hunt J, Besser J, Burns S, et al. Population-based incidence of pertussis among adolescents and adults, Minnesota, 1995- 1996. *J Infect Dis.* 2001;183:1353-59.
14. Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA. *Red Book: 2006 Report of the committee on infectious diseases.* 27 th ed. American Academy of Pediatrics 2006;498-20.
15. Dilli D, Bostanci I, Dallar Y, Buzgan T, Irmak H, Torunoglu MA. Recent findings on pertussis epidemiology in Turkey. *Eur J Clin Infect Dis* 2008;27:335-41.
16. Zafer Kurugöl. Türkiye’de boğmaca epidemiyolojisi: pekiştirme aşı dozları gerekli mi? *Çocuk Enfeksiyon Dergisi* 2009;3:14-8.
17. Cherry JD, Heininger U. Pertussis and other bordetella infections, *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* 2004; 5 th ed. The W. B.Saunders Co, Philadelphia. P:1588-08.
18. Guiso N, Berbers G, Fry NK, He Q, Riffelman M, Wirsing von König CH. What to do and what not to do in serological diagnosis of pertussis: recommendations from EU reference laboratories. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2011) 30:307-312
19. Long SS, MD *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases,* 3rd ed. Copyright © 2008 Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier
20. <http://www.uptodate.com/contents/bordetella-pertussis-infection-in-infants-and-children-treatment-and-prevention>
<http://www.uptodate.com/contents/bordetella-pertussis-infection-in-infants-and-children-clinical-features-and-diagnosis>
<http://www.uptodate.com/contents/bordetella-pertussis-infection-epidemiology-microbiology-and-pathogenesis>
<http://www.uptodate.com/contents/bordetella-pertussis-infection-in-adolescents-and-adults-treatment-and-prevention>

<http://www.uptodate.com/contents/standard-immunizations-for-children-and-adolescents>

<http://www.uptodate.com/contents/bordetella-pertussis-infection-in-adolescents-and-adults-clinical-manifestations-and-diagnosis> (accessed on November,15 2015)

21. Behrman R.E., Kliegman R.M, Jenson H.B Nelson Textbook of Pediatrics,17th Edition
22. Binkin NJ, Salmaso S, Tozzi AE, et al: Epidemiology of pertussis in a developed country with low vaccination coverage: the Italian experience. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:653-661.
23. http://www.ncirs.edu.au/assets/provider_resources/fact_sheets/pertussis-fact-sheet.pdf accessed on January,7 2016
24. http://www9.health.gov.au/cda/source/rpt_5.cfm accessed on January 7,2016
25. T.C.sağlık bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı, Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü ve T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı .Boğmaca Hastalığının Kontrolü İçin Saha Rehberi. Ankara Aydoğdu ofset, 2003
26. Althouse BM, Scarpino SV. Asymptomatic transmission and the resurgence of Bordetella pertussis. *BMC Med* 2015; 13: 146.
27. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, et al: Infant pertussis: who was the source?. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:985-990.
28. Minh NN, He Q, Edelman K, et al: Cell-mediated immune responses to antigens of Bordetella pertussis and protection against pertussis in school children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 366-370.
29. Tomoda T, Ogura H, Kurashige T: The longevity of the immune response to filamentous hemagglutinin and pertussis toxin in patients with pertussis in a semiclosed community. *J Infect Dis* 1992; 166:908-910.
30. Long SS, Lischner HL, Deforest A, et al: Serologic evidence of subclinical pertussis in immunized children. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9:700-705.

31. Cherry JD, Chang S-J, Klein D, et al: Prevalence of antibody to Bordetella pertussis antigens in serum specimens obtained from 1793 adolescents and adults. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1715-1718.
32. Postels-Multani S, Schmitt HJ, Wirsing vonKonig CH, et al. Symptoms and complications of pertussis in adults. *Infection* 23(3):139-142,1995.
33. Crowcroft NS, Booy R, Harrison T, et al. Severe and unrecognised: pertussis in UK infants. *Arch Dis Child* 2003; 88: 802.
34. Cherry JD, Seaton BL. Patterns of Bordetella parapertussis respiratory illnesses: 2008-2010. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 534.
35. Koepke R, Bartholomew ML, Eickhoff JC, et al. Widespread Bordetella parapertussis Infections-Wisconsin, 2011-2012: Clinical and Epidemiologic Features and Antibiotic Use for Treatment and Prevention. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1421.
36. Cookson BT, Vandamme P, Carlson LC, et al: Bacteremia caused by a novel Bordetella species, "B. hinzii.". *J Clin Microbiol* 1994; 32:2569-2571.
37. Funke G, Hess T, von Graevenitz A, et al: Characteristics of Bordetella hinzii strains isolated from a cystic fibrosis patient over a 3-year period. *J Clin Microbiol* 1996; 34:966-969.
38. Cengiz AT. Bordetella Pertussis. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Kitap Evi, 1999:589-593.
39. Beyazova U, Şahin F. Boğmaca. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002:784-788.
40. Plotkin S.A, Orenstein W.A, Offit P.A Vaccines; Section 2/21 Pertussis Vaccine Edwards K, Decker M, Elsevier Saunders copyright 2008
41. Tamura M, Nogimori K, Murai S, et al. Subunit structure of islet-activating protein, pertussis toxin, in conformity with the A-B model. *Biochemistry* 21(22):5516-5522,1982
42. Halperin SA, Issekutz TB, Kasina A. Modulation of Bordetella pertussis infection with monoclonal antibodies to pertussis toxin. *J Infect Dis* 163(2):355-361,1991
43. Sato H, Sato Y. Relationship between structure and biological and protective activities of pertussis toxin. *Dev Biol Stand* 73:121-132,1991

44. Nencioni L, Pizza MG, Volpini G, et al. Properties of the B oligomer of pertussis toxin. *Infect Immun* 59(12):4732-4734,1991
45. Hausman SZ, Cherry JD, Heining U, et al. Analysis of proteins encoded by the ptx and ptl genes of *Bordetella bronchiseptica* and *Bordetella parapertussis*. *Infect Immun* 64(10):4020-4026,1996
46. Kirimanjeswara GS, Agosto LM, Kennett MJ, et al. Pertussis toxin inhibits neutrophil recruitment to delay antibody-mediated clearance of *Bordetella pertussis*. *J Clin Invest* 115(12):3594-3601
47. Carbonetti NH, Artamonova GV, Mays RM, Worthington ZE. Pertussis toxin plays an early role in respiratory tract colonization by *Bordetella pertussis*. *Infect Immun* 71(11):6358-6366,2003
48. Pittman M. The concept of pertussis as a toxin-mediated disease. *Pediatr Infect Dis* 3(5): 467-486,1984
49. Sato H, Sato Y. *Bordetella pertussis* infection in mice: correlation of specific antibodies to two antigens, pertussis toxin, and filamentous hemagglutinin with mouse protectivity in an intracerebral or aerosol challenge system. *Infect Immun* 46(2):415-421,1984
50. Badur S, Bakır M. *Aşı Kitabı*, Akademi Yayınevi 1. Baskı, İstanbul 2012:219-230
51. Guiso N, M S, M R. *Bordetella pertussis* adenylate cyclase: a protective antigen against lethality and bacterial colonizations in murine respiratory and intracerebral models. *Proceedings of the Sixth International Symposium on Pertussis (DHHS PUBLICATION No. FDA 90-164. Bethesda, MD: US Public Health Service;1990,207-231)*
52. Flak TA, Goldman WE, 1999. Signalling and cellular specificity of airway nitric oxide production in pertussis. *Cell Microbiol.* 1(1):51-60.
53. Tuomanen E. *Bordetella pertussis* adhesins. In: Wardlaw AC, Parton R, (eds). *Pathogenesis and Immunity in Pertussis*. New York: John;1988,75-94
54. Novotny P, Chubb AP, Cownley K, Charles IG. Biologic and protective properties of the 69-kDa outer membrane protein of *Bordetella pertussis*: a novel formulation for an acellular pertussis vaccine. *J Infect Dis* 164(1):114-122,1991

55. Harvill ET, Preston A, Cotter PA, et al. Multiple roles for Bordetella lipopolysaccharide molecules during respiratory tract infection. *Infect Immun* 68(12):6720-6728,2000
56. World Health Organization. The Immunological Basis For Immunization Series.: Pertussis. *WHO*,2009.
57. Oliver DC, Fernandez RC. Antibodies to BrkA augment killing of Bordetella pertussis. *Vaccine* 20(1-2):235-241,2001
58. Purdy KW, Hay JW, Botteman MF, et al: Evaluation of strategies for use of acellular pertussis vaccine in adolescents and adults: a cost–benefit analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 20-28.
59. Turan M. Boğmaca Benzeri Öksürüğü Olan Süt Çocuklarında Bordetella Pertussis ve Mycoplasma Pneumoniae Enfeksiyonlarının Araştırılması (uzmanlık tezi) İstanbul,2004
60. Court D, Jackson H., Knox G. The recognition of whooping-cough. *The Lancet* 1953: 1057-1060
61. Gedikoğlu S. *Pastuerella, Francisella ve Bordetella* türleri. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (ed). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Kitabı* 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 2249-2260.
62. American Academy of Pediatrics, Red Book 2003, Pertussis.
63. Fine Pem, Clarkson J.A., Miller E. The efficacy of pertussis vaccines under conditions of household exposure: Further analysis on the 1978-80. PHLS, ERL study in 21 area health authorities in England. *Int. J. Epidemiol.* 1988; 17: 635-42
64. Gürsel D, Tunger A. Uzamış Öksürüğü Olan Çocuklarda Kültür, Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu ve Seroloji ile *Bordetella Pertussis* Enfeksiyonu Araştırılması, Uzmanlık Tezi Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir 2011
65. Guris D., Strebel P.M., Bordenheler B., et al. Changing epidemiology of pertussis in the United States. Increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996. *Clin. Inf. Dis.* 1999; 28: 1230-7
66. Taylor ZW, Ackerson B, Bronstein DE, et al. Wheezing in children with pertussis associated with delayed pertussis diagnosis. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 351.

67. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, et al. Bordetella Pertussis infections in vaccinated and unvaccinated adolescents and adults, as assessed in a national prospective randomized Acellular Pertussis Vaccine Trial (APERT). *Clin Infect Dis* 2006; 43: 151.
68. Sağlık Bakanlığı boğmaca hastalığının kontrolü için saha rehberi 2003. ANKARA: Sağlık Bakanlığı Genelgeleri Mart-2003.
69. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreaks of respiratory illness mistakenly attributed to pertussis--New Hampshire, Massachusetts, and Tennessee, 2004-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 837.
70. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/.../pertussis>(accessed on November 3, 2015)
71. Centers for Disease Control and Prevention. Best practices for health care professionals on the use of polymerase chain reaction (PCR) for diagnosing pertussis. <http://www.cdc.gov/pertussis/clinical/diagnostic-testing/diagnosis-pcr-bestpractices.html> (accessed on October 17, 2014).
72. Kafes D.F. Genç Erişkin Bireylerde B. Pertussis Seroprevalansının Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi, Mersin, 2011
73. *Pediatric Infectious Disease Journal*: March 1999 - Volume 18 - Issue 3 - pp 271-275 Original Studies
74. Von Konig CH, Rott H, Bogaerts H, et al: A serologic study of organisms possibly associated with pertussis-like coughing. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 645-649.
75. Lapin JH. Whooping Cough. Springfield, Ill, Baltimore, Md: C.C.Thomas;1943
76. Grant CC, McKay EJ, Simpson A, Buckley D. Pertussis encephalopathy with high cerebrospinal fluid antibody titers to pertussis toxin and filamentous hemagglutinin. *Pediatrics* 102(4 Pt 1):986-990,1998
77. Zellweger H. Pertussis encephalopathy. *Arch Pediatr* 76: 381-386,1959
78. Seither R, Calhoun K, Knighton CL, et al. Vaccination Coverage Among Children in Kindergarten - United States, 2014-15 School Year. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 897.

79. Luman ET, Barker LE, Shaw KM, et al. Timeliness of childhood vaccinations in the United States: days undervaccinated and number of vaccines delayed. *JAMA* 2005; 293:1204.
80. Fair E, Murphy TV, Golaz A, Wharton M. Philosophic objection to vaccination as a risk for tetanus among children younger than 15 years. *Pediatrics* 2002; 109:E2.
81. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Measles outbreak among internationally adopted children arriving in the United States, February-March 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 1115.
82. Danovaro-Holliday MC, LeBaron CW, Allensworth C, et al. A large rubella outbreak with spread from the workplace to the community. *JAMA* 2000; 284:2733.
83. Crowcroft NS, Pebody RG, Recent developments in pertussis. *Lancet* 2006;367:1926
84. Storsaeter J, Wolter J, Is there a need for a new generation of vaccines against pertussis? *Expert Opin Emerg Drugs* 2006:11:195
85. Marzouqi I, Richmond P, Fry S, Wetherall J, Mukkur T. Development of improved vaccine against whooping cough. *Hum Vaccine* 2010;6:1
86. Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006; 55:1.
87. American Academy of Pediatrics. Pertussis(whooping cough). In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Redbook:2009 report of the Committee on infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics;2009.p.504
88. <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/dtap.html> accessed on January,7 2016
89. Türkoğlu E. İzmir’de Bordetella Pertussis Seroprevalansı. Uzmanlık Tezi, Ege üniversitesi, İzmir, 2009.
90. Forsyth K, Tan T, Caro JJ, et al. Potential Strategies To Reduce The Burden Of Pertussis. *Pediatr Infect Dis J*, 2005; 24: 69-74.
91. Salman N. Boğmaca Aşılama Stratejilerinde Yenilikler, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, İSTANBUL,
ANKEM Derg 2012;26(Ek 2):61-63

92. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis (whooping cough). Surveillance & Reporting. <http://www.cdc.gov/pertussis/surv-reporting.html> (Accessed on October 17, 2014).
93. Gilberg S, Pascale G, Schlumberger M, Guiso N. et al. Evidence of Bordetella Pertussis Infection in Adults Presenting with Persistent Cough in a French Area with Very High Whole-Cell Vaccine Coverage The Journal of Infectious Diseases 2002;186:415-8 (accessed on June 22, 2015)
94. Cevik M, Beyazova U, Aral AL et al. Seroprevalence of IgG antibodies against Bordetella pertussis in healthy individuals aged 4-24 years in Turkey, Clin Microbiol Infect 2008;14(4):388-90.
95. Ozkan S, Aksakal FN, Tuzun H, Ayca S, Maral İ. bordetella pertussis Seroprevalance among Vaccinated School Children in Ankara, Turkey. Infection 2007;35:387-389
96. Tan T, Trindade E, Skowronski D. Epidemiology of Pertussis. Pediatr Infect Dis 2005;24;10-8.
97. Okada K, Ueda K, Morokuma K, Kino Y, Tokugawa K, Nishima S. Seroepidemiologic Study On Pertussis, Diphtheria, and Tetanus İn The Fukuoka Area Of Southern Japan: Seroprevalence Among Persons 0-80 Years Old And Vaccination Program. Jpn J Infect Dis 2004; 57: 67-71.
98. Seçkin H. 10-15 Yaş Grubu Sağlıklı Çocuklarda Boğmaca Seroepidemiolojisi. Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, 2009

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAP:	Amerikan Pediatri Akademisi
aB:	Aselüler Boğmaca aşısı
ABD :	Amerika Birleşik Devletleri
ACIP:	The Advisory Committee on Immunization Practice Amerikan Bağışıklama Danışma Komitesi
ACT :	Adenilat Siklaz toksini
ADP :	Adenozin di fosfat
AIDS:	Acquired Immunodeficiency Syndrome
AMP :	Adenozin mono fosfat
ATP :	Adenozin tri fosfat
BG :	Bordet –Gengou
BrkA :	Bordetella resistance to killing genetic locus, frame A
cAMP :	Siklik adenozin mono fosfat
CDC :	Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık kontrol ve önleme merkezi)
DaBT :	Difteri aselüler Boğmaca ,Tetanoz aşısı
DaBT-IPA:	Difteri aselüler Boğmaca ,Tetanoz aşısı-inaktif polio aşısı
DaBT-IPA-	Difteri aselüler Boğmaca ,Tetanoz aşısı-inaktif polio aşısı-
Hib	hemophilus influenza tip b
DBT :	Difteri tam hücreli boğmaca tetanoz aşısı
DFA:	Direkt Floresan Antikor testi
DSÖ :	Dünya Sağlık Örgütü
ECMO :	Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu
EIA:	Enzyme immunoassay
ELISA :	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EU :	Eliza ünitesi
FHA :	Filamentöz Hemaglutinin
FIM :	Fimbriyal hemaglutininler
GBP :	Genişletilmiş Bağışıklama programı
GPI:	Global Pertussis Initiative
GTP :	Guanozin tri fosfat

HHE:	Hypotonic hyporesponsive episode
HLT:	Heat labile toxin(ısıya duyarlı toksin)
Ig:	İmmunglobulin
IHA:	İndirekt hemaglutinasyon
IHPS :	İnfantil hipertrofik pilor stenozu
kD :	Kilodalton
NAM:	Ulusal Tıp Akademisi
NFS:	Nazofarengeal sürüntü
PCR :	Polimeraz zincir reaksiyonu
PHT :	Pulmoner hipertansiyon
PRN :	Pertaktin
PT :	Pertussis toxin (boğmaca toksini)
SF:	Serum Fizyolojik
SIDS :	Sudden Infant Death Syndrome (Ani bebek ölümü)
TcfA:	Trakeal colonization factor

ŞEKİL ve GRAFİKLER

Şekil -Grafik	Sayfa no
Şekil 1 (Bordetella pertussis yapısı)	15
Şekil 2 (PT yapısı ve PT'nin reseptör ilişkisi)	17
Grafik 1 (Yaşlara göre anti-PT IgG absorbans değerinin değişimi)	60
Grafik 2 (Yaş-ROC eğrisi)	66



TABLULAR

Tablolar	Sayfa no
Tablo 1 (Bordetella ailesi ve patolojisinin özeti)	14
Tablo 2 (Her bir örnek için hazırlanan reaksiyon karışımı)	51
Tablo 3 (Uygulanan amplifikasyon sıcaklık ve süreleri)	52
Tablo 4 (Katılımcıların yaş ve cinsiyete göre dağılımı)	55
Tablo 5 (Aşı takvimleri uygunluğu)	55
Tablo 6 (Boğmaca aşısı doz sayısı)	56
Tablo 7 (En son boğmaca dozundan sonra geçen süre)	56
Tablo 8 (Öksürük süresi)	56
Tablo 9 (PCR sonuçları)	57
Tablo 10 (Anti-PT IgG değerleri)	57
Tablo 11 (Anti-PT IgG değerleri)	58
Tablo 12 (Anti-PT IgG absorbans değeri)	58
Tablo 13 (Anti-PT IgG değerlerinin yaşa göre dağılımı)	58
Tablo 14 (Anti-PT IgG değerlerinin yaşa göre dağılımı)	59
Tablo 15 (Yaşlara göre anti-PT IgG dağılımı)	59
Tablo 16 (Yaşlara göre anti-PT IgG dağılımı)	60
Tablo 17 (Yaş gruplarına ve cinsiyete göre anti-PT IgG seropozitifliği)	61
Tablo 18 (Yaş gruplarına göre anti-PT IgG seropozitiflik değişimi)	61
Tablo 19 (Anti-PT IgG seropozitifliği ve öksürük süresi ilişkisi)	62
Tablo 20 (Öksürük süresi ile anti-PT IgG arasındaki ilişki)	62
Tablo 21 Boğmaca aşısı dozlarına göre seropozitiflik değişimi	62
Tablo 22 Boğmaca aşısı dozu ile anti-PT IgG absorbans değeri ilişkisi	63
Tablo 23 Boğmaca aşısı dozu ile anti-PT IgG değerleri ilişkisi	63
Tablo 24 Anti-PT IgG değeri ile son boğmaca aşısından itibaren geçen süre	64
Tablo 25 Anti-PT IgG absorbans değeri ile son aşının üzerinden geçen zaman ilişkisi	64
Tablo 26 (Anti-PT IgG değeri ile son aşının üzerinden geçen zaman ilişkisi)	64
Tablo 27 (Yaş ile anti-PT IgG değeri ilişkisi)	65
Tablo 28 (Yaş ile anti-PT IgG absorbans değeri ilişkisi)	65

Tablo 29 (Yaş gruplarına göre anti-PT IgG seropozitiflik değişimi)	65
Tablo 30 (Yaş gruplarına göre anti-PT IgG seropozitiflik değişimi)	66
Tablo 31 (Yaş gruplarına göre anti-PT IgG seropozitiflik değişimi)	67
Tablo 32 (Yaş gruplarına göre anti-PT IgG seropozitiflik değişimi)	67

