

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÖKSÜRÜKLÜ HASTALIK NEDENİYLE HASTANEYE BAŞVURAN ERİŞKİN
HASTALARDA BOĞMACA PREVALANSININ SAPTANMASI

Dr. Ahmet İLBAY

UZMANLIK TEZİ

Olarak hazırlanmıştır

ANKARA

2017

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÖKSÜRÜKLÜ HASTALIK NEDENİYLE HASTANEYE BAŞVURAN ERİŞKİN
HASTALARDA BOĞMACA PREVALANSININ SAPTANMASI**

Dr. Ahmet İLBAY

UZMANLIK TEZİ

Olarak hazırlanmıştır

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mine DURUSU TANRIÖVER**

ANKARA

2017

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca her zaman yardımları ve desteği ile yanımda hissettiğim, çalışma azmi ve enerjisi ile beni sürekli motive eden, her yönü ile örnek bir akademisyen olan tez danışmanım Prof. Dr. Mine DURUSU TANRIÖVER'e,

Bu çalışmanın gerçekleşmesine ön ayak olan, bilgi ve deneyimi ile her zaman bizi destekleyen ve her türlü yardımı sağlayan Prof. Dr. Serhat ÜNAL'a,

Çalışma süresince iş disiplini ve takibi ile çalışmanın sorunsuz şekilde yürütülmesine yardımcı olan Prof. Dr. Pınar ZARAKOLU'na,

Bu çalışmanın en önemli adımlarından birisi olan Bordetella PCR'ın çalışılmasında laboratuvarında sağladığı destek için Gülden KAYA'ya,

Çalışmamızı maddi olarak destekleyen Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne,

Başta Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK ve tez departmanım Genel Dahiliye Bilim Dalı öğretim üyeleri olmak üzere, tıp eğitimim süresince emeği geçen tüm öğretim üyelerine ve kendileri ile aynı ortamı paylaşmaktan mutlu olduğum asistan arkadaşlarıma,

Sevgisi ve desteği ile her zaman yanımda olan hayatımdaki en büyük şansım eşim Sare'ye, neşe ve mutluluk kaynağım en değerli varlığım oğlum Mustafa'ya, bugünlere gelmemde büyük katkıları olan sevgi ve desteklerini hiç eksik etmeyen anneme, babama ve kardeşime,

Gönülden teşekkür ederim.

Dr. Ahmet İLBAY

Ankara, 2017

ÖZET

İlbay A, Öksürüklü hastalık nedeniyle hastaneye başvuran erişkin hastalarda boğmaca prevalansının saptanması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2017. Boğmaca, çocuklardaki yüksek aşılama oranlarına rağmen varlığını sürdürmeye devam eden ve kolaylıkla gözden kaçabilen oldukça bulaşıcı bir hastalıktır. *Bordetella pertussis* enfeksiyonu tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte, son yıllarda özellikle erişkinlerde artan görülme sıklığı nedeniyle önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. *Bordetella pertussis*'in tespitinde oldukça duyarlı ve özgün bir test olan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), olası vakaların tespitinde kullanılan boğmaca laboratuvar testlerinin başında gelmektedir. Biz de hastanemize başvuran akut öksürüklü hastalığı olan erişkin hastalarda boğmaca prevalansının tespit edilmesi ve hastanede saptanmış olan vakalarda boğmacanın klinik özelliklerinin, seyrinin ve sonuçlarının saptanması amacıyla bu çalışmayı gerçekleştirdik. Çalışmamıza 1 Mart-20 Ekim 2017 tarihleri arasında bir hafta ile bir ay arasında öksürüklü hastalığı olan 77 hasta alındı. İki hastada *Bordetella pertussis* PCR pozitifliği tespit edildi. Kohortumuzda boğmaca prevalansını %2,6 olarak bulduk. Hastaların %66,3'ünde öksürük süresi 14 gün ve daha uzun süredir devam etmekteydi. Öksürüklü hastalığın toplam süresine bakıldığında hastaların %61'ine olası boğmaca tanısı koyulabilmekteydi. Öksürüklü hastalık dışında ek bir hastalığı olmayanların ek hastalığı olanlara göre ortalama 6 gün daha geç hastaneye başvurduğu görüldü. Bu sonuçlar boğmacanın erişkinler için bir sağlık sorunu olmaya devam ettiğini ve olası boğmaca vakalarının tanılarının hızlı bir şekilde doğrulanması gerektiğini göstermektedir. Erişkin boğmaca vakalarının artan bir oranda görülmesi ve korunmasız bebeklere bulaşta en önemli kaynağın erişkinler olması, sadece çocukları aşılamanın boğmacayı önlemede yetersiz olduğunu ve bu nedenle aşılama 'hayat boyu aşılama' kavramının pekiştirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: *Bordetella pertussis*, polimeraz zincir reaksiyonu, sürveyans

Destekleyen kuruluşlar: Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi, THD-2017-14574.

ABSTRACT

Ilbay A, Determination of pertussis prevalence among adult patients admitted to hospital for acute cough, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2017. Whooping cough is a very contagious and easily overlooked disease that continues to persist despite high childhood vaccination rates. Although *Bordetella pertussis* infection is seen in all age groups, it remains an important health problem in adults due to the increased prevalence in recent years. Polymerase chain reaction (PCR), a highly sensitive and specific test for detection of *B. pertussis*, is the leading test to identify possible cases of pertussis. We performed this study in order to determine the prevalence of whooping cough in adult patients with acute cough seen in our hospital and to determine the clinical features, course and outcome of the whooping cough detected among those hospitalized patients. Between March 1 and October 20, 2017, a total of 77 patients with cough between one week and one month were enrolled. *Bordetella pertussis* PCR positivity was detected in two patients. We found the prevalence of pertussis as 2,6% in our cohort. Duration of cough was 14 days or longer in 66,3% of patients. When the total duration of the cough was examined, 61% of the patients were diagnosed with probable pertussis case. Patients without any health problem other than acute cough, admitted to the hospital about 6 days later than those who had an additional disease. These results show that whooping cough continues to be a health problem for adults and that the diagnosis of probable pertussis cases need to be confirmed rapidly. The growing number of adult pertussis cases and the fact that adults are the most important transmission source of pertussis for unprotected babies suggest that vaccination of only children is inadequate to prevent pertussis and the concept of 'lifelong vaccination' should be strengthened.

Key words: *Bordetella pertussis*, polymerase chain reaction, surveillance

Supported by: Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit, THD-2017-14574.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tanım	4
2.2. Tarihçe	4
2.3. Epidemiyoloji	5
2.3.1. Hastalık Yüğü	5
2.3.2. Mortalite	12
2.3.3. Cinsiyet Dağılımı	13
2.3.4. Mevsimsel Seyir	14
2.4. Mikrobiyoloji	15
2.5. Patogenez	18
2.6. Klinik	19
2.7. Tanı	22
2.8. Tedavi	30
2.9. Aşılama ve Korunma	32

3. BİREYLER ve YÖNTEM	37
3.1 Hastalar	37
3.2 Yöntem	37
3.2.1. Hastaların Demografik Verileri, Klinik Belirti ve Bulguları	37
3.2.2. Örneklerin Alınması ve Laboratuvar Testler	38
3.3 İstatistik Yöntemler	39
3.4 Çalışmanın Etik Yönü ve Destekleyen Kuruluşlar	39
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	58
7. KAYNAKLAR	59
8. EKLER	76
Ek-1. Etik Kurul Onayı	76
Ek-2. Hasta Veri Toplama Formu	77

SİMGELER ve KISALTMALAR

°C	Santigrad derece
%	Yüzde
µL	Mikrolitre
aB	Aselüler boğmaca aşısı
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACIP	Amerika Birleşik Devletleri Bağışıklama Uygulamaları Öneri Komitesi (Advisory Committee on Immunization Practices)
anti-PT	Anti-pertussis toksin antikoru
AST	Adenilat siklaz toksin
ATP	Adenozin trifosfat
<i>B.</i>	<i>Bordetella</i>
c-AMP	Siklik adenozin monofosfat
CDC	Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention)
CRP	C-reaktif protein
ÇAA	Çeyrekler arası aralık
DFA	Direkt floresan antikor testi
DNA	Deoksiribonükleik asit

DNT	Dermonekrotik toksin
DTaB	Difteri toksoidi, tetanoz toksoidi ve aselüler boğmaca aşısı
DTB	Difteri toksoidi, tetanoz toksoidi ve tam hücreli boğmaca aşısı
ECDC	Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (European Centre for Disease Prevention and Control)
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
FHA	Flamentöz hemaglutinin
FIM	Fimbria
GBP	Genişletilmiş bağışıklama programı
gr	Gram
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> tip b aşısı
IgA	İmmunglobulin A
IgG	İmmunglobulin G
IgM	İmmunglobulin M
IU	İnternasyonal ünite (international unit)
İHPS	İnfanıl hipertrofik pilor stenozu
İPA	İnaktif polio aşısı
kg	Kilogram

KOAH	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
LPS	Lipopolisakkarit
mg	Miligram
ml	Mililitre
mm	Milimetre
PAHO	Pan Amerikan Sağlık Örgütü (Pan American Health Organisation)
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu (polymerase chain reaction)
PRN	Pertactin
PT	Pertussis toksin
RT-PCR	Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (Real time polymerase chain reaction)
SPSS	Statistical Package for the Social Science
TCT	Trakeal sitotoksin
Td	Erişkin tip tetanoz, difteri aşısı
Tdab	Erişkin tip tetanoz toksoidi, azaltılmış difteri toksoidi ve aselüler boğmaca aşısı
TMP-SMX	Trimetoprim-Sulfametaksazol
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1: 1980-2016 yılları arasında tüm dünyada bildirilmiş olan boğmaca vaka sayıları ve 3 doz difteri, tetanoz, boğmaca (DTB3) aşılama oranları	6
Şekil 2.2: Dünya Sağlık Örgütü 2015 yılı ülkelere göre 1 yaş altı çocukların 3 doz difteri, tetanoz, boğmaca (DTB3) aşılama oranları ve tahmini aşılammamış çocuk sayıları	7
Şekil 2.3: 2000-2015 yılları arasında Irak, Suriye ve Ukrayna'da 1 yaş altı çocukların 3 doz difteri, tetanoz, boğmaca (DTB3) aşısı ile aşılama oranları	8
Şekil 2.4: 1922-2015 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'ne (CDC) bildirilen boğmaca vaka sayıları	9
Şekil 2.5: 1950-2015 yılları arasında İngiltere ve Galler'de bildirilen boğmaca vaka ve ölüm sayıları	10
Şekil 2.6: İngiltere ve Galler'de 2000-2014 yılları arası bildirilen boğmaca vakalarının yaş gruplarına göre dağılımı	11
Şekil 2.7: Boğmacanın klinik seyri (A) ve kullanılan tanısal testlerin optimal zamanlaması (B)	28
Şekil 4.1: Çalışma akış şeması	41
Şekil 4.2: Hasta sayılarının zaman içerisindeki dağılımı	45

TABLolar

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) vaka tanımlamasına göre boğmaca vakalarının sınıflandırılması	24
Tablo 2.2: Boğmaca tedavisinde ve temas sonrası profilaksizde kullanılan antibiyotikler ve tedavi rejimleri	31
Tablo 3.1: Real time PCR sonuçlarının değerlendirilmesi	39
Tablo 4.1: Öksürüklü hastalık ile başvuran hastaların demografik özellikleri	42
Tablo 4.2: Başvuru sırasında hastaların klinik özellikleri	43
Tablo 4.3: Başvuru sırasında öksürüklü hastalığın özellikleri	44

1. GİRİŞ

Boğmaca özellikle yenidoğanlar, gebe kadınlar ve yaşlılar için hayatı tehdit edici, ciddi bir akut solunum yolu hastalığıdır. Boğmaca ile spesifik bir bakteri arasındaki bağlantı 1900 yılında kurulmuştur. Boğmaca etkeni; gram negatif, aerobik, hareketsiz, insanların solunum yoluna kolonize olan bir bakteri olan *Bordetella pertussis*'tir. Etkenin tespit edilmesi sonrasında ilk olarak 1930'larda tam hücreli boğmaca aşılı kullanılmaya başlanmıştır [1].

Boğmaca, aşılama ile önlenile yüksek derecede bulaşıcı bir hastalıktır. Hasta kişilerle temas durumunda bağışıklığı olmayan kişilerin %40 ila %80'i etkilenmektedir [2]. Türkiye'de de 1968 yılından itibaren difteri ve tetanoz toksoidi ile kombine tam hücreli boğmaca aşısı uygulanmaya başlanmıştır. Çocukluk çağı aşılama programları ile hastalığın insidansında azalma olmasına rağmen son yıllarda dünya çapında insidansda tekrar artış izlenmektedir. Daha iyi tanıl testlerin olması, zamanla bağışıklıktaki azalma, aşı özelliklerindeki değişiklik, aktif sürveyans ve artmış farkındalığın bu insidans artışının muhtemel nedenleri olduğu düşünülmektedir [3-5].

Çocukluk çağı hastalığı olarak bilinmesine rağmen boğmaca tüm yaş gruplarını etkileyen bir hastalıktır. Boğmaca aşısı etkin koruma sağlar, ancak ne geçirilmiş boğmaca enfeksiyonu ne de aşılama boğmacaya karşı ömür boyu süren bir koruyuculuk sağlar. Boğmaca enfeksiyonunun geçirilmesiyle ya da aşılama ile kazanılan bağışıklık zamanla azalmaktadır [6]. Aselüler aşının sağladığı bağışıklığın tam hücreli aşıya göre daha kısa süreli olması ve zamanla bağışıklığın azalması, *B. pertussis*'te olan genetik değişiklikler gibi faktörler de erişkinlerde boğmaca bağışıklığının azalmasına katkıda bulunur [2]. Buna rağmen boğmaca aşısı, boğmacaya ve komplikasyonlarına karşı hala en iyi korunma yöntemidir [4].

Erişkinlerin boğmaca enfeksiyonu geçirmesinin en büyük riski, hasta kişilerin henüz aşılanmamış veya aşılamaları tamamlanmamış yenidoğanlar ve süt çocuklarına boğmaca bulaştırma riskidir. Aslında boğmaca, süt çocuklarında aşı ile önlenilebilir hastalıklar içinde en sık hastaneye yatış ve ölüm nedenlerinin ilk sırasında yer almaktadır [7]. Boğmaca ile enfekte olan tüm erişkinlerde ciddi öksürük görülmeyebilir. Boğmacanın atipik seyretmesi nedeniyle muhtemelen enfekte

olduğunu bilmeyen bu erişkinler, bazen farkında olmadan bebeklerde hayatı tehdit edici olabilen ciddi bir hastalık olan boğmacayı bulaştırmaktadırlar [3].

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi ("Centers for Disease Control and Prevention", CDC) Washington'da 1942 yılından sonra en yüksek sayıda vaka bildiriminin 2012 yılında yapıldığını açıklamıştır [4]. 2011-2015 yılları arasında CDC tarafından yayınlanan boğmaca sörveyans raporlarında; halen boğmaca nedenli ölümlerin olduğu ve ileri yaşlardaki insanların da 1 yaşın altındaki bebeklerde olduğu gibi ölüm riski ile karşı karşıya olduğu görülmektedir [8-11]. Özellikle altta yatan kardiyovasküler ve solunumsal hastalıkları olan erişkin hastalarda boğmaca kaynaklı ölümler bildirilmiştir [12].

2007 ile 2010 yılları arasında 11 Avrupa ülkesinde yapılan bir çalışmada erişkinlerde boğmaca prevalansı %3 olarak saptanmıştır [13]. Yine Avrupa'da 2000 ile 2013 yılları arasında 10 ülkede yapılan bir çalışmada bildirilen boğmaca insidansının 100.000 kişide 0,01 ile 96,9 arasında değiştiği, vakalarda ölüm hızının 1000 kişide 0,06 ile 1,5 arasında değiştiği saptanmıştır. Ölümlerin çoğunun henüz aşılınmamış süt çocuklarında olduğu görülmüştür [12].

Ülkemizde de seroepidemiolojik veriler erişkinlerin boğmaca için potansiyel bir rezervuar olduğunu göstermektedir. Hastanemizde yapılan bir çalışmada polikliniğe başvuran erişkinlerde tetanoz, difteri ve boğmaca için koruyucu antikor düzeylerine bakılmış ve hastaların %90'ının boğmaca için koruyucu antikor düzeyine sahip olmadığı görülmüştür [14]. Ulusal ve uluslararası aşı kılavuzları erişkin yaşta on yılda bir tetanoz-difteri aşısı (Td) yapılmasını ve bu rapellerden birinin erişkin tip tetanoz toksoidi, azaltılmış difteri toksoidi ve aselüler boğmaca aşısı (Tdap) şeklinde olmasını önermektedirler [15, 16].

Boğmaca ülkemizde genişletilmiş aşılama programı kapsamında izlenen ve bildirim zorunlu olan hastalıklardan biridir. Tespit edilen boğmaca vakaları, ilgili Sağlık Bakanlığı birimine bildirilmelidir. Ancak atipik seyir ve laboratuvar testlerdeki kısıtlılıklar nedeniyle boğmaca tanısının konulması güç olabilmektedir. Bu yüzden birçok boğmaca vakası teşhis edilmemekte ve bildirilememektedir. Hasta gruplarını

veya toplumlari sistematik olarak taramak için kullanılan sürveyans sistemleri, epidemiyolojik eğilimleri göstermek için oldukça yararlıdır [17].

Polimeraz zincir reaksiyonu ("polymerase chain reaction", PCR) boğmacanın hızlıca tespit edilmesinde en duyarlı yöntemdir. Genellikle daha önce antibiyotik kullanılmasından etkilenmez. Ancak 5 günden uzun süre antibiyotik kullananlarda PCR önerilmemektedir. Kültürle karşılaştırıldığında tanısal faydası 3-5 kat daha fazladır ve çok küçük sayıdaki organizmayı tespit edebilir ve 1-2 gün gibi kısa bir sürede sonuç verir. Polimeraz zincir reaksiyonu en çok öksürüğün ilk üç haftasında duyarlıdır. Süre uzadıkça duyarlılığı azalmaktadır [2].

Atipik seyir görülebilmesi ve boğmaca teşhisinde laboratuvar testleri ile ilgili kısıtlılıklar, vakaların klinik tarifinin boğmaca sürveyansı için esansiyel olduğunu göstermektedir. Her ne kadar klinik vaka tanımı 2 hafta ve daha uzun süreli öksürüğü kriter olarak kabul etse de bazı kişilerde öksürüğün süresi daha kısa olabilmektedir. 1990 ile 1996 yılları arasında prospektif olarak yapılan çok merkezli bir çalışmada da 1 haftadan uzun süreli öksürüklü hastalığı olanlar çalışmaya alınmış ve sonuç olarak boğmaca sıklığı %12,4 olarak saptanmış ve hastaların %17,4'ünde öksürüğün süresi 3 haftadan kısa olarak bulunmuştur [18]. Epidemiyolojik çalışmalarda *B. pertussis* enfeksiyonlarının tanımlanabilmesi için daha hafif vakaların, daha az semptomlu ve daha kısa süreli atipik hastalık formlarının dahil edilmesi önerilmektedir [18, 19].

Bu çalışmanın birinci amacı, akut öksürüklü hastalık ile Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran erişkin hastalardaki boğmaca prevalansının saptanmasıdır. İkinci amaç ise, hastanede saptanmış olan vakalarda boğmacanın klinik özelliklerinin, seyrinin ve sonuçlarının saptanmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Boğmaca; yüksek derecede bulaşıcı, her yaşta ve her mevsimde görülebilen, bazen hayatı tehdit edici olabilen, ciddi ve akut bir solunum yolu hastalığıdır. Boğmaca etkeni insanların solunum yoluna kolonize olan *Bordetella pertussis*'tir. Boğmaca tanısı için daha önce birçok vaka tanımlaması yapılmıştır. Ancak en güncel ve geçerli vaka tanımlaması CDC'ye göre yapılmış olan vaka tanımlamasıdır [1, 2]. *B. pertussis* tek konağı insan olan ve bilinen hayvan ya da çevresel rezervuarı olmayan bir patojendir [20]. Boğmaca klasik olarak paroksizmal öksürük, inspiratuvar iç çekme ve öksürük sonrası kusma ile karakterizedir [21].

2.2. Tarihçe

Nils Rosen von Rosenstein bu hastalığın ilk defa 1414 yılında Fransa'da meydana geldiğini öne sürmüştür. Ancak hastalığın açık şekilde ilk tanımlanması Guillaume de Baillou tarafından 1578 yılında Paris'te bir epidemi sonrası olmuştur. 1669 yılında Sydenham bu hastalığı *Pertussis* olarak isimlendirmiştir. (Latince *Per* şiddetli, *tussis* öksürük) [20].

Jules Bordet 1900 yılında boğmaca ile spesifik bir bakteri arasındaki ilişkiyi tespit etmiştir. Ancak Jules Bordet ile Octave Gengou'nun bu bakteriyi izole etmeleri 1906 yılında halen kullandığımız Bordet Gengou vasatını keşfetmeleri sonrası olmuştur. Bu patojen daha sonraları Bordet'e hürmeten *Bordetella pertussis* olarak isimlendirilmiştir [1].

G. Eldering 1930'lu yıllarda boğmaca benzeri kliniğe sahip hastalardan *Bordetella parapertussis* olarak isimlendirilen ikinci bir ajan izole etmiştir. *Bordetella parapertussis*'in neden olduğu hastalık daha kısa süreli ve daha hafif seyirli olması dışında *B. pertussis*'in neden olduğu boğmacadan klinik olarak farksızdır [20, 22].

20. yüzyılın başlarında boğmaca ciddi morbidite ve mortalite nedeni olan bir hastalıktı. Etken bakterinin izolasyonunu takiben boğmaca aşısı ile ilgili gelişmeler de bu nedenle hızla başladı. İlk olarak 1930'lu yıllarda tam hücreli boğmaca aşısı

kullanılmaya başlanmıştır. Daha az yan etkileri olan aselüler boğmaca aşısı ise 1980'li yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Aşılama programları ile hastalığın insidansında çocuklarda belirgin azalma olmasına rağmen son yıllarda dünya çapında insidanda tekrar artış izlenmektedir [21-23].

Ülkemizde tam hücreli boğmaca aşısı ilk olarak 1937 yılında kullanılmaya başlanmıştır. 1968 yılından itibaren de difteri ve tetanoz toksoidi ile kombine tam hücreli boğmaca (DTB) şeklinde kombine uygulamaya geçilmiştir. Genişletilmiş Bağışıklama Programı'nda tam hücreli boğmaca aşısının yerini 2007'den itibaren aselüler boğmaca aşısı almıştır [24].

2.3. Epidemiyoloji

2.3.1. Hastalık Yüğü

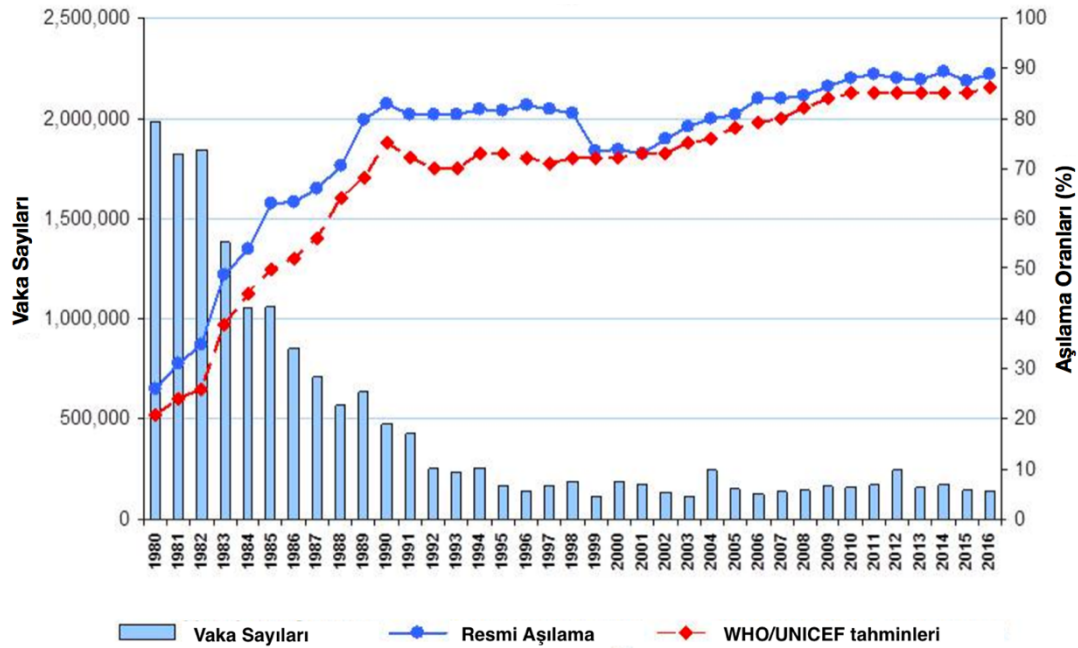
Boğmaca, dünya çapında infantlarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Özellikle aşılama öncesi dönemde boğmaca en sık görülen çocukluk çağı hastalığıydı. Boğmaca tüm ülkelerde endemik şekilde görülmektedir ve yüksek aşılama oranlarına rağmen halen bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir [25].

Günümüzde boğmaca epidemiyolojisi ile ilgili karışıklıklar vardır. Bunun başlıca nedeni bildirilen boğmaca vakalarının epidemiyolojisi ile *B. pertussis* enfeksiyonunun epidemiyolojisi arasında fark olmasıdır. Aşılama öncesi dönemde boğmaca 2 ila 5 yılda bir tepe yapan bir döngü izlemekteydi. Çocukluk çağı aşılamaları ile boğmaca vakalarında belirgin bir düşüş olmasına rağmen boğmaca halen aşılama öncesi döneme benzer şekilde döngüsüne devam etmektedir [26].

Dünyanın birçok ülkesinde boğmaca için aktif sörveyans yerine pasif sörveyans yapılmaktadır. Aktif sörveyans olmadığı sürece boğmaca bildirimlerinin gerçek değerlerin altında olması muhtemeldir. Daha gerçekçi bir epidemiyolojik yaklaşım için tüm ülkelerde sörveyans ve tanısal kaynaklar geliştirilmelidir. Erişkinlerde boğmacanın geniş bir klinik spektruma sahip olması nedeniyle genellikle vakalar tanınmamakta ve bildirilmemekte ya da indeks vakalar sayesinde dolaylı olarak tanı alabilmektedirler. Bu nedenle, adölesan ve erişkinlerde boğmaca

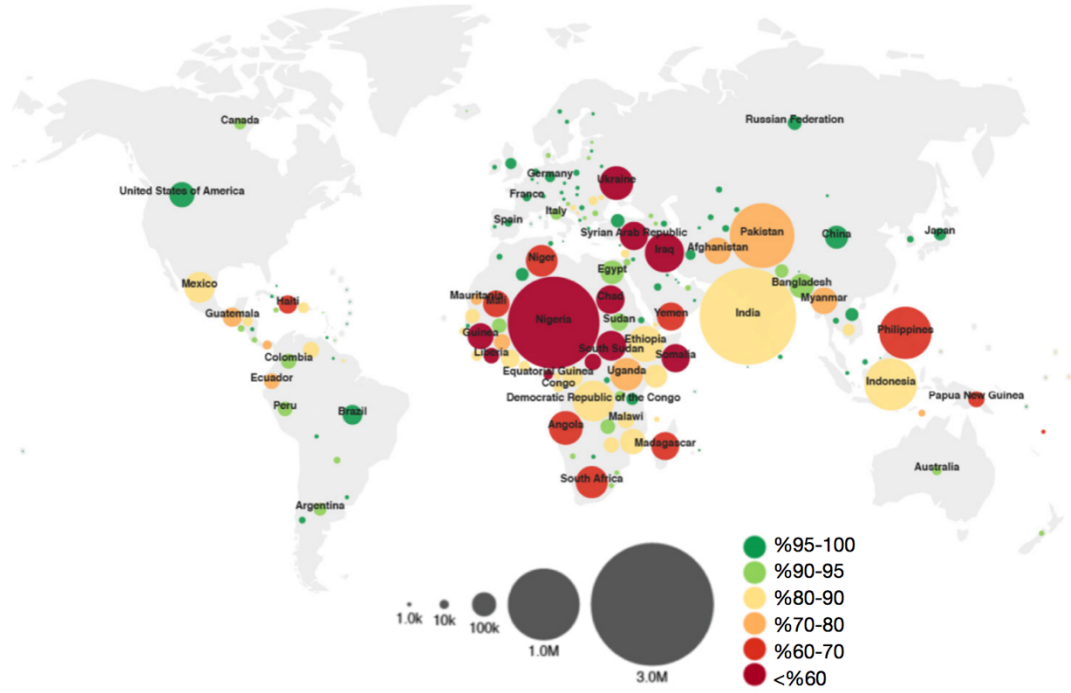
vakalarının gerçekte olduğundan daha az bildirildiği düşünülmektedir [27]. Dünyanın çoğu ülkesinde aktif sürveyans yapılmadığı için hasta sayılarının bildirilenden çok daha yüksek olduğu, yılda 30 ila 50 milyon kişinin boğmaca geçirdiği ve 300 bin ölüm olduğu tahmin edilmektedir [28].

Dünya Sağlık Örgütü (“World Health Organisation”, WHO) verilerine göre 1980’li yıllarda bildirilen boğmaca vaka sayısı yaklaşık 2 milyon civarındaydı. 1980’li yılların başında 3 doz boğmaca aşısı ile bağışıklanma oranları %20’ler civarında iken Genişletilmiş Bağışıklama Programı (GBP) sayesinde bu oran oldukça yükselmiştir. Dünya çapında 2010 yılından itibaren boğmaca aşılama oranı %85’in üzerinde seyretmektedir. Çocukluk çağı aşılama oranlarındaki bu artışa paralel olarak boğmaca vaka sayıları yıllık 150.000’in altına inmiştir. Dünya genelinde 3 doz boğmaca aşısının 1 yaş altı çocukların %86’sını kapsadığı 2016 yılında toplam 139.535 boğmaca vakası bildirilmiştir (Şekil 2.1) [29].

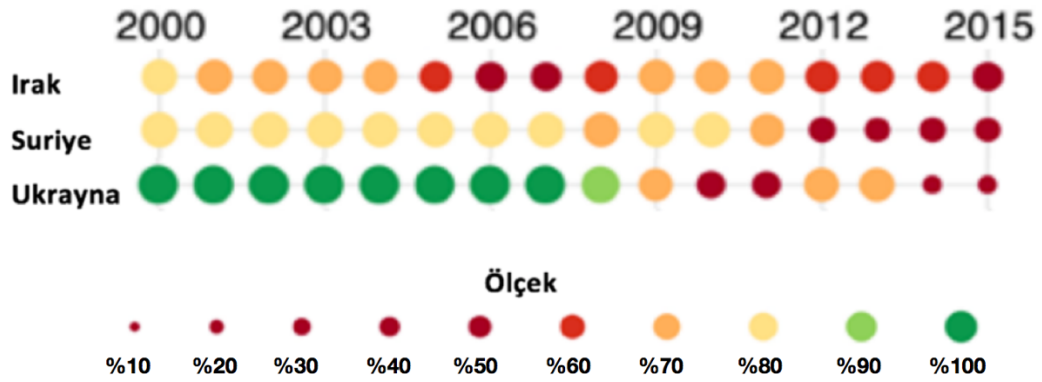


Şekil 2.1: 1980-2016 yılları arasında tüm dünyada bildirilmiş olan boğmaca vaka sayıları ve 3 doz difteri toksoidi, tetanoz toksoidi ve boğmaca aşısı (DTB3) ile aşılama oranları (WHO boğmaca sürveyans raporlarından uyarlanmıştır).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2015 yılı tahmini küresel aşılama kapsamı verilerine göre Dünya genelinde halen tahmini 19,4 milyon çocuğun boğmacaya karşı savunmasız olduğu bildirilmiştir. Halen 64 ülkenin %90 aşılama hedefine ulaşamadığı, bu ülkelerin çoğunun Afrika ülkeleri olmakla birlikte Irak, Suriye ve Ukrayna gibi çevremizdeki ülkelerde de bağışıklama oranlarının oldukça düşük olduğu görülmektedir (Şekil 2.2). İç savaş ya da çatışmaların bu ve benzer ülkelerde aşılama performansları üzerindeki etkisi açık şekilde yıkıcıdır (Şekil 2.3). Ülkemize yaklaşık 3 milyon mültecinin geldiği Suriye'de 2015 yılında boğmaca aşısı 1 yaş altı çocukların sadece %41'ini kapsamaktaydı [29, 30]. Kayıt dışı girişler de olduğu düşünüldüğünde bu gerçek, ülkemiz için boğmacanın ve aşılamanın önemini daha da arttırmaktadır.



Şekil 2.2: Dünya Sağlık Örgütü 2015 yılı ülkelere göre 1 yaş altı çocukların 3 doz difteri toksoidi, tetanoz toksoidi ve boğmaca aşısı (DTB3) ile aşılama oranları ve tahmini aşılansız çocuk sayıları (WHO 2015 yılı tahmini aşılama oranlarından uyarlanmıştır).

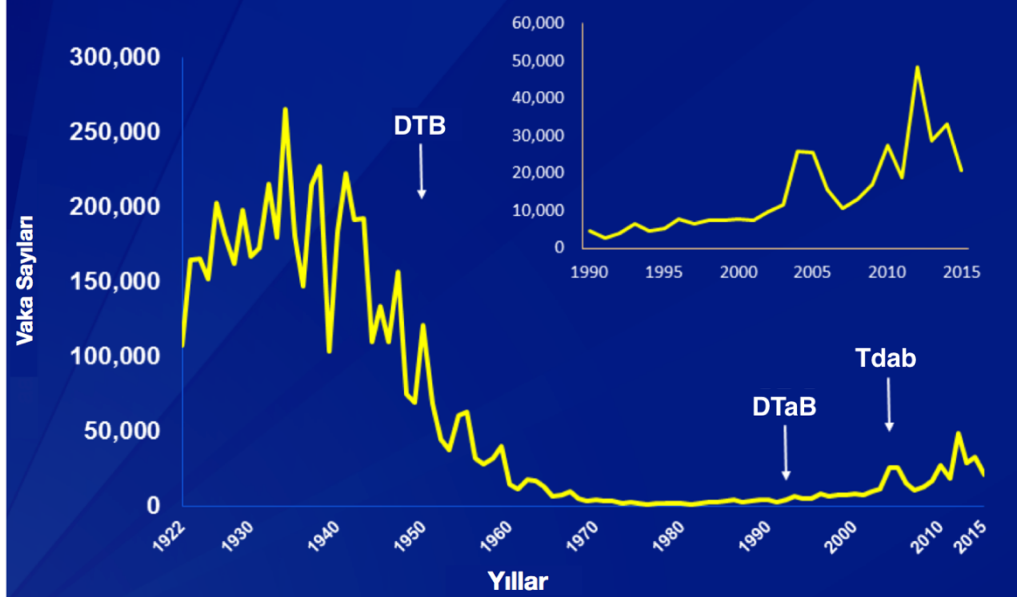


Şekil 2.3: 2000-2015 yılları arasında Irak, Suriye ve Ukrayna'da 1 yaş altı çocukların 3 doz difteri toksoidi, tetanoz toksoidi ve boğmaca aşısı (DTB3) ile aşılanma oranları (WHO 2015 yılı tahmini aşılanma oranlarından uyarlanmıştır).

Çocukluk çağı aşılamaları ile boğmaca vaka sayılarında belirgin bir düşüş olmasına rağmen son yıllarda hem bildirilen vaka sayılarında artış hem de yaş dağılımında değişim gözlenmiştir. Polonya'da 2007 yılında 1987 vaka bildirim yapılmış ve 1980 ile 1996 yıllarında 100.000'de 2'nin altında olan insidans hızı 2007'de 100.000 'de 5,2 olarak bildirilmiştir. Benzer rakamlar birçok farklı Avrupa ülkesinde de görülmüştür. Bu ülkelerin çoğunda boğmaca vakalarındaki artışın belirgin şekilde adolesan ve erişkin yaşlarda olduğu görülmüştür [27].

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine baktığımızda da Avrupa ile benzer bir durum görülmektedir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) verileri incelendiğinde ABD'de 1900'lü yılların başlarında oldukça yüksek olan vaka sayılarının 1940'lardan sonra aşılanma ile belirgin şekilde azaldığı görülmekle birlikte son yıllarda vaka sayılarında artış dikkati çekmektedir (Şekil 2.4) [17]. Aşılanma öncesi dönemde ABD'de en fazla vakanın görüldüğü 1934 yılında toplam 265.269 boğmaca vakası ve 7518 boğmaca nedeni ölüm kaydedilmişken, 2006 yılı verilerine bakıldığında boğmaca vaka sayısında %92,2, boğmaca nedeni ölümlerde %99,3 azalma olmuştur [31]. 1940 ile 1945 yılları arasında ABD'de ortalama yıllık 175.000 boğmaca vakası görülmekteydi. Bu yıllarda boğmaca insidansı yaklaşık 100.000'de 150 civarındaydı. Aşılanma ile birlikte 1970'li yıllarda bu rakam yıllık 5000'in altına inmiştir. Ancak 1980 ve sonrasında vaka sayıları tekrar yükselişe geçmiş ve yıllık vaka sayısı 25.000'in

üzerine çıkmıştır. 1960 sonrası ABD’de en yüksek vaka sayısı 48.277 vaka ile 2012 yılında görülmüştür [32].

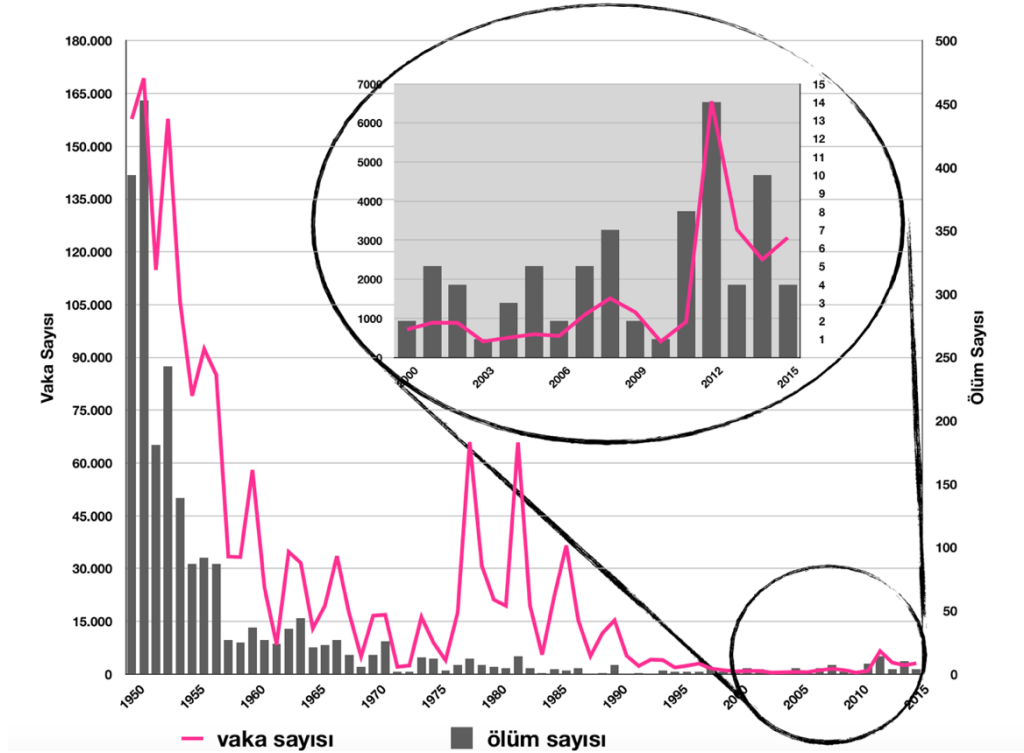


Şekil 2.4: 1922-2015 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'ne (CDC) bildirilen boğmaca vaka sayıları. DTB: Difteri toksoidi, tetanoz toksoidi ve tam hücreli boğmaca aşısı; DTaB: Difteri toksoidi, tetanoz toksoidi ve aselüler boğmaca aşısı; Tdab: Erişkin tip tetanoz toksoidi, azaltılmış difteri toksoidi ve aselüler boğmaca aşısı

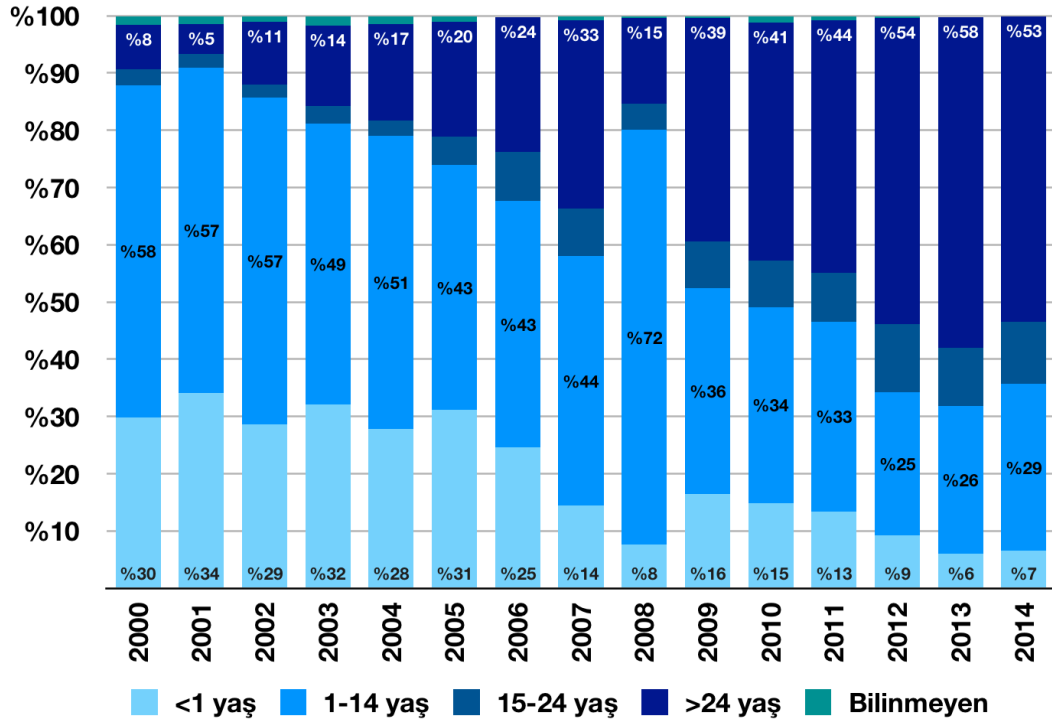
Geçmişte 1 yaşından küçük çocuklar vakaların büyük çoğunluğunu oluşturmaktaydı. Ancak son yıllarda birçok ülkede adölesan ve erişkin yaş grubunda boğmaca sıklığında dikkate değer bir artış mevcuttur. 2006 ile 2010 yılları arasında Amerika'da 50 yaş üstündeki kişilerin değerlendirildiği bir çalışmada tahmini insidans hızının yaş gruplarına ve yıllara bağlı olarak daha önce rapor edilenden 42 ila 105 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır [3]. Yine ABD’de 1978-1981 yıllarında boğmaca vakalarının neredeyse %54’ünü 1 yaşından küçük çocuklar, %12’sini 10 yaşından büyükler oluşturuyorken; 1997-2000 yıllarında tüm vakaların %29,4’ünü 1 yaşından küçükler ve neredeyse yarısını 10 yaşından büyükler oluşturmaktaydı [20].

Amerika Birleşik Devletleri’nde görülen boğmaca vaka sayısı ve vakaların yaş dağılımındaki değişimin benzeri İngiltere ve Galler’de de vardır. İngiltere Halk Sağlığı

Kurumu verilerine bakıldığında İngiltere ve Galler'in 1940'lı yıllardaki boğmaca vaka sayıları yıllık 100.000 civarında, boğmaca nedenli ölüm sayıları ise yıllık 1000 civarındaydı. Aşılama öncesi dönemde İngiltere'de en fazla boğmaca vaka sayısı ve ölümün olduğu 1941 yılında vaka sayısı 173.330, boğmaca nedenli ölüm sayısı ise 2.383'tü. 2000'li yılların başında ise bu sayılar belirgin şekilde azalarak yıllık vaka sayısı 400-800 civarına, ölüm sayısı ise 1-5 civarına gerilemiştir. 1950'li yıllardan itibaren vaka sayılarında ve boğmaca nedenli ölümlerde belirgin şekilde azalma olmasına rağmen 2010'lu yılların başlarından itibaren İngiltere'de de vaka sayılarında bir artış vardır (Şekil 2.5). Yaş gruplarına göre bakıldığında da 15 yaş üzeri görülen boğmaca vakalarının oranı oldukça artış göstermiştir. İngiltere ve Galler'de 2000 yılında bildirilen vakaların %89'unu, 2001 yılında bildirilen vakaların ise %92'sini 15 yaşından küçük çocuklar oluştururken; 2012 ile 2014 yılları arasında bildirilen vakaların %60'ından fazlasını 15 yaşından büyükler oluşturuyordu. Son yıllara bakıldığında bildirilen vakaların yarısından fazlası 24 yaşından büyüklerdi (Şekil 2.6) [33].



Şekil 2.5: 1950-2015 yılları arasında İngiltere ve Galler'de bildirilen boğmaca vaka ve ölüm sayıları (İngiltere Halk Sağlığı Kurumu verilerinden uyarlanmıştır).



Şekil 2.6: İngiltere ve Galler’de 2000-2014 yılları arası bildirilen boğmaca vakalarının yaş gruplarına göre dağılımı (İngiltere Halk Sağlığı Kurumu verilerinden uyarlanmıştır).

Ayrıca son yıllarda giderek artan aşı karşıtı kampanyalar da aşı ile önlenebilir hastalık vakalarındaki artışta rol oynamaktadır. Aşı karşıtı kampanyalar aşılama oranlarında azalmaya ve hatta aşılama programlarının başarısızlığına neden olabilmektedir [34, 35]. Çünkü bir aşılama programının başarısı yüksek kabul ve kapsama oranına bağlıdır. Ayrıca aşılama yapılmaması sadece birey için değil tüm toplum için risk artışına neden olmaktadır [36]. Aşı karşıtı kampanyaların aşılama programlarına gölge düşürdüğü ülkelerde boğmaca insidansı aşılama oranları yüksek kalan ülkelere göre 10 ila 100 kat daha yüksek bulunmuştur [37]. Amerika’da tıbbi olmayan nedenlerle aşı yaptırmama oranlarında artış görülmektedir [38]. Yapılan çalışmalar aşılanmayan bireylerin kümelenmesinin boğmaca vaka sayılarındaki artış ve salgınların nedenlerinden birisi olabileceğini göstermektedir [39]. Son yıllarda boğmaca vaka sayılarında görülen artışta aşı karşıtı kampanyaların da etkili olabileceği unutulmamalıdır.

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu verilerine göre ülkemizde boğmaca sıklığında dramatik bir azalma vardır. 1970 yılında boğmaca vaka sayısı 7200'den fazla, boğmaca morbiditesi ise 100.000'de 20,58 olarak bildirilmiştir. Türkiye'nin nüfusu iki kattan fazla artmasına rağmen 2006-2015 yılları arasındaki 10 yıllık dönemde bildirilen boğmaca vaka sayısı toplamı ancak 429 olmuştur [40].

Ülkemizde yapılan çalışmalar boğmaca insidansının bildirimlere göre çok daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Örneğin Antalya'da 214 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada uzamış öksürüğü olan adölesan ve erişkinlerde boğmaca sıklığı %7 olarak bulunmuştur [41]. Benzer şekilde İzmir'de 7-18 yaş arası 101 çocuğun değerlendirildiği başka bir çalışmada boğmaca PCR hastaların %19,8'inde pozitif bulunmuştur [42]. 2007 yılında Diyarbakır, Antalya ve Samsun'da yapılan başka bir çalışmada da 2085 kişinin %25'inden fazlasında anti-pertussis toksin (anti-PT) antikor titresi yakın dönemde boğmaca ile temas ya da geçirilmiş boğmaca enfeksiyonunu düşündürecek düzeyde tespit edilmiştir [43]. İstanbul'da 4 yıllık süreyi kapsayan başka bir çalışmada da alınan örneklerde *Bordetella* PCR 106 hastada (%26) pozitif olarak saptanmıştır [44].

Aklımızdan çıkarmamız gereken en önemli noktalardan birisi yapılan bildirimlerin gerçek değerleri ne kadar yansıttığıdır. Çünkü Türkiye verileri ile diğer ülkelerin verileri, özellikle de daha gelişmiş ülkelerin verileri karşılaştırıldığında, ülkemizde bildirilen boğmaca morbidite ve mortalitesi tahmin edilenden oldukça düşüktür.

2.3.2. Mortalite

Aşılama öncesi yıllarda boğmaca en ölümcül hastalıklardan birisiydi. Tarih boyunca boğmaca nedenli ölümler tüm yaş gruplarına bakıldığında en fazla 1 yaş altı çocuklarda görülmekteydi. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1900'lü yılların başlarında boğmaca mortalite hızı 100.000 kişide 12-14 civarında seyrediyordu. 1 yaşından küçük çocuklarda boğmaca mortalite hızı ise 100.000'de 430'a kadar çıkmaktaydı. Birleşik Krallıkta aşılama öncesi dönemde 1 yaş altı çocuklarda mortalite hızı 100.000'de 80'e kadar çıkmaktaydı [45].

Aşılama sonrası vaka sayılarındaki azalmaya benzer şekilde ölüm hızı da belirgin şekilde azalmıştır. 1950 yılına gelindiğinde ABD’de boğmaca mortalite hızı toplamda 100.000 kişide 0,7’ye gerilemiş olmasına rağmen 1 yaş altı çocuklarda 1950 yılı mortalite hızı 100.000 kişide 23,7 olarak bildirilmiştir [46]. 1940 ile 1944 yılları arasında ABD’de boğmaca nedenli çocukluk çağı ölümleri kızamık, kızıl, difteri, çocuk felci ve meningokokal enfeksiyonların toplamının iki katından fazlaydı. Hem ABD’de hem de Birleşik Krallıkta 1 yaş altı çocuklarda boğmaca mortalite hızı son yıllarda 100.000’de 1’in altına inmiştir [45].

Aşılama ile kazanılan bu başarı ve birçok ülkede aşılama oranları %95 üzerinde olmasına rağmen boğmaca morbidite ve mortalitesinin önüne geçilememiştir. 2012-2015 yılları arasında ABD’de 50’den fazla boğmaca nedenli ölüm görülmüştür. Bunların çoğu 1 yaşından küçük çocuklar olmakla birlikte erişkin yaşta ölümler de bildirilmiştir [8-11]. Benzer şekilde İngiltere’de de 2012-2015 yılları arasında 32 boğmaca nedenli ölüm bildirilmiştir [33].

Ülkemizde aşılama oranlarının oldukça düşük olduğu 1970’li yılların başlarında yıllık ortalama 20’den fazla boğmaca nedenli ölüm olmaktadır. 2006-2015 yılları arasındaki 10 yıllık dönemde ise bildirilen boğmaca nedenli ölüm sayısı sadece 5 olmuştur [40].

2.3.3. Cinsiyet Dağılımı

Geçmişten beri boğmaca hastalığının kadın ve erkek cinsiyetteki dağılımına baktığımızda boğmaca hep kadınlarda daha fazla görülmüştür. 1945-1982 yılları arasında İngiltere ve Galler’de 0 ile 9 yaş arası çocuklarda bildirilen boğmaca vakalarında erkek/kadın oranı 0,88 olarak bildirilmiştir. Benzer şekilde yakın zamanda yapılmış bir çalışmada 1999-2002 yılları arasında ABD’de boğmaca kadınlarda daha sık görülmüştür. Bu 4 yıllık dönemde ABD’de bildirilen boğmaca vakalarında erkek/kadın oranı 0,85 olarak bulunmuştur [20]. Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (“European Centre for Disease Prevention and Control”, ECDC) raporları boğmaca sıklığının tüm yaş gruplarında kadınlarda daha fazla olduğunu göstermektedir [47, 48].

Ülkemizde iki haftadan uzun süreli öksürüğü olan 214 hasta ile yapılan bir çalışmada adölesan ve erişkinlerde görülen boğmaca vakalarının iki cinsiyet arasındaki dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır [41]. İzmir’de çocuk ve adölesanlarda boğmaca sıklığının araştırıldığı bir çalışmada ise boğmaca tanısı koyulan yirmi hastanın 11’inin cinsiyeti kadındır [42]. Antalya, Diyarbakır ve Samsun’da boğmaca seroprevalansının değerlendirildiği başka bir çalışmada ise kadınlarda pertussis toksin antikor pozitifliği daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada cinsiyet dağılımındaki fark 20 yaşından büyükler için istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir [49].

2.3.4. Mevsimsel Seyir

Boğmaca her yıl, yılın tüm aylarında ve her mevsimde görülen bir hastalıktır. Boğmacanın mevsimsel değişimi ile ilgili yapılan çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar görülmüştür. Aşılama öncesi ve sonrası dönemlere bakıldığında boğmaca dönemsel epidemiler şeklinde seyretmektedir. On iki ülkenin uzun süreli verileri incelendiğinde boğmacanın 3-4 yılda bir epidemiler yaptığı görülmektedir. Bazı ülkelerde aşılama sonrası bu dönemsellik kaybolursa da çoğu ülkede boğmaca benzer döngüsünü devam ettirmektedir [50].

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) boğmacanın belirgin şekilde mevsimsel değişkenlik göstermediğini ancak yaz ve sonbahar aylarında artabileceğini bildirmektedir [32]. Benzer şekilde ECDC raporlarına bakıldığında da boğmaca belirgin bir mevsimsel dağılım göstermemektedir. Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi’nin (ECDC) verileri incelendiğinde 2011 yılında en az vaka Nisan ayında en fazla vaka ise Aralık ayında bildirilmiştir. 2014 yılında ise en az vaka Ocak ve Şubat aylarında en fazla vaka ise Temmuz ayında bildirilmiştir [47, 48]. Avusturya’da 2000-2005 yılları arasında 4636 laboratuvar ile doğrulanmış boğmaca vakasının incelendiği bir çalışmada belirgin bir mevsimsel dağılım gözlenmediği bildirilmiş ancak yaş gruplarına göre bakıldığında boğmaca vaka sayısının 1 yaşından küçük çocuklar için Ağustos ve Eylül aylarında zirve yaptığı dikkati çekmiştir [51].

İran’da yapılan bir çalışmada 2011-2013 yılları arasında laboratuvar ile doğrulanmış vaka insidansının en fazla Temmuz ayında, klinik olarak şüpheli vaka

insidansının en fazla Mayıs ayında olduğu bulunmuştur. Yine bu çalışmada tüm boğmaca vakalarının en fazla yaz (Temmuz-Ağustos-Eylül) ve takiben kış (Ocak-Şubat-Mart) aylarında olduğu gösterilmiştir [52]. 1990-2003 yılları arasında ABD’de bildirilen boğmaca vakalarının aylara göre dağılımına bakıldığında yılın ikinci yarısında bildirilen vaka sayısı daha fazladır, en fazla vaka Ağustos en az vaka ise Mart ayında bildirilmiştir [53]. Benzer şekilde Hollanda’da yapılan bir çalışmada 1996-2006 yılları arasında tüm yaş gruplarında boğmaca bildirimleri yılın ikinci yarısında daha fazla olmuştur ve erişkinler için en fazla vaka bildirimleri yine Ağustos ayında yapılmıştır [54]. İngiltere Halk Sağlığı verilerine bakıldığında da 2007-2015 yılları arasında boğmaca vaka bildirimlerinin yılın ikinci yarısında daha fazla olduğu görülmektedir [33].

İstanbul’da dört yıllık bir sürede gerçekleştirilen bir çalışmada 2010 yılında boğmaca vakaları en fazla Ağustos ve Aralık ayında görülmüşken, 2013 yılında en fazla boğmaca vakası Ocak ayında görülmüştür [44]. Yine ülkemizde uzamış öksürüğü olan çocuklarda *B. pertussis* enfeksiyonunun araştırıldığı bir çalışmada en fazla vaka ilkbahar sonu ve yaz aylarında saptanmışken kış aylarında hiç vaka izlenmemiştir [55].

Görüldüğü üzere boğmaca vakalarının mevsimsel dağılımını inceleyen çalışmaların bir kısmında belirgin bir mevsimsel değişiklik görülmemişken birçok çalışmada da yılın ikinci yarısında boğmacanın daha sık görüldüğü bildirilmiştir.

2.4. Mikrobiyoloji

Bordetella cinsi, *Bordetella pertussis* ve *Bordetella parapertussis*’i de içeren 9 türden oluşmaktadır. Boğmaca etkeni olan *B. pertussis* ve çok benzer bir kliniğe sahip ancak farklı bir bakteri olan *B. parapertussis* en çok çalışılmış bakteriler olmakla birlikte *Bordetella* cinsinin diğer üyeleri *B. bronchiseptica*, *B. holmesii*, *B. petrii*, *B. trematum*, *B. ansorpii*, *B. avium* ve *B. hinzi*’dir [56]. Bu türlerin her biri farklı konaklarda farklı kliniklere neden olmaktadır. *B. pertussis* bir solunum yolu enfeksiyonu olan boğmacanın etkenidir ve rezervuarı insanlardır. *B. parapertussis*’in ise iki ayrı suşu bulunmaktadır, bunlardan biri insana uyum sağlayarak boğmaca benzeri kliniğe neden olurken diğeri koyunlarda solunum yolu enfeksiyonuna neden olmaktadır. *B. bronchiseptica* genellikle koyunlarda ve çeşitli memeli hayvanlarda solunum yolu hastalığı yapmakla birlikte bazen insanlarda da enfeksiyona neden

olabilmektedir. *B. avium* daha çok kuşlarda hastalık yapmaktadır ancak nadir de olsa insanlarda hastalık yaptığını bildiren vaka raporları mevcuttur. *B. holmesii* de insanda enfeksiyon yapabilen Bordetella türlerinden birisidir. *B. holmesii* ile ilgili bildirilen ilk vaka bir septisemi olsa da daha sonraları solunum yolu enfeksiyonlarına neden olduğu bildirilmiştir ve yapılan çalışmalarda sağlıklı genç erişkinlerde boğmaca benzeri bir kliniğe neden olduğu görülmüştür [57, 58].

B. pertussis, *B. parapertussis* ve *B. bronchiseptica* genetik olarak birbirlerine çok benzerler ve bu üç bakteriden genellikle Klasik *Bordetella* türleri olarak bahsedilir. *B. bronchiseptica* bu üç bakteri arasında en büyük genoma sahip olanıdır ve çevrede yeterli şekilde üreme yeteneğini korur. Çok sayıda memeliyi enfekte edebilmekle birlikte insanlarda da fırsatçı enfeksiyonlara neden olmaktadır[56].

B. pertussis ise boğmaca etkenidir ve enfeksiyonu sadece insana sınırlı bir mikroorganizmadır. *B. parapertussis* ve *B. bronchiseptica* ise hafif orta derecede boğmaca benzeri semptomlara neden olurlar. Yakın zamanlarda boğmaca salgınları sırasında *B. holmesii* vakaları da tespit edilmiştir [2].

Gram negatif bir kokobasil olan *Bordetella pertussis* 0,2 ila 0,7 µm boyutunda küçük, zorunlu aerob ve hareketsiz bir bakteridir. *B. pertussis* nazlı bir bakteridir ve hassas üreme gereksinimleri nedeniyle izolasyonu zahmetlidir. Rutin besiyerlerinde üremeyen bu bakterinin kültürü için Regan-Lowe agarı ya da taze hazırlanmış Bordet-Gengou agarı kullanılmaktadır [20, 59].

Bordetella pertussis'in birçok antijenik ve biyolojik olarak aktif ürünü vardır. Ürettiği toksinler ve adhesinler başlıca iki virülans faktörüdür. Bunlar arasında pertussis toxin (PT), adenilat siklaz toksin (AST), trakeal sitotoksin (TCT), dermonekrotik toksin (DNT), filamentöz hemaglutinin (FHA), pertactin (PRN), fimbria (FIM) başlıca virülans faktörleri olmakla birlikte bunlar dışında birçok lipopolisakkarit (LPS), çok sayıda ototransporter ve trakeal kolonizasyon faktör diğer virülans faktörleridir [1, 20].

Toksinler immun sistemi bozarak bakterilerin solunum yollarından temizlenmesini önlerken, adhesinler ise *B. pertussis*'in solunum yolu epiteline mekanik olarak bağlanmasını sağlar ve immunomodülatörler gibi davranırlar [1].

Pertussis toksin protein yapısında birisi aktif bölge, beşi de bağlanma bölgesi olmak üzere çok sayıda alt ünitesi olan, sadece *B. pertussis* tarafından üretilen kompleks bir ekzotoksindir. Hedef hücrelerdeki G proteinlerini adenozin-difosfat ribozile eder. Bunun sonucunda immun sistem ve epitel hücrelerinde G protein ilişkili sinyal yolları inhibe edilmiş olur. Ayrıca boğmaca hastalığındaki birçok sistemik semptom da PT ile ilişkilidir. Aselüler boğmaca aşılarının önemli bir bileşenidir ve enfeksiyonlara karşı koruyucu immunité oluşturur [1, 60].

Adenilat siklaz toksin, *B. pertussis*'in ürettiği diğér önemli bir toksindir. İmmunojenik protein yapısında olan AST koruyucu immun yanıt ortaya çıkarabilir ancak halen aselüler boğmaca aşılarının bir bileşeni değildir. Adenilat siklaz toksin, amino terminal adenilat siklaz bölgesi ve hemolizin bölgesi olmak üzere iki bölgeden oluşur. Adenilat siklaz bölgesi hücre içerisine girince kalmoduline bağlanarak aktive olur ve adenozin trifosfattan (ATP) siklik-adenozin monofosfat (c-AMP) sentezler. Ayrıca hücre zarında gözenekler oluşturur. Hem hücre içerisinde artan c-AMP hem de gözenekler fagositik hücreler için sitotoksik etki yapar böylece bakterilerin fagosite edilmesi önlenmiş olur [60].

Trakeal sitotoksin, kolonizasyon için önemli bir toksindir. Hücre duvarı peptidoglikan sentezinin bir yan ürünüdür ve silli respiratuvar epitel hücrelerin hasar görmesinden sorumludur. Siliyaların hareketlerini kaybetmesiyle mukusun silli hücrelerce mekanik temizliği gerçekleştirilemez. Sonuç olarak hastaların dinlenmeksizin öksürmelerine neden olur [1].

Dermonekrotik toksin, ısıya dayanıksız bir toksindir. Laboratuvar hayvanlarına intradermal olarak verildiğinde lokalize nekrotik lezyonlara, intravenöz olarak verildiğinde ise ölümlere neden olduğu gösterilmiştir. İn vitro çalışmalarda bu toksinin hücrelerde morfolojik değişikliklere neden olduğu, DNA replikasyonunu uyardığı, differensiasyonu ve proliferasyonu engellediği gösterilmiştir [61].

Flamentöz hemaglutinin, sentezlendikten sonra geniş ölçüde post-translasyonel modifikasyonlara uğrayan, yüksek derecede immunojenik protein yapıda bir adhesindir. En az dört farklı bağlanma bölgesi içermektedir ve epitelyal hücrelere yapışmayı organize etmek için gereklidir. Hayvan modellerinde FHA'ya karşı

oluşan antikorların tekrar enfeksiyona karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Halen aselüler boğmaca aşısının bileşenlerinden birisini de FHA oluşturmaktadır [1, 20].

Birçok gram negatif bakteri gibi *Bordetella* da fimbria (FIM) olarak isimlendirilen hücre yüzeyinde bulunan, filamentöz, polimerik protein yapılar içermektedir. Bu yapılar epitelyal hücrelere adezyondan görevlidir [1, 20].

Bordetella, ototransporter sekresyon sistemine ait bir dizi yüzey ilişkili protein eksprese eder. Ototransporter ailesi kendilerini dış zara yönlendiren proteazler, adhesinler, toksinler, invazinler ve lipazlar gibi işlevsel olarak çeşitlilik gösteren proteinleri içerir. Pertaktin de hücrelere bağlanmada rolü olan, güçlü immünojenik özellikte bir ototransporter proteindir [1, 20].

2.5. Patogenez

Bakteriyel ajanların enfeksiyon ve hastalıklarında dört ana basamak vardır. *B. pertussis* enfeksiyonu için de önemli olan bu basamaklar adhezyon, konak savunma mekanizmalarından kaçış, lokal hasar ve sistemik etkiler şeklinde sıralanmaktadır [20].

Oldukça bulaşıcı bir hastalık olan boğmaca insandan insana havadaki damlacıklar yolu ile bulaşır. Enfekte olan bireyler öksürme ve hışırtı ile *B. pertussis* içeren damlacıkları aerosolize hale getirirler. Boğmaca enfeksiyonu *B. pertussis* mikroorganizmasının insanların solunum yolu epiteline tutunması ile başlar. Enfeksiyonun birinci basamağını oluşturan tutunmada rol alan başlıca virülans faktörleri FHA ve FIM olmakla birlikte PT, PRN, LPS gibi birçok virülans faktörü bu basamakta etkilidir [20, 62]

Bakteri respiratuvar silli epitele tutunduktan sonra lokal olarak çoğalmaya başlar ve çeşitli virülans faktörleri ile konak savunma mekanizmalarından kaçır. Bu virülans faktörlerinin başında AST ve PT gelir. Bakteriler tarafından salgılanan bir toksin olan AST fagositik hücrelere tutunarak onların hücre zarlarında gözenekler oluşturur ve hücre içinde c-AMP artışına neden olur. Bu etkileri ile fagositozu ve bakterilerin öldürülmesini engeller. Ayrıca AST dendritik hücrelerin olgunlaşmasını inhibe ederek pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltır. Pertussis toksin, sadece *B. pertussis* tarafından salgılanan bir diğer toksindir. Pertussis toksin nötrofillerin hava

yollarına girişini ve toplanmasını geciktirir böylece fagositozu önler. Ayrıca PT, birçok mekanizma ile immün sistemi baskılayıcı etki oluşturur [20, 63].

Boğmaca enfeksiyonunun sonraki basamağı olan lokal doku hasarında rol alan faktörlerin başında ise TCT ve LPS gelir. Ayrıca DNT ve muhtemelen AST de lokal doku hasarında rol almaktadır. TCT ile LPS sinerjistik şekilde nitrik oksit ve interlökin-1alfa aracılığıyla solunum yolu silli epitel hücrelerinde hasara neden olurlar. Trakeal sitotoksinin nötrofiller üzerinde zararlı etkileri de vardır. Boğmacanın karakteristik özelliklerinden biri olan paroksizmal öksürüğün olası nedenlerinden biri doku hasarı gibi gözükmemektedir [20, 63].

Boğmaca çok fazla sistemik özelliği olan bir hastalık değildir. Boğmacanın sistemik etkileri arasında en belirgin olanı PT'ye bağlı olan lökositoz ve lenfositozdur. Ayrıca PT hiperinsülinemiye, bunun sonucunda da özellikle küçük çocuklarda hipoglisemiye neden olabilir. Boğmacada görülen ensefalopatinin ise genellikle öksürük nöbetlerine bağlı hipoksi nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Patoloji serileri özellikle küçük çocuklarda *B. pertussis* pnömonisinin akut pulmoner vazokonstriksiyonu ve PT aracılı dolaşımda artmış lökosit kütlesi gibi bir dizi olayı tetiklediğini göstermiştir. Bunların sonucunda da pulmoner kan akımı tehlikeye girmekte, hipoksemi şiddetlenmekte ve refrakter pulmoner hipertansiyona neden olan kısır bir döngü oluşmaktadır [20, 64].

2.6. Klinik

Boğmaca genellikle inspiratuvar iç çekmenin eşlik ettiği uzamış öksürük nöbetleri ile karakterize bir hastalıktır. Orijinal adı "whooping cough" olan boğmacanın klasik semptomu, akciğerlerden hızlı hava çıkışı ile şiddetli ve hızlı öksürme şeklindedir. Hastalığın kliniği yaşa ve daha önce maruziyet ya da aşılama durumuna göre farklılık gösterebilir. Bunların dışında maruz kalınan bakteri sayısı, mikroorganizmanın genetik yapısı, kişinin genetik ve kazanılmış özellikleri ve antibiyotik kullanımı gibi çok çeşitli faktörler hastalığın klinik seyrini etkileyebilir. Küçük çocuklar apne dışında herhangi bir semptom olmadan gelebilirken, erişkinler ve adölesanlar daha hafif semptomlar ya da klasik öksürük ile başvurabilirler. Hastaların tipik olarak tamamen iyileşmeleri iki üç ayı bulabilir [20, 59, 62].

Birçok viral enfeksiyonun inkubasyon süresinden (1-3 gün) farklı olarak *B. pertussis*'in inkubasyon süresi daha uzundur ve ortalama 7-10 gün sürer (4 ila 21 gün). Bu nedenle üst solunum yolu semptomları başlamadan 1-2 hafta önce öksürüklü hastalığı olan birisiyle temas etmiş olmak boğmacayı daha çok telkin edebilir [2].

Klasik boğmaca enfeksiyonu daha önce bağışıklığı olmayan kişilerde görülür ve bakterinin inkubasyonunu takip eden 3 evreden oluşmaktadır. Bu dönemler kataral, paroksizmal ve konvalesan dönemlerdir.

Hastalığın ilk evresi olan kataral dönem bir iki hafta kadar sürer ve bu dönemde hastaların genel keyifsizlik, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı, hapşırma ve hafif öksürük gibi semptomları olur. Hastaların ateşi yoktur ya da hafif derecede yükselir. Semptomların spesifik olmaması ve hastalığın seyrinin viral bir üst solunum yolu enfeksiyonundan farksız olması nedeniyle bu evrede boğmaca genellikle gözden kaçır [2, 62]. Lakrimasyon ve konjonktival enjeksiyon bu dönemde klinik olarak faydalı olabilecek iki erken bulgudur [65].

Paroksizmal dönem genellikle hastalığın ikinci haftasından sonra başlar ve yaklaşık iki ay kadar devam eder. Bu dönemde hastalarda dakikalarca süren yoğun ve şiddetli öksürük nöbetleri görülür. Öksürük nöbetlerine siyanoz, gözlerde proptoz, dilde protrüzyon, kalın oral mukus üretimi, lakrimasyon ve boyun venlerinde dolgunluk eşlik eder. Nöbetler hastada kuvvetli bir inspirasyona neden olur. Bu durum klasik semptomlardan "inspiratuvar iç çekme" olarak tanımlanan oldukça dramatik bir tablodur. Öksürük nöbetleri genellikle geceleri olur. Ağlama, gülme, yemek yeme ve soğuk hava gibi bazı uyarılar ile tetiklenir. Nöbetlerin sıklığı bu dönemin ilk bir iki haftasında giderek artar ve yine ikinci üçüncü haftadan sonra giderek azalır. Hastalar nöbetler arasında genellikle asemptomatiktir. Bu dönemde tanımlanan diğer klasik semptomlar ise öksürük sonrası kusma ve senkoptur [2, 62, 65].

Hastalığın üçüncü ve son dönemi ise paroksizmal dönemi takip eden konvalesan dönemdir. Konvalesan dönemde nöbetlerin şiddeti, sıklığı ve süresi giderek azalır. Hafif, kronik, nöbetler şeklinde olmayan öksürük 6 haftaya kadar

sürebilir. Bu evrede çocuklar başka bir viral enfeksiyon geçirirse öksürük nöbetleri tekrarlayabilir [62].

Hastalar en fazla kataral dönemde ve paroksizmal dönemin ilk iki haftasında bulaştırıcıdır. Ancak bulaştırıcılık altıncı haftaya kadar sürebilmektedir. Boğmacanın komplikasyonları tüm yaş gruplarında görülebilir. Genellikle şiddetli öksürük nöbetleri komplikasyonlara neden olmaktadır. Çocuklarda pnömoni, apne, konvülzyon, ensefalopati, otitis media, kilo kaybı, pulmoner hipertansiyon, epistaksis, subdural hematoma, herniler ve rektal prolapsus gibi komplikasyonlar görülmektedir. Erişkin ve adölesanlarda ise uykusuzluk, apne, kilo kaybı, senkop, üriner inkontinans, pnömoni ve kosta kırıkları daha sık görülen komplikasyonlardır. Daha yaşlı hastalarda ise ensefalopati, intrakraniyel kanama, inme, karotid arter diseksiyonu, pnömomediastinum ve lomber disk hernisi gibi sık olmayan komplikasyonlar görülebilmektedir. Erişkinlerde boğmaca nedeni ölümler nadir de olsa halen bildirilmektedir. Küçük çocuklar solunum yetmezliği ve ölüm gibi daha ciddi komplikasyonlar açısından daha risklidir [2, 32, 62].

Daha önce aşılanmış ya da boğmaca geçirmiş erişkin ve adölesanlarda enfeksiyonun kliniği çok değişkendir ve bazı kişilerde enfeksiyon asemptomatik seyretebilir. Erişkin yaş grubunda atipik bir seyir izleyen boğmacanın kliniği basit bir üst solunum yolu enfeksiyonu ve hafif öksürükten klasik boğmaca kliniğine kadar değişmektedir. Kliniklere başvuranlarda ağırlıklı olarak şikayet inatçı öksürük olmaktadır. Ev içi temas çalışmalarında aile bireylerinde asemptomatik enfeksiyon sıklığının %40'ların üzerinde olduğu görülmüştür [20, 62, 65].

Erişkinlerde görülen boğmaca enfeksiyonunun klinik semptomlarının değerlendirildiği bir derlemede hastaların büyük çoğunluğunda öksürük süresinin 3 haftadan uzun sürdüğü görülmüştür [66]. Yine daha önce yapılan çalışmalarda erişkin hastalarda boğmacanın klasik semptomlarından paroksizmal öksürük %70-99 arasında, iç çekme %8-82 arasında, kusmanın ise %17 ile %65 arasında değişen sıklıklarda görüldüğü bildirilmiştir. Boğmaca klasik semptomlarının duyarlılık ve özgüllüğünün değerlendirildiği çalışmada paroksizmal öksürük oldukça duyarlı bir semptom olmasına rağmen, özgüllüğü oldukça düşük bulunmuştur. Bu çalışmadan

çıkarılan önemli bir sonuç da; boğmaca klasik semptomlarının görülmemesi tanıyı dışlamak için yeterli değildir ve boğmaca enfeksiyonu olmayan birçok hastada da boğmaca klasik semptomları görülebildiğidir [65]. Ohio eyaletinde (ABD) 2010-2011 yılları arasında bir salgın sırasında laboratuvar ile doğrulanmış boğmaca vakalarında klasik semptomların sıklığı benzer şekilde düşük bulunmuştur. Bu çalışmada hastalarda paroksizmal öksürük sıklığı %82, inspiratuvar iç çekme sıklığı %20 kusma sıklığı ise %41 olarak bulunmuştur [67].

Boğmaca kliniğinin erişkinlerde atipik seyretmesi, boğmacanın daha çok çocukluk hastalığı olarak düşünülmesi, klasik semptomların boğmacaya özgül olmaması, uzun bir inkübasyon süresinin olması, daha sık görülen viral üst solunum yolu enfeksiyonlarında da benzer bir kliniğin olması, mikroorganizmanın tespit edilmesindeki zorluklar gibi birçok sebeple boğmaca tanısı ön planda düşünülmemekte ve hastaların tanı almasında gecikmeler olabilmektedir. Sonuç olarak erişkin ve adölesanlar boğmacanın bebeklere ve çocuklara bulaştırılmasında birer rezervuar görevi görmektedir ve bunların başında da anne, baba ve yakın akrabalar yer almaktadır [65, 67].

2.7. Tanı

Hastalığın klinik seyirindeki çeşitlilik ve yaş gruplarında farklı seyirler görülebilmesi nedeniyle boğmaca için tek bir klinik tanı yöntemi yoktur. Günümüzde boğmaca tanısının daha doğru ve düzgün şekilde koyulabilmesi için birçok kurum ve kuruluş tarafından vaka tanımlamaları yapılmıştır. Bunların çoğu ufak farklılıklar dışında birbirine benzemektedir. Boğmaca tanısının daha özgül ve daha duyarlı bir şekilde koyulabilmesi için oluşturulan bu tanımlamaların neredeyse tamamında klinik kriterler, laboratuvar kriterleri ve epidemiyolojik bağlantı verisi gibi çeşitli kriterler bulunmakta ve bu kriterlere göre vakalar sınıflandırılmaktadır. Dünyada halen WHO, CDC, Avrupa Birliği'nin bir ajansı olan Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC), Pan Amerikan Sağlık Örgütü (PAHO) gibi kurumların yapmış olduğu boğmaca vaka tanımlamaları kullanılmaktadır [68]. En güncel ve geçerli tanımlamalardan birisi olan CDC'nin 2014 yılında güncellediği vaka tanımlaması ise aşağıdaki şekildedir [69].

Klinik vaka tanımı: 2 hafta ve daha uzun süren öksürüklü bir hastalık durumunda daha olası bir kesin tanısı olmayanlarda aşağıdaki semptomlardan en az 1 tanesinin varlığı,

- Paroksizmal öksürük
- İspiratuar iç çekme
- Öksürük sonrası kusma
- Apne (siyanozla birlikte veya değil) (sadece 1 yaş altı çocuklarda)

Tanı için laboratuvar kriterler:

- Klinik örnekten *B. pertussis* izolasyonu
- *B. pertussis* için pozitif PCR

Epidemiyolojik bağlantı:

- Laboratuvar incelemesiyle *B. pertussis* olduğu kanıtlanmış vakalarla temas

Eğer boğmacadan şüphelenilen bir hasta klinik vaka tanımlamasına uyuyorsa laboratuvar ve epidemiyolojik kriterlere göre kesin vaka ya da olası vaka şeklinde sınıflandırılır. Bu sınıflandırma Tablo 2.1’de gösterilmiştir [69].

Tipik semptomlarla gelen bir hastada boğmacanın klinik tanısının konulması kolaydır. Ancak özellikle erişkin ve adölesanlarda hastalığın klinik çeşitliliği, atipik klinik seyirler görülmesi, aşılama ile hastalık seyrindeki değişim gibi birçok nedenle boğmaca tanısı koymak sanıldığı kadar kolay değildir. Bu nedenle hastalığın tanımlanmasında en önemli nokta hekimin boğmacadan şüphelenmesidir. Boğmacadan şüphelenildiğinde *B. pertussis* ile benzer kliniğe sahip diğer *Bordetella* türlerinin neden olduğu enfeksiyonların ayırımı ve hastalığın atipik seyirleri nedeniyle etiyolojik tanımlama gerekli hale gelir. *B. pertussis* için tanısal testler doğrudan ve dolaylı tanısal testler olarak ikiye ayrılır. Boğmaca için yaygın olarak kullanılan doğrudan tanısal testler kültür, PCR ve direkt floresan antikor (DFA) testidir. Dolaylı tanısal test ise serolojidir [70].

Boğmaca tanısında kullanılan laboratuvar testlerin özgüllük ve duyarlılığını birçok faktör etkilemektedir. Örnek alım süresinde gecikme, kötü örnek alma tekniği,

uygun olmayan örnek transferi, laboratuvar deneyimi, laboratuvar kontaminasyonu gibi faktörler bunların bazılarıdır [20, 70].

Tablo 2.1: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) vaka tanımlamasına göre boğmaca vakalarının sınıflandırılması

Kriterler		Kesin Vakalar			Olası Vakalar			
Kriter grubu	Kriter tanımı	1	2	3	1	2*	3*	4
Klinik Kriterler	Akut öksürüklü hastalık (Herhangi bir süre)	+				+	+	
	2 haftadan uzun süren öksürük		+	+	+			+
	İnspiratuvar iç çekme		o	o	o	o	o	o
	Öksürük nöbetleri		o	o	o	o	o	o
	Öksürük sonrası kusma		o	o	o	o	o	o
	Apne (siyanozla birlikte ya da değil) (sadece 1 yaşından küçük çocuklar için)		o	o	o	o	o	o
Laboratuvar Kriterler	Klinik örnekten <i>B. pertussis</i> izolasyonu	+						
	<i>B. pertussis</i> için pozitif PCR		+			+		
Epidemiyolojik Kriterler	Laboratuvar ile doğrulanmış bir vaka ile temas (kesin vaka)			+			o	
	Laboratuvar ile doğrulanmış bir yaşından küçük çocuk ile temas (Olası vaka-2)						o	+

* Sadece 1 yaşından küçük çocuklar için

+ = aynı sütundaki tüm +'lar vaka sınıflaması için zorunludur

o = opsiyonel (vakanın sınıflandırılması için aynı sütunda bulunan her bir kriter grubundaki opsiyonel kriterlerden en az bir tanesi aynı sütundaki +'lara ek olarak gereklidir)

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

B. pertussis izolasyonunda en önemli basamaklardan biri laboratuvar testler için uygun şekilde örnek alınmasıdır. Silli respiratuvar epitele yerleşen bir mikroorganizma olduğu için en başarılı yöntemler nazofarengeal sürüntü ve nazofarengeal aspirasyondur. Burun, boğaz ve balgam örnekleri silli epitel içermediğinden uygun örnekler değildir. Nazofarengeal sürüntü için küçük, esnek

saplı, dakron ya da rayon eküvyonlar önerilmektedir. Ayrıca Flocked naylon eküvyonlar hastalar için daha konforlu olduğundan önerilmektedir. Kalsiyum aljinat içeren eküvyonların PCR ile etkileşimi ve pamuk uçlu eküvyonların da etken mikroorganizmayı inhibe etmesi nedeniyle örnek alımında bu eküvyonlar tercih edilmemelidir [70, 71].

Örnekler posterior nazofarenksten alınmalıdır. Nazofarengeal sürüntü için eküvyon nazıkçe burun deliğinden sokularak inferior nazal konka altından nazofarenkse kadar itilmeli ve birkaç saniye yavaşça döndürülmelidir. Aspirasyolla örnek alımı için vakum ya da aspiratör, örneklerin alınacağı özel kaplar ve beslenme tüpü gereklidir. Aspirasyonda da örnek benzer şekilde nazofarenksten alınır. Kültür için nazofarengeal aspirasyon sürüntüye göre daha duyarlıdır. Hastalar için daha invazif ve konforsuz bir işlem olan nazofarengeal aspirasyon deneyimli bir personel tarafından uygulanmalıdır [70].

Örneklerin transportu, *B. pertussis*'in izolasyonunda diğer önemli noktalardan birisidir. Örneklerin hızlıca kültür vasatına ekilmesi kuvvetle tercih edilse de bu her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle transport vasatı etken bakteriyi korurken normal floranın çoğalmasını inhibe etmelidir. Transport için Casomino asid, AMIES ya da Regan-Lowe transport vasatı kullanılabilir. Transport süresi mümkün olduğunca kısa olmalı ve örneğin alımından kültür vasatına ekinceye kadar geçecek süre 24-48 saati geçmemelidir. PCR için örnekler kuru şekilde ve ortam sıcaklığında transfer edilebilir. Ayrıca transport vasatları PCR ile etkileşmez [70, 71].

B. pertussis izolasyonunda kültür halen altın standart testtir. Kültür en özgül tanısal testtir ancak duyarlılığı oldukça düşüktür. Yapılan çalışmalar *B. pertussis* kültürünün duyarlılığının en iyi tekniklerle bile %10-60 arasında olduğunu göstermektedir [2]. *B. pertussis*'in laboratuvarında üretilmesi oldukça zahmetlidir. Kültür kataral evrede yani öksürüğün ilk iki haftasında ve paroksizmal evrenin başında gerçekleştirilirse en fazla oranda başarılı olur. Eğer hasta aşılysa, hastalığın ikinci haftasından sonra örnek alındıysa ve daha önce *B. pertussis*'e etkili bir antibiyotik tedavisi kullanıldıysa bu başarı oranı daha da düşmektedir. Yine örneklerin alınması ve transportunun uygun şekilde yapılmaması kültürün duyarlılığını azaltan nedenler

arasındadır. Örnekler *B. pertussis*'in izolasyonunda kullanılan ve halen kullandığımız özel besiyerleri olan Bordet-Gengou veya Regan-Lowe besiyerlerine ekilmelidir. Bakterinin üretilmesi için Bordet-Gengou besiyerinin taze hazırlanmış olması gerektiğinden bu besiyerinin kullanımı çok pratik değildir. *B. pertussis* izolasyonu için kültür plakları $36\pm 1^{\circ}\text{C}$ de yüksek nemli ortam havasında en az 7-10 gün süreyle inkübe edilmelidir. Kültürün duyarlılığının düşük olması, uzun sürede sonuç vermesi ve yukarıda da bahsedildiği gibi birçok nedenden etkilenmesi kültürün kısıtlılıklarıdır. Bu nedenlerle bir örnekten *B. pertussis* üretilmemesi boğmaca tanısını dışlamak için yeterli değildir. Ayrıca kültür kısıtlılıklarına rağmen bakterinin moleküler tiplendirmesi ve antimikrobiyal direnç çalışılabilmesi açısından da önemlidir. [59, 70].

Polimeraz zincir reaksiyonu *B. pertussis*'in hızlıca tespit edilmesinde en duyarlı yöntemdir. Kültürden farklı olarak PCR için canlı bakteri gerekli değildir çünkü bu test moleküler teknikler ile bakteri DNA dizilimlerini tespit eder. Laboratuvar ortamında kontaminasyon ile yanlış pozitif sonuçlara neden olabileceğinden bu özellik yöntemin bir dezavantajı sayılabilir. Altın standart yöntem olan kültüre göre daha duyarlı bir test olan PCR'in duyarlılığı %70'ten %99'a kadar varabilmektedir. Ayrıca sonuçları birkaç saat içinde verebilmesi bir diğer avantajıdır. Kültüre benzer şekilde PCR'in da zamanla duyarlılığı azalmaktadır. Polimeraz zincir reaksiyonu öksürüğün dördüncü haftasına kadar tanısız olarak fayda sağlayan bir testtir. Optimal duyarlılık nazofarenkste halen canlı bakterinin bulunduğu öksürüğün ilk üç haftasıdır. Dördüncü haftadan sonra bakteriyel DNA hızla azalmaktadır ve yanlış negatif sonuçlara neden olabilmektedir. Antibiyotik kullanımı da yanlış negatif sonuçlara neden olabilmektedir. Antibiyotik kullanım süresi ile ilgili net bir sınır olmamakla birlikte antibiyotik kullanımının beşinci gününden sonra bu testin kullanılması önerilmemektedir [70, 72]. Yapılan bir çalışmada antibiyotik kullanımının 4. gününde %89 olan PCR pozitifliğinin antibiyotik kullanımının 7. gününde %56'ya düştüğü tespit edilmiştir [73].

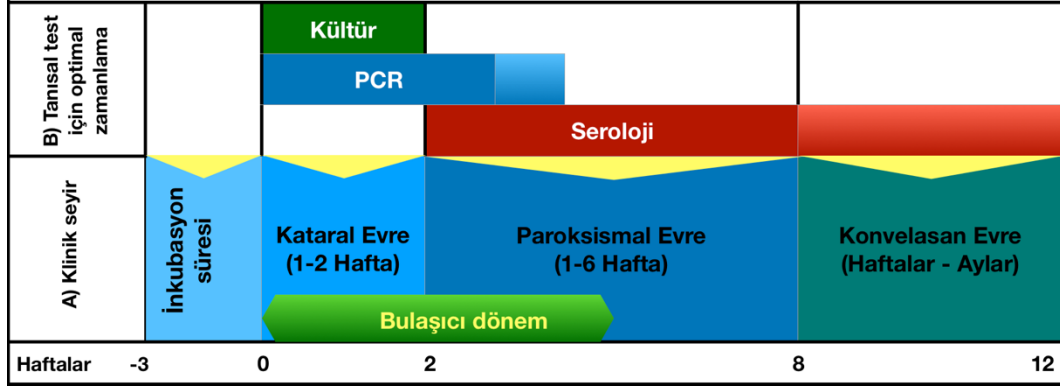
Özgül, duyarlı ve hızlı bir tanısız yöntem olan PCR boğmaca enfeksiyonunun kanıtı olarak birçok kurumun vaka tanımlamasında yer almaktadır [68]. İlk defa 1989 yılında *B. pertussis*'in bazı DNA bölgeleri PCR ile amplifiye edilmiştir. Sonraki yıllarda

da *B. pertussis*'in tespiti için adenilat siklaz geni, insersiyon sekansları, porin geni gibi çeşitli kromozomal bölgelerden sağlanan primerler kullanılmıştır. Klasik PCR her ne kadar cazip bir yöntem olsa da PCR sonrası hibridizasyon, agaroz jel elektroforezi, etidyum bromid ile boyama gibi ek işlemler gerektirmektedir. Kantitatif gerçek zamanlı PCR ("real time-PCR", RT-PCR) sayesinde *Bordetella* türlerinin tespit edilmesinde bir devrim yaşanmıştır. Bu teknoloji, PCR ile amplifiye edilen ürünlerin florasanlı problarla tespit edilmesini aynı haznede yaparak hem PCR sonrası ek işlemleri gerektirmemekte hem de gerçek zamanlı olarak ürünlerin birikimini ölçmektedir. Ayrıca bu yöntemle zararlı kimyasal maddelerle temas edilmesi de söz konusu değildir [70].

Polimeraz zincir reaksiyonu için alınan klinik örnekten bakteri DNA'sının ekstraksiyonu gereklidir. Bunun için ticari olarak satılan hazır DNA ekstraksiyon kitleri mevcuttur. DNA ekstraksiyonu sonrası *Bordetella* türlerini birbirinden ayırmak için bazı özel DNA sekansları kullanılmaktadır. İnsersiyon sekansı IS481 *B. pertussis* DNA'sında çok sayıda kopyası bulunan ve bu nedenle hedef alınan bir sekanstır. Ancak IS481'in daha az sayıda kopyasını *B. holmesii* ve *B. bronchiseptica* da bulundurmaktadır. Bu nedenle tek başına IS481 sekansı oldukça duyarlı olmakla birlikte çapraz reaksiyonlar nedeniyle yanlış pozitif sonuçlara da neden olabilir. Pertussis toksin genini hedef alan sekanslar, *B. parapertussis* için hedef alınan pIS1001 ve *B. holmesii* için hedef alınan hIS1001 sekansları ile birlikte IS481 sekansı kullanılarak çok hedefli PCR'lar sayesinde *Bordetella* türlerinin birbirinden ayrımı daha kolay yapılabilmektedir. Çok sayıda hedef kullanılması yanlış pozitifliği azaltarak özgüllüğü de artırmaktadır. *Bordetella* PCR'ı için laboratuvarlar arasında bir standardizasyon yoktur ancak günümüzde hızlı sonuç vermesi ve daha duyarlı bir test olması nedeniyle birçok laboratuvar bu tekniği kullanmaktadır [74, 75].

Polimeraz zincir reaksiyonu ve kültürün yararı öksürüklü hastalığın süresi arttıkça azalmaktadır. Bu nedenle hastalığın ileri dönemlerinde seroloji önemli bir tanısal test haline gelmektedir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'ne (CDC) göre antikor seviyelerinin en yüksek olduğu öksürüğün iki ila sekizinci haftaları arası seroloji testinin çalışılması için optimum zamandır ancak 12. haftaya kadar serolojinin

çalışılabileceği bildirilmektedir [76]. Hastalığın klinik seyri ve kullanılabilir laboratuvar testlerin optimal zamanlaması Şekil 2.7'de gösterilmiştir.



Şekil 2.7: Boğmacanın klinik seyri (A) ve kullanılan tanısal testlerin optimal zamanlaması (B) [70, 76, 77].

Bordet ve Gengou ilk serolojik yöntemleri 1911 yılında tanımlamıştır. Seroloji dolaylı bir tanısal yöntemdir. Klasik serolojik yöntemlerde boğmacaya karşı oluşan immun yanıtı tespit etmek için agglutinasyon, indirekt hemaglutinasyon, bakteriyel reaksiyon, immunodifüzyon, indirekt immunofloresan ve kompleman fiksasyonu kullanılmaktaydı. Ancak bu yöntemlerin özgüllük ve duyarlılığı oldukça düşüktü. 1980'lerden beri ise hem aşılarda immunojenitesi hem de boğmacanın tanımlanmasında immunoassay yöntemi kullanılmaya başlandı. Günümüzde en yaygın şekilde kullanılan serolojik yöntem olan ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) birçok ülkede aselüler aşı çalışmalarında, seroepidemiolojik çalışmalarda ve boğmacanın tanısında kullanılmaktadır [70, 71].

Boğmaca enfeksiyonu sırasında PT, FHA, PRN, fimbria gibi farklı *B. pertussis* antijenlerine karşı IgA, IgG ve IgM tipinde antikorlar oluşmaktadır. ELISA tekniğinde antijene spesifik oluşan immun yanıt ölçülmektedir. Tam hücre ekstratlarından yüksek oranda saflaştırılmış antijenlere kadar farklı antijen preparatları kullanılmaktadır. Ancak daha duyarlı ve özgül olması nedeniyle saflaştırılmış antijenlerin kullanılması önerilmektedir. Ayrıca ELISA tekniği antikor titrelerini kantitatif olarak verebilmektedir. Bu sayede belirli eşik değerlere göre geçirilmiş

enfeksiyon, bağışıklanma durumu ve antikor titrelerinin koruyuculuğu gibi konularda yorum yapılabilmektedir. Boğmaca spesifik immun yanıtın ölçülmesinde yaygın olarak kullanılan antijenler PT ve FHA antijenleridir. Sadece *B. pertussis* tarafından eksprese edilmesi nedeniyle ELISA yöntemiyle Boğmacanın rutin tanısıl yaklaşımında PT antijenlerinin kullanılması önerilmektedir. Duyarlı bir yöntem olmasına rağmen seroloji geç ve retrospektif tanısıl fayda sağlayan bir testtir [70, 78].

Boğmaca için doğal enfeksiyon ile oluşan antikor yanıtı IgA, IgG ve IgM tipinde olurken, primer aşılama ile oluşan antikor yanıtı IgG ve IgM tipinde olmaktadır. Tüm yaş grupları için *B. pertussis* antijenlerine karşı IgG tipi antikorların ölçülmesi en duyarlı yöntemken IgA tipi antikorların ölçülmesi yeni aşılama ile yeni geçirilmiş enfeksiyon ayırımında fayda sağlamaktadır. Bu nedenlerle *B. pertussis* enfeksiyonunun serolojik tanısında PT antijenine karşı oluşan IgG tipi antikorlar ölçümü en iyi yöntemdir. Dört hafta arayla alınan iki serum örneğinde IgG tipi PT antikor titresinde iki kattan fazla artış gösterilmesiyle serolojik tanı koyulabilir. Ancak özellikle bebeklerde anneden geçen antikorlar nedeniyle yanlış değerlendirilebilmesi ve bazı kişilerde enfeksiyon olsa bile antikor titresinde artış olmaması gibi nedenlerle klinik pratikte daha çok tek serum örneğinden seroloji çalışılmaktadır. Tek serum örneği ile *B. pertussis* serolojik tanısı için IgG PT antikor düzeyi sınır değerler belirlenmiştir [79]. Yapılan çalışmalarda serum örneklerinde 40 ile 200 IU/ml IgG PT antikor düzeylerinde özgüllüğün %95 ile %99 arasında değiştiği görülmüştür. Duyarlılık ise hastalığın süresine ve örnek alınma zamanına göre değişmekle birlikte %67-80 arasında değişmektedir. Aşılama sonrası 1 yıl içinde olmamak şartıyla yakın zamanda geçirilmiş boğmaca enfeksiyonunu kanıtı olarak IgG PT antikor titrelerinin 50 ile 120 IU/ml arasında bir sınır belirlenmesi önerilmektedir [80].

Direkt floresan antikor (DFA) testi, floresan boya ile modifiye edilmiş antikorların doğrudan bakteriye bağlanması ve uygun mikroskop altında gözlenmesine dayanan bir tetkiktir. Oldukça hızlı bir yöntem olmasına rağmen duyarlılığının ve özgüllüğünün düşük olmasından, deneyimli kişilerce yapılması gerektiğinden günümüzde boğmaca tanısı için kullanışlı bir test değildir [70].

Boğmaca tanısında kullanılan laboratuvar yöntemlerin tercihinde son yıllarda bir değişim olmuştur. ABD’de boğmaca tanısında kullanılan testlerdeki eğilimi değerlendiren bir çalışmada 1990’lı yılların başlarında kullanılan, laboratuvar tekniğinin bilindiği boğmaca vakalarının %50’den fazlasında birden çok tanısal test kullanılmaktaydı. Vaka tanımlamasına PCR’ın girmesi ve kullanılmaya başlanması sonrasında birden çok tanısal test kullanımı giderek azalmış ve 2012 yılına gelindiğinde bildirilen vakaların %84’ünden fazlası sadece PCR ile bildirilmiş %8’i ise birden çok test kullanılarak bildirilmiştir. Birçok patojenin tanısında kültürün yerini daha hızlı moleküler yöntemler geçmektedir. Boğmaca için de daha hızlı tanı ve tedavi olanağı sağlayan ve oldukça duyarlı bir tanısal test olan PCR en çok tercih edilen yöntem haline gelmiştir [81].

2.8. Tedavi

Boğmacanın mümkün olduğunca erken ve uygun şekilde tedavi edilmesi önemlidir, hastalığın erken evrelerinde antibiyotik tedavisi başlanırsa semptomların şiddeti ve süresi kısalmır ayrıca hastalığın bulaştırıcılık süresi de azaltılır. Boğmaca olan bir kişi kataral evrenin başından paroksizmal öksürüğün üçüncü haftasına kadar bulaştırıcıdır. Ayrıca boğmacaya etkin antibiyotik tedavisi başlandıktan 5 gün sonraya kadar da bulaştırıcılık devam eder. Tedavi edilmeyen hastaların yaklaşık %80-90’ında etken bakteri 3-4 hafta içerisinde kendiliğinden nazofarenksten temizlenir. Eğer tanı geç koyulur ve antibiyotik tedavisine geç başlanacak olursa hastalığın seyrinde bir değişiklik olmayacaktır. Bu nedenle klinik kuvvetle boğmaca düşündürüyorsa ya da küçük çocuklarda olduğu gibi hasta ciddi ve komplike hastalık riski taşıyorsa klinisyenler test sonuçlarını beklemeden hastaları tedavi etmeyi düşünmelidir [82, 83].

Boğmaca oldukça bulaşıcı bir hastalıktır. Yapılan çalışmalar boğmacaya karşı duyarlı kişilerde sekonder atak hızının %80’ler ve üzerinde olduğunu göstermektedir [32, 84]. Bu nedenle boğmaca tespit edilen hastaların uygun şekilde tedavisi özellikle bulaştırıcılığın önlenmesi açısından önemlidir. Antibiyotik tedavisi ile hastaların sekresyonlarından mikroorganizmanın eradikasyonu sağlanmış olur ve böylece bulaştırıcılık azaltılmış olur. Ayrıca boğmaca hastası ile yakın temas eden herkesin

yaşına ve daha önceki aşılama durumuna bakılmaksızın boğmacaya etkin bir antibiyotik kullanması önerilmektedir [32, 62].

Günümüzde *B. pertussis* tedavisinde ve temas sonrası profilakside eritromisin, azitromisin, klaritromisin ve trimetoprim-sulfametoksazol kullanılmaktadır. Boğmaca ile yakın temas eden asemptomatik kişilerin temas sonrası 3 hafta içerisinde antibiyotik profilaksisi kullanması semptomatik enfeksiyonu önleyebilir. Bu nedenle hastalarla yakın temas kuran kişiler ile ciddi ve komplike boğmaca riski taşıyan kişilerin bir kontraendikasyon yoksa temas sonrası uygun antibiyotik profilaksisi kullanması önerilmektedir. Profilakside kullanılan antibiyotikler ve dozları tedavide kullanılanlarla aynıdır. Boğmaca tedavisinde ve temas sonrası profilakside kullanılan antimikrobiyal ajanlar ile tedavi rejimleri Tablo 2.2’de gösterilmiştir [83].

Tablo 2.2: Boğmaca tedavisinde ve temas sonrası profilakside kullanılan antibiyotikler ve tedavi rejimleri.

Yaş Grubu	Primer Antibiyotikler			Alternatif Antibiyotik
	Azitromisin	Eritromisin	Klaritromisin	TMP-SMX*
< 1 ay	Önerilen antibiyotik, 10 mg/kg/gün tek dozda, 5 gün (güvenlik verisi kısıtlı)	Öncelikle tercih edilmez (IHPS ile ilişkili) Azitromisin yoksa 40-50 mg/kg/gün dört bölünmüş dozda, 14 gün	Önerilmez (güvenlik verisi yok)	< 2 ay kontraendike (kernikterus riski)
1-5 aylar	10 mg/kg/gün tek dozda, 5 gün	40-50 mg/kg/gün dört bölünmüş dozda, 14 gün	15 mg/kg/gün iki bölünmüş dozda, 7 gün	< 2 ay kontraendike, ≥2 ay TMP 8 mg/kg/gün SMX 40 mg/kg/gün iki bölünmüş dozda, 14 gün
Bebekler (≥6 ay) ve çocuklar	İlk gün tek dozda 10 mg/kg, 2-5. günler tek dozda 5 mg/kg gün (maksimum 500 mg/gün)	40-50 mg/kg/gün dört bölünmüş dozda (günlük maksimum 2 gr), 14 gün	15 mg/kg/gün iki bölünmüş dozda (günlük maksimum 1 gr), 7 gün	TMP 8 mg/kg/gün SMX 40 mg/kg/gün iki bölünmüş dozda, 14 gün
Erişkinler	İlk gün tek dozda 500 mg 2-5. günler tek dozda 250 mg	2 gr/gün dört bölünmüş dozda, 14 gün	1 gr/gün iki bölünmüş dozda, 7 gün	TMP 320 mg/gün SMX 1600 mg/gün iki bölünmüş dozda, 14 gün

* Makrolid alerjisi olan, makrolidleri tolere edemeyen ya da makrolid dirençli *B. pertussis* suşuyla enfekte olan ≥2 aylık hastalarda TMP-SMX alternatif ajan olarak kullanılabilir. TMP-SMX: Trimetoprim-Sulfametoksazol, IHPS: İnfantil Hipertrofik Pilon Stenoza.

2.9. Aşılama ve Korunma

Dünya Sağlık Örgütü yılda 2 milyon çocuk ölümünün aşılama ile önlendiğini tahmin etmektedir. Aşı ile önlenebilen hastalıklar, klasik olarak “çocukluk çağı hastalıkları” olarak nitelendirilse de esasında her yaş grubunu etkilemektedirler. Aşı ile önlenebilen hastalıklar nedeniyle erişkin ölümleri de ciddi bir halk sağlığı problemidir. Hastalığın epidemiyolojisi, erişkinlerdeki klinik seyir, maliyet etkinliği, aşının etkinliği, aşının uzun süreli immunojenitesi ve ülke kaynakları gibi birçok etken erişkinler için belirli aşıları önerme kararını etkilemektedir. Yüksek derecede bulaşıcı hastalıklar için, çocukluk aşılama oranları istenilen düzeylerde değil ya da bölgeler arasında farklılıklar içeriyorsa, toplumsal bağışıklık yeteri kadar oluşamaz ve patojen popülasyonda dolaşmaya devam eder. Birçok erişkin, çocukluk çağında yeterli düzeyde bağışıklanmamış olmasından ya da kazanılmış bağışıklığın zamanla azalması gibi nedenlerle aşı ile önlenebilen hastalıklara karşı korunmasızdır. Yetişkinlerde aşılama oranları genellikle bilinmemektedir ve sınırlı veriler yüksek riskli bireylerde bile aşılama oranlarının en düşük seviyelerde olduğunu göstermektedir [85]. Ülkemizde 1367 erişkin hastanın değerlendirildiği bir seroprevalans çalışmasında hastaların %90’ının boğmacaya karşı korunmasız olduğu gösterilmiştir [14].

Duyarlı kişilerin aşılama, boğmacaya karşı en önemli korunma yöntemidir. Dünyada 1940’lı yıllardan beri boğmaca aşısı çocukluk çağında uygulanmaktadır. Günümüzde boğmaca için birçok ülkede tüm zamanların en yüksek aşılama oranlarına ulaşılmıştır. Buna rağmen ne aşılama ne de doğal enfeksiyon boğmacaya karşı tam ya da ömür boyu süren bir koruma sağlamaktadır. Büyük çocuklar, adolesanlar ve erişkinler çocukluk döneminde eksiksiz olarak aşılanmış olsalar da belirli bir süre sonra boğmacaya tekrar duyarlı hale gelebilmektedir [83, 86].

Erişkinde boğmaca enfeksiyonunun yükü bir yana konulduğunda, erişkinleri boğmacaya karşı bağışıklamanın en önemli nedeni yenidoğan bebekleri boğmacadan korumaktır. Daha önce de bahsedildiği gibi, bir yaş altı bebeklerde boğmacaya bağlı ölümleri önlemenin en iyi yolu, henüz aşılanamamış, kendi bağışıklığını geliştirememiş yenidoğan ve süt çocuklarını korumak için erişkinden bulaşı engellemek ya da anneden geçen antikolarla bebeğin korunmasını sağlamaktır.

Öldürülmüş bakteri bulunan tam hücreli boğmaca aşısı ve bir ya da daha fazla sayıda saflaştırılmış *B. pertussis* antijeni içeren aselüler boğmaca aşısı (aB) olmak üzere iki çeşit aşı vardır. Dünya Sağlık Örgütü 1974 yılında aşılardan tüm çocuklara ulaştırılabilmesi ve ülkelere destek ve rehberlik edilebilmesi amacıyla Genişletilmiş Bağışıklama Programı'nı (GBP) oluşturmuştur ve tam hücreli boğmaca aşısı GBP kapsamına alınmıştır. 1980'li yıllardan sonra ise daha az yan etkisi olan aselüler boğmaca aşısı tam hücreli boğmaca aşısının yerini almaya başlamıştır. Günümüzde çoğu ülkede ağırlıklı kullanılan aşı aselüler boğmaca aşısıdır. İçerdikleri antijen sayısı ve konsantrasyonu, üretimde kullanılan bakteriyel klonu, saflaştırma ve detoksifikasyon metodları, adjuvanları ve koruyucuları bakımından aşılardan birbirinden farklıdır. Dünya Sağlık Örgütü aselüler boğmaca aşılarının kalitesi, güvenliği ve etkinlikleri için bir dizi öneri geliştirmiştir. Boğmaca aşıları tek başına bulunmamakta diğer antijenlerle kombine halde üretilmektedir [25, 87].

Birçok ülkede, uzun yıllar kullanılan difteri toksoidi, tetanoz toksoidi ve tam hücreli boğmaca aşısının (DTB) yerini daha az lokal ve sistemik reaksiyona neden olan ve tam hücreli boğmaca aşılardan kadar etkin olan aselüler boğmaca aşılardan (DTaB) almıştır. Özellikle yaş arttıkça artış gösteren aşı nedenli reaksiyonların önüne geçmek için erişkinler için diğer boğmaca aşılardan farklı olarak tetanoz toksoidi, azaltılmış difteri toksoidi ve aselüler boğmaca (Tdab) aşısı kullanılmaktadır [25, 88]. Erişkin tipi Tdab aşısının boğmaca antijen içeriği pediatrik DTaB aşısı ile aynıdır ancak bazı antijenlerin miktarı azaltılmıştır. Yine bu aşının tetanoz ve difteri toksoidi içeriği, erişkin tipi tetanoz difteri toksoidine (Td) benzerdir [89]. 7 yaşından büyükler için pediatrik DTaB aşısının kullanılması önerilmemektedir [90].

Günümüzde çok sayıda farklı aşılama şeması vardır. Sağlık otoriteleri boğmaca aşılması için DTB ya da DTaB aşılardan ile yaşamın ilk yılında üç doz primer aşılamaya ve yaşamın ikinci yılında ve okul öncesi dönemde olmak üzere iki defa rapel önermektedir [25, 88]. Amerika Birleşik Devletleri Bağışıklama Uygulamaları Öneri Komitesi (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) çocuklarda boğmaca aşısının difteri ve tetanoz toksoidleri ile kombine tam hücreli boğmaca aşısı (DTB) yerine 2, 4, 6, 15-18. aylar ile 4-6 yaşlarında olmak üzere toplam 5 doz difteri ve

tetanoz toksoidleri ile kombine aselüler boğmaca aşısı (DTaB) ile yapılmasını önermektedir [89].

Ülkemizde de 1985 yılında GBP kapsamında başlatılan Ulusal Aşı Kampanyası sayesinde aşılama oranlarında hızlı bir artış olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü verilerine bakıldığında ülkemizde 1986 yılında 3 doz DTB aşılama oranı %45 iken son 10 yıldır bu oran %96'nın altına düşmemiştir [91, 92]. Ülkemizde boğmaca aşısı ilk olarak 1937 yılında kullanılmaya başlanmıştır. 1968 yılından itibaren ise rutin çocukluk aşılama sırasında difteri ve tetanoz toksoidi ile kombine tam hücreli boğmaca aşısı 1 yaş altı çocuklara 3 doz (2, 3 ve 4. aylar) ve 16 ile 24. aylar arasında rapel olacak şekilde kullanıma girmiştir. Daha az yan etkileri olan aselüler boğmaca aşısı ise 2007 yılından itibaren rutin aşılama takvimindeki yerini almıştır [24, 93]. Ülkemizde güncel aşı takviminde boğmaca aşısı 5'li karma aşı (DaBT-İPA-Hib: Difteri, aselüler boğmaca, tetanoz, inaktif polio, *Haemophilus influenzae* tip b) şeklinde 2, 4, 6. ayın sonunda ve 18. ayın sonunda rapel ve 4'lü karma aşı rapeli (DaBT-İPA: Difteri, aselüler boğmaca, tetanoz, inaktif polio) ilköğretim 1. sınıfta uygulanmaktadır [94].

Epidemiyolojik veriler boğmaca sıklığının erişkinlerde giderek arttığını göstermektedir. Bu nedenle erişkinlerin aşılama oranlarının önem kazanmaktadır. Yapılan çalışmalar erişkinlerde boğmaca aşılama oranlarının etkin olduğunu göstermekte ve erişkinlerin tek doz rapel boğmaca aşısı ile boğmacaya karşı %92'lere varan oranlarda korunma sağlandığını göstermektedir [95]. Aşılamanın maliyet etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda 20 yaşından büyük erişkinlerde Tdab aşısı uygulanmasının maliyet etkin olduğu görülmektedir. Adölesanlara rapel uygulamasına göre erişkinlere uygulanan Tdab rapeli daha maliyetli olmasına karşın, ABD'de yapılan çalışmalar 20 yaşından büyük erişkinlere her 10 yılda bir Tdab rapeli uygulanmasının yıllık 0.9 ila 4.7 milyon erişkin boğmaca vakasını önlediğini ve her 10 yılda 1.3 ila 6.4 milyon dolar tasarruf sağladığını göstermektedir [96].

Birçok çalışma boğmaca aşısının kısa dönemde etkin olduğunu göstermekle birlikte, aşılama ile kazanılan bağışıklığın yıllar içinde kaybedildiğini de göstermiştir. Çocukluk döneminde primer aşılama ve 2 yaşında rapel aşılama ile yaklaşık 7-10 yıl süren bir koruyuculuk sağlandığı görülmektedir. Koruyuculuktaki azalma hızını

etkileyen birçok faktör vardır. Uygulanan aşılama şeması ve kullanılan aşı tipi bunların ikisidir. Aselüler boğmaca aşısı uygulanması ile tam hücreli boğmaca aşısına göre daha kısa süreli bir koruyuculuk sağlandığı görülmektedir [88]. Boğmacanın dolaşıma devam etmesinde etkili olan diğer nedenler arasında ise aşılamaya rağmen bulaşın devam etmesi ve suboptimal aşılama oranları sayılabilir [97]. Ayrıca erişkin boğmaca aşılama oranlarının gerektiği şekilde uygulanamamasının bir nedeni de boğmaca farkındalığının sağlık çalışanları arasında bile oldukça düşük olması olabilir. Avrupa’da dört ülkeden 517 kişi ile yapılan bir anket çalışmasında, hekimlerin sadece %17’si boğmacayı erişkin yaşta bir sağlık sorunu olarak gördüğünü ve %58’i daha önce hiç boğmaca aşısı reçete etmediğini belirtmiştir [98].

Yapılan birçok çalışmada çocukluk döneminde 5 doz boğmaca aşılması tamamlanmış olsa bile zamanla aşılama oranlarının koruyuculuğunun azaldığı görülmüştür [99, 100]. ACIP, tetanoz toksoidi ile birlikte azaltılmış difteri toksoidi ve aselüler boğmaca aşısının (Tdap) 11-18 yaşları arasında yapılmasını 2006 yılından beri önermektedir. Boğmacaya karşı bağışıklığın zamanla azalması, adolesan ve erişkin yaşta görülen vaka sayılarında artış olması ve özellikle küçük çocuklara bulaştıran adolesan ve erişkinlerin boğmaca için rezervuar görevi görmesi bu önerinin gerekçelerinden bazılarıdır. Adolesan ve erişkinler için üretilmiş olan Tdap aşısının etkinliğinin incelendiği çalışmalarda da benzer şekilde aşılama oranlarının koruyuculuğunun zamanla azaldığı görülmüştür [101]. Erişkin bağışıklaması ile ilgili yayınlanan son kılavuzlara bakıldığında da her 10 yılda bir yapılması önerilen Td aşısı rapellerinden bir tanesinin Tdap şeklinde yapılması önerilmektedir [15, 16].

Özellikle küçük bebeklerde görülen boğmaca vakalarının büyük çoğunluğu bebeklerle yakın temasta bulunan bireylerden ve ebeveynlerinden geçen boğmaca nedeniyle olmaktadır. Bu nedenle küçük bebekleri ciddi boğmaca enfeksiyonundan korumak için koza stratejisi geliştirilmiştir. Bu strateji ile bebeklerle yakın temas eden bireylere ve ebeveynlere bir doz Tdap uygulaması amaçlanmaktadır. Koza stratejisinde sadece bebeklerle yakın temas eden bireylerin aşılması tek başına bebekleri korumada yeterli olamamaktadır. Bunun nedenlerinden bazıları aşılama sonrası koruyucu antikor düzeyleri iki haftadan sonra oluşması ve gerçek anlamda

etkili olabilmesi için ebeveynlerin ve yakın temas eden kişilerin tamamının uyumunu gerektirmesidir [25, 88]. Ebeveynlerin Tdab ile aşılmasının değerlendirildiği bir çalışmada hem anne hem de babanın aşılması ile dört aydan küçük bebeklerde boğmaca riskinin %51 azaltıldığı gösterilmiştir [102].

Yukarıda yaklaşımlar bebekleri korumak için etkin yöntemler olmakla birlikte saydığımız nedenlerden dolayı istenen etkiyi gösterememektedir. Yapılan çalışmalar bebekleri korumanın en etkili yollarından birinin de gebe kadınlara bir doz Tdab uygulanması olduğunu göstermektedir. Anneden plasenta yoluyla fetüse geçen boğmaca antikoru sayesinde yenidoğanlarda koruyucu bağışıklık sağlanmaktadır. Bu yöntemlerle küçük bebeklerin yaşamlarının ilk aylarında karşılaştıkları ciddi boğmaca riski önemli ölçüde azaltılabilir [88, 103]. Yaklaşık 150.000 yenidoğan ile yapılan bir çalışmada, gebelikte annelere boğmaca aşısı yapılmasının özellikle yaşamlarının ilk iki ayında yenidoğanlarda boğmaca riskini %91,4 azalttığını göstermektedir [104]. Başka bir çalışmada da Tdab aşısının gebeliğin 27-36. haftaları arasında yapılmasının iki aydan küçük bebekleri boğmacaya karşı korumada postpartum yapılmasına göre %85 daha etkili olduğunu gösterilmiştir [105].

Boğmacadan korunmada bir diğer önemli nokta da vakaların ilgili kurumlara bildirilmesidir. Bu sayede boğmaca hastalık yükü hakkında bilgi sağlanır ve boğmacanın zaman içindeki eğilimi izlenmiş olur. Ülkemizde de bulaşıcı hastalıkların morbidite ve mortalitesinin azaltılması amacıyla oluşturulan bulaşıcı hastalıkların sürveyansı sistemi kapsamında sağlık politikalarının belirlenmesi, hastalıklara ait kontrol programlarının oluşturulması, programların izlenmesi ve gerektiğinde düzenlemelerin yapılabilmesi için en önemli veri kaynağı Bulaşıcı Hastalıkların İhbar ve Bildirim Sistemi'dir. Bu kapsamda Boğmaca Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun 2015 yılında güncellediği Bulaşıcı Hastalıklar İhbar ve Bildirim Sistemi konulu genelgeye göre A grubu bildirim zorunlu hastalıklardan biridir ve Form 014 ile Halk Sağlığı Müdürlüklerine bildirilmelidir [83, 106].

3. BİREYLER ve YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmaya hasta alımı 01 Mart – 20 Ekim 2017 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi İç Hastalıkları servislerine yatışı yapılanlar ile Genel Dahiliye ve Göğüs Hastalıkları Polikliniklerine başvuran hastalar arasından aşağıdaki ölçütlere göre yapıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 18 yaşından büyük erişkinler
- 7 günden uzun süredir öksürüğü olanlar

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- 18 yaşından küçük hastalar,
- Onam vermeyenler,
- 5 günden uzun süredir antibiyotik kullananlar
- 4 haftadan uzun süredir öksürüğü olanlar

Hastalar kendilerinden veya alınamıyorsa yakınlarından aydınlatılmış onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

3.2. Yöntem

3.2.1. Hastaların Demografik Verileri, Klinik Belirti ve Bulguları

Öksürüklü hastalık nedeniyle hastaneye başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların yaş, cinsiyet, meslek, öksürüklü hastalığın süresi, antibiyotik kullanımı, altta yatan hastalıkları, sigara kullanımı ve öksürüklü hastalığın özellikleri başvuru sırasında sorgulanarak veri toplama formuna kayıt edildi (Ek-2). Ayrıca hastaların hastane sisteminde bulunan laboratuvar değerlerinden lökosit sayısı,

nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) değerleri son bir hafta içinde görüldüyse kaydedildi.

3.2.2. Örneklerin Alınması ve Laboratuvar Testler

Hastalardan nazofarengal sürüntü örneği alınmasında steril tekli paketli, ince uçlu, esnek, plastik eküvyon çubukları (FloqSwabs™ Flocked swab 503CS01, Copan Diagnostics Inc., ABD) kullanıldı. Eküvyonla bir burun deliğinden girilerek posterior nazofarenkse kadar ilerlendi. Bu pozisyonda 5-10 saniye beklenerek eküvyon kendi eksenini etrafında birkaç kez döndürüldükten sonra burundan çıkarıldı. Alınan örnekler en geç 30 dakika içinde eküvyonun kendi steril tüpü içinde İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarına gönderildi.

Örneklerde aynı gün veya 24 saat içinde, *B. pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella holmesii* ve pertussis toksin genlerinin varlığı açısından BD Max™ System (Becton Dickinson, ABD) otomatize sistemi ile RT-PCR çalışıldı.

Alınan nazofarengal sürüntü örneklerinden BD MAX™ ExK™ DNA-1 ekstraksiyon kiti ile DNA ekstraksiyonu yapıldı. *Bordetella pertussis* (IS481), *Bordetella parapertussis* (pIS1001), *Bordetella holmesii* (hIS1001), pertussis toksin geni (*ptxS1*) varlığını ve örnek ekstraksiyon kontrolü ve internal amplifikasyon kontrolü olarak bir *Drosophila* ("sample processing control", SPC) DNA'sını tespit edebilen çok hedefli BioGX Sample-Ready™ açık sistem reaksiyon kitleri ile RT-PCR işlemi yapıldı. Gerçek zamanlı PCR (RT-PCR) sonuçları Tablo 3.1'deki şekilde değerlendirildi.

Nazofarengal sürüntü PCR sonuçları hastaya bakım veren klinik ekibe bildirildi ancak hastanın bakım planına herhangi bir müdahalede bulunulmadı.

Çalışma süresi boyunca belirlenen servisler ve polikliniklere başvuran ve çalışma kriterlerine uyan hastalar çalışmaya dahil edildi. Yatan hastalar ve polikliniğe başvuran hastalar prospektif olarak tarandı. Çalışma kriterlerine uyan hastalardan onamları alındıktan sonra nazofarengal sürüntü örnekleri alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların bir alt grubu olan yatan hastalardan boğmaca tespit edilenlerin hastane yatışları sonlanana kadar izlenmesi ve yatış süresi boyunca komplikasyon gelişip gelişmediğine bakılması planlandı.

Tablo 3.1: Real time PCR sonuçlarının değerlendirilmesi

Örnekte Pozitif	Sonuçlar			
	<i>ptxS1</i>	<i>IS481</i>	<i>hIS1001</i>	<i>pIS1001</i>
<i>B. pertussis</i>	+	+	-	-
<i>B. parapertussis</i>	+	-	-	+
<i>B. holmesii</i>	-	+	+	-
<i>B. pertussis ve B. parapertussis</i>	+	+	-	+
<i>B. pertussis ve B. holmesii</i>	+	+	+	-

Çalışmaya alınan tüm hastalar başvurunun 28. gününde telefonla aranarak, semptomların devam edip etmediği, şikayetlerin ne kadar sürdüğü, herhangi bir komplikasyon gelişip gelişmediği ve mortalite olup olmadığı sorgulanarak kayıt edildi.

3.3. İstatistik Yöntemler

Çalışmanın istatistikleri Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 23 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler normal dağılım durumuna göre ortalama ve standart sapma veya ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Hasta grupları arasındaki karşılaştırmalar sayısal değişkenler için normal dağılım durumuna göre Student t-testi veya Mann-Whitney U testi ile, kategorik değişkenler için ki-kare testi ya da Fisher's exact testi ile yapıldı. İstatistiksel değerlendirmeler yapılırken p değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.4. Çalışmanın Etik Yönü ve Destekleyen Kuruluşlar

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 20 Aralık 2016 tarihli toplantısında değerlendirildi ve etik açıdan uygun bulundu. (Karar No: GO 16/822-28)

Araştırmaya kabul edilen hastalara çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgi verildi ve hastaların hepsine “Araştırma Amaçlı alışma İçin Aydınlatılmış Onam Formu” imzalatılarak izinleri alındı.

Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. (Proje No: THD-2017-14574)

4. BULGULAR

Çalışma süresince daha önce belirlenen servislere yatan ve polikliniklere başvuran hastalar tarandı. Polikliniklere başvuran toplam 6441 hastanın 1503 tanesinde öksürüklü hastalık vardı. Servis yatışı olan 1936 hastadan ise 232 tanesinde öksürüklü hastalık vardı. Öksürüklü hastalık ile hastaneye başvuran hastalardan çalışma kriterlerine uyan toplam 77 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma akış şeması Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

Şekil 4.1: Çalışma akış şeması



Hastaların yaşı 21 ile 82 arasında değişmekteydi ve ortanca yaş 48 olarak bulundu. Dahil edilen hastaların 50'si (%64,9) kadındı. Çalışmaya alınan hastalardan sadece 11'i (%14,3) yatan hastaydı. Hastaların 25'i (%32,5) ev hanımı (herhangi bir işte çalışmıyor), 10'u (%13) ise emekliydi. Dokuz hasta (%11,7) sağlık sektöründe çalışmaktaydı. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterildi.

Tablo 4.1: Öksürüklü hastalık ile başvuran hastaların demografik özellikleri

(n=77)	
Cinsiyet	
Erkek	27 (%35,1)
Kadın	50 (%64,9)
Yaş (Ortanca, ÇAA)	
50 yaşından küçük	40 (%51,9)
50-65 yaş arasında	24 (%31,2)
65 yaşından büyük	13 (%16,9)
Başvuru tipi	
Ayaktan hasta	66 (%85,7)
Yatan hasta	11 (%14,3)

Değerler özel olarak belirtilmediyse sayı (n) ve yüzde (%) olarak verilmiştir.

ÇAA: çeyrekler arası aralık

Hastaların 29'unda (%37,7) başvuru nedeni olan öksürüklü hastalık dışında herhangi bir kronik sağlık sorunu yoktu. En az bir ek hastalığı olanlar içinde sırasıyla kronik akciğer hastalıkları (%28,6), hipertansiyon (%27,3) ve diabetes mellitus (%18,2) en fazla görülen hastalık gruplarıydı. Kronik akciğer hastalığı olan 22 hastanın 10'u astım, 10'u kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) ve 2'si de bronşiektazi tanısına sahipti. Sigara içen hastalar tüm hastaların %36,4'ünü oluşturmaktaydı. Ayrıca 3 hastada kronik böbrek hastalığı, 2 hastada kronik karaciğer hastalığı ve 2 hastada da kalp yetmezliği tanıları vardı. Hastaların dördünde immünsüpresif durum mevcuttu. Bunların ikisi halen kemoterapi almakta olan malign tanılı hastalar, birisi allojenik kemik iliği nakli yapılmış olan bir hasta, sonuncusu ise sistemik lupus eritematozus nedeniyle immünsüpresif tedavi almakta olan bir hastaydı.

Başvuru sırasında öksürüklü hastalığın süresi 7 gün ile 28 gün arasında olan hastalar çalışmaya dahil edilmişti. Öksürüklü hastalık sürelerine bakıldığında hastaların 26'sında (%33,8) hastalığın süresi 7 ile 14 gün arasında değişmekteydi. Hastaların klinik özellikleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: Başvuru sırasında hastaların klinik özellikleri

	(n=77)
Klinik özellikler	
Hiçbir kronik sağlık sorunu yok	29 (%37,7)
Hipertansiyon	21 (%27,3)
Diabetes mellitus	14 (%18,2)
Kronik akciğer hastalığı	22 (%28,6)
Koroner arter hastalığı	8 (%10,4)
Malignite	9 (%11,7)
Sigara	28 (%36,4)
Öksürüklü hastalığın süresi (Ortanca, ÇAA)	15 (10-21)
7-14 gün arası	26 (%33,8)
14-21 gün arası	34 (%44,2)
>21 gün	17 (%22,1)

Değerler özel olarak belirtilmediyse sayı (n) ve yüzde (%) olarak verilmiştir.

ÇAA: Çeyrekler arası aralık

Hastalara öksürüklü hastalığın özellikleri sorgulanarak kaydedildi. Öksürük hastaların 53'ünde (%68,8) nöbetler şeklinde olmaktaydı. Öksürük sonrası kusmanın sadece 9 (%11,7) hastada olduğu görüldü. Hastaların yarısından fazlasında nefes darlığı ve hırıltılı solunum şikayeti mevcuttu. Hastalık süresi boyunca hastaların 19'u (%24,7) ateşlerinin olduğunu, 59'u (%76,6) ise halsizliklerinin olduğunu belirtti. Başvuran hastalardan sadece 1 kişi daha önce Tdab aşısı yaptırdığını bildirdi. Bu kişi sekiz yıl önce gebelik sırasında Tdab aşısı yaptıran bir kadın hastaydı. Başvuru sırasında öksürüklü hastalığın özellikleri Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Hastaların tam kan sayımı, eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) değerleri hastane bilgi yönetim sisteminden tarandı. Başvuru sırasında belirtilen değerlerden; tam kan sayımı 2, ESH 27 ve CRP 13 hastada son bir hafta içerisinde bakılmadığı için değerlendirmeler mevcut hasta sayıları üzerinden yapıldı. Tam kan sayımı 75 hasta üzerinden değerlendirildi. Hastaların ortanca beyaz küre

sayısı 8000 / μ L (ÇAA:6300-9700), nötrofil sayısı 4700 / μ L (ortanca, ÇAA:3500-6200) ve lenfosit sayısı ise 2100 / μ L (ortanca, ÇAA:1600-2600) olarak bulundu. Tam kan sayımı değerlerine bakılan hastalardan sadece 9'unda (%11,7) lökositoz vardı. Lökositozu olan hastaların 8'inde nötrofil hakimiyeti bir kişide ise lenfosit hakimiyeti mevcuttu.

Tablo 4.3: Başvuru sırasında öksürüklü hastalığın özellikleri (n=77)

Özellik	n (%)
Hastalık öncesi öksürüklü kişi ile temas	10 (%13)
Öksürük nöbetleri	53 (%68,8)
Öksürük sonrası kusma	9 (%11,7)
Nefes darlığı	40 (%51,9)
Hırıltılı solunum	45 (%58,4)
Göğüs ağrısı	19 (%24,7)
Halsizlik	59 (%76,6)
Ateş	19 (%24,7)
Kas ağrısı	18 (%23,4)
Baş ağrısı	37 (%48,1)
Uyku düzeninde bozulma	44 (%57,1)
Günlük işlerin etkilenmesi	30 (%39)
Evde/Yakın çevrede 1 yaşından küçük bebek	6 (%7,8)
Daha önce boğmaca aşısı (Tdab) yaptırma	1 (%1,3)

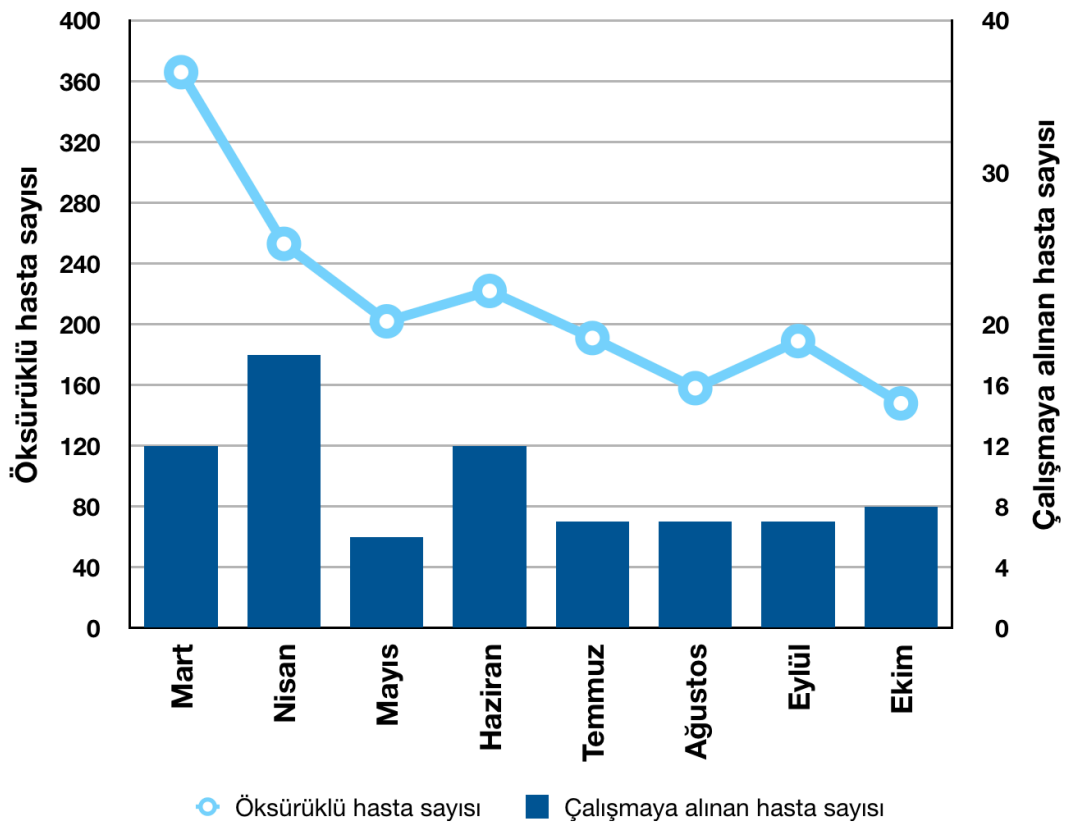
Değerler sayı (n) ve yüzde (%) olarak verilmiştir.

Eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP değerleri sırasıyla 50 ve 64 hasta üzerinden değerlendirildi. Eritrosit sedimentasyon hızının 15 mm/saat (ortanca, ÇAA:6-31,25), CRP değerinin 0,67 mg/dl (ortanca, ÇAA: 0,4-1,76) olduğu görüldü. CRP bakılan hastaların 29'unda (%45,3) CRP düzeyi laboratuvar normal üst değerinden daha yüksekti.

Yatan hastaların 6'sı KOAH alevlenme, 4'ü pnömoni nedeniyle yatırılmıştı. Yatışı yapılan hastaların 8'inde nefes darlığı vardı ve 5 hastanın yatışı sırasında mekanik ventilasyon desteğine ihtiyaç duyduğu görüldü.

Öksürüklü hastalık ile başvuran hasta sayısı en fazla mart ayında oldu. Çalışmaya dahil edilen ve öksürüklü hastalık ile başvuran hastaların zaman içerisindeki dağılımı Şekil 4.2 de gösterildi.

Şekil 4.2: Hasta sayılarının zaman içerisindeki dağılımı*



*Ekim ayı verileri 20 günlük hasta sayılarını içermektedir.

Ek hastalığı olmayanların yaşı 34 (ortanca, ÇAA:25-40,5) ve ek hastalığı olanların yaşı 59,5 (ortanca, ÇAA:49-66,75) olarak bulundu ($p < 0,001$). Herhangi bir kronik hastalığı olmayanların ek hastalığı olanlara göre altı gün daha geç hastaneye başvurduğu görüldü ($p = 0,001$).

Başvuru sırasında öksürüklü hastalığın süresi 14 günden uzun olan 51 (%66,3) hasta vardı. Boğmaca klinik kriterlerine göre hastaların 34'ü (%44,2) olası boğmaca vaka tanımına uymaktaydı. Toplam öksürüklü hastalığın süresine göre değerlendirildiğinde ise 14 günden uzun süreli öksürüklü hastalığı olan hasta sayısı 68'e (%88,3) çıkmakta ve boğmaca klinik kriterlerine göre olası boğmaca tanısı 47 (%61) hastaya koyulabilmekteydi. Ayrıca 50 yaşından büyük erişkinlerin 20'sinin boğmaca klinik kriterlerine göre olası vaka tanımını sağladığı görüldü. Elli yaşından büyük erişkinlerde olası boğmaca tanısı alan hasta sayısı bu yaş grubundaki hastaların %52,6'sını oluşturmaktaydı.

Boğmaca PCR sonucu 2 hastada (%2,6) *B. pertussis* pozitif olarak sonuçlandı. Boğmaca saptanan hastalardan birisi 34 yaşında herhangi bir sağlık sorunu olmayan bir erkekti. Bu hastada öksürük nöbetler şeklindeydi ve başvuru sırasında öksürüğün süresi 18 gündü. Hastanın tam kan sayımı normal sınırlar içerisindeydi. Eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP değerlerine bakılmamıştı. Boğmaca saptanan diğer hasta ise 69 yaşında bir kadındı. Sadece hipertansiyon tanısı olan bu hastanın başvuru sırasında öksürüğü 28 gündür vardı ve nöbetler şeklinde olmaktaydı. Benzer şekilde bu hastanın tam kan sayımı da normal sınırlar içerisindeydi ve ESH ile CRP değerine bakılmamıştı. Her iki hastada da boğmaca klasik semptomlarından inspiratuvar iç çekme ve öksürük sonrası kusma şikayetleri yoktu. Ayrıca öksürüklü hastalık nedeniyle hastaların ikisinin de uyku düzeninde bozulma ve günlük işlerinde etkilenme vardı.

Öksürüklü hastalık ile başvurunun 28. gününde hastalar sorgulandığında ulaşılan 68 hastanın %85,3'ünde öksürük sona ermişti. Öksürüğü devam eden 10 hasta vardı. Hastaların yarısında öksürüklü hastalık ortalama 25,5 gün (ÇAA:20-40 gün) içinde sona ermişti. Yirmisekizinci gün sorgulamasında bir hastada mortalite olduğu kaydedildi. Bu hasta öksürüklü hastalığın 21. gününde miyokard enfarktüsü nedeniyle ölen 67 yaşında bir erkek hastaydı ve pnömoni tedavisinin ilk gününde öldüğü öğrenildi. Boğmaca tanısı konulan 2 hastanın izleminde erkek hastanın *B. pertussis*'e etkin bir antibiyotik kullandıktan sonra öksürüğünün hafiflediği ve öksürüklü hastalığın toplam 45 gün sürdüğü öğrenildi. Kadın hasta ise çalışmanın son haftasında

tespit edilen bir vakaydı. Bu hastaya da takip eden doktor tarafından *B. pertussis*'e etkin bir antibiyotik başlandığı ve birinci haftanın sonunda öksürüğün devam ettiği öğrenildi. Ayrıca her iki hastada da hastalık seyrinde herhangi bir komplikasyon olmadığını belirtti.

5. TARTIŞMA

Boğmaca her ne kadar bir çocukluk dönemi hastalığı olarak akıllarda yer etmiş olsa da aslında tüm yaşları etkileyebilen bir hastalıktır. Hastalığın erişkin yaş grubunda giderek artan oranlarda görülmesi, erişkinlerde hastalığın atipik ve hafif seyirli olabilmesi ve küçük bebeklere bulaşta erişkinlerin önemli bir kaynak olarak gösterilmeleri nedeniyle erişkindeki boğmaca enfeksiyonu önem kazanmıştır. Boğmacanın erişkinlerde klasik olarak uzamış öksürükle başvurduğunu gösteren çalışmaların yanında, vakaların akut öksürükle de başvurabileceği hipotezinden yola çıkarak, akut öksürükle başvuran erişkin hastalarda boğmaca sıklığını ve klinik eğilimleri tespit etmek amacıyla bu çalışma gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya bir hafta ile bir ay arası bir süredir öksürüklü hastalığı olan erişkinler dahil edildi. Bu hasta kohortunda boğmaca prevalansı %2,6 olarak bulundu. Ülkemizde yapılmış çalışmalar, sınırlı sayıdaki hasta arasında bile boğmaca sıklığının oldukça fazla olduğunu göstermektedir. Bu nedenle sürveyans çalışmaları yapılması kaynakların daha etkin kullanılabilmesi, hastalık yükünün değerlendirilebilmesi ve epidemiyolojik eğilimlerinin tespitinde oldukça önemli hale gelmektedir. Bu açıdan çalışmamız boğmacanın erişkin yaş grubunda akıldan çıkarılmaması gereken tanılardan biri olduğunu bir kez daha göstermiştir.

Çalışmamızda daha önce yapılan araştırmalara paralel sonuçlar gösterilmiştir. Kore’de bir hafta ile sekiz hafta arasında öksürüğü olan yirmi bir yaşından büyük 224 erişkinden 56’sına kesin boğmaca tanısı koyulmuştur. Hastaların büyük çoğunluğu serolojik olarak boğmaca tanısı almış, hastaların sadece %1,8’inde PCR ile tanı doğrulanmıştır [107]. Benzer şekilde Avrupa’da çok merkezli bir çalışmada iki hafta ile dört hafta arasında öksürüklü hastalığı olan erişkinlerde boğmaca prevalansı ortalama %3 olarak (%0 ile %6,2 arası) tespit edilmiştir [13]. Amerika’da da elli yaşından büyük erişkinlerde yapılan bir çalışmada öksürüklü hastalığın yaklaşık %2’si *B. pertussis*’e bağlanmaktadır [3]. Güney Kore’de de 16 yaşından büyüklerin alındığı bir çalışmada hastaların %2,9’unda boğmaca PCR ile pozitif sonuç alınmıştır [108]. Bu ve benzer çalışmalardan farklı olarak PCR ile %20’lere varan oranlarda pozitiflik saptanan çalışmalar da vardır [41, 42]. İki haftadan uzun süre öksürüğü olan 214

hastanın değerlendirildiği bir çalışmada boğmaca PCR 15 (%7) kişide pozitif olarak bulunmuştur [41]. İzmir’de çocuk ve erişkinler ile yapılan bir çalışmada ise 399 sağlıklı kişinin %23,3’ünde *B. pertussis* antikor seviyeleri muhtemel akut ya da yeni geçirilmiş enfeksiyon ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir [109]. Erişkinlerde boğmaca seroprevalansının değerlendirildiği başka bir çalışmada ise iki haftadan uzun süreli öksürüğü olan 538 hastanın 52’sinde (%9,7) *B. pertussis* antikor seviyeleri akut ya da yeni geçirilmiş enfeksiyon olduğunu düşündürmüştür [110].

Literatüre bakıldığında boğmaca sıklığının adolesan ve erişkinlerde %25’lere kadar çıkabildiği de görülmektedir [19, 26, 95, 107]. Öksürüklü hastalığın süresi, çalışmaya alınan hastaların seçimi ve kullanılan laboratuvar yöntemlerindeki farklılıklar sonuçlardaki bu çeşitliliğe neden olmaktadır.

Klinik olarak tanınmasında zorluklar olması ve kesin tanıya varılabilmesi için laboratuvar testleri ile doğrulanması gerekliliği, akıllarda gerçek boğmaca vaka sayısı hakkında hep soru işaretleri bırakmaktadır. Birçok sağlık otoritesi bildirilen vakaların gerçek sayıları yansıtmadığını düşünmektedir [17, 27, 28, 111]. Yakın zamanda yapılan bir derlemede bildirilen boğmaca vakalarının gerçek hastalık sıklığından 40 ila 160 kat daha az olduğu, asemptomatik enfeksiyonların da semptomatik enfeksiyonlardan 4 ila 22 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir [112]. Ülkemizde de yapılan çalışmalar boğmaca vakalarının yeteri kadar bildirilmediğini düşündürmektedir. Bildirimi zorunlu olmasına rağmen, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu’na son yıllarda bildirilen boğmaca vaka sayısı genellikle yılda 50’yi geçmemektedir [40].

Boğmaca aşılama ile önlenebilen bir hastalıktır. Bulaştırıcılığın %80’lere ulaşabildiği düşünülünce hastalığın kontrol altına alınmasında duyarlı kişilerin aşılama en etkili yöntemlerden birisidir. Boğmaca aşılarının kullanılmaya başlanması ile son yüzyılda hastalığın morbidite ve mortalitesinde önemli bir azalma olmuştur [29, 31, 32]. Ancak son yıllarda özellikle erişkin yaş grubunda boğmaca sıklığında artış görülmektedir.

İkibinli yılların başlarında İngiltere’de boğmaca vakalarının yaş dağılımına bakıldığında tüm vakaların %5-10 kadarını 24 yaşından büyük erişkinler

oluşturmaktaydı. Ancak son yıllarda tüm vakaların %50'sinden fazlasını 24 yaşından büyükler oluşturmaktadır [33]. Avusturya'da 2000-2005 yılları arasında bildirilen boğmaca vakalarının değerlendirildiği bir çalışmada da yaş ortalamasının zamanla artarak 30'dan yaklaşık 44'e yükseldiği ve 16 yaşından küçüklerde boğmaca sıklığının zaman içinde azaldığı görülmüştür [51]. Kanada'da 2000 yılında bir salgın sırasında bildirilen vakaların yaşlarına bakıldığında da yaş dağılımında benzer değişimin olduğu saptanmıştır. Önceki yıllarda boğmaca insidansı en fazla okul öncesi çocuklar ve bebeklerde görülürken 2000 yılında vakalar en fazla 10-14 yaş grubundadır ayrıca yıllar içinde 20 yaşından büyüklerde bildirilen vakalarda yaklaşık iki kat artış izlenmiştir [113]. Yıllar içindeki değişimin bir benzeri Danimarka'da da görülmektedir. Laboratuvar ile doğrulanmış vaka sayılarının dağılımında 20 yaşından büyüklerin oranı 1995'ten 2013 yılına gelindiğinde %14'ten %43'e yükselmiştir [114].

Yüksek aşılama oranlarına rağmen *B. pertussis* dolaşıma devam etmekte, *B. pertussis* ile enfekte kişiler sık şekilde görülmekte ve boğmaca nedenli mortaliteler bildirilmektedir [8, 9, 12, 33]. Çocuklarda boğmaca bulaş yollarının değerlendirildiği çalışmalar adölesan ve erişkinlerin boğmaca için birer rezervuar olduğunu göstermektedir [65, 115, 116]. Yapılan çalışmalar çocuklara boğmacayı en fazla aile bireylerinin taşıdığını göstermektedir. Bir çalışmada küçük bebeklere boğmacayı en fazla anne ve kardeşlerin taşıdığı ve vakaların %55'inde kaynağın anne ya da baba olduğu gösterilmiştir [117]. Benzer şekilde başka bir çalışmada da kaynağın en fazla anne olduğunu ve kaynak vakaların %56'sının erişkinler olduğu tespit edilmiştir [118]. Dört farklı ülkeden çok merkezli bir çalışmada da paralel sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada boğmaca tespit edilen çocukların %70'inde kaynağın erişkinler olduğu ve yine bunun büyük oranının anne veya baba olduğu görülmektedir [115]. Ev içi temaslıların boğmaca bulaştırma hızlarının değerlendirildiği bir çalışmada ise bir yaşından küçük bebeklerle karşılaştırıldığında boğmacayı en fazla bulaştırma riski erişkin yaş gruplarının olduğu görülmektedir [116]. Yedi farklı ülkeden boğmaca vakalarının ev içi temaslarını değerlendiren bir çalışmada çocuk yoğun bakım ünitesine yatışı gereken 99 vakanın %80'inde kaynağın anne, baba ya da diğer erişkinler olduğu saptanmıştır [119]. Görüldüğü üzere boğmaca morbidite ve

mortalitesinin en fazla olduğu bebeklere, hastalığı taşıyan kişilerin büyük çoğunluğu erişkinlerdir. Bunların başında da anne ve babalar gelmektedir. Bu sonuçlar özellikle küçük çocukları boğmacadan korumada önceliğimizin ebeveynler olması gerektiğini açıkça göstermektedir. Bu nedenle, erişkinlerdeki boğmaca hastalık yükünü tartışırken, rezervuar olan erişkinlerin bebek ve çocuklarda dolaylı olarak nasıl bir hastalık yüküne neden olduklarını da tartışmak gerekmektedir.

Ülkemizde de çocuklarda boğmacanın oldukça sık olduğu görülmektedir. Viral bronşiolit nedeniyle hastaneye yatırılan bebeklerin %25,6'sında *B. pertussis* izole edilmiş ve bebeklerin neredeyse %10'unda *B. pertussis*'in tek etken olduğu görülmüştür [120]. Başka bir çalışmada da uzamış öksürüğü olan çocukların %23,5'inde *B. pertussis* enfeksiyonu saptanmıştır [55]. Ankara'da uzamış öksürüğü olan 307 okul çocuğunda serolojik yöntemlerle boğmaca varlığının değerlendirildiği bir çalışmada 51 (%16,6) çocukta boğmaca enfeksiyonu olduğu gösterilmiştir [121]. İstanbul'da iki haftadan uzun öksürüğü olan bebek ve çocukların alındığı bir çalışmada 410 hastanın 106'sında (%26) boğmaca tespit edilmiştir [44]. İki ile dört hafta arasında öksürüğü olan çocukların alındığı bir çalışmada ise PCR ile 101 hastanın 20'si (%19,8) boğmaca tanısı almıştır [42]. Edirne'de sağlıklı adölesan kızlarda yapılan bir seroprevalans çalışmasında çalışmaya alınan 370 kişinin %22,5'inde boğmaca antikor seviyelerinin yakın dönemde geçirilmiş boğmaca enfeksiyonunu gösterdiği bulunmuştur [122]. Seroloji ve PCR'in kullanıldığı 14 günden uzun süreli öksürüğü olan çocuklarda yapılan bir çalışmada da hastaların %16,9'unda en az bir test ile boğmaca tespit edilmiştir [123].

Ülkemizde 3 doz boğmaca aşısı son 10 yıldır 1 yaş altı çocukların en az %96'sını kapsamaktadır [91]. Bu kadar yüksek aşılama oranına ulaşılmasına rağmen hastalığın çalışmalarda yüksek oranlarda görülmesi, boğmacanın halen önemli bir sağlık sorunu olduğunun göstergesidir ve bulaşta önemli bir kaynak olan erişkinlerin ele alınmasını gerektirmektedir.

Daha önce boğmaca geçirmek ya da boğmaca aşısı yaptırmış olmak ömür boyu süren bir koruma sağlamamaktadır. Amerika'da 4-6 yaşlarında yapılan DTaB aşısının beşinci dozundan sonra aşının koruyuculuğunun ortalama yılda %27 azaldığı

gösterilmiştir [124]. Ayrıca aşı etkinliğinin değerlendirildiği başka bir çalışmada son aşılardan itibaren dört yıldan sonra aşı etkinliğinin oldukça azaldığını ve boğmaca enfeksiyonu riskinin son aşılardan itibaren yıllık %27 arttığını göstermiştir [125]. Benzer şekilde bir meta-analizde de son DTaB aşısından itibaren boğmacaya yakalanma riskinin yılda %33 arttığını tespit edilmiştir [126]. Bağışıklığın zamanla azaldığı ve birçok kişinin duyarlı hale geldiği düşünülünce erişkinlerin boğmaca rapelleri ile tekrar koruma altına alınması, hem bu yaş grubunda görülen vakaları engellemek hem de küçük bebeklere bulaşın önüne geçmek için oldukça önemli hale gelmektedir.

Hastalığın önüne geçilememesi, boğmaca ile ilgili birtakım sorunları gündeme getirmiştir. Boğmacanın son yıllarda tekrar artışa geçmesine neden olduğu düşünülen başlıca nedenler arasında aşılama ya da doğal enfeksiyon ile kazanılan bağışıklığın zamanla azalması, kullanılan aşının cinsi, uygulanan aşılama şeması ve aşılama oranları, aşının etkinliğinde zamanla azalma olması, *B. pertussis* genetiğinde değişiklik olması, yeni laboratuvar teknikleri ile tanıma ve bildirimlerin artması yer almaktadır [22, 127].

Yapılan çalışmalar uzamış öksürüklü hastalığı olanların yaklaşık %15'inde hastalığın *B. pertussis* nedeniyle olduğunu telkin etmektedir [112]. Boğmaca vaka tanımlamaları öksürüklü hastalık ile başvuranlar arasından en doğru şekilde gerçek vakaları yakalayabilmek amacıyla geliştirilmiştir. Günümüzde kullanılan tanımlamaların çoğu klinik kriterler ile laboratuvar ve epidemiyolojik bağlantılara dayanarak boğmaca tanısını olası vaka ve kesin vaka şeklinde sınıflandırmaktadır [68, 69, 111]. Çalışmamıza alınan hastalara bakıldığında da öksürüklü hastalık ile başvuran hastaların yarısından fazlasına klinik kriterler ile olası boğmaca vakası tanısı koyulmaktadır. Bu sonuç olası bulaşları önlemek için, öksürüklü hastalık ile başvuran hastaların hızlı ve doğru şekilde değerlendirilerek tanılarının netleştirilmesi gerektiğini bize göstermektedir.

Boğmacanın klasik semptomları vakaların klinik olarak tanınmasında hekimlere yol göstericidir. İki haftadan uzun süreli öksürüğü olan erişkinlerde öksürük nöbetleri, inspiratuvar iç çekme ve öksürük sonrası kusma semptomlarından en az

birisinin görülmesi klinik olarak hastaları olası boğmaca vakası olarak tanımlamamız için yeterlidir. Çalışmamızda boğmaca saptanan iki hastanın da klinik vaka tanımlamasına uyduğu görülmektedir. Ancak boğmaca klasik semptomlarından öksürük sonrası kusma ve inspiratuvar iç çekme iki hastada da görülmemiştir. Ek olarak olası boğmaca vakası tanımlamasına uyduğu halde boğmaca tespit edilmeyen ve boğmaca klasik semptomları görülen hastalar da oldukça fazladır. Boğmaca tespit edilmeyen hastaların 9'unda öksürük sonrası kusma, 51'inde ise öksürük nöbetleri görülmüştür.

Yapılan çalışmalar klasik semptomlardan öksürük nöbetlerinin hastaların %65 ile %99'unda, inspiratuvar iç çekmenin hastaların %20 ile %69'unda ve öksürük sonrası kusmanın da hastaların %17 ile %70'inde görüldüğü gösterilmiştir [67, 108, 128-130]. Erişkinlerde atipik seyirler görülebilmesi ve asemptomatik hastaların da olduğu düşünülünce sadece klinik ile boğmaca tanısının dışlanması mümkün değildir. Nitekim yapılan bir çalışmada da klinik tanının boğmaca vakalarını tespit etmedeki duyarlılığının %30,2, özgünlüğünün ise %96,3 olduğu gösterilmiştir [131].

Bununla birlikte ev içi temaslılarda hastalığın kliniğinin değerlendirildiği bir çalışmada subklinik enfeksiyonun %25 olduğu tespit edilmiştir [132]. Başka bir çalışmada ise semptomu olmayan 114 ev içi temasının 52'sinde (%46) ve hafif solunum yolu enfeksiyonu semptomları olan (rinore, hapşırma, boğaz ağrısı, ses kısıklığı, konjonktivit, ateş ya da iki haftadan kısa süreli öksürük) 53 ev içi temasının ise 23'ünde (%43) *B. pertussis* enfeksiyonuna ait laboratuvar kanıtlar saptanmıştır [133]. Başka bir çalışmada da boğmaca olduğu bilinen çocukların aile bireylerinde sekonder atak hızının %83 olduğu ve temas edenlerin üçte ikisinin subklinik vakalar olduğu gösterilmiştir [134].

Klinik olarak tanınmasında zorluklar olması nedeniyle çoğu zaman boğmaca tanısı koymak için laboratuvar testlerinden faydalanılmaktadır. Boğmacanın laboratuvar olarak doğrulanmasında DFA, PCR, kültür ve seroloji yaygın olarak kullanılan yöntemlerdendir. Kullanılan tanısal yöntemlere göre boğmaca tanısı koyulan hastaların sıklığında farklılıklar görülmektedir.

İnatçı öksürüğü olan 201 erişkin hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %2'sinde kültür, %5,5'inde PCR ile %16,4'ünde ise *B. pertussis* enfeksiyonu gösteren serolojik kanıt ile boğmaca tanısı koyulmuştur [135]. Benzer şekilde İzmir'de 51 öksürüklü çocuğun boğmaca açısından araştırıldığı bir çalışmada bir hasta kültür ile, 6 (%11,8) hasta PCR ile, 9 (%17,6) hasta ise serolojik yöntemler ile boğmaca tanısı almıştır [55]. Yine hastanemizde 2009 yılında 35 öksürüklü çocuğun 2'sinde (%5,7) PCR ile boğmaca tespit edilmiş ancak hastaların hiçbirinde kültür pozitifliği gösterilememiştir [136]. Bir haftadan uzun süreli öksürüğü olan 111 hastanın boğmaca açısından değerlendirildiği bir çalışmada 1 hasta PCR ile 7 hasta ise serolojik yöntemler ile boğmaca tanısı almıştır [137].

Yıllar içinde boğmaca tanısında kullanılan laboratuvar testlerinde de bir değişim olduğu görülmektedir. Amerika'da 1990'lı yıllarda %70'lere varan oranlarda DFA ve kültür kullanılmaktayken 2012 yılına gelindiğinde bu tanısal testler bildirilen vakaların %10'undan azında kullanılmıştır. Bu testlerin yerini büyük ölçüde PCR'ın aldığı dikkat çekmektedir [81]. Seroepidemiolojik çalışmalar çok sayıda ülkede boğmacanın bildirilenden çok daha sık olduğunu göstermektedir. Seroprevalans örneğin alınma zamanı, hastaların aşılama durumu, uygun kitlerin kullanılması ve değerlendirmede kullanılacak eşik değerlere göre farklılıklar gösterebilmektedir. Bu nedenlerle, aşılama ile enfeksiyona verilen bağışıklık yanıtı her zaman kolaylıkla ayırt edilemeyebilir [138]. Serolojik yöntemlerle tanı koyulurken sonuçların dikkatle değerlendirilmesi gereklidir.

Kültür oldukça özgün bir test olmasına rağmen duyarlılığı oldukça düşüktür ve geç sonuç vermektedir. Direkt floresan antikor testi ise hızlı olmasına rağmen duyarlılığı ve özgünlüğü düşük bir testtir. Serolojinin süt çocuklarında kullanılması uygun değildir. Ayrıca seroloji retrospektif bir tanı koydurmaktadır. Kullanılan yöntemler arasında hızlı, en duyarlı ve özgün tanısal test PCR olarak gözükmektedir [70].

Boğmaca tanısının gözlerden kaçabildiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Almanya'da ani beklenmeyen bebek ölümleri ile *B. pertussis*'in ilişkisinin değerlendirildiği bir otopsi çalışmasında 234 bebeğin 12'sinde postmortem *B.*

pertussis enfeksiyonu bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmanın kontrol grubunda da ölen bebeklerin %5,3'ünde PCR ile boğmaca tespit edilmiştir [139]. Barselona'da birinci basamak sağlık merkezlerine başvuran 3505 öksürüklü çocuğun 326'sına (%9,3) olası boğmaca vakası tanısı koyulabilecekken, bunların sadece 25'ine (%7,7) kesin boğmaca tanısı koyularak bildirim yapılmış, 6 (%1,8) hastaya tanı koyulmasına rağmen bildirim yapılmamış ve hastaların %90,5'i ne tanı almış ne de olası vaka olarak bildirilmiştir [140]. Benzer şekilde akut solunum yolu semptomları ile başvuran üç aydan küçük bebeklerin değerlendirildiği bir çalışmada 215 hastanın 53'ünde *B. pertussis* PCR pozitif bulunmuş ve bu hastaların sadece 16'sında (%30,2) boğmacadan şüphelenilmiştir [131].

İtalyan hekimlerin boğmaca tanısındaki tutumlarını beş farklı klinik vaka sorusu üzerinden değerlendirildiği bir çalışmada, hekimlerin hiçbiri 58 yaşındaki hastada boğmacadan şüphelenmemiş, 24 yaşındaki vakada ise hekimlerin sadece %8,5'i boğmacadan şüphelenmiştir. Ayrıca bu çalışmada boğmacadan en fazla şüphelenilen vakaların 1,5 aylık vaka (%46) ile 11 yaşındaki vaka (%25,1) olduğu görülmüştür [141]. Avrupa'da sağlık çalışanlarına yapılan bir anket çalışmasında katılımcıların çoğu boğmacayı erişkin yaş için ciddi bir hastalık olarak görmediğini ve %58'inin daha önce hiç Tdab önermediğini bildirmiştir [98]. Benzer şekilde Kanada da sağlık çalışanlarının sadece %58'i rutin olarak erişkinlere Tdab önerdiğini ve katılımcıların sadece %47,5'inin kendilerine Tdab aşısı yaptırdığı görülmüştür [142]. Bu çalışmalar boğmaca farkındalığının ne kadar düşük olduğunun birer kanıtıdır. Erişkin aşılmasının artırılmasında, sağlık çalışanlarının daha fazla bilgilendirilmesi ve aşılama için teşvik edilmesi önemli bir adım olacaktır.

Boğmacada bulaştırıcılığın özellikle öksürüğün ilk üç haftasında olduğu bilinmektedir. Çalışmamıza alınan hastaların ortalama başvuru süresi 15 gündür. Ayrıca tamamen sağlıklı kişilerin kronik hastalığı olanlara göre ortalama 6 gün (ortalama 20 gün) daha geç hastaneye başvurduğu görülmüştür. Bu süreler boğmacanın duyarlı kişilere bulaştırılması için fazlasıyla yeterli sürelerdir. Yapılan bir çalışmada da hastalardan ve sağlık çalışanlarından kaynaklı nedenlerle hastalığın başladığı günden tanısız test istenmesine kadar geçen sürenin ortalama 28 gün (21-47 gün) olduğu tespit

edilmiştir [143]. Boğmacanın önüne geçmek için hastaların erken dönemde tespit edilmesi ya da bireylerin hasta olmalarının engellenmesi öncelikle yapılması gerekenlerdir. Hastaların daha erken yakalanabilmesi ve uygun şekilde tedavi edilmeleri boğmacanın bulaşını azaltmaktadır [62]. Hastaların ve özellikle sağlık çalışanlarının farkındalığının artırılması vakaların daha erken tespit edilmesine yardımcı olacaktır.

Hastalar daha erken başvurursa bile boğmaca ön planda düşünülmediği için tanı koyulmasında gecikmeler olabildiği de bilinmektedir. Amerika'da elli yaşından büyüklerde boğmaca yükünün değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %57'sinin boğmaca tanısı almadan hemen önceki dönemde en az birisi boğmaca benzeri bir tanı olmak üzere bir veya daha fazla defa hastaneye başvurduklarını göstermektedir. Hastalar, çoğu zaman başvurdukları ilk seferde boğmaca tanısı alamamakta, bunun yerine en fazla öksürük ve akut bronşiolit tanıları almaktadır [144]. Benzer sonuçlar 215 süt çocuğunun değerlendirildiği bir çalışmada da gösterilmiştir; 215 bebeğin 53'ünde boğmaca tespit edilmiş ve bunların sadece 16'sında (%30,2) boğmacadan şüphelenilmiştir. Boğmaca tespit edilenlerin başvuru sırasında aldığı tanılar arasında en fazla bronşiolit (%37,7) ardından da öksürük (%15,1) ve apne (%15,1) gelmektedir [131].

Hastaların PCR dışında destekleyici başka bir laboratuvar yöntemi ile taranmamış olması çalışmamızın kısıtlılıklarından birisidir. Çünkü PCR, *B. pertussis* ile enfekte olmadığı halde hastaların nazofarenksinde kolonize olmuş tek tük bakteriyi dahi izole edebilmektedir. Bu da boğmacayı olandan daha fazla tespit edilmesine neden olabilir. Serolojik tetkikler yapmamış olmamız bir kısıtlılık olarak kabul edilebilir. Ancak, unutulmamalıdır ki, çalışmanın evrenini oluşturan hastalar belirli bir süredir semptomları olan hastalardır ve başvuru anındaki enfeksiyon varlığı araştırılmıştır. Oysa ki serolojik tetkiklerin pozitifliği yakın zamanda geçirilmiş bir enfeksiyon olmasından öte bir bilgi verememektedir. Çalışmamıza PCR duyarlılığının azaldığı 4 haftadan uzun süreli öksürüklü hastalar alınmadı. Ek olarak altta yatan KOAH, astım, akciğer kanseri gibi öksürüğü açıklayabilecek muhtemel nedenleri olsa bile eşlik eden *B. pertussis* enfeksiyonu olabileceğinden bu hastalar da

dışlanmamıştır. Hasta tercihlerimizdeki bu ayrıntılar da çalışmamızda tespit ettiğimiz boğmaca prevalansının daha düşük tespit edilmesine neden olmuş olabilir. Yine çalışmayı öksürüklü hastalığın az görüldüğü mevsimlerde gerçekleştirmemizin de tespit ettiğimiz prevalansı etkileyebileceği düşünülmelidir.

Çalışmamızın güçlü yönlerinden birisi öksürüklü hastalık ile başvuran tüm hastaların prospektif olarak taranarak, bir süveyans metodolojisi ile çalışmaya alınmasıdır. Bu sayede iyi tanımlanmış bir kohort içindeki hastalar hızlı ve oldukça duyarlı bir tanısal yöntem olan PCR ile taranmıştır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

- 1) Hastanemize akut öksürüklü hastalık ile başvuran erişkinler arasında boğmaca prevalansı %2,6 olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, boğmacanın erişkinlerde de bir sağlık sorunu olmaya devam ettiğini, sadece uzamış öksürüklü vakalar da değil, daha kısa süreli öksürüğü olan vakalarda da akılda tutulması gerektiğini göstermektedir.
- 2) Çalışmamıza alınan hastaların yarısından fazlasına klinik olarak olası boğmaca vakası tanısı koyulabilmektedir. Olası boğmaca vakalarının tanılarının doğrulanması için gerçek zamanlı laboratuvar tetkiklerine ihtiyaç vardır. Çalışmalardan elde edilen veriler ve bizim sonuçlarımız ülkemizde bildirimlerin gerçek sayılardan çok daha az olabileceğini göstermektedir.
- 3) Ülkemizde çocuklarda yüksek aşılama oranlarına ulaşılmasına rağmen boğmaca vakalarının görülmesi sadece çocukların aşılmasının boğmacayı önlemede yetersiz olduğunu göstermektedir. Boğmacanın dolaşıma devam etmesinin nedenleri arasında zamanla azalan bağışıklık yanıt, aşının immünojenitesinin düşük olması, atipik klinik seyirlerin görülmesi ve hastaların yeterince tanınmaması ve bulaşın devam etmesi yer almaktadır.
- 4) Zamanla azalan bağışıklık ve erişkinlerin boğmaca için birer rezervuar olması erişkinlere boğmaca rapeli yapılmasını gerekli hale getirmektedir. Yenidoğanlara bulaşta en önemli kaynağın ebeveynler olduğu düşünülürse anne ve babalar öncelikle aşılması gereken bireyler olarak gözükmektedir. Ayrıca hayatlarının ilk iki ayında yenidoğanları boğmaca enfeksiyonuna karşı koruyabilmek için gebe kadınların aşınarak bebeklerde pasif bağışıklık sağlanması da oldukça önemlidir.
- 5) Hastaların ve hekimlerin boğmaca farkındalığının artırılması için eğitim programları düzenlenmesi ve aşılama 'hayat boyu aşılama' kavramının pekiştirilmesi boğmaca sıklığını azaltacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Hegerle, N. ve N. Guiso, Epidemiology of whooping cough & typing of *Bordetella pertussis*. *Future microbiology*, 2013. **8**(11): p. 1391-1403.
2. Hartzell, J.D. ve J.M. Blaylock, Whooping cough in 2014 and beyond: an update and review. *CHEST Journal*, 2014. **146**(1): p. 205-214.
3. Masseria, C. ve G. Krishnarajah, The estimated incidence of pertussis in people aged 50 years old in the United States, 2006–2010. *BMC infectious diseases*, 2015. **15**(1): p. 534.
4. *Pertussis epidemic--Washington, 2012*, in *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2012, Centers for Disease Control and Prevention. p. 517.
5. Skoff, T.H., J. Baumbach, ve P.R. Cieslak, Tracking pertussis and evaluating control measures through enhanced pertussis surveillance, Emerging Infections Program, United States. *Emerging infectious diseases*, 2015. **21**(9): p. 1568.
6. Wendelboe, A.M., A. Van Rie, S. Salmaso, ve ark., Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *The Pediatric infectious disease journal*, 2005. **24**(5): p. S58-S61.
7. Liu, L., S. Oza, D. Hogan, ve ark., Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*, 2015. **385**(9966): p. 430-40.
8. *2012 Final Pertussis Surveillance Report*. 2013, Centers for Disease Control and Prevention, <https://www.cdc.gov/pertussis/downloads/pertuss-surv-report-2012.pdf>

9. *2014 Final Pertussis Surveillance Report*. 2015, Centers for Disease Control and Prevention, <https://www.cdc.gov/pertussis/downloads/pertuss-surv-report-2014.pdf>
10. *2013 Final Pertussis Surveillance Report*. 2014, Centers for Disease Control and Prevention, <https://www.cdc.gov/pertussis/downloads/pertuss-surv-report-2013.pdf>
11. *2015 Final Pertussis Surveillance Report*. 2016, Centers for Disease Control and Prevention, <https://www.cdc.gov/pertussis/downloads/pertuss-surv-report-2015.pdf>
12. Heininger, U., P. André, R. Chlibek, ve ark., Comparative Epidemiologic Characteristics of Pertussis in 10 Central and Eastern European Countries, 2000-2013. *PloS one*, 2016. **11**(6): p. e0155949.
13. Teepe, J., B.D. Broekhuizen, M. Ieven, ve ark., Prevalence, diagnosis, and disease course of pertussis in adults with acute cough: a prospective, observational study in primary care. *Br J Gen Pract*, 2015. **65**(639): p. e662-e667.
14. Tanrıover, M.D., C. Soyler, S. Ascioglu, ve ark., Low seroprevalance of diphtheria, tetanus and pertussis in ambulatory adult patients: the need for lifelong vaccination. *European journal of internal medicine*, 2014. **25**(6): p. 528-532.
15. *Recommended Adult Immunization Schedule United States 2017*, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/adult.html>.
16. *Erişkin Bağışıklama Rehberi*. 2016, Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği.

17. *Pertussis (whooping cough). Surveillance and reporting*. 2015: Centers for Disease Control and Prevention, <https://www.cdc.gov/pertussis/surveillance-reporting.html>.
18. Heininger, U., K. Klich, K. Stehr, ve ark., Clinical findings in Bordetella pertussis infections: results of a prospective multicenter surveillance study. *Pediatrics*, 1997. **100**(6): p. e10.
19. Senzilet, L.D., S.A. Halperin, J.S. Spika, ve ark., Pertussis is a frequent cause of prolonged cough illness in adults and adolescents. *Clin Infect Dis*, 2001. **32**(12): p. 1691-7.
20. Mattoo, S. ve J.D. Cherry, Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to Bordetella pertussis and other Bordetella subspecies. *Clin Microbiol Rev*, 2005. **18**(2): p. 326-82.
21. Edwards, K.M., Overview of pertussis: focus on epidemiology, sources of infection, and long term protection after infant vaccination. *The Pediatric infectious disease journal*, 2005. **24**(6): p. S104-S108.
22. Guiso, N., Bordetella pertussis: why is it still circulating? *J Infect*, 2014. **68 Suppl 1**: p. S119-24.
23. Cherry, J.D., The history of pertussis (whooping cough); 1906–2015: facts, myths, and misconceptions. *Current Epidemiology Reports*, 2015. **2**(2): p. 120-130.
24. Buzgan, T., Türkiye’de dünden bugüne aşılama politikaları. *J Pediatr Inf*, 2011. **5**(Suppl 1): p. 235-8.
25. Who, Pertussis vaccines: WHO position paper, August 2015-- Recommendations. *Vaccine*, 2016. **34**(12): p. 1423-5.

26. Cherry, J.D., The epidemiology of pertussis: a comparison of the epidemiology of the disease pertussis with the epidemiology of Bordetella pertussis infection. *Pediatrics*, 2005. **115**(5): p. 1422-7.
27. Guiso, N., J. Liese, ve S. Plotkin, The Global Pertussis Initiative: meeting report from the fourth regional roundtable meeting, France, April 14-15, 2010. *Hum Vaccin*, 2011. **7**(4): p. 481-8.
28. Crowcroft, N.S., C. Stein, P. Duclos, ve ark., How best to estimate the global burden of pertussis? *Lancet Infect Dis*, 2003. **3**(7): p. 413-8.
29. *Pertussis. Immunization, Vaccines and Biologicals*, World Health Organization
http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/pertussis/en/ 2017.
30. *Progress and Challenges with Achieving Universal Immunization Coverage: 2015 Estimates of Immunization Coverage*. World Health Organization, http://www.who.int/immunization/newsroom/press/who_immuniz_2015.pdf?ua=1 2016.
31. Roush, S.W., T.V. Murphy, ve G. Vaccine-Preventable Disease Table Working, Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. *JAMA*, 2007. **298**(18): p. 2155-63.
32. *Pertussis*, in *Centers for Disease Control and Prevention, Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 13th Edition*, Hamborsky J, Kroger A, ve Wolfe S, Editors. 2015, Washington D.C. Public Health Foundation.
33. *Whooping cough (pertussis) statistics*. Public Health England
<https://www.gov.uk/government/publications/whooping-cough-pertussis-statistics> 2016.

34. Larson, H.J. ve I. Ghinai, Lessons from polio eradication. *Nature*, 2011. **473**(7348): p. 446-7.
35. Saint-Victor, D.S. ve S.B. Omer, Vaccine refusal and the endgame: walking the last mile first. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2013. **368**(1623): p. 20120148.
36. Omer , S.B., D.A. Salmon , W.A. Orenstein , ve ark., Vaccine Refusal, Mandatory Immunization, and the Risks of Vaccine-Preventable Diseases. *New England Journal of Medicine*, 2009. **360**(19): p. 1981-1988.
37. Gangarosa, E.J., A. Galazka, C. Wolfe, ve ark., Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. *The Lancet*, 1998. **351**(9099): p. 356-361.
38. Omer, S.B., W.K. Pan, N.A. Halsey, ve ark., Nonmedical exemptions to school immunization requirements: secular trends and association of state policies with pertussis incidence. *Jama*, 2006. **296**(14): p. 1757-63.
39. Atwell, J.E., J. Van Otterloo, J. Zipprich, ve ark., Nonmedical Vaccine Exemptions and Pertussis in California, 2010. *Pediatrics*, 2013.
40. *1970-2015 Boğmaca Vaka ve Ölüm sayıları, Morbidite ve Mortalite Hızları. Türkiye Aşı ile Önlenbilir hastalıklar Daire Başkanlığı İstatistiksel Verileri 2016*; Available from: <https://www.thsk.gov.tr/component/k2/353-istatiksels-veriler/asi-ile-onlenebilir-hastaliklar-daire-baskanligi-istatiksels-verileri.html>.
41. Karagul, A., D. Ogunc, K. Midilli, ve ark., Epidemiology of pertussis in adolescents and adults in Turkey. *Epidemiol Infect*, 2015. **143**(12): p. 2613-8.
42. Aslan, A., Z. Kurugöl, Ş. Aydemir, ve ark., High frequency of pertussis in older children and adolescents with prolonged cough in Turkey. *Turkish Journal of Pediatrics*, 2016. **58**(1): p. 41-46.

43. Esen, B., N. Coplu, D. Kurtoglu, ve ark., 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**(3): p. 154-161.
44. Oksuz, L., S. Hancerli, A. Somer, ve ark., Pertussis in children in the Istanbul Faculty of Medicine: results for four years. *Turk J Pediatr*, 2014. **56**(6): p. 632-7.
45. Chow, M.Y., G. Khandaker, ve P. McIntyre, Global Childhood Deaths From Pertussis: A Historical Review. *Clin Infect Dis*, 2016. **63**(suppl 4): p. S134-S141.
46. *U.S. Department of Health, Education and Welfare Vital Statistics of the United States 1950* Available from: http://www.nber.org/vital-statistics/historical/vsus_1950_1.CV.pdf.
47. *European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Pertussis.* [<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/pertussis-annual-epidemiological-report-2016-2014-data-copy-to-clipboard>]. Stockholm: ECDC; 2016.
48. *European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data - Pertussis* <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/annual-epidemiological-report-2013.pdf>. 2013.
49. Kurtoğlu, D., A. Gözalan, N. Cöplü, ve ark., Pertussis seroprevalence and vaccination status in three selected provinces of Turkey. *Mikrobiyoloji bulteni*, 2008. **42**(3): p. 389-398.
50. Broutin, H., J.F. Guegan, E. Elguero, ve ark., Large-scale comparative analysis of pertussis population dynamics: periodicity, synchrony, and impact of vaccination. *Am J Epidemiol*, 2005. **161**(12): p. 1159-67.

51. Rendi-Wagner, P., M. Paulke-Korinek, G. Stanek, ve ark., Impact of a pertussis booster vaccination program in adolescents and adults on the epidemiology of pertussis in Austria. *Pediatr Infect Dis J*, 2007. **26**(9): p. 806-10.
52. Ghorbani, G.R., S.M. Zahraei, M. Moosazadeh, ve ark., Comparing Seasonal Pattern of Laboratory Confirmed Cases of Pertussis with Clinically Suspected Cases. *Osong Public Health Res Perspect*, 2016. **7**(2): p. 131-7.
53. Shah, A.P., M.H. Smolensky, K.D. Burau, ve ark., Seasonality of primarily childhood and young adult infectious diseases in the United States. *Chronobiol Int*, 2006. **23**(5): p. 1065-82.
54. De Greeff, S.C., A.L. Dekkers, P. Teunis, ve ark., Seasonal patterns in time series of pertussis. *Epidemiol Infect*, 2009. **137**(10): p. 1388-95.
55. Gursel, D., A. Aslan, C. Sonmez, ve ark., [Detection of Bordetella pertussis infection by culture, real-time polymerase chain reaction and serologic tests among children with prolonged cough]. *Mikrobiyol Bul*, 2012. **46**(2): p. 211-24.
56. Guiso, N. ve N. Hegerle, Other Bordetellas, lessons for and from pertussis vaccines. *Expert Rev Vaccines*, 2014. **13**(9): p. 1125-33.
57. Gross, R., K. Keidel, ve K. Schmitt, Resemblance and divergence: the "new" members of the genus Bordetella. *Med Microbiol Immunol*, 2010. **199**(3): p. 155-63.
58. Mazengia, E., E.A. Silva, J.A. Peppe, ve ark., Recovery of Bordetella holmesii from patients with pertussis-like symptoms: use of pulsed-field gel electrophoresis to characterize circulating strains. *J Clin Microbiol*, 2000. **38**(6): p. 2330-3.

59. *Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases, Chapter 10: Pertussis* Centers for Disease Control and Prevention 2015; Available from: [https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt10-pertussis.html - laboratory](https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt10-pertussis.html-laboratory).
60. Carbonetti, N.H., Pertussis toxin and adenylate cyclase toxin: key virulence factors of *Bordetella pertussis* and cell biology tools. *Future Microbiol*, 2010. **5**(3): p. 455-69.
61. Mattoo, S., A.K. Foreman-Wykert, P.A. Cotter, ve ark., Mechanisms of *Bordetella* pathogenesis. *Front Biosci*, 2001. **6**: p. E168-86.
62. Kilgore, P.E., A.M. Salim, M.J. Zervos, ve ark., Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention. *Clin Microbiol Rev*, 2016. **29**(3): p. 449-86.
63. Carbonetti, N.H., Immunomodulation in the pathogenesis of *Bordetella pertussis* infection and disease. *Curr Opin Pharmacol*, 2007. **7**(3): p. 272-8.
64. Paddock, C.D., G.N. Sanden, J.D. Cherry, ve ark., Pathology and pathogenesis of fatal *Bordetella pertussis* infection in infants. *Clin Infect Dis*, 2008. **47**(3): p. 328-38.
65. Cornia, P.B., A.L. Hersh, B.A. Lipsky, ve ark., Does this coughing adolescent or adult patient have pertussis? *JAMA*, 2010. **304**(8): p. 890-6.
66. von Konig, C.H., S. Halperin, M. Riffelmann, ve ark., Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis*, 2002. **2**(12): p. 744-50.
67. Rodgers, L., S.W. Martin, A. Cohn, ve ark., Epidemiologic and laboratory features of a large outbreak of pertussis-like illnesses associated with cocirculating *Bordetella holmesii* and *Bordetella pertussis*--Ohio, 2010-2011. *Clin Infect Dis*, 2013. **56**(3): p. 322-31.

68. Cherry, J.D., T. Tan, C.H. Wirsing von Konig, ve ark., Clinical definitions of pertussis: Summary of a Global Pertussis Initiative roundtable meeting, February 2011. *Clin Infect Dis*, 2012. **54**(12): p. 1756-64.
69. *Revision of the pertussis surveillance case definition to more accurately capture the burden of disease among infants <1 year of age.*, in *Council of State and Territorial Epidemiologists. CSTE Position Statement 13-ID-15*. 2013: <http://c.ymcdn.com/sites/www.cste.org/resource/resmgr/PS/13-ID-15.pdf>.
70. Zouari, A., H. Smaoui, ve A. Kechrid, The diagnosis of pertussis: which method to choose? *Critical Reviews in Microbiology*, 2012. **38**(2): p. 111-121.
71. von Konig, C.H.W., Pertussis diagnostics: overview and impact of immunization. *Expert Review of Vaccines*, 2014. **13**(10): p. 1167-1174.
72. *Best Practices for Healthcare Professionals on the Use of Polymerase Chain Reaction (PCR) for Diagnosing Pertussis*. Centers for Disease Control and Prevention, 2015; Available from: <https://www.cdc.gov/pertussis/clinical/diagnostic-testing/diagnosis-pcr-bestpractices.html>.
73. Edelman, K., S. Nikkari, O. Ruuskanen, ve ark., Detection of Bordetella pertussis by polymerase chain reaction and culture in the nasopharynx of erythromycin-treated infants with pertussis. *Pediatr Infect Dis J*, 1996. **15**(1): p. 54-7.
74. Riffelmann, M., C.H. Wirsing von Konig, V. Caro, ve ark., Nucleic Acid amplification tests for diagnosis of Bordetella infections. *J Clin Microbiol*, 2005. **43**(10): p. 4925-9.
75. Tatti, K.M., K.N. Sparks, K.O. Boney, ve ark., Novel multitarget real-time PCR assay for rapid detection of Bordetella species in clinical specimens. *J Clin Microbiol*, 2011. **49**(12): p. 4059-66.

76. *Pertussis (Whooping Cough) Diagnosis Confirmation*. Centers for Disease Control and Prevention <https://www.cdc.gov/pertussis/clinical/diagnostic-testing/diagnosis-confirmation.html> 2015.
77. *Pertussis (Whooping Cough) Clinical Features*. Centers for Disease Control and Prevention <https://www.cdc.gov/pertussis/clinical/features.html> 2015.
78. Leber, A.L., D.P. Salamon, ve H.E. Prince, Pertussis Diagnosis in the 21st Century: Progress and Pitfalls, Part II. *Clinical Microbiology Newsletter*, 2011. **33**(16): p. 119-126.
79. van der Zee, A., J.F. Schellekens, ve F.R. Mooi, Laboratory Diagnosis of Pertussis. *Clin Microbiol Rev*, 2015. **28**(4): p. 1005-26.
80. Guiso, N., G. Berbers, N.K. Fry, ve ark., What to do and what not to do in serological diagnosis of pertussis: recommendations from EU reference laboratories. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2011. **30**(3): p. 307-12.
81. Faulkner, A.E., T.H. Skoff, M.L. Tondella, ve ark., Trends in Pertussis Diagnostic Testing in the United States, 1990 to 2012. *Pediatr Infect Dis J*, 2016. **35**(1): p. 39-44.
82. *Pertussis (Whooping Cough) Treatment*. Centers for Disease Control and Prevention <https://www.cdc.gov/pertussis/clinical/treatment.html> 2015.
83. Tiwari, T., T.V. Murphy, J. Moran, ve ark., Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines. *MMWR Recomm Rep*, 2005. **54**(RR-14): p. 1-16.
84. Muller, A.S., J. Leeuwenburg, ve D.S. Pratt, Pertussis : epidemiology and control. *Bulletin of the World Health Organisation*, 1986. **64**(2): p. 321-331.

85. Kanitz, E.E., L.A. Wu, C. Giambi, ve ark., Variation in adult vaccination policies across Europe: an overview from VENICE network on vaccine recommendations, funding and coverage. *Vaccine*, 2012. **30**(35): p. 5222-8.
86. *WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. Reported estimates of DTP3 coverage.*
http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tscoveragedtp3.html 2017.
87. *WHO Expert Committee on Biological Standardization. Sixty-second report. Geneva, World Health Organization, (WHO Technical Report Series No. 979). Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of acellular pertussis vaccines.* 2013. p. 187-260.
88. Esposito, S., N. Principi, M. European Society of Clinical, ve ark., Immunization against pertussis in adolescents and adults. *Clin Microbiol Infect*, 2016. **22 Suppl 5**: p. S89-S95.
89. Broder, K.R., M.M. Cortese, J.K. Iskander, ve ark., Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 2006. **55**(Rr-3): p. 1-34.
90. *Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger, UNITED STATES, 2017.* 2017, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP),
<https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/child-adolescent.html>.
91. *WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2017 global summary, Coverage time series for Turkey.*
http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/coverages?c=TUR

92. Dilli, D., I. Bostanci, Y. Dallar, ve ark., Recent findings on pertussis epidemiology in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2008. **27**(5): p. 335-41.
93. Kurugöl, Z., Türkiye'de Boğmaca Epidemiyolojisi: Pekiştirme Aşı Dozları Gerekli mi? *Journal of Pediatric Infection/Cocuk Enfeksiyon Dergisi*, 2009. **3**(1).
94. T.C. Sağlık Bakanlığı Çocukluk Dönemi Aşı Takvimi. <https://www.saglik.gov.tr/TR,4092/ilgili-gorseller-afisler.html> 2012.
95. Ward , J.I., J.D. Cherry , S.-J. Chang , ve ark., Efficacy of an Acellular Pertussis Vaccine among Adolescents and Adults. *New England Journal of Medicine*, 2005. **353**(15): p. 1555-1563.
96. Zepp, F., U. Heininger, J. Mertsola, ve ark., Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. *Lancet Infect Dis*, 2011. **11**(7): p. 557-70.
97. Bolotin, S., E.T. Harvill, ve N.S. Crowcroft, What to do about pertussis vaccines? Linking what we know about pertussis vaccine effectiveness, immunology and disease transmission to create a better vaccine. *Pathog Dis*, 2015. **73**(8): p. ftv057.
98. Hoffait, M., D. Hanlon, B. Benninghoff, ve ark., Pertussis knowledge, attitude and practices among European health care professionals in charge of adult vaccination. *Hum Vaccin*, 2011. **7**(2): p. 197-201.
99. Misegades, L.K., K. Winter, K. Harriman, ve ark., Association of childhood pertussis with receipt of 5 doses of pertussis vaccine by time since last vaccine dose, california, 2010. *JAMA*, 2012. **308**(20): p. 2126-2132.
100. Tartof, S.Y., M. Lewis, C. Kenyon, ve ark., Waning Immunity to Pertussis Following 5 Doses of DTaP. *Pediatrics*, 2013. **131**(4): p. e1047-e1052.

101. Acosta, A.M., C. DeBolt, A. Tasslimi, ve ark., Tdap vaccine effectiveness in adolescents during the 2012 Washington State pertussis epidemic. *Pediatrics*, 2015. **135**(6): p. 981-9.
102. Quinn, H.E., T.L. Snelling, A. Habig, ve ark., Parental Tdap Boosters and Infant Pertussis: A Case-Control Study. *Pediatrics*, 2014.
103. Kretsinger, K., K.R. Broder, M.M. Cortese, ve ark., Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among health-care personnel. *MMWR Recomm Rep*, 2006. **55**(RR-17): p. 1-37.
104. Baxter, R., J. Bartlett, B. Fireman, ve ark., Effectiveness of vaccination during pregnancy to prevent infant pertussis. *Pediatrics*, 2017. **139**(5): p. e20164091.
105. Winter, K., S. Nickell, M. Powell, ve ark., Effectiveness of Prenatal Versus Postpartum Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination in Preventing Infant Pertussis. *Clin Infect Dis*, 2017. **64**(1): p. 3-8.
106. *Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Bulaşıcı Hastalıklar İhbar ve Bildirim Sistemi konulu Genelge*. 2015:
http://www.thsk.gov.tr/dosya/mevzuat/genelge/2015_18.pdf.
107. Lee, S.Y., S.B. Han, J.H. Kang, ve ark., Pertussis Prevalence in Korean Adolescents and Adults with Persistent Cough. *J Korean Med Sci*, 2015. **30**(7): p. 988-90.
108. Park, W.B., S.W. Park, H.B. Kim, ve ark., Pertussis in adults with persistent cough in South Korea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2005. **24**(2): p. 156-8.

109. Türkoglu, E., C. Sönmez, Z. Kurugöl, ve ark., Pertussis Serosurveillance Study in Izmir, Turkey. *Journal of Tropical Pediatrics*, 2015. **61**(1): p. 32-36.
110. Sonmez, C., N. Coplu, A. Gozalan, ve ark., [Serological evaluation of Bordetella pertussis infection in adults with prolonged cough]. *Mikrobiyol Bul*, 2016. **50**(3): p. 361-70.
111. World Health Organization Department of Vaccines and Biologicals. *Pertussis Surveillance: A Global Meeting. WH/V&B/01.19. Geneva: World Health Organization. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66828/1/WHO-VB-01.19-eng.pdf>* 2001.
112. Cherry, J.D., Adult pertussis in the pre- and post-vaccine eras: lifelong vaccine-induced immunity? *Expert Rev Vaccines*, 2014. **13**(9): p. 1073-80.
113. Skowronski, D.M., G. De Serres, D. MacDonald, ve ark., The changing age and seasonal profile of pertussis in Canada. *Journal of Infectious Diseases*, 2002. **185**(10): p. 1448-1453.
114. Dalby, T., P.H. Andersen, ve S. Hoffmann, Epidemiology of pertussis in Denmark, 1995 to 2013. *Eurosurveillance*, 2016. **21**(36): p. 30334.
115. Wendelboe, A.M., E. Njamkepo, A. Bourillon, ve ark., Transmission of Bordetella pertussis to young infants. *Pediatr Infect Dis J*, 2007. **26**(4): p. 293-9.
116. Godoy, P., M. Garcia-Cenoz, D. Toledo, ve ark., Factors influencing the spread of pertussis in households: a prospective study, Catalonia and Navarre, Spain, 2012 to 2013. *Euro Surveill*, 2016. **21**(45).
117. de Greeff, S.C., F.R. Mooi, A. Westerhof, ve ark., Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants. *Clin Infect Dis*, 2010. **50**(10): p. 1339-45.


118. Bisgard, K.M., F.B. Pascual, K.R. Ehresmann, ve ark., Infant pertussis: who was the source? *Pediatr Infect Dis J*, 2004. **23**(11): p. 985-9.
119. Kowalzik, F., A.P. Barbosa, V.R. Fernandes, ve ark., Prospective Multinational Study of Pertussis Infection in Hospitalized Infants and Their Household Contacts. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2007. **26**(3): p. 238-242.
120. Kurugol, S.Z., S. Gokce, S. Aydemir, ve ark., Bordetella pertussis Infection In Infants Hospitalized for Acute Bronchiolitis. *Open Forum Infectious Diseases*, 2016. **3**(suppl_1): p. 1223-1223.
121. Aksakal, F.N., N. Coplu, M.N. Ceyhan, ve ark., High incidence of Pertussis among schoolchildren with prolonged cough in Turkey. *Tohoku J Exp Med*, 2007. **211**(4): p. 353-8.
122. Vatansever, U., N. Cöplü, N. Oner, ve ark., Seroprevalance of Bordetella pertussis antibodies among healthy adolescent girls in Edirne. *Swiss medical weekly*, 2005. **135**(35-36): p. 531-536.
123. Yildirim, I., M. Ceyhan, O. Kalayci, ve ark., Frequency of pertussis in children with prolonged cough. *Scand J Infect Dis*, 2008. **40**(4): p. 314-9.
124. Klein, N.P., J. Bartlett, B. Fireman, ve ark., Waning protection following 5 doses of a 3-component diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine. *Vaccine*, 2017. **35**(26): p. 3395-3400.
125. Schwartz, K.L., J.C. Kwong, S.L. Deeks, ve ark., Effectiveness of pertussis vaccination and duration of immunity. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal*, 2016. **188**(16): p. E399-E406.
126. McGirr, A. ve D.N. Fisman, Duration of Pertussis Immunity After DTaP Immunization: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 2015.

127. Cherry, J.D., Pertussis: Challenges Today and for the Future. *PLoS Pathogens*, 2013. **9**(7): p. e1003418.
128. De Serres, G., R. Shadmani, B. Duval, ve ark., Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J Infect Dis*, 2000. **182**(1): p. 174-9.
129. Schmitt-Grohe, S., J.D. Cherry, U. Heininger, ve ark., Pertussis in German adults. *Clin Infect Dis*, 1995. **21**(4): p. 860-6.
130. Harnden, A., C. Grant, T. Harrison, ve ark., Whooping cough in school age children with persistent cough: prospective cohort study in primary care. *Bmj*, 2006. **333**(7560): p. 174-7.
131. Vittucci, A.C., V. Spuri Vennarucci, A. Grandin, ve ark., Pertussis in infants: an underestimated disease. *BMC Infectious Diseases*, 2016. **16**: p. 414.
132. Aoyama, T., Y. Takeuchi, A. Goto, ve ark., Pertussis in adults. *American Journal of Diseases of Children*, 1992. **146**(2): p. 163-166.
133. Deen, J.L., C.A. Mink, J.D. Cherry, ve ark., Household contact study of *Bordetella pertussis* infections. *Clin Infect Dis*, 1995. **21**(5): p. 1211-9.
134. Long, S.S., C.J. Welkon, ve J.L. Clark, Widespread silent transmission of pertussis in families: antibody correlates of infection and symptomatology. *J Infect Dis*, 1990. **161**(3): p. 480-6.
135. Birkebaek, N.H., M. Kristiansen, T. Seefeldt, ve ark., *Bordetella pertussis* and chronic cough in adults. *Clin Infect Dis*, 1999. **29**(5): p. 1239-42.
136. Cengiz, A.B., I. Yildirim, M. Ceyhan, ve ark., Comparison of nasopharyngeal culture, polymerase chain reaction (PCR) and serological test for diagnosis of pertussis. *Turk J Pediatr*, 2009. **51**(4): p. 309-16.
137. Hu, J.J., C.Y. Lu, L.Y. Chang, ve ark., Survey of pertussis in patients with prolonged cough. *J Microbiol Immunol Infect*, 2006. **39**(1): p. 54-8.

138. Barkoff, A.M., K. Grondahl-Yli-Hannuksela, ve Q. He, Seroprevalence studies of pertussis: what have we learned from different immunized populations. *Pathog Dis*, 2015. **73**(7).
139. Heininger, U., W.J. Kleemann, ve J.D. Cherry, A controlled study of the relationship between Bordetella pertussis infections and sudden unexpected deaths among German infants. *Pediatrics*, 2004. **114**(1): p. e9-15.
140. Solano, R., I. Crespo, M.I. Fernandez, ve ark., Underdetection and underreporting of pertussis in children attended in primary health care centers: Do surveillance systems require improvement? *Am J Infect Control*, 2016. **44**(11): p. e251-e256.
141. Gonfiantini, M.V., A. Villani, F. Gesualdo, ve ark., Attitude of Italian physicians toward pertussis diagnosis. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2013. **9**(7): p. 1485-1488.
142. MacDougall, D., B.A. Halperin, D. MacKinnon-Cameron, ve ark., Universal tetanus, diphtheria, acellular pertussis (Tdap) vaccination of adults: What Canadian health care providers know and need to know. *Hum Vaccin Immunother*, 2015. **11**(9): p. 2167-79.
143. Heil, J., H.L.G. Ter Waarbeek, C. Hoebe, ve ark., Pertussis surveillance and control: exploring variations and delays in testing, laboratory diagnostics and public health service notifications, the Netherlands, 2010 to 2013. *Euro Surveill*, 2017. **22**(28).
144. McGuinness, C.B., J. Hill, E. Fonseca, ve ark., The disease burden of pertussis in adults 50 years old and older in the United States: a retrospective study. *BMC Infectious Diseases*, 2013. **13**: p. 32-32.

8. EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onayı



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557-1229

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 20 ARALIK 2016 SALI
Toplantı No : 2016/25
Proje No : GO 16/822 (Değerlendirme Tarihi : 20.12.2016)
Karar No : GO 16/822- 28

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Mine Durusu TANRIÖVER' in sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Serhat ÜNAL, Prof. Dr. Pınar Zarakolu KÖŞKER ve Dr. Ezgi ÇALIŞKAN ile birlikte çalışacakları, Dr. Ahmet İLBAY' ın uzmanlık tezi olan, GO 16/822 kayıt numaralı ve "**Öksürüklü Hastalık Nedeniyle Hastaneye Başvuran Erişkin Hastalarda Boğmaca Prevelansının Saptanması**" başlıklı proje önerisi araştırmının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Başkan)	10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye)
2. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Üye)	11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye)
İZİNLİ	
3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA (Üye)	12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye)
4. Prof. Dr. Nüccel SAĞLAM (Üye)	13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye)
5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye)	14. Yrd. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye)
6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye)	15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye)
7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye)	16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye)
8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye)	17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGELEN (Üye)
9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye)	18. Av. Meltem ONURLU (Üye)

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
06100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: 0 (312) 305 1082 • Faks: 0 (312) 310 0580 • E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr

Ayrıntılı Bilgi için:

Ek-2. Hasta Veri Toplama Formu

Öksürüklü Hastalık Nedeniyle Hastaneye Başvuranlarda Boğmaca Prevelansı Veri Toplama Formu

Hasta No:	Onam	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	
	Adı Soyadı:			
	Yaş:			
	Cinsiyet:	Erkek <input type="checkbox"/>	Kadın <input type="checkbox"/>	
	Meslek			
	Hastaneye başvuru/yatış tarihi			
	Hastaneye yatış	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	
	Öksürüklü hastalığın süresi	<7 gün <input type="checkbox"/>	>7 gün <input type="checkbox"/>	
Tel:	4 haftadan uzun süren öksürük	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	
	5 günden uzun süre antibiyotik kullanımı	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	
Hastalıklar			Açıklama	Süre
DM	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>		
HT	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>		
KAH	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>		
KKY	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>		
Kronik böbrek hast.	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>		
Kronik karaciğer hast.	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>		
KOAH, astım	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>		
İmmüsupresyon	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>		
Diğer-1	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>		
Sigara	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>		
Malignansi	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	Lösemi <input type="checkbox"/> Lenfoma <input type="checkbox"/> Solid tm. <input type="checkbox"/>	

Boğmaca açısından önemli bazı özellikler:

Özellik			Açıklama-Süre
Öksürük	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	
Öksürüklü hastalığı olan kişilerle temas	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	Varsa zamanı:
Öksürük nöbetleri	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	
Öksürük sonrası kusma	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	
Nefes darlığı	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	
Hırıltılı solunum	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	
Göğüs ağrısı	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	
Halsizlik	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	
Ateş	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	
Kas ağrısı	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	
Baş ağrısı	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	
Uyku bozukluğu	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	
Günlük aktivitelerde bozulma	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	
Evde veya yakın çevrede 1 yaşın altında çocuk var mı?	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	
Daha önce Tdab aşısı yapıldı mı?	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	Yapıldıysa tarihi:

Başvuruda istenmiş laboratuvar ve görüntüleme bulguları (mevcut ise):

WBC: Nötrofil: Lenfosit:
Sedim: CRP:

Yatan hastada:

Komplikasyonlar:		
Pnömoni	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>
KOAH akut alevlenme	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>
Solunum yetmezliği/mekanik ventilasyon ihtiyacı	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>
Kalp yetmezliği dekompanseasyonu	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>
Diğer-1	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>
Diğer-2	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>
Diğer-3	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>

Nazofarengeal Sürüntü	
Alındığı tarih:	

RT- PCR- Sonucu	Tarih	+/-	Açıklama
<i>Bordetella pertussis</i>			
Diğer Bordetella spp.			

28. Gün Özellikler

Özellik			Açıklama
Öksürük	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	
Öksürük nöbetleri	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	
Nefes darlığı	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	
Hırıltılı solunum	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	
Göğüs ağrısı	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	
Halsizlik	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	
Ateş	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	
Kas ağrısı	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	
Baş ağrısı	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	
Uyku bozukluğu	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	
Günlük aktivitelerde bozulma	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	
Mortalite	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	Varsa Zamanı:

