

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**GENÇ ERİŞKİN BİREYLERDE *B. PERTUSSİS*
SEROPREVALANSININ BELİRLENMESİ**

Filiz DİNDAR KAFES

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Gönül ASLAN

Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
BAP-SBE TM (FDK) 2010-3 YL nolu proje olarak desteklenmiştir.

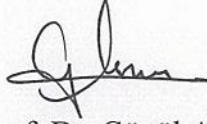
Tez No: 3: 8

MERSİN - 2011

Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans programı Çerçevesinde yürütülmüş olan '**Genç Erişkin Bireylerde *B. pertussis Seroprevalans*'ının Belirlenmesi**' adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından ~~Doktora~~/Yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 06/06/2011



Prof. Dr. Gönül ASLAN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji

Jüri Başkanı/Danışman



Prof. Dr. Candan ÖZTÜRK

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji

Jüri Üyesi



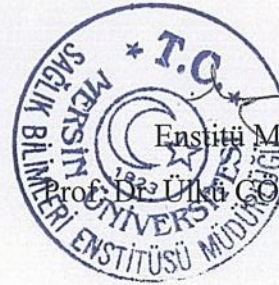
Prof. Dr. Necdet KUYUCU

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Jüri Üyesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun 22/06/2011 tarih ve 2011/210 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.



Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Ülke GÖMELEKOĞLU

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimime başladığım andan itibaren her konuda yardımlarını ve desteğini gördüğüm Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı hocam Sayın Prof. Dr. Gürol EMEKDAŞ'a, danışman hocam Sayın Prof. Dr. Gönül ASLAN başta olmak üzere değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Candan ÖZTÜRK, Sayın Prof. Dr. Necdet KUYUCU'ya, Sayın Doç. Dr. Nuran DELİALİOĞLU, Sayın Doç. Dr. Feza OTAĞ'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Seda TEZCAN'a, teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca laboratuvar ortamında sonsuz desteklerini gördüğüm Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda görev yapan tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimde istatistik bilgilerinin oluşturulmasında katkıları olan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Bahar TAŞDELEN'e ayrıca teşekkür ederim.

Bugünlere ulaşmamda büyük emekleri olan ilgi ve sevgilerini gördüğüm annem, babama ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim .

Her zaman yanımda olan ve desteği ile eğitimim süresince en önemli dayanağım olan değerli eşim Mehmet KAFES'e, beraber paylaşacağımız zamanlardan çalmak zorunda kaldığım kızım Asya'ya minnettarlığımı sevgilerimi sunarım.

Filiz DİNDAR KAFES

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tanım	4
2.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji	4
2.3. Mikroorganizmanın özellikleri	6
2.3.1. Morfoloji ve Boyama Özellikleri	7
2.3.2. Antijen Yapısı	8
2.4. <i>Bordetella pertussis</i> ' in Toksinleri ve Aglutininleri	8
2.4.1. Pertussis Toksin (PT)	9
2.4.2. Adenilat Siklaz Toksin (AST)	10
2.4.3. Trakeal Sitotoksin (TST)	11
2.4.4. Filamentöz Hemaglutinin (FHA)	11
2.4.5. Fimbrial Aglutinojenler	12
2.4.6. Pertaktin (PRN, 69 kDa Protein)	12
2.4.7. Lipopolisakkaritler (LPS) Aglutinojenler (AGG)	12
2.4.8. Isıya Duyarlı Toksin (Dermonekrotik toksin-HLT)	13
2.4.9. Trakeal Kolonizasyon Faktör (TcfA)	13
2.5. Patogenez	13
2.6. Klinik Bulgular	15
2.7. Tanı	16

2.7.1. Kùltür	17
2.7.2. Floresan Antikor Boyama (FA)	20
2.7.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)	20
2.7.4. Seroloji	21
2.8. Tedavi	22
2.9. Korunma	23
2.10. Bağışıklama	24
2.10.1. Tam Hücreli Boğmaca Aşısı	24
2.10.2. Aselüler Boğmaca Aşısı	25
2.10.3. Aşının Yan Etkileri	30
2.10.4. Korunma Amaçlı Sıtratejiler	31
3.GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	33
3.1.1. Elısa Cihazı	33
3.1.2. NovaLisa <i>B.pertussis</i> IgG Kiti	33
3.1.3. Reaktifler	33
3.1.4. Materyal ve Gerekli Ekipman	33
3.2. Yöntemler	34
3.2.1. Araştırma Evreleri	34
3.2.2. ELISA Testi ile <i>B. pertussis</i> IgG Antikorlarının Belirlenmesi	34
3.2.2.1. Testin Prensibi	35
3.2.2.2. Çalışma Metodu	35
3.2.3. Sonuçların Yorumlanması	36
3.2.4. Çalışma Sonuçlarının Değerlendirildiği İstatistiksel İncelemeler	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	48
7. KAYNAKLAR	50
EKLER	57
EK-1. 13-18 Yaş Grubu Bilgilendirme ve Onay Formu	57
EK-2. Erişkin Katılımcılara Yönelik Bilgilendirme ve Onay Formu	59
ÖZGEÇMİŞ	61

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. <i>B. pertussis</i> 'in elektron mikroskop görüntüsü	7
Şekil 2.2. <i>B.pertussis</i> 'in virulans faktörleri	7
Şekil 2.3. Pertussis toksini'nin hücre zarına tutunuşu.	10
Şekil 2.4. <i>B. pertussis</i> 'in solunum epitel hücrelerine bağlantısını filamatöz hemaglutinin ve pertussis toksini sağlar.	12
Şekil 2.5. Solunum yolu sili epitelyum hücrelerine bağlanmada pertussis toxin ve filantöz hemaglutinin'in arasındaki ilişki.	14
Şekil 2.6. Bordet-Gengou besiyerinde <i>B.pertussis</i> kolonileri.	20
Şekil 2.7. Dünyada boğmaca vaka sayıları ve DBT3 aşı oranları	29
Şekil 2.8. Türkiye'de DBT3 aşı oranları ve bildirilen vaka sayıları	29
Şekil 2.9. 2008 de tüm dünyadaki DTB3 aşılama oranları	30
Şekil 4.1. 13-18 ve 19-30 yaş grubundaki bireylerin cinsiyet ve yaşlarına göre <i>B.</i> <i>pertussis</i> IgG absorbans grafiği	40

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Türkiye’de aşılama oranları ve bölgelere göre boğmaca insidansı (2005)	2
Çizelge 2.1. Bordetella ailesi ve patolojisinin özeti	6
Çizelge 2.2. <i>B. pertussis</i> ’in virulans faktörleri, polimorfizimi ve antikorların izotipleri.	9
Çizelge 2.3. Tipik boğmaca hastalığının seyri, tanı ve tedavi etkinliği	16
Çizelge 2.4. DSÖ (2000,1991) ve CDC (1997) tarafından yapılan boğmaca vaka tanımlamaları	17
Çizelge 2.5. Bordetella genusunda yer alan türlerin, ayırıcı temel özellikleri verilmiştir	19
Çizelge 2.6. Boğmaca hastalığında antibiyotik tedavisi	23
Çizelge 2.7. Çocukluk çağı ulusal aşı takvimi, 2008	24
Çizelge 2.8. Dünyanın çeşitli ülkelerinden boğmaca aşı uygulamaları	27
Çizelge 2.9. Boğmaca aşısının yan etkileri ve görülme sıklıkları.	31
Çizelge 3.1. Ürün klavuzuna uygun olarak testin uygulama basamakları.	36
Çizelge 4.1. Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımları.	37
Çizelge 4.2. Hastaların yaş değerleri	37
Çizelge 4.3. <i>B. pertussis</i> IgG sonuçlarının yaşa göre dağılımı.	38
Çizelge 4.4. <i>B. pertussis</i> IgG sonuçlarının yaş ve cinsiyete göre değerlendirilmesi.	38
Çizelge 4.5. <i>B. pertussis</i> IgG sonuçlarının yaş ve cinsiyete göre değerlendirilmesi.	39

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

%	Yüzde Olarak Oran
AAP	Amerikan Pediatri Akademisi
aP	Aselüler pertussis aşısı
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
AC	Adenilat Siklaz
AGG	Aglutinojenler
B. pertussis:	Bodetella pertussis
BCG	Verem Aşısı
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Amerikan Hastalıkları Önleme Merkezi)
DaBT	Difteri, Aselüler Boğmaca, Tetanos Aşısı
DB	Difteri, Boğmaca Aşısı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DTaP	Difteri, Tetanos, Asellüler Boğmaca Aşısı
DTB	Difteri, Tetanos, Tam Hücreli Boğmaca Aşısı
DTB3	Difteri, Tetanos, Tam Hücreli Boğmaca Aşısı ile 3 kez Aşılama
dTap	Erişkin tip Aselüler Boğmaca-Difteri-Tetanos Aşısı
dT	Erişkin Tipi Difteri-Tetanos Aşısı
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FA	Floresan Antikor Boyama
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FHA	Filamentöz Hemaglutinin
GPI	Global Pertussis Initiative
HB	Hepatit B aşısı
Hib	Tip B aşısı
H. influenzae	Haemophilus Influenzae

HTL	Isıya Duyarlı Toksin (Dermonekrotik Toksin)
IHA	İndirekt Hemaglutinasyon
Ig	İmmüoglobulin
IPV	İnaktif Poliovirus Aşısı
KKK	Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşısı
LPF	Lenfosit Uyarıcı Faktör
LPS	Lipopolisakkaritler
MEÜ	Mersin Üniversitesi
n	Olgu Sayısı
OMP 69	Pertaktin
OPV	Oral Polio Virüs Aşısı.
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PRN	Pertaktin
PT	Pertussis Toksin
SBSR	Sağlık Bakanlığı Saha Rehberi
SPSS	Statistical Program in Social Sciences
TcfA	Tracheal Colonization Factor (Trakeal Kolonizasyon Faktör)
TCT	Tracheal Cytotoxin (Trakeal Sitotoksin)
Tdap	Tetanos, Erişkin Tip Difteri, Aselüler Boğmaca Aşısı
TMB	Tetrametilbenzidin
TMP-SMX	Trimetoprim-sulfametaksazol
wP	Tam hücre pertussis aşısı

ÖZET

Genç Erişkin Bireylerde *B. pertussis* Seroprevalans'ının Belirlenmesi

Boğmaca, *B. pertussis*'in neden olduğu, tüm yaş gruplarını etkileyebilen, bulaşıcı bir solunum yolu enfeksiyonudur. Aşıya bağlı koruyuculuğun 4-6 yıldan sonra azalması ve ortalama 10 yıl içinde çok düşük düzeye inmesi nedeniyle, gelişmiş ülkelerin aşı şemasına boğmaca aşı pekiştirme dozları eklenmiştir. Boğmaca-yaş spesifik seroprevalansının saptanması, pekiştirme dozlarının gerekli olup olmadığını ve gerekli ise hangi yaşta uygulanmasının doğru olacağını saptamak için en değerli bulgulardan biridir.

Bu çalışma bölgemizde genç erişkin bireylerde boğmaca seroprevalansını belirlemek, uygulanan boğmaca aşı takvimine ek rapel dozuna ihtiyacı belirlemek, rapel doz gerekliliği ve hangi yaşta uygulanması konusunda öneriler sunmak amacı ile planlanmıştır.

Ocak 2009-2010 tarihleri arasında, genç erişkin kişilerde *B. pertussis* IgG antikor düzeyini belirlemek amacı ile serumları toplanan, yaşları 13 ile 30 arasında değişen 460 gönüllü bireyde *B. pertussis* antijenlerine karşı antikor düzeyleri ELISA yöntemi ile analiz edildi.

Katılımcıların %81,08 (n=373)'ünde *B. pertussis* IgG antikorları pozitif, %0,43 (n=2)'sinde sınırda değerde IgG antikor düzeyi belirlenirken, %18,91(n=87)'sında IgG antikor düzeyi negatif olarak belirlenmiştir. 13-18 grubunda seropozitivite %81,72 (n:152), 19-30 grubunda seropozitivite %80,65 (n:221) olarak tespit edilmiş olup yaş grupları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

Boğmaca aşısı ile elde edilen koruyuculuğun yaşla giderek azaldığı belirlenmiştir. Bu nedenle mevcut aşı takviminde okul öncesi ve 14-18 yaş arasında asellüler boğmaca aşısı ile pekiştirme dozu uygulanmasının planlanmasının faydalı olacağı inancındayız.

Anahtar Kelimeler: Boğmaca, seroepidemioloji, asellüler aşı.

ABSTRACT

Determination of *B. pertussis* Seroprevalence in Young Adults

Whoopingcough, caused by *B. pertussis*, can affect all age groups, is a contagious respiratory tract infection. Neither natural immunity nor vaccination provides protection throughout whole life. After 4-6 years due to decreased protection because the vaccine within 10 years the average level drops too low. Age-specific pertussis seroprevalance data are used to determine whether booster doses of pertussis are required and if so, at what age it would be best to implement booster doses.

The purpose of this study was to determine the seroprevalence of pertussis in our region, and either there is a need for rapel dose for pertussis vaccine or not based on the results obtained, and if there is a need make comments on the subject about when to do.

Between January 2009 and January 2010, adolescent subjects to determine the serum titre of IgG *B.pertussis* collected, ranging from ages 13 to 30 of 460 volunteer subjects from *B. pertussis* antibody levels against pertussis antigens were measured.

***B. pertussis* IgG antibody values were positive in 81,08% (n=373), negative in 18,91% (n=87), for borderline %0,43 (n=2) of all participants. 13-18 group, 81.72% seropositivity (n = 152), 19-30 group, 80.65% seropositivity (n = 221) was detected in 152 the relationship between age groups was not statistically significant (p>0,05).**

As adults lose their immune protection gained by pertussis vaccination, they start becoming an infection source for infants. Therefore, the current vaccination schedule and pre-school between 14-18 years with a booster dose of acellular pertussis vaccine would be useful to believe that the planning application.

Key Words: Pertussis, seroepidemiology, acellular vaccine.

1. GİRİŞ

Boğmaca her yaştaki duyarlı kişileri tutan, özellikle çocukluk yaşlarında ağır seyreden, aşılınması tamamlanmamış yeni doğan ve bebeklerde ölümcül olabilen akut, bulaşıcı bir solunum sistemi hastalığıdır. Dünyada yılda yaklaşık 60 milyon olguya ve 500.000 ölüme neden olduğu tahmin edilen bu hastalık, 1679'da ilk kez Sydenham tarafından pertusis olarak adlandırılmıştır. Pertusis adı da zorlu öksürük anlamına gelmektedir. Çince de de hastalığın adı, yüz gün süren öksürüktür (1, 2, 3).

Boğmaca enfeksiyonunda tanımlanan boğmaca vakaları gerçek insidansın çok altındadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından boğmaca için klinik vaka tanımlaması yapılmış olmasına karşın pratik uygulanmada aksaklıklar olmaktadır (2).

Dünyada her yıl 20-40 milyon boğmaca vakasının gözleendiği ve hastalığın 300.000'den fazla ölüme neden olduğu, 50.000'inde uzun dönemli nörolojik sekel bıraktığı da bilinmektedir (4).

Aşılı çocuklar, ergen ve erişkinlerde; boğmaca enfeksiyonu uzun süreli öksürük, kusma gibi tipik belirtiler göstermeden atipik ve belirtisiz seyreder. Uzamış öksürük yakınması ile başvuran ergen ve erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda boğmaca enfeksiyonu %13-20 gibi yüksek oranda saptanmıştır (5). Hekimler boğmaca enfeksiyonunu bir çocukluk çağı enfeksiyonu olarak düşünmekte ve ergenlerde boğmaca olasılığı çoğu zaman akla getirilmemektedir. Bu nedenle, ergen ve erişkinlerdeki boğmaca vakaları çoğu zaman gözden kaçmaktadır. Belirtisiz ya da atipik boğmaca enfeksiyonu geçiren ergen ve erişkinler, bebekler için enfeksiyon kaynağı olur ve bebeklerde yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden boğmaca enfeksiyonun bulaşmasında önemli rol oynarlar (2).

ABD'de 1997-2000 yılları arasında, boğmaca vaka sayılarına bakıldığında %40,5'i 1-4 yaş, %9,8'i 5-9 yaş , % 29,4'ü 10-9 yaş ve % 20,4'ü 20 yaş ve üzerinde olduğu belirlenmiştir. 1978-1981 yılları arasında yine ABD'de bildirilen vaka sayılarının %20'sini 5 ve daha büyük yaştaki bireylerin oluşturduğu gözlenmiştir. Son 25 yıllık dönemde hastalığın ergen ve erişkinlerde arttığı dikkati çekmiştir (5)

Türkiye'de 1968 yılından beri, bebeklere yaşamın ilk yılında üç doz (2, 3 ve 4. ayda) ve 16-24 aylık iken rapel doz olacak şekilde rutin boğmaca aşısı yapılmaktadır.

2007'den beri, boğmaca aşısı aselüler aşı şekilde uygulanmaktadır. Son yıllarda artan aşı oranları ile birlikte ülkemizde boğmaca insidansında önemli bir azalma olmuştur. 1970'li yıllarda %20-30 olan 3 doz DBT aşı oranları, 2005 yılına gelindiğinde %90'a ulaşmıştır. Buna paralel olarak, 1970'li yıllarda 100.000'de 21 olan boğmaca insidansı 2005 yılında 100.000'de 0.38'e düşmüştür. Sağlık Bakanlığı verilerine göre, doğu bölgelerimiz dışında Dünya Sağlık Örgütü'nün hedeflediği insidansa (<1/100.000) ulaşılmıştır (Çizelge 1.1). Ancak, boğmaca ülkemizde hala tüm yaş gruplarını etkileyen bir enfeksiyon hastalığıdır. Boğmaca 2-5 yıl aralıklarla salgınlar yaparak morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Örneğin, yükselen aşı oranlarına rağmen, 1997, 2000 ve 2004 yıllarında, daha önceki yıllara kıyasla, boğmaca vakalarında artış görülmüştür. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, ülkemizde de dünyanın birçok ülkesinde olduğu gibi ergen ve erişkinlerde boğmaca sıklığı arttığını göstermektedir (2). Dilli ve ark. 1986-2005 yılları arasında yaptıkları çalışmayla, daha önceki yıllarda boğmaca vakalarının %6.5'i ergen ve erişkin yaş grubunda iken, bu oran 2005 yılında %16.9'a yükseldiğini göstermişlerdir (6).

Günümüzde, tüm dünya da olduğu gibi ülkemizde de yaşamın erken dönemlerinde uygulanan boğmaca aşılarının, hastalık geçirildiğinde ortaya çıkan bağışıklıktan farklı olarak bir ömür boyu bağışıklık oluşturmadığı anlaşılmıştır. Bu nedenle adölesan dönemde bir pekiştirme dozuna ihtiyaç vardır.

Çizelge 1.1. Türkiye'de aşılama oranları ve bölgelere göre boğmaca insidansı (2005) (2)

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

*İnsidans 100.000 popülasyonda verilmiştir.

Ülkemizde adölesan dönemde hangi yaşta pekiştirme aşısının yapılacağını gösteren veriler azdır ve bu konuda çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın amacı:

- Mersin ilinde genç erişkin bireylerde boğmaca antijenlerine karşı antikor düzeylerini saptamak,

- Yaş gruplarına göre antikor düzeyleri arasındaki farklılıkları belirlemek,

- Boğmaca aşısının ek pekiştirme dozunun gerekip gerekmediği ve gerekiyorsa ne zaman yapılması gerektiği konusunda yorum yapmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Boğmaca, üst üste gelen inatçı ve spazmodik öksürük nöbetleri ile karakterize çocukluk çağında önemli bir morbidite ve mortalite oluşturan, akut ve bulaşıcı bir solunum yolu enfeksiyonudur (4). Dünyada yılda yüz binlerce ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir (3). Her yaştaki duyarlı kişileri tutabilen hastalık, özellikle çocukluk yaşlarında ağır seyreder (1). Etkeni olan *B.pertussis*'in solunum yoluna yerleşmesi ile paroksizmal öksürük oluşturarak kendini gösteren bir hastalıktır (9).

2.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji

Boğmaca ile ilgili ilk epidemiyolojik çalışmalar, Paris'te 1578 yılında yapılmıştır. Sydenham 1679 yılında hastalığın adını, baykuş gibi kuvvetli öksürük manasında 'pertussis' olarak adlandırmıştır. Bordet ve Gengou 1906 yılında boğmacalı hastaların eksüdalarından *B. pertussis*'i izole etmiştir (16).

ABD'de boğmacaya karşı aşılardan önce, boğmaca vakalarının, tüm popülasyonun 872/100.000 gibi yüksek bir oranına sahip olduğu tahmin edilmektedir (16). 1933 yılında Adsen ve arkadaşları tarafından tam hücreli boğmaca aşısının bulunmuştur. Yaygın olarak 1947'de ABD ve aşılama başlanan diğer ülkelerde kullanılmaya başlaması ile boğmaca insidansında önemli düşüşler gerçekleşmişti.

Tam hücre boğmaca aşısının yan etkilerinin yüksek olmasından dolayı 1981'de bakterinin zayıflatılmış toksinlerinden elde edilen aselüler boğmaca aşısı üretilmiştir. Başta Avrupa ve Amerika olmak üzere tüm dünyada kullanılmaya başlamıştır (17).

Ülkemizde de boğmaca aşısı 1937 yılında DB, 1968 yılında DBT, 2008 yılından itibaren de DaBT olarak uygulanmaya başlamıştır (18).

Boğmaca her yaşta görülür. Aşı uygulamasının yaygınlaşmasından sonra dünyadaki olgu sayısı %99 azalmıştır (3). Aşılınmış toplumlarda olguların %50 si ilk yaşta görülür. Bunların çoğu da altı aydan küçüktür. Plasental bağışıklık iyi değildir, küçük bebeklerde hastalık ağır seyreder ve ölüm oranı yüksektir. Mortalite erkeklerde kızlardan fazladır, yaş ilerledikçe azalır. Olguların %10'undan çoğu genç erişkinlerde görülür. Bunun sebebi bağışıklığın yaşla azalması ve aşıli toplumlarda hastalık olmadığı için immün sistemin yeniden uyarılmasındaki yetersizliğe bağlanabilir (1).

Aşının yaygın kullanımı mevsimsel dağılımı ortadan kaldırmıştır. Ancak 3-5 yılda bir yineleyen salgın döngülerini değiştirmemiştir (12).

B.pertussis'in tek konakçısı insandır. Bulaşma damlacık yoluyla olur. Hafif ya da atipik hastalığı olan erişkinler ve büyük çocuklar, hastalığı aşısız bebek ve küçük çocuklara bulaştırırlar. İnsanda süregen taşıyıcılık bildirilmemiştir (3). Hastalık çok bulaşıcıdır. Bireylerde bulaştırıcılığın en yüksek olduğu dönem kataral dönemdir. Sonrasında bulaşıcılık giderek azalmakla birlikte üç haftaya dek uzayabilir. Boğmaca aşı öncesinde bütün dünyada yaygın olan ve özellikle çocuklar arasında epidemiler yapan bir hastalıktı. Boğmacalı bireylerin, bağışıklanmamış aile bireyelerine temasla hastalığı %70-90 oranında, okul içerisinde %50-80 oranında bulaştırabilmesi, bu bulaşıcılığın bir göstergesidir. Boğmaca öksürüğünün %20 kadarının atipik gidişli olduğu ve bunların infeksiyon zincirinin devamlılığında etkin olduğu da açıklanmaktadır. Bu bulaşlar damlacık infeksiyonu şeklinde hava yoluyla ve ağız burun sekresyonları ile kontamine olmuş malzemeler aracılığı ile olmaktadır (9, 15). Hastalara eritromisin verilmesi bulaştırıcılığı azaltır. Asemptomatik taşıyıcılığın bulaşmada önemi yoktur (10). Nazofarenks kültürlerinin tedaviden sonraki beşinci günde negatifleştiği gösterilmiştir (11).

CDC'nin verilerine göre ABD'de 1940 larda boğmaca aşısının uygulanmaya başlaması ile birlikte 1970'lere kadar boğmaca insidansı 100 kat azalmıştır. 1976 yılında 1010 vakkanın bildirilmesi ve bunlardan yalnız 7 ölümün gerçekleşmesi ile şimdiye dek ulaşılan en düşük veriler elde edilmiştir. Devam eden yıllarda yapılan çalışmalarda ABD'de boğmaca insidansının 1980-1990 yılları arasına 3-4 yılda bir epidemiler yapacak şekilde ilerlediği, 2004 yılında ise 25.827 olgu ile 1956 yılından bu yana en yüksek düzeye eriştiği gösterilmiştir. 2004 yılında boğmaca vakalarının %34'ünü 11 ila 18 yaşları arasındaki bireylerin oluşturduğunu, 2001-2003 yılları arasında yapılan çalışmalarda, 100.000 popülasyonda, 370 adolesan bireyin ve 450 erişkin bireyin boğmaca hastalığına yakalandığı bildirilmiş. 1996'da Masaçuset'te meydana gelen 20 boğmaca salgınının 18'inin okul ortamında meydana geldiği ve vakaların %67 sinin 10-19 yaşları arasında olduğu, 2003-2004 yılları arasında Wiskonsin'de meydana gelen salgının %70'ini 24 farklı okuldaki yaşları 10-19 arasındaki bireyleri kapsadığı, 2002-2003 yılları arasında Arizona'da meydana gelen salgının atak hızının en yüksek sekizinci sınıf öğrencilerinde olduğu belirtilmiştir (13).

2.3. Mikroorganizmanın özellikleri

Bordetella pertussis; solunum yoluna yerleşen ve paroksizmal öksürükle kendini gösteren boğmaca hastalığına neden olan, yalnızca insanlar için patojenik küçük, zor üreyen, Gram negatif bir basildir. Bordet-Gengou adı verilen özel bir besiyerinde (gliserin, patates, kan) ürer. Son yıllarda tamponlar, mineraller, enerji kaynağı olarak aminoasitler ve nikolinamid gibi büyüme faktörlerinden oluşan sentetik besi yerlerinde de üretilmektedir (1).

Bu mikroorganizma Bordet ve Gengou tarafından 1906'da boğmacalı hastaların eksüdalarından elde edilmiştir. Başlangıçta bu bakteri *Bacillus pertussis* ve *Haemophilus pertussis* olarak da isimlendirilmiştir (9).

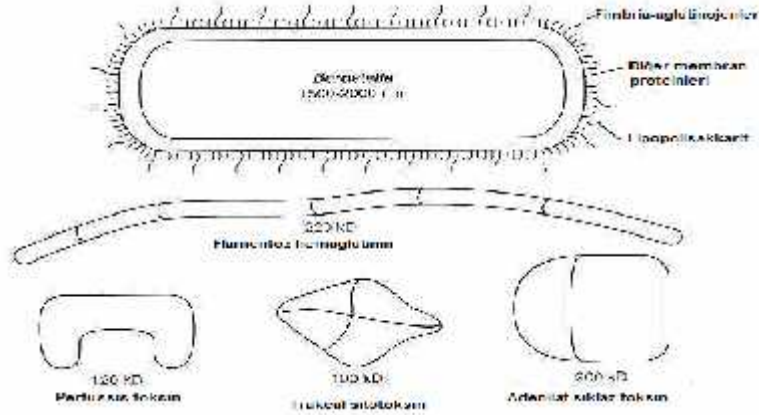
Bordetella türleri; *B. pertussis*, *B. bronchiseptica*, *B. parapertussis*, *B. parapertussisov* (koyunlarda patojen *B. parapertussis*), *B. avium*, *B. hinzii*, *B. holmesei*, *B. trematum* ve *B. petrii*' dir. *B. avium* kümes hayvanlarında nezle ve rinotrakeit etkenidir. *B. hinzii* daha çok solunum yolları florasında bulunmakla beraber, immünsüpresif bireylerde patojen olabilir. *B. trematum* insanda kulak, cilt ve izole solunum yolu hastalıkları oluşturabilir. *B. parapertussis* koyunlarda kronik solunum yolu enfeksiyonu oluşturmakla beraber, insan adapte olmuş olan türü solunum yolu enfeksiyonlarında etken olarak karşımıza çıkabilmektedir (16) (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1. Bordetella ailesi ve patolojisinin özeti (19)

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)
<i>B. avium</i>	Kuşlar	Rinotrakeit
<i>B. trematum</i>	İnsan?	Yara Enfeksiyonu, Otit
<i>B. holmesei</i>	İnsan?	Septisemi
<i>B. hinzii</i>	İnsan?	Kümes Hayvanı Aseptomatik

Memeli hayvanlarda hastalık yapan en önemli Bordetella türü *B. pertussis*, *B. parapertussis* ve *B. bronchiseptica*'dir. İnsanlarda boğmaca oluşturan türler *B. pertussis* ve *B. parapertussis*'tir. *B. pertussis* insanlarda patojen olan bir bakteridir, hayvan ya da çevresel rezervuarı bilinmemektedir. *B. parapertussis* hafif boğmaca tablosu oluşturabilen bir etkindir (19).

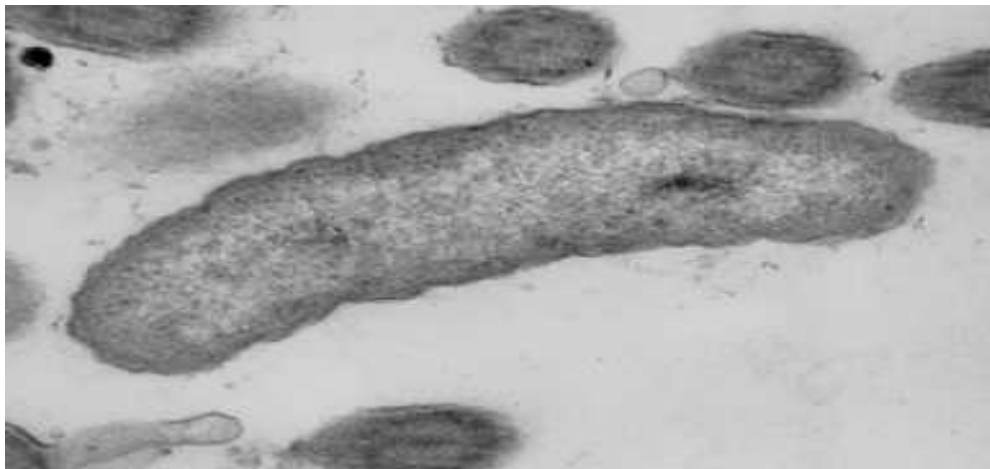
B. pertussis çok sayıda antijenik ve biyolojik olarak virulans faktör üretir. Bunlar arasında yüzey antijenleri (filamenöz hemagglutinin, pertaklin ve fimbria), toksinler (adenilat siklaz toksin, pertussis toksin, trakeal sitotoksin) ve trakeal kolonizasyon faktörü, serum rezistans faktörü gibi diğer ürünler bulunmaktadır (Şekil 2.1) (20).



Şekil 2.1. *B. pertussis*'in virulans faktörleri (23)

2.3.1. Morfoloji ve Boyanma Özellikleri :

B. pertussis (Şekil 2.2) Alcaligenaceae ailesinin bordetella genusunda yer alır. 0.5-2 μm uzunluğunda ve 0.2-0.5 μm eninde, küçük, oval, kokobasil şeklinde çomakçıklardır. Bakteriler, başlangıçta çift veya tek olarak balgamda hücre dışında görülürken, hastalık ilerledikçe lökositlerin iç ve dışlarında kümeler halinde bulunurlar. Sıvı besiyerinde kısa zincirler yapabilir. Hareketsiz, sporsuz ve Gram negatif olan bu bakterinin S formları kapsüllüdür.



Şekil 2.2. *B. pertussis*'in elektron mikroskop görüntüsü (21)

Bakteriyolojik boyalarla kolay boyanırlar, kutupsal boyanma eğilimindedirler. Fermentatif kanlı zengin besiyerinde ürerler. Tampon, tuz, nikotinamid gibi büyüme faktörleri ve enerji kaynağı aminoasitleri içeren sentetik besiyerinde de üreyebilirler (9, 16, 22).

2.3.2. Antijen Yapısı

S koloni formundaki faz 1 bakterileri kapsüllü ve virulandır. Bordetella cinsindeki bakterilerin ısıya dayanıklı (O) antijenleri ve ısıya duyarlı (K) yüzey antijenleri vardır (9).

(O) yüzey antijeni *B.pertussis*'in S ve R kolonilerinde ortaktır. Hücrelerden kolaylıkla ekstrakte edilebilen bu proteine ait antikolar, enfeksiyona karşı koruyucu değildir (9).

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 vardır (9).

B.pertussis kanlı ağarda uzun süre pasaj yapılırsa K antijenini kaybeder ve faz II, III ve IV suşları gelişir. Bu değişim, bakterinin antijenik yapısında da kendini gösterir (9,24).

Bordetella cinsi içerisinde sadece *B. pertussis*'te Faktör 1-6 bulunur. Faktör 7 ise bütün cinslerde mevcuttur (9).

2.4. Bordetella pertussis' in Toksinleri ve Aglutininleri

B. pertussis; çok yönlü biyolojik etkinlikleri olan patojenik bir mikroorganizmadır. Hastalık oluşumunda birden fazla etmen rol oynar; bunlar içinde biyokimyasal özellikleri henüz tam olarak bilinmeyenler de vardır (Çizelge 2.2). Hastalığın ilk döneminde, patojen solunum yolunun silli epitelyum hücrelerine yapışır. Enfeksiyonun ikinci döneminin nedeninin bakterinin salgıladığı toksinler olduğu düşünülmektedir. *B. pertussis*'in immunokimyası üzerine yapılan son çalışmalarda hastalık ve immünite gelişiminde önemli olduğu düşünülen birçok biyolojik etkin madde saptanmıştır. Bu bilgiler aselüler boğmaca aşısının geliştirilmesi ve boğmacanın serolojik tanısına katkıda bulunmuştur (23).

Çizelge 2.2. *B. pertussis*'in virulans faktörleri, polimorfizimi ve antikorların izotipleri (24)

Virulans faktör	Fonksiyonu / yapısı	Aşı bileşimleri	Antikor izotipleri
Flamentöz hemaglutinin (FHA)	Adezyon	wP, aP	IgG, IgA
	Yüzeyle bağlanma		
Fimbrial agglutinojen	Adezyon	wP, aP	IgG, IgA, IgM
	Yüzeyle bağlanma		
Pertaktin	Hücreye bağlanma, adezyon	wP, aP	IgG, IgA
	Yüzey protein		
Pertussis toksin (PT)	Konak cevabının bastırılması	wP, aP	IgG, IgA
	Adezyon		
	Yüzeyle bağlanma ve sekresyon		
Adenilat siklaz toksin (AST)	Konak cevabının bastırılması	wP	IgG, ?
	Yüzeyle bağlanma ve sekresyon		
Isıya duyarlı toksin (HTL)	Konak hücre nekroz indüksiyonu	wP	IgG, ?
	Sekresyon		
Trakeal sitotoksin (TST)	Sillere zarar verme	wP	
	Peptidoglikan-yan ürün		
Lipopolisakkarit (LPS)	Ateşi indükler + diğer LPS yanıtları	wP	IgM, IgG
	Gram (-) hücrelere yapışma		

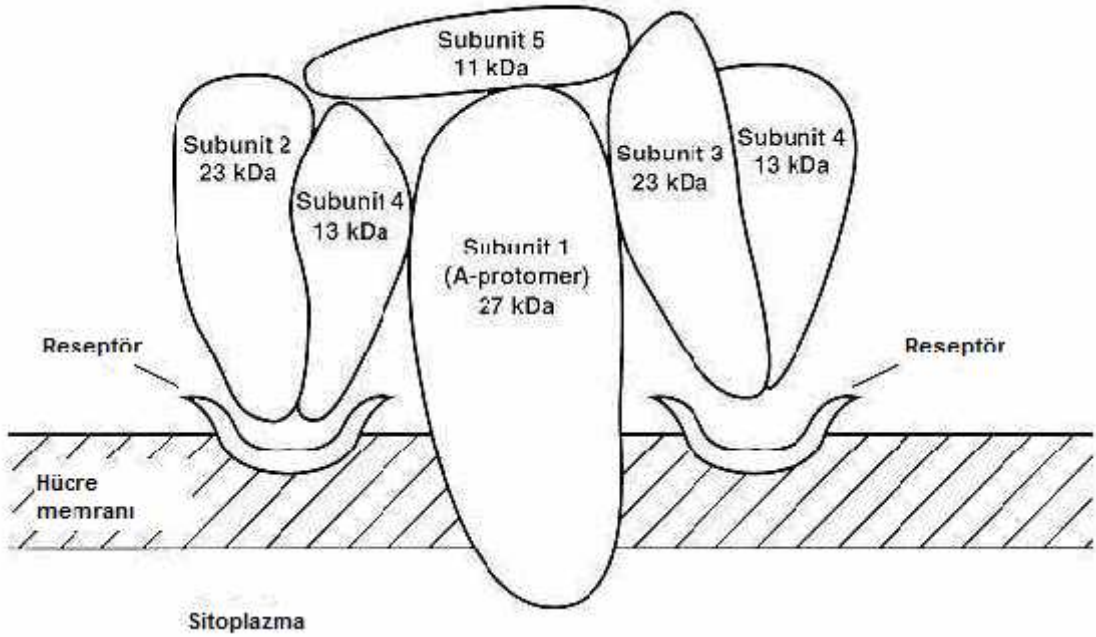
wP: Tam hücre pertussis aşısı

aP: Aselüler pertussis aşısı

2.4.1. Pertussis Toksini (PT):

Boğmacanın patogeneğinde ve immünitesinde önemli katkısı olan bu toksin lenfositözü indükler, histamine karşı duyarlılaştırır, pankreas adacık hücrelerini aktive eder, immün yanıtı neden olur. Sadece *B. pertussis* tarafından salgılanır. Bu hemaglutinin FHA'nın yirmide bir hemaglutinin aktivitesine sahip, yuvarlak bir moleküldür. İn vitro ve in vivo üreme boyunca hem ekstraselüler sıvıya salgılanan hem

de bakteri hücrelerine bağlı bulunan protein yapıda bir toksindir. Pertussis toksin, A ve B toksini olarak iki ana alt birimden meydana gelir. Biri enzimatik olarak aktif A (ya da S1) alt birimi ve diğeri hedef hücrelerin reseptörlerine bağlanan B oligomeridir. B oligomeri S2'den S5'e kadar alt birimlerden oluşur. B oligomeri toksik olmasa da toksinin hücrelere etkili biçimde bağlanması için gereklidir. Pertussis toksin, Faz I mikroorganizmalarından açığa çıkar ve siklik asit içeren reseptörlere bağlanır (Şekil 2.3). Lenfosit geliştirici faktör (LPF) sayesinde organizmanın solunum sisteminin silialı epiteline tutunmasını kolaylaştırır, mukozayı zedeler. İnaktif boğmaca aşısının etkinlik göstergesi olarak kullanılır. Hastalığı geçirenler ve aşılananlarda LPF'ye karşı antikorlar gelişir (9, 20, 25, 24, 30).



Şekil 2.3. Pertussis toksini'nin hücre zarına tutunuşu (28)

2.4.2. Adenilat Siklaz Toksin (AST):

B. pertussis, kendine ait invazif adenilat siklaz toksini salgılayarak bakterinin memeli hücrelerine girmesini sağlar. Toksin; *B. pertussis*'in hücre yüzeyinde bulunur. Bakterinin hücre içine alınması sırasında fagositik hücrelere salgılanmaktadır. Bu toksin yerel olarak fagositik etkinliği azaltarak; mikroorganizmanın enfeksiyonu başlatmasına yardımcı olmaktadır (22, 25).

Bu enzim pertussis toksinle birlikte nötrofiller ve monositlerin mikrop hücrelerini öldürücü işlevlerini baskılar, ayrıca silia yıkımına katılır. Bronş salgılarını artırır. *B. pertussis*'le hücre içi kalmodulin ile stimüle edilen en az iki adenilat siklaz (AC) kompleksi vardır.

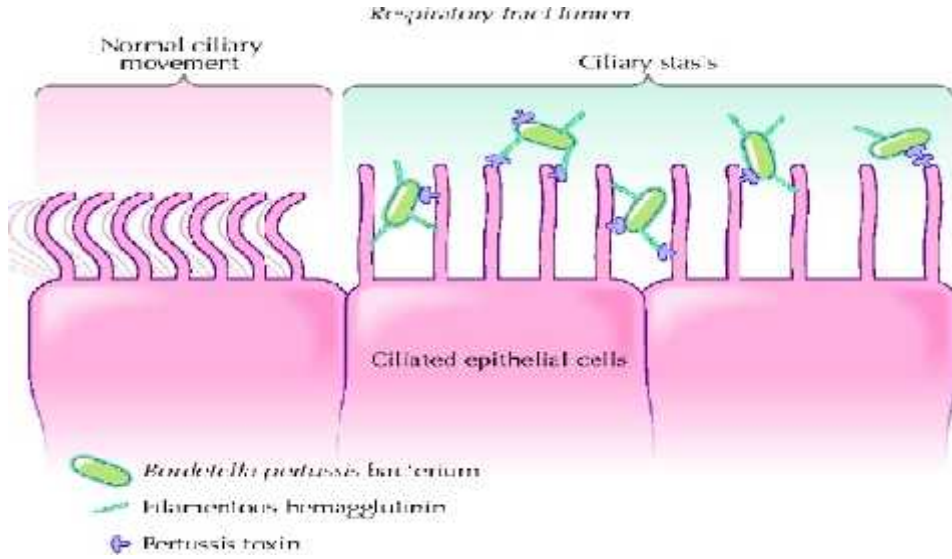
Bunlardan bir tanesi sadece *B. pertussis*'le hücre içi olarak bulunur ve 100°C'de ısıya dirençlidir. İkinci AC ise ekstrasitoplazmik, 56°C'de labil ve Faz I *B. pertussis*, *B. parapertussis* ve *B. bronchiseptica* tarafından üretilen müşterek adenilat siklazdır. Bu enzim yaklaşık 70.600 dalton mol ağırlığıyla, bir ekzotoksindir. Hastalığıdaki rolü tam olarak açıklanmış değildir. Isıya duyarlı toksin (HLT-Dermonekrotik toksin) aktivasyonu ile ilgili olabileceği bildirilmektedir (9, 20, 30).

2.4.3. Trakeal sitotoksin (TST):

İmmunojenik olmayan küçük bir moleküldür. Solunum yolu silialarının paralizisi ve yıkımından sorumludur. TCT molekülü peptidoglikanın 921 dalton molekül ağırlığındaki monomerik fragmanıdır. Bu toksik eleman, silia'lı hücreleri etkiler ve mukoza onarımı ile mukosilyer temizlenmeyi bozar (9, 20).

2.4.4. Filamentöz Hemaglutinin (FHA):

Organizmanın solunum yolunun silialı epiteline bağlanmasında pertussis toksini ile birlikte rol oynar (Şekil 2.4). 220 dalton molekül ağırlığında, β heliks yapısında hücre yüzeyinde bulunan filamentöz yapıda bir proteindir. FHA bakterinin solunum yolu epitel hücrelerinin silia'larına bağlanması için dominant adezindir. FHA'ya karşı oluşan antikolar, enfeksiyona karşı korunmada önemlidir. Birçok hücrenin farklı reseptörlerini tanıyan 3 farklı bölgesi bilinmektedir. Koyun, tavuk, kaz, fare gibi birçok hayvanın eritrositlerini aglutine edebilir. FHA antikoru *B. pertussis*'in solunum epitel hücrelerine bağlanmasını değiştirerek, fareyi bu hastalıktan koruyucu etki göstermektedir. FHA'nın yapısal geninde meydana gelen mutasyonlar organizmanın kolonizasyon yeteneğini azaltmaktadır. Yapısal FHA geni klonlanmış ve komponent, aşıda kullanılmak üzere *Escherichia coli*'de eksprese edilmiştir. Bugün asellüler boğmaca aşısında saf FHA molekülleri yer almaktadır (9, 20, 22).



Şekil 2.4. *B. pertussis*'in solunum epitel hücrelerine bağlantısını filamatöz hemaglutinin ve pertussis toksini sağlar (20)

2.4.5. Fimbrial agglutinojenler:

Siliyer epitele bağlanmada rol oynayan bir düzineden fazla agglutinojen vardır. Bağışıklamada önemli rolleri olduğu için Dünya Sağlık Örgütü tam hücre aşılarının agglutinojen 1, 2 ve 3'ü içermesini önermiştir (7).

2.4.6. Pertaktin (PRN, 69 kDa Protein):

Bir dış membran proteini olup yapışma ve invazyonda rol oynar. 68-70 dalton molekül ağırlığındadır. Bordetella cinsinin diğer üyeleri tarafından da üretilebilir. Pertaktin genleri (prn1–prn11) *B. pertussis* genomu içerisinde en fazla çeşide sahip. Bu durum tam hücre aşılarının etkisini azaltan bir etkendir. *B. pertussis*'in pertaktin çeşitleri dikkate alınarak aselüler pertussis aşıları üretilmiştir. Aselüler pertussis aşılarında düşük miktarda PRN olması dahi bağışıklığın sağlanmasında yeterli iken bazı aşılar içerisinde yalnız PT ve FHA antijenleri yer alır (24).

2.4.7. Lipopolisakkaritler (LPS):

Diğer tüm Gram negatifler gibi *B. pertussis* de endotoksin üretir. Bunların başında lipopolisakkarid endotoksin (LPS) gelir (3). LPS ve hücre duvarı endotoksini ısıya dirençlidir. Enterobakteri endotoksine benzer bir yapı göstermektedir. İki farklı polisakkarit ve Lipid A ile Lipid X'i kapsar. Glukozamin, yağ asidi ve esterli fosfat bi-

leşigidir. Lipid X minör lipiddir ve endotoksinin akut toksisitesinden sorumludur. LPS'ye karşı koruyucu antikor geliştirilmez (9, 24). LPS'in hastalığın patogenezindeki rolü bilinmemektedir. Aşının olumsuz yan etkilerinden sorumludur. Koruyuculukta da etkisi yoktur (30).

2.4.8. Isıya duyarlı toksin (Dermonekrotik toksin-HLT):

Bütün Bordetella türlerince üretilir. Faz 1 bakterilerinin lizisi ile salınır. HLT 56°C'de 15 dakika ısıtılınca yıkılır, dermonekrotiktir. Fareye periton veya damar içi verildiğinde, öldürücü etki oluşturur (9).

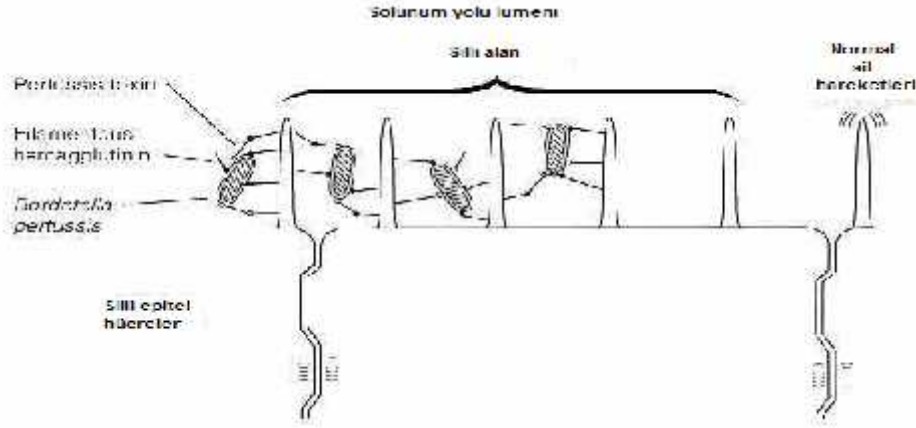
2.4.9. Trakeal kolonizasyon faktör (TcfA):

95 dalton molekül ağırlığında bir membran proteindir. Primer enfeksiyon sonrasında TcfA' ya karşı antikorlar yavaş gelişir fakat ikinci maruz kalmada hızlıca artar. TcfA aselüler boğmaca aşılıarı içinde bulunmaz (24) .

2.5. Patogenez

B. pertussis'in neden olduğu enfeksiyon, bakterinin solunum yolu mukoza membranlarında çoğalmasıyla meydana gelir. Enfekte damlacıkların solunmasından sonra bakteriler solunum yoluna yerleşir. Bakteriyemi oluşmaz. *B. pertussis* içeren damlacıkların hava yolu ile girişinden sonra organizma pertussis toksin ve FHA antijenlerinin yardımıyla yeni konakçının solunum epitel hücrelerinin siliyalarına tutunur (Şekil 2.5). Daha sonra pertussis toksin ve adenilat siklaz tarafından konakçının hücrel immün yanıtı zayıflatılır. Trakeal sitotoksin silia epitelini yıkarak hava yolunun doğal temizleme düzeneğini bozar. Yabancı cisimlerin, hücre artıkları ve salgıların atılımı bozulur; bu maddeler birikerek küçük bronş ve bronşioelleri tıkarlar. Sonuçta atelektazi, bazen amfizem gelişir. Kıvamlı salgıları atma çabası sonucu zorlu, yineleyen, uzun öksürük nöbetleri ortaya çıkar. Yapışkan balgam farinkste toplanınca öksürük nöbeti kusmayla sonlanır. Solunum yollarından hava boşalınca vokal kordlar boyunca derin inspirasyon olur. Spazm ve salgılarıyla daralmış olan bölgeler nedeniyle "huup" sesi çıkar. Histolojik incelemede trakea mukozası epitel hücreleri üzerinde, kirpiklerin arasında yoğun basil bulunur. Bakteriye bronş dalları çevresinde de rastlanır. Doku

kültürü çalışmalarında *B. pertussis*'e karşı gelişen koruyucu antikorların bu yapışmayı önlediği gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Solunum yolu sili epitelyum hücrelerine bağlanmada pertussis toksin ve flanentöz hemagglütinin'in arasındaki ilişki (26)

Boğmacaya karşı bağışık kişilerin sekresyonlarının antipertussis etkili IgG ve IgA içerdiği sekretuar IgA'nın özgül olarak bakteriyel yapışmayı önlediği ve serum IgG'sinin de enfeksiyon direncini uzattığı gösterilmiştir. Bu çalışmalar insanda boğmacaya karşı korunmada sistemik ve yerel humoral immunitenin rolü olduğunu düşündürmektedir.

Boğmaca gidişindeki ensefalopatinin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, paroksizmal nöbetler sonucu gelişen anoksi, serebral kanamalar, kafa içi basıncın artması, hipoglisemi ve bazı metabolik bozukluklara bağlı olabileceği düşünülmektedir (20, 25).

Boğmacanın başlıca patolojik bulguları solunum sistemindedir. Bronş ve bronşiollerde silia yıkımı, ödem, mukoid salgı birikimi, enflamasyon, bronş tıkanması, atelektazi ve bronkopnömonik infiltrasyon görülür. Diğer patolojiler arasında ikincil olarak ortaya çıkan beyin ödemi ve peteşial kanamalar yer alır (1, 25).

B. pertussis, parenteral yoldan şırınga edildiğinde, deney hayvanları için toksik etki gösterir. Bu etki:

- Bakterinin hücre duvarında bulunan ve ısıya dayanıklı, Gram negatif bakterilerdekine benzer bir endotoksinle,

- b. Isıya duyarlı, tavşan ve kobaylar için dermatotoksik, fareler için öldürücü bir proteinle meydana gelmektedir.

Bu toksinler deney hayvanları için antijenik değildir (9).

2.6. Klinik Bulgular

Kuluçka dönemi 6-20 gün (ortalama 10 gün) dür. Hastalık 6-10 hafta sürer ve üç dönemi vardır (Çizelge 2.3).

- Kataral dönemi (prodromal)
- Paroksizmal (spazmodik) öksürük dönemi
- İyileşme dönemi' dir.

Kataral dönemi (prodromal): Üst solunum yolu belirtileri, nezle, konjunktivit ve hafif öksürük ile gider. Ateş yüksek değildir. Bu dönem iki hafta kadar sürer.

Paroksizmal (spazmodik) öksürük dönemi: İlk dönemdeki kuru öksürük giderek artar, daha çok geceleri ve nöbetler halinde gelir. Nöbeti başlatan uyaranlar arasında; beslenme, ağlama, farenksin uyarılması, duman, öksürük sesi duyma yer alır. Bir gün içinde düzinelerle nöbet gelişebilir. Boğulurcasına artan öksürük, morarma, kusma ve derin, sesli bir iç çekme (huup) olur. Her nöbette 10-30 kez öksürme gerçekleşir. Nöbetten sonra bulantı siktir ve bitkinlik görülür. Küçük bebeklerde, gençler ve erişkinlerde nöbetin bitimindeki sesli iç çekme seyrekdir. Bu dönem 2-6 halta sürer.

İyileşme dönemi: Bu dönemde nöbetler giderek seyrekleşir. Bir ay içinde tümünden yok olur (15, 20).

Üç aydan küçük bebeklerde klasik tablo genelde görülmez, kataral dönem kısadır, paroksizmal dönem ise ağır ve uzundur. Bebeğin ateşinin olmaması, ataklar arasında iyi olması ve fiziksel incelemede ral ve ronküs duyulmaması boğmaca için özgün bulgulardır.

Yukarıda anlatılan özgün klinik tablonun yanı sıra hafif *B. pertussis* enfeksiyonu da siktir. Özellikle önceden aşılanmış ve boğmacaya karşı kısmi bağışıklığı olan kişilerde görülür. Bu tablonun özelliği ateşsiz, uzun süren öksürüktür şeklinde ilerlemesi ve yanlılıkla allerji ya da bronşit tanısı almasıdır. Bu kişilerde bakterinin üremesi bakterinin ve salgıların az olması nedeniyle zordur, lenfositoz da klasik

tablodaki gibi yüksek değildir (8). Bu nedenle uzamış öksürüğü olan kişilerde boğmaca her zaman ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Çizelge 2.3. Tipik boğmaca hastalığının seyri, tanısı ve tedavi etkinliği (49)

Semptom	Kataral Dönem (1-2 Hafta)	Paroksizmal Dönem (3-6 Hafta)	Konvelesan Dönem (> 6 Hafta)
Öksürük	++	+++	++
Paroksizmal Öksürük	-/+	+++	-/+
Patlayıcı Öksürük	-	+++	-/+
Kusma	-	+++	-/+
Siyanoz	-	+++	-
Apne	-	+++	-
Duyarlı Test			
Kültür	++	-/+	-
PZR	-/+	++	-
Seroloji	++	++	++
Antibiyotik Etkisi (Semptomların Azalması)	++	-/+	-

2.7.Tanı

Hastalığın tanısı, hastanın öyküsü ve fizik muayenesi ile konur. DSÖ klinik tanısı için ölçütler belirlemiştir. Buna göre öksürüğün en az iki hafta sürmesine ek olarak, öksürük nöbetleri, inspiryumda "huup" sesinin duyulması ya da öksürük sonrası kusmadan en az birinin bulunması ve bu tabloyu açıklayacak başka bir neden olmaması boğmaca tanısını koydurur. Olgular "kuşkulu" ve "kesin" olarak sınıflandırılır. Kuşkulu olgular yalnızca klinik tanısı olanlar, kesin olgular ise laboratuvar ile doğrulanmış olan olgulardır (1) (Çizelge 2.4).

Öksürüğün başlıca bulgu olduğu, ancak ateş, halsizlik, kas ağrısı, döküntü, boğaz ağrısı, takipne, hışıltılı solunum ve rallerin işitilmesi gibi bulguların bulunmadığı her hastada boğmaca kuşkusu vardır. Laboratuvar testleri, bebeklerde, atipik olgularda ve aşılı klinik özellikleri değişmiş olgularda yararlı olmaktadır. Boğmacanın, laboratuvar olarak doğrulanması zordur ve tanıyı geciktirir. Bu nedenle, hastalığın tanısını koyarken klinik bulgular, aşılmanın tamamlanmamış veya yapılmamış olması ayrıca lenfositosis bulguları ile düşünülmesi gereklidir. Hastalığın kataral evresinin sonu ile paroksizmal evrede, lökositoz ($20.000-100.0000$ hücre/mm³) ve mutlak lenfositoz tipiktir. Lenfositoz, kısmen bağışıklanmış ya da çok küçük bebeklerde görülmeyebilir. Lökositlerin çok yükselmesi ve trombositozun varlığı kötü prognoz işaretidir (49).

Çizelge 2.4. DSÖ (2000, 1991), CDC (1997) ve T.C. Sağlık Bakanlığı (2003) tarafından yapılan boğmaca vaka tanımlamaları (2, 4)

DSÖ (1991)	Klinik tanımlama: 21 gün yada daha uzun proksimal öksürük ve aşağıdaki kriterlerin biri veya daha fazlası: 1) <i>B.pertussis</i> için pozitif kültür 2) Spesifik antikorların (FHA, AGG veya PT'ye karşı IgG ve IgA) titrelerinde anlamlı artış 3) Kültür ile kanıtlanmış vaka ile temas
CDC (1997)	Klinik vaka: 14 günden uzun süren öksürük yakınmasına aşağıdaki semptomlardan en az birinin eşlik etmesi; 1) Paroksizmal öksürük 2) İspiratuar stridor 3) Öksürük sonrası kusma Kesin vaka: Laboratuvar testleri pozitif saptanan ya da klinik tanımlamaya uyan ve laboratuvar testlerinden biri pozitif vaka ile temas eden olgular
DSÖ (2000)	Klinik tanımlama: Bir hekim tarafından boğmaca tanısı konulan olgular ya da en az iki hafta süren öksürüğe aşağıdaki semptomlardan en az birinin eşlik etmesi; 1) Paroksizmal öksürük 2) İspiratuar stridor 3) Öksürük sonrası kusma Laboratuvar tanımlama: Kültür, PZR ya da seroloji pozitifliği Klinik vaka: Klinik tanımlamaya uyan fakat laboratuvar testleri negatif vaka Laboratuvar ile kanıtlanmış vaka: Klinik tanımlamaya uyan ve laboratuvar testlerinden birisi pozitif saptanan vakalar
T.C. Sağlık Bakanlığı (2003)	Olası vaka: Bir kişide en az iki hafta süren öksürüğe aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi; 1) Şiddetli öksürük nöbetleri, 2) İç çekmeli solunum, 3) Öksürükten hemen sonra kusma, 4) Öksürüğe neden olabilecek başka bir sorun (pnömoni, plörezi, sinüzit...) bulunmaması. Kesin vaka: 1) Nazofaringeal örneklerin kültürlerinden <i>B.pertussis</i> izolasyonu veya 2) Olası vaka kriterleri ile birlikte nazofaringeal örnekte PZR ile <i>B.pertussis</i> geninin saptanması veya 3) Bir kesin vaka ile epidemiyolojik bağlantısı

CDC(Centers for Disease Control and Prevention); Hastalık kontrol ve önleme merkezi.

DSÖ; Dünya sağlık örgütü.

2.7.1. Kültür:

Laboratuvar tanısında; kültür, antijen gösterilmesi (Floresan antikor ve serolojik testler) ve PZR kullanılır. *B.pertussis* küçük Gram-negatif kokobasil formunda bir mikroorganizmadır. Bu mikroorganizmanın kültürle tespiti de oldukça zordur. Boğmacanın laboratuvar tanısında, 'altın standart' halen kültür yöntemidir ve pozitif çıkan kültür kesin tanı koydurucudur (50, 51).

Bakterinin izolasyonu alınan örneklerin dikkatle taşınması ve kültürünün uygun yapılmasına bağlıdır. *B. pertussis*'in nazofaringeal sürüntü ve salgılardan kültürü yapılabilir. Örnek 1-2 saat içinde ekilmeli, ekilemeyecekse mukusun kurumasını önlemek için pH 7,2'lik 0.25-0.50 ml kasamino asit solüsyonunda tutulmalıdır.

Bir diğerk yöntemle de, hemen ekim yapılamayacaksa sürüntü laboratuara gidene dek Reagan-Lowe taşıma besi yerine konmalıdır. Regan-Lowe, mikroorganizmaların uygun koşullarda taşınıp, besiyerine aktarılincaya kadar canlı kalabilmeleri için, at kanı ve sefaleksin içeren, yarı katı-kömürlü agar ortamıdır. Primer izolasyonda siklodekstrin ve sefaleksin içeren modifiye Stainer-Scholte agar ortamı da tercih edilebilir (1, 9, 20, 48).

Örnek başka bir laboratuara gönderileceğı ya da iki saati aşkın süre saklanması gerektiğı zaman diğerk organizmalar *B.pertussis*'in büyümesini önleyebilir. Bunun için örnek, Modifiye Stuart besiyeri veya Mishalow Charcoal agar da tutulmalıdır. Bu besiyerleri organizmaların canlılığını sürdürebilmesi ve taşıma durumlarında büyüme yi desteklemek için uygundur (16).

Mikroorganizma en sık kataral ve erken paroksizmal evrede izole edilebilir. Hastalığın 4. haftasından sonra seyrek olarak saptanır . Hastaya antibiyotik tedavisi başlanmadan önce nazofaringeal sürüntü örneğı alınmalıdır. Boğmaca etkeni çeşitli faktörlerden kolaylıkla etkilendiğinden transport prosedürlerine tam olarak uyulması sonuca ulaşmada büyük önem taşır (16, 22).

B.pertussis zorunlu aerop olup ilk izolasyonlarında güçlkle üretilir. Ekim yapmak için geleneksel olarak 35-37⁰C'de gliserol, patates ekstresi ve %50'nin üzerinde defibrine kan bulunan Bordet-Gengou besiyeri kullanılır (9, 16).

Bordet-Gengou agarın raf ömrü kısa olduğı için boğmacadan kuşkulandığında laboratuarla ilişki kurularak besi yerinin hazırlanması sağlanmalıdır. Öksürük plağı yöntemi ile Bordet-Gengou besiyerine ekim yapılır. Öksürük plağı yönteminde penisilinli Bordet-Gengou besiyeri plağının kapağı açılarak, hastanın ağzından 10-15 cm uzağı tutulur. Hasta bir veya birkaç kez bu plağı öksürtülür. Bordet-Gengou besiyerine eklenen penisilin, Gram pozitif mikroorganizmaların üremesini inhibe eder. Örneğın Ca-alginat ya da daeron eküvyon kullanılarak nazofarinksten alınması öksürük plaklarının kullanılmasından çok daha etkilidir.

Kültür yapılacakken örnek boğazdan değil, burun yoluyla girilerek nazofarensten alınmalıdır. Balgam kültürleri ise güvenli değildir. Örnek alındıktan sonra uygun besi yerine hemen ekim yapılmalıdır. Besiyeri 37°C'de inkübe edilir ve ortalama 3-4 gün sonra küçük, konveks, parlak, gri-beyaz renkte ve ikiye bölünmüş inciye benzer koloni gelişimi saptanır. Bu koloniler X ve V faktörü gereksinimlerinin olmaması,

Haemophilus influenzae kolonilerinden daha geniş ve opak olması, dar bir hemoliz zonu oluşturmaları ve *B. pertussis* antiserumu ile aglutinasyon vermeleri ile *H. influenzae* 'dan ayrılır (9, 16) (Çizelge 2.5).

Çizelge 2.5. Bordetella genusunda yer alan türlerin, ayırıcı temel özellikleri verilmiştir (9).

Özellik	<i>B. pertussis</i>	<i>B. parapertussis</i>	<i>B. bronchiseptica</i>	<i>B. avium</i>
Hareket	-	-	+	+
Mac Concey ağarda üreme	-	-/+	+	+
Pepton ağarda üreme	FazI Faz IV			
Bordet-Gengou ağarda üreme	- +	+	+	-/+
1 -2 günde	-	+	+	
3-6 günde	+	-	-	
Nitrat redüksiyonu	-	-	+	-
Sitrati kullanma	-	+	+	
Katalaz	+	+	+	+
Üreaz	-	+ (24 saatte)	+ (4 saatte)	-
Oksidaz	+	-	+	+
G+C oranı (%)	67-70	66-70	68-69	62

B.pertussis, boğmacanın nezle evresinde, taze olarak izole edildiğinde, düzgün, parlak, virulan koloniler oluşturur (Faz 1 veya X şekli). Bu kolonilerin kanlı agar veya çukulata agar pasajlarında, seri mutasyonel değişiklikler ortaya çıkar. Böyle mutasyonlarla dönüşümsüz olarak intermedial formlardan (faz II ve III) avirulan pürtüklü (faz IV) forma geçişler gözlenir. Avirulan faz IV mutantında pertussis toksini, hemolysin, adenylate-cyclase, dermonekrotik toksin, flamantöz hemaglutinin, aglutinojenler ve sitokrom d-G29 üretiminde azalma vardır ve hücre çevresi profili değişmiştir (9).

İkinci tip varyasyon, antijenik modülasyonda meydana gelen, fenotipik değişikliktir. Yüksek düzeyde magnezyum sülfat kapsayan besiyeri veya 25°C'deki kültür gibi çevre koşullarının bir sonucu olarak, hemen hemen *B.pertussis* popülasyonunun bütün üyelerinde fenotipik değişiklikler ortaya çıkar. Bu mikroorganizmalar fenotipsel olarak avirulan faz-IV bakterilerine benzerler (9).

B.pertussis; şeker içermeyen Bordet-Gengou besiyerinde, küçük toplu iğne başı büyüklüğünde, dışbükey yükselmiş, transparana yakın belirsiz bir hemoliz bölgesi ile çevrilmiş, düzgün inci görümlü koloniler oluşturur (Şekil 2.6). Pepton, doymamış yağ asitleri, kolloidal sülfür, sülfidler veya peroksitlerin büyüme üzerine inhibitör ve toksin

süpressör etkilerini nötralize ettiğinden *B.pertussis* faz-I ilk izolasyonlarında Bordet-Gengou ve at kanı içeren kömür oksit (Regan-Lovve) besiyerleri başarı ile üremektedir. Modifiye Stainer-Scholte ağara siklodekstrin ve sephaleksin eklenerek, oldukça uzun ömürlü, seçici-sentetik bir besiyeri elde edilmiştir (9).



Şekil 2.6. Bordet-Gengou besiyerinde *B. pertussis* kolonileri (49)

B.pertussis normalde besi yerinde 3-4 günde ürer, ancak 10 günden önce negatif kabul edilmemelidir. Kültürün negatif olması boğmaca olmadığını göstermez. Aşılı kişilerde, antibiyotik kullananlarda ve kültür öksürüğün başlangıcından 3 hafta sonra alınmışsa üreme olmayabilir (11).

B.pertussis biyokimyasal olarak, inaktif bir bakteridir. Şekerleri fermente etmez. Jelatini eritmez, sütü pıhtılaştırır. İndol, üreaz, voges-proskauer ve nitrat redüksiyonu oluşturmaz, asetimetil karbinol testleri negatiftir (9).

2.7.2. Floresan Antikor Boyama (FA):

Nazofaringeal örneklerin doğrudan yaymalarından *B. pertussis*'i ayırt etmek için kullanılabilir. Ancak floresan antikor araştırılması deneyimli ellerde bile genellikle zordur. Duyarlılığı hala düşüktür ve çoğu kez tanı için önerilmez.

2.7.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR):

Son yıllarda pertussis tanısında polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) kullanılmaktadır. PZR ile *B. pertussis*'in özgül gen evreleri solunum yolu salgılarında ayırt edilebilir. PZR örnekte az organizma olsa bile oldukça duyarlı ve yüksek oranda özgül bir testtir. Bu test için dakron eküvyonlarla nazofaringeal sürüntü ya da burun yıkama sıvısı alınmalıdır. Ca-alginate eküvyonlar PZR da üremeyi engelleyebilir. Bu test özellikle antibiyotik almış olan hastaların tanısında yararlıdır. Önceden aşılı olan-

larda duyarlılık azalabilir. Günümüzde uygulaması oldukça sınırlı ve pahalıdır. Hastalığın PZR ile belirlenme olasılığı hastalığın ilk haftasından başlar, 2. hafta en yüksek düzeye ulaşır, 8. haftaya kadar sürer (1, 20, 25, 29).

PZR ile *B.pertussis*'e özgü gen sekanslarının varlığı gösterilebiliyorsa kesin tanı koydurucu niteliktedir. Henüz yeterli duyarlılığa ulaşılamamış olmakla birlikte deneysel uygulamalarda hızla ilerleme sağlanması, PZR'ın gelecekte *B. pertussis* ve *B.parapertussis* tanısında daha yaygın ve hızlı bir yöntem olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak PZR ile yalancı pozitifliğin sık görüldüğü ve antimikrobiyal direncin değerlendirilmesi için bakteriyel izolasyon gerekeceği de göz önüne alındığında kültür, boğmacanın laboratuvar tanısında halen altın standart olarak yer almaktadır. Bu nedenle PZR yapılması planlanan her vakaya kültür de mutlaka yapılmalıdır. Bu durumda PZR kültürün tamamlayıcı bir testtir (16).

2.7.4. Seroloji:

Boğmaca antijenlerine karşı oluşan spesifik antikorlar serolojik yöntemle saptanabilir. Hastalığın, en geç 3. haftasında ortaya çıkan antikorlar, 8. ve 10. haftalarda en üst seviyeye ulaşır, aglutinasyon testleri ile gösterilebilirler.

Antikor yanıtını ölçmekte: Bakteriyel aglutinasyon testi, ELISA testi, invitro nötralizasyon testi, indirekt hemaglutinasyon (IHA) testi, bakterisidal reaksiyon testi, immunoblot testi, immunodifüzyon testi ve Kompleman fiksasyon testi gibi çeşitli testler kullanılabilir.

Aglutinasyon testleri daha çok epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaktadır. İşlemin pratikliği, az miktarda hasta serumunun kullanılması, titrasyonlu olarak sonuçların ifade edilebilmesi, kullanılabilirliğini sağlamıştır. Ancak kullanılan antijen konsantrasyonu, kullanılan suş, inkübasyon süresi gibi özellikler test sonucu açısından farklılıklara yol açabilir (49).

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. Özgül IgM ve IgA cinsi antikorların saptanması, enfeksiyona işaret eder ve uzun süren öksürük evresinde ayırıcı tanıda kullanılabilir. Pertussis toksin ve filamentöz hemaglutinine karşı IgA ve IgG antikorları doğal enfeksiyondan sonra da bulunmaktadır. Nazofaringeal salgılarda salgısal IgA, hastalığın 2-3. haftasından

itibaren görülmektedir. Bazı bebekler IgA türü antikor hemen geliştirmeyebilirler; tanıda IgM cinsi antikorlar saptanabilir. Aşılama ve geçirilen doğal enfeksiyondan sonra IgG yapımı uyarılır. İlk enfeksiyon boyunca IgM tipi antikorlar (PT ve FHA'ya karşı) paroksizmal dönemin başlangıcından 10 gün sonra saptanabilir ve 6-12 hafta boyunca devam edebilir. IgG'deki yükseliş geçirilmiş enfeksiyonu veya aşılamaı yansıtıırken *B.pertussis*'e spesifik IgA, son enfeksiyonu gösterir. IgA antikorları hastalık başlangıcından 11 gün sonra belirir ve 6-24 ay boyunca serumda saptanabilir (9, 15, 22, 25, 48).

Serolojik yöntemler daha çok epidemiyolojik araştırmalarda kullanılırken, belirlenmiş bir eşik değeri henüz bulunmamaktadır. Son iki yıl içinde aşılanmamış ergen ve erişkinlerde serumda PT ne karşı yüksek IgG ya da IgA bulunmasının boğmaca enfeksiyonunu desteklediği düşünölmektedir (11).

2.8. Tedavi

Boğmacanın tedavisi büyük oranda destekleyicidir. Çoğu hasta evde tedavi edilebilir. Altı aydan küçük bebekler ve ağır olgular hastaneye yatırılmalıdır. Yeterli beslenme ve hidrasyonun sağlanması gereklidir. Buharın yararı gösterilememiştir. Nöbeti başlatan uyaranlardan kaçınmalıdır. Yatan hastalara oksijen ve aspirasyon yardımcı olur. Çok ağır olgularda solunum desteği gerekebilir (11).

B. pertussis makrolid antibiyotiklere duyarlıdır. Eritromisin, klaritromisin ya da azitromisin, altı aydan büyüklerde kataral dönemde ya da paroksizmal dönemin başlarında kullanılırsa klinik gidişi hafifletebilir, ancak hastayı bu dönemde yakalamak zordur. Paroksizmal öksürük döneminde tanı alan erişkinlerde 2 g/gün, çocuklarda 40-50 mg/kg/ gün eritromisinin özellikle estolat esteri günde dört doza bölünerek 14 gün süreyle kullanılmalıdır. Bu tedavi organizmayı üst solunum yollarından temizler ve bulaştırıcılığı azaltır. Azitromisin (erişkinde 500 mg/gün ilk gün sonra 250 mg/gün, çocuklarda 10 mg/kg ilk gün sonra 5 mg/kg) ve klaritromisin (erişkinde 1 gr/gün, çocukta 15 mg/kg) ile tedavi; günlük dozlarının az (1-2 kez) ve tedavi süresinin daha kısa (5-7 gün) olması nedeniyle seçilebilir (8). Bir aydan küçük bebeklerde eritromisin ile hipertrofik pilor darlığı arasında ilişki gösterildiği için tedavide azitromisin önerilmektedir (8, 31). İki aydan büyük olup makrolid alamayan çocuklarda trimetoprim (8 mg/kg) -sülfametoksazol (40 mg/kg) kullanılabilir (Çizelge 2.6).

Tedavide bronkodilatörlerin yararlı etkisi gösterilememiştir. Öksürük baskılayıcılar ve antihistaminikler sekresyonun atılmasını zorlaştırdıkları için zararlıdır. Çok ağır hasta bebeklerde kortikosteroidler kullanılabilir (1, 20, 32).

Serum immun globülinler ve hiper immun anti-pertussis globulinin değeri yoktur. Son yıllarda yüksek dozlar ile deneysel çalışmalar yapılmaktadır (20, 32).

Çizelge 2.6. Boğmaca hastalığında antibiyotik tedavisi (4)

Antibiyotik	Doz		Veriliş yolu
Eritromisin	Çocuklarda	40-50 mg/kg/gün (dört eşit doz), 14 gün	Oral
	Erişkinlerde	1-2 g/gün (dört eşit doz), 14 gün	Oral
TMP-SXT	Çocuklarda	8-40 mg/kg/gün (iki eşit doz), 14 gün	Oral
	Erişkinlerde	320-1600 mg/kg/gün (iki eşit doz), 14 gün	Oral
Azitromisin	Çocuk ve Erişkinlerde	10-12 mg/kg/gün (tek doz), 5-7 gün	Oral

2.9. Korunma

Aşılama ile birlikte çok sayıda hastalık sorun olmaktan çıkmış, ancak uzun yıllardan beri kullanılan etkili aşılarla rağmen boğmaca henüz kontrol altına alınamamıştır. Aşılama oranlarının yüksek olduğu ülkelerde bile boğmaca önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaya devam etmektedir. Dünya genelinde her yıl 300.000 kişi boğmaca nedeniyle yaşamını kaybetmektedir. (10, 11, 33, 40).

Korunma amaçlı hastalığın görüldüğü yakın çevredeki yedi yaşından küçük aşısız ya da eksik aşıların aşıları tamamlanmaktadır. Bulaşmadan en az altı ay önce üç doz DBT almış olanlara 4. doz verilir. Bulaşmadan en az üç yıl önce dört doz DBT almış olanlardan altı yaşını geçmemiş olanlara 5. doz DBT ya da DTaP verilir, 11-18 yaş arası temaslılara ise Tdap aşısı önerilmektedir (3).

Ülkemizde boğmaca aşısı 1937 yılında DB, 1968 yılında DBT, 2008 yılından itibaren de DaBT olarak uygulanmaya başlamıştır. Türkiye’de 1980 yılından 2008 yılına kadar DBT aşısı 2, 3, 4 ve 18. aylarda yapılmıştır. DaBT, aşı programına 2006 yılında eklenen Hib ve 2008 yılında eklenen IPV aşılması göz önüne alınarak DaBT-IPV-Hib kombine aşısı olarak temin edilip uygulanmaktadır. Bunun yanında 2008 yılında primer aşı şeması da 2, 3, 4 ve 18. aylardan 2, 4, 6 ve 18- 24. (rapel) aylara değiştirilmiştir. Türkiye’de ikinci rapel dozun okul döneminde (ilköğretim 1 ve 8) dT şeklinde yapılmasıyla çocuklar 4 doz boğmaca aşısı olmaktadır (18) (Çizelge 2.7).

Çizelge 2.7. Çocukluk çağı ulusal aşı takvimi, 2008 (18)

	DaBT-İPV-Hib	dT
2. ay	I	
4. ay	II	
6. ay	III	
18-24. ay	IV(R)	
İÖ 1. sınıf		I(R)
İÖ 8. sınıf		II(R)

DaBT-İPV-Hib; difteri, aselüler boğmaca, tetanos, inaktif polyo virüs, Haemophilus influenzae tip b aşılarını içeren beşli karma aşı.

İÖ; ilköğretim okulu.

R; rapel dozu.

dT; erişkin tip difterili tetanos aşısı.

2. 10. Bağışıklama

Boğmacaya karşı çocukların evrensel olarak bağışıklanması bebeklikte başlar (13). Boğmaca aşılarının tam hücre aşısı ve aselüler boğmaca aşısı olmak üzere iki tipi mevcuttur.

- Tan hücre aşıları öldürülmüş *B.pertussis* içerir.
- Aselüler boğmaca aşıları saflaştırılmış *B.pertussis* antijenlerinden oluşmaktadır. Aşıların çoğunluğu içerisinde pertussis toxin ve filamentos hemaglutinin içerirken bu antijenlerin yanı sıra pertaktin, fimbria2 ve fimbria3 antijenlerininide içerebilir (55).

2.10.1 Tam Hücreli Boğmaca Aşısı:

İlk kez 1933 yılında Adsen ve arkadaşları tarafından kültür süpernatantlarının fenolize salin ile muamelesi sonucu geliştirilen tam hücreli ölü aşı, 1930'lu yıllarda hem hastalığı önlemek, hem de tedavi amacıyla kullanılmıştır.

Tam hücre aşısının hazırlanışı; kültürde üretilen bakteri buradan toplanmakta, konsantre edilmekte ve salin solüsyonunda süspansiyon haline getirilmektedir. Konsantre edilen bakteri öldürülüp ısı ve/veya kimyasal madde ile kısmen detoksifiye edilir. Sonra difteri ve tetanoz toksoidleri ile kombine edilip (DBT aşısı), bir alüminyum adjuvanına absorbe edilerek, kullanıma sunulur.

Dünya üzerinde çok sayıda farklı bağışıklama yöntemi kullanılmaktadır. Bütün yöntemlerde ilk yaş içerisinde 3 doz primer aşılama ve 15-24 ay arasında 1. doz, 4-6 yaş arasında da 2. olmak üzere 2 rapel doz yer alır.

DBT aşısı bağışıklamada son derece etkilidir. Fakat aşıda çok sayıda toksik madde bulunduğundan, aşıya bağlı reaksiyonlar oldukça sıktır. DBT aşısının yan etkilerinin fazla olması nedeni ile 1970'li yıllarda selüler boğmaca aşısı üretilmiş ve böylece birçok gelişmiş ülkede de DBT aşısı kullanımdan kaldırılmıştır (23, 38).

2.10.2. Aselüler Boğmaca Aşısı:

Tam hücreli boğmaca aşısı bütün dünyada boğmaca insidansını büyük ölçüde azaltmıştır. Ancak aşının yan etkileri ve 1974 - 1975 yılında iki bebeğin hayatının yitirmesiyle 1975 yılında Japonya Sağlık Bakanlığı boğmaca aşısının ilk dozunu iki yaşına yükseltmiştir. Fakat bu durumda yeniden epideminin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu epidemi de 1981 yılında yan etkisi daha az olan, aselüler boğmaca aşısını difteri ve tetanos aşılı ile kombine formda (DaBT) geliştirilmesine neden olmuştur ve kısa sürede Avrupa ve Amerika'da da uygulanmaya girmiştir (39).

Günümüzde izole edilen çok sayıdaki *B.pertussis* antijeninden; PT (pertussis toksin), FHA (filamentöz hemagglutinin), 69 kDa OMP (pertaktin) ve fimbrial aglutinojenler immünolojik cevapta etkili bulunarak aşı kombinasyonları içerisinde yer almıştır. Bununla ilgili olarak Japonya'da ilk geliştirilen aselüler aşılardan Biken (B) tipi (JNIIH-6) ve Takeda (T) tipi olarak iki gruba ayrılır. Biken tipi aşıda eşit miktarlarda formaldehid ile işlenmiş PT ve FHA (23.4 µg protein/doz formaldehid ile işlenmiş PT ve FHA) veya sadece PT bulunur. Takeda tipi aşı ise daha fazla FHA ve daha az PT, 69 kDa OMP ve fimbrial aglutinojenler içerir. Bu iki aşıdan başka Kitasato gibi başka aşılarda üretilmiş, ancak Japonya dışında kullanılmamıştır (38).

Günümüzde kullanılan farklı aselüler boğmaca aşılı dört grup antijeni değişik kombinasyonlarda içermektedir. Yapılan çalışmalarda tüm aselüler aşılı tam hücreli aşıya göre daha az yan etkiye neden olduğu, antijenlere karşı antikor cevapları da en az tam hücreli aşıdaki kadar olduğu görülmüştür (38).

Rutin aşılama programı kapsamında aşılama engelleyici durum olmadıkça, okula başlayana kadar toplam beş doz boğmaca aşısı yapılması önerilmektedir: İlk doz iki aylıkken yapılır ve iki aylık aralarla iki ek doz daha yapılır. Dördüncü dozun 15. ile 18. aylar arasında yapılması önerilir. Beşinci doz 4-6 yaşında yapılır (38, 52).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın belirlediği rutin immünizasyon şemasında beşli kombine aşı şeklinde (DaBT-Hib-IPV), 2, 4 ve 6. aylarda primer aşılama yapılır, 16-24.

aylarda ilk rapel uygulanır, ancak difteri ve tetanos aşılarının son rapeli çocuklara ulaşma gücü nedeniyle ilköğretim 1. sınıfta, yani çocuk altı yaşını doldurduktan sonra yapıldığı için, ikinci boğmaca rapeli uygulanmaz. (38).

Ergen ve genç erişkin yaş grubunda bağışıklığın yıllar içinde azalması nedeniyle enfeksiyon hızı giderek artmaktadır. Bu nedenle son yıllarda ergen ve erişkinlere de ek doz aşı yapılması gündeme gelmiştir (32, 52) (Çizelge 2.8).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2005 yılında tetanos toksoid, azaltılmış difteri toksoid ve aselüler boğmaca aşısı içeren (Tdap) tek dozluk bir aşının uygulanabileceği çalışmalarla belirlenince, bu aşının 11-64 yaş arasında kullanım izni alınmıştır. Aynı yıl ABD'de Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP) 19-64 yaş arasındaki yetişkinlere son 10 yıl içerisinde dT aşısı yapılmış ise boğmaca rapel dozu olarak ve 12 aylıktan küçük bebeklerle teması olanlarda boğmaca bulaşını engellemek için tek doz Tdap uygulanmasını önermiştir. dT ve Tdap aşıları arasında en az beş sene olması lokal ve sistemik reaksiyonları azaltmaktadır. 11-18 yaş arası genç erişkinlere rutin programlarda önerilen DBT/DaBT aşı dozlarını tamamlamışlarsa ve dT aşısı yapılmamışsa tetanos, difteri ve boğmacaya karşı rapel olarak DT yerine Tdap yapılması gerektiğini, Tdap aşısı için 11-12 yaş tercih edilmesi gerektiğini ve 11-18 yaş arası genç erişkinler önerilen DBT/DaBT aşı programını bitirmişlerse ve dT yapılmışlarsa boğmacaya karşı korumak için tek doz Tdap yapılmaları gerektiğini belirtmişlerdir.

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) hamile genç erişkinler için de, diğer genç erişkinlere geçerli olan uygulamaları önermektedir. Tdap veya dT aşıları 2. veya 3. trimesterde (36 haftadan önce) yapılması tercih edilir. Hamile bir kadını inaktif bakteriyel aşılarla veya toksoidlerle veya inaktif virüs aşıları ile aşılama riskine yönelik kanıt bulunmamaktadır. FDA tarafından hem Tdap hem de dT aşılarının hamilelik kategorisi C olarak belirlenmiştir. Ayrıca 11-18 yaş arası genç erişkinlere daha önce yapılmadıysa bebeğe boğmaca bulaşını engellemek amacıyla da erken doğum sonrası dönemde Tdap yapılması düşünülmelidirler. Genç erişkin annenin boğmacaya karşı korunması aşılardan 1-2 hafta sonra başlayabilir. Tdap aşısı üç yaşından küçük çocuklar için etkin değildir. (33, 34, 38, 40, 53)

Çizelge 2.8. Dünyanın çeşitli ülkelerinden boğmaca aşısı uygulamaları (43)

Ülke	Primer Aşılama	Rapel Aşılama	Ergen Aşılama Önerisi
EPI programı*	6, 10 ve 14 hafta DBT	18 ay-4 yaş arası DBT	
Kanada	2, 4, 6 ay: DTaB-IPV Hib	18 ay: DTaB-IPV-Hib 4-6 yaş: DTaB-IPV	14-16 yaş: dTap
ABD	2, 4, 6 ay: DTaB	15-18 ay: DTaB ya da DTaB-Hib 4-6 yaş: DTaB	11 yaş: dTap
Meksika	2, 4, 6 ay: DBT-Hib-HB	2 ve 4 yaş: DBT	
AVRUPA			
Avusturya	3, 5, 7 ay: DTaB-IPV HB-Hib	16 ay: DTaB-IPV-Hib- HB 7 yaş: dT-IPV	13-16 yaş: dTap
Belçika	2, 3, 4 ay: DTaB-Hib- IPV-HB	13-18 ay: DTaB-Hib- IPV-HB	14-16 yaş: dTap
Çekoslovakya	9 hafta, 3 ve 4 ay: DBT/Hib	18-20 ay ve 5 yaş: DBT	
Danimarka	3, 5, 12 ay: DTaB-Hib- IPV	5 yaş: DTaB-IPV	
Finlandiya	3, 5, 12 ay: DTaB-HB- IPV	6 yaş: DTaB-IPV	14-15 yaş: dTap
Fransa	2, 3, 4 ay: DTaB-IPV Hib ya da DTaB-IPV Hib- HB	16-18 ay: DTaB-IPV-Hib ya da DTaB-IPV-Hib-HB	11-13 yaş: dTap –IPV
Almanya	2, 3, 4 ay: DTaB-IPV Hib- HB	11-14 ay: DTaB-IPV- Hib-HB 5-6 yaş: DTaB	9-17 yaş: dTap
Yunanistan	2, 4, 6 ay: DTaB-IPV Hib-HB	18 ay ve 4-6 yaş: DTaB	
Macaristan	3, 4, 5 ay: DBT	3 yaş ve 6 yaş: DBT	
İzlanda	3, 5, 12 ay: DTaB-IPV- Hib	4-5 yaş: DTaB-IPV	
İtalya	3, 5, 11 ay: DTaB-IPV- Hib-HB	5-6 yaş: DTaB	11-12 yaş ya da 14-15 yaş: dTap
Lüksemburg	2 ve 3 ay: DTaB-IPV- Hib-HB 4.ay: DTaB-IPV-Hib	11-12 ay: DTaB-IPV- Hib- HB ve 5 yaş: DTaB	12-15 yaş: dTap
Hollanda	2, 4, 6 ay: DTaB-IPV-Hib	11 ay: DTaB-IPV-Hib 4 yaş: DTaB-IPV	
İsrail	2, 4, 6 ay: DTaB-IPV-Hib	12 ay: DTaB-IPV-Hib 7 yaş: DTaB-IPV	

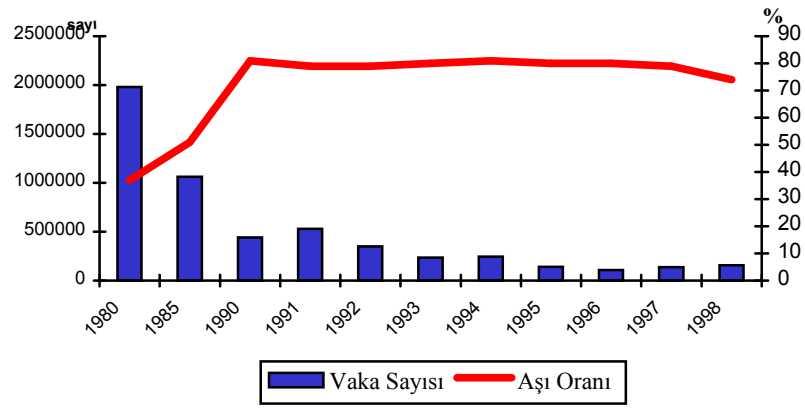
Çizelge 2.8. devam Dünyanın çeşitli ülkelerinden boğmaca aşı uygulamaları (43)

Ülke	Primer Aşılama	Rapel Aşılama	Ergen Aşılama Önerisi
Norveç	3, 5, 11-12 ay: DTaB-IPV-Hib	6-8 yaş: DTaB-IPV	
Norveç	3, 5, 11-12 ay: DTaB-IPV-Hib	6- 8 yaş: DTaB-IPV	
Polonya	2, 3-4, 5 ay: DBT	16-18 ay: DBT 6 yaş: DTaB	
Portekiz	2, 4, 6 ay: DTaB-IPV-Hib-HB	18 ay: DTaB-Hib 5-6 yaş: DTaB-IPV	
Rusya	3, 4.5, 6 ay: DTaB ya da DTaB-IPV	18 ay: DTaB ya da DTaB-IPV	
Slovakya	2, 4, 10 ay: DBT-IPV-Hib	24 ay: DBT ve 5 yaş: DBT	
İspanya	2, 4, 6 ay: DTaB-IPV-Hib-HB	15-18 ay: DTaB-IPV-Hib-HB	13 yaş ve 10 yıl ara ile dTap
İsveç	3, 4, 12 ay: DBT-IPV-Hib		10 yaş: dTap
İsviçre	2, 4, 6 ay: DTaBIPV-Hib-HB	15-24 ay: DTaB-IPV-Hib-HB 4-7 yaş: DTaB-IPV	
İngiltere	2, 3, 4 ay: DTaB-IPV-Hib	3-5 yaş: DTaB-IPV	
İrlanda	2, 4, 6 ay: DTaB-IPV-Hib	4-5 yaş: DTaB-IPV	
Türkiye	2, 4, 6 ay: DTaB-IPV-Hib	18. ay: DTaB-IPV-Hib	
ORTA VE GÜNEY AMERİKA			
Arjantin	2, 4, 6 ay: DBT-Hib	18 ay: DBT-Hib 6 yaş: DBT	
Brezilya	2, 4, 6 ay: DBT-Hib	15 ay ve 4-6 yaş: DBT	
El Salvador	2, 3, 6 ay: DBT-hib-HB	15 ay ve 4 yaş: DBT	
Peru	2, 4 ay: DBT-Hib-HB ve 3. ay: DBT		
Uruguay	2, 4, 6 ay: DBT-Hib-HB	12 ay: DBT-Hib-HB 5 yaş: DBT	

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

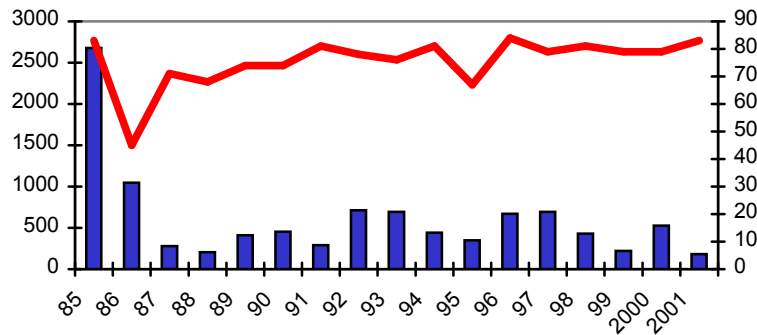
DBT: Tam hücreli difteri, tetanos, boğmaca aşısı**IPV:** İnaktif poliovirus aşısı**DTaB:** Aselüler difteri, tetanos, boğmaca aşısı**Hib:** *H.influenza* Tip B aşısı**dTap:** Erişkin tip difteri, aselüler boğmaca, tetanos aşısı**HB:** Hepatit B aşısı

CDC raporlarına göre Aşılama öncesi dönemlerle karşılaştırıldığında; tam hücre aşısı ile yaygın aşılama programlarının uygulanmaya başlanmasından bu yana tüm dünyada boğmaca vaka sayılarında ve ölüm oranlarında önemli düşüşler izlenmiştir. 1980'lerden sonra boğmacanın yeniden bir artış eğilimi gösterdiği gözlenmektedir (Şekil 2.7). Araştırmacılar aşılanmanın koruyuculuğunun zaman içerisinde azaldığını, yaygın immünizasyonun toplumda doğal yoldan kazanılmış bağışıklığı engellediğini ve dolayısıyla özellikle aşı oranı yüksek toplumlarda erişkin popülasyondaki duyarlılığın giderek arttığını ileri sürmektedirler.



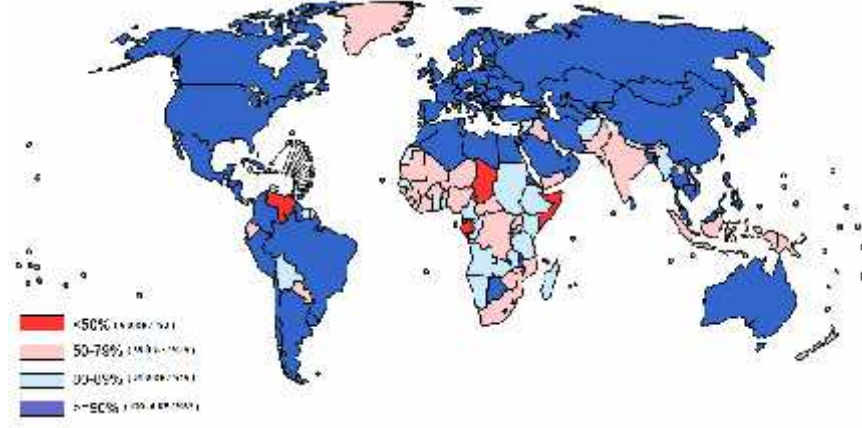
Şekil 2.7. Dünyada boğmaca vaka sayıları ve DBT3 aşı oranları (4)

Sağlık Bakanlığı tarafından ülkemizde 1985 yılında başlatılan Ulusal Aşı Kampanyasını takiben morbidite ve mortalite oranlarında fark edilen oranlarda azalma gözlemlendiği anlaşılmaktadır (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Türkiye'de DBT3 aşı oranları ve bildirilen vaka sayıları

2008 yılı itibariyle dünya nüfusunun yaklaşık %62'si boğmaca aşısı ile %90 oranının üzerinde aşılanmaktadır (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. 2008 de tüm dünyadaki DTB3 aşılanma oranları (56)

Aşı ile %80-90 seviyesinde koruyuculuk elde edilse bile bu koruyuculuk 3-5 yıldan sonra giderek azalır ve 12 yıldan sonra çok düşük düzeylere iner (12, 36).

2.10.3. Aşının Yan Etkileri

Son 10- 15 yıldır en fazla dikkat çeken sorunlardan biride boğmaca aşısının büyük problemlere yol açıp açmayacağıdır. Hem bu nedenden ötürü hem de daha kapsamlı aşılar üretebilmek için son yıllarda büyük çalışmalar yapılmakta. Tam hücre aşısına oranla asellüler aşının yan etkileri daha azdır. Yan etkiler yerel ve sistemik olarak ikiye ayrılır. Yerel yan etkiler aşı yerinde kızarıklık, şişme, ağrıdır. Hafif sistemik yan etkiler 38 °C üzerinde ateş, halsizlik, uyku hali, huzursuzluk, iştahsızlık, kusma, ağlama olup aşıdan 4-6 saat sonra ortaya çıkar, analjezik ve antibiyotiklere yanıt verir ve sekel bırakmadan iyileşir. Bu belirtiler oluşsa bile aşılanma sürdürülür. Bu gibi yan etkilerin sıklığı yaş ilerledikçe artar (31,54). Ağır sistemik yan etkiler ise aşıdan sonraki üç gün içinde görülen konvülsiyon, aşıdan sonraki 48 saat içinde 3 saatten uzun süren ağlama, kollaps ve şok benzeri durum, 40,5 °C üzerinde ateştir. Konvulziyon ile birlikte ateş 1750 dozda bir görülür. Aşıdan sonraki ilk 48 saatte ısrarlı, ağır, durdurulamayan, üç saatten uzun ağlama nöbetleri 100 dozda bir görülebilir. Bu ağır sistemik yan etkiler görüldüğünde sonraki dozları DaBT ile sürdürmek uygun olabilir. En ağır sistemik yan etkiler anafilaktik reaksiyon ve 7 gün içinde gelişen ensefalopatidir. Anafeksi %0,02

oranında olup ölümlerle sonlanma çok seyrekler. Kalıcı nörolojik bozukluğu olan hastalar, serebral palsililer ise aşılmalıdır. Önceden ateşli ya da ateşsiz konvülsiyon geçirmiş, ya da ailede ateşli konvülsiyon öyküsü olanlara DaBT yapılması önerilir (18,31). Yaşamın ilk altı ayı hem aşılanmanın yapıldığı hem de infantil spazm ya da ani bebek ölümlerinin sık görüldüğü aylardır ve aşıya yüklenen yan etkilerin çoğu başka nedenlerle gelişmektedir (2, 10, 42) (Çizelge 2.10).

Aşının yapılmayacağı durumlar: Aşıdan sonra anaflaksi, yedi gün içinde ortaya çıkan ensefalopati, 24 saatte düzelmeyen bir kaç saatten uzun süren jeneralize ya da fokal konvülsiyonlar ve bilinç değişiklikleri olmuşsa bu çocuklara boğmaca aşısı yapılmaz. Aşılama DT karması ile sürdürülür. Nörolojik bulgular ve gelişme geriliği ile giden progresif nörolojik hastalıklarda aşı önerilmez. Stabil nörolojik hastalar, serebral palsy'liler ise aşılmalıdır. Önceden ateşli ya da ateşsiz konvülsiyon öyküsü olanlara da boğmaca aşısı yapılmaz. Konvülsiyon kontrol altına alınanlarda aşılamaya yeniden başlanır. Ailede konvülsiyon öyküsü aşı için bir sakınca oluşturmaz (10,13,18,31,38).

Çizelge 2.9. Boğmaca aşısının yan etkileri ve görülme sıklıkları (4).

Yan etki	Görülme sıklığı
Aşı yerinde lokal reaksiyonlar(kızarıklık, şişme, ağrı)	1/2-1/3
38°C'yi geçen (rektal) ateş	½
Sistemik belirtiler (baygınlık, bulantı, kusma)	1/5
3 saatten fazla süren çığlık tarzında durdurulamayan ağlama	1.000-60.000 /1.000.000
Konvülsiyon (nöbet geçirme)	570/1.000.000
Hipotonik hiporesponsif atak	570/1.000.000

2.10.4. Korunma Amaçlı Stratejiler

Boğmaca mortalite ve morbiditesi bebekler arasında oldukça yüksek olduğu için yetişkinlerin hastalığı bebeklere bulaştırma ihtimalide oldukça önemlidir. Bu nedenle Global Pertussis Initiative (GPI) toplantısı 2005 yılında düzenlenmiş ve boğmaca enfeksiyonundan korunmada aşağıdaki stratejiler belirlenmiştir (44).

1. Aşı takvimlerinin yeniden düzenlenerek güçlendirilmesi
2. Okul çocuklarına(4-6 yas) rapel aşı uygulaması

3. Ergenlere rapel aşı uygulaması
4. Erişkinlerin aşılınması
5. Bir kısım sağlık personelinin aşılınması
6. Doğum sonrası annelerin aşılınması ya da ailelerin aşılınması
7. Çocuk bakımı ile uğraşan kişilerin aşılınması

Ergen dönemde rapel doz yapılması, birçok Avrupa ülkesinin mevcut aşı takvimine eklenmiştir (Çizelge 2.9). 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 2 strateji belirlenmiştir. Bu stratejiler, annelerin prenatal 3. trimesterde dTap şeklinde aşılınması ya da annenin, aile üyelerinin ve bebekle temas edecek kişilerin doğum sonrası ilk bir ayda aşılınması şeklindedir. Prenatal aşılama ile plasenta aracılığı ile antikorların transferi gerçekleşebilir. Prenatal aşılama ile bebeğe antikor geçtiği gösterilmiştir. Gebelik döneminde aşının güvenilirliği hakkında sorular olmakla birlikte, ACIP hamileliğin dTap için kontendikasyon olmadığını bildirmiştir (45).

Ergen ve erişkinlerde, boğmacaya bağlı morbiditenin ve toplumsal maliyetin artışı bildirilmektedir. Özellikle bu kişiler, sağlık çalışanı ise hastalara bulaşarak ciddi sağlık ve ekonomik sorunlara yol açacaktır (46). Maliyet hesaplarının yetersizliği, hafif geçirilen boğmaca vakaları, aşının toplumsal bağışıklama etkinliğinin ve uzun dönem koruyuculuğunun bilinmemesi, aşının ergen ve erişkinlere rutin uygulanışını kısıtlamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

3.1.1. Elisa Cihazı

TekTIME marka MikroELISA Otoanaliz kullanıldı.

3.1.2. NovaLisa *B.pertussis* IgG Test Kiti

Ticari olarak hazırlanmış (Novatec immundiagnostica GmbH, Dietzenbach/Germany). *B. pertussis* IgG antikorlarını tespit etmek için kullanılan, sensitivitesi % 97.4, spesifitesi % 94 olarak belirtilen test kitleri kullanıldı.

3.1.3. Reaktifler

1. *B. pertussis* ile kaplanmış kuyucuklar
2. IgG örnek seyreltici
3. Stop solüsyonu
4. Yıkama solüsyonu
5. *B. pertussis* anti- IgG konjugatı
6. TBM substrat solüsyonu
7. *B. pertussis* IgG pozitif kontrol
8. *B. pertussis* IgG cut-off kontrol
9. *B. pertussis* IgG negatif kontrol

3.1.4. Materyal ve Gerekli Ekipman

1. ELISA mikrokuyucuklu pleyt okuyucu
2. 37°C' de inkübatör
3. Durulama kuyucukları için manüel ya da otomatik ekipman
4. 10 ila 1000 µl arasında hacme sahip pipetler
5. Vorteks tüp karıştırıcı
6. Deiyonize ya da distile edilmiş su
7. Tek kullanımlık tüpler
8. Zamanlayıcı

3.2. Yöntemler

3.2.1. Araştırma Grubunun Oluşturulması

Ocak 2009-2010 tarihleri arasında, genç erişkin kişilerde *B. pertussis* IgG antikor düzeyini belirlemek amacı ile serumları toplanan, yaşları 13 ile 30 arasında değişen boğmaca hastalığı ya da şüphesi olmayan 460 gönüllü bireyde *B. pertussis* antijenlerine karşı antikor düzeyleri ELISA yöntemi ile analiz edildi.

Çalışma grubu 13-18 yaş ve 19-30 yaş olmak üzere iki grupta değerlendirildi.

Bu çalışmada 13-18 yaş grubu bireylere ait örnekler Mersin Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi çocuk polikliniğine ve Mersin Üniversitesi (MEÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi hasta polikliniklerine başvuran gönüllü hastalardan ve 19-30 yaş grubu bireylere ait örnekler ise MEÜ Tıp Fakültesi Kan Merkezine başvuran gönüllülerden elde edildi.

Katılımcıların ebeveynlerinden yazılı onayları alındı. Ayrıca araştırmanın yapılabilmesi için MEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Etik kurulundan 06/10/2010 tarihi ve 2010/39 sayılı kurul kararı ile izin alındı.

3.2.2. ELISA Testi ile *B. pertussis* IgG Antikorlarının Belirlenmesi

Çalışmaya dahil edilen kişilerden, EDTA'lı tüplere aseptik yöntemlerle alınan 5 ml venöz kan örnekleri, santrifüj edilip serumları ayrıldıktan sonra test çalışılana kadar -20°C de saklandı. *B. pertussis*'e karşı oluşan IgG antikorlarının (PT+FHA+LPS karşı antikorlar) serumlardan tespiti, MEÜ Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında, *B. pertussis* antijeni kaplı plaklar içeren, invitro diagnostik amaçlı kullanım için onaylı (CC) *B. pertussis* IgG ELISA (Novatec immundiagnostica GmbH, Dietzenbach/Germany) ticari ürünü kullanılarak, TekTIME marka MikroELISA Otoanalizör cihazında, ELISA yöntemi ile gerçekleştirildi. Kullanılan ticari kitin içeriğinde *B. pertussis* toksini ve diğer Bordetella antijenleri bulunduğundan sonuçlar hem pertussis toksin (PT) hem de total Bordetella antikorlarını göstermektedir.

Testin tanısal özgüllüğü üretici tarafından %94, tanısal duyarlılığı %97,4 olarak bildirilmiştir.

3.2.2.1. Test Prensipleri

ELISA tekniği *B. pertussis*'e karşı IgG sınıfı antikorların immünoenzimatik niteliğinin belirlenmesinde kullanıldı.

Mikrotitrasyon kuyucukları önceden *B. pertussis* antijenleri ile kaplanmıştır. Test edilen serum örneklerinde *B. pertussis* IgG antikorları varsa bunlar kuyucuklardaki antijenlere bağlanır. Kuyucukların bağlanmamış materyal komponentlerinden arındırılmak amacı ile yıkanmasından sonra peroksidaz ile işaretlenmiş anti-insan IgG konjugatı eklenir. Bu konjugat, yakalanmış *B. pertussis* IgG antikorlarına bağlanır. Konjugatın bağlanması ile oluşan immüno kompleks, tetrametilbenzidin (TMB) substratının eklenmesi ile mavi renkli bir reaksiyon ürünü vererek görünür hale gelir. Bu ürünün yoğunluğu, örnekteki *B. pertussis* IgG antikor miktarı ile doğru orantılıdır. Reaksiyonu durdurmak için kullanılan sülfirik asit, sarı renk oluşumuna neden olur. 450 nm'deki absorbans değerleri ELISA okuyucusunda okunur.

Test içi uygulamalar, ürünün kullanım kılavuzundaki test prosedürüne uygun olarak Çizelge 3.1'de gösterildiği gibi gerçeleştirildi.

3.2.2.2. Çalışma Metodu

İlk adım olarak test kitinin içinde bulunan sonuç kağıdına tüm örnekler kontroller için dağılım ve isimlendirme planı hazırlandı.

Bir kuyucuk (A1) substrat için, bir kuyucuk (B1) negatif kontrol için, iki kuyucuk cut-off kontrol için boş bırakıldı ve bir kuyucukta pozitif kontrol için ayrıldıktan sonra serum örnekleri yerleştirildi. Tüm test adımları kit içerisinde verilen kullanma klavuzuna uygun olarak gerçeleştirildi (Çizelge 3.1).

Her bir örnek için ayrı temiz bir dispensör ucu kullanıldı. İnkübatör $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'ye ayarlandı.

Çizelge 3.1. Ürün klavuzuna uygun olarak testin uygulama basamakları.

Örneklerin hazırlanması:
1. Tüm örnekler kullanım öncesi oda ısısına getirildi.
2. Deneyden önce tüm örnekler IgG örnek dilüsyonu ile 1:100 oranında dilüe edildi.
Test basamakları:
1. Standartlar, kontroller için duplike ve substrat için tek olacak şekilde yeterli miktarda kuyucuk tahsis edildi.
2. Dilüe edilmiş (1:100) hasta serum örneklerinden, kullanıma hazır standartlar ve kontrollerden sırasıyla kuyucuklara 100 µl koyuldu. Substrat için A1 kuyusu bırakıldı.
3. Kuyular folyo ile kapatıldı.
4. Plaklar 37 ± 1 °C'de 1 saat \pm 5 dakika inkübe edildi.
5. Kuyucuklar boşaltıldı ve 300 µL dilüe yıkama solüsyonu eklendi. Bu yıkama prosedürü toplam üç kez tekrar edildi. Yıkama solüsyonu artıkları, plak yumuşak bir zemine nazikçe vurularak giderildi.
6. Kuyucuklara 100 µL kullanıma hazır <i>B.pertussis</i> IgG konjugatı eklendi. Substrat için bir kuyucuk boş bırakıldı.
7. Plaklar oda sıcaklığında, doğrudan güneş ışığına maruz bırakılmadan 30 dakika inkübe edildi.
8. Kuyucuklar boşaltıldı ve 300 µL dilüe yıkama solüsyonu eklendi. Bu yıkama prosedürü toplam üç kez tekrar edildi. Yıkama solüsyonu artıkları, plak yumuşak bir zemine nazikçe vurularak giderildi.
9. Bütün kuyucuklara 100 µL kullanıma hazır TMB substrat solüsyonu eklendi.
10. Plaklar oda sıcaklığında ve karanlıkta 15 dakika inkübe edildi.
11. Substrat reaksiyonunu sonlandırmak için substrat kuyucuğu da dahil kuyucuklara 100 µL kullanıma hazır stop solüsyonu eklendi.
12. Plakların altı iyice silinerek 450 nm dalga boyunda spektrofotometri cihazında absorpsiyon değeri ölçüldü.

3.2.3. Sonuçların Yorumlanması:

ELISA sonuçları absorbans değerleri olarak alınmış, cut-off 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.

3.2.5. Çalışma Sonuçlarının Değerlendirildiği İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 11.5.0 paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra, gruplar kategorik olduğu için karşılaştırmada Ki-kare testi kullanılmıştır. P değerleri 0,05'in altında, anlamlı olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmada 460 (13-18 yaş arası=186, 19-30 yaş arası=274) örnek değerlendirildi. Çalışma grubunun %29,13'ü (n:134) kadın, %70,86'sı (n:326) erkekti (Çizelge 4.1). 13-18 yaş grubunun %49,46'sı kadın (n:92), %50,53'ü (n:94) erkekti. 19-30 yaş grubunun ise %15,32'si (n:42) kadın, %84,67'si (n:232) erkekti.

Çizelge 4.1. Çalışma grubunun yaş ve cinsiyete göre dağılımları.

		n	Kadın			Erkek		
			n	%	Yaşları ortalaması	n	%	Yaşları ortalaması
Yaş grubu	13-18 yaş	186	92	49,46	14,75	94	50,53	14,81
	19-30 yaş	274	42	15,32	22,79	232	84,67	23,26
Toplam		460	134	29,13	18,77	326	70,86	20,74

Çizelge 4.2. Çalışma grubunun yaş değerleri

Grup	n	En düşük yaş	En yüksek yaş	Aritmetik ortalama	Standart sapma
13-18 yaş	186	13	18	14,87	1,624
19-30 yaş	274	19	30	23,46	2,800

Katılımcıların %81,08'inde (n=373) *B. pertussis* IgG pozitif, %18,91'inde (n=87) negatif, %0,43'ünde (n=2) sınırdaki değer tespit edildi. 13-18 yaşları arasındaki bireylerin %81,72'si (n:152) *B. pertussis* IgG pozitif, %18,27'si (n:34) *B. pertussis* IgG negatif olarak bulunurken, 19-30 yaş arasındaki bireylerin %80,65'i (n:221) *B. pertussis* IgG pozitif, %19,34'ü (n:53) *B. pertussis* IgG negatif olarak bulundu. Sonuçlar (negatif – pozitif) ile yaş grupları (genç – çocuk) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. *B. pertussis* IgG sonuçlarının yaşa göre dağılımı.

Sonuç	Grup				Toplam		P
	13-18 yaş arası		19-30 yaş arası		n	%	
	n	%	n	%			
Negatif	34	18	53	19	86	18,91	0,917
Pozitif	152	82	221	81	248	81,08	

13-18 yaş grubundaki kadınların %80,4'ü (n:74) *B. pertussis* IgG pozitif, %19,5'i (n:18) *B. pertussis* IgG negatif, erkeklerin %83'ü (n:78) *B. pertussis* IgG pozitif, %17'si (n:16) *B. pertussis* IgG negatif olduğu sonuçları elde edildi. 19-30 yaş grubundaki kadınların %73,8'i (n: 31) *B. pertussis* IgG pozitif, %26,2'si (n: 11) *B. pertussis* IgG negatif, bu gruptaki erkeklerin %81,9'u (n:190) *B. pertussis* IgG pozitif, %18,1'i (n:42) *B. pertussis* IgG negatif olduğu sonuçları elde edildi. Genç ve çocuk gruplarında, sonuçların negatif-pozitifliğiyle cinsiyetin kadın-erkek olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Şüpheli pozitif tespit edilen örnekler tekrar çalışıldığında yine şüpheli pozitif sonuç elde edildiğinden, hesaplamalarda negatif/pozitif olarak kodlanan iki kişi hesaplama dışı bırakılmıştır. (Çizelge 4.4.)

Çizelge 4.4. *B. pertussis* IgG sonuçlarının yaş ve cinsiyete göre değerlendirilmesi.

Grup	Sonuç	Cinsiyet				p
		Kadın		Erkek		
		n	%	n	%	
13-18 yaş	Negatif	18	19,5	16	17	0,796
	Pozitif	74	80,4	78	83	
19-30 yaş	Negatif	11	26,2	42	18,1	0,427
	Pozitif	31	73,8	190	81,9	
Toplam	Negatif	29	21,65	58	17,18	
	Pozitif	105	78,35	268	82,2	

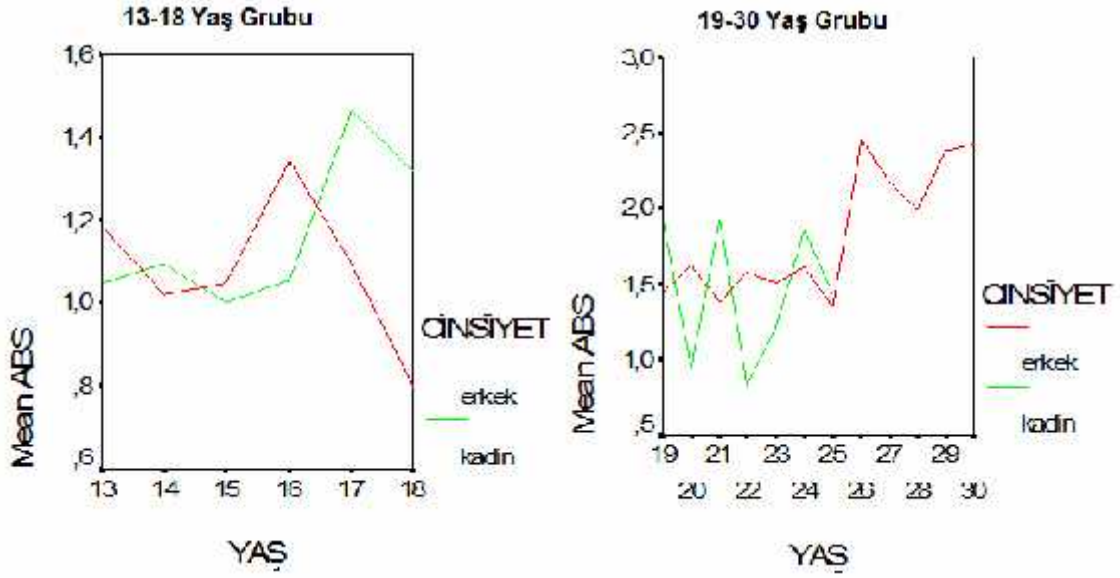
Erkek katılımcıların %82,20'sinde (n:268), kadın katılımcıların %78,35'inde (n:105) pozitif değer tespit edildi. Pozitif değer saptanan katılımcılar arasında, cinsiyet farkı yoktu (Çizelge 4.4). Çalışma grubunun %13,04'ünün (n:60) seropozitif absorbans değeri çok büyük olduğundan okunamadı. 13-18 yaş grubunun %3,22'sinde (n:6), 19-30

yaş grubunun %20,10'unda (n:55), tüm çalışma grubunun %13,26'sında (n:61) çok yüksek *B. pertussis* IgG absorbans değeri tespit edildi. Seropozitifliğin yaş ve cinsiyete göre dağılımı Çizelge 4.5. de verilmiştir. Hem erkeklerde hem de kadınlarda 27. yaştan sonra seronegatif değere rastlanmamıştır (Çizelge 4.5). Kadınlarda en yüksek seropozitiflik oranları 17, 19 ve 21 yaş gruplarında saptanırken erkeklerde bu oranlar 16, 27, 28, 29 ve 30 yaş gruplarında saptanmıştır. (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5. *B. pertussis* IgG sonuçlarının yaş ve cinsiyete göre değerlendirilmesi.

	Yaş	Cinsiyet	Sonuç			
			Negatif		Pozitif	
			n	%	n	%
13-15 Yaş Grubu	13	kadın	7	26,9	19	73,1
		erkek	2	8,0	23	92,0
	14	kadın	4	21,1	15	78,9
		erkek	6	33,3	12	66,7
	15	kadın	4	25,0	12	75,0
		erkek	3	14,3	18	85,7
16-18 Yaş Grubu	16	kadın	2	20,0	8	80,0
		erkek	0	0,0	13	100
	17	kadın	0	0,0	10	100
		erkek	4	30,8	9	69,2
	18	kadın	1	9,1	10	90,9
		erkek	1	25,0	3	75,0
19-21 Yaş Grubu	19	kadın	0	0,0	2	100
		erkek	7	38,9	11	61,1
	20	kadın	1	50,0	1	50,0
		erkek	3	37,5	5	62,5
	21	kadın	0	0,0	6	100
		erkek	2	5,7	33	94,3
22-24 Yaş Grubu	22	kadın	2	33,3	4	66,7
		erkek	4	12,9	27	87,1
	23	kadın	3	50,0	3	50,0
		erkek	9	29,0	22	71,0
	24	kadın	3	27,3	8	72,7
		erkek	5	14,3	30	85,7
25-27 Yaş Grubu	25	kadın	1	14,3	6	85,7
		erkek	11	28,9	27	71,1
	26	kadın	0	0,0	0	0,0
		erkek	1	33,3	2	66,7
	27	kadın	0	0,0	0	0,0
		erkek	0	0,0	2	100
28-30 Yaş Grubu	28	kadın	0	0,0	0	0,0
		erkek	0	0,0	5	100
	29	kadın	0	0,0	0	0,0
		erkek	0	0,0	8	100
	30	kadın	0	0,0	0	0,0
		erkek	0	0,0	18	100

B. pertussis IgG absorbans ortalamalarının yaş aralıklarına göre değişimi yıllar içinde dalgalanmalar göstermektedir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. 13-18 ve 19-30 yaş grubundaki bireylerin cinsiyet ve yaşlarına göre *B. pertussis* IgG absorbans grafiği

Her iki grupta da yaş ve cinsiyet baz alındığında pertussis seropozitifliği anlamlı bir değişiklik göstermemektedir (Şekil 4.1).

5. TARTIŞMA

Boğmaca özellikle çocukluk yaşlarında ağır seyreden, aşılammamış ya da aşılannması tamamlanmamış yeni doğan ve bebeklerde ölümcül olabilen akut, bulaşıcı bir solunum sistemi hastalığıdır (1). Boğmaca enfeksiyonu, bebeklik dönemi rutin aşılması ile birlikte büyük oranda azalmış, dünya genelinde boğmacaya bağlı mortalite ve morbiditede önemli düşüşler meydana gelmiştir. Ancak, son yıllarda aşılama oranlarının yüksek olduğu gelişmiş ülkelerde bile boğmaca insidansında belirgin bir artış olduğu hatta salgınlar görüldüğü bildirilmektedir (57).

Boğmaca enfeksiyonu nedeni ile hastaneye yatma gereksinimi 0-6 aylık çocuklarda %70, 6-11 aylık çocuklarda %45, 5 yaşın üstündeki çocuklarda ise %10'dan azdır. ABD'de boğmaca nedeniyle hastaneye yatan 6 aydan küçük hastaların %20'sinde pnömöni, %2.6'sında konvülziyon, %0.8'inde ansefalit bulunmuş ve %1'i ölmüştür (58). DSÖ, boğmaca enfeksiyonu nedeni ile 2002 yılında 294.000, 2004 yılında ise 236.844 ölüm meydana geldiğini bildirmiştir (9).

Dünya genelinde 1950'li yıllardan beri yapılmakta olan boğmaca aşılması ile 1990'lı yıllardan itibaren boğmaca insidansında önemli bir azalma olmuştur. Ancak, son yıllarda boğmaca vakalarında yeniden belirgin bir artış gözlenmiştir. Bu duruma özellikle adolesan ve erişkinlerde görülen boğmaca artışının neden olduğu bilinmektedir (23). Bebeklik döneminde yapılan boğmaca aşılması ile kazanılan koruyuculuk 5-12 yıl içinde zamanla azalır (59). Aşılama ile veya hastalık yolu ile elde edilen bağışıklık zamanla azalır. Bağışıklığın azalması ile kişilerin hastalık etkeni ile karşılaşması durumunda hastalık nüks edebilir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi 2004 verilerine göre boğmaca vaka sayıları 10-19 yaşları arasındaki bireylerde 19 kat ve 20 yaş üzeri bireylerde 16 kat artış göstermiştir (61).

Gelişmiş ülkelerde zamanda aşılama politikalarının revize edilmesi ile hastalığın epidemiyolojisi erişkin yaş grubuna doğru kayma göstermiştir. Bu değişimle erişkin bireyler çocuklar için hastalık etmenine karşı bir rezervuar görevi üstlenmekte ve bu nedenle de hastalığın erken tanısı daha fazla önem kazanmaktadır. Bu nedenle boğmacanın ayırıcı tanısında laboratuvar tanı teknikleri geliştirilmiştir. Boğmacanın kontrolünü arttırmak için özellikle sağlık çalışanlarının, çocuk bakıcılarının, annelerin yetişkinlerin ve bebeklerin aşı stratejilerinin geliştirilmesi gerekmektedir (60,61).

Yetişkin ve ergen kişilere boğmacaya karşı olan bağışıklıklarını güçlendirici aselüler boğmaca aşısının uygulanması ile *B.pertussis* insidansını düşürmek mümkündür (52). ABD'de 2005 yılında, tetanos toksoidi, azaltılmış difteri toksoidi ve aselüler boğmaca (Tdap) aşılıarı için ruhsat verilmiş ve hem yetişkinlerde hem de ergenlerde kullanılması önerilmiştir: bu aşılarından biri olan ADACEL aşısının (Sanofi Pasteur, Swiftwater, Pennsylvania), 11-64 yaş arası kişilerde kullanılması önerilirken diğer bir aşı olan BOOSTRIX aşısının (GlaxoSmithKline, Rixensart, Belçika) 10-18 yaş arası kişilerde kullanılması önerilmiştir. Fakat bu aşılarla tek bir rapel doz olarak lisan verilmiştir (62). Her iki aşının da gelecek yıllarda ülkemizde uygulanabileceği düşünülmektedir. ABD'de erken çocukluk dönemi boğmaca, difteri, tetanos aşılımaları tam olan 10-18 yaşındaki çocuklara, pekiştirici doz olarak dT yerine dTap yapılması, dT yapılmışsa, boğmaca olasılığının azaltılması amacıyla beş yıl sonra dTap karması uygulanması da önerilmektedir (73).

Artan aşılama oranlarına rağmen tüm dünya da olduğu gibi Türkiye'de de boğmaca halen tüm yaş gruplarını etkileyen bir enfeksiyon hastalığı olmaya devam etmektedir. Tekrarlayan epidemilerle, 2-5 yıl aralıklarla salgınlar yaparak morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır (1997, 2000 ve 2004 yıllarında) (6).

Tüm dünyada görülen boğmaca hastalığının dağılımı ve sıklığında ki değişikliğinin sebepleri arasında, yetersiz aşılama, uygulanan aşının etkinliğinin yetersizliği, boğmaca immünitesinin uzun süreli olmayışı, toplumda dolaşan mikroorganizma miktarı, etkenin yapısal proteinlerindeki genetik değişiklikler ve ilerleyen teknolojiye paralel laboratuvar tekniklerindeki gelişmeler gösterilebilir (16,58,63). Erzurum'da 172 gönüllü kişide elde edilen serum örneklerinin ELISA yöntemi ile incelendiği çalışmada, gönüllülerden 108'inin tam aşılandığı, 56'sına bir ya da iki aşı yapıldığı ve 8'inin hiç aşılanmadığı belirlenmiştir (78).

Aşı ile önlenilebilen enfeksiyon hastalıklarının ortadan kaldırılabilmesindeki önemli faktör bağışıklığın uzun süreli olmasını sağlayabilmektir. Ancak boğmacaya karşı oluşan bağışıklık uzun ömürlü değildir. Yapılan çalışmalar doğal enfeksiyon sonrasında 7-20 yıl, aşılama sonrasında 4-12 yılda (ortalama 5 yıl) immünitenin azaldığını ve hatta kaybolduğunu göstermiştir (64). Japonya'da 2004 yılında yapılan bir çalışmada yaşları 0-80 arasında olan 320 hastanın kan serumlarında ELISA yöntemi ile PT ve FHA antikor düzeyleri ölçülmüş, en yüksek antipertussis antikor titreleri 11-15

yaş grubunda saptanmıştır (65). 2002 yılında Avustralya’da yapılan bir çalışmada, 1997 ve 2001 yılında bildirilen boğmaca vakalarının yaşlara göre dağılımı incelenmiş, 1997’deki hastaların çoğunluğunu 5-10 yaş arasındaki çocuklar oluşturuyorken, 2001 yılında hastalığın 11-14 yaş arasında arttığı bildirilmiş (66). Yine 1996’da ABD’de yapılan bir çalışmada 585 hastanın serum örnekleri ELISA testi ile incelenmiş, PT ve FHA antikor titrelerinin boğmaca aşısı rapel dozunun uygulandığı 4-6 yaşları arasında ve enfeksiyonun en yaygın olduğu 13-17 yaşları arasında en yüksek seviyede olduğu gösterilmiş (67). Kanada’da da 1986 yılında bildirilen boğmaca olgularının %11’inin 10-14 yaş arasında, 1998 yılında bildirilen boğmaca olgularının ise %19’unun 10-14 yaş arasında olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara göre son yıllarda Kanada’da adölesanlarda boğmaca insidansının arttığı bildirilmiştir (5). Van der Wielen ve arkadaşlarının yaşları 1-100 arasında değişen 1622 sağlıklı bireyin serum örnekleri ile yaptıkları çalışmada da en yüksek antipertussis antikor titresi 11-15 yaş grubunda ölçmüştür (68). İspanya’da 2126 kişide anti-PT ve anti-FHA seropozitifliği araştırılan çalışmada 35 yaş üstü bireylere boğmaca aşısı yapılmadığı göz önüne alınarak, 35 yaş altı ve 35 yaş üstü kişilerde seropozitivite oranları değerlendirilmiştir. 35 yaş altı bireylerde %66.5 olan seropozitivitenin, 35 yaş üstü bireylerde, aşısız olmalarına rağmen %79.4’a yükseldiği gösterilmiştir. 5-9 yaş grubunda düşük (%54.2) olan seropozitivitenin yaş ile beraber arttığı bildirilmiştir. Bu bulgulara bakılarak, 7 yaşından büyük çocuklara, ergen ve erişkinlere aselüler boğmaca aşısı önerilmiştir (79). Yunanistan’da yapılan yeni doğanları da kapsayan bir çalışmada, 1 günlük ve 80 yaş arasında 431 kişide seropozitivite %59.4 bulunmuştur (80). En düşük seropozitivite 5-10 yaş grubunda (%35.3) saptanmış, ilk dört yaşta saptanan seropozitivite primer aşılınmaya, ergen ve erişkinlerde saptanan yüksek antikor düzeyleri ise doğal enfeksiyona bağlanmıştır. 13-30 yaş grubunu içine alan çalışmamızda 19 yaşına kadar yaşla orantılı olarak seropozitivitenin artış gösterdiğini, 19 ve 20. yaşlarda düştüğünü ve 21. yaş itibari ile tekrar yükseldiğini gözlemledik.

Ankara’da yaşları 0-16 arasında değişen, öksürüklü 148 hastanın serum örneklerinin ELISA testi, PZR ve kültür ile değerlendirilmesiyle yapılan çalışmada, yaşları 11-16 arasında olan hastalarda boğmaca saptanmıştır (69). Ayrıca Dilli ve arkadaşları 2007’de 1986-2005 tarihleri arasındaki Sağlık Bakanlığı ulusal veri tabanı kayıtlarını inceleyerek son on yılda adölesan ve erişkinlerde boğmaca vakalarının

arttığını bildirmişlerdir. Bu çalışmaya göre bu tarihten önce boğmaca vakalarının %6.5'i adölesan ve erişkinlerde görülürken, 2005 yılında bu oran %16.9'a yükselmektedir (6).

Edirne'de 2000 yılında 12-17 yaşları arası 359 adölesan kızda yapılan çalışmada antipertussis antikor titresini %95,3 oranında pozitif saptanmıştır (14). Esen ve ark, 2007 yılında Samsun, Diyarbakır ve Antalya'da, 6 ay ile 60 yaş üstü 2085 kişide ELISA yöntemi ile anti-PT düzeyini araştırdıkları çalışmada, 50-99 EU/ml enfeksiyonla temas ve 100 EU/ml üzeri aktif enfeksiyon kabul edilmişlerdir. En düşük antikor düzeyleri 0-1 yaş grubunda saptanmıştır. Bu yaş grubunda, 50-99 EU/ml antikor düzeyi %5.7 ve ≥ 100 EU/ml antikor düzeyleri %5.2 saptanmıştır. Antikor düzeyleri yaşla orantılı olarak artarak en yüksek antikor düzeyi (≥ 100 EU/ml), 50-59 yaş grubunda (%18.5) bulunmuştur. Çalışmaya alınan bireylerin %15.3'ünde enfeksiyon ile yeni temas ve %12.5'inde aktif boğmaca enfeksiyonu saptanmıştır (81). Özkan ve ark, 2006 yılında Ankara'da, dört doz aşılı, 6-14 yaş arası 317 okul çocuğunda yaptıkları çalışmada boğmaca seropozitivitesini %70.3 olarak saptamışlardır. Seropozitivite 6-10 yaş grubunda düşük iken 12-14 yaş grubunda en yüksek bulmuşlardır. Yüksek seropozitiviteyi, ergen yaş grubunda geçirilen doğal enfeksiyon ile açıklamaktadırlar (82). Bizim çalışmamızda en yüksek seropozitifliği 13-18 yaş grubu içerisinde %91.3 olarak 16 yaş bireylerde, 19-30 yaş grubu içerisinde ise %100 olarak 27 yaş ve sonrası bireylerde belirledik.

Adölesanlar da enfeksiyonun ana kaynağı olarak okul arkadaşları ve ev halkı gösterilmiştir (23)

Yapılan bu çalışmalarla adölesan ve erişkinlerde boğmaca sıklığının arttığı görülmektedir. Ancak, boğmaca hastalığına yakalanan adölesan ve erişkinlerde nadiren karakteristik öksürük olması ve kronik öksürüğü olan hastalarda boğmacanın ön tanıda akla gelmemesi, tanı ve laboratuvar zorlukları, atipik veya asemptomatik hastaların bulunması ve bildirim yetersizliği nedeni ile gerçek insidansın saptanması güçtür (6).

Adölesan ve erişkinler, kendileri enfekte olduğu gibi aşılansını yapılmamış ya da henüz tamamlanmamış bebekler için de enfeksiyon kaynağı oluşturmaları boğmaca vakalarının önlenmesinde beklide en büyük sorunu oluşturmaktadır. Bu nedenle yaşamın ilk bir yılında uygulanan pertussis aşısına ilave olarak pekiştirme dozunun yapılması gerekmektedir. Halihazırda Avusturya, Avustralya, Fransa, Almanya, ABD ve Kanada'da uygulanan pekiştirme dozunun ülkelerde uygulama zamanı ve sayısı;

- 1- Her ülkenin epidemiyolojik durumuna
- 2- Aşının koruma süresine
- 3- Her ülkenin lojistik problemlerine
- 4- Aşıya ait ek maliyetlerine

Bağlı olarak değişmektedir (71).

Ülkemizde 18. aydan sonra boğmaca pekiştirme dozu uygulanmadığı için 4-6 yaşlarından sonra boğmaca aşısının koruyuculuğunun azalmaktadır. Ülkemiz çocukları okul öncesi dönemde kalabalık ortamlara katılmadığından, doğal enfeksiyonun oluşma ihtimali oldukça düşüktür. Okul dönemindeki çocuklarda ise boğmaca seropozitifliğinin git gide arttığı saptanmıştır. Bu dönemde aşı yapılmadığına göre bu pozitifliğin nedeni doğal enfeksiyondur. İlköğretim yaşamının başlaması ile çocuklar enfeksiyonların kolay yayılabileceği kalabalık bir ortama girmektedirler. Okul yılları boyunca boğmaca seropozitivitesinin giderek artması, aşı yapılmadığına göre doğal enfeksiyon yolu ile olmaktadır. Çeşitli literatürdeki benzer sonuçlar, cinsiyet farkı gözetmeksizin, doğal enfeksiyon prevalansının en yüksek olduğu 12-14 yaşlarda, hastalığa karşı antikorların titresi yükseldiğini göstermektedir (48).

Değişen boğmaca epidemisi ve gelişen teknoloji ile birlikte boğmaca aşısı ile ilgili yapılan çalışmalarda artmış ve çeşitlenmiştir. 2000-2001 yıllarında Lüksemburg'da yapılan bir çalışmada son boğmaca aşısından sonra ortalama antipertussis antikor düzeyinin 4-8 yıl içinde çok azaldığını bildirmişlerdir. Bu gibi çalışmalar ışığında 2002'de Lüksemburg ulusal aşı takvimine 6 yaşında uygulanan ek doz boğmaca aşısı konulmuştur (74). İtalya'da Salmaso ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ana aşılardan sonra bağışıklığın ancak 3-6 yıl kadar sürebildiği vurgulanmıştır (73). Ülkemizde de benzer olarak birçok çalışma mevcut. Bunlardan biri Kurugöl ve arkadaşlarının İzmir'de 2009 yılında 810 kişilik, tüm yaş gruplarında (sıfırncı yaştan altmış yaş üstüne kadar) yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada en düşük boğmaca antikor seropozitifliği 3-4 ve 5-6 yaş grubunda olduğu bulunmuştur. Çocukluk yaş grubunda en yüksek seropozitiflik oranları 10-14 yaş grubunda saptanmıştır. Erişkin yaş gruplarında da bu yüksek seropozitiflik oranının devam ettiği görülmüştür. Son boğmaca aşısından sonra en az 10 yıl geçmesine rağmen seropozitifliğin yüksek saptanması, geçirilmiş boğmaca enfeksiyonlarına bağlanabilir. Bu çalışmanın verilerine dayanarak; İzmir'de 10-14 yaş grubundan itibaren ergen ve erişkinlerde boğmaca

enfeksiyonunda artış olduğu, ergen ve erişkinleri dolayısıyla bebekleri boğmaca enfeksiyonu riskinden korumak için, rutin aşılama programına erişkin tip aselüler boğmaca aşısı pekiştirme dozlarının eklenmesinin gerektiği bildirilmiştir (76). Bir diğer çalışmada Ankara’da 2007 yılında Çevik ve arkadaşları tarafından 4-24 yaşları arasında ki 517 kişinin kan serumları kullanılarak yapılan çalışmadır. Bu çalışmada da antipertussis IgG titresi en düşük 4-6 yaş grubunda, en yüksek 13-18 yaş grubunda saptanmıştır. 18. ayda yapılan aşı ile gelişen antikorların 4-6 yaşındaki çocuklarda çok azaldığı ve okula girişin ilk yılında yapılan dT aşısının, aselüler boğmaca aşısı da içerecek şekilde karma biçimde yapılması, ergenlerle genç erişkinleri korumak içinde ilköğretim son sınıfta bir pekiştirme dozu daha yapılması önerilmiştir (75). Bizim çalışmamızda da 13-18 yaşları arasında seropozitifliğin artıyor olması bu önerileri desteklemektedir.

Çalışmamızda, çeşitli sağlık sebeplerinden dolayı Mersin Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi çocuk polikliniklerine ve MEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi hasta polikliniklerine başvuran, aşı koruyuculuklarının azaldığını tahmin ettiğimiz 13-15 yaş (n:186) ve 19-30 yaş (n:274) grubu genç erişkin kız ve erkekler değerlendirildi. Seroepidemiyojik durumun belirlenmesi için *B.pertussis* IgG antikor düzeylerine ELISA yöntemiyle bakıldı. ELISA yöntemi *B. pertussis*’e karşı oluşan IgA, IgM ve IgG tipi antikorların tespitinde kullanılan, pratik ve kültür sonuçlarıyla yüksek uyum saptanan bir yöntemdir (56).

Katılımcıların %81,08’inde *B. pertussis* IgG pozitif (n=373), %18,91’inde *B. pertussis* IgG negatif (n=87) ve %0,43’ünde sınırda değer (n=2) tespit edildi. Erkek katılımcıların %82,20’sinde (n:268), kadın katılımcıların %78,35’inde (n:105) pozitif değer tespit edildi. 13-18 yaş grubundaki bireylerin %82’sinde, 19-30 yaş grubundaki bireylerin %81’inde *B. pertussis* IgG pozitif bulundu. 13-18 yaş grubundaki bireylerin %18’inde, 19-30 yaş grubundaki bireylerin %19’unda *B. pertussis* IgG negatif bulundu. Erkeklerde *B. pertussis* IgG pozitiflik ortalamalarının 16. ve 27-30. yaşlar arasında en yüksek (%100) iken, 19. yaşta en düştüğü, kadınlarda *B. pertussis* IgG pozitiflik ortalamalarının 17. 19. ve 21. yaşlarda en yükse (%100) iken, 20. ve 23. yaşlarda en düştüğü belirlendi. Pozitiflik yönünden cinsiyet farkı yoktu.

Ayrı ayrı bölgelerde yapılan seroepidemiyojik çalışmalar, seropozitiflik oranlarını cins farkı olmaksızın %35 ile %90 arasında vermektedir. Bu farklılık dolaşan

boğmaca yükü, aşı öyküleri ve laboratuvar olanakları ile açıklanmaktadır (14,77). Çeşitli literatürdeki, cinsiyet farkı gözetmeksizin, doğal enfeksiyon prevalansının en yüksek olduğu 12-14 yaşlarda, hastalığa karşı antikorların titresini yükseldiğini göstermektedir.

Bizim çalışmamızda, inceleme aralığımız olan 13-30 yaş grubu bireylerde de antikor seropozitifliği açısından 13-16 yaş arasında artış gözlenmiştir. Bu bulgular son doz boğmaca aşısından sonra aşı sonrası gelişen antikor düzeyinin düştüğünü ve bu çocukların boğmacaya karşı duyarlı hale geldiğini göstermektedir. Çocukların ilerleyen yaşları ile birlikte enfeksiyonların kolay yayıldığı kalabalık ortamlara girme (okul, sinema, tiyatro vs) sıklığı da artmaktadır. Ülkemizde okul yıllarında yapılan boğmaca aşısı olmadığına göre bu yaşlarda görülen antikor yüksekliği geçirilen doğal enfeksiyona bağlı olup, kalabalık ortamlarda bu enfeksiyon çocuktan çocuğa yayılmaktadır. Çalışma sonuçlarımızın seropozitiflik oranları, literatürdeki benzer çalışma sonuçlarına yakın olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Genç erişkin kişilerde *B. pertussis*'e karşı antikor düzeyini belirlemek amaçlı Mersin ilinde Mersin Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi çocuk polikliniğine, MEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi hasta polikliniklerine ve MEÜ Tıp Fakültesi Kan Merkezine başvuran yaşları 13-30 arasında değişen boğmaca hastası olmayan gönüllülerde,

- 1- Katılımcıların %81,08'inde *B. pertussis* IgG seropozitifliği (n=373), %18,0'ında seronegatifliği (n=87), %0,43'ünde sınırda değer (n=2) tespit edildi. 13-18 yaşları arasındaki bireylerin %81,72'si *B. pertussis* IgG pozitif (n:152), %18,27'si *B. pertussis* IgG negatif (n:34) olarak bulunurken, 19-30 yaş arasındaki bireylerin %80,65'i *B. pertussis* IgG pozitif (n:221), %19,34'ü *B. pertussis* IgG negatif (n:53) olarak bulundu.
- 2- Seropozitivite yönünden 13-18 yaş ve 19-30 yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).
- 3- Erkeklerde %82,20 (n:268) seropozitiflik, kadınlarda %78,35 (n:105) seropozitiflik tespit edildi. Seropozitivitede cinsiyet farkı belirlenmedi.
- 4- 27. yaştan sonra hem erkeklerde hem de kadınlarda seronegatif değere rastlanmadı.
- 5- Kadınlarda en yüksek seropozitiflik oranları 17, 19 ve 21 yaş gruplarında saptanırken erkeklerde bu oranlar 16, 27, 28, 29 ve 30 yaş gruplarında saptanmıştır. 13-18 yaş grubunun %3,22'sinde (n:6), 19-30 yaş grubunun %20,10'unda (n:55), tüm çalışma grubunun %13,26'sında (n:61) çok yüksek pozitif absorban değerleri tespit edildi.

Boğmacaya karşı doğal yollarla ya da aşılarla ile gelişen antikorlar doğası gereği zamanla azalmaktadır. Bu nedenle son yıllarda yapılan çalışmalar, DSÖ ve CDC'nin önerdiği gibi ergen yaşta boğmacaya karşı pekiştirme dozu önerilmektedir (2,22,40,44,58,72). Asellüler boğmaca aşısı ile pekiştirme dozunun hangi yaşta uygulanması gerektiği ile ilgili 5-13 yaş grubunu da içine alan geniş kapsamlı araştırmalardan sonra karar verilmesi uygun olacaktır. 11-18 yaş arası bireylere dT yerine TdaP ile aşılanmaları önerilmektedir. Böylece ergen bireyler doğal enfeksiyon ile kazanılacağı gibi ortalama 10 yıl bağışıklık kazanacak ve bu şekilde hem aşılanan bireyler hem de aşısı tamamlanmamış çocuklar korunmuş olacaktır. Aşılanan ergenlerde

anne baba olma yaşlarına geldiklerinde boğmacaya karşı tekrar duyarlı hale geleceklerinden ve doğacak çocuklarına hastalığı aktarma yönünden kaynak olacaklarından erişkin yaş grupları da aşılama programları içine alınmalıdır.

Sonuç olarak son 30 yılda artan aşılama oranlarına rağmen ergen ve erişkinlerde boğmaca vaka sayıları giderek artmaktadır ve bu durum bebekler için ciddi tehlike oluşturmaktadır. Boğmaca enfeksiyon riskini azaltmak, ergen, erişkinleri ve bebekleri boğmacadan korumak için, okul öncesi çocuklar ve ergenlere pekiştirme dozlarının uygulanması gereklidir. Tüm dünyada aşı oranının yükseltilmesinin yanı sıra boğmacaya yönelik tanı ve sürveyans çalışmaları da artırılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. **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.
2. **Cherry JD, Grimprel E, Guiso N, et al.** Defining Pertussis Epidemiology Clinical, Microbiologic and Serologic Perspectives. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **2005**; 24: 25-35.
3. World Health Organization. Recommended Surveillance Standards of vaccine preventable diseases: *Pertussis*, **2003 WHO/V&B/03.01**
4. TC Sağlık Bakanlığı. Boğmaca Hastalığının Kontrolü İçin Saha Rehberi. ANKAR: Sağlık Bakanlığı Genelgeleri, **2003**.
5. **Cherry JD.** The Epidemiology Of Pertussis: A Comparison Of The Epidemiology Of The Disease Pertussis With The Epidemiology Of Bordetella Pertussis Infection. *Official Journal Of The American Academy of Pediatrics*, **2005**; 115: 1422-1427.
6. **Dilli D, Bostancı I, Dallar Y, et al.** Recent Findings On Pertussis Epidemiology İn Turkey. *Eur J Clin Infect Dis*, **2008**;27:335-41.
7. **Guiso N.** *Bordetella pertussis* and Pertussis Vaccines. *Vaccines*, **2009**;49.
8. **Tiwari T, Murphy TV, Moran J.** Recommended antimicrobial agent for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis 2005 CDC guidelines. *CDC MMWR* (Electronic Journal), **2005**; 54 (RR14): 1-16. Erişim: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5414a1.htm>. (Erişim tarihi: 28.01.2011).
9. **Cengiz AT.** Bordetella Pertussis. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Kitap Evi, **1999**:589-593.
10. **Sandora TJ, Gidengil CA, Lee G M.** Pertussis Vaccination for Health Care Workers. *Clinical Microbiology Reviews*, **2008**; 426-434.
11. **Munoz JJ.** I. Immunological And Other Biological Activities Of Bordetella Pertussis Antigens. Symposium on Relationship of Structure of Microorganisms to Thier Immunological Properties. *Bacteriol. Rev*, **1963**; 27(4): 325-340.

12. **Sabella C.** Pertussis:Old Foe, Persistent Problem. *Cleveland Clinic Journal Of Medicine*, **2005**; 72(2):601-608.
13. **Halperin SA, Bortolussi R, MacLean D, et al:** Persistence of pertussis in an immunized population: results of the Nova Scotia Enhanced Pertussis Surveillance Program. *J Pediatr* **1989**; 115:686-693.
14. **Vatansever Ü, Çöplü N, Öner N, et al.** Seroprevalance Of *Bordetella Pertussis* Antibodies Among Healthy Adolescent Girls İn Edirne. *Swiss Med Wkly*, **2005**; 135:531-6.
15. **Frydenberg A, Starr M.** Pertussis. Presentation, İnvestigation and Management. *Australian Family Physician*, **2004**;33(5):317-9.
16. **Mattoo S, Cherry JD.** Molecular Pathogenesis, Epidemiology and Clinical Manifestations Of Respiratory İnfections Due To *Bordetella Pertussis* and Other *Bordetella* Subspecies. *Clinical Microbiology Reviews*, **2005**;18:326-82.
17. **Aoyama T.** Acellular Pertussis Vaccines Developed İn Japan and Their Application For Disease Control. *The Journal of Infectious Diseases*, **1996**;174:264-269.
18. **Özmert EN.** Dünya’da ve Türkiye’de Aşılama Takvimindeki Gelişmeler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, **2008**; 51: 168-175.
19. **Preston A.** *Bordetella Pertussis*: The İntersection Of Genomics and Pathobiology. *CMAJ*, **2005**; 173: 55-62.
20. **Tozzi AE, Celentano LP, Atti MLC, Salmaso S.** Diagnosis and Management Of Pertussis. *Canadian Medical Association (Electronic Journal)* , **2005**;172(4):509-515. Erişim: <http://www.cmaj.ca/cgi/reprint/172/4/509>. (Erişim tarihi: 28.01.2011).
21. Erişim: <http://www.unc.edu>. (Erişim tarihi: 28.01.2011).
22. **Turan M.** Boğmaca Benzeri Öksürüğü Olan Süt Çocuklarında *Bordetella Pertussis* ve *Mycoplasma Pneumonia* Enfeksiyonlarının Araştırılması. Uzmanlık tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, **2004**.
23. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7813/figure/A1697/?report=objectonly>. (Erişim tarihi: 31.03.2011).
24. World Health Organization. The İmmunological Basis For İmmunization Series.: Pertussis. *WHO*, **2009**.
25. **Özkal A.** Samsun İl Merkezinde Değişik Yaş Gruplarındaki Çocuklarda Boğmaca Antikoru Seroprevalansı. Uzmanlık Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, **2009**.

26. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7813/figure/A1708/?report=objectonly>. (Erişim tarihi: 31.03.2011).
27. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7813/figure/A1695/?report=objectonly>. (Erişim tarihi: 31.03.2011).
28. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7813/figure/A1699/?report=objectonly>. (Erişim tarihi: 31.03.2011).
29. **Wharton M, Gersman A, Hotez PJ, Katz S.** *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 11nd Ed. St. Lois: Mosby Comp, **1998**:1551-1553.
30. Erişim: <http://www.aafp.org/afp/2006/0801/p420.html>. (Erişim tarihi: 28.01.2011).
31. **Cooper WO, Griffin MR, Arbogast P, Hickson GB, Gautam S, Ray WA.** Very Early Exposure to Erythromycin and Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*, **2002**;156(7):647-650.
32. **Pillay V, Swingler G.** Symptomatic Treatment Of The Cough In Whooping Cough. *Cochrane Database Syst Rev*, **2003**;(4):CD003257.
33. **Decker M.D, Edwards K.M.** Acellular Pertussis Vaccines. *Pediatr Clin North Am*, **2000**; 47: 309-335.
34. **Edwards K, Freeman DM.** Adolescent and Adult Pertussis: Disease Burden and Prevention. *Curr Opin Pediatr*, **2006**;18(1):77-80.
35. **Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, Kretsinger K, et al.** Centers for Disease Control and Prevention. Preventing Tetanus, Diphtheria and Pertussis Among Adults: Use Of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccines. *CDC MMWR* (Electronic Journal). **2006**;55(RR03):1-34. Erişim: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5503a1.htm>. (Erişim tarihi: 28.01.2011).
36. **Mitka M.** Age Range Widens For Pertussis Vaccine: Boosters Advised For Adolescents and Adults. *JAMA*, **2006**; 295(8): 871-872.
37. **de Carvalho AP, Pereira EM.** Acellular Pertussis Vaccine For Adolescents. *J Pediatr (Rio J)*, **2006**;82(3 Suppl):S15-24.
38. **Crowcroft NS, Pebody RG.** Recent developments in pertussis. *Lancet*, **2006**;367(9526): 1926-36.
39. Committee on Infectious Diseases. Prevention Of Pertussis Among Adolescents: Recommendations For Use Of Tetanus Toxoid, and Acellular Pertussis (Tdap) Vaccine. *Official Journal Of The American Academy of Pediatrics*, **2006**;117(3):965-78.

40. **Ceyhan M.** Boğmaca Aşıları. 45.Türk Pediatri Kongresi. Kapadokya: **2009**; 25-26.
41. **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. *CDC MMWR (Electronic Journal)*, **2006**;55:1-34. Erişim: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/tr5503.pdf> (Erişim tarihi: 28.01.2011).
42. **Cattaneo L, Reed WG, Haase D, et al.** The Seroepidemiology Of Bordetella Pertussis Infections: A Study Of Persons Ages 1-65 Years. *J Infect Dis*, **1996**; 173: 1259-1259.
43. **Jenkinson D.** Duration Of Effectiveness Of Pertussis Vaccine: Evidence From A 10- Year Community Study. *British Medical Journal*, **1988**; 296: 612-644.
44. **Türkoğlu E.** İzmir'de Bordetella Pertussis Seroprevalansı. Uzmanlık Tezi, Ege üniversitesi, İzmir, **2009**.
45. **Forsyth K, Tan T, Caro JJ, et al.** Potential Strategies To Reduce The Burden Of Pertussis. *Pediatr Infect Dis J*, **2005**; 24: 69-74.
46. Erişim: http://healthvermont.gov/prevent/pertussis/tdap_adult_recs.pdf. (Erişim tarihi: 28.01.2011).
47. **Ward A, Caro J, Bassinet L, et al.** Health And Economic Consequences Of An Outbreak Of Pertussis Among Healthcare Workers In A Hospital In France. *Chicago Journals*, **2005**; 26: 288-292.
48. Erişim: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/pert.pdf>. (Erişim tarihi: 28.01.2011).
49. **Seçkin H.** 10-15 Yaş Grubu Sağlıklı Çocuklarda Boğmaca Seroepidemiolojisi. Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, **2009**.
50. World Health Organization. Vaccine-Preventable Diseases: Monitoring System. *WHO/IVB*, **2007**.
51. Erişim:http://www.cdc.gov/vaccines/Pubs/pertussis-guide/downloads/chapter4_amended.pdf. (Erişim tarihi: 28.01.2011).
52. **Guiso N.** Bordetella pertussis and Pertussis Vaccines. *Clinical Infectious Diseases*, **2009**; 49:1565-1569.
53. T.C. Sağlık Bakanlığı. Aşı uygulama rehberi. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü ve Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü, **2001**.

54. **Hodder SL, Mortimer EA.** Epidemiology of Pertussis and Reactions to Pertussis Vaccine. *Oxford journals Epidemiol Rev*, **1992**; 14(1): 243-267.
55. World Health Organization. Supplementary Information On Vaccine Safety. Part 2: Background Rates Of Adverse Events Following Immunization. *WHO*, **2000**; *WHO/V&B/00.36*.
56. **Arav-Boger R, Ashkenazi S, Gdalevich M, Cohen D, Danon YL.** Seroprevalence Of Pertussis Antibodies Among Adolescents In Israel. *Isr Med Assoc J*, **2000**;2:174-177.
57. **Pebody R, Gay N, Giammanco A, et al.** The Seroepidemiology Of Bordetella Pertussis Infection In Western Europe. *Epidemiol Infect*, **2005**; 133: 159–171.
58. **Guris D, Strebel PM, Bardenheier 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: 1230-1237.
59. **Hong JY.** Update On Pertussis and Pertussis Immunization. *Korean J Pediatr*, **2010**; 53(5): 629–633.
60. **Singh M, Lingappan K.** Whooping Cough: The Current Scene. *Chest*, **2006**;130(5):1547-1553.
61. **Bamberger ES, Srugo I.** What Is New In Pertussis. *Eur J Pediatr*, **2008**;167:133–139.
62. **Trudy V. Murphy, MD, Barbara A. Slade, MD, Karen R. Broder, MD, Katrina Kretsinger, MD, et al.** Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria Among Pregnant and Postpartum Women and Their Infants. *CDC MMWR* (Electronic Journal), **2008**; 57(04):1-47,51. Erişim: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr57e0514a1.htm>. (Erişim tarihi: 28.01.2011).
63. **Hochwald O, Bamberger E, Srugo I.** The Return Of Pertussis: Who Is Responsible? What Can Be Done. *Isr Med Assoc J*, **2006**;8:301-307.
64. **Wearing HJ, Rohani P.** Estimating The Duration Of Pertussis Immunity Using Epidemiological Signatures. *PLoS Pathogens*, **2009**;5(10):e1000647.
65. **Okada K, Ueda K, Morokuma K, Kino Y, Tokugawa K, Nishima S.** Seroepidemiologic Study On Pertussis, Diphtheria, and Tetanus In The Fukuoka Area Of Southern Japan: Seroprevalence Among Persons 0-80 Years Old And Vaccination Program. *Jpn J Infect Dis*, **2004**;57(2):67-71.
66. **Torvaldsen S, McIntyre PB.** Effect Of The Preschool Pertussis Booster On National Notifications Of Disease In Australia. *Pediatr Infect Dis J*, **2003**; 22(11): 956-959.
67. **Cattaneo LA, Reed GW, Hasse DH, et al.** The Seroepidemiology Of *Bordetella Pertussis* Infections: A Study Of Persons Ages 1-65 Years. *J Infect Dis*, **1996**; 173(5):1256-9.

68. **Van der Wielen M, Van Damme P, Van Herck K, Schlegel-Haueter S, et al.** Seroprevalence Of *Bordetella Pertussis* Antibodies İn Flanders (Belgium). *Vaccine*, **2003**; 21(19-20):2412-7.
69. **Yıldırım I, Ceyhan M, Kalaycı O, et al.** Frequency Of Pertussis İn Children With Prolonged Cough. *Scand J Infect Dis*, **2008**;40:314-9.
70. **Kurugöl Z.** Türkiye’de Boğmaca Epidemiyolojisi: Pekiştirme Aşı Dozları Gereklimi. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi*, **2009**;3:14-8.
71. **Ferina GEVC.** Consensus On The Clinical And Microbiologic Diagnosis Of Bordetella Pertussis, and İnfection Prevention. *Salud Publica Mex*, **2011**;53(1):57-65.
72. **Arısoy ES.** Ergenlerde Aşılama. *Çocuk Enf Derg*, **2007**; 1: Özel Sayı 1; 11-4
73. **Salmaso S, Mastrantonio P, Tozzi AE, et al.** Sustained Efficacy During The First 6 Years Of Life Of 3-Component Acellular Pertussis Vaccines Administered İn İnfancy: The Italian Experience. *Official Journal Of The American Academy of Pediatrics*, **2001**;108(5):1-7.
74. **Mossong J, Putz L, Shkedy Z, et al.** Seroepidemiology Of Diphtheria and Pertussis İn Luxemburg İn 2000. *Epidemiol. Infect*, **2006**; 134(3):573-8.
75. **Çevik M, Beyazova U, Aral A, et al.** Seroprevalance Of Igg Antibodies Against *Bordetella Pertussis* İn Healthy Individuals Aged 4-24 Years İn Turkey. *Clinical Microbiology and İnfection*, **2008**;14:388-90.
76. **Kurugöl Z, Türkoğlu E, Koturoğlu G, Özacar T.** İzmir’de Boğmaca Seroprevalansı. *Çocuk Enf Derg*, **2009**;3:120-29.
77. **Banerjee K.** Epidemiology Of Unvaccinated İnfants. *WHO/UNICEF Coverage Estimates 1980-2008*, **2009**;193
78. **Aslan G, Ayyıldız A, Keskinler D, Babacan M.** Erzurum Yöresinde Değişik Yaş Gruplarında Boğmaca Antikor Düzeylerinin Araştırılması. *Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi*, **1996**; 28(3): 266-268
79. **Domnguez A, Vidal J, Plans P, et al.** The seroepidemiology of *B. pertussis* infection in Catalonia, Spain. *Epidemiol Infect*, **2001**; 126: 205-210.
80. **Polyzou A, Pournaras S, Dafni U, et al.** Sero epidemiology of *Bordetella pertussis* immun responses in a healty population in Northern Greece. *J. Clin. Anal*, **2004**; 18: 211-214.
81. **Esen B, Coplu N, Kurtoglu D, et al.** Prevalence of high antibody titers of pertussis in Turkey: reflection of circulating microorganism and a threat to infants. *J. Clin. Lab. Anal*, **2007**; 21: 154-161.

82. **Ozkan S, Aksakal FN, Tuzun H, et al.** Bordetella pertussis seroprevalence among vaccinated school children in Ankara, Turkey. *Infection*,**2007**; 35: 387- 389.

EKLER

EK-1. 13-18 Yaş Grubu Bilgilendirme ve Onay Formu

Sayın Veli,

En değerli varlıklarımız olan çocuklarımızı bulaşıcı hastalıklardan korumanın en etkili yolu aşılanmadır. Bu bilinçle bugüne kadar Sağlık Bakanlığı rutin aşı takviminde yer alan aşıları çocuklarımıza yaptırdınız. Böylelikle çocuklarımızın sağlığını güçlü temeller üzerine kurdunuz.

Uygulanan aşıların birçoğu ömür boyu koruyuculuk sağlasa da, boğmaca aşısı yıllar içinde etkinliğini kaybetmektedir. Böylece aslında çocukluk çağı hastalığı olan Boğmaca ileri yaşlarda da izlenmekte ve daha da önemlisi hastalığın bulaştırılmasında erişkin yaş grubu kaynak oluşturmaktadır.

Bu nedenle birçok gelişmiş ülkede Boğmaca aşısının etkinliği araştırılarak ileri yaş gruplarının da aşılamalarını içeren programlar yürütülmektedir. Bizler de çocuklarımızda Boğmaca aşısının etkinliğini, yıllar içinde koruyuculuğunun ne düzeyde azaldığını ve ileri yaşlarda ek aşı uygulamalarının gerekliliğini siz anne ve babaların desteği ile belirlemeyi hedefledik.

Bu amaçla karma aşılarını tamamlamış olan çocuklarınızdan az miktarda (4 c) kan örneği alınacak ve boğmaca aşısının koruyuculuğunun devam edip etmediği tespit edilecektir.

Bu konu ile ilgili soru ve görüşlerinizi aşağıda verilen telefon numaraları ile temasa geçerek katkıda bulunabilirsiniz.

Unutulmamalıdır ki bulaşıcı hastalıklardan aşı ile korunma her yaşta insanın hakkıdır.

Sağlıklı günler dileğiyle;

İş Tel: 0324 337 43 00

Filiz DİNDAR KAFES

MEÜ Tıbbi Mikrobiyoloji A.D.

Boğmaca aşısının koruyuculuğunun tespiti amaçlı Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından planlanan çalışmada çocuğumdan kan alınmasını;

- Kabul ediyorum
 Kabul etmiyorum

Tarih : / ... / 2011

Çocuğumun Adı Soyadı :

Velinin Adı Soyadı :

İmza :

EK-2. Erişkin Katılımcılara Yönelik Bilgilendirme ve Onay Formu

Sayın Bay/Bayan

Hiç şüphesiz bulaşıcı hastalıklardan korunmanın en etkili ve en ucuz yolu aşılanmadır. Bu görüşle bebeklik ve çocukluk çağlarınızda Sağlık Bakanlığınca öngörülen aşı takvimine göre aşılandınız. Şimdi sağlıklı bir yaşam ve sağlıklı bir toplum için çocuklarımızı aynı anlayışla aşıyoruz.

Uygulanan aşılardan birçoğu ömür boyu koruyuculuk sağlasa da, Boğmaca aşısı yıllar içinde etkinliğini kaybetmekte. Böylece aslında çocukluk çağı hastalığı olan Boğmaca ileri yaşlarda izlenmekte ve daha da önemlisi hastalığın bebeklere bulaştırılmasında biz erişkinler kaynak oluşturmaktayız.

Bu nedenle birçok gelişmiş ülkede Boğmaca aşısının etkinliği araştırılarak ileri yaş gruplarının da aşılamalarını içeren programlar yürütülmekte. Bizler de çocuklarımızda ve erişkinlerde Boğmaca aşısının etkinliğini, yıllar içinde koruyuculuğunun ne düzeyde azaldığını ve ileri yaşlarda ek aşı uygulamalarının gerekliliğini siz geçmişin çocukları, şimdinin anne ve babalarının desteği ile belirlemeyi hedefledik.

Bu amaçla karma aşılarını tamamlamış olanlardan az miktarda (4 cc) kan örneği alınacak ve boğmaca aşısının koruyuculuğunun devam edip etmediği tespit edilecektir.

Bu konu ile ilgili soru ve görüşlerinizi aşağıda verilen telefon numaraları ile temasa geçerek katkıda bulunabilirsiniz.

Unutulmamalıdır ki bulaşıcı hastalıklardan aşı ile korunma her yaşta insanın hakkıdır.

Sağlıklı günler dileğiyle;

İş Tel: 0324 337 43 00

Filiz DİNDAR KAFES

MEÜ Tıbbi Mikrobiyoloji A.D.

Boğmaca aşısının koruyuculuğunun tespiti amaçlı Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından planlanan çalışmada çocuğumdan kan alınmasını;

- Kabul ediyorum
 Kabul etmiyorum

Tarih : /.../ 2011

Adı Soyadı :

İmza :

ÖZGEÇMİŞ

Rize ilinde 09.10.1982 tarihinde doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Artvin ili Arhavi ilçesinde tamamladı. 2005 yılında Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji bölümünden mezun oldu. 2007 yılında MEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek lisans eğitimine başladı.

Evli ve bir çocuk annesi olup, yabancı dili İngilizcedir.