

**T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**SAMSUN İL MERKEZİNDE DEĞİŞİK YAŞ GRUPLARINDAKİ  
ÇOCUKLARDA BOĞMACA ANTİKORU SEROPREVALANSI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Atay ÖZKAL**

**SAMSUN/ 2009**

**T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**SAMSUN İL MERKEZİNDE DEĞİŞİK YAŞ GRUPLARINDAKİ  
ÇOCUKLARDA BOĞMACA ANTİKORU SEROPREVALANSI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Atay ÖZKAL**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. S. Gülnar ŞENSOY**

**SAMSUN/ 2009**

## TEŞEKKÜR

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, tez çalışmam sırasında çok büyük katkı ve desteği olan değerli tez hocam Doç. Dr. Gülnar ŞENSOY'a,

Başta hekimliğe duyduğu sevgiye hayran olduğum bölüm başkanımız Prof. Dr. Kemal BAYSAL'a ve çocuk hekimi olarak yetişmemde katkısı olan tüm hocalarıma,

Çalışmama önemli katkıları olan Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Çağatay ACUNER ve Dr. Akif Koray GÜNEY'e,

Serum örneklerinin toplama aşamasında çok büyük katkıları olan Dr. Bilge SEVER, Dr. Şule PAKSU, Dr. Hüseyin ATABAY'a ve beraber çalıştığım başasistan ve asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde emeği geçen ve sevgileriyle her zaman yanımda olan annem Hatice ÖZKAL ve babam Orhan ÖZKAL'a,

Bana manevi desteğini esirgemeyen sevgili ablam Serap ATEŞ, ağabeyim Yrd. Doç. Dr. Sami Gökhan ÖZKAL ve yengem Ayşe ÖZKAL'a,

Sevgisini ve desteğini her an hissettiğim değerli eşim Fatma ÖZKAL ve doğduğu günden bu yana ailemizin neşe ve mutluluk kaynağı olan zamanını çaldığım biricik oğlum Orhan Çağrı'ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Atay ÖZKAL

Kasım 2009

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
KISALTMALAR	VIII
TABLolar	X
ŞEKİLLER	XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji	3
2.3. Mikroorganizmanın özellikleri	7
2.4. <i>Bordetella Pertussis</i> ' in Toksinleri ve Aglutininleri	8
2.4.1. Filamentöz Hemaglutinin (FHA)	8
2.4.2. Pertussis Toksin (PT)	8
2.4.3. Adenilat Siklaz Toksin (AC)	9
2.4.4. Dermonekrotik Toksin (DT)	10
2.4.5. Trakeal Sitotoksin	10
2.4.6. Lipopolisakkaritler (LPS)	10
2.4.7. Aglutinojenler (AGG)	10
2.4.8. 69 kDa Protein (Pertactin, OMP 69)	11
2.5. Patogenez	11
2.6. Klinik Bulgular	12
2.7. Tanı	13
2.8. Ayırıcı Tanı	17
2.9. Tedavi	17
2.10. Komplikasyonlar	18
2.11. Korunma	20
2.12. Bağışıklama	20
2.12.1. Tam Hücreli Boğmaca Aşısı ve Antijenleri	24

2.12.2. Aselüler Boğmaca Aşısı ve Antijenleri	25
2.12.3. Aselüler Boğmaca Aşısının Antikor Yanıtı	28
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>29</b>
3.1. Araştırma Evreni	29
3.2.Laboratuvar testleri	29
3.3. İstatistiksel İnceleme	32
<b>4.BULGULAR</b>	<b>33</b>
<b>5.TARTIŞMA</b>	<b>37</b>
<b>6.SONUÇLAR</b>	<b>43</b>
<b>7.KAYNAKLAR</b>	<b>45</b>

## TABLolar

	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo I:</b> Gelişmiş ülkelerde boğmaca insidansı	4
<b>Tablo II:</b> Türkiye’de 1997-2007 yılları arasında bildirilen boğmaca vaka sayısı ve insidansı	5
<b>Tablo III:</b> DSÖ (2000) ve CDC (1997) tarafından yapılan boğmaca vaka tanımlamaları	14
<b>Tablo IV:</b> Boğmacada Görülebilen Komplikasyonlar	19
<b>Tablo V:</b> Çocukluk çağı ulusal aşı takvimi, 2009	22
<b>Tablo VI:</b> Gelişmiş ülkelerde boğmaca aşı uygulamaları	24
<b>Tablo VII:</b> ASELÜLER boğmaca aşılarının içerikleri	27
<b>Tablo VIII:</b> Laboratuvar testinin uygulaması	31
<b>Tablo IX:</b> Yaş gruplarına, cinsiyetlere göre çocuk sayısı ve ortalama yaşlar	33
<b>Tablo X:</b> Yaş gruplarına göre antipertussis IgG antikor pozitiflik oranları	34
<b>Tablo XI:</b> Antikor titrelerinin yaş gruplarına göre geometrik ortalaması	34

## ŞEKİLLER

	<u>Sayfa No</u>
<b>Şekil 1:</b> A.B.D’de boğmaca vakalarının 1990-2005 arasında yaş gruplarına göre dağılımı	4
<b>Şekil 2:</b> Türkiye’de 2000-2005 yılları arasında bildirilen boğmaca olgularının yaş gruplarına göre dağılımı	6
<b>Şekil 3:</b> Türkiye’de 2005 yılının bölgelere göre aşılama oranları ve boğmaca insidansı	23
<b>Şekil 4:</b> Yaş gruplarına göre ortalama <i>B. pertussis</i> antikor titrelerinin değişim grafiği	35
<b>Şekil 5:</b> Yaş gruplarına göre ortalama antipertussis antikor titreleri	36
<b>Şekil 6:</b> Yaş gruplarına göre antipertussis antikor titreleri	36

## KISALTMALAR

<b>A.B.D</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>AC</b>	: Adenilat Siklaz
<b>AGG</b>	: Aglutinojenler
<b>ALL</b>	: Akut Lenfoblastik Lösemi
<b>AML</b>	: Akut Miyeloid Lösemi
<b>ATP</b>	: Adenozin Trifosfat
<b>BCG</b>	: Verem aşısı
<b>cAMP</b>	: Siklik Adenozin Monofosfat
<b>CDC</b>	: Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
<b>DaBT</b>	: Difteri, aselüler boğmaca, tetanoz aşısı
<b>DB</b>	: Difteri, boğmaca Aşısı
<b>DBT</b>	: Difteri, boğmaca, tetanoz aşısı
<b>DT</b>	: Dermonekrotik Toksin
<b>dT</b>	: Erişkin tip difteri, tetanoz aşısı
<b>DTaB-IPV-Hib</b>	: Difteri, aselüler boğmaca, tetanoz, inaktif polio virüs, <i>Haemophilus influenzae Tip B</i> karma aşısı
<b>DNA</b>	: Deoksi Ribo Nükleik Asit
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>ELISA</b>	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
<b>FA</b>	: Floresan Antikor
<b>FHA</b>	: Filamentöz Hemaglutinin
<b>GBP</b>	: Genişletilmiş Bağışıklama Programı
<b>Hep-B</b>	: Hepatit B aşısı
<b>HSF</b>	: Histamin Sensitize Edici Faktör
<b>Ig</b>	: <i>İmmünglobulin</i>
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>İAP</b>	: İslet Aktivite Edici Protein
<b>İHA</b>	: İndirekt Hemaglutinasyon
<b>İÖ</b>	: İlköğretim
<b>KKK</b>	: Kızamık, kızamıkçık, kabakulak aşısı



<b>KPA</b>	: Konjuge pnömokok aşısı
<b>KRY</b>	: Kronik Renal Yetmezlik
<b>LPF</b>	: Lenfosit Uyarıcı Faktör
<b>LPS</b>	: Lipopolisakkaritler
<b>N</b>	: Denek sayısı
<b>NK</b>	: Naturel Killer
<b>NT</b>	: Nötralizasyon Testi
<b>OPV</b>	: Oral polio virüs aşısı
<b>PZR</b>	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>R</b>	: Rapel doz
<b>SPSS</b>	: Statistical Program in Social Sciences
<b>Tdab</b>	: Tetanoz, erişkin tip difteri, aselüler boğmaca aşısı

## ÖZET

Boğmaca, üst üste gelen inatçı ve spazmodik öksürük nöbetleriyle karakterize bir akut solunum yolu enfeksiyonudur. Etkin ve güvenli bir aşısı olduğu halde büyük çocuk ve erişkinlerde hala boğmaca görülmektedir. Türkiye’de rutin aşılama programında son boğmaca aşısı 18-24. ayda yapılmaktadır. Ne doğal bağışıklık ne de aşılama ömür boyu koruyuculuk sağlamaz. Aşılamadan 3-5 yıl sonra koruyuculuk azalmaya başlar ve yaklaşık 12 yıl sonra tamamen biter. Son yıllarda ergenler ve genç erişkinlerde boğmaca olgularında artış olduğu bilinmektedir. Erişkinlerde hastalık önemli bir klinik sorun ve yaşamsal risk getirmemektedir, ancak ergen ve erişkinler hastalığı aşıları tamamlanmamış küçük çocuk ve bebeklere bulaştırabilirler. Boğmaca küçük bebeklerde ağır ve ölümcül seyredebilir. Son yıllarda ergenlerde de uygulanabilen aselüler boğmaca aşısının keşfi bebeklik çağı dışında da aşılama olanağını gündeme getirmiştir. Büyük yaşlarda aşılama programlarının uygulamaya konulabilmesi için o toplumda hastalığın seroepidemiolojisi hakkında bilgilere gerek vardır.

Bu çalışmanın amacı bölgemizdeki çocuklarda boğmaca seroepidemiolojisini belirlemek, elde edilecek sonuçlara dayanarak boğmaca aşısının ek rapel dozunun gerekip gerekmediği ve gerekiyorsa ne zaman yapılması gerektiği konusunda yorum yapmaktır.

Ağustos 2008 ile ağustos 2009 tarihleri arasında serumları toplanan, yaşları 1,5 ile 18 yaş arasında değişen sağlıklı 385 (194 erkek, 191 kız) kişide antipertussis IgG antikor düzeyleri ölçüldü. Yaş grupları 1,5-3 yaş, 4-5 yaş, 6-8 yaş, 10-12 yaş, 13-15 yaş ve 16-18 yaş olarak belirlendi.

Araştırma grubunun % 48,3’ünde antipertussis IgG antikor titreleri pozitif bulundu. Yaş gruplarına göre Antipertussis IgG antikor pozitiflik oranları 1,5-3 yaş grubunda %52,7 (55), 4-5 yaş grubunda %28,1 (64), 6-8 yaş grubunda %30,2 (63), 10-12 yaş grubunda %57,3 (75), 13-15 yaş grubunda %55,7 (61) ve 16-18 yaş grubunda %64,2 (67) saptandı. Serumların % 9,1’inde 125 IU/ml ve daha yüksek pozitif titreler saptandı. Bunların % 91,4’ünü 4-5 ve 6-8 yaş grubu dışındaki gruplar oluşturuyordu.

Ülkemizde uygulanan aşı takvimine göre son boğmaca aşısı sonrası yaş grubu olan 1,5-3 yaş grubunda ortalama antipertussis antikor titreleri 45,42 IU/ml, 4-5 yaş

grubunda 23,29 IU/ml (en düşük), 6-8 yaş grubunda 24,51 IU/ml, 10-12 yaş grubunda 48,87 IU/ml, 13-15 yaş grubunda 40,03 IU/ml, 16-18 yaş grubunda 51,38 IU/ml (en yüksek) bulundu. 1,5-3, 10-12, 13-15 ve 16-18 yaş gruplarının ortalama antipertussis antikor titreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Ancak 4-5 ve 6-8 yaş grubu 1,5-3, 10-12, 13-15 ve 16-18 yaş gruplarıyla karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

Bu çalışmada 4-5 yaş ve 6-8 yaşlarda boğmaca antikorlarının seroprevalansı çok düşük bulunmuştur. Bu son doz boğmaca aşısından sonra aşı sonrası gelişen antikor düzeyinin 4-6 yıl içinde düştüğünü ve bu çocukların boğmacaya karşı duyarlı hale geldiğini göstermektedir. Okul yılları boyunca boğmaca seropozitivitesindeki artış bu yıllarda aşı yapılmadığına göre doğal enfeksiyon yoluyla olmaktadır. Doğal enfeksiyon prevalansının en yüksek olduğu 11-18 yaşlarda antikor titresi doruk düzeye çıkmaktadır.

Bu verilere göre Türkiye’de bebeklikte uygulanan dört doz boğmaca aşılması uzun süreli koruyuculuk için yeterli olmamaktadır. Boğmaca enfeksiyonu riskini azaltmak, ergen ve erişkinleri dolayısıyla da bebekleri boğmacadan korumak için, okul öncesi çocuklar veya ilköğretim 1. sınıfa ve ergenlere rapel dozlarının uygulanması gereği vardır. Okul öncesi yaşlarda pekiştirme doz aşılarda uygulanmasının güçlüğü dikkate alındığında okula girişin ilk yılında yapılan dT aşısını, aselüler boğmaca aşısı da içeren karma Tdab biçiminde yapmak, ergen ve genç erişkinleri korumak açısından da ilköğretim son sınıfta bir rapel dozu daha yapmak uygun olacaktır. Ancak son kararı vermeden önce değişik bölgelerde benzer çalışmaların ve gider – yarar analizlerinin yapılması gereklidir.

**Anahtar kelimeler:** Pertussis, seroprevalans, ELISA, aşılama.

## ABSTRACT

Pertussis is an acute respiratory system infection which is characterised by persistent overlapping and spasmodic coughing fits. Pertussis is still seen in older children and adults. Although safe and effective vaccination exists. The last pertussis vaccination is performed at 18-24 months-old according to the Routine immunization program in Turkey. Neither natural immunity nor vaccination provides protection throughout whole life. After 3 – 5 years of vaccination protection starts to decrease and lasts totally approximately after 12 years. In recent years it is known that there is an increase in pertussis cases amongst young adults and adolescents. In adults, the disease does not cause an important clinical problem and a vital risk, however adolescents and adults may spread the disease to babies and young children whose vaccinations are incomplete. Pertussis can be severe and fatal in infants. In recent years, the discovery of acellular pertussis vaccine that can be applied to adolescents as well, has revived the possibility of vaccination except babyhood. In order to implement the vaccination programs at older ages, information about seroepidemiology of the disease in that community is needed.

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

Antipertussis IgG antibody levels of 385 healthy (194 male, 191 female) people age ranging between 1.5 and 18 and whose serum were collected Between August 2008 and August 2009 were measured. Age groups were defined as: 1,5-3 years, 4-5 years, 6-8 years, 10-12 years, 13-15 years and 16-18 years.

Antipertussis IgG antibody titers were found to be positive at 48.3% of the research group. IgG antibody positivity rates of 1,5-3, 4-5, 6-8, 10-12, 13-15, 16-18 age groups were determined as 52.7% (55), 28.1% (64), 30.2% (63), 57.3% (75), 55.7% (61), and 64.2% (67), respectively. 125 IU/ml and higher positive titres were determined at 9.1 % of the serums. 91.4% of these were composed of the groups except 4-5 and 6-8 age groups.

The average antipertussis antibody titers at 1,5-3 which is after the last dose according to the vaccination schedule applied in our country 4-5, 6-8, 10-12, 13-15 and 16-18 age groups were found as 45.42 IU/ml, 23.29 IU/ml (the lowest), 24.51 IU/ml, 48.87 IU/ml, 40.03 IU/ml and 51.38 IU/ml (the highest), respectively. There was no statistically significant difference between the average antipertussis antibody titers of 1.5-3, 10-12, 13-15 and 16-18 age groups ( $p > 0.05$ ). However there was a statistically significant difference when the 4-5 and 6-8 age groups were compared with the others ( $p < 0.05$ ).

In this study, the seroprevalence of pertussis antibodies were found to be very low at 4-5 years and 6-8 years. This shows that the antibody levels which are developed after the last dose of pertussis vaccine decreases in 4-6 years and these children become sensitive against pertussis. The increase of pertussis seropositivity during the school years is due to natural infection as there is no vaccination in these years. The antibody titer level makes peak in 11-18 age group at which the natural infection prevalence is the highest.

According to these data, four doses of pertussis vaccination applied in Turkey in infancy is not sufficient for long-term protection. In order to reduce the risk of pertussis infection, and protect the adolescents, adults and therefore the babies from pertussis, there is a need for a rapel dose application to pre-school or primary school class 1 children and adolescents. When the difficulty of implementing the rapel doses in pre-school ages is considered; applying the dT vaccine made in the first year of primary school as a mixed Tdab vaccine form including acellular pertussis vaccine and in order to protect the adolescents and young adults applying one more rapel dose in the last year of primary education will be more convenient. However, before the final decision similar studies in different regions and expense - benefit analysis should be done.

**Key words:** Pertussis, seroprevalence, ELISA, vaccination.

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Boğmaca 1500'lerde tanımlanmış üst üste gelen inatçı ve spazmodik öksürük nöbetleriyle karakterize akut bir üst solunum yolu enfeksiyonudur. O yıllarda boğmaca için bağıran öksürük (whooping cough) terimi kullanılırken, Sydenham 1670'de ilk kez pertussis (yoğun öksürük) terimini kullanmış ve bu bağıran öksürük (whooping cough) terimi yerine tercih edilmiştir (1).

Boğmaca aşılama öncesi dönemde ve aşılanmanın sınırlı olduğu ülkelerde 1-5 yaş arası çocuklarda sık görülürken, son yıllarda aşılama oranının artmasıyla birlikte vakaların yarısı bir yaşından küçük bebeklerde ve dördte biri ergen ve erişkinlerde görülmeye başlamıştır (1).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) her yıl yaklaşık 51 milyondan fazla boğmaca olgusu görüldüğünü, bunların yaklaşık 600 binden fazlasının ölümle sonuçlandığını ve tümünün aşısız çocuklar olduğunu bildirmektedir (2).

Boğmacaya karşı yaklaşık 70 yıldan beri uygulanan etkin bir aşı olduğu halde hastalık hala görülmektedir. Ayrıca bu aşı toksik etkileri nedeniyle büyük çocuklar ve erişkinlere uygulanmamıştır (3, 4).

Ne doğal bağışıklık ne de aşılama ömür boyu koruyuculuk sağlamaz. Aşılamadan 3-5 yıl sonra koruyuculuk azalmaya başlar ve yaklaşık 12 yıl sonra tamamen biter (1). Bebeklik döneminde aşılanmış kişiler ergen ve erişkin dönemine geldiğinde boğmacaya duyarlı olur ve boğmaca yaş dağılımı ileri yaş gruplarına doğru kayar. Dolayısıyla büyük çocuklar ve erişkinlerde görülen boğmaca olguları bebekler için büyük risk oluştururlar. Bebeklerde boğmacanın seyri ölümcüldür (5). Bu nedenle son yıllarda gelişmiş ülkeler ulusal aşı programlarını geliştirmek amaçlı çalışmalar yapmışlar ve ulusal aşı takvimlerine ek pekiştirme boğmaca aşısı koymuşlardır. En son ergenlere de uygulanabilen aselüler boğmaca aşısı (Tdap) onay almış ve bazı ülkelerde kullanıma girmiştir (6).

Sağlık Bakanlığı 2009 rutin aşı takvimine göre, ülkemizde boğmaca aşısı aselüler aşı olarak (DTaB-IPV-Hib aşısı şeklinde) 2, 4, 6. ay ve 18-24. ayda rapel şeklinde toplam dört doz uygulanmaktadır. Birçok gelişmiş ülkede uygulanan 4-6 yaş ve adölesan yaş rapel aşılama, ülkemiz ulusal aşı takvimine henüz girmemiştir. Oysa son yıllarda yapılan çalışmalar, dünyanın diğer ülkelerinde olduğu gibi, ülkemizde de

ergen ve erişkinlerde boğmaca enfeksiyonunda artış olduğunu göstermektedir (7, 8, 9, 10, 11).

Ülkemizde boğmaca enfeksiyonu riskini azaltmak, ergen ve erişkinleri dolayısıyla bebekleri boğmacadan korumak için, okul öncesi çocuklar ve adölesanlara boğmaca aşısı pekiştirme dozunun gerekip gerekmediği, gerekli ise ne zaman uygulanması gerektiği konusunda çalışmalar yapılmaktadır. Bu konuda Türkiye’de sınırlı sayıda çalışma olup bizim çalışmamız da bu konu üzerine tasarlanmıştır.

Bu çalışmanın amacı:

- Samsun ilinde çocuklarda boğmaca antijenlerine karşı antikor düzeylerini saptamak
- Yaş gruplarına göre değişiklikleri belirlemek
- Boğmaca aşısının ek pekiştirme dozunun gerekip gerekmediği ve gerekiyorsa ne zaman yapılması gerektiği konusunda yorum yapmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanım

Boğmaca, üst üste gelen inatçı ve spazmodik öksürük nöbetleri ile karakterize akut bir solunum yolu enfeksiyonudur (1, 12).

Epidemik boğmacanın tek, sporadik boğmacanın ise en sık nedeni *Bordetella pertussis*'dir (*B. pertussis*). İnsan bu bakteri için doğal konakçısıdır. Gram negatif, küçük (yaklaşık 0.2-0.5 µm en ve 0.5-1.0 µm boy), aerobik, hareketsiz, sporsuz bir kokobasildir. Hastaların %5'inde etken olan *Bordetella parapertussis*, daha hafif hastalık yapar. *Bordetella bronchiseptica* ise esas olarak hayvanlarda patojen olup çok az oranda insanlarda hastalık yapar (1, 13). Hastalığın etkeni üst solunum yollarından öksürük ile saçılan partiküller yoluyla yayılır (5).

Özellikle aşılama tamamlanmamış bebek ve çocuklarda ağır seyreder, ölüme neden olabilir. Ergen ve erişkinler kendileri enfekte olduğu gibi aşılama yapılmamış ya da henüz tamamlanmamış bebekler için enfeksiyon kaynağı oluştururlar (1).

Hastalık özgül olmayan solunum sistemi belirtileri ile başlar. Daha sonra tipik inspiratuvar öksürük ve kusma bulguları ile paroksizmal olarak devam eder. Bakteri insanların trakea ve bronşlarının epitel yüzeylerine yerleşerek hızla çoğalır. 1-2 hafta süren kuluçka döneminin ardından hastalığa özgü klinik bulgular ortaya çıkmaya başlar (14).

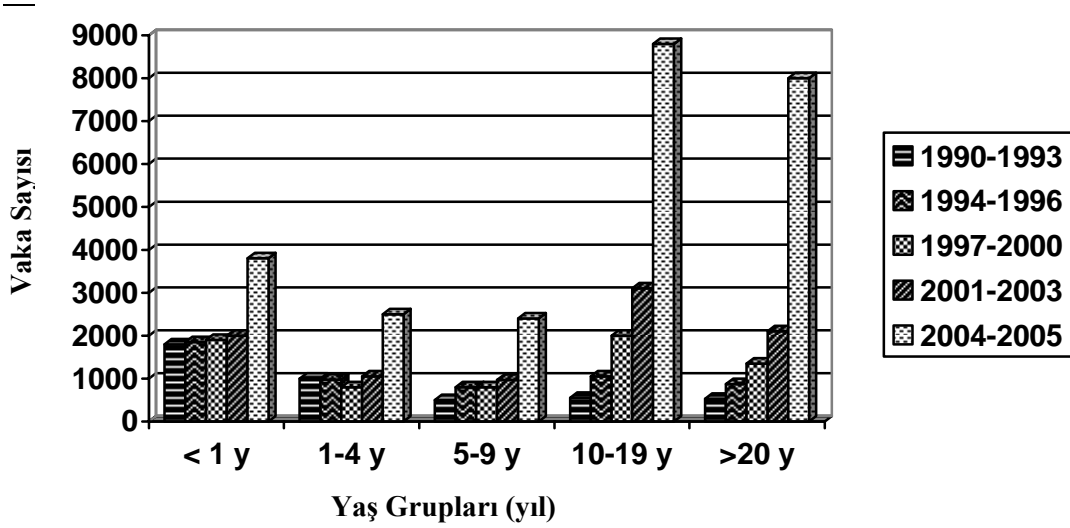
### 2.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji

*B. pertussis* ilk olarak 1906 yılında Bordet ve Gengau tarafından izole edilmiştir. Tarihte ilk boğmaca salgını 16. yy'da tanımlanmasına karşın özellikle 1900'lerin başında tüm dünyada en sık görülen çocukluk çağı enfeksiyonlarından biri haline gelmiş ve çocukluk çağı morbiditesinin en büyük nedenini oluşturmuştur (14).

1922 ve 1940 yılları arasında ortalama boğmaca insidansı 150/100.000 gibi bildirilmiştir (15). Genişletilmiş Bağışıklama Programının (GBP) 1974 yılında başlatılması ile tüm dünyada aşılama oranları yükselmiş ve 1990'lı yıllardan itibaren boğmaca insidansında önemli bir azalma olmuştur. Ancak, son yıllarda boğmaca vakalarında yeniden belirgin bir artış gözlenmektedir (1). A.B.D'nde 1970'li yıllarından beri azalan insidans, 2000'li yıllardan itibaren belirgin artış göstermiştir.



2004 yılında 25.827, 2005 yılında ise 25.616 boğmaca vakası bildirimi yapılmıştır. Bu rakamlar son 40 yılda saptanan en yüksek vaka sayılarıdır. Şekil 1’de görüldüğü gibi A.B.D’de son yıllarda özellikle ergen ve erişkinlerde boğmaca sıklığının arttığı izlenmektedir. Boğmaca vakalarının % 29’u 10-19 yaş grubu ergenler, % 20.4’ü 20-29 yaş grubu erişkinlerdir (16).



**Şekil 1: A.B.D’de boğmaca vakalarının 1990-2005 arasında yaş gruplarına göre dağılımı**

DSÖ, 2000 yılına kadar boğmaca insidansının 1/100.000’nin altına inmesini hedeflemiştir. Ancak, tablo I’de görüldüğü gibi A.B.D’de dahil birçok gelişmiş ülkede hedeflenen insidansa henüz ulaşamamıştır (17).

**Tablo I: Gelişmiş ülkelerde boğmaca insidansı**

Ülke	İnsidans*
İspanya	2,3
A.B.D	2,7
İngiltere	4
Fransa	3,4
Avustralya	22-58
İsviçre	180
*İnsidans 100.000 popülasyonda verilmiştir.	

Ülkemizin GBP uygulaması ve 1985 yılında başlatılan Ulusal Aşı Kampanyası ile önceki yıllarda % 20-30'larda olan DBT aşılama oranları 2001 yılına gelindiğinde %80' lere ulaşmıştır. Buna paralel olarak, boğmaca vaka sayısı ve insidansında önemli düşüş olmuştur. Sağlık Bakanlığı verilerine göre, 1986 yılında boğmaca vaka sayısı 1048, yıllık insidans 2.03/100.000 iken 2005 yılına gelindiğinde vaka sayısının 272'ye ve insidansın 0.38/100.000'e düştüğü görülmektedir (9). Ancak, insidanstaki düşüğe rağmen, boğmaca ülkemizde hala tüm yaş gruplarını özellikle ergen, erişkin ve bebekleri etkileyen bir enfeksiyon hastalığı olmaya ve siklik patern göstermeye devam etmekte, 3-5 yıl aralıklarla salgınlar yaparak morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Örneğin, tablo II'de görüldüğü gibi ülkemizde 1997, 2000 ve 2004 yıllarında boğmaca vakalarında artış görülmüş ve bu yıllarda boğmaca küçük salgınlar yaparak morbidite ve mortaliteye yol açmıştır (9, 16).

**Tablo II: Türkiye'de 1997-2007 yılları arasında bildirilen boğmaca vaka sayısı ve insidansı**

Yıl	Vaka	İnsidans*
<b>1997</b>	<b>694</b>	<b>1,09</b>
1998	429	0,66
1999	222	0,34
<b>2000</b>	<b>528</b>	<b>0,79</b>
2001	182	0,27
2002	193	0,28
2003	255	0,37
<b>2004</b>	<b>389</b>	<b>0,55</b>
2005	272	0,37
2006	57	0,008
2007	63	0,008

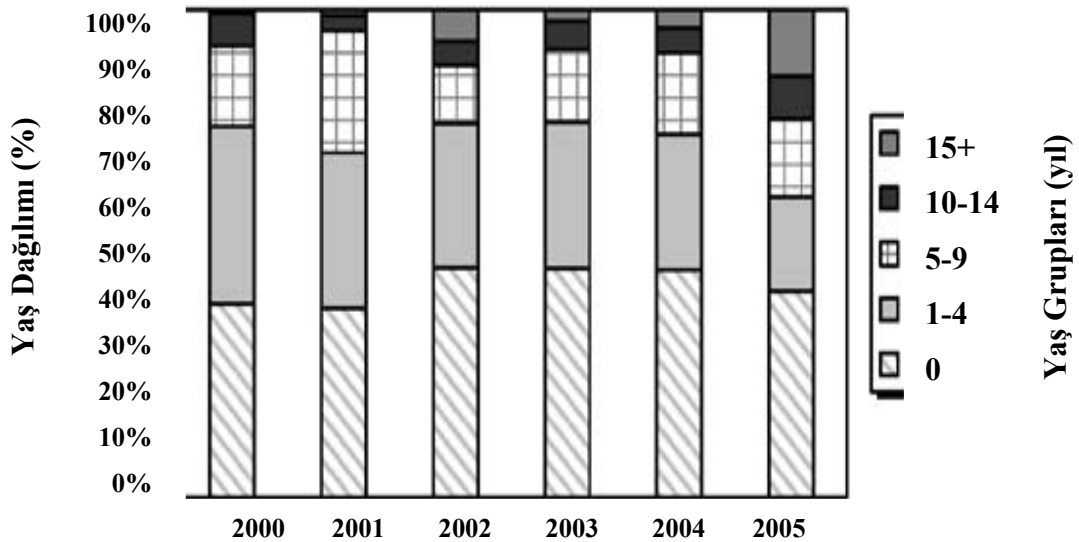
\*İnsidans 100.000 popülasyonda verilmiştir.

Hastalığın doğal olarak geçirilmesi ya da aşılama yaşam boyu koruyuculuk sağlamaz. Aşılardan 3-5 yıl sonra koruyuculuk azalmaya başlar ve 12 yıl sonra antikor düzeyi ölçülemez düzeylere düşer. Olguların Temmuz-Ekim ayları arasında daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Boğmaca çok bulaşıcı bir hastalıktır. Hasta kişinin sekresyonları ile temas sonrası, duyarlı kişilerde hastalık gelişme oranı %90'nın

üzerindedir. Ev içi yoğun temas sonrası aşılı kişilerde bile enfeksiyon gelişme oranı %80'dir. Öksüren ergenler ve erişkinler çocuklarda görülen boğmaca enfeksiyonları için en önemli kaynaktır (1, 18, 19).

Adölesan ve erişkinlerin bebeklere boğmaca bulaştırmadaki temel rolü çok uzun yıllar tartışılmıştır. 1978'de Nelson, hastaneye boğmaca ile kabul edilen 22 bebekten 15'inin adölesanlar ve erişkinler tarafından enfekte edildiğini rapor etmiştir (20). Long ve arkadaşları tarafından hastanede yatırılan dört bebekte klasik kültürle doğrulanmış boğmaca teşhis edildiği zaman boğmacanın aile içinde sessiz ve yaygın yayılımı rapor edilmiştir (21). Boğmaca kültürlerinin aile bireylerinden sadece %20'sinde pozitif olmasına rağmen, serolojik testler %83'ünde olduğunu göstermiştir. Bu vakalarda semptomatik ve enfekte aile içi bireylerden en az biriyle temas bulunmaktadır. Bu araştırmacılar, bebek vakalarının daha yaşlı aile bireylerinde görülen primer enfeksiyonlara sekonder olarak geliştiği sonucuna varmışlardır (22).

Aşılamanın yaygın olmadığı ülkelerde hastalık en çok 1-5 yaşlarında görülürken, aşılama oranı yüksek ülkelerde görülme yaşı bebeklik dönemine ve 10-14 yaş arasına kaymıştır (1). Ayrıca anneler küçük bebekleri için çok az pasif koruyuculuk sağlamaktadır (23). Türkiye'de 2000-2005 yılları arasında bildirilen boğmaca olgularının yaş gruplarına göre dağılımı şekil 2'de görülmektedir (9).



**Şekil 2: Türkiye'de 2000-2005 yılları arasında bildirilen boğmaca olgularının yaş gruplarına göre dağılımı**

A.B.D’nde olguların %53’ü ilk yaş içerisinde görülmektedir. Hastalığın seyri açısından da küçük çocuklar daha büyük risk taşırlar. Hastaneye yatma gereksinimi 0-6 aylık çocuklarda %70, 6-11 aylık çocuklarda %45, 5 yaşın üstündeki çocuklarda ise %10’dan azdır. Hastalık en sık ve en şiddetli bebeklik devresinde olur. A.B.D’de 1984 ve 1985’de bildirilen 5500 olgunun %48’i 1 yaşın altında ve %37’si ise 6 aydan küçük çocuklardan oluşmuştur. Altı aydan küçük hastaların %74’ü hastaneye yatırılmış; bunların %20’si pnömöni, %2.6’sı konvülsiyon, %0.8’inde ansefalit bulunmuş ve %1’i ölmüştür (24). Yine 1997’de A.B.D’de bildirilen olguların %24’ü 6 aydan küçük bebekler, %18’i 3 aydan ve %43’ü 5 yaşından küçük çocuklardır (25, 26). Rutin aşılama karşın, A.B.D’nde 1980 yılından itibaren boğmaca olgularında bir artış gözlenmiştir. A.B.D’nde ortaya çıkan bu artış duyarlı yetişkin grubuna bağlanmıştır. Aşılama en çok 12 yıllık bir koruma sağladığı için ve yaygın aşılama nedeniyle doğal enfeksiyonla sağlanan ömür boyu koruma şansı azaldığı için duyarlı erişkin sayısı 1970’lerde 5 milyon iken ,1980’lerde 20 milyona, 1990’larda 70 milyona çıkmıştır. 2004’de A.B.D’de olgu sayısı daha da artmıştır. Nitekim son yıllarda boğmacanın görülme yaşı ileriye kaymış adölesan ve erişkin olgular giderek artmaya başlamıştır. Yedi günden uzun süren öksürüğü olan adölesan ve erişkinlerin % 13-32’sinde boğmaca saptanmıştır. Ancak atipik seyir nedeniyle kolay tanı konamaması, gerçek rakamların bilinmesini engellemektedir (1, 23 ).

### 2.3. Mikroorganizmanın özellikleri

*B. pertussis*; gram negatif, küçük (yaklaşık 0.2-0.5 µm en ve 0.5-1.0 µm boy), aerobik, hareketsiz, sporsuz bir kokobasildir. Tek tek veya çift olarak görülebilir (27, 28).

*B. pertussis* ilk olarak 1906 yılında Bordet ve Gengau tarafından izole edilmiştir. Kan ilave edilmiş zengin besiyerinde ürer. Tampon, tuz, nikotinamid gibi büyüme faktörleri ve enerji kaynağı aminoasitleri içeren sentetik besiyerinde de üreyebilir. Mikroorganizma, kanlı agarda yavaş üremektedir. Organizmadan ilk izolasyonlarında üretilmesi güç olup; bu amaçla kullanılabilir en uygun besiyeri: Bordet Gengou besiyeridir. Bakteri bu besiyerinde ekimlerde 3-4 günde ürer. S tipinde, düz, yuvarlak, küçük koloniler yapar (14).

*B. pertussis*; dayanıksız bir bakteridir. Isı, dezenfektanlar ve kuruluk karşısında çabuk ölür (14, 19, 27).

*B. pertussis*'in çeşitli antijenik ve biyolojik olarak aktif yapısal komponentleri de gösterilmiştir. *B. pertussis* sentetik besiyerinde ürerken kapsülünü kaybeder ve bir takım değişikliklere uğrar. Bu değişim Faz I'den, Faz II, Faz III ve Faz IV'e olacak şekilde karakterize edilmiştir. Faz I mikroorganizmaları konaktan yeni izole edilen bakterilerin özelliklerini taşır. Faz II ve Faz III'teki bakteriler ara şekillerdir. Faz IV suşları ise spontan değişimin son ürünleri olup, antijenik yapıdan oldukça fakirdir (29, 30).

#### **2.4. *Bordetella Pertussis*' in Toksinleri ve Aglutininleri**

*B. pertussis*; çok yönlü biyolojik etkinlikleri olan patojenik mikroorganizmadır. Hastalık oluşumunda birden fazla etmen rol oynar; bunlar içinde biyokimyasal özellikleri henüz tam olarak bilinmeyenler de vardır. Hastalığın ilk döneminde, *B. pertussis* solunum yolu silier epitele yapışır. Enfeksiyonun ikinci döneminin nedeninin bakterinin salgıladığı toksinler olduğu düşünülmektedir. *B. pertussis*'in immunokimyası üzerine yapılan son çalışmalarda hastalık ve immünite gelişiminde önemli olduğu düşünülen birçok biyolojik etkin madde saptanmıştır. Bu bilgiler aselüler boğmaca aşısının geliştirilmesi ve boğmacanın serolojik tanısına katkıda bulunmuştur (19, 31).

##### **2.4.1. Filamentöz Hemaglutinin (FHA):**

*B. pertussis*'in önemli kolonizasyon faktörlerinden biridir. Filamentöz hemaglutinin: 220 kDa molekül ağırlığında, 2 nm genişliğinde, 50 nm uzunluğunda,  $\beta$  heliks yapısında hücre yüzeyinde bulunan filamentöz yapıda bir proteindir. Toksik özelliği yoktur. Koyun, tavuk, kaz gibi birçok hayvanın eritrositlerini aglutine edebilir. Filamentöz hemaglutinin; pertussis patogeneğinde bakterinin üst solunum yoluna tutunmasında ve kolonizasyonun başlamasında yer almaktadır. Filamentöz hemaglutinin'e karşı oluşan antikorlar enfeksiyona karşı korunmada önemlidir. Birçok hücrenin farklı reseptörlerini tanıyan 3 farklı bölgesi bilinmektedir. Filamentöz hemaglutinin yapısal geninde meydana gelen mutasyonlar organizmanın kolonizasyon yeteneğini azaltmaktadır. Yapısal FHA geni klonlanmış ve komponent, aşıda kullanılmak üzere *Escherichia coli*'de eksprese edilmiştir. Bugün aselüler boğmaca aşısında saf FHA molekülleri yer almaktadır (14, 19, 32).

### 2.4.2. Pertussis Toksin (PT):

Boğmaca etkeninin başlıca toksinidir. Sadece *B. pertussis* tarafından salgılanır. Pertussis toksine; lenfosit uyarıcı faktör (LPF), histamin sensitize edici faktör (HSF), islet aktive edici protein (İAP) gibi farklı isimler verilmektedir. İnvitro ve invivo üreme boyunca hem ekstraselüler sıvıya salgılanan hem de bakteri hücrelerine bağlı bulunan protein yapıda bir toksindir. Pertussis toksin, A ve B toksini olarak iki ana alt birimden meydana gelir. Biri enzimatik olarak aktif A (ya da S1) alt birimi ve diğeri hedef hücrelerin reseptörlerine bağlanan B oligomeridir. B oligomeri S2'den S5'e kadar alt birimlerden oluşur. B oligomeri toksik olmasa da toksinin hücrelere etkili biçimde bağlanması için gereklidir (31). Toksin 105 kDa ağırlığındadır. Enfeksiyonun kolonizasyon basamağında yer alan önemli bir virulans faktörüdür. Pertussis toksin bileşenlerine karşı oluşmuş antikorlar, bakterinin silli hücrelere kolonizasyonunu önler ve enfeksiyonlara karşı etkili bir koruma sağlar. Filamentöz hemaglutinin ve PT'nin patogenezdaki rolleri, insan solunum yolunda silli hücrelere bakterinin tutunmasını sağlamaktır. Her iki molekül de kolonizasyon gelişiminde önemlidir. Bununla birlikte PT, adenilat siklaz toksini ile patogenezdən birinci derecede sorumlu molekül olarak tanımlanmaktadır. Pertussis toksin boğmacalı hastalarda çarpıcı bir lenfositozu neden olur. Toksin kemokin almaçları ile sağlanan işaret iletimini inhibe eder ve lenfositlerin lenfoid dokuya (dalak, lenf düğümleri) girmede 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. Pertussis toksin hücre yüzeyi reseptörlerinden hücre içi mediatör sistemlerine uyarıların transferini engeller ve cAMP düzeylerinin kontrolsüz kalmasıyla solunum sistemi sekresyonları ve mukus üretimi artar (14, 19, 33, 34, 35).

### 2.4.3. Adenilat Siklaz Toksin (AC):

*B. pertussis*, kendine ait invazif adenilat siklaz toksini salgılayarak bakterinin memeli hücrelerine girmesini sağlar. Toksin; *B. pertussis*'in hücre yüzeyinde bulunur. Bakterinin hücre içine alınması sırasında fagositik hücrelere salgılanmaktadır. Bu toksin

yerel olarak fagositik etkinliği azaltarak; mikroorganizmanın enfeksiyonu başlatmasına yardımcı olmaktadır (14, 19, 29).

*B. pertussis* 'te hücre içi kalmodulin ile stimüle edilen en az iki AC kompleksi vardır. Bunlardan bir tanesi sadece *B. pertussis* 'te hücre içi olarak bulunur ve 100 derece ısıya dirençlidir. İkinci AC ise ekstra sitoplazmik, solubl, 56 derecede labil ve faz 1 *B. pertussis*, *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica* tarafından üretilen müşterek adenilat siklazdır. 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 naturel killer (NK) hücreleri ile alveolar makrofajların oksidatif aktivitelerini baskılar. Adenilat siklaz boğmaca enfeksiyonu sırasında salgılanır ve bütün erişkin dönemince kalıcı olan yüksek titrede anti-AC antikorlarının oluşmasına neden olur. Bu antikorlar düşük titrede olmak üzere aşıdan sonra da meydana gelir (31, 35).

#### **2.4.4. Dermonekrotik Toksin (DT):**

*B. pertussis*, yerleştiği yerlerde inflamasyon ve lokal nekroza neden olan dermonekrotik toksin (letal toksin, heat-labil toksin) üretmektedir. Dermonekrotik toksin; protoplazmada bulunur. DNA ve protein sentezini stimüle ederek polinükleasyona neden olmaktadır. Güçlü vazokonstriktif etkisi vardır. Trakeal sitotoksin ve lipoproteinler ile ilişki kurarak solunum yollarında doku hasarına neden olmaktadır ( 14, 19, 35, 36)

#### **2.4.5. Trakeal Sitotoksin:**

Klasik bir bakteriyel ekzotoksin olmayıp, bakterinin ürediği yerde ekstraselüler sıvıda bulunan disakkarid-tetrapeptid yapısında bir peptidoglikan fragmanıdır. İnvitro, silialı solunum yolu epiteli için toksik olup mukozadan dökülmesine, DNA inhibisyonuna ve hücre ölümüne neden olmaktadır. Ayrıca IL-1 salınımını ve nitrikoksit üretimini arttırarak ateşe neden olabilmektedir (14, 19, 36,37).

#### **2.4.6. Lipopolisakkaritler (LPS):**

Diğer gram negatif bakteriler gibi, *B. pertussis*'in dış membranında da lipopolisakkarit bulunmaktadır (endotoksin). Ancak diğer gram negatiflerde bulunan LPS yapısında değildir. Lipid A ve Lipid X denen 2 farklı oligosakkarid zincirinden meydana gelmiştir. Bunlar alternatif yoldan kompleman aktivasyonunu uyararak sitokin salınımına neden olurlar. 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 (14,19, 34, 35). Lipopolisakkaritler 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 (19, 31).

#### **2.4.7. 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 invitro aglutinasyonuna neden olmaktadır. Bugüne dek 14 farklı aglutinojen tanımlanmıştır. Aglutinojenler 1, 2, 3 başlıca aglutinojenler olup, bütün tam hücre boğmaca aşılarında bulunur ve koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (14, 19, 34).

#### **2.4.8. 69 kDa Protein (Pertaktin, OMP 69):**

69 kDa protein 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 (14, 19, 38, 39).



## 2.5. Patogenez

*B. pertussis*, enfeksiyon; kolonizasyon ve bakterinin solunum yolu mukoza membranlarında çoğalmasıyla meydana gelmektedir. Bakteriyemi oluşmamaktadır. 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 basil bulunur. Bakteriye bronş dalları çevresinde de rastlanır. Doku kültürü çalışmalarında *B. pertussis*'e karşı gelişen koruyucu antikorların bu yapışmayı önlediği gösterilmiştir (19, 40).

Boğmacaya karşı bağışık kişilerin sekresyonlarının antipertusis etkili IgG ve IgA içerdiği sekretuar IgA'nın özgül olarak bakteriyel yapışmayı önlediği ve serum IgG'sinin de enfeksiyon direncini uzattığı gösterilmiştir. Bu çalışmalar insanda boğmacaya karşı korunmada sistemik ve yerel humoral immunitenin rolü olduğunu düşündürmektedir (38, 41, 42).

Pertussis toksin patogenezde merkezi rol oynar ancak tek sorumlu değildir. Pertussis toksin, bir kısmı hastalığın sistemik bulgularından sorumlu olduğu kanıtlanmış pek çok biyolojik aktiviteye (histamin duyarlılığı, insülin salınımı, lökosit işlev bozukluğu) sahiptir. Pertussis toksin deney hayvanlarında lenfositlerin kan dolaşımı içinde kalmasını sağlayarak hızla lenfositoz ve insülin salınımını uyararak hipoglisemi yaptığı gösterilmiştir (1).

Boğmacada lezyonlar ön planda bronş ve bronşioelleri ilgilendirir. Ayrıca trakea, larenks, nazofarenks mukozasında da lenfosit ve daha az polimorf çekirdekli lökositlerden zengin iltihabi değişiklikler gözlenir (18).

Enfeksiyonun başlangıcında peribronşial lenfoid hiperplazi ve bunun ardından bronş epitelinin bazal ve orta tabakasında nekrozla giden değişiklikler olur. Küçük bronşların yüzeyel epitelyum tabakasındaki deskuamasyon ve nekroz sonucu bronkopnomoniler gelişebilir. Küçük bronşlarda müküs tıkaçları oluşur ve bu tıkaçlar amfizem, atelektazi ve bronşiektaziye yol açabilir. Bronşiektazi çoğunlukla kollaps sonucu oluşmakta ise de, antibiotik ve aşı uygulanması nedeniyle çok seyrek görülmektedir. Akciğerde veya herhangi bir organdaki diğer değişiklikler, örneğin; beyin kanaması *B. pertussis* ile doğrudan ilgili olmayıp komplikasyona bağlıdır (42, 43).

*B. pertussis* enfeksiyonundan sonra oluşan bağışıklık, diğer bordetella türlerine karşı koruma sağlamamaktadır. Pertussis toksin; birinci derecede koruyucu antiğendir. Fakat FHA, DT, AGG, pertaktin ve AC gibi çok sayıda diğer bileşenlerin katkısıyla enfeksiyon ya da aşılamaadan 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 (44).

## **2.6. Klinik Bulgular**

Boğmacanın kuluçka dönemi 6-20 gündür. Hastalık 3 dönemden oluşur. Hastalığın toplam süresi 6-10 hafta kadardır (1).

- Kataral dönemi (prodromal)
- Paroksismal (spazmodik) öksürük dönemi
- İyileşme dönemi' dir

Kataral dönem; 1-2 hafta sürer ve genellikle hafif ateş, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, konjunktivit gibi üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularıyla başlar. Bu evrenin sonuna doğru kuru, aralıklı, özellikle geceleri gelen öksürük nöbetleri başlar. Öksürük başlangıçta geceleri olduğu halde daha sonra bütün gün sürer. Bu dönem kolonizasyon dönemidir. Hastalar oldukça bulaştıracıdır. Hafif bir ateş vardır. Ateşin 38,5' C° den yüksek olması ikincil bakteriyel enfeksiyonu gösterir. Bu dönem boyunca mikroorganizma faringeal kültürde yüksek oranda saptanabilir. Temas öyküsü yoksa bu dönemde tanı koymak oldukça zordur (1, 38, 45).

Paroksismal dönem; 2-6 hafta sürer, spazmodik öksürük nöbetleriyle belirgindir. Uzun süren ve özgül solunum sesi ile sonlanan paroksismal bir öksürükle başlar. Öksürük; nöbetler halinde ve genellikle geceleri gelir. Birbiri ardına sıralanan 5-10 nöbetten oluşmaktadır. Bir ekspiryum süresinde hasta üst üste, kesik kesik, boğulur tarzda öksürür, bunu izleyen derin ve sesli inspiryum (repriz) yapar. Sesli inspiryumun nedeni, yarı kapalı olan solunum yollarından aniden havanın geçmesidir. Öksürük nöbetleri sırasında hasta kızarır, morarır, gözleri fırlar, dil dışarı sarkar, boğulma hissi yüz ifadesinden okunur. Hasta koyu, yapışkan, mükoid balgam çıkarınca rahatlar. Çocuklar hemen daima öksürük nöbeti sonrası kusarlar. 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. Nöbetler arasında hasta iyidir. Bu dönem boyunca *B. pertussis* kültürde seyrek olarak saptanır. Kimi olgularda bu dönem 3 aya kadar uzayabilir (1, 38).

Hastalık 3 aydan küçük bebekler, aşıli bireyler, ergen ve erişkinlerde uzun süreli öksürük, repriz, öksürük sonrası kusma gibi tipik bulgular olmaksızın atipik veya asemptomatik seyredebilmektedir. Üç aydan küçük bebeklerde öksürük nöbetini takiben siyanoz olabilir veya apne tek semptom olabilir. İki haftadan uzun süren öksürük yakınması ile başvuran ergen ve erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda boğmaca enfeksiyonu %13-20 gibi yüksek oranda saptanmıştır (7, 16, 25).

İyileşme dönemi; 1-3 hafta sürer. Hasta normale dönmeden önce öksürüğün azalmasıyla belirgindir. Kusma azalır, iştah artar. Öksürük aylarca devam edebilir. Aşıli çocuklarda hastalığın tüm evreleri daha kısa sürer ve nöbetlerin şiddeti azdır (1).

Klinik tablonun ortaya çıkmasında solunum yolunun bakteri ile invazyonu rol oynamaz. Bu tablonun haftalarca devam etmesine neden olan toksik etkidir. En çok korkulan komplikasyonlardan biri olan sekonder enfeksiyonlara hastaların duyarlı hale gelmesini, bu toksik etkiye ve sonuçta konağın antikor yanıtının zayıflamasına bağlayan yayınlar da mevcuttur (14).

## **2.7. Tanı**

Hastalığın tanısı genellikle özgül öykü ve fizik muayene bulguları ile konur (14). 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 (18, 19).

Sporadik olgularda 14 günden uzun süren öksürükle birlikte paroksizmal nöbet, repriz ya da öksürük sonrası kusma yakınmalarından en az birisi varsa kültürle teyide göre klinik tanımlama için % 81 duyarlı ve % 58 özgüldür. Apne, siyanoz yada akut yaşamı tehdit eden durumu olan 3 aydan küçük bebeklerde boğmacadan şüphelenilmelidir (1). Boğmacanın adölesan ve erişkinlerde genel bulgusu ise inatçı (sürekli) öksürüktür. Pek çok çalışmada bu yaş grubunda bir hafta veya daha uzun süreli öksürüklü hastalığı olan bireylerin %12-32'sinin Bordetella enfeksiyonu geçirdiğine dair serolojik kanıtlar bulunmaktadır (22, 46, 47).

DSÖ ve Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından yapılan boğmaca vaka tanımları (Tablo III) yapılmıştır (48).

**Tablo III: DSÖ (2000) ve CDC (1997) tarafından yapılan boğmaca vaka tanımlamaları**

<b>CDC</b>	<b>Klinik vaka:</b> Ondört günden uzun süren öksürük yakınmasına aşağıdaki semptomlardan en az birinin eşlik etmesi; 1) Paroksizmal öksürük 2) İnspiratuar stridor 3) Öksürük sonrası kusma <b>Kesin vaka:</b> Laboratuvar testleri pozitif saptanan ya da klinik tanımlamaya uyan ve laboratuvar testlerinden biri pozitif vaka ile temas eden olgular
<b>DSÖ</b>	<b>Klinik tanımlama:</b> Bir hekim tarafından boğmaca tanısı konulan olgular ya da en az iki hafta süren öksürüğe aşağıdaki semptomlardan en az birinin eşlik etmesi; 1) Paroksizmal öksürük 2) İnspiratuar stridor 3) Öksürük sonrası kusma <b>Laboratuvar tanımlama:</b> Kültür, PCR ya da seroloji pozitifliği <b>Klinik vaka:</b> Klinik tanımlamaya uyan fakat laboratuvar testleri negatif vaka <b>Laboratuvar ile kanıtlanmış vaka:</b> Klinik tanımlamaya uyan ve laboratuvar testlerinden birisi pozitif saptanan vakalar

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

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 veya yapılmamış olması ayrıca lenfositozis bulguları ile düşünülmesi gereklidir (14). Hastalığın kataral evresinin sonunda ve paroksizmal evrede lökositoz (15000-100000 hücre/mm<sup>3</sup>) ve mutlak lenfositoz tipiktir. Lenfositoz kısmen bağışıklanmış ya da çok küçük bebeklerde görülmeyebilir (49).

Tanı için standart ve önerilen laboratuvar testi, *B. pertussis*'in kültürle izole edilmesidir. *B. pertussis*'in nazofaringeal sürüntü ve salgılardan kültürü yapılabilir. Örnek toplama, taşıma ve izolasyon tekniğine dikkat edilmelidir. Örnek derin nazofarengal aspirasyon ile veya esnek bir kültür çubuğunun nazofarenkste 15-30 saniye boyunca veya hasta öksürene kadar tutulmasıyla alınır. Bakterinin izolasyonu kültür için alınan örneklerin dikkatle taşınması ve uygun işlenmesine bağlıdır. Örnek bir iki saat içinde ekilemeyecekse, mukusun kurummasını önlemek için pH 7.2'lik 0.25-0.50 ml casamino asit solüsyonunda veya Regan-Lowe yarı katı taşıma ortamında tutulmalıdır. Örnek başka bir laboratuvara gönderileceği ya da 2 saati aşkın süre saklanması gerektiği zaman diğer organizmalar *B. pertussis*'in üremesini önleyebilir. Bunun için Regan-Lowe aktif kömür agarı veya Stainer-Scholte ortamı izolasyon için tercih edilen ortamlardır. Bu besiyerler organizmaların canlılığını sürdürebilmesi ve taşıma durumlarında büyümeyi desteklemek için daha iyidir, fakat doğrudan ekim yapılmasına oranla taşıma ortamındaki *B. pertussis*'in saptanma oranı düşüktür. 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 (1, 14).

Floresan Antikor boyama (FA), nazofaringeal örneklerin doğrudan yaymalarından *B. pertussis*'i ayırdetmek için kullanılabilir. Ancak örnek materyalinde floresan antikor araştırılması deneyimli ellerde bile genellikle zordur. Son yıllarda pertussis tanısında yeni bir yaklaşım polimeraz zincir reaksiyonudur (PZR). polimeraz zincir reaksiyonu yardımıyla *B. pertussis*'in özgül gen evreleri (sekans) solunum yolu salgılarında ayırddilebilir. Örnekte göreceli olarak az organizma gerektiren PZR, çok duyarlı ve yüksek oranda özgül bir testtir. Günümüzde uygulaması oldukça sınırlı ve pahalıdır. Hastalığın PZR ile belirlenme olasılığı hastalığın ilk haftasından başlar, 2. hafta en yüksek düzeye ulaşır, 8. haftaya kadar sürer (5, 50).

*B. pertussis*'e karşı oluşan antikor yanıtının ölçülmesi klinik çalışmalarda sıkça kullanılmaktadır, ancak henüz tam olarak standardize edilmemiştir. Antikor yanıtını ölçmek için:

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 (5, 42).

Hastalığın en geç 3. haftasında ortaya çıkan antikorlar, 8. ve 10. haftalarda maksimuma 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 (51).

Son yıllarda *B. pertussis* hücrelerinin tamamına hem de izole edilmiş bileşenlerine karşı IgA, IgE, IgG ve IgM 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 ve IgG antikorları doğal enfeksiyondan sonra da bulunmaktadır. Nazofaringeal salgılarda salgısal IgA, hastalığın 2-3. haftasından itibaren görülmektedir. Bazı bebekler IgA türü antikor hemen geliştiremezler; tanı da IgM cinsi antikorlar saptanabilir. Aşı lama ve geçirilen doğal enfeksiyondan sonra IgG yapımı uyarılır (38).

İlk enfeksiyon boyunca IgM tipi antikorlar (PT ve FHA'ya karşı) paroksizmal dönemin başlangıcından 10 gün sonra saptanabilir ve 6-12 hafta boyunca persiste edebilir. IgA antikorları hastalık başlangıcından 11 gün sonra belirir ve 6-24 ay boyunca serumda saptanabilir (14, 44).

Finger H ve Wirsing'in boğmacanın serolojik tanısına yönelik yaptığı çalışmada; en duyarlı test olarak ELISA gösterilmiş bunu kompleman fiksasyon ve mikroaglutinasyon testleri izlemiştir (19, 38).

İnvitro nötralizasyon testi (NT), hamsterlerin over hücrelerinin mikropate kültürlerinde yapılır. Bu test ile pertussis toksinini nötrale eden antikorlar ölçülür. NT için doku kültürü olanakları gereklidir, okunması da öznel ve boğmaca tanısında ELISA'dan daha az duyarlıdır (31, 52).

## 2.8. Ayırıcı Tanı

*Adenovirüs* enfeksiyonları genellikle ateş, boğaz ağrısı ve konjunktivit gibi ilişkili özellikler ile ayrılır. *Mikoplazma* uzun süreli nöbet şeklinde öksürük yapabilir ancak ateş, baş ağrısı, hastalığın başlangıcındaki sistemik belirtiler ve göğüs oskültasyonunda sık duyulan raller ile ayrılır. Ateşsiz pnömoni olan küçük bebeklerin laboratuvar değerlendirmesine boğmaca dahil edilmelidir ancak her öksürük sonrası nefes alma, pürülan konjunktivit, takipne, ral, hırıltılı soluma *Chlamydia trachamotis*'i düşündürür. Alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları nadiren *B. pertussis* ile ilişkilidir (1).

## 2.9. Tedavi

Üç aydan küçük bebekler, 3-6 ay arasında gözlenen paroksizimleri şiddetli olanlar, komplikasyon olanlar ve enfeksiyonun ciddi seyredebileceğinin düşünüldüğü hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir (1).

Hastaneye yatırmanın amaçları:

- Hastalığın seyrini izlemek ve yaşamı tehdit eden olayların gelişimini değerlendirmek
- Komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek
- Aileyi hastalığın doğal seyri ve evde verilecek bakım konusunda bilgilendirmektir.

Siyanoza neden olmayan, 45 saniyeden kısa süren, bradikardi veya taşikardiye neden olmayan, kendi kendine mukus tabakası çıkarılabilen ve öksürük sonrası dış uyaranlara cevapsızlık oluşturmayan paroksizimler yaşamı tehdit etmez (1).

Kataral devrede antibiyotik kullanımı hastalığın seyrini hafifletebilmektedir. Genellikle pertussis tedavisi destekleyicidir. Hasta olabildiğince sakin tutulmalı, hastanın nöbet sayısının ve vital bulgularının kaydı yapılmalı, klinik olarak ağır olan bebekler paroksizmal nöbetlerde acil yardım açısından monitörize edilmeli, yeterli hidrasyon ve beslenme sağlanmalı, kalori alımı izlenmeli, ağır hastalarda O<sub>2</sub>, nemli hava verilmeli ve aspirasyon yapılmalıdır (1).

Kataral evrede antibiyotik kullanımı, hastalığın seyrini hafifletmekle birlikte, öksürük nöbetleri başladıktan sonra hastalığın seyrinde fark edilebilir etki yaratmaz. Ancak solunum sistemi sekresyonlarında bakterilerin saçılım süresini, haftalardan

günlere kısaltarak, enfeksiyonun hassas kişilere yayılımını bir ölçüde sınırladığı belirtilmiştir. Bulaşmayı azalttığı için antibiyotik tedavisi önerilmektedir (5, 53, 54).

Son 48 saat süresince hastalığın ağırlığı değişmedi hatta azaldıysa ve paroksizmler sırasında müdahale gerekmediyse, beslenme yeterliyse, komplikasyon görülmediyse ve aile evde bakım konusunda yeterince bilgilendirildiyse hasta taburcu edilebilir (1).

Kortikosteroid ve bronkodilatör tedavinin yararı konusunda kanıt yoktur (1).

Bakteriyel nüksü önlemek için önerilen tedavi süresi 14 gündür. İlk seçilecek ilaç eritromisindir. Oral yoldan 4 dozda 40-50 mg/kg/gün (maksimum 2 gram/gün) olarak verilir. Eritromisinin gastrointestinal yan etkileri sıktır. Oral verilen eritromisinle tedavi edilen 6 haftadan küçük bebeklerde infantil hipertrofik pilor stenozu riskinin 7-10 kat arttığı bildirilmiştir. Yaşamın ilk 2 haftasında verilmesi ve 14 günden uzun süre verilmesi bu riski daha da artırır. Bunun için yenidoğanlarda seçilecek ilaç azitromisindir. Yeni makrolitlerden olan azitromisin ve klaritromisin eritromisine benzer etkinliğe sahip olup alternatif tedavi seçenekleridir. Azitromisinin 10-12 mg/kg/gün, oral, tek doz, 5-7 gün, klaritromisinin 15-20 mg/kg/gün (maksimum 1 gram/gün), oral, 2 dozda, 7-10 gün verilir (1, 12).

## **2.10. Komplikasyonlar**

Hastalığın komplikasyonları açısından bebekler daha risklidir. En fazla görülen komplikasyonları apne, ikincil enfeksiyonlar (otitis media, pnömoni) ve zorlu öksürük nöbetine bağlı komplikasyonlardır. Pertussise bağlı ölümlerin en sık nedeni; ikincil bakteriyel pnömonilerdir. Boğmacalı bütün hastalar dikkate alındığında yaklaşık %10'unda pnömoni, %2'sinde konvülziyon %0.5-%1'inde de ansefalopati gelişmiştir. 1990-1999 yılları arasındaki verilere göre de pnömoni %22, konvülziyon %2, ve ansefalopati <%0.5 geliştiği gösterilmiştir Boğmaca 6 aylıktan küçüklerde, preterm doğan ve immun yetmezliği olanlarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Boğmaca nedeniyle hastaneye yatan hastaların %82'sini 2 aydan küçük bebekler oluşturur. Fatal boğmaca vakalarının %90'ını 4 aydan küçük süt çocukları oluşturur. Ölümün sık nedenleri progresif pulmoner hipertansiyon veya hemoraji ve ikincil bakteriyel pnömonilerdir. Paroksizmal öksürük nöbetleri arasında ateş, takipne veya solunum sıkıntısı olması ve nötrofil sayısının yüksek olması pnömoniyi düşündürür. En



sık etkenler *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) ve ağız florası bakterileridir. Boğmacadan sonra bronşektazi de gelişebilir. Mortalite oranı, 1 yaşından küçük bebeklerde %1.3 ve 2-11 aylık bebeklerde %0.3'tür. (1, 5, 13, 18, 55).

Nörolojik komplikasyonlar (konvülziyonlar, ansefalopati) 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 alkoloza bağlıdır (14, 56).

Diğer komplikasyonlar arasında; otitis media, anoreksi, dehidratasyon sayılabilir. Otitis media genellikle küçük bebeklerde görülen bir komplikasyondur. Etken ise *S. pneumoniae*'dir. Öksürük nöbetleri sırasında intratorasik ve intraabdominal basınçların artmasıyla konjunktival ve skleral kanamalar, epistaksis, vücudun üst kısmında peteşiler, pnömotoraks, subdural hematom, herniler ve rektal prolapsus gelişebilir. Boğmacada çocuklarda görülen komplikasyonlar tablo IV'de verilmiştir (13, 14).

Bazı komplikasyonlar erişkinlere özgüdür ve öksürüğe bağlı idrar inkontinansı, disk hernisi, ani başlangıçlı işitme kaybı, anjina atağı, karotis arter diseksiyonu ve ansefalopatiji kapsamaktadır (57, 58).

Uzun süreli izleme bağlı çalışmalarda boğmaca geçiren çocuklarda öğrenme sorunlarının boğmaca geçirmeyen çocuklara göre üç kat daha fazla olduğu saptanmıştır (18).

**Tablo IV: Boğmacada Görülebilen Komplikasyonlar**

<b>Solunum sistemi</b>	<b>Sindirim sistemi</b>	<b>Santral sinir sistemi</b>	<b>Kanamalar</b>	<b>Diğer</b>
- Pnömoni - Atelektazi - Mediastinal amfizem - Latent tüberkülozun yayılması - Bronşektazi - Asfiksi - Pnömotoraks	- Kusma - Rektal prolapsus - Dil frenulumunda ülserasyon - Diafragma rüptürü - Umblikal, inguinal herni	- Konvülziyonlar - Kortikal atrofi - Ansefalopati - İntrakraniyal kanama	- Epistaksis - Hemoptizi - Subkonjunktival kanama - Peteşiyal kanama	- Dehidratasyon - Anoreksi - Beslenme bozuklukları

### 2.11. Korunma

Hastalıktan korunmak için en iyi yol aşı ile bağışıklamadır. Yenidoğanda boğmacaya karşı bağışıklık yoktur. Küçük süt çocuklarında mortalite yüksek olduğundan erken yaşta aşılama önemlidir. Aşılama toplumda boğmaca salgını olmadıkça 2. ayda başlatılmalıdır. Epidemik yerlerde 2 aydan önce başlanabilir (5, 19).

Yakın teması olan 7 yaşından küçük çocuklardan aşılanmamış ya da 4 dozdan daha az boğmaca aşısı yapılmış (DTaP veya DTP) olanlara boğmaca aşılmasına başlanmalı veya eksik olanlar tamamlanmalıdır. Ayrıca 3. aşı dozu 6 ay ya da daha uzun süre önce yapılmışsa 4. aşı dozu yapılmalıdır. Dört doz aşılanan çocukların son dozları, 3 yıl içinde yapılmamışsa DTP ile pekiştirme dozu yapılmalıdır (1, 5).

Ev içi temaslara ve diğer tüm yakın temaslara (kreşteki gibi) yaşa, aşılama öyküsüne ve belirtilere bakılmaksızın 14 gün boyunca eritromisin verilmelidir. Son çalışmalarda 10 günlük eritromisin tedavisinin de etkinliği kanıtlanmıştır. Enfekte bir kişiyle temasta bulunanlar son temastan itibaren 20 gün süreyle solunum sistemi belirtileri açısından izlenmelidir. Eritromisin tedavisi başladıktan sonra hastaları en az 5 gün solunum izolasyonuna almalı, çocuk bakım ortamları ve okullardan uzak tutmalıdır. Öksüren aile bireylerinin de 5 gün eritromisin kullanıncaya kadar hastane ve okul ziyareti önlenmelidir. Boğmacaya maruz kalan sağlık çalışanları için antibiyotik

profilaksisi rutin olarak önerilmez. Boğmacaya maruz kalsın veya kalmasın öksüren sağlık çalışanları boğmaca açısından hemen incelenmelidir (1, 5)

### **2.12. Bağışıklama**

Tarihsel olarak boğmaca aşısı Difteri-Tetanoz-Boğmaca aşısının bir bileşeni olarak ısı veya formalinle öldürülmüş evre 1 bakteri süspansiyonundan hazırlanmıştır. Tam hücre aşıları *B. pertussis*'e bağlı hastalık ve ölümleri azaltmakta oldukça etkin olmalarına karşın, enjeksiyon yerinde kızarıklık, endurasyon ve hassasiyet, hafif ateş, uyuklama, huzursuzluk ve anoreksi gibi bazı rahatsız edici yan etkileri bulunur. Bu tam hücre aşısının uygulandığı çocuklarda %2 orta düzeyde yan etkiler gözlenmiştir. Bu çocukların yaklaşık %0.1'inde aşidan sonra konvülsiyon ve az bir kısmında (1:150.000) ansefalopati oluşabilmektedir. Aşıya bağlı ansefalopati Amerika'da 110.000 dozda bir, İngiltere'de 310.000 dozda bir saptanmıştır. Bu nedenle 1981'de Japonya'da hücresiz (aselüler) boğmaca aşısı geliştirilmiş, 2 yaşın üstündeki çocuklar için onay alınmış ve 1990'dan bu yana bebeklere de uygulamaya geçilmiştir (5, 59).

Aşı çeşitli miktarlarda bakterinin yapısal bileşenlerini (detoksifiye pertussis toksin, FHA, pertaktin vs.) içermektedir. Aselüler pertussis aşısında yerel reaksiyon, ateş ve sık görülen diğer sistemik belirtiler (uyku hali, iştahsızlık, huysuzluk) tam hücreli boğmaca aşısına göre önemli ölçüde düşüktür. Polisakkarit bir aşı olan aselüler aşının uygulamasından sonra eski komplikasyonların azalttığı ve karşılaştırılmalı çalışmalarda antikor düzeyinin eski aşı ile hemen hemen aynı düzeyde olduğu görülmüştür. Bu nedenle yapılan aşıardan sonra komplikasyon olan çocuklarda bir sonraki aşılama mutlaka bu aşı kullanılmalıdır. Boğmaca bağışıklama serisinde olarak bulunduğu sürece ilk 3 doz için aynı DTaP aşısının kullanılması önerilmektedir (5, 59).

### **DBT yerine DaBT aşısının seçilmesi, önlem alınması, dikkatli olunması gereken durumlar:**

- 1- İlk 48 saat içinde görülen 40.5 °C ve üzerindeki ateş
- 2- İlk 48 saat içinde görülen ve üç saatten uzun süren ısrarlı ağlamalar
- 3- İlk 48 saat içinde görülen şok ve kollaps benzeri tablolar
- 4- İlk 48 saat içinde görülen hipotoni ve hiporefleksi

5- İlk üç gün içinde görülen febril ve afebril konvülziyondur.

**DBT ve DaBT' nin kesinlikle yapılmaması gereken durumlar:**

- 1- Aşılamaya sonrası gelişen anafilaktik reaksiyon
- 2- Aşılamaya sonrası ilk yedi günde ortaya çıkan ansefalopati
- 3- İlerleyici nörolojik hastalığın olmasıdır (60, 61).

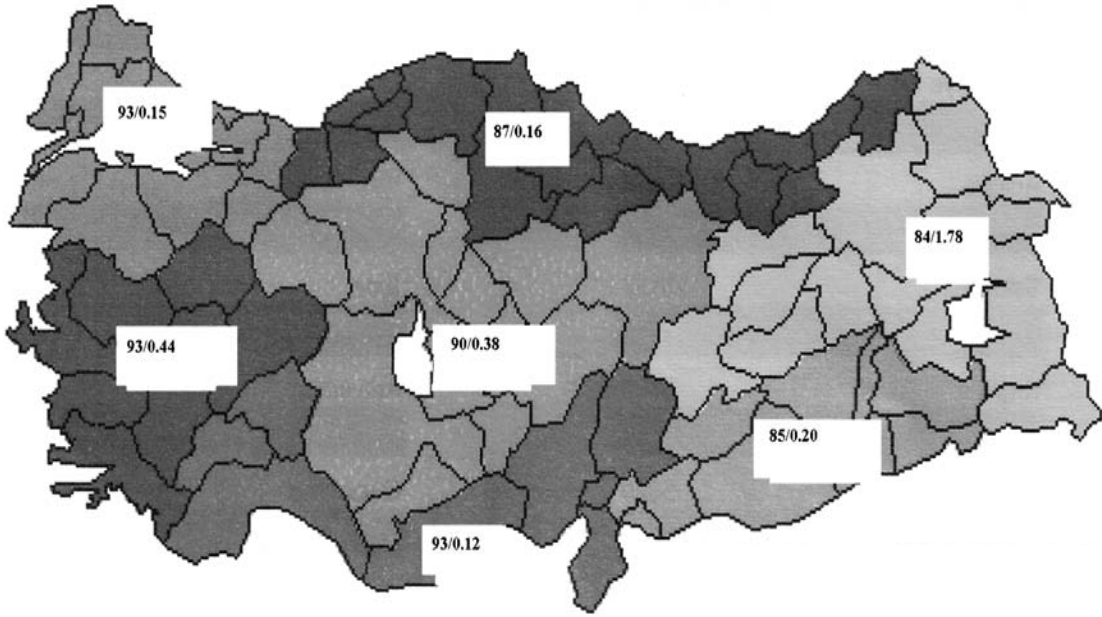
Ülkemizde boğmaca aşısı 1937 yılında DB, 1968 yılında DBT, 2008 yılından itibaren de DaBT olarak uygulanmaya başlamıştır. Türkiye’de 1980-85 yılları arasında başlamış olan GBP’den 2008 yılına kadar DBT aşısı 2, 3, 4 ve 18. aylarda yapılmıştır. DaBT, aşı programına 2006 yılında eklenen Hib ve 2008 yılında eklenen IPV aşılama göz önüne alınarak DaBT-IPV-Hib kombine aşısı olarak temin edilip uygulanmaktadır. Bunun yanında 2008 yılında primer aşı şeması da 2, 3, 4 ve 18. aylardan 2, 4, 6 ve 18-24. (rapel) aylara değiştirilmiştir. Türkiye’de ikinci rapel dozun okul döneminde (ilköğretim 1 ve 8) dT şeklinde yapılması nedeniyle çocuklar ancak 4 doz boğmaca aşısı olmaktadır. Ülkemizde 2009 yılı çocukluk çağı ulusal aşı takvimi tablo V’de görülmektedir (62).

**Tablo V: Çocukluk çağı ulusal aşı takvimi, 2009**

	Doğum	1. ay	2. ay	4. ay	6. ay	12. ay	18-24. ay	İÖ 1. sınıf	İÖ 8. sınıf
Hep-B	I	II			III				
BCG			I						
DaBT- İPV- Hib			I	II	III		IV(R)		
KPA			I	II	III	IV (R) (12-18. ay)			
KKK						I		II (R)	
dT								I (R)	II (R)
OPV					I		II (R)	III (R)	

Hep-B; Hepatit B virüs aşısı. DaBT-İPV-Hib; difteri, aselüler boğmaca, tetanoz, inaktif polyo virüs, Haemophilus influenzae tip b aşılama içerikli beşli karma aşı. OPV; oral polyo virüs aşısı. KPA; konjuge pnömokok aşısı. KKK; Kızamık, Kızamıkcık, Kabakulak karma aşı. dT; erişkin tip difterili tetanoz aşısı. İÖ; ilköğretim okulu. R; rapel dozu.

Ülkemizde son yıllarda aşılama oranları yükselmesine karşın yine de bazı bölgelerde istenilen düzeye ulaşılamamıştır (9). Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgeleri’imizde 2000’li yıllara gelindiğinde bile aşılama oranları oldukça düşüktür (%70’in altında). 2000’ li yıllardan sonra aşılama oranlarında belirgin artış görülmektedir. Ülkemiz genelinde aşılama oranının ortalaması %90’dır. 2005 yılının bölgelere göre aşılama oranları ve boğmaca insidansı şekil 3’ de görülmektedir (9)



**Şekil 3: Türkiye’de 2005 yılının bölgelere göre aşılama oranları ve boğmaca insidansı (100.000 popülasyonda).**

Hastalığı geçirme veya aşılama yaşam boyu bağışıklık bırakmaz (1).

Bebeklerde dört doz aşılamadan sonra koruyuculuk ortalama 4-12 yıl sürer. Bebeklik döneminde aşılanmış kişiler ergen ve erişkin dönemine geldiğinde boğmacaya duyarlı olur ve boğmaca yaş dağılımında ileri yaş gruplarına doğru kayar. Büyük çocuklar ve erişkinlerde görülen boğmaca olguları bebekler için büyük risk oluştururlar (16, 63).

1970’li yıllarda boğmaca vakalarının %15’i 1990’lı yıllarda %26.9’u 2000’li yıllarda %40’ı 10 yaş ve üzerindeki kişilerden oluşmaktadır. En büyük artış 10-19 yaş grubundadır. Bu nedenle, tablo VI’da görüldüğü gibi A.B.D başta olmak üzere birçok gelişmiş ülke erişkin tip aselüler boğmaca (Tdap) aşılması başlatmıştır (16, 64).

**TabloVI: Gelişmiş ülkelerde boğmaca aşu uygulamaları**

Ülke	Primer aşılama	Rapel Aşılama	Ergen Aşılama
A.B.D	2, 4, 6 ay	15-18 ay, 4-6 yaş	11 yaş
Kanada	2, 4, 6 ay	18 ay, 4-6 yaş	14-16 yaş
Almanya	2, 3, 4 ay	11-14 ay, 5-6 yaş	9-17 yaş
Avusturya	3, 5, 7 ay	16 ay, 7 yaş	13-16 yaş
Lüksemburg	2, 3, 4 ay	11-12 ay, 5 yaş	12-15 yaş
Finlandiya	3, 5, 12 ay	6 yaş	14-15 yaş

Sağlık Bakanlığı 2009 rutin aşu takvimine göre, ülkemizde boğmaca aşısı (DTab-IPV-Hib aşısı şeklinde) 2, 4, 6 ve 18-24. ayda rapel şeklinde toplam dört doz uygulanmaktadır. Birçok gelişmiş ülkede uygulanan 4-6 yaş ve adölesan yaş rapel uygulaması, ülkemiz ulusal aşu takvimine henüz girmemiştir (16).

Bebeklikte uygulanan dört doz boğmaca aşılmasının uzun süreli koruyuculuk için yeterli olmadığı düşünülmektedir. Ülkemizde boğmaca enfeksiyon riskini azaltmak, ergen ve erişkinleri dolayısıyla bebekleri boğmacadan korumak için, okul öncesi çocuklar ve ergenlere pekiştirme dozlarının gerekip gerekmediği, gerekli ise ne zaman uygulanması gerektiği konusunda çalışmalar yapılmaktadır.

### **2.12.1. Tam Hücreli Boğmaca Aşısı ve Antijenleri**

İlk kez 1933 yılında Madsen ve arkadaşları tarafından kültür süpernatantlarının fenolize salin ile muamelesi sonucu geliştirilen tam hücreli ölü aşu (DBT), 1940'lı yılların ortalarında hem hastalığı önlemek, hem de tedavi amacıyla kullanılmıştır. İlk yıllarda çok sayıda tam hücreli boğmaca aşısı üretilmiş, bu aşularla yapılan çalışmalarda %50-95 arasında değişen etkinlik sonuçlar elde edilmiştir. Bu farklı sonuçların en önemli nedeni aşuların standardize edilmesindeki güçlölüdür (5, 65).

Günümüzde boğmaca aşısı birçok ülkede üretilmektedir. Genellikle kültürde üretilen bakteri buradan toplanmakta, santrifüstasyon 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 tetanoz toksoidleri ile kombine edilip, bir alüminyum adjuvanına adsorbe edilerek, kullanıma sunulur (65).

Günümüze kadar izole edilen çok sayıdaki *B. pertussis* antijenlerinden; PT, FHA, 69kDa OMP (pertaktin) ve AGG immunolojik yanıtta etkili bulunarak aşı kombinasyonları içerisinde yer almıştır (65).

Tam hücreli boğmaca aşısı endotoksin gibi çok sayıda toksik madde içerdiğinden aşıya bağlı reaksiyonların fazla olması şaşırtıcı değildir. 1978 ve 1979 yıllarında DBT aşısı ile aşılanmış 15.752 çocuk ve DT aşısı ile aşılanmış 784 çocuk karşılaştırılmış ve 3 yerel (kızarıklık, şişme, ağrı) ve 9 sistemik reaksiyonun (ateş, halsizlik, irritabilite, kusma, iştahsızlık, sürekli ağlama, olağan dışı ağlama, hipotoni-hiporefleksi, konvülsiyon) DBT aşısı yapılanlarda belirgin derece fazla görüldüğü, yani boğmaca aşısı ile doğrudan ilişkili olduğu anlaşılmıştır (65).

DBT aşısının 1. ve 2. dozları genellikle ani bebek ölümünün sık görüldüğü yaşlarda uygulandığından, aşılamayı takiben birçok ani bebek ölümü vakası rapor edilmiştir. Ancak kontrollü çalışmalarda aşı ile ani bebek ölümü arasında neden sonuç ilişkisi bulunamamıştır. Ansefalopati ile boğmaca aşısı arasındaki ilişki de kesin olarak gösterilememiştir. Konvülziyonda olduğu gibi, yatkinlığı olan çocuklarda tetik çekici faktör olarak rol oynayabileceği kabul edilmektedir (65)

Tam hücreli boğmaca aşıları PT, AC, 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 DPT aşısında boğmaca antijenlerinin miktarı, difteri ve tetanoz toksoidlerinin protein düzeyi ile karşılaştırıldığında düşüktür (31).

### **2.12.2. Aselüler Boğmaca Aşısı ve Antijenleri**

Tam hücreli boğmaca aşısının rutin uygulanmasıyla, diğer gelişmiş ülkelerde olduğu gibi, Japonyada'da boğmaca kontrol altına alınmıştır. Ancak aşının yan etkileri ve 1974 ve 1975 yılında iki bebeğin aşıya bağlı ölümü nedeniyle 1975 yılında Japonya Sağlık Bakanlığı boğmaca aşısının ilk dozunu iki yaşına kaydirmiş ve aradan geçen iki yılda aşılama oranının çok düşmesi sonucu epidemiy ortaya çıkmıştır. Bu epidemiy yan etkisi daha az olan boğmaca aşılarının geliştirilmesi için devlet desteğiyle firmaların

çalışmalara başlamasını sağlamış ve 1981 yılında altı üretici firma aselüler boğmaca aşısını difteri ve tetanoz aşuları ile kombine formda (DaBT) üretmiştir. Böylece DaBT aşısı 1981 yılından itibaren daha pahalı olması nedeni ile önceleri gelişmiş ülkelerde kullanılmaya başlanmış ve avantajları nedeni ile daha sonra tüm dünyaya yayılmıştır. Bu aşının rutin kullanımıyla yan etkisinin çok az olduğunun anlaşılması ve boğmaca vakalarının insidansını belirgin şekilde düşürmesi, diğer ülkelerde de bu aşıyla ilgili üretim ve klinik değerlendirme çalışmalarının başlamasına neden olmuştur ve Avrupa ve A.B.D’de birçok grup bu aşular ile çalışmalara başlamıştır. Başlangıçta klinik etkinlik ve reaktijenite yönünden test edilen aşular her iki yönden de başarılı bulunmuş, enfeksiyon sonrasında ve aşıyla gelişen immünitinin esas olarak PT’e ve kısmen de FHA, 69 kDa dış membran proteini (pertaktin) ve aglutinojenlere karşı olduğunun anlaşılmasından sonra aşuların içerdiği antijen yönünden de araştırmalar yapılmıştır. (22, 65, 66).

Aselüler boğmaca aşularının 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 aşular farklı miktarlarda PT, FHA, AGG ve pertaktin içerir (31). Çeşitli aselüler boğmaca aşularının içerikleri tablo VII’de gösterilmektedir



**Tablo VII: Aselüler boğmaca aşılarının içerikleri (Robinson ve Ashworth 1988)**

Aşı	Antijenlerin Oranları				Gelişme basamakları
	FHA	PT	AGG	Pertaktin	
Takede tipi (Japonya'da üretildi).	90	10	0,1-1	1	Japonya'da iki yaşından büyük çocukları aşılama için kullanıldı; bebek ve çocuklardaki aşı çalışmaları Japonya ve A.B.D'de yapıldı.
Biken tipi-a (Japonya ve Fransa'da Merieux Enstitüsü'nde üretildi).	1	1	-	-	Japonya'daki çocuklarda kullanıldı; alan çalışmaları İsveç'te, klinik çalışmalar A.B.D'de yapıldı.
Biken tipi-b	-	1	-	-	İsveç'te yapıldı.
CAMR (İngiltere)	1	1	1	-	İngiltere'de yapıldı.
Sclavo (İtalya)	1.4	1	-	1	İtalya'da yapıldı.

Japonya'da 2 ay üstü çocuklarda rutin olarak aselüler aşı kullanılır ve Takede ve Biken tipi iki farklı aşı kullanılmıştır. Boğmaca olgularının ev içi temashlarında yapılan bir çalışmada ikincil atak hızı, Biken tip aşı için %14.3, Takede tip için %7,5 ve tam hücre boğmaca aşısı için %13,5 bulunmuştur. Bağışıklanmayan çocuklarda atak hızı ise %61,3'dür. 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 aşularının etkinliğinin benzer olduğu ve etkinliği %78 olarak tahmin edilen tam hücre aşidan farklı olmadığı sonucuna varılmıştır (31).

Biken tip aselüler aşı İsveç'te birçok klinik araştırma ile test edilmiştir. Elde edilen veriler, iki doz aselüler boğmaca aşısının en az üç yıl koruma sağladığını

göstermiştir. Sonuçlar, monovalan toksoidin (yalnızca PT) hastalığın klinik gidişini değiştirdiğini, fakat boğmaca enfeksiyonuna karşı koruma sağlamadığını, FHA'nın enfeksiyona karşı daha iyi bir koruma sağladığını ve her iki antijeni içeren aşının bebeklere iki dozluk şemaya göre uygulanması ile uzamış paroksizmal öksürük ve i çekme ile giden tipik boğmacaya karşı tam bir koruma sağladığını göstermiştir (31, 65).

A.B.D'de 2006 yılında adölesan ve erişkinlerde kullanılan iki aselüler boğmaca aşısı (Tdap) ruhsat almış ve aşı takvimlerine girmiştir. Tdap( tetanoz, erişkin tip difteri, aselüler erişkin tip boğmaca) bebekler için kullanılan aselüler boğmaca aşısının 1/3 yada 1/4' oranında pertussis toksin içerir (16, 61, 62).

### **2.12.3. Aselüler Boğmaca Aşısının Antikor Yanıtı**

Genel olarak, aselüler aşının temel ve pekiştirme uygulamasından sonra PT yanıtı tam hücre aşısına eşit veya ondan daha fazladır. Biken ve Takeda tipi aselüler aşının ise FHA yanıtı klasik aşılara göre daha iyidir. Tam hücreli boğmaca bileşeni içeren DBT aşısı daha yüksek aglutinin yanıtı oluşturur. Aselüler aşıların düşük aglutinin yanıtı, bu aşılar içinde düşük AGG miktarlarına (Takeda tip) veya hiç AGG olmamasına (Biken tip aşıda) bağlıdır. Tam hücreli ve aselüler aşıların antikor yanıtlarının kinetikleri de değişiktir. Aselüler aşıda yanıt hemen ilk dozdan sonra başlamaktadır. Aşılama öncesinde bebeklerin kendi sahip oldukları Anti-PT IgG antikorlarına göre de aselüler ya da tam hücreli boğmaca aşılarının yanıtı değişmektedir (31).

Tam hücreli ya da aselüler boğmaca içeren DBT aşılarının Tetanus ve Difteri yanıtı benzerdir. Bu da aselüler aşının tam hücreli boğmaca aşısındaki gibi adjuvan özellik taşıdığını göstermektedir (31).

### 3. GEREÇLER VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırma Evreni

Ağustos 2008 ile ağustos 2009 tarihleri arasında serumları toplanan, yaşları 1,5 ile 18 arasında değişen sağlıklı 385 (194 erkek, 191 kız) kişide *B. pertussis* antijenlerine karşı antikor düzeyleri ölçüldü.

Bu araştırmada 1,5-3 yaş, okul öncesi (4-5 yaş), ilköğretim 1. sınıf, ilköğretim 5. sınıf, ilköğretim 8. sınıf ve lise son sınıf şeklinde 6 grup oluşturuldu. 1.5-3 yaş ve 4-5 yaş grubu Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi acil ve diğer hasta polikliniklerine Samsun'dan başvuran (travma, yabancı cisim yutma, intoksikasyon, sağlık raporu, preoperatif inceleme vs.) hastalardan, diğer gruplar ise Samsun İl Milli Eğitim Müdürlüğü ve Samsun Valiliği tarafından izin verilen 3 okuldan belirlenen çalışma şartlarına uygun kişilerden oluşturuldu.

Çalışmaya her hangi bir enfeksiyon bulgusu ve son 3 ay içinde 2 haftadan uzun süren öksürüklü hastalık öyküsü olmayan çocuklar alındı. Tüm katılımcılar ilk yaş içinde 3 kez temel boğmaca aşılmasını ve 18. ayda pekiştirme dozunu almışlardı. Aşı kartları olanların aşı kartlarına bakıldı, diğerlerinin aşı öyküleri sözlü bildirimle dayandırıldı. Katılımcıların kronik sistemik hastalığı (KRY, AML, ALL, immün yetmezlik vs.) yoktu ve yaşa göre boy ve kilo persentilleri normal sınırlardaydı.

Samsun'da yaşayan, okula giden, belirlenen yaş gruplarındaki çocukların yaklaşık %0,7'sinden kan örneği alındı. Ancak enfeksiyon bulgusu olanlar, aşılması tam olmayanlar, son 3 ay içinde 2 haftadan uzun süren öksürüklü hastalık öyküsü olanlar, kronik sistemik hastalığı olanlar ve boy ve kilo persentilleri normal sınırlarda olmayanlar çalışmaya alınmadığı için belirlenen yaş gruplarındaki çalışma şartlarına uygun çocuk sayısı ile çalışmaya alınan çocuk sayısı oranlandığında bu oran daha yüksek (%1,4) çıkmaktadır.

Katılımcıların ebeveynlerinden yazılı onayları alındı. Ayrıca araştırmanın yapılabilmesi için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik kurulundan izin alındı.

### 3.2. Laboratuvar testleri

Çalışmaya dahil edilen çocuklardan, EDTA'lı tüplere aseptik yöntemlerle alınan venöz kan örnekleri, santrifüj edilip ve serumları ayrıldıktan sonra test çalışılana kadar - 20°C de saklandı.

*B. pertussis*'e karşı oluşan IgG antikorlarının (PT+FHA+LPS) serumlardan tespiti, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında, *B. pertussis* antijeni kaplı plaklar içeren, invitro diagnostik amaçlı kullanım için onaylı (CE) *B. pertussis* IgG ELISA (Demeditec Diagnostics GmbH, Kiel/Germany) ticari ürünü kullanılarak, sandviç ELISA yöntemi ile gerçekleştirildi.

Test içi uygulamalar, ürünün kullanım kılavuzundaki test prosedürüne uygun olarak tablo VIII'de gösterildiği gibi gerçekleştirildi.

**Tablo VIII: Laboratuvar testinin uygulanışı**

<b>Reagentlerin hazırlanması:</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Yıkama solusyonu kullanım öncesi 1:10 oranında distile su ile dilüe edildi.</li><li>2. Tüm reagentler ve örnekler kullanım öncesi oda ısısına getirildi.</li><li>3. Standartlar duplike çalışıldı.</li><li>4. Her test için bir standart eğri düzenlendi.</li></ol>
<b>Test basamakları:</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Standartlar, kontroller için duplike ve substrat için tek olacak şekilde yeterli miktarda kuyucuk tahsis edildi.</li><li>2. Dilüe edilmiş (1:101) hasta serum örneklerinden, kullanıma hazır standartlar ve kontrollerden sırasıyla kuyucuklara 100 µL koyuldu.</li><li>3. Plaklar folyo ile kapatılarak oda ısısında 60 dakika inkübe edildi.</li><li>4. Kuyucuklar boşaltıldı ve 300 µL dilüe yıkama solusyonu eklendi. Bu yıkama prosedürü toplam üç kez tekrar edildi. Yıkama solusyonu artıkları, plak yumuşak bir zemine nazikçe vurularak giderildi.</li><li>5. Kuyucuklara 100 µL kullanıma hazır konjugat eklendi. Substrat için bir kuyucuk boş bırakıldı.</li><li>6. Plaklar folyo ile kapatılarak oda ısısında 30 dakika inkübe edildi.</li><li>7. Kuyucuklar boşaltıldı ve 300 µL dilüe yıkama solusyonu eklendi. Bu yıkama prosedürü toplam üç kez tekrar edildi. Yıkama solusyonu artıkları, plak yumuşak bir zemine nazikçe vurularak giderildi.</li><li>8. Kuyucuklara 100 µL kullanıma hazır substrat eklendi. Bu sefer substrat için bırakılan kuyucuğu da eklendi.</li><li>9. Plaklar kaplanmadan karanlıkta 20 dakika inkübe edildi.</li><li>10. Substrat reaksiyonunu sonlandırmak için substrat kuyucuğuda dahil kuyucuklara 100 µL kullanıma hazır stop solusyonu eklendi.</li><li>11. Plakların altı iyice silinerek 450 nm dalga boyunda spektrofotometri cihazında absorpsiyon değeri ölçüldü.</li></ol>
<b>Sonuçların Yorumlanması:</b>
Kılavuz önerisine uygun olarak 18 IU/mL altında olan değerler negatif, 18-22 IU/mL olan değerler kuşku ve 22 IU/mL üzerinde olan değerler pozitif kabul edildi.

Kullanılan *B. pertussis* IgG ELISA kitinin sensitivitesi % 100, spesifitesi % 84' dü.

### **3.3. İstatistiksel İnceleme**

Veriler SPSS for Windows 16.0 programı ile değerlendirildi. Veriler dağılımın normale uygunluğunu değerlendirmek için Kolmogorov -Smirnov testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım gözlenmediği için analizde parametrik olmayan testler kullanıldı. İki'den fazla grup karşılaştırmak için Kruskal-Wallis testi ve ikili karşılaştırmalar için

Mann Whitney U testi kullanıldı. Veriler sayısal (% , ortalama  $\pm$  standart sapma) olarak ifade edildi. İstatistiksel sonuçlarda p değeri  $< 0,05$  ise anlamlı kabul edildi. Antikor titrelerinin yüzde dağılımı her yaş grubu için  $<18$  IU/ml, 18,1-22 IU/ml, 22,1-50 IU/ml, 50,1-125 IU/ml ve  $>125$  IU/ml olarak gruplandı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmada 385 kan örneği incelendi. Çalışma grubuna giren çocukların ortalama yaşları  $9,60 \pm 5,28$  yıl (minimum: 1,5 ve maksimum: 18) ve median yaş 9,60 yıldır. Çalışmaya katılan çocukların 191'i (%49,6) kız, 194'ü (%50,4) erkekti. Cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Çalışma boğmacaya karşı immünite durumunu değerlendirmek için yaşlara göre 6 alt gruba ayrıldı:

1. Son boğmaca aşısı sonrası çocuklar (1,5-3 yaş, n=55)
2. Okul öncesi çocuklar (4-5 yaş, n=64)
3. İlköğretim 1. sınıf (6-8 yaş, n=63)
4. İlköğretim 5. sınıf (10-12 yaş, n=75)
5. İlköğretim 8. sınıf (13-15 yaş, n=61)
6. Lise son sınıf (16-18 yaş, n=67)

Yaş gruplarına, cinsiyetlere göre çocuk sayısı ve ortalama yaşlar tablo IX'da verilmiştir.

**Tablo IX: Yaş gruplarına, cinsiyetlere göre çocuk sayısı ve ortalama yaşlar**

Gruplar	N	Kız	Erkek	Ortalama Yaş (Yıl)
1.grup	55	27	28	$2,06 \pm 0,36$
2.grup	64	31	33	$4,65 \pm 0,71$
3.grup	63	29	34	$7,00 \pm 0,46$
4.grup	75	40	35	$10,93 \pm 0,43$
5.grup	61	34	27	$13,88 \pm 0,49$
6.grup	67	30	37	$17,57 \pm 0,35$
<b>Toplam</b>	<b>385</b>	<b>191</b>	<b>194</b>	<b><math>9,60 \pm 5,28</math></b>

Her olgu grubunun kendi içinde cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Tüm araştırma grubunun % 48,3'ünde antipertussis IgG titresi pozitif, %3,1'inde kuşkulu ve % 48,6'ında negatifti. 4-5 yaş grubunda antipertussis IgG pozitifliği en düşük (%28,1), 16-18 yaş grubunda en yüksekti (%64,2). İkinci en düşük antipertussis antikor pozitifliği 6-8 yaş grubunda (%30,2) saptandı. Yaş gruplarına göre antipertussis IgG antikor pozitiflik oranları (%) tablo X'de gösterilmiştir.

**Tablo X: Yaş gruplarına göre antipertussis IgG antikor pozitiflik oranları**

Yaş Grupları (yıl)	N	Pozitif Antikor Titreleleri (%)
1,5-3	55	52,7
4-5	64	28,1
6-8	63	30,2
10-12	75	57,3
13-15	61	55,7
16-18	67	64,2
<b>Toplam</b>	<b>385</b>	<b>48,3</b>

Pozitif: >22 IU/ml.

Çalışmaya katılan çocukların ortalama antikor titresi 39,17 IU/ml olarak hesaplandı. Antikor titrelerinin yaş gruplarına göre geometrik ortalaması tablo XI'de gösterilmiştir. Cinsiyete göre antikor düzeylerinin geometrik ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0,05$ ). Her bir yaş grubunda cinsiyete göre antikor titrelerinin geometrik ortalaması ayrı ayrı analiz edildiğinde de cinsiyetler arası fark bulunamadı ( $p>0,05$ ).

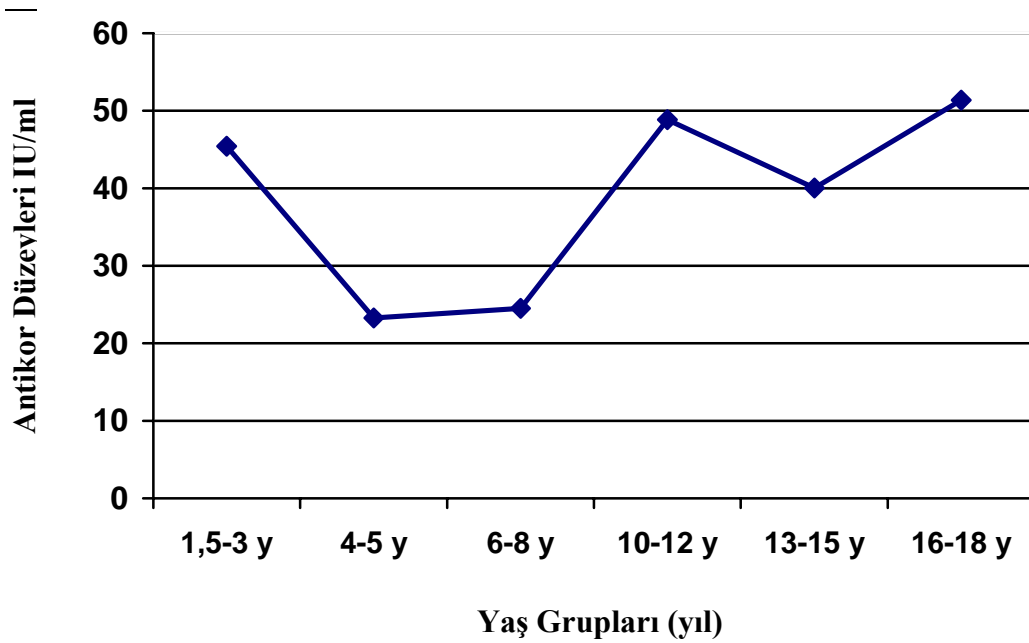
**Tablo XI: Antikor titrelerinin yaş gruplarına göre geometrik ortalaması**

Yaş grupları (yıl)	N	Boğmaca antikorlarının geometrik ortalamaları (IU/ml)
1,5-3	55	45,42
4-5	64	23,29
6-8	63	24,51
10-12	75	48,87
13-15	61	40,03
16-18	67	51,38
<b>Toplam</b>	<b>385</b>	<b>39,17</b>

Ortalama antipertussis antikor titresinin yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında istatistiksel olarak önemli farklılıklar vardı. Ülkemiz aşı takvimine göre

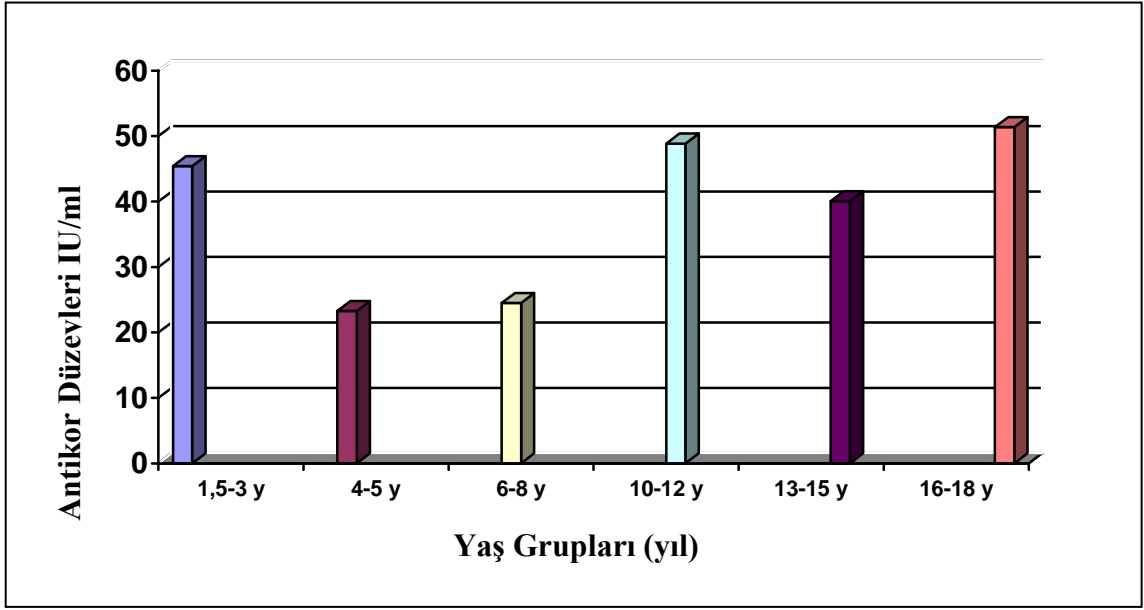


son boğmaca aşısı yapıldıktan sonraki 1,5-3 yaş grubunda ortalama antipertussis antikor titresi 45,42 IU/ml idi. Bir sonraki yaş grubu olan 4-5 yaşta ortalama antipertussis antikor titresi 23,29 IU/ml olup, en düşüktü. İkinci en düşük değer 6-8 yaş grubunda olup 24,51 IU/ml idi. 2. ve 3. grup 1, 4, 5 ve 6. grup ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). 10-12 yaş grubuyla birlikte ortalama antipertussis antikor titresinde belirgin bir artış olduğu gözlemlendi. Bir sonraki grupta (13-15 yaş) ortalama antikor titresinin hafif düştüğü görüldü, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). En son grupta (16-18 yaş) ortalama antikor titresinin tekrar arttığı gözlemlendi (Şekil 4).



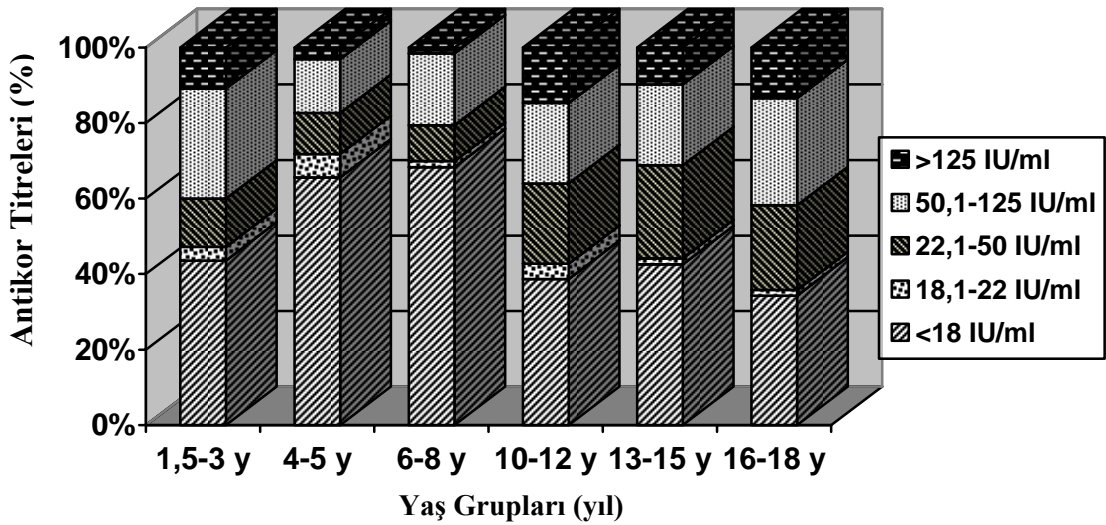
Şekil 4: Yaş gruplarına göre ortalama *B. pertussis* antikor titrelerinin değişim grafiği

Ortalama antipertussis antikor titresi 10-12 yaş grubunda 48,87 IU/ml, 13-15 yaş grubunda 40,08 IU/ml ve 16-18 yaş grubunda en yüksek değer olan 51,38 IU/ml saptandı (Şekil 5). 1, 4, 5 ve 6. grupların ortalama antipertussis antikor titreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).



Şekil 5: Yaş gruplarına göre ortalama antipertussis antikör titreleri

Tüm araştırma grubunun %9,1'inde 125 IU/ml'den daha yüksek pozitif titrelere vardı. Bunların % 91,4'ünü 4-5 ve 6-8 yaş grubu dışındaki gruplar oluşturuyordu. 6-8 yaş grubunun ancak %1,6'sında ve 4-5 yaş grubunun da ancak %3,1'inde 125 IU/ml'den daha yüksek pozitif titre saptandı. En fazla 125 IU/ml'nin üzerinde pozitif titre %14,7 ile 10-12 yaş grubunda saptandı. Yaş gruplarına göre antipertussis antikör titre aralıklarının görülme sıklığı (%) Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6: Yaş gruplarına göre antipertussis antikör titreleri

## 6. TARTIŞMA

Boğmaca, *B. pertussis*'in neden olduğu yüksek oranda bulaşıcı bir enfeksiyon hastalığıdır. Tüm yaş gruplarını etkileyebilir. Aşılama tamamlanmamış bebek ve çocuklarda daha ağır seyreder, ölüme neden olabilir (16, 67). Birçok ülkede aşılama oranları %80'lerin üzerinde olmasına karşın, dünya genelinde boğmaca 3-4 yılda bir salgınlar yapmaya devam etmekte, yılda 50 milyon enfeksiyona, 300.000 ölüme ve bebeklerde %4 mortaliteye neden olmaktadır (17). Hastaneye yatma gereksinimi 0-6 aylık çocuklarda %70, 6-11 aylık çocuklarda %45, 5 yaşın üstündeki çocuklarda ise %10'dan azdır. A.B.D'de boğmaca nedeniyle hastaneye yatan 6 aydan küçük hastaların %20'sinde pnömöni, %2.6 'sında konvülziyon, %0.8'inde ansefalit bulunmuş ve %1'i ölmüştür (24). DSÖ, boğmaca enfeksiyonundan 2002 yılında 294.000, 2004 yılında ise 236.844 ölüm bildirmiştir (16).

Boğmaca aşılması, dünya genelinde 1950'li yıllardan beri yapılmaktadır. Genişletilmiş bağışıklama programının 1974 yılında başlatılması ile tüm dünyada aşılama oranları yükselmiş ve 1990'lı yıllardan itibaren boğmaca insidansında önemli bir azalma olmuştur. Ancak, son yıllarda boğmaca vakalarında yeniden belirgin bir artış gözlenmiştir. Bu duruma özellikle adolesan ve erişkinlerde görülen boğmaca artışının neden olduğu bilinmektedir (17). 1970'li yıllarda boğmaca vakalarının sadece %15'i 10 yaş ve üzerinde iken, 1990'lı yıllarda %26.9'u ve 2000'li yıllarda %40'ı 10 yaş ve üzerindeki kişilerdir. En büyük artış 10-19 yaş grubundadır (64). Avustralya'da 2002 yılında yapılan bir çalışmada, 1997 ve 2001 yılında bildirilen boğmaca vakalarının yaşlara göre dağılımı incelendiğinde, 1997'deki hastaların çoğunluğunu 5-10 yaş arasındaki çocuklar oluşturuyorken, 2001 yılında hastalığın 11-14 yaş arasında arttığı görülmüştür (68). A.B.D'de 2005 yılında bildirilen boğmaca vakalarının %29'u 10-19 yaş grubu ergenler, %20.4'ü 20-29 yaş grubu erişkinlerdir (16). Kanada'da 1986 yılında bildiri yapılan boğmaca vakalarının %11'inin 10-14 yaş arasında, 1998 yılında bildiri yapılan boğmaca vakalarının ise %19'unun 10-14 yaş arasında olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara göre son yıllarda Kanada'da adolesanlarda boğmaca insidansının arttığı bildirilmiştir (25). Konda ve arkadaşlarının 1994'de Japonya'da 0-77 yaş arasında 1108 serum örneğiyle yaptığı çalışmada en yüksek antipertussis antikor titreleri 9-19 yaşları arasında ölçülmüştür (69). Yine Japonya'da Okada ve arkadaşlarının 2004'de 0-80 yaş arasında 320 serum örneğiyle yaptığı çalışmada en

yüksek antipertussis antikor titreleri 11-15 yaş grubunda saptanmıştır (70). A.B.D’de 1995-1996 yıllarında Strebel ve arkadaşları, 1996’da Cattaneo ve arkadaşları ve 2004’te Cherry ve arkadaşları antipertussis antikor düzeyi ortalamasını en yüksek olarak ergenlik çağında saptamışlardır (4, 71, 72). Belçika’da ise Van Der Wielen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en yüksek antipertussis antikor titresi 11-15 yaş grubunda ölçülmüştür (73). İki haftadan uzun süren öksürük yakınması ile başvuran ergen ve erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda boğmaca enfeksiyonu %13-20 gibi yüksek oranda saptanmıştır (16). Fransa’da 1999 yılında bir haftadan uzun süren öksürüklü hastalık öyküsü olan ergenlerin %32’sinde boğmaca enfeksiyonu saptanmıştır (64, 74). Ülkemizde 2005 eylül ile 2006 ekim tarihleri arasında, Ankara’da yapılan, iki haftadan uzun süren öksürüklü hastalık öyküsü olan, 0-16 yaş arasındaki 148 vakalık çalışmada hastaların %16,9’unda boğmaca saptanmıştır. Yine bu çalışmada boğmaca saptanan hastaların %16’sı 11-16 yaş arasındadır (8). Ankara’da 6-14 yaşları arasındaki çocuklarda, kasım 2004’de yapılan çalışmada, iki haftadan uzun süren öksürüklü hastalığı olan 307 vakanın 51’inde (%16,6) boğmaca saptanmıştır (7). Edirne’de 2000 yılında 12-17 yaşları arası 359 adölesan kızda yapılan çalışmada antipertussis antikor titresi %95,3 oranında pozitif saptanmıştır (11). Ülkemizde üç ilde (Antalya, Diyarbakır ve Samsun), 2000-2001 yıllarında, sıfırcı yaştan altmış yaş ve üzerine kadar tüm yaşları kapsayan, 2085 kişilik çalışmada, %15.3 boğmaca ile temas ve %12.5 akut boğmaca enfeksiyonu saptanmıştır (10). Ayrıca Dilli ve arkadaşları 2007’de 1986-2005 tarihleri arasındaki Sağlık Bakanlığı ulusal veri tabanı kayıtlarını incelemişler ve son on yılda adölesan ve erişkinlerde boğmaca vakalarının arttığını bildirmişlerdir. Bu çalışmanın verilerine göre daha önceki yıllarda boğmaca vakalarının %6.5’i adölesan ve erişkinlerde görülürken, 2005 yılında bu oran %16.9’a yükselmektedir (9). Adölesanlarda enfeksiyonun ana kaynağı olarak okul arkadaşları ve ev halkı gösterilmiştir (75). Bu sonuçlara göre özellikle adölesan ve erişkinlerde boğmaca sıklığının arttığı görülmektedir. Ancak, boğmaca olan adölesan ve erişkinlerde nadiren karakteristik öksürük olması, tanı ve laboratuvar zorlukları, kronik öksürüğü olan hastalarda boğmacanın ön tanıda akla gelmemesi, atipik veya asemptomatik bireyler ve bildirim yetersizliği nedeni ile gerçek insidansın saptanması güçtür (16). Gerçekten de yurt dışında ve ülkemizde yapılan çalışmalar boğmaca insidansının bildirilenden yüksek olduğunu göstermektedir.

Ergen ve erişkinlerde boğmaca vakalarının artmasının nedenleri araştırılmış ve bazı sebepler üzerine durulmuştur. Boğmaca aşısının yüksek düzeyde koruyucu etkinliğinin 3-4 yıl sürdüğü ve aşının sağladığı bağışıklığın hızla azaldığı (aşının etkinliğinin son aşlamadan 3 ay sonra %50'ye, 4-5 yıl sonra %11'e düştüğü) bildirilmiştir. Ayrıca aşı kalitesindeki değişiklikler, aşı uygulamasındaki hatalar, aşının uygun saklanma ve transver koşullarında uygulanmaması, aşı kapsamındaki değişiklikler (bakteride oluşan genetik varyasyon farklılıkları) ve *B. pertussis*'in aşının sağladığı bağışıklığa adaptasyonu da etkili faktörler arasındadır (64, 75).

Adölesan ve erişkinler, kendileri enfekte olduğu gibi aşılama yapılmamış ya da henüz tamamlanmamış bebekler için enfeksiyon kaynağı oluşturur (1). Aşının etkinliğinin zaman içinde azalması, hatta yok olması nedeniyle adölesan ve erişkinler üzerine yapılan aşılama çalışmalarına ağırlık verilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda bağışıklığın devamı için ilave pekiştirme dozunun gerektiği, çünkü pekiştirme aşı ile sağlanan bağışıklığın hastalığa yakalanmayı azalttığı, hastalığın daha fazla yayılmasını önleyen tek etkili yaklaşım olduğu ve bakterinin adölesan ve erişkinlere yerleşmesi sebebiyle yayılmayı önlemek gerektiği bildirilmiştir (76, 77). Bu nedenle bazı gelişmiş ülkeler ulusal aşı takvimlerine 4-6 yaşa ve 2006 yılında erişkinlere yapılan Tdap'nin ruhsat almasıyla birlikte adölesanlara pekiştirme boğmaca aşı dozu koymuşlardır (78). Erişkin tip aselüler boğmaca-difteri-tetanoz aşısı, bebekler için kullanılan aselüler boğmaca aşısının 1/3 ya da 1/4'ü oranında pertussis toksin içerir. DSÖ boğmaca kontrolü için erişkin tip aselüler aşımında aynı derecede etkin olduğunu belirtmektedir (79). Bu pekiştirme dozlarının gerekliliği halen bazı ülkelerde tartışılmaktadır. Bizim ülkemizde de ek pekiştirme boğmaca aşısı yapılmamakta ve bu konu tartışılmaktadır.

Türkiye'de boğmaca aşısı 1937 yılında difteri, 1968 yılında ise difteri ve tetanoz aşılı ile karma olarak uygulanmaya başlamıştır. Genişletilmiş bağışıklama programının uygulanmaya başladığından bu yana aşının primer aşılama ve birinci rapel dozu ile ilgili bir değişiklik 2008 yılına kadar yapılmamıştır. Bununla ilgili en önemli gelişme 2008 yılında uygulamaya başlayan aselüler boğmaca aşısı olmuştur. Bunun yanı sıra primer aşı şeması da 2, 3, 4. aylardan 2, 4, 6. aylara değiştirilmiş ve en son 18-24. ayda bir pekiştirme dozu yapılmaktadır. Ulusal programa 2006 yılında eklenen Hib aşısı ve yine 2008 yılında başlanan IPV aşılması da göz önünde bulundurularak aşı DaBT-IPV-Hib kombine aşısı olarak sağlanmış ve uygulanmaktadır. Türkiye'de ikinci

rapel dozun okul döneminde (ilköğretim 1 ve 8) Td şeklinde yapılması nedeniyle çocuklar ancak 4 doz boğmaca aşısı olmaktadır (62). Birçok gelişmiş ülkede uygulanan 4-6 yaş ve adölesan yaşa uygulanan rapel aşılama, ülkemiz ulusal aşı takvimine henüz girmemiştir. Oysa son yıllarda yapılan çalışmalar, dünyanın diğer ülkelerinde olduğu gibi, ülkemizde de ergen ve erişkinlerde boğmaca enfeksiyonunda artış olduğunu göstermektedir (7, 8, 9, 10, 11).

Boğmaca aşısına karşı immunité yurtdışında ve ülkemizde başka çalışmacılar tarafından da araştırılmıştır. Salmaso ve arkadaşlarının İtalya'da yaptığı çalışmada temel aşılama sonrası bağışıklığın 3-6 yıl kadar sürdüğü belirtilmektedir (80). Mossong ve arkadaşları Lüksemburg'da 2000-2001 yıllarında yaptığı çalışmada son boğmaca aşısından sonra ortalama antipertussis antikor düzeyinin 4-8 yıl içinde çok azaldığını ve bu sonucun bağışıklığın azalması anlamına geldiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmalar sonucunda 2002'de Lüksemburg ulusal aşı takvimine 6 yaşında uygulanan ek doz boğmaca aşısı konulmuştur (81). Avustralya'da yapılan çalışmalar sonucunda boğmaca aşısı ile kazanılan immunitenin son dozdan 5-9 yıl sonra çok azaldığı görülmüş ve 1994'te ulusal aşı takvimine 4-5 yaş grubuna bir pekiştirme boğmaca aşısı daha eklenmiştir. Ayrıca ek pekiştirme boğmaca aşısından sonra klinikte tanı konan boğmaca hastalığı oranlarında daha önceki yıllara göre belirgin azalma olduğu saptanmıştır (68).

Özkan ve arkadaşlarının Ankara'da 2006 yılında 6-14 yaş arasında yaptığı 317 kişilik çalışmada antipertussis antikor titresini en düşük 11 yaş grubunda, en yüksek 12-14 yaş grubunda saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda Türkiye'de aşı takviminin güçlendirilmesi ve önceliğinin de adölesanlara verilmesi gerektiği bildirilmiştir. (75). Çevik ve arkadaşlarının yine Ankara'da 2007 yılında 4-24 yaş arasında yaptığı 517 kişilik çalışmada antipertussis IgG titresini en düşük 4-6 yaş grubunda, en yüksek 13-18 yaş grubunda saptanmıştır. Bu çalışmada aşı sonrasında gelişen antikorların son dozun yapıldığı 18. aydan sonra hızla düştüğü ve 4-6 yaşındaki çocukların boğmacaya karşı duyarlı duruma geldiği bildirilmiş ve okula girişin ilk yılında yapılan dT aşısının, aselüler boğmaca aşısı da içerecek şekilde karma biçimde yapılması, ergenlerle genç erişkinleri korumak için ilköğretim son sınıfta bir pekiştirme dozu daha yapılması önerilmiştir (82). Kurugöl ve arkadaşlarının İzmir'de 2009 yılında tüm yaş gruplarında (sıfırından altmış yaş üstüne kadar) yaptığı 810 kişilik çalışmada en düşük

boğmaca antikor seropozitivitesinin 3-4 ve 5-6 yaş grubunda olduğu bildirildi. Ayrıca bu çalışmada çocukluk yaş grubunda en yüksek seropozitiflik oranları 10-14 yaş grubunda saptandı. Erişkin yaş gruplarında da bu yüksek seropozitiflik oranının devam ettiği görüldü. Son boğmaca aşısından sonra en az 10 yıl geçmesine rağmen saptanan bu yüksek seropozitiflik, geçirilmiş boğmaca enfeksiyonlarına bağlandı. Bu çalışma sonucunda İzmir’de 10-14 yaş grubundan itibaren ergen ve erişkinlerde boğmaca enfeksiyonunda artış olduğu, ergen ve erişkinleri dolayısıyla bebekleri boğmaca enfeksiyonu riskinden korumak için, rutin aşılama programına erişkin tip aselüler boğmaca aşısı pekiştirme dozlarının eklenmesinin gerektiği bildirildi (83). Aksakal ve arkadaşlarının Ankara’da 6-14 yaşları arasında yaptığı çalışmada en düşük antipertussis antikor titresi 6-8 yaşları arasında saptandı. Ayrıca bu çalışmada 9 yaşından itibaren antikor düzeylerinin arttığı da görüldü (7). Esen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da antipertussis antikor titresinin 8 yaşından itibaren arttığı ve bu yüksek düzeyin erişkin yaş gruplarında da devam ettiği görüldü (10).

Bizim çalışmamızda 4-5 yaş ve 6-8 yaş gruplarında boğmaca antikorlarının seroprevalansı çok düşük bulunmuştur. Yine çalışmamızda 10 yaşından itibaren antipertussis antikor titresinin anlamlı bir şekilde yükseldiği görülmüştür. Bu bulgular son doz boğmaca aşısından sonra aşı sonrası gelişen antikor düzeyinin 4-6 yıl içinde düştüğünü ve bu çocukların boğmacaya karşı duyarlı hale geldiğini göstermektedir. Çocukların yaşının ilerlemesiyle birlikte enfeksiyonların kolay yayıldığı kalabalık ortamlara girme (okul, lokanta, sinema vs) sıklığı da artmaktadır. Ülkemiz aşı takvimine göre okul yıllarında yapılan boğmaca aşısı olmadığına göre bu yaşlarda görülen antikor yüksekliği geçirilen doğal enfeksiyona bağlı olup, kalabalık ortamlarda bu enfeksiyon çocuktan çocuğa yayılmaktadır. Bu sonuçlar bugüne kadar yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Özetle, bebeklikte uygulanan dört doz boğmaca aşılması uzun süreli koruyuculuk için yeterli olmamakta, antikor düzeyleri 4-6 yıl içinde düşmekte ve bu çocuklar boğmacaya karşı duyarlı hale gelmektedir. Boğmaca enfeksiyonu riskini azaltmak, ergen ve erişkinleri dolayısıyla da bebekleri boğmacadan korumak için, okul öncesi çocuklar veya ilköğretim 1. sınıfa ve ergenlere pekiştirme dozlarının uygulanması gereği vardır. Okul öncesi yaşlarda pekiştirme dozlarının uygulanmasının güçlüğü dikkate alındığında okula girişin ilk yılında yapılan dT aşısını, aselüler

boğmaca aşısı da içeren karma Tdab biçiminde yapmak, ergen ve genç erişkinleri korumak açısından da ilköğretim son sınıfta bir pekiştirme dozu daha yapmak uygun olacaktır. Ancak son kararı vermeden önce değişik bölgelerde benzer çalışmaların ve gider – yarar analizlerinin yapılması gereklidir.



## 6. SONUÇLAR

- 1- Çalışmaya katılan 385 çocuğun 191'i (%49,6) kız, 194'ü (%50,4) erkekti ve cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
- 2- Çalışma grubuna giren çocukların ortalama yaşları  $9,60 \pm 5,28$  yıl (minimum: 1,5 ve maksimum: 18) ve median yaş 9,60 yıldır.
- 3- Tüm araştırma grubunun % 48,3'ünde antipertussis IgG pozitif, %3,1'inde kuşkulu ve % 48,6'ında negatifti.
- 4- Okul öncesi grubun %28,1'inde (en düşük), 16-18 yaş grubunun %64,2'sinde (en yüksek) antipertussis IgG pozitifliği.
- 5- Çalışmaya katılan çocukların ortalama antikor titresi 39,17 IU/ml olarak hesaplandı.
- 6- Cinsiyete göre antikor düzeylerinin geometrik ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p > 0,05$ ).
- 7- Ülkemiz aşı takvimine göre son boğmaca aşısı yapıldıktan sonraki 1,5-3 yaş grubunda ortalama antipertussis antikor titresi 45,42 IU/ml idi.
- 8- Okul öncesi grupta (4-5 yaş) ortalama antipertussis antikor titresi 23,29 IU/ml olup, en düşüktü ve ikinci en düşük değer 6-8 yaş grubunda (24,51 IU/ml) saptandı.
- 9- Ortalama antipertussis antikor titresi 10-12 yaş grubunda 48,87 IU/ml, 13-15 yaş grubunda 40,08 IU/ml ve 16-18 yaş grubunda en yüksek değer olan 51,38 IU/ml idi.
- 10- 4-5 ve 6-8 yaş grubu ile 1,5-3, 10-12, 13-15 ve 16-18 yaş grupları karşılaştırıldığında ortalama antipertussis antikor titreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ).
- 11- 1,5-3, 10-12, 13-15 ve 16-18 yaş gruplarının ortalama antipertussis antikor titreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ).
- 12- Tüm araştırma grubunun %9,1'inde 125 IU/ml'den daha yüksek pozitif titreler vardı. Bunların % 91,4'ünü 4-5 ve 6-8 yaş grubu dışındaki gruplar oluşturuyordu.
- 13- En fazla 125 IU/ml'nin üzerinde pozitif titre %14,7 ile 10-12 yaş grubunda saptandı.
- 14- 4-5 ve 6-8 yaş grubunda boğmaca antikorlarının seroprevalansı çok düşük bulundu. Bu sonuç bize son doz boğmaca aşısından sonra aşı sonrası gelişen antikor düzeylerinin 4-6 yıl içinde düştüğünü ve boğmacaya karşı duyarlı hale geldiğini göstermektedir.
- 15- Okul yaşının ilerlemesiyle birlikte doğal enfeksiyon prevalansının en yüksek olduğu 10-18 yaşlarda antikor titresi doruk düzeye çıkmaktadır.

Sonuç olarak, bebeklikte uygulanan dört doz boğmaca aşılması uzun süreli koruyuculuk için yeterli olmamaktadır. Boğmaca enfeksiyon riskini azaltmak, ergen ve erişkinleri dolayısıyla bebekleri boğmacadan korumak için, okul öncesi çocuklar veya ilköğretim 1. sınıfa ve ergenlere pekiştirme dozlarının uygulanması gereği vardır. Okul öncesi yaşlarda pekiştirme doz aşuların uygulanmasının güçlüğü dikkate alındığında okula girişin ilk yılında yapılan dT aşısını, aselüler boğmaca aşısı da içeren karma biçiminde yapmak ve ergen ve genç erişkinleri korumak açısından ilköğretim son sınıfta bir pekiştirme dozu daha yapmak uygun olacak gibi görünmektedir. Ancak son kararı vermeden önce değişik bölgelerde benzer çalışmaların ve gider – yarar analizlerinin yapılması gereklidir.

## 7. KAYNAKLAR

- 1- Long SS. Pertussis. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, ed. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Saunders: Philadelphia; 2007: 1178-82.
- 2- Kenneth Todar University of Wisconsin-Madison Department of Bacteriology. Pertussis (Whooping Cough). The Microbiol World. 2005:1-5.
- 3- Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: Evidence from a 10 year community study. Br Med J (Clin Res Ed). 1988;296(6622):612-4.
- 4- Strebel P, Nordin J, Edwards K, et al. Population based incidence of pertussis among adolescents and adults, Minnesota, 1995-1996. J Infect Dis. 2001;183(9):1353-9.
- 5- American Academy of Pediatrics. Pertussis (Whooping cough). In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, ed. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006: 498-520.
- 6- American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Prevention of pertussis among adolescent: recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine. Pediatrics. 2006; 117: 965-78.
- 7- Aksakal F, Coplu N, Ceyhan M, et al. High incidence of pertussis among schoolchildren with prolonged cough in Turkey. Tohoku J Exp Med. 2007; 211: 353-8.
- 8- Yıldırım I, Ceyhan M, Kalaycı O, et al. Frequency of pertussis in children with prolonged cough. Scand J Infect Dis. 2008; 40: 314-9.
- 9- Dilli D, Bostancı I, Dallar Y, et al. Recent findings on pertussis epidemiology in Turkey. Eur J Clin Infect Dis. 2008; 27: 335-41.
- 10- Esen B, Coplu N, Kurtoglu D, et al. Prevalence of high antibody titers of pertussis in Turkey: reflection of circulating microorganism and a threat to infants. Journal of Clinical Laboratory Analysis 2007; 21: 154-61.
- 11- Vatansever Ü, Çöplü N, Öner N, et al. Seroprevalance of *Bordetella pertussis* antibodies among healthy adolescent girls in Edirne. Swiss Med Wkly. 2005; 135: 531-6.
- 12- Somer A. Boğmaca. Editörler: Işık Y, Salman N, Somer A. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları. 1. Baskı. İstanbul; 2007: 259-63.
- 13- Coşkun Ş. Bakteriyel enfeksiyonlar. Bölüm 9-B. Olgu Sunumları ile Çocuk Hastalıkları. 2005: 299-301.

- 14- Turan M. Boğmaca benzeri öksürüğü olan süt çocuklarında *Bordetella pertussis* ve *Mycoplasma* enfeksiyonlarının araştırılması. Uzmanlık tezi. 2004; sayfa: 5-19.
- 15- Cherry DJ, Brunell PA, Golden GS, et al. Report of the task force on pertussis and pertussis immunization. Pediatrics. 1988; 81: 933-84.
- 16- Kurugöl Z. Türkiye’de boğmaca epidemiyolojisi: Pekiştirme aşı dozları gerekli mi? Çocuk Enf Derg. 2009; 3: 14-8.
- 17- Long SS, Edwards KM. *Bordetella pertussis* (pertussis) and other species. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, ed. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Churchill Livingstone: New York; 2003: 880-8.
- 18- Somer A. Boğmaca. Editörler: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. 3. Baskı. Nobel Tıp Kitapevi: İstanbul; 2002: 506-8
- 19- Çevik M. 04-24 yaş gruplarında çocuk ve genç erişkinlerde boğmaca antikorları seroepidemiyolojisi. Uzmanlık tezi. 2007; sayfa:3-28.
- 20- Nelson JD. The changing epidemiology of pertussis in young infants: the role of adults as reservoirs of infection. Am J Dis Child 1978; 132:371-3.
- 21- Long SS, Welkon CJ, Clark JL. Widespread silent transmission of pertussis in families: Antibody correlates of infection and symptomatology. J Infect Dis 1990; 161:473-9.
- 22- Edwards K, Freeman MD. Adölesan ve erişkin boğmacası: hastalığın yükü ve önlenmesi. Current Opinion in Pediatrics Türkçe Baskı. 2006; 1(2): 59-62.
- 23- Plans P, Jansa JM, Doshi N, et al. Prevalence of Pertussis Antibodies in Umbilical Cord Blood Samples in Catalonia, Spain. The Pediatric Infectious Disease Journal. November 2008; 27(11): 1023-1025.
- 24- Guris D, Strebel PM, Bardenheier B, et al. Changing epidemiology of pertussis in the United States: increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996. Clin Inf Dis. 1999; 28: 1230-7.
- 25- Cherry DJ. The epidemiology of pertussis: a comparison of the epidemiology of the disease pertussis with the epidemiology of *Bordetella pertussis* infection. Pediatrics 2005; 115: 1422-7.
- 26- Davis SF, Strebel PM, Cochi SL, et al. Pertussis surveillance United States 1989-1991. MMWR. 1992; 41: 11-9.
- 27- Dolby JM. Bordetella. Microbiology. 1982; 20: 378-87

- 28- Moffet HL. *Bordetella pertussis*. Clinical Microbiology. 2nd ed. Lippincott Williams and Wilkins: Toronto; 1980: 78-81.
- 29- Akman M, Gülmezoğlu G. Boğmaca. Tıbbi Mikrobiyoloji. 2. ed. Hacettepe Üniversitesi yayınları: Ankara; 1980: 374-76.
- 30- Ketchum PA. Pertussis. Stady guide to accompany 'Microbiology-İntroduction For Health Professionals'. Second ed. John Wiley: New york; 1984: 361-3
- 31- Egemen A, Akşit S. Bağışıklamanın İmmünolojik Temelleri. T.C. Sağlık Bakanlığı. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü ve Sağlık Projesi Genel Kordinatörlüğü. Bizim Büro Basımevi: Ankara; 1998: 71-99.
- 32- Tarhan G, Özcengiz E. Değişik *Bordetella pertussis* şuşlarının bağışıklama gücü ve patojeniteleri. Mikrobiyoloji Bülteni. 1995; 29: 219-26.
- 33- Helvacı S, Gedikoğlu S. Bordetella, Francisella ve Pasteurella Türleri. Editörler: Serter D, Ertem E, Gökengir D. Başlıca Bakteriyel, Paraziter ve Mikotik Enfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitapevi: İstanbul; 2000: 300-2.
- 34- Tünger Ö, Tünger A. Üst solunum yolları enfeksiyonları. Bölüm 1. Enfeksiyon Hastalıkları Elkitabı. Hekimler Yayın Birliği Yayınevi; 2007: 9-11.
- 35- Cengiz TA. *Bordetella pertussis*. Editörler: Mutlu G, İmir T, Cengiz AT. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi Ltd Şti: Ankara; 1999 :589-93.
- 36- Wirsing von König CH, Forsyth KD, Tan T, et al. Prevention of pertussis: recommendations derived from the second global pertussis initiative roundtable meeting. Vaccine. 2007; 25: 2634-42.
- 37- Babu MM, Bhargavi J, Singh Saund R, et al. Virulance factors in *Bordetella pertussis*. Current Science. June 2001; 80(12): 1512-22.
- 38- Cherry DJ, Heininger U. Pertussis and other bordetella infections. In: Feigin RD, Cherry DJ, Kaplan SL, ed. Textbook of Pediatrics Infectious Diseases. 6th ed. Saunders: Philadelphia; 2009: 1683-98.
- 39- Leinenger E, Kenimer SG. Surface proteins of *Bordetella pertussis* role in adherence. Proceedings of the Sixth İnternational Symposium on Pertussis. 1990.
- 40- Tuomanem E, Weiss A, Rich R, et al. Filamentous hemagglutinin and pertussis toxin promate adherence of *Bordetella pertussis* to cilia. Dev Biol Stand. 1985; 61: 197-204.
- 41- Onul B. Boğmaca öksürüğü. İnfeksiyon Hastalıkları. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi yayınları: 1980; 391: 704-14.

- 42- Akçakaya N, Boğmaca. İstanbul Üniversitesi Pediatri Ders Notları. Editörler: Ulukutlu L, Aydın A. 1991: 422-6.
- 43- Doğru Ü, İmamoğlu A, Öcal G. Enfeksiyon Hastalıkları-Bölüm 11. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. Editör: Demirağ B. Türkiye Klinikleri Yayınları: Ankara; 1985: 423-5.
- 44- Kerr JR, Matthew RC. *Bordetella pertussis* infection: Pathogenesis, diagnosis, manegement and the role of protective immunity. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2001; 19: 77-88.
- 45- Lau AS, Uba A, Lehman D. Infectious Diseases, In: Rudolph AM, Kamei RK, Overby KJ. Rudolph's Fundamentals of Pediatrics. 21st ed. McGraw Hill; 2002: 867-1165.
- 46- Mink CM, Cherry JD, Christenson P, et al. A search for *Bordetella pertussis* infection in university students. Clin Inf Dis 1992; 14: 464-71.
- 47- Nennig ME, Shinefield HR, Edwards KM, et al. Prevalence and incidence of adult pertussis in an urban population. JAMA 1996; 275:1672-4.
- 48- Cherry DJ, Grimprel E, Guiso N, et al. Defining pertussis epidemiology. Pediatr Infect Dis J. 2005; 24: 25-35.
- 49- Long SS, Edwards KM. *Bordetella pertussis* and other species. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, ed. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 2nd ed. Churchill Livingstone: Philadelphia; 2003: 880-8.
- 50- Wharton M, Gersman A, Hotez PJ, Katz S (eds). Krugman's Infectious Diseases of Children. 11th ed. St. Lois: Mosby Comp; 1998:57-67.
- 51- Manclark CR, Meade BD, Brustyn DG. Serological response to *Bordetella pertussis*. Manuel of Clinical Laboratory Immunology. 3rd ed. Washington DC; 1986: 388-94.
- 52- Muller FM, Hoppe JE, Wirsing Von König CH. Laboratory diagnosis of pertussis: state of the art in 1997. Journal of clinical microbiology. 1997: 2435-43.
- 53- Edelman K, Nikkari S, Ruuskanen O, et al. Detection of *Bordetella pertussis* by polymerase chain reaction and culture in the nasopharynx of erythromycin treated infants with pertussis. Ped Inf Dis J. 1996; 15: 54-7.
- 54- Ritta H. The effect of early erythromycin treatment on the infectiousness of whooping cough patients. Acta Pediatr Scand. 1982: 10-2.

- 55- Chambers HF. Infectious diseases: Bacterial and chlamydial. In: Tierney LM, Papadakis MA, McPhee JS, ed. Current Medical Diagnosis and Treatment. 37th ed. Appleton and Lange: Stanford; 1998: 1267-80.
- 56- Cherry DJ. Epidemiological, clinical, and laboratory aspects of pertussis in adults. Clin Infect Dis. 1999;28(Suppl 2):112-7.
- 57- De Serres G, Shadmani R, Duval B, et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. J Infect Dis 2000; 182:174-179.
- 58- Halperin SA, Marrie TJ. Pertussis encephalopathy in an adult: case report and review. Rev Infect Dis 1991; 13:1043-7.
- 59- Sato Y, Sato H, Development of acellular pertussis vaccines. Biologicals. 1999; 27: 61-9.
- 60- Yılmaz G. Boğmaca aşısı. Türkiye Klinikleri Pediatri Özel Dergisi. Eylül 2004; 9 (2): 970-5.
- 61- Akşit S. Çocukluk çağında aşı takvimi. Türk Pediatri Arşivi. Özel sayı, 2007; 42: 26- 35.
- 62- Özmert EN. Dünya’da ve Türkiye’de aşılama takvimindeki gelişmeler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2008; 51: 168-75.
- 63- Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, et al. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. Pediatr Infect Dis J. 2005; 24: 858-61.
- 64- Tan T, Trindade E, Skowronski D. Epidemiology of pertussis. Pediatr Infect Dis. 2005; 24: 10-8.
- 65- Tezer H. Difteri-Boğmaca-Tetanoz aşılıarı. Katkı pediatri dergisi. AşılarI-II. Eylül-Aralık 2006; 28:573-89.
- 66- Aksaray N. Difteri, Boğmaca ve Tetanoz aşılıarı. Çocuk Enf Derg 2008; 2 (Özel Sayı 1): 104-8
- 67- Versteegh FGA, Schellekens JFP, Fleer A, et al. Pertussis: a concise historical review including diagnosis, incidence, clinical manifestations and the role of treatment and vaccination in management. Rev Med Microbiol 2005; 16: 79-89.
- 68- Torvaldsen S, McIntyre PB. Effect of the preschool pertussis booster on national notifications of disease in Australia. Pediatr Infect Dis J. 2003; 22(11): 956-9.

- 69- Konda T, Kamachi K, Iwaki M, et al. Distribution of pertussis antibodies among different ages groups in Japan. *Vaccine*. 2002; 20 (13-14): 1711-7.
- 70- Okada K, Ueda K, Morokuma K, et al. Seroepidemiologic study on pertussis, diphtheria, and tetanus in the Fukuoka area of southern Japan: seroprevalence among persons 0-80 years old and vaccination program. *Jpn J Infect Dis*. 2004; 57 (2): 67-71.
- 71- Cattaneo LA, Reed GW, Hasse DH, et al. The seroepidemiology of *Bordatella pertussis* infections: a study of persons ages 1-65 years. *J Infect Dis* 1996; 173 (5): 1256-9.
- 72- Cherry DJ, Chang SJ, Klein D, et al. Prevalence of antibody to *Bordatella pertussis* antigens in serum specimens obtained from 1793 adolescent and adults. *Clin Infect Dis*. 2004; 39 (11): 1715-8.
- 73- Van der Wielen M, Van Damme P, Van Herck K, Schlegel-Haueter S, et al. Seroprevalence of *Bordatella Pertussis* antibodies in Flanders (Belgium). *Vaccine*, 2003; 21(19-20): 2412-7.
- 74- Gilberg S, Njamkepo E, Parent du Chatelet I, et al. Evidence of *Bordetella pertussis* infection in adults presenting with persistent cough in a French area with very high whole-cell vaccine coveraga. *J Infect Dis*. 2002; 186: 415-8.
- 75- Ozkan S, Aksakal FN, Tuzun H, et al. *Bordetella pertussis* seroprevalence among vaccinated school children in Ankara, Turkey. *Infection* 2007; 35: 387-9.
- 76- Rota MC, Ausiello CM, D Amelio R, et al. Prevalence of markers of exposure to *Bordetella pertussis* among Italian young adults. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 297–302.
- 77- Minh MNT, Edelman K, He Q, et al. Antibody and cell-mediated immune responses to booster immunization with a new acellular pertussis vaccine in school children. *Vaccine* 1998; 16: 1604–1610.
- 78- WHO. Vaccine-preventable diseases: monitoring system global summary (2007). [www-nt.who.int/vaccines/globalsummary/immunization/CountryProfileSelect.cfm](http://www-nt.who.int/vaccines/globalsummary/immunization/CountryProfileSelect.cfm).
- 79- WHO. Pertussis vaccines. WHO position paper. *Weekly Epidemiol Rec*. 2005; 80: 29-40.
- 80- Salmaso S, Mastrantonio P, Tozzi AE, 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(5): 1-7.



- 81- Mossong J, Putz L, Shkedy Z, et al. Seroepidemiology of diphtheria and pertussis in Luxemburg in 2000. *Epidemiol Infect* 2006; 134 (3): 573-8.
- 82- Cevik M, Beyazova U, Aral A, et al. Seroprevalance of IgG antibodies against *Bordetella pertussis* in healthy individuals aged 4-24 years in Turkey. *Clinical Microbiology and infection*. 2008; 14: 388-90.
- 83- Kurugöl Z, Türkoğlu E, Koturoğlu G, et al. İzmir’de Boğmaca Seroprevalansı. *Çocuk Enf Derg*. 2009; 3 (Özel Sayı 1): 122.

