

T.C
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**10-15 YAŞ GRUBU SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA BOĞMACA
SEROEPİDEMİYOLOJİSİ**

Dr. Hakan SEÇKİN

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ahmet Rıfat ÖRMECİ

ISPARTA – 2009

T.C
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**10-15 YAŞ GRUBU SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA BOĞMACA
SEROEPİDEMİYOLOJİSİ**

Dr. Hakan SEÇKİN

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ahmet Rıfat Örmeci

Bu tez, *Süleyman Demirel Üniversitesi* Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 1571-TU-07 proje numarası ile desteklenmiştir.

ISPARTA - 2009

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında her safhada emeğini, geniş bilgi birikimini, deneyimlerini ve her şeyden öte ilgi ve zamanını esirgemeyen değerli hocam, S.D.Ü. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Ahmet Rifat Örmeci'ye sonsuz teşekkür ederim.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistan eğitimim süresince emeklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yakınlığını gördüğüm saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Duran Canatan, Prof. Dr. Ali Ayata, Prof. Dr. Selmin Karademir, Prof. Dr. Tansu Sipahi, Doç. Dr. Bumin N. Dünder, Doç. Dr. Faruk Öktem, Doç. Dr. Mustafa Akçam, Doç. Dr. Hasan Çetin, Doç. Dr. Metehan Özen, Yrd. Doç. Dr. Nihal O. Dünder'a, teşekkürü bir borç bilirim.

Beş yıllık asistanlık döneminde dostluk ve yardımlarıyla büyük destekleri olan tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

Tez çalışmamın başlangıcından itibaren tüm aşamalarında her türlü desteğini yanımda hissettiğim, tezimin tamamlanmasında çok büyük emek ve katkıları olan Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Selçuk Kaya'ya, biyolog arkadaşlarım Alp Küçükcoşgun ve Hakan Doğangönül'e teşekkür ederim.

Tezimde istatistik bilgilerinin oluşturulmasında sonsuz katkıları olan Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. A. Nesimi Kişioğlu'na ayrıca teşekkür ederim.

Bugünlere ulaşmamda büyük emekleri olan ilgi ve sevgilerini gördüğüm babama, teşekkür eder ellerinden öper, annemin hatırası önünde eğilerek yâd ederim.

Her zaman yanımda olan ve desteği ile asistanlık eğitimim süresince en önemli dayanağım olan değerli eşim Dr. Derya Seçkin'e, beraber paylaşacağımız zamanlardan çalmak zorunda kaldığım oğlum Ege'ye, tez hazırlık aşamasında dünyaya gelen hayatımıza yeni bir ışık getiren oğlum Doruk'a minnettarlığım ile sevgilerimi sunarım.

Dr. Hakan Seçkin (2009)

İÇİNDEKİLER

<u>Konu Başlığı</u>	<u>Sayfa</u>
<u>ÖNSÖZ</u>	II
<u>İÇİNDEKİLER</u>	III
<u>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</u>	V
<u>ŞEKİLLER DİZİNİ</u>	VII
<u>RESİMLER DİZİNİ</u>	VIII
<u>TABLolar DİZİNİ</u>	IX
<u>1. GİRİŞ VE AMAÇ</u>	1
<u>2. GENEL BİLGİLER</u>	3
2. 1. Tarihçe ve Epidemiyoloji	3
2. 2. Mikroorganizmanın özellikleri	12
2. 2. 1. Bordetella Pertussis	14
2. 2. 2. B. Pertussi'in Toksin ve Aglutininleri	15
2. 2. 3. Filamentöz Hemaglutinin (FHA)	15
2. 2. 4. Pertussis Toksin (PT)	16
2. 2. 5. Adenilat Siklaz Toksin (ACT)	17
2. 2. 6. Dermonekrotik Toksin (DT)	18
2. 2. 7. Trakeal Sitotoksin	18
2. 2. 8. Lipopolisakkaritler (LPS)	18
2. 2. 9. Aglutinojenler (AGG)	19
2. 2. 10. Pertaktin (PNR, OMP 69)	19
2. 3. Patogenez	20
2. 4. Klinik Bulgular	21
2. 5. Komplikasyonlar	24
2. 6. Tanı	26
2. 7. Tedavi	36
2. 8. Boğmaca aşıları	39
2. 8,1. Tam Hücreli Boğmaca Aşısındaki ve Antijenleri	39
2. 8. 2. Asellüler Boğmaca Aşısı ve Antijenleri	41
2. 8. 3. Asellüler Aşının Kullanımı	42
2. 8. 4. Asellüler Boğmaca Aşısının Antikor Yanıtı	43

2. 9. Bağışıklama	43
2. 10. Bildirim	47
2. 11. İzolasyon	48
2. 12. Yakın Temaslı Araştırması	48
2. 13. Ev Halkı ve Yakın Temaslı Diğer Bireyler	48
2. 14. Çocuk Bakımevleri	49
2. 15. Okullar	49
2. 16. Sağlık Personeli	49
3. <u>GEREÇLER VE YÖNTEM</u>	51
3.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması ve Örneklerin Toplanması	51
3. 2. Laboratuvar Testi	52
3. 2. Sonuçların Değerlendirilmesi	52
3. 3. İstatistik Yöntemler	53
4. <u>BULGULAR</u>	54
4. 1. Sosyodemografik Özellikler	54
4. 2. Serolojik Çalışma (PT IgG)	55
5. <u>TARTIşMA</u>	62
6. <u>SONUÇLAR</u>	69
7. <u>ÖZET</u>	70
8. <u>SUMMARY</u>	72
9. <u>KAYNAKLAR</u>	74
10. <u>EKLER</u>	80

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	:	Yüzde olarak oran
AAP	:	Amerikan Pediatri Akademisi
ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
ACT	:	Adenilat Siklaz Toksin
AGG	:	Aglutinojenler
aP	:	Asellüler Boğmaca aşısı
Ark	:	Arkadaşları
B. pertussis:		Bodetella Pertussis
CDC	:	Centers for Disease Control and Prevention (Amerikan Hastalıkları Önleme Merkezi)
DFA	:	Direkt Floresan-Antikor testi
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
DT	:	Dermonekrotik Toksin
DTaP	:	Difteri, Tetanoz, Asellüler Boğmaca aşısı
DTB	:	Difteri, Tetanoz, Tam Hücreli Boğmaca aşısı
DTB3	:	Difteri, Tetanoz, Tam Hücreli Boğmaca aşısı ile 3 kez aşılama
dTab	:	Erişkin tip Asellüler Boğmaca-Difteri-Tetanoz aşısı
EF	:	Basillus Antrasis'in Ödem Faktörü (Edema Factor)
ELISA	:	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
E. Coli	:	Escherichia Coli
FA	:	Floresan Antikor Boyama
FDA	:	Food and Drug Administration (Amerikan ilaç ve gıda dairesi)
FHA	:	Filamentöz Hemaglutinin
GBP	:	Genişletilmiş Bağışıklama Programları
HSF	:	Histamin Sensitize Edici Faktör
Ig	:	İmmüoglobulin
IAP	:	Pankreas adacık Aktivite Edici Protein
IHA	:	İndirekt Hemaglutinasyon

IHPS	:	İnfanfil Hipertrofik Pilor Stenozu
LPF	:	Lenfosit Uyarıcı Faktör
LPS	:	Lipopolisakkaritler
n	:	Olgu sayısı
NK	:	Natural Killer
NT	:	İn Vitro Nötralizasyon testi
OMP 69	:	Pertaktin
PRN	:	Pertaktin
PBS	:	Fosfat Tampon Solüsyonu
PCR	:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PT	:	Pertussis Toksin
SDÜ	:	Süleyman Demirel Üniversitesi
SIDS	:	Sudden Infant Death Syndrome (Ani bebek ölüm sendromu)
TMB	:	Tetrametilbenzidin
Td	:	Erişkin Tip Tetanos ve Difteri Toksoid aşısı
TaP	:	Tetanos toksoidi, asellüler pertussis aşısı
ÜSYE	:	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
WBC	:	Beyaz Küre
Yy	:	Yüzyıl

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekiller		Sayfa
Şekil 1:	1922-2003 yılları arasında ABD’de bildirilen boğmaca vakaları.	4
Şekil 2:	1980-2003 yılları arasında ABD’de bildirilen boğmaca vakaları.	5
Şekil 3:	2008 de tüm dünyadaki DTB 3 aşılama oranları	6
Şekil 4:	1945-2005 yılları arasında, Doğu Avrupa ülkelerinde boğmaca insidansının değişim	8
Şekil 5:	Türkiye’de DTB 3 aşı oranları ve bildirilen vaka sayıları	8
Şekil 6:	Türkiye’de 1970-2001 yılları arasında bildirilen boğmaca morbidite ve mortalite hızları	9
Şekil 7:	Türkiyede Boğmaca vaka bildirimlerinin yaşlara göre dağılımı 2005	9
Şekil 8:	B. pertussis solunum epitel hücreleri arasındaki bağlantı, toksini olan filamantöz hemaglutinin ile sağlanır	16
Şekil 9:	PT’nin reseptör ilişkisi	17
Şekil 10:	PT IgG (+) titre değeri elde edilenlerin yaş dağılımı	56
Şekil 11:	PT IgG (+) titre değeri tespit edilen katılımcıların yaşa göre dağılımı	58
Şekil 12:	PT IgG titrelerinin ortalamalarının yaşlara göre değişimi	59
Şekil 13:	Tüm katılımcıların PT IgG titre değerleri	60

RESİM DİZİNİ

<u>Resimler</u>		<u>Sayfa</u>
Resim 1:	B. pertussis'in elektron mikroskop görüntüsü	14
Resim 2:	Nazofarinks eküvyonu	31
Resim 3:	Nazofarinks örnekleme	31
Resim 4:	Bordet-Gengou besiyeri	32

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablolar</u>		<u>Sayfa</u>
Tablo 1:	Türkiye'de aşılama oranları ve bölgelere göre boğmaca insidansı (2005)	10
Tablo 2:	Bordetella ailesi ve patolojisinin özeti	13
Tablo 3:	Tipik boğmaca hastalığının seyri tanı ve tedavi etkinliği	24
Tablo 4:	Olası boğmaca vakalarından kesin tanı için örnek alınması, transportu ve uygulanan laboratuvar testleri	31
Tablo 5:	B. pertussis tanısı için kullanılan laboratuvar tekniklerinin karşılaştırılması	35
Tablo 6:	Boğmaca hastalığında çocuklarda yaş gruplarına göre tedavi ve profilaksi için kullanılan ilaçlar	39
Tablo 7:	ABD'de ruhsatlanan aP içerikli aşılarla toplu bakış	46
Tablo 8:	Katılımcıların yaş ve cinsiyete göre dağılımı	54
Tablo 9:	10-15 yaş grubundaki katılımcıların anne ve baba sosyodemografik özellikleri	55
Tablo 10:	Katılımcıların PT IgG titre ortalamaları	56
Tablo 11:	PT IgG sonuçlarının yaş ve cinsiyete göre değerlendirilmesi	57
Tablo 12:	PT IgG titre ortalamalarının cinsiyetler arası karşılaştırılması	58
Tablo 13:	PT IgG titre ortalamalarının yaş ve cinsiyete göre dağılımı	58
Tablo 14:	10-15 yaşlarda PT IgG titre ortalamaları ve karşılaştırılması	59
Tablo 15:	Erkek katılımcıların ortalama PT IgG değerlerinin yaş gruplarına göre kendi aralarındaki karşılaştırılması	60
Tablo 16:	Kız katılımcıların ortalama PT IgG değerlerinin yaş gruplarına göre kendi aralarındaki karşılaştırılması	61

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Boğmaca, etkeni küçük Gram (-) kokobasil olan B. Pertussis'tir (bordetella pertussis). Her yaştaki duyarlı bireyleri etkilemekle beraber, özellikle yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde ağır seyreden akut, bulaşıcı bir solunum sistemi hastalığıdır. Klasik tanımı 16. yüzyılda yapılmış olup, Sydenham tarafından 'kuvvetli öksürük' anlamına gelen pertussis deyiimi ile beraber, 'bağırان öksürük' anlamında İngilizce, 'Whooping Cough' kullanılmaktadır (1).

Tüm dünyada, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, halen yaygın olup önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) her yıl yaklaşık 51 milyon boğmaca olgusu görüldüğünü ve bunların tümü aşısız çocuklardan oluşan yaklaşık 400 bininin kaybedildiğini bildirmektedir (2). Kızamıktan sonra en çok bildiriimi yapılan hastalık olan boğmaca, 0-12 aylık bebeklerde sık görülen ölüm nedenlerinden biridir (3).

Aşılama, boğmaca hastalığının önlenmesinde son derece önemli olup ABD'de (Amerika Birleşik Devletleri) 1940'larda başlamıştır. Aşılama programları başarılı ise kızamık örneğinde olduğu gibi, hastalık hızı ve toplumda dolaşan mikroorganizma azalır. Ancak bu hal boğmacada farklıdır. Yaygın aşılama programlarıyla, önceleri azalan vaka sayıları ve ölüm oranları 1980'lerde artış eğilimi göstermiştir. CDC (Centers for Disease Control and Prevention) raporlarına göre, bu artış 1996'da en üst düzeye ulaşmıştır. Bununla beraber son yıllardaki epidemiyolojik çalışmalar, artan vaka sayılarının ergen ve erişkin yaş gruplarında yoğunlaştığını göstermiştir. Yine CDC 2004 verilerinde, hastalığın 10-19 yaş arasında 19 kat ve 20 yaş üzerinde 20 kat arttığı raporlanmıştır (4).

Boğmaca aşısının koruyuculuğu, son aşıdan sonra 6-8 yıl kadar sürmektedir (5, 6). Dolayısıyla özellikle gelişmiş toplumlarda, ergen ve erişkin popülasyondaki duyarlılık giderek artmaktadır (7).

Ergen ve erişkin yaş gruplarında, hastalık hafif veya asemptomatik klinik tablo ile karşımıza çıkmakta ve tanı zorluğu yaşanmaktadır. Bu yaş grubunda hastalık hafif seyretmekte olup, mortalitesi düşüktür. Ancak ergen

ve erişkin hastalar, küçük çocuklara enfeksiyonu bulaştırabilmekte ve hastalık için kaynak oluşturmaktadırlar (8-10).

Yüksek aşılama oranlarına rağmen, hastalığın giderek yaygınlaşması boğmaca ile mücadele stratejilerini değiştirmiştir (11,12). Özellikle gelişmiş ülkelerde rutin aşılama programlarına 2000'lerden sonra, 11-18 yaş grubuna asellüler aşı ile pekiştirme dozları eklenmiştir. Yeni tanı araçları ile aseptomatik veya atipik ergen ve erişkin vakaların tanımlanması çabaları da artmıştır (13).

Türkiye'de boğmaca aşısı, 1968 yılında difteri-tam hücreli boğmaca-tetanos (DBT) aşısı şeklinde yaşamın ilk yılında üç doz (2, 3 ve 4. ayda) ve 16-24 aylık iken pekiştirme dozu olacak şekilde uygulanmaya başlanmıştır (14). Ülkemizde 1985 yılında başlatılan Ulusal Aşı Kampanyası ile morbidite ve mortalitede fark edilen oranlarda azalma gözlenmiştir. Tam hücre aşının yan etkileri nedeniyle 2009'dan itibaren asellüler boğmaca aşısı (aP) kullanılmaya başlanmıştır (15).

Boğmaca ülkemizde hala tüm yaş gruplarını etkileyen bir enfeksiyon hastalığıdır. Döngüsel epidemiler göstermeye devam etmekte, 2-5 yılda bir salgınlara neden olmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, ülkemizde de dünyanın birçok ülkesinde olduğu gibi ergen ve erişkinlerde boğmaca sıklığının arttığını göstermektedir (15).

Hala önemli bir halk sağlığı sorunu olan boğmacanın mücadelesinde epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca bir ülkede boğmaca aşısının pekiştirme dozlarının ne zaman yapılması gerektiğine karar verebilmek için hastalığın yaşlara göre seroepidemiolojisinin bilinmesi şarttır.

Amacımız, Isparta ilinde aşı etkinliğinin azaldığını tahmin ettiğimiz 10-15 yaş arası aşı takvimini tamamlamış, sağlıklı çocuklarda boğmaca Pertussis Toksin'e karşı antikor düzeylerini belirlemektir. Literatürde bölgemizde bu konuda benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Sonuçlarımız ışığında yaş gruplarına göre değişiklikler tespit edilmiş ve ileri yaş grubu katılımcıların sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. Boğmacanın önlenmesi amacıyla pekiştirme aşı dozlarının gerekliliği konusunda yorum yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

B. pertussis, bordetella ailesi içinde sadece insanda patojen olan gram (-) bir bakteridir. Bu bakterinin neden olduğu boğmaca hastalığı, damlacık yolu ile bulaşır (16-18). Daha çok sonbahar aylarında görülen boğmaca, tüm dünyada özellikle gelişmekte olan ülkelerde halen yaygın olup, önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Yaygın aşı uygulamaları ile iyi bir kontrol sağlanmış gibi görünse de, son 25 yılda boğmaca vaka sayılarında artış tespit edilmiştir. Bildirilen vakaların yaş dağılımı, 1-9 yaş çocuklar ile bağışıklığı kaybolan ergen ve erişkinlere kaymıştır (19).

Her ne kadar boğmaca, ergen ve erişkin yaş grubunda çok fazla mortaliteye yol açmasa da, bu yaş grubu vakalar immünitesi tam olmayan yenidoğan ve bebeklere geçişte önemli kaynak oluşturmaktadırlar (16,20-25).

2. 1. Tarihçe ve Epidemiyoloji

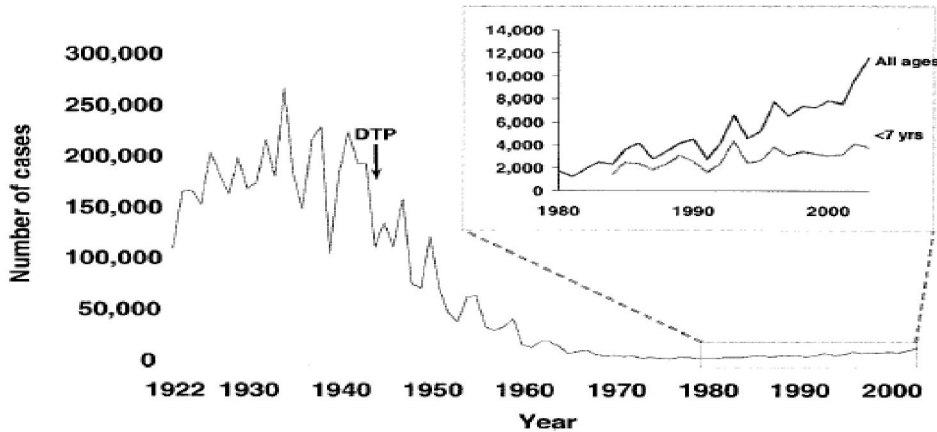
Birçok bulaşıcı hastalık gibi boğmacanın da tarihi eski çağlara dayanmaktadır (5). Lapin 1540'da 'Moulton's The Mirror of Health' adlı çalışmasında, Nils Rosen Von Rosenstein'in yazılarından alıntı yaparak, hastalığın ilk 1414 yılında Fransa'da başladığını yayınlamıştır (5). İlk epidemiyolojik çalışmalar, Fransa-Paris'te 1578 yılında yapılmıştır. Sydenham 1679 yılında hastalığın adını, baykuş gibi kuvvetli öksürük manasında 'pertussis' olarak adlandırmıştır. Bordet ve Gengou 1906 yılında B. pertussis'i izole etmiştir (5). Boğmacaya karşı aşı ve laboratuvar çalışmaları, bundan sonra hız kazanmıştır.

ABD'de aşı öncesi dönemde hastalığın insidansı, 157/100.000 olup, ortalama yıllık yeni vaka sayısı 200.000'in üzerindedir. Bu dönemde vakaların %10'undan azının yaşı 10 yaştan büyüktür (26-28). Vakaların ancak %18'inin bildirildiği düşünülürse, ABD'de aktüel oranın aşı öncesi dönemde, tüm popülasyonda 872/100.000 gibi yüksek olduğu tahmin edilmektedir (5). ABD'de 1933-1936 yılları arasında boğmacadan ölen çocukların yaş dağılımına bakıldığında, 1 yaş %8, 1-4 yaş %41, 5-9 yaş %46, 10-14 yaş %4 ve 15 yaş üzeri %1 olarak tespit edilmiştir (5).

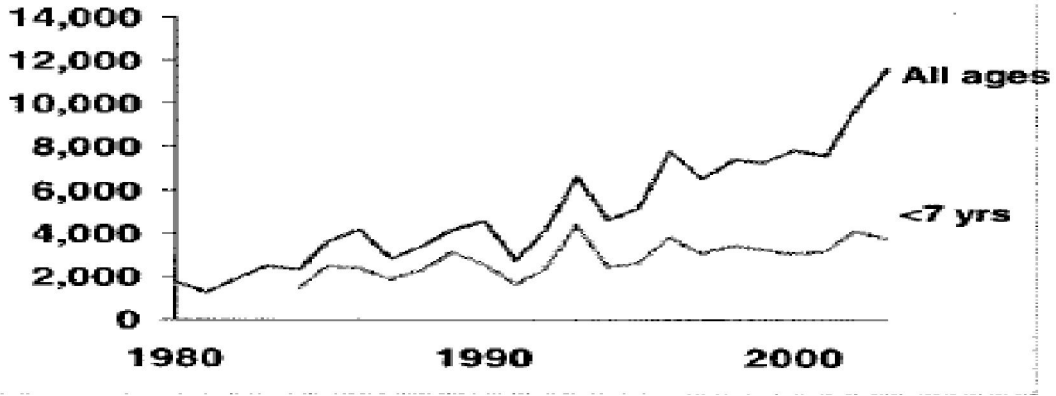
Aşı öncesi dönemde boğmaca 2-5 yılda bir (ortalama 3 yılda bir) epidemilere sebep olmakta iken, epidemiyolojik çalışmalar bu durumun halen devam ettiğini göstermektedir (29).

İlk tam hücreli aşı 1936 yılında bulunmuştur. Ancak yaygın olarak kullanılmaya 1947'de başlanmıştır. Tam hücreli aşı kullanımı ile 1950'lerin başlarında tespit edilen boğmaca olgu sayılarında 150 kat düşüş izlenmiştir (27,28). ABD'de 1960'lı yıllara kadar insidans, 10/100.000'a kadar düşmüştür. Bu düşüş 1970'li yıllarda da devam etmiştir. Yıllık vaka bildirimleri, 1976 yılında 1.010 gibi tarihi bir rakama inmiştir (5). 1980'lere gelindiğinde ABD'de, aşılama oranları %90'ların üzerindedir. ABD'de, 1976-1982 arası 7 yıllık dönemde boğmaca insidansı 0,5-1,0/ 100.000 olarak tespit edilmiştir (27-30).

ABD'de, 1980'li yıllardan itibaren boğmaca vaka sayılarında lineer bir artış tespit edilmiştir. İlginç bir şekilde, vaka yaşları ergen ve erişkinlere doğru kaymaya başlamıştır. ABD'de 1978-1981 yılları arasında (insidansı 1/100.000) bildirilen vakaların yaş dağılımına bakıldığında %80'ini 0-4 yaş %20'sini 5 ve daha büyük yaştaki vakalar oluşturmaktadır (26). ABD'de 1997-2000 yılları arasında bildirilen vaka sayıları gözden geçirildiğinde de %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 tespit edilmiştir (5). Böylece son 25 yıllık dönemde hastalığın ergen ve erişkinlerde arttığı dikkati çekmiştir (5,27).



Şekil 1: 1922-2003 yılları arasında ABD'de bildirilen boğmaca vakaları (31).



Şekil 2: 1980-2003 yılları arasında ABD'de bildirilen boğmaca vakaları (31).

ABD'de, 1997-2000 yılları arasında bildirilen vakaların yaşa göre insidans dağılımı da bu değişikliği desteklemektedir (1 yaş altı 55,5/100.000, 1-4 yaş, 505/100.000, 5-9 yaş, 3,6/100.000, 10-19 yaş 5,5/100.000) (5). ABD'de 2002'de 9.771 vaka bildirilmiştir (aynı yıl boğmaca insidansı 3,4/100.000'dir). CDC raporlarında da, 1990-2003 arasında ergen yaş grubunda 10 kat artışı tespit edilmiştir. 1990-1993 ile 2004 verileri karşılaştırıldığında 10-19 yaş grubu 19 kat, 20 yaş ve üzerindeki vaka sayılarında 20 katlık bir artış söz konusudur. ABD'de 2004'de 25.827 boğmaca vakası bildirilmiştir. Bu rakamlar, 1950'lerden beri bildirilen en yüksek değerlerdir. Vakaların % 34'ü 11-18 yaşları arasındadır (30/100.000) (5,30,32,33).

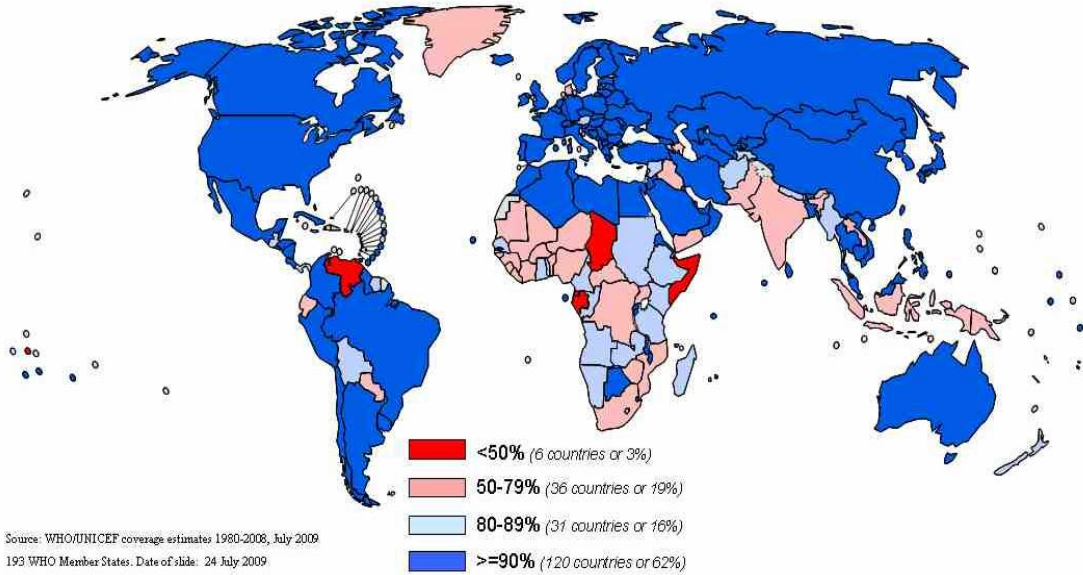
Hastaneye yatan çocuk hastalarda 1970'lerden bu yana, kaynağın genellikle ergen ve erişkinler olduğu tespit edilmiştir. Hastalık tanısı ile ilgili gelişmeler sonucunda, spesifik IgG ve A ölçümüne olanak sağlayan ELISA ile erişkin ve ergen yaş grubunda hastalık varlığı, daha net ortaya konmuştur. Son 20 yılda yapılan çalışmalarda uzun süreli öksürüğü olan ergen ve erişkinlerde, B. pertussise ait IgG titrelerinin yüksek olduğu izlenmiştir (5). Farklı zamanlarda yapılan çalışmalar ile 10-49 yaş arasında, 7 günden uzun süren öksürüğü olan hastalar değerlendirildiğinde, boğmaca insidansının 370/100.000 gibi yüksek değerlerde olduğu tespit edilmiştir (26).

Tam hücreli aşının yaygın kullanılmaya başlanması ile boğmaca insidansı ve mortalitesinde hızlı bir azalma saptanmıştır. Yan etkileri nedeniyle 1970'li yıllardan itibaren tam hücreli aşının kullanımı tartışılmaya başlanmıştır. Japonya'da 1973 yılına gelindiğinde, özellikle aşının bu yan

etkilerle kullanılmaması fikri ortaya atılmıştır. İki yıllık aşı kullanımı ertelendikten sonra, vaka sayıları artınca, 1975’de tekrar aşı programına geri dönmüştür. Bu dönemden sonra asellüler aşı çalışmalarına hız verilmiştir (25,34).

Asellüler boğmaca aşısı, birçok B. pertussis antijeni içermekte olup, son 25 yılda birçok gelişmiş ülke, aşı sonuçlarını değerlendirerek kendi rutin programlarına almıştır. Asellüler aşı, yan etkileri daha az izlenmiştir. ABD’de, 2005 yılından itibaren hastalığın kontrol çalışmalarına ergen yaş grupları da eklenmiştir. Bu yaş grubu TaP aşısı (tetanos toksoidi, asellüler pertussis aşısı) ile aşılanmaya başlamıştır (16,34). Bu amaçla 10 yaş üzerinde kullanım için, asellüler boğmaca aşısı içeren iki aşı uygulama onayı almıştır. Adacel® 11-65 yaş, Boostrix® 10-18 yaş uygulamaları için ruhsatlanmıştır (33). Ülkemizde de 2009 yılında Adacel-Polio® markasıyla (Difteri, tetanos toksoidi, asellüler boğmaca, inaktif polio) 3 yaş üzeri uygulanma için kullanım izni almıştır.

Dünyada birçok gelişmiş ülkede aşı oranlarının yüksek olmasına rağmen boğmaca vaka sayıları her geçen gün artmaktadır.



Şekil 3: 2008 de tüm dünyadaki DTB3 aşılanma oranları (36)

Avrupa’da aşı öncesi dönemde boğmaca insidansının 200/100.000 olduğu ve vakaların %60-70’inin okul öncesi çocuklardan oluştuğu tahmin edilmektedir (35). Birçok Avrupa ülkesinde 1960’lı yıllarda başlayan tam

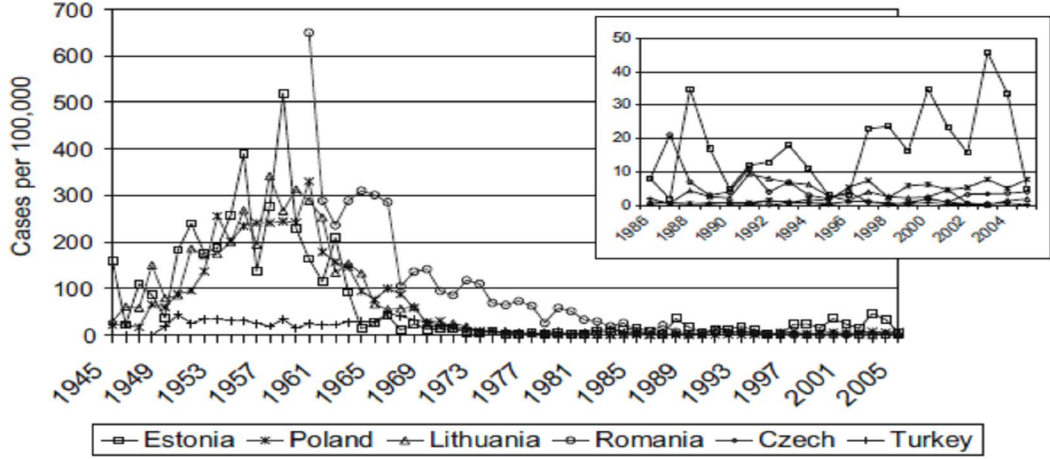
hücreli aşı uygulamaları ile hastalık insidansında düşüşler izlenmiştir. Ancak son 15-20 yılda, ABD'de olduğu gibi özellikle ileri yaş topluluklarında vaka sayılarında artış izlenmiştir. Bu artışın 5-9, 10-14 ve 15-19 yaş grubunda daha da yoğunlaştığı tespit edilmiştir (35,36). EUVAC-NET projesi ile Avrupa'da aşı ile önlenabilir hastalıklarla ilgili bilgi paylaşım ortamından elde edilen verilere göre, 1998-2002 yılları arasında 1 yaş altı popülasyonda boğmaca insidansı sabit kalmakla beraber, 5 yaş üzeri vaka sayılarında anlamlı artışlar izlenmiştir (37).

Polonya ve Hollanda'da 1997'den itibaren, boğmaca insidansında 2-5 kat artış tespit edilmiştir. Polonya'da 1990'lı yıllardan itibaren asellüler aşı kullanıma girmiştir. Polonya, 11 yaşında yapılan pekiştirme dozu ile bu hastalığa karşı mücadelesini sürdürmektedir (36). İngiltere'de 1990'ların sonunda hastalığın insidansı 330/100.000, Fransa'da 508/100.000 tespit edilmiştir. Söz konusu ülkelerde aşılama oranları DSÖ hedeflerinden düşük olup, 1990'ların sonundan itibaren asellüler aşıli kombinasyonlarıyla, okul öncesi ve okul çocukları aşılansmaktadır (27,38). İsrail'de de benzer tablo izlenmektedir. Bu ülkede 1998'den başlayarak vaka sayılarında artış olup, 2004'de 1.564 vaka bildirilmiştir (25,39). Estonya, Litvanya, Romanya, Çek Cumhuriyeti gibi Doğu Avrupa ülkelerinde de 1990'lardan sonra ergen ve erişkinlerdeki artan vaka sayıları boğmaca mücadelesindeki stratejilerinin değişimine neden olmuştur (35).

Güney Asya'da, 1980-1990 yıllarından itibaren vaka sayılarında 399.310'den 156.028'e gibi azalma sağlanmanın yanında, aşılama oranları %7'den %70'e kadar çıkarılmıştır. Aşılama oranlarının DSÖ hedeflerinden düşük olmasına rağmen, bu bölgelerde vaka sayılarındaki azalma oldukça ilginçtir. Belki de bu bölgelerde de hastalıkta epidemiyolojik değişim olmakta, ancak vaka tanımlamalarında ve bildirimlerinde zorluklarla karşılaşmaktadır (40).

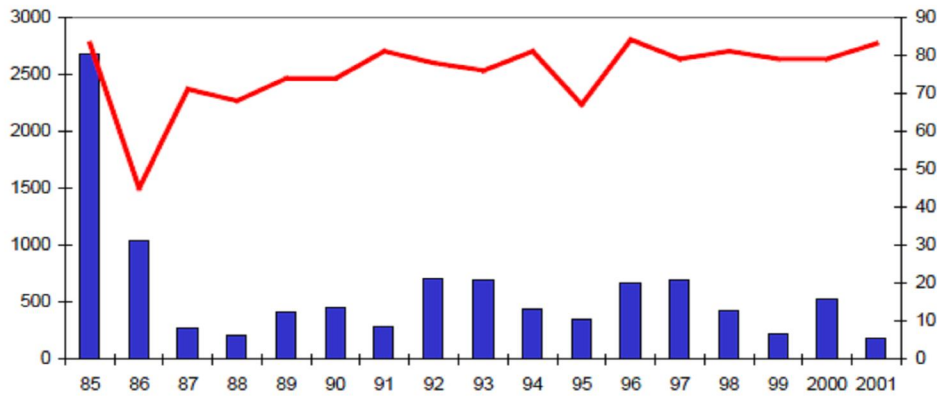
Türkiye'nin yaygın aşılama öncesinde tespit edilen boğmaca insidansı diğer ülkeler göre daha düşük gibi görünse de, bebek ölümlerinin önemli bir sebebidir. Türkiye'de tam hücreli aşı, 1968'de DBT ile (Serum Institute of India, Pune, Hindistan) yaşamın ilk yılında üç doz (2, 3 ve 4. ayda)

ve 16-24 aylık iken pekiştirme dozu olacak şekilde uygulanmaya başlamıştır. 1970'lerde ülkemizde boğmaca morbiditesinin 21/100.000 dolayında olduğu, tahmin edilmektedir (14).



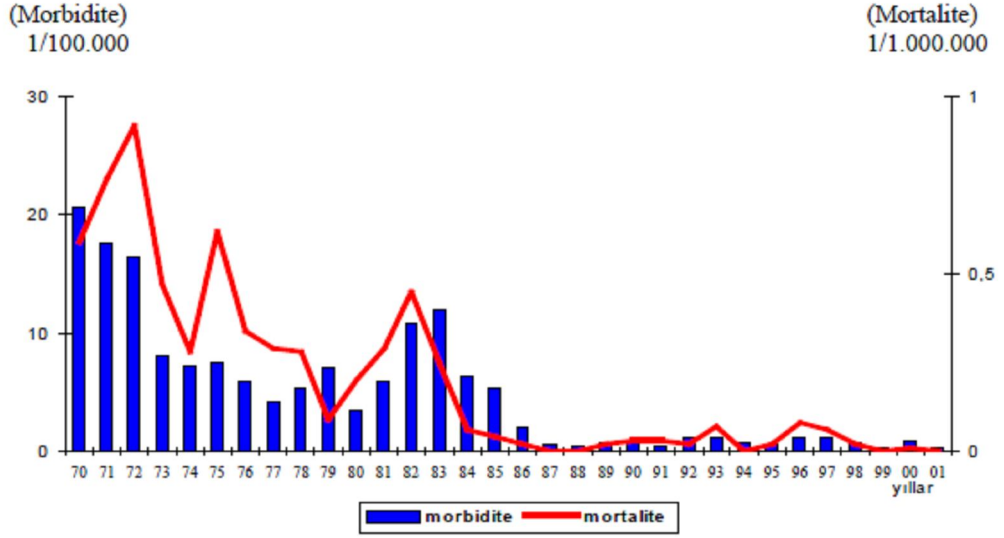
Şekil 4: 1945 -2005 yılları arasında, Doğu Avrupa ülkelerinde boğmaca insidansının değişim (35)

DSÖ 1974'den itibaren özellikle gelişmekte olan ülkelerde aşılama oranlarının artırılması ve aşıyla önlenebilir hastalıkların eradikasyonu amacıyla 'Genişletilmiş Bağışıklama Programları (GBP) başlatmıştır. Bu çalışmalar ışığında, 1985 yılında başlatılan Ulusal Aşı Kampanyası ile aşı uygulamaları hız kazanmıştır. 1980'li yıllarda %20-30'larda olan DTB3 aşılama oranları 2001 yılına gelindiğinde %80, 2005'de %90'lara çıkarılmıştır. Buna paralel olarak, boğmaca vaka sayısı ve insidansında önemli düşüşler izlenmiştir. 1996-1997 yıllarında yeni bir artış eğilimi kaydedilmiş, ancak 2001 itibariyle morbidite oranları 0,27/ 100.000 'e kadar gerilemiştir (41).



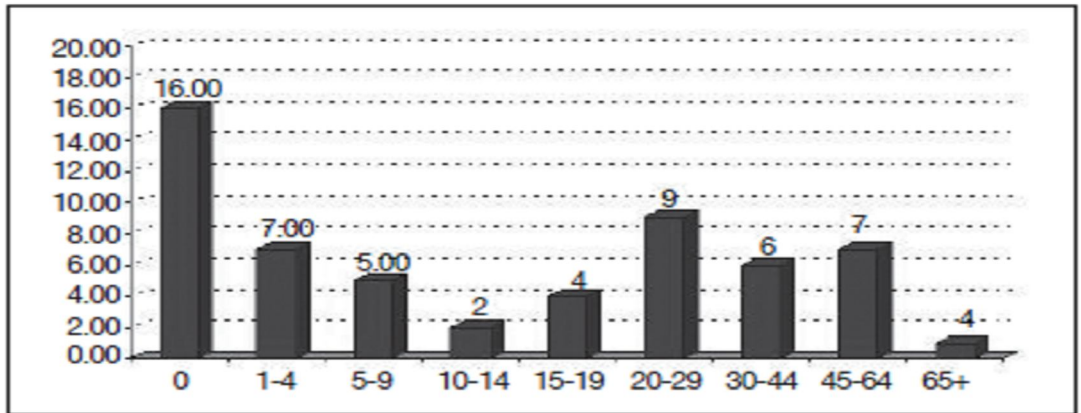
Şekil 5: Türkiye'de DTB3 aşı oranları ve bildirilen vaka sayıları (41)

İnsidansındaki düşüğe rağmen, boğmaca ülkemizde hala tüm yaş gruplarını etkileyen bir enfeksiyon hastalığı olmaya ve döngüsel devinimle, 2-5 yıl aralıklarla, salgınlar yaparak morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Örneğin, 1997, 2000 ve 2004 yıllarında boğmaca vakalarında artış görülmüş ve bu yıllarda boğmaca küçük salgınlar yaparak morbidite ve mortaliteye yol açmıştır (14).



Şekil 6: Türkiye'de 1970-2001 yılları arasında bildirilen boğmaca morbidite ve mortalite hızları (41).

Türkiye'de son dönemde vakaların yaş dağılımında bir farklılık tespit edilmemiştir. Bir yaş altı bebekler en fazla etkilenen yaş topluluğunu oluşturmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmada 0-71 ay arası çocuklarda, %30,1'nin boğmacaya duyarlı olduğu saptanmıştır (14).



Şekil 7: Türkiyede Boğmaca vaka bildirimlerinin yaşlara göre dağılımı 2005 (14).

Tablo 1. Türkiye’de aşılama oranları ve bölgelere göre boğmaca insidansı (2005) (15)

<i>Bölgeler</i>	<i>Aşılama Oranı</i>	<i>Boğmaca Vaka Sayısı</i>	<i>Nüfus</i>	<i>İnsidans*</i>
<i>Marmara</i>	%93	29	19.348.429	0.15
<i>Ege</i>	%93	42	9.427.675	0.44
<i>Akdeniz</i>	%93	12	9.884.437	0.12
<i>Orta Anadolu</i>	%90	47	12.288.126	0.38
<i>Karadeniz</i>	%87	13	8.123.936	0.16
<i>Doğu Anadolu</i>	%84	114	6.404.473	1.78
<i>Güneydoğu Anadolu</i>	%85	15	7.492.222	0.20
<i>Türkiye (Genel)</i>	%90		72.969.301	0.38

* İnsidans 100.000 popülasyonda verilmiştir.

Sağlık Bakanlığı verilerine göre, DSÖ’nün hedeflediği insidansa (<1/100.000), ülkemizde doğu bölgelerinde ulaşılamadığı görülmektedir (14). Ancak, tanı zorlukları, boğmacanın ön tanıda akla gelmemesi, atipik veya asemptomatik bireyler ve bildirim yetersizliği nedeni ile gerçek insidansın saptanması güçtür. Gerçekten, ülkemizde yapılan çalışmalar boğmaca insidansının bildirilenden yüksek olduğunu göstermiştir (14). Boğmaca vaka sayılarının 2000 yılında sadece %6,5’i 15 yaş üzerinde olup bu rakam 2005’de %16,9 olarak tespit edilmiştir. Veriler, Türkiye’de de ergenlere kayan vaka sayıları ile bu yaş grubunun aşılama çalışmalarının güçlendirilmesi gereğini ortaya koymaktadır (15).

Neden boğmaca ergen ve erişkinlerde artış eğilimindedir? Bu sorunun tek bir yanıtı yoktur. Birçok faktör karşımıza çıkmaktadır.

Ergen ve erişkin yaş gruplarında aşıya bağlı koruyuculuk düşüktür. Gerçekten de yapılan çalışmalarda, aşı sonrası koruyuculuğun yaklaşık 10-

12 yıl sürdüğü gösterilmiştir. DTB sonrası 6-8 yılda, aP sonrası 4-6 yılda aşının koruyuculuğu azalmaktadır (25). Bunun nedeni tam bilinmemektedir. Özellikle aşı sonrası oluşan hücrel immünitenin yetersizliği suçlanmaktadır (42-44).

Boğmaca tanısı için standardize edilmiş, laboratuvar yöntemi yoktur. Altın standart kültür örneklemesidir. Son yıllarda gelişen teknolojiye paralel olarak, özellikle PCR tekniğinin yaygın kullanımı ile erişkin ve ergen yaş grubu vaka sayılarında artışın farkına varılmıştır (5,25). Erişkin ve ergende, boğmaca hastalığının klinik görünümü, hafif veya atipik öksürük şikayetleriyle karşımıza çıkmaktadır. Böylelikle, bu yaş grubu hastalar ya tanı alamamakta ya da yanlış tanı almaktadırlar. Klinik görünüm, daha çok öksürükle beraber giden üst solunum yolu enfeksiyonunu andırmaktadır (25,44). Bu vakalar genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu veya astım tanılarını almaktadırlar (25,44). Enfekte erişkin veya ergen, aşı takvimi tamamlanmamış bebek ve yenidoğanlara hastalığın aktarılmasında aracı olmaktadır. Bu noktada yoğun aşılama ve pekiştirme dozlarının önemi daha da anlaşılır hale gelmektedir.

Son zamanlarda ortaya atılan bir hipotezde, toplumda dolaşan B. pertussis'de meydana gelen genetik değişiklikler nedeniyle, aşının koruyuculuğunun sınırlı olmasıdır. Özellikle bu değişim aşı içeriğinde de olan proteinlerdeki mutasyonlar nedeniyle olmaktadır. İngiltere ve Hollanda'da yapılan çalışmalarda, özellikle tam hücreli aşının ana bileşenlerinden olan fimbrial proteinlere, PT'e (Pertussis Toksin) ve pertaktine ait polimorfizmler tanımlanmıştır. Ancak bu konuda ki çalışmalar sınırlıdır (25,45).

Mortalite: Boğmaca, aşı öncesi dönemde önemli bir ölüm nedeniydi. ABD'de 1926-1930 yılları arasında çoğu yenidoğan ve 6 yaştan küçük bebekler olmak üzere yıllık 36.013 ölüm vakası bildirilmiştir (5,46).

Aşı uygulamalarının başlaması ve yaygınlaşmasıyla, boğmaca hastalığındaki azalmayla paralel, mortalite de azalmıştır. ABD'de 1997-2000 yılları arasında boğmaca kaynaklı 62 ölüm vakası bildirilmiştir. Bunların 58'ini (%94) 65 aydan küçük bebekler, 2'sini (%3) 5-9 yaş arası çocuklar ve 2'sini (%3) erişkinler oluşturmaktadır (5,46).

Yenidoğan ve bebeklerde genel mortalite oranı %3-10, erişkinlerde %0,5-1'dir. Mortalite ve morbidite oranları sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda, toplu yaşam alanlarında, kalabalık gruplar halinde yaşayanlarda, uygun olmayan hijyenik koşullarda, kötü beslenme ve yetersiz immünizasyon gibi durumlarda artmaktadır (13,27,28).

Cinsiyet: Boğmaca enfeksiyonuna kadın ve erkeklerin aynı oranda maruz kalması beklenirken, hastalığın kadınlarda daha sık görüldüğü ve morbidite oranlarının nispeten daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Bunun nedeni kadınların, bebek ve çocuklarla daha yakın temasta olması ve etkenle daha fazla karşılaşabilme olasılığı olduğu düşünülmektedir (5).

Mevsimsel dağılım ve coğrafya: Boğmaca tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Aşılama öncesi dönemde hastalık bölge ve mevsim farkı gözetmeksizin her yerde ve her mevsimde izlenmektedir. 1980-2003 arası 23 yıllık gözlemde boğmaca yılın herhangi bir zamanında izlenmekle beraber, genellikle yılın 2. yarısından sonra özellikle Ekim, Kasım aylarında karşımıza çıkmaktadır (5,31).

2. 2. Mikroorganizma Özellikleri

Boğmaca, gram (-) bir bakteri olan bordetella pertussis'in neden olduğu, sadece insanlarda gözlenen, bulaşıcı, akut solunum yolu hastalığıdır. İnsan haricinde herhangi bir rezervuarı olmayan B. pertussis'in bulaşması damlacık yolu ile olmaktadır (47).

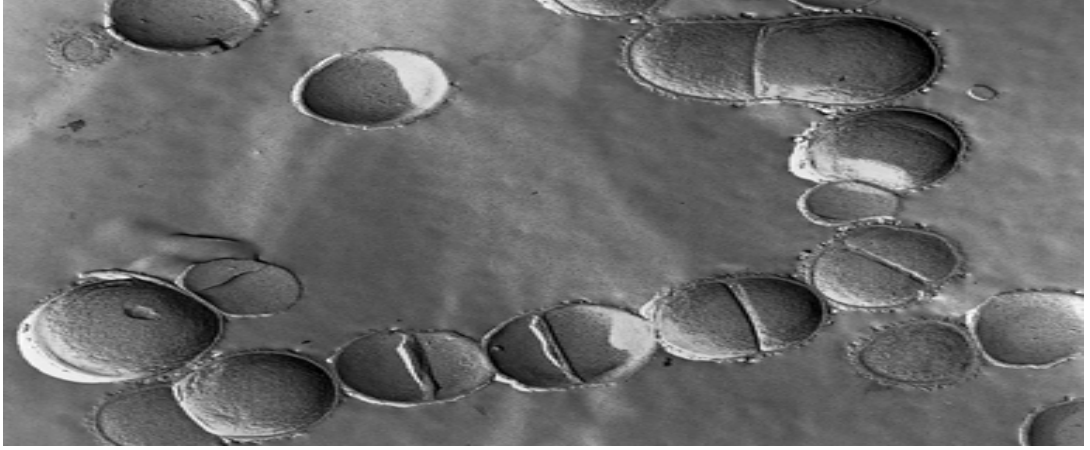
Bugüne kadar 9 tür bordetella tanımlanmış olup bunlar; B. pertussis, B. bronchiseptica, B. parapertussis, B. parapertussisov (koyunlarda patojen B. parapertussis), B. avium, B. hinzii, B. holmesii, B. trematum ve B. petrii'dir. B. avium kümes hayvanlarında nezle ve rinotrakeit etkenidir (5). B. hinzii daha çok solunum yolları florasında bulunmakla beraber, immünsüpresif bireylerde patojen olabilir. Ağırıklı bir ortakçı olarak bulunur (5). B. trematum insanda kulak, cilt ve izole solunum yolu hastalıkları oluşturabilir (5). B. parapertussisov koyunlarda kronik solunum yolu enfeksiyonu oluşturmakla beraber, insan adapte türü solunum yolu enfeksiyonlarında etken olarak karşımıza çıkabilmektedir (5).

Tablo 2: Bordetella ailesi ve patolojisinin özeti (48)

<i>Bordetella Ailesinin Türleri</i>		
Tür	Hasta Popülasyonu	Hastalık
B. Pertussis	İnsan	Boğmaca, Süregelen Öksürük (Erişkin)
B. Parapertussis	İnsan, Koyun	Boğmaca, Kronik Pnömoni
B. Bronchiseptica	İnsan, Köpek, Domuz	Külübe Öksürüğü (Köpeklerde) Atopik Rinit (Domuzda)
B. Avium	Kuşlar	Rinotrakeit
B. Trematum	İnsan?	Yara Enfeksiyonu, Otit
B. Holmsei	İnsan?	Septisemi
B. Hinzii	İnsan? Kümes Hayvanı	Aseptomatik
B. Petrii	Çevre	Bilinmiyor

Bu 9 tür içinde sadece 4 tanesi; B. pertussis, B. bronchiseptica, B. parapertussis ve B. holmesii insanlarda kesin patojen olarak tanımlanmıştır (5). B. bronchiseptica, öksürükle seyreden hastalıklara sebep olmakla beraber, özellikle AIDS gibi bağışıklık sistemi bozukluğu olanlarda ciddi enfeksiyonlara sebep olabilmektedir (49). Köpek ve domuzlarda da solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır. B. parapertussis, B. pertussis'e benzer hafif ve orta derecede solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olmakta ve yine B. pertussis gibi çevresel kaynak oluşturmaktadır (5). B. holmesii, insanlarda solunum yolu patolojilerine sebep olan bordetella türleri içinde en yenisi olup, özellikle genç ergen ve erişkinlerin kan ile solunum yolu çıktılarında tespit edilmiştir (3). B. holmesii'nin mikrobiyolojik ve virülan mekanizmaları hakkında bilgiler az olup, çalışmalar daha çok B. pertussis, B. bronchiseptica ve B. parapertussis hakkında yapılmıştır.

2. 2. 1. Bordetella Pertussis



Resim 1: B. pertussis'in elektron mikroskop görüntüsü (50).

B. pertussis, Alcaligenaceae ailesinin bordetella genusunda yer alır. Sporsuz, hareketsiz, çok küçük (yaklaşık 0,2-0,5 μm en ve 0,5-1,0 μm boy) gram negatif, aerobik, çomak, kokoid, ovoid veya kokobasildir (3,5).

Balgamda, başlangıçta çift veya tek olarak hücre dışında görülen bakteriler, hastalık ilerledikçe lökositlerin iç ve dışlarında kümeler halinde bulunurlar. Yeni izole edilen ve S tipi kolonilerdeki bakterilerin ince bir kapsülü vardır. Bakteriyolojik boyalarla kolay boyanır, kutupsal boyanma eğilimindedir. Fermentatif kanlı zengin besiyerinde ürer. Tampon, tuz, nikotinamid gibi büyüme faktörleri ve enerji kaynağı aminoasitleri içeren sentetik besiyerinde de üreyebilir (26). Mikroorganizma, kanlı agarda yavaş üremektedir. Organizmadan ilk izolasyonlarında üretilmesi güç olup, bu amaçla kullanılacak en uygun besiyeri, Bordet-Gengou (BG) besiyeridir. Bakteri bu besiyerine ekildiğinde 3-4 günde ürer. Düz, yuvarlak, küçük, S tipinde koloniler yapar. Biyokimyasal olarak karbonhidratlar, jelatin ve süt üzerine etki etmezler. Glikoz ve laktoza gaz oluşturmadan asit oluşturarak etki ederler (5).

B. pertussis dayanıksız bir bakteridir. Isı, dezenfektanlar ve kuruluk karşısında çabuk ölür (5,26). Sentetik besiyerlerinde ürerken kapsülünü kaybeder ve bir takım değişikliklere uğrar. Bu değişimler evre I'den, evre IV'e değişen biçimde tanımlanmıştır. Evre I mikroorganizmaları konaktan yeni izole edilen bakterilerin özelliklerini taşır. Evre II ve III'teki bakteriler ara

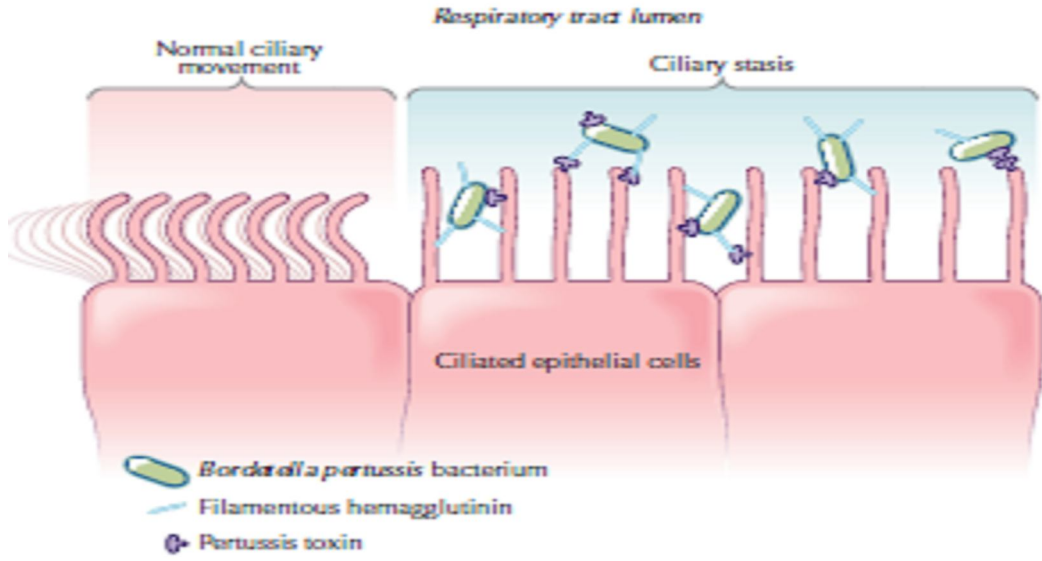
şekillerdir. Evre IV suşları ise değişimin son ürünleri olup, antijenik yapı açısından oldukça fakirdir (5,26).

2. 2. 2. B. Pertussis'in Toksinleri ve Aglutininleri

B. pertussis, çok yönlü biyolojik etkinlikleri olan patojenik mikroorganizmadır. Bunlar içinde biyokimyasal özellikleri henüz tam olarak bilinmeyenler de vardır. Hastalık kabaca iki dönemde özetlenebilir. İlk döneminde, B. pertussis solunum yolu sillier epiteline yapışır. Bu aşamada hastalığın şiddeti ve süresi antibiyotik tedavisi ile azaltılabilir. Enfeksiyonun ikinci dönemi bakterinin salgıladığı toksinlerin etkisi ile oluşmaktadır. B. pertussis'in immunokimyası üzerine yapılan son çalışmalarda, hastalık ve immünite gelişiminde önemli olduğu düşünölen birçok biyolojik etkin madde saptanmıştır. Bu bilgiler asellöler boğmaca aşısının geliştirilmesi ve boğmacanın serolojik tanısına katkıda bulunmuştur (26).

2. 2. 3. Filamentöz Hemaglutinin (FHA)

B. pertussis'in önemli kolonizasyon faktörlerinden biridir. FHA, 220 kDa molekül ağırlığında, 2 nm genişliğinde 50 nm uzunluğunda, β heliks yapısında hücre yüzeyinde bulunan filamentöz yapıda bir proteindir. Toksik özelliği yoktur. Koyun, tavuk, kaz gibi birçok hayvanın eritrositlerini aglutine edebilir. FHA, pertussis patogeneğinde, bakterinin üst solunum yoluna tutunmasında ve kolonizasyonun başlamasında yer almaktadır. FHA' ya karşı oluşan antikolar, enfeksiyona karşı korunmada önemlidir. Birçok hücrenin farklı reseptörlerini tanıyan 3 farklı bölgesi bilinmektedir (26). FHA' nın yapısal geninde meydana gelen mutasyonlar, organizmanın kolonizasyon yeteneğini azaltmaktadır. Yapısal FHA geni klonlanmış ve komponent aşıda kullanılmak üzere E.coli'de (Escherichia coli) eksprese edilmiştir. Bugün asellöler boğmaca aşısında saf FHA molekülleri yer almaktadır (5,26).



Şekil 8: *B. pertussis* solunum epitel hücreleri arasındaki bağlantı, toksini olan filamatöz hemagglutinin ile sağlanır (51) .

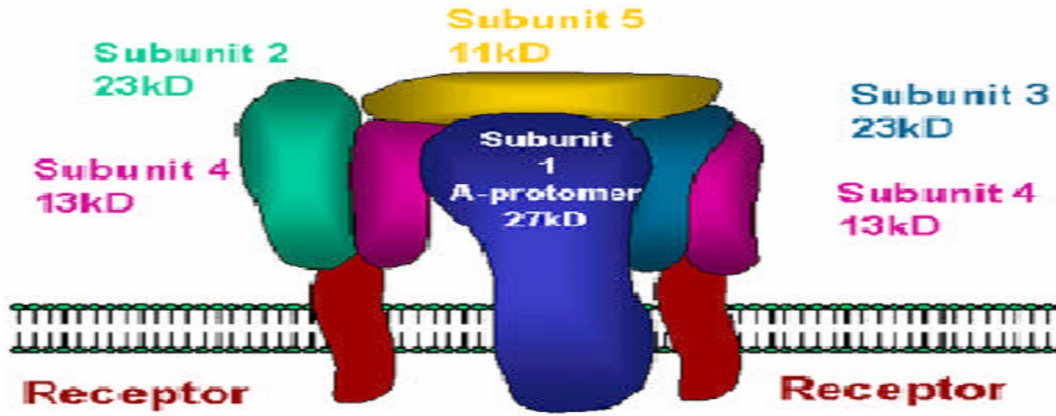
2. 2. 4. Pertussis Toksin (PT)

Boğmaca etkeninin başlıca toksinidir. PT'ne, Lenfositik cevabı artırıcı, lenfosit uyarıcı (promotoring) faktör (LPF: Lymphocyte promoting factor), Histamin, serotonin ve endotoksine duyarlılığı artıran, histamin sensitize edici faktör (HSF), pankreas adacık aktivasyonu yapan protein (IAP: Islet activating protein) gibi farklı isimler verilmektedir (26).

Üreme boyunca hem ekstrasellüler sıvıya salgılanan hem de bakteri hücrelerine bağlı bulunan protein yapıda bir toksindir. PT, iki ana alt birimden meydana gelen tipik A ve B toksini olup, 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 (29,52). Ağırlığı 105 kDa'dur. Enfeksiyonun kolonizasyon basamağında yer alan önemli bir virulans faktörüdür. PT bileşenlerine karşı oluşmuş antikolar, bakterinin siliyer hücrelere kolonizasyonunu önler ve enfeksiyonlara karşı etkili bir koruma sağlar.

FHA ve PT'nin patogenezdaki rolleri, insan solunum yolunda siliyer hücrelere bakterinin tutunmasını sağlamaktır. Her iki molekül de kolonizasyon gelişiminde önemlidir. Bununla birlikte PT, adenilat siklaz toksini (ACT) ile patogenezdən birinci derecede sorumlu molekül olarak

tanımlanmaktadır. PT, boğmacalı hastalarda çarpıcı bir lenfositozaya neden olur. Toksin kemokin reseptörleri ile sağlanan işaret iletimini inhibe eder ve lenfositlerin lenfoid dokuya (dalak, lenf düğümleri) girmeye beceriksizlik göstermesine ve bunun sonucunda da kandaki sayılarında bir artış olmasına neden olur. Ayrıca PT, histamin, serotonin ve endotoksine duyarlılığı artırır, insülin salgılayan pankreas adacık hücrelerinin aktivasyonuna neden olan süreçleri etkileyerek hipoglisemiye neden olur, hastanın paroksizmal öksürük nöbetlerinin oluşumundan sorumludur. PT hücre yüzeyi reseptörlerinden hücre içi mediatör sistemlerine uyarıların transferini engeller ve cAMP düzeylerinin kontrolsüz kalmasıyla solunum sistemi sekresyonları ve mukus üretimi artar (49,53-56).



Şekil 9: PT'nin reseptör ilişkisi (57).

2. 2. 5. Adenilat Siklaz Toksin (ACT)

B. pertussis, kendine ait invazif adenilat siklaz toksini salgılayarak bakterinin memeli hücrelerine girmesini sağlar. Bacillus Antrasis'in, ödem faktörü (EF: Edema Faktör) benzeri bir enzim üretir. Sitoplazma dışına yüksek konsantrasyonda salgılanır. 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 (26).

B. pertussis'te hücre içi kalmodulin ile stümüle edilen en az iki ACT kompleksi vardır. Bunlardan bir tanesi sadece B. pertussis'te hücre içi olarak bulunur ve 100°C ısıya dirençlidir. İkinci ACT ise ekstra sitoplazmik, solubl,

56°C derecede labil ve faz 1 B. pertusis, B. parapertusis, B. bronchiseptica tarafından üretilen müşterek ACT'dır. Toksin uygun koşullarda kalmodulin tarafından aktive edilerek fagositlere girer ve endojen ATP'nin cAMP'ye dönüşümünü katalize eder. Ayrıca, konak hücrenin immün sistemini etkileyerek konak savunmasının bozulmasına neden olur. Monosit ve NK (Natural Killer) hücreleri ile alveolar makrofajların oksidatif aktivitelerini baskılar. ACT boğmaca enfeksiyonu sırasında salgılanır ve bütün erişkin dönemince kalıcı olan yüksek titrede anti-ACT antikorlarının oluşmasına neden olur. Bu antikorlar düşük titrede olmak üzere aşından sonra da meydana gelir (51,56).

2. 2. 6. Dermonekrotik Toksin (DT)

B. pertussis, yerleştiği yerlerde inflamasyon ve yerel nekroza neden olan dermonekrotik toksin (letal toksin, heat-labil toksin) üretmektedir. DT, protoplazmada bulunur. DNA ve protein sentezini uyararak polinükleasyona neden olmaktadır. Güçlü vazokonstrüktif etkisi vardır. Bu toksin farelere periton ve damar içi verildiğinde öldürücü olmaktadır. Trakeal sitotoksin ve lipoproteinler ile ilişki kurarak solunum yollarında doku yıkımına neden olmaktadır (26).

2. 2. 7. Trakeal Sitotoksin

Klasik bir bakteriyel ekzotoksin olmayıp, bakterinin ürettiği yerde ekstrasellüler sıvıda bulunan disakkarid-tetrapeptid yapısında bir peptidoglikan fragmanıdır. Enfeksiyonun ilk dönemlerinde silliaların hareketini inhibe edici etki gösterir. Toksinin bol olduğu ileri dönemlerde ise silli epitel hücrelerini tahrip eder ve doğal temizlenme mekanizması bozularak öksürük ortaya çıkar. Ayrıca IL-1 salınımını ve nitrik oksit üretimini arttırarak ateşe neden olabilmektedir (26,54).

2. 2. 8. Lipopolisakkaritler (LPS)

Diğer gram negatif bakterilerde olduğu gibi, B. pertussis'in dış membranında lipopolisakkarit bulunmaktadır (endotoksin). Ancak diğer gram negatiflerde bulunan lipopolisakkarit yapısında değildir. Lipid A ve Lipid X denen 2 farklı oligosakkarid zincirinden meydana gelmiştir. Bunlar alternatif yoldan kompleman aktivasyonunu uyararak sitokin salınımına neden olurlar

(28,63). Fonksiyonel olarak Lipid X'in klasik bir endotoksin aktivitesi vardır. Buna karşılık Lipid A'nın patojenite ve toksisitesi düşüktür, adjuvant ve antiviral aktivite bakımından kuvvetli etkisi vardır. LPS koruyucu antikor geliştirmez (28,64). LPS'ler boğmaca ile bağışıklamadan sonra çocuklarda görülen yan etkilerden sorumludur ve antijenik özellikleri vardır. Tam hücreli boğmaca aşısında bulunan LPS miktarı ile ateş sıklığı arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (27,56).

2. 2. 9. Aglutinojenler (AGG)

Aglutinojenler, bakterinin solunum yolu mukozasına bağlanmasını sağlayarak enfeksiyonun başlamasında rol oynayan, heterojen özellik gösteren yüzey antijenleri olup, bu antijenlere karşı oluşan antikorlar bakterinin aglutinasyonuna neden olmaktadır. Bugüne kadar 14 farklı aglutinojen tanımlanmıştır. AGG 1, 2, 3 başlıca aglutinojenler olup, bütün tam hücre boğmaca aşılarında bulunur ve koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (26).

2. 2. 10. 69 kDa Protein: PNR (Pertaktin, OMP 69)

Bu protein 69 kDa olup virulan B. pertussis suşlarının membran yüzeyinde saptanmıştır. Bu moleküle ilişkin özgül antikorlar, boğmaca hastalığından sonra ya da tam hücre boğmaca aşısı uygulanmasından sonra, insan serumunda gösterilmiştir. Hayvan çalışmaları, bu proteinin koruyucu olduğunu ve antikorlarının B. pertussis hücrelerini aglutine edebildiğini göstermiştir. 69 kDa protein, memeli hücrelerine tutunur ve B. pertussis ile konak organizma arasında oluşan köprüde yer alır. Bu nedenle bu proteine "pertaktin" ismi verilmiştir (26).

Farklı aşı kombinasyonları karşılaştırıldığında, pertaktin içeren aşılardan etkinliğinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Toplumda dolaşan B. pertussis yapısındaki değişiklik aşının koruyuculuğu, hastalığın yaygınlığını etkilemektedir. Dolaşan mikroorganizmalarda halen Avrupa'da yaygın kullanılan aşılarda bulunan FHA ve fibmrialarda (FIM) genetik değişiklikler tespit edilmiştir. Bunun tersine PT ve pertaktine ait polimorfizmler görece daha azdır. Dolayısı ile uygulanan aşı içerikleri hastalığın yaygınlığına katkısı olmaktadır (58).

2. 3. Patogenez

B. pertussis enfeksiyonu, kolonizasyon ve bakterinin solunum yolu mukoza membranlarında çoğalmasıyla meydana gelmektedir. Bakteriyemi oluşturmamaktadır.

Enfekte damlacıkların solunmasından sonra bakteriler solunum yoluna yerleşir. B. pertussis'in silialı solunum yolu epiteline bağlanması FHA ile olur. Histolojik incelemede trakea mukozası epitel hücreleri üzerinde, kirpiklerin arasında yoğun basiller bulunur. Bakteriye bronş dalları çevresinde de rastlanır. Doku kültürü çalışmalarında, B. pertussis'e karşı gelişen koruyucu antikoların, bu yapışmayı önlediği gösterilmiştir. Boğmacaya bağışık kişilerin sekresyonlarında antipertussis etkili IgG ve IgA bulunduğu tespit edilmiştir. Sekretuar IgA'nın özgül olarak bakteriyel yapışmayı önlediği ve serum IgG'sinin de enfeksiyon direncini oluşturduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar insanda boğmacaya karşı korunmada sistemik ve yerel humoral immünitinin rolü olduğunu düşündürmektedir (59).

PT, hastalığın sistemik bulgularının büyük bölümünden, lenfositozdan ve solunum yolu bulgularına neden olan epiteliyal yıkımdan sorumludur. Boğmacada, lezyonlar ön planda bronş ve bronşioleleri ilgilendirir. Ayrıca trakea, larenks, nazofarenks mukozasında da lenfosit ve daha az polimorf çekirdekli lökositlerden zengin, iltihabi değişiklikler gözlenir (59).

Enfeksiyonun başlangıcında, peribronşial lenfoid hiperplazi ve bunun ardından bronş epitelinin bazal, orta tabakasında nekrozla giden değişiklikler olur. Küçük bronşların, yüzeyel epitel tabakasındaki deskuamasyon ve nekroz sonucu bronkopnömoniler gelişebilir. Küçük bronşlarda, mukus tıkaçları oluşur ve bu tıkaçlar amfizem, atelektazi, bronşiektaziye yol açabilir. Bronşiektazi, çoğunlukla kollaps sonucu oluşmakta ise de, antibiotik ve aşı uygulanması nedeniyle çok seyrek görülmektedir.

B. pertussis toksini ve biyolojik etkinlikleri ile ilgili çalışmalar, boğmaca hastalığının birçok belirtisinin açıklanmasını sağlamıştır. Bunlar sıklıkla bakteriyel enfeksiyonlarda sık görülmeyen bir durum olan lenfositoz, hipoglisemi ve başka antijenlere immün yanıtta PT'in adjuvan etkisini içermektedir.

B. pertussis enfeksiyonundan sonra oluşan bağışıklık, diğer bordetella türlerine karşı koruma sağlamamaktadır. PT, birinci derecede koruyucu antijendir. Fakat FHA (Filamentöz Hemaglutinin), DK (Dermonekrotik Toksin), aglutinojenler, dış membran proteinleri ve ACT (Adenilat Siklaz Toksin) gibi çok sayıda diğer bileşenlerin katkısıyla, enfeksiyon ya da aşılardan sonra bağışıklık oluştuğu gösterilmiştir. Savunma mekanizması hem özgül olmayan (yerel inflamasyon, makrofaj aktivite artışı, interferon üretimi) hem de özgül (B ve T hücre proliferasyonu) tiptedir (26,60).

2. 4. Klinik Bulgular

Boğmacanın inkubasyon periyodu, genellikle 7-10 gün olup, bu süre 4 ile 21 gün arasında değişebilir. Nadiren 45 güne kadar uzayabilir. Boğmaca hastalığı, 3 dönemden oluşur. Hastalık, üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileriyle başlar (kataral evre) ve şiddetli öksürük nöbetleri (paroksizmal evre) ile sürer, iyileşme dönemiyle hastalık periyodunu tamamlar. Hastalığın toplam süresi 6-10 hafta kadardır (26,61).

Hastalığın üç önemli evresi,

— **Kataral dönemi (prodromal)**

— **Paroksizmal (spazmotik) öksürük dönemi**

— **İyileşme dönemidir**

Kataral dönem: Bu ilk dönem, hafif ateş, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, konjoktivit, kuru irirtatif öksürük gibi hafif orta düzeyde soğuk algınlığı semptomları ile karşımıza çıkar. Bu evrenin sonuna doğru kuru, aralıklı, özellikle geceleri gelen öksürük nöbetleri başlar. Öksürük, başlangıçta geceleri olduğu halde daha sonra bütün gün sürer. Hastalığın oldukça bulaşıcı olduğu bu dönem, 1-2 hafta sürer. Bu dönem kolonizasyon dönemidir.

Hafif bir ateş vardır. Ateşin 38,5⁰C'den yüksek olması, ikincil bakteriyel enfeksiyonu gösterir. Bu dönem boyunca, mikroorganizma farinjal kültürde yüksek oranda saptanabilir. Temas öyküsü yoksa bu dönemde tanı koymak oldukça zordur. Bu dönemde, klinik bulguların silikliği nedeniyle birçok vaka viral üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı almaktadır. İki haftalık kataral

dönem sonrasında belki de boğmacanın karakteristiği olan paroksizmal dönem başlar (26).

Paroksizmal dönem: Bu dönemde, tek ekspiriyum süresince meydana gelen, 5-10 kez olan patlar tarzda güçlü öksürükler, hastalığa adını verir. Bu ataklar sonrasında derin bir nefes alma eforu mevcuttur. Bu dönem, 3-6 hafta sürer ve spazmotik öksürük nöbetleri belirgindir. Uzun süren ve özgün solunum sesi ile sonlanan paroksizmal bir öksürükle başlar. Öksürük, nöbetler halindedir. Paroksizmal ataklar, genellikle gece olmakla beraber, günün herhangi bir saatinde de olabilir. Gün içinde 10-15 atakla karşılaşılabilir. Birbiri ardına sıralanan 5-10 kez öksürük nöbeti oluşmaktadır. Bir ekspiriyum süresinde hasta üst üste, kesik kesik, boğulur tarzda öksürür. Bunu izleyen derin ve sesli inspiriyum yapar. Sesli inspiriyumun nedeni, yarı kapalı olan solunum yollarından aniden havanın geçmesidir (26).

Öksürük nöbetleri sırasında hasta kızarır, morarır, gözleri fırlar, dil dışarı sarkar, boğulma hissi yüz ifadesinden okunur. Hasta koyu, yapışkan, mükoid balgam çıkarınca rahatlar. Bu balgam genellikle pürülan değildir. Eğer pürülan balgam mevcutsa sekonder bakteriyel komplikasyon düşünülebilir.

Çocuklar hemen daima öksürük nöbeti sonrası kusarlar. Bu nedenle hastalık süresince kilo kaybı olabilir. Kimi zaman, yemek yeme bu atakları tetikleyebilir. Hastalığın ilginç olan yanı, ataklar arasında hastaların herhangi bir solunum sıkıntısı göstermemesidir. Bu dönem 3-6 hafta sürebilir (5).

Altı aydan küçük bebeklerde atak izlenmekle beraber bazen karakteristik patlayıcı öksürüklerle karşılaşılabilir. Bu şekilde, günde ortalama 15 öksürük atağı görülebilir. Nöbet sonunda bulantı ve kusma oluşabilir. Nöbetler sırasında terleme, baş ve boyun venlerinde şişme, bilinç bozukluğu ve konvülziyon görülebilir. Epistaksis ve konjunktival kanamalar gelişebilir (26). Bu dönem boyunca B. pertussis kültürde seyrek olarak saptanır. Kullanılan antimikrobiyal ajanlar hastalığın gidişinde etkili olmamaktadır. Kimi olgularda bu dönem 3 aya kadar uzayabilir (26,59).

Konvalesan dönem: Genellikle hastalığı son 1-4 haftalık periyodunu kapsar (başlangıçtan 6 hafta sonrası) bu dönemde şikâyetler azalır. Araya giren viral üst solunum yolu enfeksiyonları sırasında ataklarla tekrar karşılaşılabılır.

Aşılı çocuklarda hastalığın tüm evreleri daha kısa sürer ve nöbetlerin şiddeti daha azdır. Üç aylıktan küçük çocuklarda, hastalık ağır bir gidiş gösterir, kataral evre kısa sürer, hastalık aniden apne, siyanoz ve iç çekme nöbetleriyle başlar. Bir yaşın altındaki çocuklarda paroksizmal öksürük nöbetleri iyileşme evresinde de aralıklı olarak sürebilir. Bu tablonun haftalarca devam etmesine neden olan toksik etkilerdir.

Hastaneye yatma genellikle süt çocuklarında gerekli olmaktadır. En çok korkulan komplikasyonlardan biri olan hastaların ikincil enfeksiyonlara duyarlı hale gelmesini, bu toksik etkiye ve sonuçta konağın antikor yanıtının zayıflamasına bağlayanlar da vardır (26).

Hafif veya Asemptomatik Klinik: Ergen ve erişkin yaş gruplarında, boğmaca asemptomatik veya silik bir klinik tablo oluşturmaktadır. Tanı alması güçleşen bu olgular, yakın çevresine boğmaca bulaştırması yönünden risk doğurmaktadırlar. Boğmacaya yönelik yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada, ev içi yakın temasın önemi bildirilmiştir. ABD’de yapılan, 114 vakalık epidemiyolojik çalışmada, olguların %46’ında ev içi temas öyküsü olduğu tespit edilmiştir. Kaynak olan ev halkında yapılan incelemelerde, boğmaca hem serolojik, hem de mikrobiyolojik yöntemlerle boğmaca, kanıtlanmıştır (5).

Birçok asemptomatik veya hafif olgular aşılanmalarını tamamlamış erişkinler arasında görülür. Tamamen sağlıklı ve herhangi bir şikâyeti olmayan erişkin grupta %5,3 oranında PCR ile boğmaca etkeni gösterilmiştir (5). Bu durum özellikle yenidoğan ve 6 aydan küçük çocuklar için önemli bir risk oluşturmaktadır.

Hafif klinik tablo ile karşımıza çıkan vakaların incelendiği, bu vakalarda, 2-4 haftadır devam eden öksürük şikâyetleri, dikkati çekmiştir (5). Yine epidemiyolojik çalışmaların ışığında, bebek ve çocukların enfeksiyon kaynağının, yakın temasta olduğu 10-19 yaş ergen ve erişkinlerdir.

Turhan ve ark. (26) yaptığı çalışmada, iki haftadan uzun öksüren 0-16 yaş grubundaki olguların %16,90'unda boğmaca saptanmıştır.

Tablo 3: Tipik boğmaca hastalığının seyri tanı ve tedavi etkinliği

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

2. 5. Komplikasyonlar

En sık karşılaşılan komplikasyonlar, otitis media, konvülsiyon ve ensefalopatidir. Pnömoni sekonder bakteriyel komplikasyon olarak düşünülebilir. Nöbet ve ensefalopatinin en sık nedeni serebral hipoksidir. Ataklar sırasında cilt altı amfizem alveol rüptürüne bağlı gelişebilir. Diğer oluşabilecek komplikasyonlar şunlardır:

- Subaraknoid ve intraventriküler hemoraji,
- Subdural ve spinal epidural hematom,
- Dil kökünde ülser veya laserasyon,
- Epistaksis,
- Melena,
- Subkonjunktival kanama,

- Diafragma rüptürü,
- Umbilikal ve inguinal herni,
- Rektal prolapsus,
- Apne,
- Kot kırığı,
- Ciddi alkoloz neticesinde nöbet ve dehidratasyon (5)

Mortalite özellikle infant ve yenidoğan döneminde daha yüksektir. ABD’de, 1997’den 2000 yılına kadar, 6 aydan küçük 7.203 ölüm vakası bildirilmiştir. Bunların % 63’ü hastaneye yatırılmıştır. Bu ölüm vakalarının, %11,8’inde pnömoni, %1,4’ünde konvülsiyon, %0,2’sinde ensefalopati tanıları konulmuştur (5) .

Yenidoğan döneminde, hastalık oldukça ciddi olup, %3 oranında ölüm riski taşımaktadır (5). Yapılan çalışmalarda yenidoğan döneminde ki ölüm sebepleri apne, konvülsiyon ve pulmoner hipertansiyon tespit edilmiş olup hemen hemen hepsinin nedeni atak sırasındaki hipoksidir (5).

Küçük çocuklardaki hastalığın şiddeti ve ölüm riski beyaz kürede (WBC) özellikle lenfosit artışı ile kolere edilmiştir. Ciddi klinik tablo sergileyen bu yaş grubu hastalarda WBC 30.000-100.000/mm³ arasında tespit edilmiştir. Bu yaş grubunda genellikle adeno ve RSV gibi solunum yolu viral hastalıkları eşlik etmesi bu klinik ciddiyeti artırır. Yenidoğan döneminde, fatal seyreden vakalar için prematürite ve düşük doğum ağırlığı riski artırmaktadır (5).

İlginç bir şekilde, B. pertussis enfeksiyonu ile ani bebek ölü sendromu (Sudden Infant Death Syndrome = SIDS) birlikteliği kanıtlanmıştır. Heininger ve ark’ın yaptığı çalışmalarda SIDS olan bebeklerin nazofaranjial sürüntülerinde %18 oranında B. pertussis DNA’sı tespit edilmiştir (5).

İkincil bakteriyel pnömoniler de önemli komplikasyonlar arasında sayılabilir. Boğmaca 6 aylıktan küçüklerde, preterm doğan ve immün yetmezliliği olanlarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. ABD’de 1980-1989 arası verilerine göre, bebeklerde klinik seyir esnasında komplikasyon olarak olguların %21,7’sinde pnömoni, %3’de konvülsiyon ve %0,9’unda ensefalopati geliştiğini göstermiştir. Mortalite oranı, 1 yaşından küçük bebeklerde %1,3 ve 2-11 aylık bebeklerde %0,3’tür. Boğmacalı bütün

hastalar dikkate alındığında yaklaşık %10'unda pnömoni, %2'sinde konvulsiyon %0,5-%1'inde de ensefalopati gelişmiştir. 1990-1999 yılları arasında bildirilen boğmaca vakalarının %22'inde pnömoni, %2'inde konvulsiyon ve %0,5'inden azında ensefalopati geliştiği gösterilmiştir (5).

Nörolojik komplikasyonlar (konvulziyonlar, ensefalopati) öksürük nöbetlerine bağlı hipoksi sonucu ortaya çıkabileceği gibi, toksin kaynaklı da olabilir. Tetanik nöbetler ise küçük çocuklarda kusma nedeniyle sürekli mide sıvısı kaybı sonucu gelişen alkalozaya bağlıdır olabilir (5).

Daha az ciddi komplikasyonlar arasında, otitis media, anoreksi, dehidratasyon sayılabilir. Otitis media genellikle küçük bebeklerde görülen bir komplikasyondur. En sık etken ise Streptococcus Pneumonia'dır.

Paroksizmal nöbetlerin etkisiyle pnömotoraks, epistaksis, subdural hematoma, herniler ve rektal prolapsus gelişebilir. Uzun süreli izleme bağlı çalışmalarda boğmaca geçiren çocuklarda öğrenme sorunlarının, boğmaca geçirmeyen çocuklara göre, üç kat daha fazla olduğu saptanmıştır.

Boğmaca immun sistemi baskılayan bir enfeksiyondur, bu nedenle tüberküloz aktivasyonu daima düşünülmelidir. Tüberküloz menenjitini boğmacayı izleyebildiğinden, daha önceden tüberküloz geçirmiş çocuklara koruyucu olarak anti tüberküloz ilaç (örneğin INAH) verilebilir (26).

2. 6. Tanı

Hastalığın tanısı, genellikle özgül öykü ve fizik muayene bulguları ile konur (26). 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 aşıyla klinik özellikleri değişmiş olgularda yararlı olmaktadır. Boğmacanın, laboratuvar olarak doğrulanması zordur ve tanıyı geciktirir. Bu nedenle, hastalığın tanısını koyarken klinik bulgular, aşılamanın tamamlanmamış ve 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.

Boğmaca tanısı yaygın bir eğilimle, karakteristik öykü ve fizik muayene bulgularına göre konmaktadır. Bu nedenle pek çok vaka gözden kaçmakta veya yanlış tanı almaktadır. DSÖ ve CDC tarafından boğmaca vaka tanımlamaları yapılmıştır (8). Ancak, bu vaka tanımlamalarının pratikte uygulanmasında sorunlar yaşanmaktadır. Birçok ülke farklı vaka tanımlamaları kullanmakta ve rutin boğmaca bildirimlerinde DSÖ ve CDC standart vaka tanımlamalarına nadiren başvurmaktadır (8). Bu nedenle, boğmaca insidansının dünya çapında değerlendirilmesinde ve ülkeler arası karşılaştırmada güçlükler ortaya çıkmaktadır.

Sağlık Bakanlığının Mart 2003 yılında yayınladığı ve halan yürürlükte olan saha rehberine göre, boğmaca hastaları, olası vaka ve kesin vaka olarak sınıflandırılmıştır.

Sağlık Bakanlığı Vaka Tanımları (2003 saha rehberi)

Olası vaka: Bir kişide en az 2 hafta süren öksürüğe aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi;

- Şiddetli öksürük nöbetleri,
- İç çekmeli solunum,
- Öksürükten hemen sonra kusma,
- Öksürüğe neden olabilecek başka bir sorun (pnömoni, plörezi, sinüzit...) bulunmaması.

Kesin vaka:

- Nazofaringeal örneklerin kültürlerinden B.pertussis izolasyonu veya
- Olası vaka kriterleri ile birlikte nazofaringeal örnekte PCR ile B.pertussis geninin saptanması veya
- Bir kesin vaka ile epidemiyolojik bağlantısı (41).

CDC Vaka Tanımlamaları (2007 de yayınlanıp 2009 da revize edilmiştir)

Klinik vaka: Ondört 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 olarak tanımlanır.

DSÖ Vaka Tanımlamaları

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 ya da PCR ya da seroloji pozitifliği.

Klinik vaka: Klinik tanımlamaya uyan fakat laboratuvar testleri negatif vakalar.

Laboratuvar ile kanıtlanmış vaka: Klinik tanımlamaya uyan ve laboratuvar testlerinden birisi pozitif saptanan vakalar, olarak tariflenir (62,63).

Klinik tanıda olduğu gibi laboratuvar tanıda da güçlükler vardır. Ancak erken infantil dönemde, atipik vakalarda ve aşı ile modifiye olmuş vakalarda, gerçek enfeksiyon prevalansının saptanması açısından laboratuvar tanısı çok değerlidir. Öte yandan olası boğmaca vakalarının laboratuvar ile doğrulanması klinik tanıyı desteklemesinin yanı sıra hastalığın sürveyansında sağlıklı veri elde edilmesini sağlar, kontrol çalışmalarının yürütülmesinde önemli rol oynar (41).

B. pertussis enfeksiyonuna ait, sensitif ve spesifik laboratuvar teknikleri kültür, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve serum örneklerinde boğmaca toksinlerine karşı oluşan, IgG ve IgA titrelerindeki artışın gösterilmesi sayılabilir. Ancak bu konuda, birçok pratik problem mevcuttur. Boğmaca enfeksiyonunun laboratuvar tanı yöntemlerinin, yaş, antibiyotik kullanımı, bağışıklanma durumu, örnek alımının zamanlaması ve laboratuvar gelişmişliği gibi hallerde duyarlılığını ve özgüllüğünü etkileyebilir (5).

Kültür: B.Pertussis narin küçük gram-negatif kokobasil formunda mikroorganizmadır. Bu narin mikroorganizmanın kültürle tespitinde oldukça zor olup belli prosedürleri içermektedir. Boğmacanın laboratuvar tanısında, 'altın standart' halen kültür yöntemidir ve pozitif çıkan kültür kesin tanı koydurucudur (62,63).

B. pertussis, en yüksek olasılıkla kataral ve erken paroksizmal evrede izole edilebilir. Bu nedenle, klinik vaka tanımına uyan olası bir vaka ile karşılaşıldığı anda hemen örnek alınması en idealidir. Hastalığın dördüncü haftasından sonra, klinik örneklerde bakteri nadiren bulunur. Ayrıca önceden bağışıklanmış hastalarda, ya da antimikrobiyal tedavi alan hastalarda, kültür sonucu genellikle negatiftir (5,26).

B. pertussis'in nazofaringeal sürüntü ve salgılardan kültürü yapılabilir. Bakterinin izolasyonu kültür için alınan örneklerin dikkatle taşınması ve uygun işlenmesine bağlıdır. Örnek 1-2 saat içinde ekilemeyecekse, mukusun kurummasını önlemek için pH 7,2'lik 0.25-0.50 ml kasamino asit solüsyonunda tutulmalıdır. Örnek başka bir laboratuvara gönderileceği ya da 2 saati aşkın süre saklanması gerektiği zaman diğer organizmalar B. pertussis'in büyümesini önleyebilir. Bunun için örnek, Modifiye Stuart besiyeri veya Mishalow Charcoal agarda tutulmalıdır. Bu besiyerleri organizmaların canlılığını sürdürebilmesi ve taşıma durumlarında büyümeyi desteklemek için daha iyidir, fakat doğrudan ekim yapılmasına oranla taşıma ortamındaki B. pertussis'in saptanma oranı düşüktür (5).

Kataral evrede doğrudan ekimle (hasta başında öksürtülerek) oldukça başarılı sonuçlar alınabilmektedir. Mikroorganizma en sık kataral ve erken paroksizmal evrede izole edilebilir. Hastalığın 4. haftasından sonra seyrek olarak saptanır (5,26).

Hastaya antibiyotik tedavisi başlanmadan önce nazofaringeal sürüntü örneği alınmalıdır. Boğmaca etkeni çeşitli faktörlerden kolaylıkla etkilendiğinden transport prosedürlerine tam olarak uyulması sonuca ulaşmada büyük önem taşır (5,26).

Olası boğmaca vakasından nazofaringeal örnek almak için özel nazofarenks eküvyonu kullanılmalıdır. Bu eküvyon kolayca esneyebilen, çok

ince alüminyum bir şaftın ucunda küçük bir polyester kısımdan oluşur ve steril paketleri içinde ticari olarak temin edilebilir bir malzemedir. Uç kısmı Dakron olması idealdir. Pamuk veya rayon bezlerden oluşan eküvyonlarda yağ asitleri olduğundan B. pertussisin çoğalmasına engel olabilir (5,26).

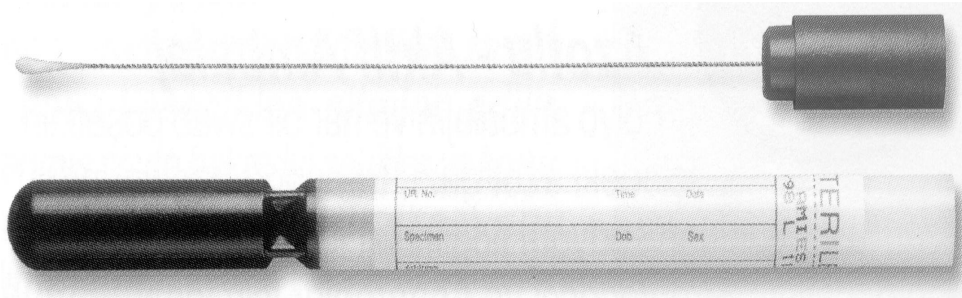
Hekim örneği aldıktan sonra taşıma besiyerine (eküvyonla beraber verilmiş olan Amies Transport Medium tüpü içine) daldırılmalıdır. Örnek alınırken, tarif edilen özel eküvyon burundan posterior nazofarinkse yavaşça itilir ve bu anatomik lokalizasyonda 5 saniye süreyle tutulup, hafifçe rotasyon yaptırıldıktan sonra geriye çekilir. Boğmaca etkeni sillier epitelde kolonize olduğundan burun ve anterior nazofarenks örnekleme için uygun değildir. Bu işlem esnasında hastayı travmatize etmemeye özen gösterilmelidir. Boğmaca tanısında kültür ve PCR için kullanılacak en ideal klinik örnek nazofaringeal aspirasyon sıvısıdır. Ancak hasta için travmatik bir girişim gerektirir ve yalnızca hastane koşullarında uygulanabilir (5).

Öte yandan klasik bir örnek alma yöntemi öksürtme plağı uygulamasıdır. Öksürtme plağı paroksizmal nöbet esnasında (veya öksürme provoke edilerek) Bordet-Gengou agar (BG) gibi özel bir besiyeri plağının hastanın ağızına 10 cm mesafede tutulması ile elde edilir. Ancak bu plakların kültürü sonucunda bakterinin izole edilme olasılığı genellikle nazofaringeal örneklerden daha düşük bulunmuştur. Hastalığın geç döneminde veya hastanın şiddetli paroksizmal nöbetlere girmediği atipik olgularda, bebeklerde, öksürtme plağı kültürleri negatif bulunabilir. En ideali, hastadan hem öksürtme plağına örnek alınması hem de nazofaringeal örnek alınmasıdır. Örnekler başka bir şehirdeki laboratuvara veya merkez referans laboratuvara (Ülkemizde Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı) gönderilecekse, transport esnasında nazofaringeal eküvyonlar +4⁰C'de korunur. Öksürtme plakları ise yerel laboratuvarında (kısmi veya tam yalıtım yapılamadığı sürece) bir gece 37⁰C'de nemli ortamda inkübe edildikten sonra 8-12 saat içinde laboratuvara ulaşacak şekilde transfer edilir (5,27,53). Birçok kültür vasatı önerilse de Regan-Lowe agar daha çok tercih edilmekte (5). Bu vasatta 48 saatlik inkubasyon dönemi mevcuttur. Her ne kadar Bordet-Gengou vasatı daha çok tercih edilsede Regan-Lowe'dan daha az raf ömrü

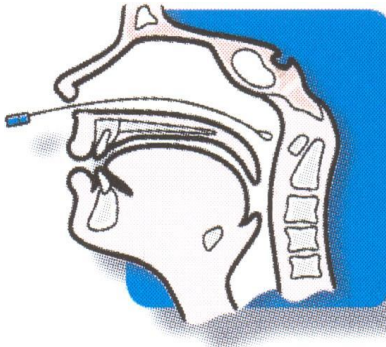
olduğundan, taze hazırlanması gerektiğinden pratik sorunlarla karşılaşmaktadır. Vasat 35-36⁰C de yüksek nemli ortamda inkübe edilir. Kültür genellikle 7. gün değerlendirilir. Kültür başarısız oldu ise genelde örnekleme hatası, örneğin özellikle mantar bulaşının olması ve vasatın taze olmaması gibi nedenler düşünülebilir.

Tablo 4: Olası boğmaca vakalarından kesin tanı için örnek alınması, transportu ve uygulanan laboratuvar testleri (41).

Örnek	Optimal örnekleme	Örnek alma	Saklama	Transport	Test
Nazofarin-geal sürüntü	1. Klinik vaka tanımına uyan her <i>olası</i> vakadan [özellikle kataral veya erken paroksizmal dönemde] örnek alın 2. Vaka ile yakın temaslı semptomatik her bireyden örnek alın	Özel eküvyonu burundan posterior nazofarinkse uzatın ve burada 5 saniye tutun ve ardından hafifçe rotasyon uygulayarak çekin. Eküvyonu Amies Transport besiyeri içine koyun.	+4 ⁰ C'de koruyun.	+4 ⁰ C'de 24 saat içinde laboratuvara ulaştırın.	1.Kültür 2.PCR
Öksürtme plakları	1. Klinik vaka tanımına uyan her <i>olası</i> vakadan [özellikle kataral veya erken paroksizmal dönemde] örnek alın 2. Vaka ile yakın temaslı semptomatik her bireyden örnek alın	Hastanın paroksizmal öksürme nöbeti esnasında örnek alınır. Hasta ve BG besiyeri plağı arasında 10 cm olması idealdir.	37 ⁰ C'de bir gece inkübe edin.	37 ⁰ C'de bir gecelik inkübasyon ardından 8-12 saat içinde laboratuvara ulaştırın	1.Kültür (kültürden identifikasyon ve tiplendirme)



Resim 2: Nasofarinks Eküvyonu (41)



Resim 3: Örnek alınırken eküvyon burundan posterior nazofarinkse yavaşça itilir ve burada 5 saniye tutulup, hafifçe rotasyon yaptırıldıktan sonra geri çekilir. Travmatize etmemeye özen gösterilmelidir (41).



Resim 4: B. pertussis'in kültür izolasyonunda sıklıkla Bordet-Gengou besiyeri kullanılmaktadır.

Floresan Antikor Boyama (FA): Nazofarinjial örneklerin doğrudan yaymalarından B. pertussis'i ayırt etmek için kullanılabilir. Ancak örnek materyalinde floresan antikor araştırılması deneyimli ellerde bile genellikle zordur. DFA tekniği B. Pertussis, B. parapertussis enfeksiyonları için hızlı ve ucuz yöntemlerdir.

Kırk yıldır kullanılan bu yöntem, oldukça zor ve duyarlılığı düşüktür. İsviçre'de 1996-1997 yıllarında yapılan bir çalışmada bütün şüpheli boğmaca vakalarına ait örnekler önce FA, ardından kültür çalışması yapıldı. İncelenen 1582 kültür örneğinin 281'i kültür pozitif sonuç verirken, DFA tekniğinde 108 örnek pozitif sonuç vermiştir. Benzer çalışmalarda da görüldüğü gibi sensitivitesi düşük bir yöntemdir. Normal nazofarenjial flora üyeleri ile özellikle ankapsüller Hemofilus influenza, difteroitler dahil fakültatif mikroorganizmalarla çapraz reaksiyonları olabilir (5).

Pulsed-Field Gel Elektroforez: Pulsed-field jel elektroforez (PFGE) rutin kullanılmayan DNA izlerinin tespiti esasına dayanan bir yöntemdir. B. pertussis içinde sürveyans çalışmalarının da kullanım için uygundur (63).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR): Son yıllarda B. pertussis tanısında yeni bir yaklaşım PCR'dir. PCR yardımıyla B. pertussis'in özgül gen evreleri (sekans) solunum yolu salgılarında ayırt edilebilir. Örnekte göreceli olarak az organizma gerektiren PCR, çok duyarlı ve yüksek oranda

özgül bir testtir. Günümüzde uygulaması oldukça sınırlı ve pahalıdır. ileride daha yaygın olarak kullanılacağı düşünülmektedir (5,26).

Hastalığın PCR ile belirlenme olasılığı, kliniğin ilk haftasından başlar, 2. hafta en yüksek düzeye ulaşır, 8.haftaya dek sürer. B. pertussis'e karşı oluşan antikor yanıtının ölçülmesi klinik çalışmalarda sıkça kullanılmaktadır, ancak henüz tam olarak standardize edilmemiştir (5,26).

PCR ile B. pertussis'e özgü gen sekanslarının varlığı gösterilebiliyorsa kesin tanı koydurucu niteliktedir. Henüz yeterli duyarlılığa ulaşamamış olmakla birlikte deneysel uygulamalarda hızla ilerleme sağlanması, PCR'ın gelecekte B. pertussis ve B. parapertussis tanısında daha yaygın ve hızlı bir yöntem olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (5,26).

Ancak PCR 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 PCR yapılması planlanan her vakada kültür de mutlaka yapılmalıdır (5).

Yapılan 2.206 kültür negatif örneklemede 83 (%38,6) PCR ile pozitif sonuç elde edilmiştir. Burada da görüldüğü gibi PCR kültürün tamamlayıcı bir testtir (63). CDC her kültür örneklemede PCR ile doğrulanmasını önerir. Örnek alımı sırasında boğmaca DNA kirlenmişse yanlış sonuç verebilir. PCR kültür ile aynı çubukla yapılmamalı. Alınan iki ayrı nazofaranjial örnek Kasamino asit içeren çözelti ile karıştırılır ve sonra biyogüvenlik kabinede ayrılabilir. Örnek DNA çıkarım işleminden sonra PCR çalışması yapılır.

Çeşitli çalışmalarda da bordetella tanımlanması için PCR'ın kültürden daha hızlı ve daha güvenilir olduğunu göstermiştir. Ancak evrensel kabul gören PCR tekniği olmadığından laboratuvarlar arasında farklılıklar olmaktadır. CDC çalışmalarında 1999 yılında bazı laboratuvarlarda PCR'ın kültüre oranla daha az duyarlılığı yayınlansa da özellikle salgın kontrollerinde, antibiyotik dirençlerinin belirlenmesinde kılavuzlarda yer almaktadır (63) .

PCR, kültür yerine değil, birlikte kullanılmalıdır. PCR kültürden daha sensitif bir yöntem olarak tanımlanmıştır. Bu yöntemle 1-2 gün içinde sonuç

alınabilir. Antibioterapiden etkilenmez. CDC şüpheli olgularda kültürle beraber PCR 'ı önermektedir (5) .

Antikor yanıtını ölçmek

1. Bakteriyel aglutinasyon
2. ELISA
3. In vitro nötralizasyon
4. Indirekt hemaglutinasyon (IHA)
5. Bakterisidal reaksiyon
6. Immunoblot
7. Immunodifüzyon
8. Kompleman fiksasyon gibi çeşitli testler kullanılabilir.

Hastalığın, en geç 3. haftasında ortaya çıkan antikorlar, 8. ve 10. haftalarda en üst seviyeye ulaşır, aglutinasyon testleri ile gösterilebilirler.

Aglutinasyon testleri pediatri de 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 (26).

Son yıllarda, hem B. pertussis hücrelerinin tamamına hem de izole edilmiş bileşenlerine karşı IgG, IgM, IgA ve IgE antikorların, ELISA gibi modern serolojik yöntemlerle saptanması, tanı da en seçkin yöntem haline almıştır. Özgül IgM ve IgA cinsi antikorların saptanması, enfeksiyona işaret eder ve uzun süren öksürük evresinde ayırıcı tanı da kullanılabilir. Pertussis toksin ve filamentöz hemaglutinine karşı, IgA antikorları doğal enfeksiyondan sonra da bulunmaktadır ve nazofaringeal salgılarda salgısal IgA, hastalığın 2-3. haftasından itibaren görülmektedir. Bazı bebekler, IgA türü antikor hemen geliştirmeyebilirler, tanı da IgM cinsi antikorlar saptanabilir. İlk enfeksiyon boyunca IgM tipi antikorlar (PT ve FHA'ya karşı) paroksizmal dönemin başlangıcından 10 gün sonra saptanabilir ve 6-12 hafta boyunca kalabilirler. IgA antikorları hastalık başlangıcından 11 gün sonra belirir ve 6-24 ay boyunca serumda saptanabilirler. Yapılan çalışmalarda boğmacanın serolojik tanısına yönelik yaptığı çalışmada, en duyarlı test olarak ELISA gösterilmiş

bunu kompleman fiksasyon ve mikroaglutinasyon testleri duyarlı izlemiştir (26).

ELISA filamentous hemaglutinin (FHA) gibi, pertaktin, fimbrae (FIM) ve pertussis toksinine (PT) karşı oluşan IgA ve IgG düzeylerinin ölçümünde daha pratik bir yöntemdir. Şimdilerde akut ve konvelesan dönemlerde hastalara ait serum örneklerinde PT'e karşı oluşan IgG antikorlarının ölçülmesi, pratikte kullanılmaktadır. Özellikle epidemiyolojik çalışmalarda ve aşı duyarlılığı tespitinde yararlıdır (26).

Massachusetts'de yapılan epidemiyolojik çalışmada erişkin ve ergen yaş gruplarındaki boğmaca eliminasyon programlarında ELISA testi pratik kullanım bulmuştur. Ancak şu an için ABD'de CDC ve FDA tarafından boğmaca tanısı için önerilen bir serolojik test yoktur. Bununla ilgili çalışmalar halen devam etmektedir (5).

İn vitro nötralizasyon testi (NT) , hamsterlerin over hücrelerinin mikropate kültürlerinde yapılır. Bu test ile pertussis toksinini nötralize eden antikorlar ölçülür. NT için doku kültürü olanakları gereklidir, okunması da öznedir ve boğmaca tanısında ELISA'dan daha az duyarlıdır (26).

Serolojik testler epidemiyolojik araştırmalarda ve asellüler boğmaca aşı ile ilgili araştırmalarda kullanılmakta olup henüz rutin klinik kullanım için önerilmemektedir.

Tablo 5: B. pertussis tanısı için kullanılan laboratuvar tekniklerinin karşılaştırılması

<i>Tanı Metodu</i>	<i>Sensivite</i>	<i>Spesivite</i>	<i>Avantajı</i>	<i>Dezavantajı</i>
<i>Kültür</i>	++	+++	<i>Subtip tanımlanabilir</i>	<i>Aşılama ve antibiotik kullanımından etkilenir</i>
<i>DFA</i>	+	+++	<i>Hızlı</i>	<i>Mikroskopist bağımlılığı</i>
<i>PCR</i>	+++	+++	<i>Hızlı</i>	<i>Yalancı (+)</i>
			<i>Seroloji</i>	
<i>ELISA PT</i>	+++	++++	<i>Epidemiyolojik çalışmada</i>	<i>Geç Sonuç verir</i>
<i>ELISA FHA</i>	++++	+++		<i>Nonspesifik</i>

2. 7. Tedavi

- (i) Destekleyici tedavi
- (ii) Terapötik ajanlar; antimikrobiyal ajanlar (eritromisin, TMP-SMZ), salbutamol, kortikosteroidler, pertussis immunoglobulin.

Altı aylıktan küçük bebeklerin ve kliniği ağırlaşabileceği düşünülen hastaların öksürük nöbetleri, apne, siyanoz, beslenme güçlükleri ve diğer komplikasyonlara yol açabileceği düşünülen hastaların hastaneye yatırılmaları gerekir. Kataral evrede kullanılan antimikrobik ilaçlar hastalığı hafifletebilir. Ancak öksürük nöbetleri başladıktan sonra antimikrobik ilaçlar, hastalığın seyri üzerinde fark edilir bir etki yaratmamakla birlikte, organizmanın başkalarına bulaşmasının sınırlandırılabilmesi için yine de önerilmektedir. Birinci seçenek eritromisindir (24,64).

Eritromisin: Makrolit grubu bir antibiyotik olan eritromisin, B. pertussis'e karşı in vitro ve in vivo etkinliği gösterilmiştir (60,65). B. pertussis'i nazofaranjial bölgede hızla temizlediğinden boğmaca tedavisinde tercih edilen ajan olmuştur. Önerilen tedavi süresi 14 gündür (65).

Bütün çalışmaların ortak sonucu, gerek tedavi, gerekse profilakside eritromisinin erken alımıdır. Çocuklarda önerilen eritromisin dozu 40-50 mg/kg /gün ve erişkinlerde 1-2 g/gün oral 4 bölünmüş dozla 14 gün tedavi devamıdır. Tedavide eritromisin estolate daha yüksek serum düzeyi oluşturduğundan eritromisin etilsuksinat veya stearate nazaran tercih edilir. Profilaktik doz tedavi dozu ile aynıdır (65).

Eritromisinin etkinliği sadece tedavi süresince dir. Bu nedenle ki tekrar maruziyetlerde kemoprofilaksinin yenilenmesi gerekmektedir. Ancak asemptomatik kontaklarda her zaman tekrarlanan kemoprofilaksi gerekemeyebilir. Asemptomatik vakalarda antibiyotik kullanımı şüphelidir (65).

Eğer çok yüksek olasılıkla boğmaca şüphesi varsa tüm ev halkı ve yakın temasda bulunanlara kemoprofilaksi yaş ve aşı durumuna bakılmaksızın verilmelidir. Temastan 3 hafta sonraki kemoprofilaksi yararı tartışmalı olmakla beraber, özellikle hastalığın daha mortal olduğu infantlarda temastan 6 hafta sonrasında dahi profilaksi önerilir.

Yan Etkiler: Epigastrik sıkıntı, karın krampları, bulantı dahil gastrointestinal irritasyon, kusma ve ishal eritromisin oral kullanım sırasında izlenen yan etkilerinin en sık olanlarıdır. Bu semptomlar doza bağlıdır. Enterik tablet ve ester türevleri olan bazı markalar (örneğin estolate, etilsuksinat) gıda ile bu etkileri en aza indirmek için alınabilir (65).

Hipersensitif reaksiyon (ciltte raş, ilaç ateşi veya eozinofili), kolestatik hepatit ve sensorionöral işitme kaybı gibi yan etkiler tedavi sonrası görülmekle beraber ciddi hipersensitif reaksiyonlar eritromisinde enderdir.

Eritromisin karbamazepin, teofilin, astemizole, terfenadine ve warfarin gibi ilaçlarla etkileşim içindedir (65).

İnfanıl hipertrofik pilor stenozu (IHPS) yeni doğanda eritromisin tedavisi sonrasında bildirilmiş olup vakalardan birinin annesi eritromisin tedavisi almakta iken bebekte pilor stenozu gelişmiştir. ABD'de 1999 yılında, boğmaca vakası ile teması olup eritromisin kemoprofilaksisi verilen 7 bebekte IHPS bildirilmiş. Bu ve benzer çalışma sonucunda hastanede boğmaca nedeniyle eritromisin alan bebeklerde pilor sitenozu ve piloroplasti arasında ilişki gösterilmiştir (65).

Yeni doğan dönemi mortalitesi fazla olduğundan bu dönem bebekler de hastalık önlenmesi gereklidir. Ancak yenidoğanlarda gereksiz profilaksiden kaçınılmalıdır. Yenidoğan dönemine eritromisin reçete edilirken, aile mutlaka olası IHPS açısından bilgilendirilmelidir. Tedaviye uyum makul düzeylerde (13,60,65).

Eritromisin Direnci: İlk eritromisine direnç 1994 Temmuzda Arizona Yuma kentinde 2 aylık tipik boğmaca kliniği gösteren aşısız iki vakada bildirilmiştir (65). ABD de farklı eyaletlerde 2000 yılına kadar 1000 kadar dirençli isolatlar tespit edilmiştir.

New York Sağlık Bakanlığı 1994 yılında, yayınladığı belgede B. boğmaca için rutin duyarlılık testleri tavsiye edilmemekle beraber, dirençli olguların izleminin gerekli olduğunu bildirmiştir (65).

Tedavi başarısızlığı kriterlerini:

1. Boğmaca hastalığı tipik belirtilerin kötüleşmesi,
2. Hastalığın başlangıcı ile 2 hafta içinde eritromisin tedavisinin başlatılması,

3. Eritromisin tedavisinin 7. gününde halan kültür pozitifliğinin olması
4. Hastanın tedaviye uyumunun olmaması şeklinde değerlendirilmiştir (65).

Trimetoprim-Sulfametaksazol (TMP-SMZ): Boğmaca tedavisinde kullanılabilecek ilaçlardan biridir. TMP-SMZ, makrolitlere karşı alerjik reaksiyon gelişmesi halinde, tolere edememe veya resistans gelişim hallerinde alternatif olabilir. Çocuklarda trimetoprim 8 mg/kg/gün, sulfametaksazole 40 mg/kg/gün iki bölünmüş doz da 14 gün önerilir. Erişkinlerde TMP-SMZ dozu trimetoprim 320 mg/gün, sulfametaksazole 160 mg/gün iki bölünmüş dozda önerilir.

Hafif diffüz cilt reaksiyonları sulfametaksazole bağlı olup tolere edilebilir düzeydedir. Kern ikterus riski nedeniyle TMP-SMZ termdeki gebelere ve 2 aydan küçük çocuklara ve emziren annelere verilmemelidir (65).

Azitromisin ve Klaritromisin: Azitromisin ve klaritromisin son yıllarda tedavi ve profilaksi için kullanılabilir iki makrolit antibiyotiktir. Azitromisin (ağızdan tek doz 10-12 mg/kg/gün) ya da klaritromisin (ağızdan iki doza bölünerek 15-20 mg/kg/gün; en çok 1gr/gün) 5-7 günlük kısa süreli kürler etkili olabilmektedir. Azitromisin ve klaritromisinin asit ortamda daha stabil oluşu, kararlı biyoyararlanımı ve daha az gastirik yan etkileri, bu ilaçların avantajı olmuştur. Hasta uyumu oldukça iyidir (65). Yapılan klinik gözlemlerde boğmaca tedavisi için klaritromisin ve azitromisin verilen vakalarda kültür negatif sonuçların eritromisinden daha kısa sürede alındığını göstermiştir (65). Klaritromisin ve azitromisin ile daha çok vakada bakteriyolojik eradikasyon sağlandığını tespit etmiştir (65).

Öksürük nöbetlerini azaltmada kortikosteroidler, salbutamol (beta adrenerjik uyarıcısı) ve boğmacaya özgün immunglobulin etkili olabilirse de henüz yeterince veri yoktur. Boğmacaya özgün immün globulinler deneysel ürün statüsündedir (13).

Her ne kadar ampicillin ve amoksisilin invitro etkinliği olsa da deneyimler boğmacayı solunum yolundan temizlemede etkisiz olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca, çocuklardaki potansiyel zararlı yan etkileri nedeniyle, tetrasiklinler, kloramfenikol ve florokinolon tedavi veya profilaksi için tavsiye

edilmez. Sefalosporinler yüksek MIC değerleri nedeniyle boğmaca tedavisi ve profilaksisi için uygun değildir (65).

Tablo 6: Boğmaca hastalığında çocuklarda yaş gruplarına göre tedavi ve profilaksi için kullanılan ilaçlar

<i>Yaş Grubu</i>	<i>Eritromisin 14 gün tedavi</i>	<i>Klaritromisin 7 gün tedavi</i>	<i>Azitromisin 5 gün tedavi</i>
<i>≥6 ay</i>	<i>40–50 mg/kg/gün 4 bölünmüş dozda (Mak. 2 g/gün)</i>	<i>15 mg/kg/gün 2 bölünmüş dozda (Mak. 500 mg/gün)</i>	<i>10 mg/kg/gün 1. gün Tek doz Sonraki 2–5 gün 5mg/kg/gün tek doz</i>
<i>1–5 ay</i>	<i>Yukarıda ki gibi (Estolate formu tercih et)</i>	<i>Yukarıdaki gibi</i>	<i>10 mg/kg/gün Tek doz</i>
<i><1 ay</i>	<i>Yukarıdaki gibi IHPS riskini unutmama</i>	<i>Yeterli bilgi yok</i>	<i>10 mg/kg/gün tek doz kullanımı ile ilgili yayın az</i>

2. 8. Boğmaca aşılıarı

2. 8. 1. Tam Hücreli Boğmaca Aşısı ve Antijenleri

ABD’de 1934 yılında 266.000 boğmaca olgusu bildirilmiştir. Ancak 1947 yılında lisans alan DTB aşısının yaygın olarak kullanılması ile yıllık olgu sayısı 1976’da 1.010’a inmiştir (67). İlk kez 1933 yılında Madsen ve ark’ın tarafından kültür süpernatantlarının fenolize salin ile muamelesi sonucu geliştirilen tam hücreli ölü aşı, 1930’lu yıllarda hem hastalığı önlemek, hem de tedavi amacıyla kullanılmıştır (26).

İlk yıllarda çok sayıda tam hücreli boğmaca aşısı üretilmiş, bu aşılıarla yapılan çalışmalarda %50-95 arasında değişen etkinlik sonuçları elde edilmiştir. Bu farklı sonuçların en önemli nedeni aşılıarın standartize edilmesindeki güçlüktür (66). Günümüzde boğmaca aşısı birçok ülkede üretilmektedir. Genellikle kültürde üretilen bakteri buradan toplanmakta, santrifügasyon ile konsantre edilmekte ve salin solusyonunda süspansiyon haline getirilmektedir. Konsantre edilen bakteri öldürölüp ısı ve/veya kimyasal madde ile kısmen detoksifiye edilir. Sonra difteri ve tetanos toksoidleri ile

kombine edilip, bir alüminyum adjuvanına absorbe edilerek, kullanıma sunulur (66).

Günümüze kadar izole edilen çok sayıdaki B. pertussis antijenlerinden; PT, FHA, PRN (pertaktin) ve fimbrial aglütinojenler immunolojik yanıtta etkili bulunarak aşı kombinasyonları içerisinde yer almıştır. Tam hücreli boğmaca aşısı endotoksin gibi çok sayıda toksik madde içerdiğinden aşıya bağlı reaksiyonların fazla olması şaşırtıcı değildir. 1978 ve 1979 yıllarında DTB aşısı ile aşılanmış 15.752 çocuk ve DT aşısı ile aşılanmış 784 çocuk karşılaştırılmış. Üç yerel (kızarıklık, şişme, ağrı) ve 9 sistemik reaksiyonun (ateş, halsizlik, irritabilite, kusma, iştahsızlık, sürekli ağlama, olağan dışı ağlama, hipotoni-hiporefleksi, konvülsiyon) DTB aşısı yapılanlarda belirgin derece fazla görüldüğü, yani boğmaca aşısı ile doğrudan ilişkili olduğu anlaşılmıştır (66).

Tam hücreli boğmaca aşıları PT, ACT, LPS, FHA ve AGG antijenlerini içerir. Aşılardaki LPS miktarı 0,9-2,8 mg/ml olup, LPS'nin çoğu serbest toksin olarak bulunur. Aşının depolanması sırasında hücreden salınımı oldukça hızlı olup, ilk birkaç haftada LPS'nin %35-50'si beş altı aydan sonra %60-80'i ortamdadır. Farklı tam hücreli aşılarında FHA ve PT miktarlarında önemli farklılıklar bulunmuştur. Her doz için FHA 0-1,6 mg olup; toplam PT miktarı doz başına 0,02-0,68 mg arasında değişir. Bir doz DTB aşısında boğmaca antijenlerinin miktarı, difteri ve tetanos toksoidlerinin protein düzeyi ile karşılaştırıldığında düşüktür (59).

İsveç'te 1992-1995 yılları arasında yapılan çalışmada DTB ve 5 bileşenli (PT+FHA+Pertaktin+2 fimbrial agglutinojen) asellüler aşı etkinlikleri karşılaştırılmıştır. DTB aşısının koruyuculuğu %48, 5 bileşenli asellüler aşının koruyuculuğu ise %85 olarak hesaplanmıştır. İtalya'da yapılan çalışmada ise DT aşısı alanlarda yıllık atak hızı %3,5 olarak saptanırken, iki farklı firmanın 3 bileşenli (PT+FHA+Pertaktin) aşısının da koruyuculuğu %84 bulunmuştur. Burada da DTB aşısının koruyuculuğu %36 gibi düşük bir değer olarak gözlenmiştir (59,66).

Senegal ve Almanya'da yapılan bir ev içi teması önleme çalışmasında

DTB aşısı asellüler aşıya göre ev içi teması önlemede daha etkili bulunmuştur. Asellüler aşı ile Senegal'de %86, Almanya'da %82; tam hücreli aşı ile her iki çalışmada da %96 bulunmuştur (66).

Rutin boğmaca aşılmasını 1974'de kaldıran Almanya'da enfeksiyon hızı hala yüksektir. Japonya ve İsveç'te ise boğmaca olgularının sayısı tam hücre aşısının rutin uygulandığı dönemlerde azalmış, ancak aşının yan etkisi nedeniyle rutin uygulamadan çıkarılmasından sonra tekrar artmış, asellüler aşı ile aşılama tekrar başlayınca yeniden düşmüştür (59,66).

2. 8. 2. Asellüler Boğmaca Aşısı ve Antijenler

İlk asellüler boğmaca aşısı muhtemelen pillemer aşısıdır. Bu aşı B. pertussis'in sonik parçalanması ve tüm bakteri hücrelerinin yalnız küçük bir parçasını içeren stromata-antijen kompleksi elde edilmesine dayanır. Pillemer aşısının çocuklardaki immunitesinin yüksek olduğu British Medikal Research Council tarafından alan çalışmaları ile test edilmiştir. Çocuklarda ağır reaksiyonlara neden olması nedeniyle klinik kullanım için hiçbir zaman onay alamamıştır. Boğmacaya karşı bağışıklıkta ve patogeneizde PT, FHA ve ACT'nin rollerinin tanınması ile asellüler aşının temelleri atılmıştır (59).

Asellüler boğmaca aşılarının başlıca avantajlarından biri, suda eriyen antijenik materyalin saflaştırılması sırasında çoğu koruyucu olmayan toksik bileşenlerin, özellikle LPS'nin ortadan kaldırılmasıdır. Rutin olarak üretilen ya da deneme aşamasındaki aşılar farklı miktarlarda PT, FHA, ACT ve pertaktin içerir (59).

Japonya'da 2 ay üstü çocuklarda rutin olarak asellüler Takede ve Biken tipi iki farklı aşı kullanılmıştır. Boğmaca olgularının ev içi temaslarında yapılan bir çalışmada ikincil atak hızı, Biken tip aşı için %14,30, Takede tip için %7,50 ve tam hücre boğmaca aşısı için %13,50 bulunmuştur. Bağışıklanmayan çocuklarda atak hızı ise %61,30'dur. Bu bilgilerle aşı etkinliği Takede tip, Biken tip ve tam hücre aşı için sırasıyla %88, %77 ve %78 olarak hesaplanmıştır. Bu aşuların etkinliğinin güven aralıkları aynıdır. Bu nedenle, Biken ve Takede aşılarının etkinliğinin benzer olduğu ve etkinliği %78 olarak tahmin edilen tam hücre aşıdan farklı olmadığı sonucuna varmak mümkündür (59).

Biken tip asellüler aşı İsveç'te birçok klinik araştırma ile test edilmiştir. Elde edilen veriler, iki doz asellüler boğmaca aşısının en az üç yıl koruma sağladığını göstermiştir. Sonuçlar, monovalan toksoidin (yalnızca PT) hastalığın klinik gidişini değiştirdiğini, fakat boğmaca enfeksiyonuna karşı koruma sağlamadığını göstermiştir. FHA enfeksiyona karşı daha iyi bir koruma sağlamaktadır. Sonuçlar, her iki asellüler aşının, bebeklere iki dozluk şemaya göre uygulanması ile uzamış paroksizmal öksürük ve iç çekme ile giden tipik boğmacaya karşı tam bir koruma sağladığını göstermiştir. FHA ve PT içeren iki bileşenli aşının asemptomatik ve orta ağırlıktaki boğmaca enfeksiyonunda sağladığı koruma daha iyi bulunmuştur (52,59).

İngiltere'de uygulamalı mikrobiyoloji ve araştırma merkezinde, eşit miktarda FHA, PT ve ACT içeren asellüler bir aşı (CAMR) geliştirildi. Asellüler ve tam hücreli aşılarının etkinliğini karşılaştırma için yapılacak evre III araştırmasında kullanılacak asellüler aşının seçimi için evre II çalışması İngiltere'de üç aşı ile yapıldı. Bunlar CAMR aşısı, Merieux Enstitüsü tarafından hazırlanan Biken aşısı ve Japonya'da üretilen Takeda aşısı idi. Toplam 432 çocuk çift kör randomize yöntemle, farklı üç asellüler ve tam hücreli boğmaca aşısı uygulanacak olan dört gruba ayrıldı. Her aşı karma aşısının bileşeni olarak uygulandı. Çocuklar 3, 5 ve 8, 10. aylarda aşılandı. Çalışma asellüler aşıların istenmeyen etkilerinin düşük olduğunu saptadı. Çalışmanın sonuçları üç asellüler aşı arasında ve ayrıca her asellüler aşı ile Tam hücreli aşı arasında PT, FHA, ACT antikor yanıtının önemli farklılıklar gösterdiğini belirledi. PT'nin toksik özelliklerinden ayrılmış ve genetik manuplasyonu ile elde edilen yaban toksininin bütün immünolojik özellikleri devam eden aşı, erişkin gönüllülerden oluşan küçük bir grupta evre I çalışmasıyla değerlendirildi ve güvenli olduğu ve yüksek immünojenite sağladığı saptandı (59).

2. 8. 3. Asellüler Boğmaca Aşısının Kullanımı

Asellüler aşı 2-4-6. aylarda difteri ve tetanos toksoidleri ile birlikte uygulanır. 3-8 hafta arayla uygulanan 3 dozdan 12-18 ay sonra 4. doz yapılır. Asellüler bileşeni içeren DTaP aşısının 1981 yılında Japonya'da uygulanmaya başlanmasından sonra, 1979-1980 yıllarında 5.000-13.000

arasında olan boğmaca olgusu, 1987-1988 yılları arasında 500-1.000'e kadar düşmüştür. Bu rakamlar, yine de klasik boğmaca aşısının tekrar uygulanmaya başlandığı 1974 yılından daha yüksektir (52,59).

Boğmaca insidansının düşmesi büyük çocuklarda daha belirgin olmuştur. 1981 yılından beri DTaP aşısı Japonya'da 3 aylıktan büyük çocuklara uygulanmaktadır. Genel olarak, asellüler aşının istenmeyen etkileri tam hücre aşısından daha düşüktür. Asellüler aşının sistemik (ateş, bulantı, iştahsızlık, huzursuzluk) ve yerel (şişlik, kızarıklık, sıcaklık) reaksiyonları daha az görülür (52,59).

2. 8. 4. Asellüler Boğmaca Aşısının Antikor Yanıtı

Genel olarak, asellüler aşının temel ve pekiştirme uygulamasından sonra PT yanıtı tam hücre aşısına eşit veya ondan daha fazladır. Biken ve Takeda tipi asellüler aşının ise FHA yanıtları klasik aşılarla göre daha iyidir. Tam hücreli boğmaca bileşeni içeren DTB aşısı daha yüksek AGG yanıtı oluşturur. Asellüler aşıların düşük AGG yanıtları, bu aşılar içinde düşük ACT miktarlarına (Takeda tip) veya hiç ACT olmamasına (Biken tip aşıda) bağlıdır. Önemli miktarda ACT₂, ACT₃ içeren CAMR asellüler aşısının AGG yanıtı ise tam hücreli aşılarla göre daha iyidir (59).

Asellüler aşıda yanıt hemen ilk dozdan sonra başlamaktadır. Aşılama öncesinde bebeklerin sahip oldukları PT IgG ELİSA antikorlarına göre de asellüler ya da tam hücreli boğmaca aşılarının yanıtları değişmektedir. Tam hücreli ya da asellüler boğmaca içeren DTB-DTaP aşılarının tetanos ve difteri yanıtları benzerdir. Bu da asellüler aşının tam hücreli boğmaca aşısındaki gibi adjuvan özellik taşıdığını göstermektedir.

2. 9. Bağışıklama

Hastalıktan korunmak için en iyi yol aşılanmaktır. Yenidoğanda boğmacaya karşı bağışıklık yoktur. Küçük süt çocuklarında mortalite yüksek olduğundan erken yaşta aşılama önemlidir. Boğmaca aşısı ilk 1 yaşta 3 doz (2. aydan sonra 2 ay arayla veya en kısa 4 hafta arayla 3 doz) olarak, 15-18. aylarda 4. doz olarak uygulanır. Dördüncü doz aşılaması tamamlanan çocuklara 4-6 yaşlarda 5. doz aşılama yapılmalıdır. 'Eğer çocuk iyi

dökümante edilmiş, boğmaca geçirme öyküsü varsa aşılama devamı gerekmez' dense de, yapılan çalışmalarda, 12 aydan küçük çocuklarda boğmaca hastalığına dair immün uyarım yetersiz olabileceğinden aşılama devam edilmeli önerisinde bulunmaktadır (26,33,59). Yedi yaşından sonra aşı reaksiyonları daha fazla gözleendiğinden tam hücreli aşının yapılması önerilmemektedir.

Çalışmalar, aşılamanın 6. haftadan sonra başlanmasının (belki 4 hafta gibi erken olabilir) uygun olabileceğini göstermiştir. Maternal antikor geçişi ile bebeğe tam hücreli aşı antikorlarının geçişinin iyi olduğu gösterilmiştir. Ancak 1 ayın sonunda bu antikorların azaldığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar, aşılamanın 1. ayda başlaması ile 2. ayda başlaması arasında antikor üretimi açısından bir fark olmadığı gösterilmiştir. Üç doz aşılama ile hastalığa karşı korunmada gerekli yüksek düzeyde antikor oluşumu sağlanmaktadır. Yüksek düzeyde aşı antikoru bebeklerde ancak 2. aşından sonra oluşmaktadır. İkinci dozdan sonra yüksek aglütinasyon veren serolojik pozitiflik ancak %50 oranındadır. Asellüler aşı ile aşılama bu oran daha düşük tespit edilmektedir. Bunun nedeni büyük olasılıkla maternal antikorlar tarafından bloke edilmesi olabilir (33,64). Bu nedenle asellüler aşılama ile koruyucu antikor yanıtı ancak 3. dozdan sonra gözlenmektedir. Bahsedilen takvime uygun aşılama ile boğmacaya karşı 6. ayda koruma sağlanmaktadır. ABD'de 1993 yılında Sinsinati eyaletinde salgın mücadelesi sırasında bebeklere 1 ay ara ile aşılama yapılmıştır. Ancak bu uygulamanın, salgın kontrolü açısından yararı tartışmalıdır (33,65).

Okul öncesi çocukların aşılama oranlarının, boğmaca salgınları ile mücadelede yararı olabilir. Chicago'da 1993 yılındaki salgın sırasında 19-47 ay arasındaki çocuklarda 3 doz aşılama oranlarının düşük olduğu ve bunlarda ciddi hastalık tablolarının oluştuğu izlenmiştir. Böylelikle bu yaş gruplarında da yüksek aşılama oranlarının sağlanması önemlidir. Salgınlarda en çok etkilenen okul veya gündüz bakım evlerindeki çocuklardır (33).

ABD'de rutin boğmaca aşı uygulaması 5 doz DTaP ile 7 yaştan küçük çocuklarda uygulanmaktadır. Üç doz 2, 4 ve 6 aylarda, 4 doz (ilk pekiştirme

dozu) 15-18 aylarda uygulanmaktadır. Dördüncü dozun, 3. dozdan 6 ay sonra yapılması idealdir. Eğer aralık 6 ay kadar ve hasta vizite gelme problemi öngörülüyorsa 4. doz 12. ay gibi daha erken yapılabilir. Beşinci doz (ikinci pekiştirme dozu) 4-6 yaşında okulun ilk yıllarında hastalığa karşı korumak amacıyla yapılır. Beşinci doz eğer 4. doz yapıldıysa gerekli olmayabilir. Ancak erişkin ve ergen yaş grubunda artan vakalar nedeniyle. 14-16 yaşlarda dTaP ile aşılama önerilmektedir (33,65).

Asellüler boğmaca (aP) aşının 3'lü kombinasyonu DTaP şekli ile Tripedia®, Infanrix®, ve Certiva®, isimleri ile 5 dozluk takvimin ilk 4 dozu için lisans almıştır. İleri yaş ve 5. doz için yeterli bilgi olmadığından lisanslı değildir (33).

İkibinbeş yılında iki asellüler aşı 10 yaş üzerinde kullanım için lisans almıştır. Bu aşılar BOOSTRIX® ve ACEL-IMUNE® isimleriyle, etkinlik güvenilirlik ve tam hücre karşılaştırmalı çalışmaları İsviçre ve Japonya'da yapılmıştır. Üç doz asellüler aşı uygulama sonrasında, tam hücreli aşıya göre ciddi hastalıkların önlenmesinde daha etkili olabileceği beklenmektedir. Ancak buradaki önemli nokta aşının etkinlik aralığının geniş olmasıdır. Etkinlik %59-89 arasında değişmektedir. Yan etki tam hücreli aşıya oranla daha azdır (69). Ateş, huzursuzluk, uyuşukluk, iştahsızlık gibi hafif orta düzeyde yan etkileri olabilir. Ciddi yan etkiler 40 C⁰ yüksek ateş, febril konvülsiyon, 3 saatten fazla durdurulamayan ağlama, hipotonisitedir. Ancak bu yan etki oldukça azdır. 1993-2001, yılları arasında ABD'de 5 milyon doz DTaP ve 27 milyon doz DTB aşısı uygulanmıştır. Bu süre zarfında, DTaP aşısının yan etkilerinin oldukça az olduğu izlenmiştir (33,65).

Türkiye'de 2009 Şubat ayından itibaren Adacel Polio ® markasıyla ileri yaş uygulamaları için (3 yaş ve üzeri kullanılmak üzere) asellüler aşı piyasaya sunulmuştur.

Gelişmiş ülkelerde aşı oranlarının yüksek olmasına rağmen, boğmacanın özellikle erişkin ve ergen yaş gruplarında yaygın olması, ileri yaş aşılamalarını da gündeme getirmiştir. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ileri yaş aşılama için önerilerde bulunmuştur.

- 11-18 yaş grubuna, 11-12 yaşlarda tek doz dTaP ile pekiştirme dozu yapılması,
- 11-18 yaş pekiştirme dozu Td ile yapıldıysa tek doz dTaP ile aşılama önerilmelidir. İki aşı arasında yan etki riskini azaltmak için en az 5 yıllık ara verilmelidir.
- dTaP ve tetravalan meningokokal konjuge aşılarda (MCV4: Menactra®) aynı dönem aşılama için önerilebilir. Eğer meningokokal aşı ve TaP aynı anda uygulanmaz ise aralarında 1 ay aralık bırakılmalıdır (32,33,65).

Tablo 7: ABD’de ruhsatlanan aP içerikli aşılar toplu bakış

<i>Aşı</i>	<i>Üretici firma</i>	<i>Uygulanım yaşı</i>	<i>İçerik</i>
Infanrix®	GlaxoSmithKline	6 hafta–6 yaş	DT+PT, FHA, PRN
Boostrix®	GlaxoSmithKline	10–18 yaş	DT+PT, FHA, PRN
Tripedia®	Sanofi Pasteur	6 hafta–6 yaş	DT+PT, FHA
Daptacel®	Sanofi Pasteur	6 hafta–6 yaş	DT+PT, FHA, PRN, FIM ₂₋₃ *
Adacel’in pediatrik formu			
Adacel®	Sanofi Pasteur	11–64 yaş	DT+PT, FHA, PNR, FIM ₂₋₃ *

*T: Tetanos toksoidi, D: Difteri toksoidi, PT: Pertussis toksoidi, FHA: Filamentöz hemaglutinin, PRN: Pertaktin, FIM: Fimbrial aglütinojen

ABD’de yapılan maliyet çalışmalarında, ergen yaş grubuna tek doz dTaP uygulamasının, artış eğilimindeki boğmaca sıklığı düşünüldüğünde, ekonomik olduğu tespit edilmiştir (33,65).

Daha önce uygulanmış aşılamayı takiben aşağıdakilerden herhangi birinin gelişmesi halinde aşının uygulanması kontrendikedir;

- Daha önceki DTB uygulamasından sonraki 7 gün içinde ensefalopati gelişmesi,
- Daha önceki DTB sonrası 48 saat içinde ortaya çıkan 40,5 °C’nin üzerinde (rektal) ateş,

- Daha önceki DTB sonrası 48 saat içinde ortaya çıkan hipotonik hiporesponsif atak,
- Daha önceki DTB'den sonraki 3 gün içinde konvülsiyon geçirme,
- Daha önceki DTB sonrası 48 saat içinde başlayan, 3 saatten fazla süren, çığlık tarzında, durdurulamayan ağlama.

Bu tür vakalarda rutin aşılama, boğmaca bileşeni çıkarılarak devam edilir. Nedeni saptanamayan, ilerleyen nörolojik hastalık varsa hasta stabilize olana kadar aşısı ertelenebilir. Ancak serebral palsi gibi stabil durumlarda aşı uygulanabilir. Ailede konvülsiyon hikayesi olan çocuklara DBT uygulanmasından önce başlayıp sonraki 24 saat boyunca 4 saatte bir parasetamol verilmelidir (33,41).

Her ne kadar gebelerde inaktif ve bakteriyel aşılar C kategorisinde sınıflandırılrsa da dTaP ile aşılama CDC ve FDA tarafından kontrendike sayılmamaktadır (33).

• dTaP ile aşılama sonrasında ciddi alerjik reaksiyon gelişenlerde aşı kontrendikedir. Reaksiyon nedeni aşı veya bileşenlerinden herhangi biri olabileceği için aşılama Td ile devam edilebilir.

• Td veya dTaP aşısından sonra 7 gün içinde ensefalopati gelişenlerde kontrendikedir.

• Aşılardan sonra 6 hafta içinde Guillain Barre sendromu gelişmişse kontrendikedir.

• Progressif nörolojik bozukluğu, kontrol edilemeyen epilepsi veya ilerleyici ensefalopati gibi hastalıklarda, hastaların klinik durumları stabil oluncaya kadar aşılama yapılmamalıdır. Kliniğin stabil olması veya durağan hallerde asellüler aşı ile aşılama teşvik edilmelidir (33).

2. 10. Bildirim

Boğmaca bildirim zorunlu bir hastalıktır. Boğmaca kuşkulu bütün vakaların hızlı bir şekilde araştırılıp tanımlanması esastır. Buna göre vaka tanımı esas alınarak olası veya kesin boğmaca olguları, mevcut bildirim sistemimizde geçerli vaka bildirim formları (Form 014, Form 017) ile İl Sağlık Müdürlüğü'ne bildirilmelidir (41).

2. 11. İzolasyon

Standart önlemlerin yanı sıra, etkili tedaviye başlandıktan 5 gün sonrasında ya da uygun bir antibiyotik tedavisi verilmemişse öksürük nöbetleri başladıktan 3 hafta sonrasında kadar, damlacıkla bulaşmaya karşı önlemler alınmalıdır (41).

2. 12. Yakın Temaslı Araştırması

Boğmaca vakası ile yakın temasta bulunmuş ev halkı bireyleri, kreş-okul arkadaşları, öğretmenler, bakıcılar, evi sık ziyaret eden akrabalar ve arkadaşlar teması takiben en az 21 gün süresince boğmaca belirti ve bulguları açısından izlenmelidir. Tüm yakın temaslı bireylere yaş ve aşılama durumlarına bakılmaksızın profilaktik antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Yalnızca hastalık semptomları gelişen temaslı bireylerden kültür için örnek alınır (41).

2. 13. Ev Halkı ve Yakın Temaslı Diğer Bireyler

Bağışıklama: Yakın temaslı dışında çevrede bulunan 6 yaşından küçük çocuklardan, aşılanmamış ya da dört dozdan daha az boğmaca aşısı yapılmış olanlara, önerilen uygulama takvimine göre boğmaca aşılama başlanmalı ya da eksik kalanlar tamamlanmalıdır. Üçüncü aşı dozu, hastalığa maruz kalmadan 6 ay ya da daha uzun bir süre önce yapılan çocuklara dördüncü doz bu sırada yapılmalıdır. Dört doz boğmaca aşısı yapılmış çocuklar, son üç yıl içinde aşılanmamışlarsa ve 6 yaş üzerinde değillerse, DTB ile rapel yapılmalıdır (41).

Kemoproflaksi: Boğmaca vakası ile yakın temasta bulunmuş ev halkı bireyleri, kreş-okul arkadaşları, öğretmenler, bakıcılar, evi sık ziyaret eden akrabalar ve arkadaşlara tolere edildiği ölçüde 14 gün süre ile eritromisin (ağızdan, dört doza bölünerek 40-50 mg/kg/gün) başlanır. Aynı ortamı paylaşanlara hemen kemoproflaksi başlanması, ikincil bulaşmayı etkili bir şekilde önler. Bu kemoproflaksi uygulamasının gerekçesi; boğmaca bağışıklığının mutlak olmaması ve enfeksiyondan koruyabilmesidir. Boğmaca olduğu anlaşılacak kadar hafif seyirli vakalar enfeksiyonu

bulaştırabilirler. İnfekte bir kişiyle yakın temasta bulunanlar, son temastan itibaren 21 gün süre ile solunum sistemi semptomları açısından yakından izlenmelidirler (41).

2. 14. Çocuk Bakımevleri

Eğer ilk temastan sonra 3 hafta geçmiş ise kemoprofilaksinin yararı çok azdır. Ancak çok yüksek riskli çocuklar (örneğin yakın temaslı çocuklar, özellikle de tam aşılammış olanlar) , temas kesildikten 3 hafta sonrasına kadar solunum sistemi belirtileri açısından izlenmelidir. Aynı evde yaşayanlara önerildiği şekilde boğmaca aşısı ve kemoproflaksi uygulanmalıdır. Öksürük gelişen semptomlu çocuklar evlerine gönderilmeli ve doktorları tarafından değerlendirilmelidir. Çocuklar kemoproflaksiye başladıktan 5 gün sonra bakımevine geri dönebilirler. Yakın ya da yoğun temasta bulunan erişkinlere de kemoproflaksi uygulanması düşünülmelidir. Bakımevi görevlileri de solunum sistemi belirtileri açısından izlenmeli, maruz kaldıktan sonraki 21 gün içinde belirti ortaya çıkanlarda boğmaca kültürü yapılmalı ve antimikrobiyal tedavi verilmelidir. Yenidoğanlarda da kemoprofilaksi uygulanmalıdır (41).

2. 15. Okullar

Boğmaca geçiren öğrenci ve görevliler okuldan uzak tutulmalıdır. Tıbbi durumları izin verdiği takdirde, antibiyotik kullanmaya başladıktan 5 gün sonra okula dönebilirler. Uygun antimikrobik ilaç tedavisi yapılmayan kişiler semptomların ortaya çıkmasından sonra 21 gün okula gelmemelidir. Öksürük başlayan bireyler, hekim tarafından değerlendirilinceye kadar eve gönderilebilir (41).

2. 16. Sağlık Personeli

Boğmaca oldukça bulaşıcı, sekonder atak hızı duyarlı temaslılarda %80 olabilen bir enfeksiyondur. Etkenle karşılaşan kişinin ikinci atak geçirme olasılığı esas olarak bağışıklık durumuna bağlıdır. Toplumda boğmaca görülen dönemlerde, sağlık çalışanlarının etkeni diğer hastalara taşıması

olasıdır. Tam hücre aşısı erişkinlerde yan etki nedeniyle kullanılamamaktadır. Aselüler boğmaca aşısı erişkinde immunojenik olduğu gösterilmiş olmakla birlikte sağlık personelinde rutin önerilmemektedir (ancak henüz çözümlenmiş bir konu değildir). Riskli bir yakın temas durumunda acilen kemoproflaksi başlanmalıdır. Bu amaçla 14 gün süre ile oral yoldan eritromisin 4x500 mg, TMP-SMZ fort tablet 2x1 veya Azitromisin 1. gün 500 mg günde tek doz sonra 2-5 günlerde 1x250 mg veya klaritromisin 7 gün boyunca 2x500 mg ya da günde tek doz 1000 mg şeklinde uygulanabilir. Nazofarengial eradikasyonu en hızlı azitromisin sağlamaktadır (69).

3. GEREÇLER ve YÖNTEM

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 31.10.2007 tarih ve 08/06 sayısı ile verilen olur kararından sonra Helsinki Deklarasyonu Kuralları'na uygun olarak yapılmıştır. Çalışmaya katılan tüm çocukların ailelerinden onay formu alınmıştır.

3. 1. Çalışma Grubunun Oluşturulması ve Örneklerin Toplanması

Çalışma hedefimiz, 10-15 yaş grubu çocuklar ve 18-40 yaş erişkinlerdir.

İlköğrenim çağı 10-15 yaş örnekleme için Isparta Valiliği ve İl Milli Eğitim Müdürlüğü'nden gerekli izin başvuruları yapıldı. İlgili makamlarca, sadece Yahya Kemal Beyatlı İlköğretim Okulunda çalışmanın gerçekleştirilmesi izni verildi. Yahya Kemal Beyatlı İlköğretim Okulu Isparta merkezinde, orta-düşük sosyoekonomik düzeyli ailelerin çocuklarının eğitim gördüğü bir okuldur.

Öğrencilere ebeveynlerine verilmek üzere "aile bilgilendirme formu" ve "onay formu" verilip, formların doldurulması istendi. "Aile bilgilendirme formunda" boğmaca hastalığı ve yapılacak çalışma hakkında kısa bilgi verildikten sonra onaylanması istendi (Ek 1).

"Anket formu" ise olgunun okul, cinsiyet, doğum tarihi bilgileri, ailelerin sosyodemografik özellikleri inceleyen sorular yanında çocuğun boğmaca hastalığı ve aşısıyla ilgili soruları içeriyordu (Ek 3).

Katılımcılarda tamamen sağlıklı olmakla beraber, daha önce boğmaca tanısı almamış ve son 3 ay içinde uzun süren (2 haftadan uzun) öksürüklü bir hastalık öyküleri olmama koşulu arandı. Tüm katılımcılara ilk yaş içinde 3 kez ve 18. ayda pekiştirme olacak şekilde, aşı takvimine uygun boğmaca aşılı yapılmıştır. Katılımcıların aşı öyküsüyle ilgili beyanları sağlık ocakları kayıtlarından veya aşı kartlarının kontrolü ile teyit edildi. Erişkin yaş grubu katılımcıların sözlü beyanları kabul edildi.

Çalışmada, ebeveynlerince onayları alınan 314 ilköğretim öğrencisi değerlendirildi. Okul binası içerisinde tam fizik muayeneleri yapıldı.

Muayeneleri sonrasında ilköğretim öğrencilerinin 60'ı çalışma dışı bırakıldı. Çalışma dışı kalanların 15'inde solukluk (anemi ?), 25'inde akut solunum yolu enfeksiyonu, 5'inde alerjik dermatit, 13'ünde üfürüm, 2'sinde artrit tespit edildi. Çalışma dışı bırakılan katılımcılar, SDÜ (Süleyman Demirel Üniversitesi) Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarının ilgili polikliniklerine davet edildi. Kalan 254 öğrenci yaşlarına göre 21 kız, 21 erkek olacak şekilde gruplandırıldı (10 yaş grubu 23 kız, 21 erkek öğrenciden oluştu).

18-40 yaş grubu katılımcılar SDÜ Tıp Fakültesi son sınıf öğrencileri ve asistan doktorlar arasında gönüllü olanlardan seçildi. Onayı alınan 42 (21 kız, 21 erkek) katılımcının yaş dağılımları genişliğinden dolayı tek bir grup olarak değerlendirildi.

Uygun görülen ve izni alınan, 296 (10-15 yaş: 254, erişkin yaş grubu: 42, toplam: 296) katılımcıdan 4 cc venöz kan örneği, asepsi antisepsi kurallarına uyularak alındı. Çıkan tıbbi atıklar uygun şekilde yok edildi.

Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 1571-TU-07 proje numarası ile desteklenmiştir.

3. 2. Laboratuvar Testi

Alınan venöz kan örnekleri santrifüj edildikten ve serumlar ayrıldıktan sonra inceleme zamanına dek - 20°C de saklandı. PT' e karşı IgG antikorları nicelik olarak SDÜ Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında Virotech Pertussis Toxin Ig G Testkit® (Genzyme Virotech-Almanya) kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile değerlendirildi.

3. 2. Sonuçların Değerlendirilmesi

Kılavuz önerilerine uygun olarak 36 IU/mL altındaki değerler negatif, 36-44 IU/mL olan değerler sınırda, 44 IU/mL üzerinde olan değerler pozitif ve 125 IU/mL üzeri değerler çok yüksek pozitif değer kabul edildi.

3. 3. Çalışma Sonuçlarının Değerlendirildiği İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15,0 for Windows programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra, gruplar arası istatistik karşılaştırmada, parametrik analiz için Student t ve parametrik olmayan karşılaştırma için de Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman's kolerasyon testi kullanıldı. P değerleri 0,05'in altında, anlamlı olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmada, onayları alınan 296 (10-15 yaş ilköğretim öğrencileri=254, 18-39 yaş erişkin=42) katılımcı değerlendirildi. Tüm katılımcıların %50,30'u kız (n:149), %49,70'i erkekti (n:147) (Tablo 8). Erişkin grubunun (n: 42) yaş ortalaması $23,40 \pm 4,61$ idi.

Tablo 8: Katılımcıların yaş ve cinsiyete göre dağılımı.

<i>Cinsiyet</i>	<i>Kız</i>	<i>%</i>	<i>Erkek</i>	<i>%</i>	<i>Toplam</i>
<i>Yaş</i>					
<i>10</i>	<i>23</i>	<i>52,20</i>	<i>21</i>	<i>47,30</i>	<i>44</i>
<i>11</i>	<i>21</i>	<i>50,00</i>	<i>21</i>	<i>50,00</i>	<i>42</i>
<i>12</i>	<i>21</i>	<i>50,00</i>	<i>21</i>	<i>50,00</i>	<i>42</i>
<i>13</i>	<i>21</i>	<i>50,00</i>	<i>21</i>	<i>50,00</i>	<i>42</i>
<i>14</i>	<i>21</i>	<i>50,00</i>	<i>21</i>	<i>50,00</i>	<i>42</i>
<i>15</i>	<i>21</i>	<i>50,00</i>	<i>21</i>	<i>50,00</i>	<i>42</i>
<i>Erişkin</i>	<i>21</i>	<i>50,00</i>	<i>21</i>	<i>50,00</i>	<i>42</i>
<i>Toplam</i>	<i>149</i>	<i>50,30</i>	<i>147</i>	<i>49,70</i>	<i>296</i>

4.1. Sosyodemografik özellikler

Erişkin grup sosyoekonomik özellikleri açısından değerlendirilmedi. Çalışmaya katılan 10-15 yaş grubu ilköğretim öğrencilerin anne yaş ortalaması $40,59 \pm 7,07$ yıl olup, annelerin %91,30'u ilkokul mezunuydu (%5,53 ortaöğretim, %2,76 lise, %0,41 üniversite). Çoğu ev hanımı olan katılımcı annelerinin, %3,97'si bir işte çalışıyordu (%96,03'ü ev hanımı, %2,37'i işçi, %1,60'ı memur) (Tablo 9).

10-15 yaş grubu katılımcıların babaların yaş ortalaması $44,48 \pm 7,58$ yıl olarak tespit edildi. Babaların eğitim durumuna bakıldığında, %83,13'ü ilkokul, %9,01'i ortaokul, %6,66'ı lise ve %1,20'i üniversite mezunuydu. Babaların meslek dağılımında, %37,25'i işçi %3,13'ü memur, %36,07'si serbest meslek sahibi, %18,06' sı işsiz ve %5,49 'si emekliydi (Tablo 9).

Katılımcıların %44,60'nın yaşadıkları ev kendilerininindi. Evlerin, %21,40'ı üç ve daha fazla odalı olup, hepsi soba ile ısınmaktaydı. Katılımcıların %56,04'ü üç ve daha fazla kardeş sahibi olup kalabalık aile yapısı mevcuttu. 10-15 yaş grubu çocuk katılımcıların ailelerinin %36,22'sinin aylık geliri 300 TL altında, %0,77'sinin 1.000 TL üzerindeydi (Tablo 9).

Tablo 9: 10–15 yaş katılımcıların anne ve baba sosyodemografik özellikleri

		Anne	Baba
Yaş Ortalaması		40,59±7,07	44,48±7,58
Eğitim Durumu %			
	İlk	91,30	83,13
	Orta	5,53	9,01
	Lise	2,76	6,66
	Üniversite	0,41	1,20
Meslek %			
	İşçi	2,37	37,25
	Memur	1,60	3,13
	Serbest	-	36,07
	İşsiz	96,03	18,06
		(Ev Hanımı)	
	Emekli	-	5,49
Ev %			
	Kira		44,60
	Kendilerinin		55,40
Kardeş sayısı %			
	1		3,93
	2		40,03
	3 ve daha fazla		56,04
Aile Yapısı %			
	Anne-Baba-Kardeş		84,25
	Anne-Baba-Kardeş-Akraba		15,75
Gelir Durumu %			
	300 TL altı		36,22
	300-500 TL		46,47
	500-1000 TL		16,54
	1000 TL üzeri		0,77

Venöz kan örneği alınan ilköğrenim öğrencilerinin fizik muayeneleri normal olarak değerlendirildi. Antropometrik ölçümleri kendi yaş sınırları içindeydi.

4. 2. Serolojik Çalışma (PT Ig G)

Katılımcıların genelinde, %10,81’inde PT IgG (+) (n=32), %85,48’inde (-) (n=253), %3,71’inde sınırdaki değer (n=11) tespit edildi (Tablo 11). PT IgG titre ortalamaları, (+) değerlerde 66,02±22,60 IU/mL, (-) değerlerde 11,48±7,71 IU/mL, sınırdaki değerlerde 39,70±2,41 IU/mL saptandı (Tablo 10). PT IgG düzeyleri 10-15 yaş grubunun %12,60’ında (+), %83,10’unda (-), % 4,30’unda sınırdaki sonuç elde edildi (Tablo 11). Bu yaş grubu için titre

ortalamaları (+) değer için 66,02±22,60 IU/mL, (-) değer için 11,31±7,67 IU/mL, sınırda değer için 39,30±2,41 IU/mL tespit edildi

Tablo10: Katılımcıların PT IgG titre ortalamaları

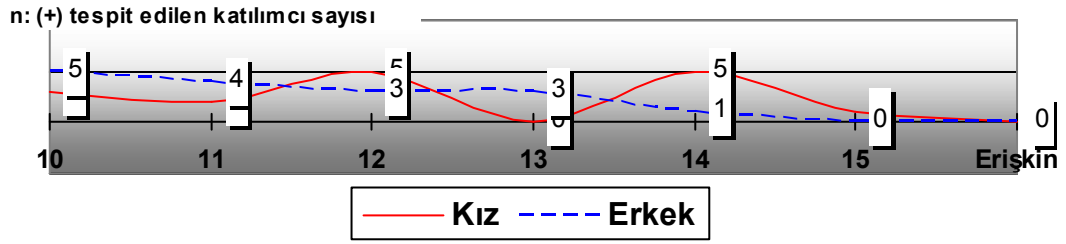
<i>Değerler</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>PT IgG Titre Ortalaması IU/mL</i>
<i>(-)</i>	253	85,48	11,48 ± 7,71
<i>(+)</i>	32	10,81	66,02 ± 22,60
<i>Sınırdada</i>	11	3,71	39,70 ± 2,41

Erkek katılımcıların %10,90'nında, kız katılımcıların %10,75'inde (+) değer tespit edildi. Pozitif değer saptanan katılımcılar arasında, cinsiyet farkı yoktu (erkek n=16, kız n=16) (Tablo 11). Seropozitifliğin en yüksek değerleri erkeklerde, 11. yaşta (116,20 IU/mL), kızlarda 14. yaşta (119,80 IU/mL) tespit edildi (Tablo 15-16). Erkeklerde (+) PT IgG titre ortalaması 66,87 ± 22,92 IU/mL, kızlarda 65,13 ± 23,02 IU/mL idi (Tablo 12). Seropozitifliğin yaş dağılımı %18,20 10 yaş, %14,30 11 yaş, %19,04 12 yaş, %7,14 13 yaş, %14,30 14 yaş ve %2,40 15 yaş idi (Tablo 11). Seropozitifliğin yaş ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 11 de verilmiştir. Ondört yaştan sonra erkeklerde, 15. yaşta yaştan sonra kızlarda (+) değere rastlanmadı (Tablo 11, Şekil 10).

Buna göre en yüksek seropozitif değerler, erkeklerde 10. ve 11. yaşlarda, kızlarda 12. ve 14. yaşlarında tespit edildi (Tablo 15-16). Erkeklerin 10. yaş grubu seropozitiflik oranı %23,80 ve 11. yaş grubu ise %19,04 idi. Kızların 12. yaş ve 14. yaş gruplarının seropozitiflik oranları %23,80 saptandı (Tablo 11).

Katılımcıların % 1,18'de çok yüksek PT IgG titre değeri tespit edildi (11 yaş erkek iki katılımcı ve 14 yaş kız bir katılımcı). Bu katılımcılar yeni enfeksiyon kabul edilerek, mikrobiyolojik değerlendirmeleri yapıldı. PCR yapılamayan katılımcılara antibiyoterapi (azitromisin) önerildi.

Erişkin grubunda (+) değer tespit edilemedi (Tablo 11).



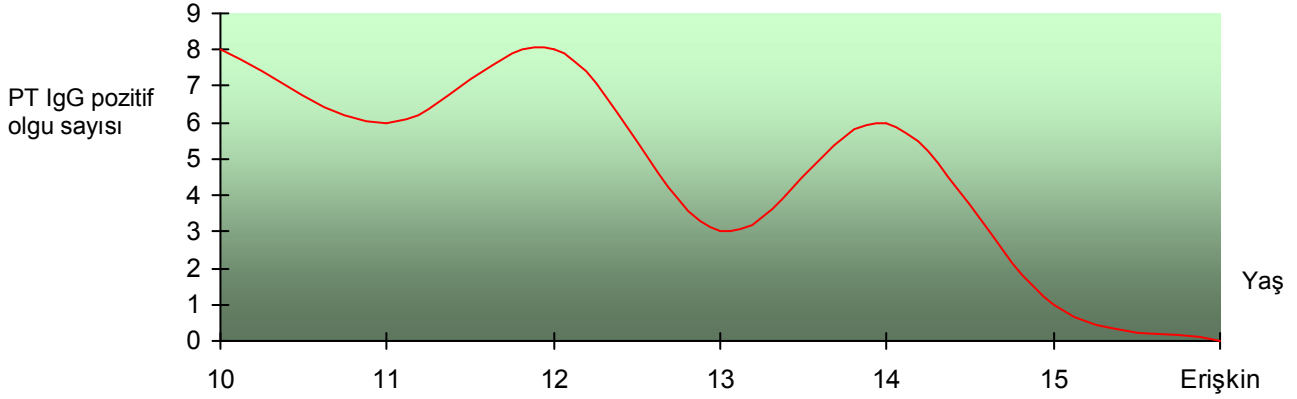
Şekil 10: PT IgG (+) titre değeri elde edilenlerin yaş dağılımı

Tablo11: PT IgG sonuçlarının yaş ve cinsiyete göre değerlendirilmesi.

YAŞ	CİNSİYET	PT IgG (+)		PT IgG (-)		PT IgG SINIRDA	
		n	%	n	%	n	%
10	KIZ	3	13,04	20	86,96	-	-
	ERKEK	5	23,80	15	71,42	1	4,78
	TOPLAM	8	18,20	35	79,54	1	2,26
11	KIZ	2	9,52	18	85,71	1	4,77
	ERKEK	4	19,04	17	80,96	-	-
	TOPLAM	6	14,30	53	85,70	-	-
12	KIZ	5	23,80	15	71,42	1	4,78
	ERKEK	3	14,28	16	76,20	2	9,52
	TOPLAM	8	19,04	31	73,80	3	7,16
13	KIZ	-	-	21	100	-	-
	ERKEK	3	14,28	18	85,72	-	-
	TOPLAM	3	7,14	39	92,85	-	-
14	KIZ	5	23,80	14	66,66	2	9,54
	ERKEK	1	4,76	19	90,47	1	4,77
	TOPLAM	6	14,30	33	78,60	3	7,10
15	KIZ	1	4,76	19	90,47	1	4,77
	ERKEK	-	-	19	85,71	2	14,29
	TOPLAM	1	2,40	38	90,50	3	7,10
10 - 15 YAŞ GRUBU	KIZ	16	12,50	107	83,60	5	3,90
	ERKEK	16	12,70	104	82,53	6	4,77
	TOPLAM	32	12,60	211	83,10	11	4,30
ERİŞKİN	KIZ	-	-	21	100	-	-
	ERKEK	-	-	21	100	-	-
GENEL	KIZ	16	10,75	128	85,90	5	3,35
	ERKEK	16	10,90	125	85,03	6	4,07
	TOPLAM	32	10,81	253	85,48	11	3,71

Tablo 12: PT IgG titre ortalamalarının cinsiyetler arası karşılaştırılması.

	<i>Erkek</i>	<i>Kız</i>	<i>P Değeri</i>
(+)	66,87 ± 22,92	65,13 ± 23,02	0,599
(-)	12,90 ± 8,74	10,10 ± 6,31	0,060
<i>Sınırdaki</i>	39,48 ± 2,13	39,97 ± 2,96	0,662



Şekil 11: PT IgG (+) titre değeri tespit edilen katılımcıların yaşa göre dağılımı

PT IgG titre ortalamalarının yaş aralıklarına göre değişimi değerlendirildi. Pozitif titre ortalamaları yıllar içinde dalgalanma göstermektedir (Tablo13, 14, Şekil 11, 12). En yüksek titre değerleri 11. , 12. ve 14. yaşlarda izlendi. En düşük ortalama titre değeri 15. yaşta gözlemlendi (Tablo 13,14).

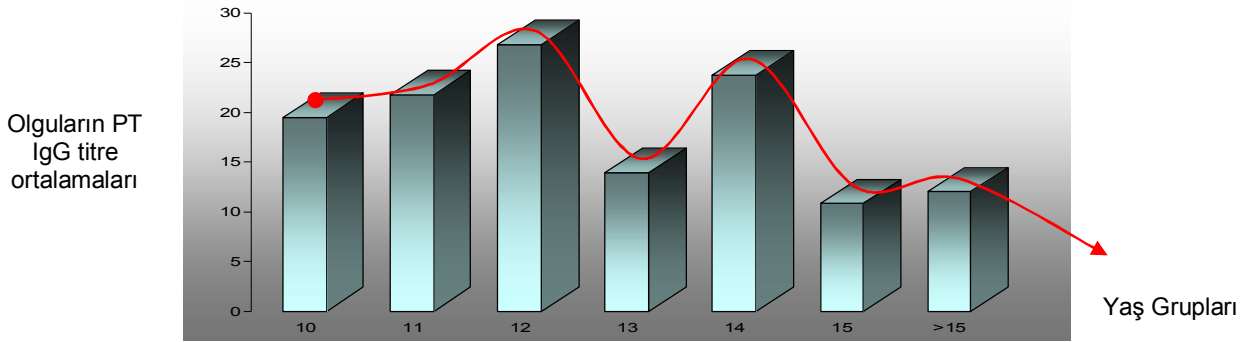
Tablo 13: PT IgG titre ortalamalarının yaş ve cinsiyete göre dağılımı

<i>Yaş Grupları</i>	<i>Erkek</i>	<i>Kız</i>	<i>p</i>
10	25,62 ± 15,31	14,09 ± 17,01	0,023
11	26,73 ± 34,71	16,80 ± 15,28	0,238
12	25,52 ± 21,72	27,91 ± 27,22	0,755
13	17,02 ± 20,84	10,92 ± 7,50	0,215
14	18,41 ± 15,69	29,09 ± 31,66	0,174
15	10,40 ± 11,23	11,31 ± 11,52	0,797

Tablo14: 10-15 yaşlarda PT IgG titre ortalamaları ve karşılaştırılması

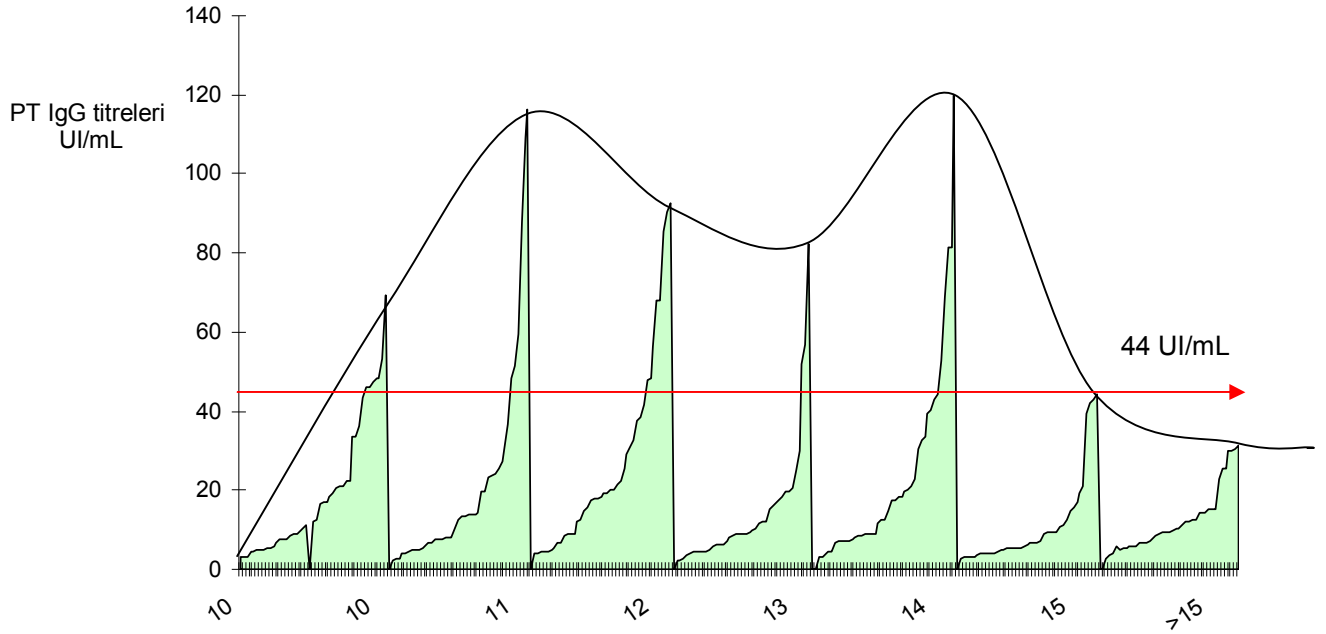
<i>Yaş Genel</i>	<i>IgG Titre Ortalaması IU/mL</i>
10	19,59 ± 17,06
11	21,76 ± 26,96
12	26,71 ± 24,35
13	13,97 ± 15,77
14	23,75 ± 25,27
15	10,85 ± 11,24

<i>Gruplar</i>	<i>P</i>
10 -11	0,654
10 -12	0,119
10 -13	0,117
10 -14	0,371
10 -15	0,007
11 -12	0,380
11 -13	0,111
11 -14	0,729
11 -15	0,019
12 -13	0,006
12 -14	0,586
12 -15	0,001
13 -14	0,360
13 -15	0,301
14 -15	0,040



Şekil12: PT IgG titre ortalamalarının yaşlara göre değişimi

Pertussis seropozitivitesinin 10-15 yaş grubu erkeklerde, artan yaşla azaldığı gözlemlendi. PT IgG ortalaması 10. yaşta 25,62 IU/mL iken 15. yaşta 10,40 IU/mL'ye inmektedir. Erkeklerde (+) PT IgG titre ortalamaları 10. ve 11. daha yüksek iken, 13. 15. yaşlarda daha düşüktür (Tablo 15).



Şekil 13: Tüm katılımcıların PT IgG titre değerleri.

Tablo 15: Erkek katılımcıların ortalama PT IgG değerlerinin yaş gruplarına göre kendi aralarındaki karşılaştırılması

Yaş Erkek	IgG Ortalaması
10	25,62 ± 15,31
11	26,73 ± 34,71
12	25,52 ± 21,72
13	17,02 ± 20,84
14	18,41 ± 15,69
15	10,40 ± 11,23

Gruplar	p
10 – 11	0,125
10 – 12	0,563
10 – 13	0,011
10 – 14	0,063
10 – 15	0,001
11 – 12	0,893
11 – 13	0,280
11 – 14	0,326
11 – 15	0,047
12 – 13	0,203
12 – 14	0,231
12 – 15	0,070
13 – 14	0,808
13 – 15	0,208
14 – 15	0,640

Kız çocuklarda, erkeklerden farklı olarak 10. yaşta PT IgG titre ortalama değeri istatistiksel anlamlı olacak düzeyde düşüktü (p: 0,023) (Tablo 13). Titre ortalama değerleri kızlarda 12. ve 14. yaşlarda belirgin yüksekti. En düşük değerler ise 13. ve 15. yaşta gözlenmiştir (Tablo 16).

PT IgG titre pozitifliği ile anne-baba yaş, anne-baba eğitim düzeyi, gelir düzeyi ve kardeş sayılarına göre karşılaştırıldı. İstatistiksel farklılığa rastlanmadı.

Tablo16: Kız katılımcıların ortalama PT IgG değerlerinin yaş gruplarına göre kendi aralarındaki karşılaştırılması

Yaş Kız	IgG Ortalaması
10	14,09 ± 17,01
11	16,80 ± 15,28
12	27,91 ± 27,22
13	10,92 ± 7,50
14	29,09 ± 31,66
15	11,31 ± 11,52

Gruplar	p
10 – 11	0,145
10 – 12	0,026
10 – 13	0,860
10 – 14	0,026
10 – 15	0,916
11 – 12	0,110
11 – 13	0,121
11 – 14	0,117
11 – 15	0,196
12 – 13	0,011
12 – 14	0,897
12 – 15	0,014
13 – 14	0,018
13 – 15	0,898
14 – 15	0,023

5. Tartışma

Boğmaca, B. pertussis'in neden olduğu bulaşıcı, akut solunum yolu hastalığıdır. B. pertussis, üst solunum yolu mukozasına adezyonundan sonra bir takım toksinleri ile hastalığı oluşturmaktadır. Bu toksinler içinde PT, önemli olup klasik klinik tablonun oluşmasında etkindir. Gerek doğal enfeksiyon, gerekse aşılardan 2-3 hafta sonra PT'ye karşı IgG yapısında antikor oluşmaktadır. Bu antikorlar, hem hastalığın hem de immünitinin belirlenmesinde kabul gören parametredir (59).

Yaygın aşı programları ile vaka sayısı ve mortalitesi büyük ölçüde gerileyen boğmaca, son 25 yılda özellikle artan ergen ve erişkin yaş grubu vaka sayıları ile önemini korumaktadır (67). Ergen ve erişkinlerde boğmaca daha az mortaliteye sebep olmaktadır. Ancak bu yaş grubu vakalar, bebek ve yenidoğanlara hastalığın aktarılmasında aracı olurlar (69).

Türkiye'de de artan aşılama oranlarına rağmen 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) (15).

Tüm dünyada boğmaca epidemiyoloji değişikliğinin sebepleri arasında, boğmaca immünitésinin uzun süreli olmayışı, yetersiz aşılama, uygulanan aşının etkinliğinin yetersizliği, toplumda dolaşan mikroorganizma yükü, B. pertussis'in yapısal proteinlerindeki genetik değişiklikler ve ilerleyen teknolojiye paralel laboratuvar tekniklerindeki gelişmeler gösterilebilir (5,25,42-45).

Boğmacaya karşı oluşan immünite uzun ömürlü değildir. Yapılan çalışmalar doğal enfeksiyon sonrasında 7-20 yıl, aşılama sonrasında 4-12 yılda (ortalama 5 yıl) yılda immüniténin azaldığını ve hatta kaybolduğunu göstermiştir (70). Son aşıdan sonra azalan koruyuculuk nedeniyle özellikle 4-6 yaş grubu çocuklar boğmacaya duyarlı hale gelmektedirler (59,70-74).

Çalışmamızdaki katılımcılar, DTB aşısı ile (4 doz) aşı takvimlerine uygun olarak aşılanmışlardır. En son aşıları 18. ayda yapılmış olup, son boğmaca aşısından sonra yaş gruplarına göre 9 -14 yıl süre geçmiştir.

Çalışmamızda, aşı takvimini tamamlamış, tamamen sağlıklı ve aşı koruyuculuklarının azaldığını tahmin ettiğimiz 10-15 yaş (n:254) ve 18-39 yaş (n:42) kız ve erkekler değerlendirildi (Tablo 8). Seroepidemiyojik durumun belirlenmesi için PT IgG düzeylerine ELISA yöntemiyle bakıldı. ELISA yöntemi B. pertussis'e karşı oluşan IgA, IgM ve IgG tipi antikörlerin tespitinde kullanılan, pratik ve kültür sonuçlarıyla yüksek uyum saptanan bir yöntemdir (26,74-90). ELISA çalışmasında, kaynak kabul edilen çalışmalarda da kullanılan test kiti (Virotech Pertussis Toxin Ig G Testkit[®], Genzyme Virotech-Almanya) kullanılmıştır (26,36,83).

Pertussis seropozitivitesinin 10-15 yaş grubu erkeklerde, artan yaşla azaldığı gözlemlendi. PT IgG ortalaması 10. yaşta 25,62 IU/mL iken 15. yaşta 10,40 IU/mL'ye inmektedir. Erkeklerde (+) PT IgG titre ortalamaları 10. ve 11. daha yüksek iken, 13. 15. yaşlarda daha düşüktür (Tablo 15).

Çalışmamıza katılanlarda, 15 yaş ve ilerisinde PT IgG (+) titre değeri elde edilemedi (Tablo 11). PT IgG titre değerleri (+) olan katılımcıların kızlarda 12. ve 14. yaşlarda, erkeklerde ise 10. ve 11. yaşlarda yoğunlaştığı tespit edildi (Tablo 11). Pozitif IgG titre değerleri yönünden cinsiyet farkı yoktu.

Konda ve ark. (75), 1994'te Japonya'da, 0-77 yaş sağlıklı katılımcılarla yaptıkları çalışmada cinsiyet farkı olmaksızın aşı sonrası zamanla düşen boğmaca seropozitifliğinin, tekrar artarak 9-19 yaşlarda zirve yaptığını gözlemlədiler. Takyama ve ark. (76), yine Japonya'da en yüksek titrelerin 15-17 yaşlarda yoğunlaştığını tespit ettiler. Okada ve ark. (77) Japonya'da, Cattaneo ve ark. (78) ile Cherry ve ark. (79) ABD'deki yaptıkları çalışmalarda, 11-15 yaş, 46-50 yaş ve 71-75 yaşlarda olmak üzere, üç farklı yaş aralığında seropozitiflik en yüksek düzeyde saptamıştır. Socan ve ark. (79) 1992-1994 yılları arasında Slovenya'da 17-18 yaş grubunda seropozitiflik oranlarının en yüksek olduğunu yayınladılar. Ülkemizde yapılan 4-24 yaş arası boğmaca seroprevelansı çalışmasında, cinsiyet farkı gözetmeksizin PT IgG titrelerinin en yüksek olduğu yaşların 14-16 olduğu tespit edilmiştir (59). Kurtoğlu ve ark. (80) 2007 yılında, Antalya, Diyarbakır ve Samsun olmak üzere üç farklı ilde yaptıkları çalışmada ise, antikör zirve düzeylerinin 10-14 yaş grubu kızlarda

olduğunu göstermiştir. Vatansever ve ark. (81) 2005 yılında Edirne’de 15-17 yaş sağlıklı kızlarda, Özkan ve ark. (82) 2007 yılında Ankara’da cinsiyet farkı gözetmeksizin 12 yaş çocuklarda, Kurugöl ve ark. da (83) 2008’de İzmir’de seropozitiflik oranlarının 10-14 yaşlarda anlamlı yükselişini tespit etmişlerdir. Bütün bu çalışmalarda saptanan yüksek seropozitiflik doğal enfeksiyon ve ergen yaş grupları arası temasa bağlanmıştır.

Yapılan çalışmalarda, ülkemizde 18. aydan sonra boğmaca pekiştirme dozu uygulanmadığından, aşı koruyuculuğunun 4-6 yaşlarda azaldığı tespit edilmiştir (59). Ülkemizde okul öncesi dönemde çocuklar kalabalık ortamlara katılmadığından, doğal enfeksiyon sıklığı da düşüktür. 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. Çalışmamızda ve literatürdeki benzer sonuçlarının desteklediği gibi, cinsiyet farkı gözetmeksizin, doğal enfeksiyon prevalansının en yüksek olduğu 12-14 yaşlarda, hastalığa karşı antikorların titresi yükselmektedir.

Çalışmamızda, katılımcıların genelinde %10,81’inde seropozitiflik tespit edildi (Tablo 11). İlköğrenim çağı 10-15 yaş grubunda ise %12,60’ında (+) değer saptandı (Tablo 11). Kızların %10,75’inde erkeklerin %10,90’nında PT IgG pozitifliği saptandı (Tablo 11). Erkeklerde (+) değerlerin arttığı yaş olan 10. yaşta %23,80 ve 11. yaşta %19,04 oranında seropozitiflik elde edildi. Kızlarda da benzer şekilde 12. ve 14. yaş gruplarında % 23,80 PT IgG (+) titre değerleri saptandı (Tablo 11). Erişkin yaş grubunda seropozitifliğe rastlanmadı (Tablo 11). Çalışma sonuçlarımız seropozitiflik oranın, literatürdeki benzer çalışma sonuçlarından, çok düşük olduğunu gösterdi.

Özkan ve ark. (82) 2007 yılında Ankara’da 6-14 yaş grubunda (n: 317), kızların %68,50’inde erkeklerin %71,90’nında seropozitiflik tespit etmiştir. Bu çalışmada, erkeklerde 10. yaşta %71,40, 11. yaşta %38,10, kızlarda 12. yaşta %97, 14. yaşta %86,70 seropozitiflik saptanmıştır. Bizim gerçekleştirdiğimiz çalışmada ise seropozitiflik aynı cins ve yaşta sırasıyla %23,80, %19,04, %23,80 tespit edildi. Özkan ve ark.’ın bulduğu seropozitifliğin bizimkilerden çok daha yüksek olduğu görülmektedir.

Vatansever ve ark. (81) 2005 yılında Edirne’de sağlıklı kızlarda 12-14 yaş grubunda (n: 359), % 94,10 ve 15-17 yaş grubunda %97,10 oranında (+) titre değerleri tespit etti. Çalışmamızda kızlarda 12. ve 14. yaşlarda %23,80 oranında seropozitiflik tespit edildi (Tablo 11). Bu çalışmanın sonuçları da bizim seropozitiflik oranlarımızdan çok yüksektir. Kurugöl ve ark. (83) İzmir’de 0-65 yaş grubunun (n: 810) genelinde %39 oranında seropozitifliğe rastladı. Aynı çalışmada 10-14 yaş grubunda %46,90, 15-19 yaş grubunda %41,50, 20-29 yaş grubunda ise %50,60 oranında (+) titre değerleri tespit edildi (83). Bizim çalışmamızda 10-15 yaş grubunda %12,60’ında (+) değer saptandı (Tablo 11). Çevik ve ark. (59) 2007 yılında Ankara’da 4-6 yaş grubunun (n: 550) % 48,30’unda, 7-12 yaş grubunun %73,40’ında ve 13-17 yaş grubunun %84’ünde seropozitiflik tespit etti. Benzer şekilde 2004 yılında Japonya’da, 0-28 yaş arasında %55, İspanya’da 2003 yılında 14-24 yaş arası %51,7, 2003 yılında Belçika’da ve Danimarka’da ergen dönemde %55 seropozitifliğe rastlandı (70,77,84,85). İran’da 2009 yılında çalışmamız erişkin grubuna benzer 19-23 yaş arası tıp fakültesi öğrencisinde %45 seropozitiflik saptandı (86).

Farklı bölgelerde yapılan seroepidemiolojik çalışmalarda seropozitiflik cins farkı olmaksızın %35 ile %90 arasında verilmektedir. Bu farklılık dolaşan boğmaca yükü, aşı öyküleri ve laboratuvar olanakları ile ilişkilendirilmektedir (81,87-90). Bizim çalışmamız sonucunda elde edilen seropozitiflik oranlarının, benzer çalışmalardaki oranlardan daha düşük olması aşağıda sıraladığımız nedenlere bağlanabilir.

1. Çalışmamızın kurgulanma aşamasında, Isparta dahilinde farklı okullardan örnekleme yapılması planlanmıştır. Ancak gerekli izinler alınamadığından, bu örnekleme sadece bir okulla sınırlı kalmıştır. Bu nedenle sonuçlarımız Isparta ilini temsil etmemektedir. Tek okul ve daha düşük sayıda katılımcı mecburiyeti nedeniyle, olgu sayıları literatür taramamızdaki benzer çalışma sonuçlarından düşüktür. Bölgemizde bu konuda yapılmış başka çalışma yoktur. Farklı örnekleme alanlarında yapılacak daha geniş katılımlı çalışmalarda seropozitiflik oranlarında farklılıklar yakalanabilir ve bölgemiz boğmaca seroepidemiolojisini daha iyi gösterebilir.

2. Boğmacaya karşı oluşan antikorların tespitinde ELISA yöntemi özellikle epidemiyolojik çalışmalarda, pratik ve kültür sonuçları ile uyumluluğu iyi olan bir yöntemdir. Ancak bu konuda standardize edilmiş bir prosedür yoktur (5). Değişik markalarda kullanılan ELISA test kitleri sonuç farklılığına sebep olabilir. Bunun yanında piyasa şartlarında elde edilen kitlerin temin, saklanma süreçlerindeki zorluklar, sonuç farklılıklarını da beraberinde getirebilir. Bu nedenle kızamık sürveyans çalışma önerilerinde olduğu gibi, özellikle referans laboratuvarlarında, DSÖ tarafından onaylı ELISA kitlerinin serolojik tanıda kullanılmalıdır (91).
3. Bölgemizde 10 yaş öncesi yaş gruplarını konu alan benzer çalışma olmadığından PT IgG titrelerinin yıllar içindeki değişimi hakkında yorum yapmada zorluk çekilmektedir. Bu yaş grubu ve ileri yaş gruplarıyla oluşturulacak geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.
4. Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre çalışma bölgemiz olan Akdeniz bölgesinde 2004 yılında 0,20/100.000 insidansla, 12 boğmaca vakası bildirilmiştir (92). Aşı öyküleri teyit edilen çalışma grubumuzda, genel seropozitifliğin emsallerinden düşük olması, doğal enfeksiyon yoğunluğunun az olmasını akla getirmektedir. Isparta ilinde Türkiye’de boğmaca salgınlarının yaşandığı 1997 yılında 1, 2000 yılında 1 vaka bildirimini olmuştur. Diğer bir salgının yaşandığı 2004 yılında ve son 5 yılda Isparta ilinde vaka bildirimini olmayışı bu düşüncemizi kuvvetlendirmektedir (93). Ancak, ülkemizin diğer bölgelerinde de olduğu gibi boğmaca vaka tanım ve bildirimine ilgili zorlukları da unutmamak gerekir.

Referans aldığımız literatür çalışmalarında (59,80-83), ülkemizde boğmaca seroprevalansının 4-6 yaşlarda düştüğü gözlenmiştir. Benzer durumun bölgemizde de olduğu varsayımından, son aşılardan 4-6 yıl sonra aşının koruyuculuğu azalmaktadır. Okul çağı ile beraber bölgenin doğal enfeksiyon yoğunluğuna bağlı olarak antikor titreleri tekrar artmaktadır. Doğal enfeksiyon sonrası oluşan antikorlar da süreç içinde (4-10 yıl) azalmaktadır. Ergen ve erişkin yaşlara gelindiğinde hastalığa duyarlılık artmaktadır. Çalışma sonuçlarımıza göre, 10 yaştan sonra boğmacaya karşı

oluşan antikor titre seviyeleri doğal enfeksiyona bağlı olarak dalgalanma göstermektedir. Ancak 13. ve 15. yaşlarda belirgin bir azalma ile 15. yaştan sonra koruyucu antikor titreleri tespit edilmemiştir (Tablo 11).

Erişkin yaş grubumuzda da seropozitifliğe rastlanmamıştır. Erişkin yaş grubu olarak nitelendirilen 18-40 yaş arası katılımcı sayısı yetersizliğinden dolayı, 10-15 yaş grubu gibi homojen bir dağılım sağlanamamıştır. Çalışma sonuçlarımız bu nedenle 15 yaş sonrası antikor değişimine dair yorum yapmayı güçleştirmektedir. Ancak boğmacaya karşı oluşan antikorların doğası gereği zaman içinde azaldığından, DSÖ, CDC ve diğer çalışmalarında önerdiği gibi ergen yaşlarda pekiştirme aşı dozu uygulanmalıdır (15,32,33,59,62,67,80-83,94). Bu nedenle 14-18 yaş arasında asellüler boğmaca aşısı ile pekiştirme dozu yapılmalıdır.

Tüm dünyada boğmaca hastalığını mücadelesinde temel hedef, henüz tam aşılanmamış çocukları korumaktır. Değişen epidemiyolojik görünüm içinde, ilk adım ergen aşılmasının planlanmasıdır. Bu amaçla 2005'den itibaren başta ABD olmak üzere 11-18 yaş grubunun Td yerine TdaP ile aşılanmaları önerilmektedir. Bu amaçla 11-18 yaş grubuna yönelik iki aşı, BOOSTRIX® ve ADACEL® marklarıyla kullanım izni almıştır.

Ergen yaş grubunun aşılanmasıyla hem çocuklar hem de ergenler boğmacaya karşı korunmuş olacaklardır. Ancak bu aşının da koruyuculuğu doğal enfeksiyon gibi ortalama 10 yıldır. Aşılanan ergenlerde anne baba olma yaşlarına geldiklerinde boğmacaya karşı tekrar duyarlı hale gelecek ve doğacak çocuklarına hastalığı aktarma yönünden kaynak olacaklardır. Bu nedenle erişkin yaş grupları da aşılama programları içine alınmalıdır.

Sonuç olarak çalışma raporları boğmaca hastalığının epidemiyolojisinin değiştiğine işaret etmektedir. Son 25 yılda artan aşılanma oranlarına rağmen özellikle ergen ve erişkin yaş grubunda vaka sayıları artmaktadır. Boğmaca aşı koruyuculuğu zamanla azalan ergen ve erişkinler, bebekler için enfeksiyon kaynağı olmaktadır. Boğmaca enfeksiyon riskini azaltmak, ergen ve erişkinleri dolayısıyla bebekleri boğmacadan korumak için, okul öncesi çocuklar ve ergenlere pekiştirme dozlarının uygulanması gereği vardır. Bu nedenle okul öncesi ve 14-18 yaş arasında asellüler boğmaca

aşısı ile pekiştirme dozu eklenmesi düşünülmelidir. Ülkelerin aşı oranlarını yükseltmelerinin yanında, boğmacaya yönelik tanı ve sürveyans çalışmaları da artırılmalıdır.

6. SONUÇLAR

10-15 yaş grubu sağlıklı çocuklarda boğmaca seroepidemiolojisi çalışmamızda aşağıda listelenen sonuçlara ulaşıldı.

- ✓ Katılımcıların, %10,81'inde PT IgG (+) (n=32), %85,48'inde (-) (n=253), %3,71'inde sınırdaki değer (n=11) tespit edildi.
- ✓ Erkek katılımcıların %10,90'ında, kız katılımcıların %10,75'inde (+) değer tespit edildi.
- ✓ Pozitif değer tespit edilen katılımcılar arasında, cinsiyet farkı yoktu (erkek n=16, kız n=16).
- ✓ Erkeklerde en yüksek (+) değer, 11 yaşta (116,20IU/mL), kızlarda en yüksek değer, 14 yaşta (119,80IU/mL) tespit edildi.
- ✓ Pozitif titre ortalamaları yaş/cinse göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,599).
- ✓ PT IgG (+) titre değerleri tespit edilen katılımcı sayısı erkeklerde 10. ve 11. yaşlarda, kızlarda 12. ve 14. yaşlarda artmaktadır.
- ✓ Söz konusu bu yaşlar için erkeklerde 10. yaşta %23,80 ve 11. yaşta %19,04 seropozitiflik elde edildi. Kız grubunda da 12. ve 14. yaşlarda %23,80 oranında PT IgG (+) titre değerleri saptandı.
- ✓ Erişkin yaş grubunda (+) değer tespit edilmedi.
- ✓ PT IgG titre ortalamaları yaşla beraber dalgalanma göstermektedir. Özellikle 11. , 12. ve 14. yaşlarda artan titreler 5 yıllık dönem sonunda azalmaktadır. Azalış 13. ve 15. yaşlarda daha belirgindir.
- ✓ Seropozitiflik katılımcıların sosyoekonomik durumları esas alınıp karşılaştırıldığında istatistiksel farklılığa rastlanmadı
- ✓ Katılımcıların % 1,18'de çok yüksek PT IgG titre tespit edildi (11 yaş erkek iki katılımcı ve 14 yaş kız bir katılımcı). Bu katılımcılar yeni enfeksiyon kabul edilerek, mikrobiyolojik değerlendirmeleri yapılarak antibiyoterapi (azitromisin) önerildi.

7. ÖZET

Son 25 yılda tüm dünyada ve ülkemizde yükselen aşılama oranlarına rağmen, özellikle ergen ve erişkin boğmaca vaka sayıları artmaktadır. Boğmaca enfeksiyon riskini azaltmak, ergen ve erişkinleri dolayısıyla bebekleri boğmacadan korumak için, okul öncesi çocuklar ve ergenlere pekiştirme dozlarının uygulanması gereği vardır. Bir ülkede boğmaca aşısının pekiştirme dozlarının ne zaman yapılması gerektiğine karar verebilmek için hastalığın yaşlara göre seroepidemiolojisinin bilinmesi şarttır.

Amacımız, Isparta bölgesinde 10-15 yaş arası aşı takvimini tamamlamış, sağlıklı çocuklarda Pertussis Toksin'e karşı antikor düzeylerini, yaş gruplarına göre değişiklikleri belirlemektir.

Sağlıklı, aşılamaları tamamlanmış 10-15 yaşlarında 254 ilköğretim okulu öğrencisi ve 18-39 yaş 42 erişkinden oluşan toplam 296 katılımcının boğmaca duyarlılıkları PT (Pertussis Toksin) IgG düzeyleri ELISA yöntemi ile S.D.Ü Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında değerlendirildi.

Tüm katılımcıların %10,81'inde, 10-15 yaş grubunun %12,60'ında PT IgG (+) titre değerleri tespit edildi. Erkek katılımcıların %10,90'ında, kız katılımcıların %10,75'inde (+) değer saptandı. Pozitif değer tespit edilen katılımcılar arasında cinsiyet farkı yoktu.

Zirve titre değerleri erkeklerde 10. ve 11. yaşlarda, kızlarda 12. ve 14. yaşlarda izlendi. Bu bulgumuz literatür ile uyumludur. Erkeklerde 10. yaşta %23,80, 11. yaş %19,04, kızlarda 12. ve 14. yaşlarda %23,80 oranında seropozitiflik elde edildi. Çalışmamızda 15. yaştan sonra (+) titre değeri tespit edilemedi. Literatürden farklı olarak, seropozitiflik oranlarımız benzer çalışma sonuçlarından çok daha düşüktü.

Tek bir okul örnekleme ile sınırlı kalan bu çalışma Isparta ilini temsil etmemektedir. Çalışma sonuçlarımızın farklılığı, bölgemizdeki doğal enfeksiyon yoğunluğunun azlığı, örnekleme yetersizliği, kullanılan ELISA kitlerinin farklılığına bağlanmıştır.

Boğmaca aşısı ile elde edilen koruyuculuğu zamanla azalan ergen ve erişkinler bebekler için enfeksiyon kaynağı olmaktadır. Bu nedenle okul öncesi ve 14-18 yaş arasında asellüler boğmaca aşısı ile pekiştirme dozu

eklenmesi düşünölmelidir. Ölkelerin aşu oranları yükseltmenin yanında, boğmacaya yönelik tanı ve sürveyans çalışmaları da artırılmalıdır.

Anahtar Kelime: Boğmaca, seroepidemioloji, asellüler aşu.

8. SUMMARY

Seroepidemiology of Pertussis in Healthy Children 10-15 Years Old

Despite the rising rates of vaccination in our country and all over the world for the past 25 years, the number of pertussis cases among adolescents and adults has been increasing. To decrease the risk of pertussis infection and thus protect adults and adolescents against pertussis, reinforcement doses should be administered to preschool children and adolescents. In order to decide when to administer the reinforcement doses in a country, we need to know age-specific seropidemiology of the disease.

Our goal was to determine the pertussis toxin antibody levels of fully vaccinated healthy children in Isparta aged 10 through 15.

296 participants, consisting of healthy fully vaccinated 254 elementary-school students aged between 10-15 years and 42 adults between 18-39 years were evaluated for pertussis sensitivity by checking PT (pertussis toxin) IgG levels via ELISA method in S.Demirel University Microbiology Laboratory.

PT IgG values were positive in 10.81% of all participants, and in 12.60% of 10-15 year-old group. 10.90% of male and 10.75% of female participants had positive values. There was no statistical difference between positive partakers regarding gender.

Peak positive values were observed mostly in 10, 11 year-old males and 13, 14 year-old females. Peak seropositivity ages were in accordance with literature. Seropositivity was found to be 23.80% at age 10, 19.04% at age 11 in males and 23.80% at ages 12 and 14 in females. No seropositivity was determined after age 15 in our study. In contrast to literature, seropositivity rates we have found were significantly less.

This study, which is limited to a single-school sampling, does not represent the province of Isparta. The dissimilarity in our study can be attributed to the lack of sampling, usage of different ELISA kits, and low rates of natural infection in our area.

As adults lose their immune protection gained by pertussis vaccination, they start becoming an infection source for infants. Therefore, a reinforcement

dose of acellular pertussis vaccine should be considered in preschool period and at ages 14-18. Further studies regarding diagnosis and surveillance of pertussis disease are required, as well as enhancement of vaccination rates.

Keywords: Pertussis, seroepidemiology, acellular vaccine.

9. KAYNAKLAR

1. Kliengman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B. Nelson text book of pediatrics. Pertussis. 18 th ed. Saunders Elsevier, 2008;(Pt 194):1178-1182.
2. Cherry JD, Brunell PA, Gerald S, Golden GS, David T, Karzon DT. Report of the task force on pertussis and pertussis immunization. *Pediatrics* 1988;8:933-84
3. Todar K. Bordetella Pertussis and whooping cough. Available from URL : <http://www.textbookofbacteriology.net/medical.html> .
4. CDC. Pertussis-United States, 2001-2003. *MMWR*. December 2005;54:1283-86 Available from URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5450a3.htm>.
5. Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to bordetella pertussis and other bordetella subspecies. *Clinical Microbiology Reviews* 2005;18:326-82.
6. Konig CH, Multani S, Bock HL. Pertussis in adults: frequency of transmission after household exposure. *Lancet* 1995;346:1326-9.
7. Cherry JD. Epidemiological clinical and laboratory aspects of pertussis in adults. *Clinical Infectious Diseases*. 1999;28:112-7.
8. Cherry JD, Grimprel E, Guiso N, Heiniger U, Mertsola J. Defining pertussis epidemiology: clinical, microbiologic and serologic perspectives. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:25-34.
9. Edwards K, Freeman DM. Adolescent and adult pertussis: disease burden and prevention. *Curr Opin Pediatr*. 2006;18:77-80.
10. Greenberg DP. Pertussis in adolescents: increasing incidence brings attention to the need for booster immunization of adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:721-28.
11. Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study. *British Medical Journal* 1988;296:612-14.
12. Strebel P, Nordin J, Edwards K, Hunt J, Besser J, Burns S, et al. Population- based incidence of pertussis among adolescents and adults, Minnesota, 1995- 1996. *J Infect Dis*. 2001;183:1353-59.
13. Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA. Red Book: 2006 Report of the committee on infectious diseases. 27 th ed. *American Academy of Pediatrics* 2006;498-20.
14. Dilli D, Bostanci I, Dallar Y, Buzgan T, Irmak H, Torunoglu MA. Recent findings on pertussis epidemiology in Turkey. *Eur J Clin Infect Dis* 2008;27:335-41.
15. Zafer Kurugöl. Türkiye’de boğmaca epidemiyolojisi: pekiştirme aşı dozları gerekli mi? *Çocuk Enfeksiyon Dergisi* 2009;3:14-8.
16. Cherry JD, Heininger U. Pertussis and other bordetella infections, Textbook of Pediatric Infectious Diseases 2004; 5 th ed. The W. B.Saunders Co, Philadelphia. P:1588-08.
17. Cotter PA, Miller JF, Groisman EA. Bordetella principles of bacterial pathogenesis. Academic Pres, Ltd, London 2001;619-74.

18. Kaplan S, Kathryn M. Pertussis epidemiology and transmission. Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 5th ed. The W. B. Saunders Co, Philadelphia, Advanced Studies in Medicine 2005;5:440-43.
19. Crowcroft N, Stein SC, Duclos P, Birmingham M. How best to estimate the global burden of pertussis? *Lancet Infect. Dis.* 2003;3:413-18.
20. Schmitt G, Cherry JD, Heininger U, Pineda E. Pertussis in German adults. *Clin Infect Dis.* 1995;21:860-66.
21. Baron S, Njamkepo E, Grimprel E, Begue P, Desenclos JC, Drucker J, et al. Epidemiology of pertussis in French hospitals in 1993 and 1994: thirty years after a routine use of vaccination. *Pediatr. Infect. Dis J.* 1998;17:412-18.
22. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, Miller CA, Cianfrini C, Jennings CE, et al. Infant pertussis: Who was the source? *Pediatr. Infect. Dis J.* 2004;23:985-89.
23. Cherry JD. Epidemiological, clinical, and laboratory aspects of pertussis in adults. *Clin Infect Dis.* 1999;28:112-17.
24. Nelson JD. The changing epidemiology of pertussis in young infants. The role of adults as reservoirs of infection. *Am J Child.* 1978;132:371-73.
25. Hochwald O, Bamberger E, Srugo I. The return of pertussis: Who is responsible? What can be done? *Isr Med Assoc J.* 2006;8:301-7.
26. Turan M. Boğmaca benzeri öksürüğü olan süt çocuklarında bordetella pertussis ve mycoplasma pneumonia enfeksiyonlarının araştırılması uzmanlık tezi Ankara: Gazi Üniversitesi, 2004. Bağlantı için: <http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/cocuk-sagligi/dr-murat-turan.pdf>.
27. Cherry JD. The Epidemiology of pertussis and pertussis immunization in the United Kingdom and the United States: a comparative study. *Curr Probl Pediatr.* 1984;14:1-78.
28. Cherry JD. The science and fiction of the "resurgence" of pertussis. *Pediatrics* 2003;112:405-06.
29. Fine PE, Clarkson A. The recurrence of whooping cough: Possible implications for assessment of vaccine efficacy. *Lancet* 1982;1:666-69.
30. CDC. Pertussis-United States, 1997-2000 age distribution and incidence of reported cases. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51:3-6. Available from URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5450a3>.
31. Cherry JD. The Epidemiology of pertussis: A comparison of the epidemiology of the disease pertussis with the epidemiology of bordetella pertussis infection. *Pediatrics* 2005;115:1422-27.
32. CDC. Preventing tetanus, diphtheria and pertussis among adolescents, use of tetanus and diphtheria toxoids and acellular pertussis vaccines. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2006; 15:1-37. Available from: URL : <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm54503a1.htm>.
33. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of pertussis among adolescents: Recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular Pertussis (Tdap) vaccine. *Pediatrics* 2006;117:965-78.

34. Black S. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16:85-9.
35. Lutsar I, Anca I, Bakir M, Usonis V, Prymula R, Salman N, et al. Characteristics of pertussis in Estonia, Lithuania, Romania, the Czech Republic, Poland and Turkey-1945 to 2005. *Eur J Pediatr.* 2009;168:407-15.
36. Gzyl A, Augustynowicz E, Rabczenko D, Gniadek D, Slusarczyk J. Pertussis in Poland. *International Journal of Epidemiology* 2004;33:358-65.
37. EUVAC.NET (1999) German immunization schedule. Available from: URL: <http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/germany.html>.
38. Fry NK, Neal S, Harrison TG, Miller E, Matthews R, George RC. Genotypic variation in the bordetella pertussis virulence factors pertactin and pertussis toxin in historical and recent clinical isolates in the United Kingdom. *Infect Immun* 2001;69:5520-28.
39. Srugo I, Benilevi D, Madeb R, Shapiro S, Shohat T, Somekh E, et al. Pertussis infection in fully vaccinated children in day-care centers, Israel. *Emerg Infect Dis.* 2000;6:526-29.
40. Singh M, Lingappan K. Whooping cough the current scene. *Chest* 2006;130:547-53.
41. Sağlık Bakanlığı boğmaca hastalığının kontrolü için saha rehberi 2003. ANKAR: Sağlık Bakanlığı Genelgeleri Mart-2003.
42. Hewlett EL, Edwards KM. Clinical practice pertussis-not just for kids. *N Engl J Med.* 2005;24:1215-22.
43. McGuirk P, Kingston HG, Mills KH. Pathogen-specific regulatory t cells provoke a shift in the Th1/Th2 paradigm in immunity to infectious diseases, *Trends in Immunology* 2002;23:450-55.
44. Cherry JD, Heininger U, Stehr K, Christenson P. The effect of investigator compliance (observer bias) on calculated efficacy in a pertussis vaccine trial. *Pediatrics* 1998;102:909-12.
45. Güriş D, Strebel PM, Bardenheier B, Brennan M, Tachdjian R, Finch E, et al. Changing epidemiology of pertussis in the United States. increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996. *Clin. Infect Dis.* 1999;28:1230-37.
46. CDC. Pertussis-United States, 1997-2000. Age distribution and incidence of reported cases. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51:73-6. Available from URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5450a3.htm>.
47. Feigin RD, Cherry JD, Heininger R, Kaplan SL. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. In Cherry JD, Heininger R editors. Pertussis and other bordetella infections, 5 th ed. The W. B.Saunders Co, Philadelphia, 2004;1588-08.
48. Preston A, Parkhill J, Maskell DJ. The Bordetellae: lessons from genomics. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2:379-90.
49. Levinson W, Jawetz E, Bordatella, Bölüm 19, Tıbbi Mikrobiyoloji ve immünoloji (çeviri editör: Özgünen T.) 2004;150-52.
50. The University of North Carolina at Chapel Hill School of Medicine. Available from URL: <http://www.unc.edu>.
51. Tozzi AE, Celentano LP, Ciofi ML, Salmaso S. Diagnosis and management of pertussis *CMAJ* 2005;172:509-152.

52. Egemen A, Akşit S. Bağışıklamanın immunolojik temelleri. T.C. Sağlık Bakanlığı yayınları 2001;73-94
53. Helvacı S, Gedikoğlu S. Bölüm Başlıca Bakteriyel, Paraziter, Mikotik Enfeksiyon Hastalıkları. Bordetella, francisella ve pasteurilla türleri, Editörler: Serter D, Ertem E, Gökengir D. 2000;300-02.
54. Tünger Ö, Tünger A. Enfeksiyon hastalıkları el kitabı. Üst solunum yolları enfeksiyonları. 2005;9-11.
55. Tuomanen E, Weiss A, Rich R, Zak F, Zak O. Filamentous hemagglutinin and pertussis toxin promote adherence of bordetella pertussis to child. *Develop Blo Standard*. 1985;61:197-41.
56. Cengiz TA. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Bordatella Pertusis. Editör: Ustaçelebi Ş. 1999;21:589-93.
57. Molecular pathogenesis of bordetella pertussis and corynebacterium diphtheriae Noriko Mishima. Available from: URL: <http://www.gifuu.ac.jp/~saikin21/030707Mishima-BordeCoryne>.
58. Tarhan G, Özcengiz E. Değişik bordetella pertussis suşlarının ve patojeniteleri. *Mikrobiyoloji Bülteni* 1995;29:219-26.
59. Çevik M. 04-24 Yaş gruplarında çocuk ve genç erişkinlerde boğmaca antikorları seroepidemiolojisi. Uzmanlık Tezi Ankara: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2007. Bağlantı için: <http://www.sabem.saglik.gov.tr/Akademik-Metiler/goto.asp>.
60. Bass JW. Erythromycin for treatment and prevention of pertussis. *Ped Infect Dis J*. 1986;51:154-57.
61. Doğru Ü, İmamoğlu A, Öcal G, Sarıbaş S Tümer N, ark. Enfeksiyon Hastalıkları Editör: Demirağ B. *Türkiye Klinikleri Yayınları* 1985;11:423-25.
62. WHO. Vaccine-preventable diseases: Monitoring system global summary (2007). Available from URL: www.nt.who.int/vaccines/globalsummary Immunization / CountryProfileSelect.cfm.
63. CDC. Guidelines for the Control of Pertussis Outbreaks 2000. Available from URL : <http://www.cdc.gov/vaccines/Pubs/pertussis-guide/guide.htm>.
64. Hans O. Hallander From the Swedish Institute for Infectious Disease Control, Solna, Sweden Levinson W, Jawetz E, Bordatella, Bölüm 19, *Tıbbi Mikrobiyoloji ve immünoloji* (çeviri editör: Özgünen T.) 2004;150-75.
65. Dalva G. Guidelines for the control of pertussis outbreaks 2000 (amendments made in 2005 and 2006 vaccines pubs-pertussis-guide-guidelines for control of outbreaks. Available from URL : http://www.cdc.gov/vaccines/Pubs/pertussis-guide/downloads/chapter3_amended.pdf.
66. Ceyhan M. Boğmaca Aşılıları *Katkı Pediatri Dergisi* 1998;19:161-71.
67. Wielen MV, Damme PV, Herck KV, Schlegel-Haueter S . Seroprevalence of bordetella pertussis antibodies in flanders (Belgium) *Vaccine*. 2003;21:2412-17.
68. Doyuk E. Sağlık personelinde profilaksisi I.Ü. Cerrahpasa Tıp Fakültesi *Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi* No:61 2008;215-22.

69. Ellen S, Srugo I. What is new in pertussis? *Eur J Pediatr.* 2008;167:133-39.
70. Wendelboe AM, Van A, Salmaso S, Englund J. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:58-61.
71. Bernard G, Karoline S, Puder S, Nathan G, Michael K. Seroprevalence of bordetella pertussis antibodies in mothers and their newborn. *Infect Disdiseases in Obstet Gynecol.* 2005;13:59-61.
72. Salmaso S, Mastrantonio P, Tozzi AE, Stefanelli P, Anemona A, Ciofi D, et al. Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: The Italian experience. *Pediatrics* 2001;108:81.
73. Mossong J, Putz L, Shkedy Z, Schneider F. Seroepidemiology of diphtheria and pertussis in Luxemburg in 2000. *Epidemiol Infect.* 2006;134:573-78.
74. Torvaldsen S, McIntyre PB. Effect of the preschool pertussis booster on national notifications of disease in Australia. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:956-959.
75. Konda T, Kamachi K, Iwaki M, Matsunaga Y. Distribution of pertussis antibodies among different ages groups in Japan. *Vaccine* 2002;20:1711-17.
76. Takayama N, Watanabe H, Fujita I. Seroepidemiology of pertussis in Japanese population. *Med Microbiol Immunol.* 1989;178:1-8.
77. 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;57:67-71.
78. Cattaneo LA, Reed GW, Hasse DH, Wills MJ, Edwards KM. The Seroepidemiology of bordatella pertussis infections: A study of persons ages 1-65 years. *J Infect Dis.* 1996; 173:1256-59.
79. Cherry JD, Chang SJ, Klein D, Lee M, Barenkamp S, Bernstein D, et al. Prevalence of antibody to bordatella pertussis antigens in serum specimens obtained from 1793 adolescent and adults. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1715-18.
80. Kurtoğlu D, Gözalan A, Cöplü N, Miyamura K, Ishida S, Morita M, et al. Pertussis seroprevalence and vaccination status in three selected provinces of Turkey *Mikrobiyol Bul.* 2008;42:389-98.
81. Vatansever Ü, Cöplü N, Öner N, Sönmez C, Karasalihoglu S, Kurtoglu D, et al. Seroprevalance of Bordetellapertussis antibodies among healthy adolescent girls in Edirne. *Swiss Med Wkly.* 2005;135:531-36.
82. Ozkan S, Aksakal FN, Tuzun H, S. Aycan, I. Bordetella pertussis seroprevalence among vaccinated school children in Ankara, Turkey. *Infection.* 2007;35:387-89.
83. Kurugöl Z, Türkoğlu E, Koturoğlu G, Özacar T. İzmir'de boğmaca seroprevalansı. *Çocuk Enf Derg.* 2009;3:120-29.
84. Jose J, Angel G, Gonza A, Arrazola M, Esteban J. Seroprevalence of pertussis antibody among health care personnel in Spain *European Journal of Epidemiology* 2004;19:69-72.
85. Petersen JW. Cellular immunity in relation to pertussis vaccination and infection. *Danish Medical Bulletin* 1995;42:121-40.

86. Seyyed H., Mitra R. Mehrdad H. Seroprevalence of IgG antibodies against pertussis toxin among asymptomatic medical students in the west of Iran. *BMC Inf. Dise.* 2009;9:58.
87. Arav-Boger R, Ashkenazi S, Gdalevich M, Cohen D, Danon YL. Seroprevalence of Pertussis antibodies among adolescents in Israel. *Isr Med Assoc J.* 2000;2:174-77.
88. Corbeira PG, Dal Ra R, Aguilar L, Garcia J. Seroepidemiology of Bordetella pertussis infections in the Spanish population: a cross-sectional study. *Vaccine* 2000;18:2173-6.
89. Dominguez A, Vidal J, Plans P, Salleras L. The seroepidemiology of b.pertussis infection in Catalonia, Spain. *Epidemiol Infect.* 2001;126:205-10.
90. Relyveld E, Oata NH, Nuet M, Gupta RK. Determination of antibodies to pertussis toxin in working reference preparations of anti-pertussis sera from various national control laboratories. *Biologicals.* 1992;20:67-71.
91. T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Aylık Epidemiyoloji 2002;Raporu Cilt: 1 Sayı: 6. Bağlantı için: rsepi@saglik.gov.tr.
92. Hamzaoğlu O. Türkiye sağlık istatistikleri 2006 Türk Tabipleri Birliği Yayınları 2006.ağlantı için: <http://www.ttb.org.tr/kutuphane/istatistik2006.pdf>.
93. T.C. Sağlık Bakanlığı Isparta İl Sağlık Müdürlüğü web sitesi. Bağlantı için: <http://www.ispartasm.gov.tr>.
94. CDC.Pertussis vaccination: pertussis vaccination: use of acellular pertussis vaccines among infants and young children recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). the MMWR recommendations and reports 2006; 55: 1-43 Available from: *URL:* <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4607.pdf>.

10. EKLER

10. 1. 10-15 Yaş Grubu Bilgilendirme ve Onay Formu

Sayın Veli,

En değerli varlıklarımız olan çocuklarımızı bulaşıcı hastalıklardan korumanın en etkili yolu aşılmalıdır. 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 aşılmasını 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 çocuklarınızın aşılama durumu hakkında sizlerden bilgi alınacak ve Aile Sağlığı Merkezlerindeki aşı kayıtları denetlenecektir. Karma aşılarını tamamlamış olan çocuklarınızdan az miktarda (4 c) kan örneği alınacak ve boğmaca aşısının koruyuculuğunun devam edip etmediği tespit edilecektir.

Eğer çocuğunuzun tekrar aşılması gerekiyorsa siz velilere telefonla ulaşılarak bilgi verilecektir. 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

İş Tel: 0246 2112255

Dr Hakan SEÇKİN

SDÜ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Boğmaca aşısının koruyuculuğunun tespiti amaçlı S. Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından planlanan çalışmada çocuğumdan kan alınmasını;

- Kabul ediyorum
- Kabul etmiyorum

Tarih : / ... / 2007

Çocuğumun Adı Soyadı :

Velinin Adı Soyadı :

İmza :

10. 2. Erişkin Katılımcılara Yönelik Bilgilendirme ve Onay Formu

Sayın Bay/Bayan

Hiç şüphesiz bulaşıcı hastalıklardan korunmanın en etkili ve en ucuz yolu aşılamdır. 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 aşuların 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 aşılama durumunuz hakkında sizlerden bilgi alınacaktır. Karma aşularını tamamlamış olanlardan az miktarda (4 cc) kan örneği alınacak ve boğmaca aşısının koruyuculuğunun devam edip etmediği tespit edilecektir.

Eğer tekrar aşılamanız gerekiyorsa sizlere telefonla ulaşılarak bilgi verilecektir. 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: 0246 2112255

GSM:

E-Mail:

Dr Hakan SEÇKİN

SDÜ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Boğmaca aşısının koruyuculuğunun tespiti amaçlı S. Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından planlanan çalışmada kan örneğimin alınmasını;

- Kabul ediyorum
- Kabul etmiyorum

Tarih : /.../ 2007

Adı Soyadı :

İmza :

10. 3. Katılımcılara Uygulanan Anket Formu

Çocuğunuzun Adı-Soyadı		Tarih	
Yaşı		Tlf: Ev	0 ()
Doğum Tarihi		Tlf: Baba iş	0 ()
Doğum Yeri		Tlf: Anne iş	0 ()
Okul Adı		Tlf: Baba	0 ()
Sınıfı		Cep	0 ()
Cinsiyeti	<input type="checkbox"/> Erkek <input type="checkbox"/> Kız	Tlf: Anne	0 ()
Sosyal Güvence	<input type="checkbox"/> Devlet Memuru <input type="checkbox"/> Bağ Kur <input type="checkbox"/> SSK <input type="checkbox"/> Yeşil Kart <input type="checkbox"/> Özel Sigorta <input type="checkbox"/> Yok	Cep	0 ()
Anne Adı		Ev Adres	Mahalle: Cadde: Sokak: Kapı No:
Anne eğitim düzeyi	<input type="checkbox"/> İlkokul <input type="checkbox"/> Ortaokul <input type="checkbox"/> Lise <input type="checkbox"/> Üniversite	Anne mesleği	
Baba Adı		Anne İş Adres	
Baba eğitim düzeyi	<input type="checkbox"/> İlkokul <input type="checkbox"/> Ortaokul <input type="checkbox"/> Lise <input type="checkbox"/> Üniversite	Baba Mesleği	
		Baba İş Adres	

Aile Doktorunuzun adı: Dr

Ev : Kendimizin
 Kira
 Tuvalet var
 Banyo var

Oda sayısı 2 3 4 5 ve yukarısı

Evinizi nasıl ısıtıyoruz? Soba Kaldorifer Diğer

Tuvalet Bina içinde Bina dışında Kanalizasyon şebekesine bağlı Fosseptik

Su Kaynağı: Şebeke suyu Kuyu suyu Diğer:

Çocuk Sayısı: Kız: Erkek:

Aynı evde beraber yaşayanlar:

Dede Nine Hala Teyze Amca Dayı

Evde Şu Eşyalardan Hangisi Mevcut:

- Buzdolabı
- Çamaşır Makinesi
- Televizyon
- Bulaşık Makinesi
- Bilgisayar

Aylık Geliriniz:

- 300 YTL' nin altında
 500 -1000 YTL arasında

- 300-500 YTL arasında
 1000 YTL üzerinde

Çocuğunuza şu aşılarından hangileri yapıldı

AŞI	KAÇ KEZ YAPILDI			
Sarılık (Hepatit)	1	2	3	
Verem (BCG)	1	2	3	
Kızamık	1	2	3	
Karma	1	2	3	4
Çocuk Felci	1	2	3	4
Diğer Aşı (Adını yazınız)				

Çocuğunuza ücretli aşılarından yaptırdınız mı?

- Hayır
 Evet (isimleri)

Çocuğunuz boğmaca geçirdi mi?

- Evet Hayır

Geçirdi ise teşhisi kim koydu?

- Doktor Doktor dışı

Çocuğunuzda aşağıdaki hastalıklardan birisi var mı?

- Verem
 Kanser (adı:)
 Böbrek Hastalığı (adı :)
 Diğer

Çocuğunuzun devamlı kullandığı ilaç var mı?

- Hayır
 Evet(isimleri)