



T. C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

KIRIKKALE İLİNDE 40 YAŞ ÜZERİ POPÜLASYONDA
BORDETELLA PERTUSSIS BAĞIŞIKLIK DÜZEYİNİN SAPTANMASI

Dr. Gökçe AYVAZ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE
2021

T. C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM
DALI

KIRIKKALE İLİNDE 40 YAŞ ÜZERİ POPÜLASYONDA
BORDETELLA PERTUSSIS BAĞIŞIKLIK DÜZEYİNİN SAPTANMASI

Dr. Gökçe AYVAZ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Serdar GÜL

KIRIKKALE
2021

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	VI
TEŞEKKÜR.....	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. <i>Bordetella pertussis</i> Tarihçesi.....	2
2.2. Patojenin Tanımlanması	2
2.3. Etkenin Mikrobiyolojik Özellikleri.....	3
2.4. Patogenez.....	4
2.5. Epidemiyoloji	6
2.6. Taşıyıcılık Durumu	7
2.7. Klinik Belirti ve Bulgular.....	8
2.8. Komplikasyonlar.....	9
2.9. Tanı	9
2.9.1. Kültür	10
2.9.2. Moleküler Tanı	11
2.9.3. Seroloji.....	12
2.9.4. Direkt Floresan Antikor Yöntemi	13
2.10. Tedavi.....	13
2.11. Destek Tedavisi	14
2.12. İmmünizasyon	15
2.12.1. Tam Hücreli Aşı	16
2.12.2. Aselüler Boğmaca Aşısı	16
2.12.3. Aşılama Planı	17
2.12.4. Sağlık Çalışanları İçin Aşılama	18
2.12.5. İnfantlarda Aşılama.....	18
2.13. Kemoprofilaksi.....	19
2.14. Okullarda ve Kreşlerde Boğmaca	21
2.15. Geleceğe Dair Öneriler	21

3. MATERYAL-METOT	21
3.1. Çalışma Popülasyonu	21
3.2. Örneklem Büyüklüğünün hesaplanması	22
3.3. Vaka Alımı	22
3.4. Laboratuvar Testleri	23
3.5. İstatistiksel Analiz	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	42
6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	52
7. SONUÇ	52
8. KAYNAKÇA	53

Tablo İndeksleri

Tablo 1. İnsandan izole edilen bordetella türlerinin özellikleri	4
Tablo 2. B. pertussis enfeksiyonu için önerilen tedavi rejimi.....	14
Tablo 3. B. pertussis için önerilen aşılama planı	15
Tablo 4. Yakın temas sonrası önerilen profilaksi rejimleri.....	20
Tablo 5. Hastaların cinsiyet dağılımı	24
Tablo 6. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı	24
Tablo 7. Hastaların eğitim durumlarına göre dağılımı.....	25
Tablo 8. Hastaların boğmaca aşısı öykülerine göre dağılımı	25
Tablo 9. Hastaların Tdap yaptırma öyküsü.....	26
Tablo 10. Hastalara Tdap aşısı önerilme oranları.....	26
Tablo 11. Hastaların boğmaca tanısı alma öyküleri.....	26
Tablo 12. Hastaların sigara kullanım oranları	27
Tablo 13. Hastaların bağışıklık durumları	27
Tablo 14. Bağışık kabul edilen hastaların oranları	28
Tablo 15. Yaş ile bağışıklık arasındaki ilişki.....	29
Tablo 16. Yaş ile bağışık kabul edilen hastalar arasındaki ilişki	30
Tablo 17. Cinsiyet ile bağışık kabul edilen hastalar arasındaki ilişki	30
Tablo 18. Eşlik eden hastalıkların oranları.....	31
Tablo 19. En sık görülen hastalıklara göre (DM, HT, kronik hepatit B, koroner arter hastalığı, guatr, astım, KOAH, malignite) bağışıklık durumu.....	32
Tablo 20. Astım tanısı olan hastalarla olmayan hastaların bağışıklık oranlarının karşılaştırılması	32
Tablo 21. DM tanısı olan hastalarla olmayan hastaların bağışıklık oranlarının karşılaştırılması	33
Tablo 22. Guatr tanısı olan hastalarla olmayan hastaların bağışıklık oranlarının karşılaştırılması	33
Tablo 23. Hipertansiyon tanısı olan hastalarla olmayan hastaların bağışıklık oranlarının karşılaştırılması.....	34
Tablo 24. KOAH tanısı olan hastalarla olmayan hastaların bağışıklık oranlarının karşılaştırılması	35
Tablo 25. Koroner arter hastalığı tanısı olan hastalarla olmayan hastaların bağışıklık oranlarının karşılaştırılması	35

Tablo 26. İnaktif hepatit B tanısı olan hastalarla olmayan hastaların bağışıklık oranlarının karşılaştırılması.....	36
Tablo 27. Malignite tanısı olan hastalarla olmayan hastaların bağışıklık oranlarının karşılaştırılması	36
Tablo 28. Diğer hastalıklarla bağışıklık oranlarının karşılaştırılması.....	37
Tablo 29. Eşlik eden ek hastalık sayısı ile bağışıklık oranlarının karşılaştırılması	37
Tablo 30. Sigara kullananlar ile kullanmayanların bağışıklık oranlarının karşılaştırılması	38
Tablo 31. Eğitim durumlarına göre bağışıklık oranlarının karşılaştırılması.....	39
Tablo 32. Yaş gruplarına göre hesaplanan ortalama PT/FH antikor düzeyleri.....	39
Tablo 33. Yaş grupları 2'ye ayrıldığında hesaplanan ortalama PT/FH antikor düzeyleri	40
Tablo 34. Anti-FHA antikor düzeyine göre belirlenen yaş gruplarında bağışıklık düzeyleri	40

Şekil İndeksleri

Şekil 1. Patogenez oluşum evreleri.....	6
Şekil 2. PT ve FHA arasındaki korelasyon	41

TUTANAK

Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Araştırma Görevlisi Dr. Gökçe AYVAZ'ın "Kırıkkale İlinde 40 Yaş Üzeri Popülasyonda *Bordetella pertussis* Bağışıklık Düzeyinin Saptanması" konulu tezi Tıp ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesinin 4. fıkrası " jüri en geç bir ay içerisinde uzmanlık öğrencisinin tez savunmasını da alarak tezi inceler ve sonucunu yazılı ve gerekçeli olarak uzmanlık öğrencisi ile program yöneticisine bildirir" hükmü gereğince Araştırma Görevlisi Dr. Gökçe AYVAZ'ın, uzmanlık eğitimi tezinde başarılı olmuştur.

Tez Savunma Tarihi: 22.04.2021

Prof. Dr. Sedat KAYGUSUZ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik

Mikrobiyoloji A.D. Başkanı

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Hande AYDEMİR

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik

Mikrobiyoloji A.D. Öğr. Üyesi

Üye

Doç. Dr. Serdar GÜL

Kırıkkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik

Mikrobiyoloji A.D. Öğr. Üyesi

Üye

KISALTMALAR

ACIP : Advisory Committee on Immunization Practices
(Aşı Uygulamaları Tavsiye Merkezi)

ACT : Adenilat Siklaz Toksin

Cc : Kübik santimetre

CDC : Centers for Disease Control and Prevention
(Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)

DBT : Difteri-Boğmaca-Tetanoz

Dk : Dakika

DM : Diabetes Mellitus

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

DTaP : Difteri Toksoid, Tetanoz Toksoid, Aaselüler Pertussis

DTP : Difteri Toksoid, Tetanoz Toksoid, Pertussis

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
(Enzim Bağlı İmmunosorbent Deneyi)

FHA : Filamentöz Hemaglutinin

FIM : Fimbria

Ig : İmmunoglobulin

HT : Hipertansiyon

KAH : Koroner Arter Hastalığı

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LPS : Lipopolisakkarit

Mg : Miligram

ml : Mililitre

P : Probability (Olasılık)

Po : Per oral

PRN : Pertaktin

PT : Pertussis Toksin

PZR : Polimeraz Zincirleşme Reaksiyonu

R : Rate (Oran)

Td : Tetanoz, Difteri

Tdap : Tetanoz, Difteri, Aselüler Pertussis

°C : Santigrat Derece



TEŞEKKÜR

Bölüme başladığım ilk günden bu yana her aşamada bilgisinden yararlandığım ve benden desteklerini esirgemeyen değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Serdar GÜL'e çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri ve tecrübelerini aktararak beni geliştiren, her türlü bilimsel desteği esirgmeden biz asistanlarına sunan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Sedat KAYGUSUZ, Sayın Prof. Dr. Ergin AYAŞLIOĞLU AÇIKGÖZ ve Sayın Prof. Dr. Birgül KAÇMAZ'a çok teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım süre boyunca kardeş olarak bildiğim ve birlikte çalıştığım için şanslı hissettiğim, bu yabancı şehri yuvam gibi hissettiren değerli asistan arkadaşlarım, gelecekteki meslektaşlarım Burçin TUNCEL'e, Hatice BULUT'a, İlknur AKKUŞ'a, Ömer ŞAHİN ve Ferhat ARSLAN'a çok teşekkür ederim. Başladığım ilk günden itibaren bilgi ve becerilerime katkı sağlayan tüm Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

Tıp fakültesi hayatım ve uzmanlık eğitimim dahil yaşamımın her alanında yanımda olan, sevgilerini ve desteklerini eksik etmeyen, benimle birlikte tüm sorunları göğüsleyen anneme, babama, ablama çok teşekkür ederim.

Tüm sorunlarıma benimle beraber göğüs geren, bana güç veren, hayat arkadaşım ve sevgili eşim Emre AYVAZ'a çok teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimimin son düzlüğünde hayatımıza giren canım Deniz'im; güzel kızım, gözlerindeki pırıltı en büyük motivasyonumdu. Teşekkürler anneciğim.

Bugünlere gelmeme destek olan, üzerimde emeği olan herkese sevgilerimi sunarım.

ÖZET

AYVAZ G, Kırıkkale ilinde 40 yaş üzeri popülasyonda *Bordetella pertussis* bağışıklık düzeyinin saptanması. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D., Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2021.

Boğmaca, çocukluk çağında önemli bir morbidite ve mortalite oluşturan, akut, bulaşıcı bir solunum sistemi hastalığıdır. Dünyada özellikle 1980'lerden sonra aşılama oranlarındaki artışa bağlı olarak olgu sayıları giderek azalmakla birlikte son 15 yıl içinde dünyanın pek çok gelişmiş ülkesinde insidansının arttığı görülmektedir. Aşı ile önlenebilen enfeksiyon hastalıklarının ortadan kaldırılabilmesindeki en önemli faktör bağışıklığın uzun ömürlü olmasını sağlayabilmektir. Ancak boğmacaya karşı oluşan bağışıklık uzun süreli değildir.

Yapılan çalışmalar doğal enfeksiyon sonrası 7-20 yıl, aşılama sonrasında 4-12 yılda (ortalama 5 yıl) immünitinin azaldığını ve kaybolduğunu göstermiştir. Enfeksiyon veya aşılama ile kazanılan bağışıklığın zaman içinde kaybolması sonucunda özellikle erişkin popülasyonda duyarlı bireylerin sayısı artar. Erişkin yaş grubu, küçük bebeklere etkenin bulaşında önemli bir kaynak oluşturur. Bebeklerde hastalık çok daha ağır, hatta fatal seyretmektedir. Bebekleri koruyabilmek için adölesan ve erişkin dönemde duyarlı olan bireyler tespit edilmeli ve pekiştirme aşıları uygulanarak hastalığı bulaştırmaları engellenmelidir.

Bu çalışmada amaç Kırıkkale ilinde 40 yaş üzeri popülasyonda belirlenen yaş aralıklarında boğmaca hastalığına karşı bağışıklık oranının saptanması ve duyarlı bireylerin tespit edilmesidir. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğine başvuran hasta ve yakınlarından gönüllü olan 400 kişi bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınarak çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 12.06.2018 tarih ve 14/01 sayılı karar ile onaylandı. Hastalar 40-50 yaş, 50-60 yaş, 60-70 yaş ve 70 yaş üzeri olacak şekilde gruplara ayrıldı. Hedef örneklem büyüklüğü her yaş aralığı için 100 olarak belirlendi. Araştırmaya dahil edilen gönüllülerin 1 defa kanları (5 cc) alındı. Hastalardan biyokimya tüplerine alınan 5 cc kan 5000 devir/10 dk'da santrifüj edildikten sonra 1 cc serum ependorf tüplerinde -20°C'de vaka alımı tamamlanıncaya kadar saklandı. Vaka alımı sonunda örnekler biyolojik materyal transfer formu ile Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarına götürülerek, otomatik ELISA yöntemi ile

serumda anti-Pertussis Toksin (PT) IgG ve anti-Filamentöz Hemaglutinin (FHA) IgG titresi ölçüldü. Katılımcılara sosyodemografik özellikleri içeren bir anket uygulandı. Yaş, eğitim durumu, DBT/Tdap aşılama durumu, hastalık öyküsü, ek hastalık varlığı, sigara kullanımını sorgulandı. Sosyal belirleyicilerle seropozitiflik arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelendi.

Ölçülen anti-PT IgG düzeylerine göre, kullanılan ELISA kitinin prospektüsü doğrultusunda 400 hastanın 190'ı (%47,5) *B. pertussis* açısından bağışık saptanırken, 60'ı (%15) şüpheli bağışık, 150'si (%37,5) duyarlı tespit edildi. Şüpheli olan gruba eğer klinik olarak boğmaca belirti ve bulguları varsa erken dönemde antikor saptanamayabileceğinden 2 hafta sonra titre artışını saptayabilmek için test tekrarı önerilmektedir. Klinik şüphe yoksa bağışık değil olarak kabul edilmelidir. Bizim çalışmamızda da hastalık belirtisi ve şüphesi olanlar çalışma dışı bırakıldığı için şüpheli bağışıklık tespit edilen grup bağışık değil olarak kabul edildi. Yaş grupları ile bağışıklık oranları arasındaki ilişki incelendiğinde ölçülen anti-PT IgG düzeyleri doğrultusunda 40-50 yaş aralığında yüksek saptanan bağışıklık oranının (%49) 51-60 yaş aralığında (%39) düştüğü, 61-70 yaş aralığında (%44,6) geri yükseldiği, 71 yaş üzeri grupta (%57,6) en yüksek değerine ulaştığı tespit edildi, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,059$).

Ölçülen anti-FHA IgG düzeyleri doğrultusunda 400 hastanın 294'ü (%73,5) *B. pertussis* açısından bağışık saptanırken, 106'sı (%26,5) duyarlı tespit edildi. Yaş grupları ile bağışıklık oranları arasındaki ilişki incelendiğinde ölçülen anti-FHA IgG düzeyleri doğrultusunda 40-50 (%62) yaş aralığında yüksek saptanan bağışıklık oranının 51-60 (%69) ve 61-70 (%73,3) yaş aralığında yükseldiği tespit edildi. 71 (%89,9) yaş üzeri grupta en yüksek değerine ulaştı. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

PT ve FHA arasında pozitif korelasyon izlendi ve bulgular istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.001$, $r=0.554$).

Ülkemizde adölesan ve erişkinlere erişkin tipi boğmaca aşısı uygulanmamaktadır. Pekiştirme dozu ise 4-6 yaş arasında 2010 yılından beri uygulanmaktadır. Bu nedenle çalışmamıza dahil olan gönüllülerin çocukluk çağı boğmaca aşıları tam olsa bile en son aşılama zamanları 18-24 aylık dönemlerinde olmalıdır. Çocukluk çağında yapılan boğmaca aşısının koruyuculuğunun 4-6 yılda azalmaya başlayıp yaklaşık 10-12 yılda en düşük seviyeye düştüğü göz önünde bulundurulduğunda, mevcut anti-PT antikor

titrelerindeki yüksekliđin geçirilmiř dođal enfeksiyonlara bađlı olduđu dūřunūldū. Yetmiřbir yař ūzeri grupta bađıřıklık dūzeyinin en yūksək deđere ulařmıř olması da bu gruptaki bireylerin daha fazla enfeksiyon geçirdiđini dūřundūrmektedir.

Anti-PT ve anti-FHA ortalama dūzeyleri yař gruplarına gōre hesaplandıđında ortalama anti-FHA antikor dūzeyleri 40-50 yař aralıđında 72,20 (IU/ML), 51-60 yař aralıđında 75,35 (IU/ML), 61-70 yař aralıđında 96,54 (IU/ML) ve 71 yař ūzeri grupta en yūksək deđerine ulařarak 116,71 (IU/ML) olarak hesaplandı ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$). Yař gruplarını 40-60 yař arası ile 61 yař ve ūzeri olarak 2 gruba ayırdıđımızda ise 40-60 yař arası ortalama anti-PT antikor dūzeyi 11,76 (NVU), 61 yař ūzeri ortalama anti-PT antikor dūzeyi ise 12,83 (NVU) olarak hesaplandı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı. İleri yař gruplarında antikor dūzeylerinin daha yūksək tespit edilmesi bu gruptaki bireylerin daha fazla enfeksiyon geçirdiđini dūřundūrdū.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sosyodemografik veriler ile boğmaca seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu bulgu boğmaca aşısının ūlkemizde Kırıkkale ilinde toplumun her kesimine eřit oranda ulaştığı ve doğal yolla kazanılan enfeksiyon sıklığının tūm toplum katmanlarında eřit olduğu, sosyal belirleyicilerden etkilenmediği şeklinde yorumlandı.

Bu alıřma sonuçlarına dayanarak ileri yař gruplarına rapel doz bođmaca ařılarının yapılması dūřunūlmelidir. Ancak alıřma yalnızca Kırıkkale ili içerisinde yūrūtūlmūřtūr ve elde edilen veriler ūlke genelini temsil etmemektedir. Bu nedenle her bōlgenin serolojik ve epidemiyolojik ūzelliklerinin farklı olduđu akıldan çıkarılmamalı, farklı bōlgelerde yapılan çalıřmalar gōz ūnūnde bulundurularak ortak veriler deđerlendirilmeli, bu veriler yeni çalıřmalar ve politikalar için yol gōsterici olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Bođmaca, bađıřıklık, ařı, antikor dūzeyi, antipertussis toksin, antiflamentōz hemaglutinin

ABSTRACT

AYVAZ G, Determination of *Bordetella pertussis* hyper level in population over 40 years old in Kırıkkale. University of Kırıkkale, Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Thesis of Speciality, Kırıkkale, 2021.

Whooping cough is an acute infectious respiratory system disease that causes significant morbidity and mortality in childhood. Although the number of cases has gradually decreased due to the increase in vaccination rates in the world especially after the 1980s, it is seen that the incidence has increased in many developed countries of the world in the last 15 years. The most important factor in the elimination of vaccine-preventable infectious diseases is to ensure longevity of immunity. However, immunity against whooping cough is not long-lasting.

Studies have shown that immunity decreases and disappears in 7-20 years after natural infection and in 4-12 years (average 5 years) after vaccination. As a result of the loss of immunity gained by infection or vaccination over time, the number of susceptible individuals increases, especially in the adult population. Adult age group constitutes an important source of transmission of the agent to young babies. In infants, the disease is much more severe and even mortal. In order to protect babies, individuals who are susceptible in adolescence and adulthood should be identified and they should be prevented from transmitting the disease by applying booster vaccines. The aim of this study is to determine the immunity rate against pertussis disease in the age range determined in the population over 40 years old in Kırıkkale province and to identify susceptible individuals. 400 volunteers from the patients and their relatives who applied to the Infectious Diseases Outpatient Clinic of Kırıkkale University Faculty of Medicine were divided into groups as 40-50 years old, 50-60 years old, 60-70 years old and over 70 years old by taking informed consent form. The target sample size was set as 100 for each age range. The blood of the volunteers included in the study was taken once (5 cc). 5 cc of blood taken from the patients into biochemistry tubes was centrifuged at 5000 rpm / 10 min, and then stored in 1 cc serum epandorf tubes at -20°C until the case intake was completed. At the end of the case, the samples were taken to the Microbiology Reference Laboratory of the General Directorate of Public Health with a biological material transfer form, and anti-Pertussis Toxin (PT) IgG and anti-Filamentous Hemagglutinin (FHA) IgG

titers were measured in serum by automated ELISA method. A questionnaire containing sociodemographic characteristics was applied to the participants. Age, education, DBT/Tdap vaccination status, disease history, comorbidity, and smoking were questioned. The relationship between social determinants and seropositivity was analyzed statistically.

In line with the measured anti-PT IgG levels, 190 (47.5%) of 400 patients were found to be immune to *B. pertussis*, 60 (15%) were found to be susceptible and 150 (37.5%) were found to be susceptible. Since antibodies may not be detected in the suspicious group in the early period, repetition of the test is recommended for those with suspected acute disease to detect an increase in titer after 2 weeks. However, since those with symptoms and suspicions of the disease were excluded from the study in our study, the group with suspected immunity was accepted as not immune. When the relationship between age groups and immunity rates was examined, in line with the measured anti-PT IgG levels, the high rate of immunity (49%) in the age range of 40-50 years decreased (39%) in the age range 51-60 (44.6%), It was determined that it increased to the highest value in the group over 71 years old (57.6%), it was statistically significant at the border ($p=0.059$).

In line with the measured anti-FHA IgG levels, 294 (73,5%) of 400 patients were found to be immune to *B. pertussis*, while 106 (26,5%) were detected to be susceptible. When the relationship between age groups and immunity rates was examined, it was determined that the high immunity rate (62%) in the age range of 40-50 years increased in the age range 51-60 (69%) and 61-70 (73,3%) in line with the measured anti-FHA IgG levels. It reached its highest value in the group over the age of 71 (89,9%). It was statistically significant at the border ($p<0,001$). A positive correlation was observed between PT and FHA, and the findings were statistically significant ($p <0.001$, $r=0.554$). Adult type pertussis vaccine is not administered to adolescents and adults in our country. The booster dose applied between the ages of 4-6 has been applied since 2010. Therefore, even if the childhood pertussis vaccines of the volunteers included in our study are complete, the last vaccination time should be between 18-24 months. Considering that the protection of pertussis vaccine given in childhood starts to decrease in 4-6 years and decreases to the lowest level in about 10-12 years, we can attribute the high levels of anti-PT antibodies to past natural infections. The fact that the level of immunity reached the

highest level in the group above the age of 71 suggests that individuals in this group had more infections. When the average levels of anti-PT and anti-FHA are calculated according to age groups, the average anti-FHA antibody levels increase in the 40-50 age range to 72.1948 (IU/ML), in the 51-60 age range to 75.3530 (IU/ML), in the 61-70 age range 96.5353 (IU/ML) and in the 71 age group It was calculated as 116.7143 (IU/ML) by reaching the value and it was found to be statistically significant ($p=0.000$). When we divided the age groups into two groups as 40-60 years old and 61 years and over, the average anti-PT antibody level between the ages of 40-60 was 11.7638 (NVU), and the average anti-PT antibody level over 61 years old was calculated as 12.8330 (NVU), and it was statistically significant. Again, higher antibody levels in older age groups suggested that individuals in these groups had more infections.

No statistically significant relationship was found between the sociodemographic data we obtained in our study and pertussis seropositivity. This finding can be interpreted as that pertussis vaccine reaches every segment of the society equally in Kırıkkale province in our country, and the frequency of naturally acquired infections is equal in all layers of the society and is not affected by social determinants.

Based on the results of this study, booster dose pertussis vaccines should be considered for older age groups. However, the study was conducted only in Kırıkkale province, the data obtained do not represent the country in general. For this reason, it should be kept in mind that the serological and epidemiological characteristics of each region are different, common data should be evaluated considering the studies conducted in different regions, and these data should be guiding for new studies and policies.

Keywords: whooping cough, immunity, vaccine, antibody level, antipertussis toxin, antinflamentous hemagglutinin

1. GİRİŞ

Boğmaca, çocukluk çağında önemli bir morbidite ve mortalite oluşturan akut, bulaşıcı bir solunum sistemi hastalığıdır. Dünyada özellikle 1980'lerden sonra aşılama oranlarındaki artışa bağlı olarak olgu sayıları giderek azalmakla birlikte son 15 yıl içinde dünyanın pek çok gelişmiş ülkesinde insidansının arttığı görülmektedir(1). Bu artışın nedenleri arasında aşı ile oluşan bağışıklığın yıllar içinde azalması, yaygın kullanılan aselüler boğmaca aşısının koruyuculuğunun tam hücreli aşından düşük olması, tanı olanaklarının artması nedeniyle bildirim artması ve hastalık etkeninin genetik yapısındaki ufak değişiklikler sayılabilir (2).

Türkiye' de boğmaca aşısı ilk kez 1948 yılında üretilmiştir (3). Çocukların düzenli olarak aşılması difteri-tetanoz toksoidi ile kombine tam hücreli pertussis karma aşısı şeklinde 2, 3 ve 4. aylarda üç doz ve 16-24 aylar arasında pekiştirme dozu olmak üzere toplam 4 doz olacak şekilde 1968 yılında başlamıştır (4). Türkiye'de 1981 yılında başlatılan "Genişletilmiş Bağışıklama Programı" ve 1985 yılında yürütülen "Aşı Kampanyası" ile aşılama çalışmalarına hız verilmiştir. 2008 yılında tam hücre aşısı uygulamasından aselüler boğmaca aşısı uygulamasına geçilmiş, aşı süreleri 2, 4 ve 6. aylara kaydırılmış ve 12-18 aylar arasına tek doz pekiştirme dozu eklenmiştir. 2010 yılından itibaren altı yaşındaki ilköğretim birinci sınıf öğrencilerine tek doz rapel aşı eklenmesiyle toplam doz beşe çıkartılmıştır (5).

Boğmaca bildirim zorunlu bir hastalıktır. Vaka tespit edildiğinde Form 014 ile bildirim yapılır. Aylık olarak Form 017 ile Sağlık Müdürlüğü ve Sağlık Müdürlüğü tarafından da Sağlık Bakanlığı'na bildirilir. Sağlık Bakanlığı, Genişletilmiş Bağışıklama Programı kapsamında boğmaca hastalığının kontrolüne yönelik çalışmalar yürütmektedir.

Bu çalışmada Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğine başvuran sağlıklı 400 gönüllüde *Bordetella pertussis* bağışıklık oranının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Bordetella pertussis* Tarihçesi

Boğmaca hastalığı ilk olarak 1578 yılında De Baillou tarafından tanımlanmıştır (6). 1679 yılında Sydenham, hastalığı “şiddetli öksürük” anlamına gelen pertussis olarak adlandırmıştır (7, 8, 9, 10).

Jules Bordet ve Octave Gengau, 1900 yılında boğmaca geçiren 6 aylık bir bebeğin balgamında gördükleri küçük, ovoid, Gram negatif basili boğmacanın etkeni olarak tanımlamış; 1906'da etkenin üremesini destekleyecek bir besiyeri geliştirerek etkeni izole etmişlerdir (7). Üremek için kana ihtiyaç duyması nedeniyle bakteri ilk olarak *Haemophilus pertussis* olarak adlandırılmış, 1952 yılına kadar ismi ve sınıflaması birkaç kere değiştikten sonra Bordet'in anısına, kendi cinsi olan *Bordetella* içerisine yerleştirilmiştir (8). 1943 yılında Joseph Lapin bu konuda kapsamlı bir monograf yazmıştır (6).

Toplumunu korumaya yönelik aşı kampanyalarının 1940 yılından sonra Amerika Birleşik Devletleri'nde, 1960'lardan sonra tüm dünyada uygulanmasıyla hastalık önemli ölçüde kontrol altına alınmıştır (10, 11).

2.2. Patojenin Tanımlanması

B. pertussis boğmaca hastalığının etkeni olarak bilinmektedir (9). Diğer bilinen Bordetella türleri *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica*, *B. avium*, *B. hinzii*, *B. holmesii*, *B. trematum*, *B. petrii* ve *B. ansorpii* 'dir. *B. pertussis* ve *B. parapertussis* insanlarda en sık solunum sistemi hastalıklarına yol açan Bordetella türleridir. Boğmaca benzeri semptomları olan hastaların ortalama %0,1 ile %20'sinde *B. holmesii* etken olarak saptanmakta, polimeraz zincirleşme reaksiyonu (PZR) gibi geliştirilmiş moleküler test metotları kullanılarak kolaylıkla pertussis türlerinin analizi yapılabilmektedir (12, 13, 14). *B. pertussis* sadece insanlarda patojenite özelliği gösterir, başkaca bilinen bir çevre veya hayvan rezervuarı yoktur. Diğer bordetella türleri hayvanlarda da görülebilmektedir (15, 16, 17, 18). *B. bronchiseptica*, özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda yakın hayvan temasını takiben solunum yolu enfeksiyonu oluşturur (8, 17, 19, 20, 21, 22, 23). Koyuna adapte *B. parapertussis*, koyunlarda boğmaca benzeri sıklıkla daha hafif seyreden solunum yolu enfeksiyonu oluşturur (10). *B. avium* kümes

hayvanlarının patojenidir ancak, kronik otitis media olan bir hastanın kulaktan alınan kültüründen de izole edilmiştir (25, 26). *B. hinzii* kistik fibröz hastalarının balgamından izole edilirken, immunsuprese hastalarda bakteremiye neden olmaktadır. Ayrıca kronik kolanjitli hastaların safrasında da tespit edilmiştir (18, 27, 28, 29, 30, 31). *B. trematum* ise kulak ve yara enfeksiyonlarından izole edilmiştir (18, 32, 33, 34). *B. petrii* tek çevre kökenli Bordetella türüdür ve kronik enfeksiyonu olan hastalardan izole edilmiştir (22, 35, 36, 37). Son olarak cinsin en yeni üyesi olan *B. ansorpii* immun yetmezlikli bir hastanın epidermal kist eksudasında tanımlanmıştır (18, 36).

2.3. Etkenin Mikrobiyolojik Özellikleri

Bordetella türleri küçük Gram negatif kokobasillerdir (11). Bazı türleri hareketlidir ve *B. petrii* dışındakiler aeobiktir. Bütün türler katalaz pozitifdir, oksidaz pozitifler, aminoasitleri okside ederler ancak karbonhidratları fermente etmezler. Optimal olarak 35-37°C'de ürerler. Nazlı üreyen bakterilerdir, büyümeleri laboratuvar ortamında yaygın olarak bulunan bileşenler tarafından inhibe edilir. *B. pertussis* en nazlı ve en yavaş büyüyen Bordetella türüdür. Üremesi yağ asitleri, metal iyonları, sülfürler ve peroksitler tarafından inhibe edilir. *B. pertussis*'in izolasyonu kömür, kan veya nişasta içeren bir ortam gerektirir. Geleneksel olarak, nişasta bazlı Bordet-Gengou besiyeri veya kömür bazlı gliserol, koyun veya at kanı içeren Regan-Lowe [RL] besiyeri kullanılır (12). İnsandan izole edilen Bordetella türleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. İnsandan izole edilen bordetella türlerinin özellikleri

Özellik	<i>B. pertussis</i>	<i>B. parapertussis</i>	<i>B. bronchiseptica</i>	<i>B. holmesii</i>	<i>B. hinzi</i>
Konak	İnsan	İnsan, koyun	Memeliler	İnsan?	Kuşlar, insan
Hastalık	Boğmaca	Hafif boğmaca	SY hast.	SY hast., septisemi	Asemptomatik, septisemi
İnsanlarda izolasyon yeri	SY	SY	SY, kan	SY, kan	SY, kan
G+C içeriği (%mol)	66-70	66-68	67-69	61,5-62,3	65-67
Genom büyüklüğü (kbç)	3880-4060	>4400	>4400	?	?
MacConkey agarda üreme	-	+	+	-/+	+
Hareket	-	-	+	-	+
Katalaz	+	+	+	+	+
Oksidaz	+	-	+	-	+
Üreaz	-	+	+	-	-

SY: Solum Yolu
(13) numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

2.4. Patogenez

Patogenezden sorumlu 4 ayrı mekanizma vardır. 1) Tutunma, 2) Konak savunmasından kaçma, 3) Lokal hasar, 4) Sistemik belirtiler (9).

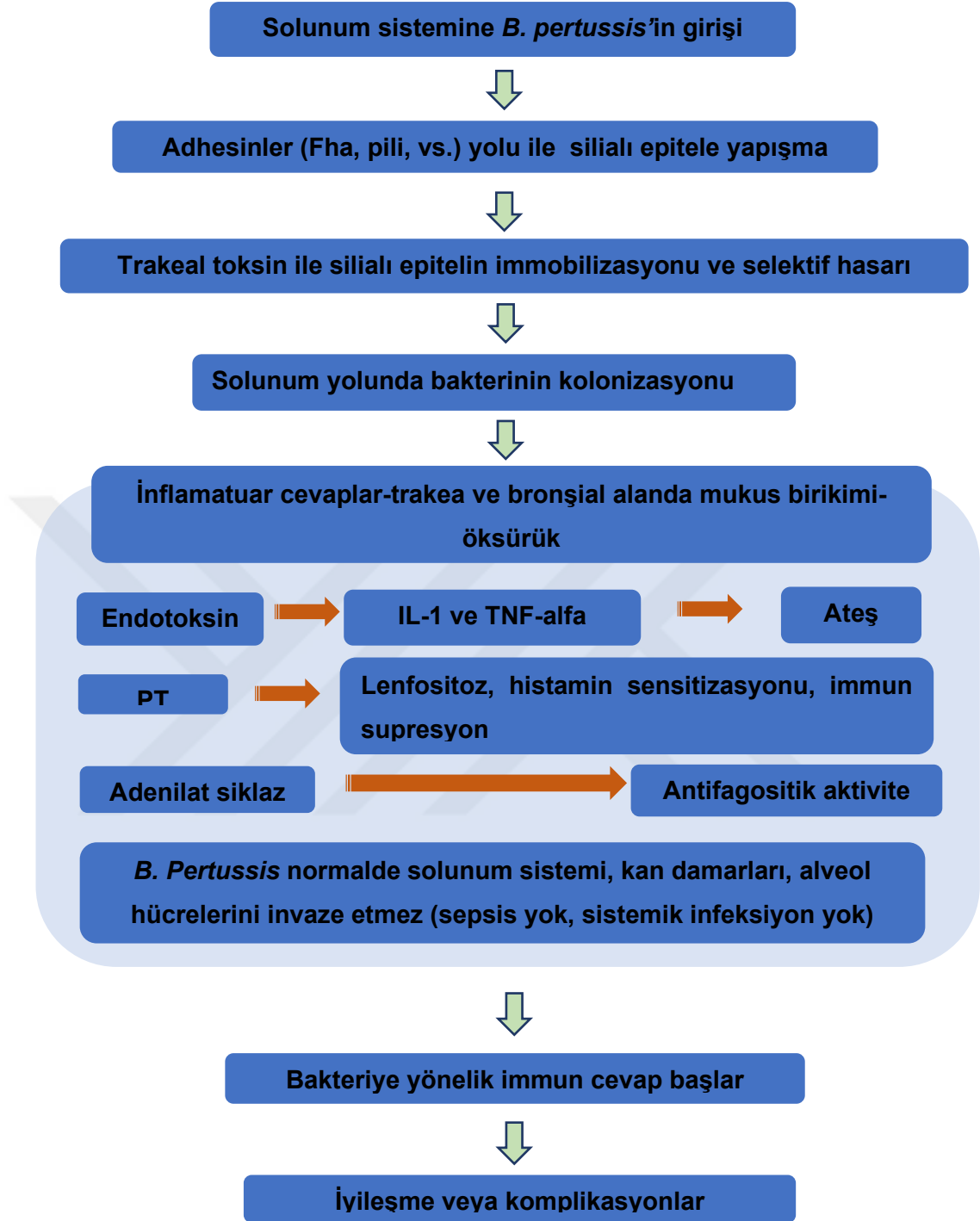
Hücre yüzeyinin bir parçası olan filamentöz hemaglutinin (FHA) ve fimbria tutunmadan ve virulanstan sorumlu 2 major adezindir. Trakeal kolonizasyon için gereklidirler, immunojeniktirler ve aselüler boğmaca aşısı yapımında kullanılırlar (9). Pertaktin ve pertusis toksin (PT) de yine yapışmadan sorumlu diğer moleküllerdir (42, 43, 44).

Konak defansının önlenmesi PT ve adenilat siklaz toksin aracılığıyla olur (14). Adenilat siklaz adenosin trifosfatın (ATP) siklik adenosin monofosfata (cAMP) dönüşümünü katalize eden ve lökositlerin göçünü inhibe eden, lökosit-fagosit aktivasyonunu bozan bir toksindir. Ayrıca T lenfosit aktivasyonunu bozarak kemotaksisi de inhibe eder (15). PT ise G protein ilişkili sinyalizasyon yollarını inaktive eder, özellikle akciğer savunma mekanizmalarını bozar. A (aktif) ve B (bağlanma) olmak üzere 2 kısımdan oluşur. Solunum yollarında nötrofillerin olay yerine toplanmasını engeller (45, 47, 48, 49).

Lokal doku hasarı trakeobronşial lenf nodlarında hiperplaziyle başlar, daha sonra solunum sistemindeki silialı epitelde nekroz ve deskuamasyon meydana gelir. Silia fonksiyonu bozulur, mukus ve mikroorganizmalar dışarı atılamaz. Lokal doku hasarından en çok trakeal sitotoksin sorumludur. Trakeal sitotoksin peptidoglikandan oluşur ve NO (nitrik oksit) sentezini tetikler. NO trakeal epitel hücrelerini öldürür. NO oluşması için IL-1 gereklidir ve trakeal sitotoksin tarafından oluşturulur (50, 51). Trakeal sitotoksinin yanında lokal hasar yapan dermonekrotik toksin vardır. Dermonekrotik toksin hücre içi Rho guanosin trifosfat (GTP) azlarını aktive ederek lokal doku hasarı yapar (16).

Diğer bakteriyel enfeksiyonların aksine *B. pertussis* enfeksiyonunda sistemik belirtiler çok az görülür. Olan belirtiler de PT'ye bağlı olarak görülür. PT lökositoz ve lenfositozdan sorumludur, histamin ve serotoninine karşı duyarlılaşma meydana gelir, nadiren pankreas beta hücrelerini sensitize eder ve hiperinsülinemi meydana gelir. İnfantlarda dirençli hipoglisemi görülebilir.

Santral sinir sisteminde PT'nin etkisiyle meydana gelen MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) overekspresyonu nadiren ensefalopatiye neden olabilir. Toksin ilişkili vasküler direncin artışıyla birlikte fatal pulmoner hipertansiyon çok nadiren görülebilmekte ve hipoksemiye bağlı pulmoner vazokonstriksiyon oluşabilmektedir (45, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60).



Şekil 1. Patogenez oluşum evreleri

2.5. Epidemiyoloji

Boğmaca, tüm dünyada, her yaş, cins ve ırkta görülen çok bulaşıcı bir enfeksiyon hastalığıdır (10, 17). Etken, solunum yolu sekresyonları ile bulaşır. Atak hızı, ev temashıları için %70-100, okul temashıları için %50-80'dir (61, 62, 63). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) her yıl yaklaşık 50 milyon boğmaca vakası ve buna bağlı

300.000 ölüm olduğunu, ölüm oranlarının gelişmekte olan ülkelerde %4' lere kadar çıktığını bildirmektedir (41).

Enfeksiyon veya aşılama ile kazanılan bağışıklığın zaman içinde kaybolması sonucunda özellikle erişkin popülasyonda duyarlı bireylerin sayısı artmaktadır (64, 65). Erişkin yaş grubu, küçük bebeklere etkenin bulaşında önemli bir kaynak oluşturmaktadır.

Aşı öncesi dönemde yıllık endemilere ek olarak 3-5 yılda bir gözlenen boğmaca epidemileri tariflenmiştir (64, 66). Bu dönemde vakaların çoğunu 1-10 yaş çocuklar oluşturmuş ve enfeksiyon yüksek mortalite ile seyretmiştir (17, 61). Aşılama programları ile boğmaca insidansında hızlı bir azalma olmuş ve epidemik özelliği kaybolmuştur. Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde 1994 yılından sonra vaka sayılarında yeniden artış tespit edilmiş, aşı öncesi dönemde olduğu gibi 3-5 yılda bir epidemiler izlenmeye başlamıştır (64, 65). Bugün vakaların çoğunu 1 yaşından küçük, aşısız bebekler ve 10-19 yaş arası adolesanlar oluşturmaktadır (17, 64, 66). Epidemiyolojideki bu kayma, *B. pertussis* suşlarında aşılama programlarınca indüklenen genetik/antijenik değişiklikler, daha az potent aselüler aşıların kullanımı, aşı ile oluşan bağışıklığın zamanla kaybı, boğmaca tanısı ve bildirimi açısından sağlık çalışanlarında farkındalık artışı ve daha duyarlı tanısal testlerin kullanılmaya başlanması ile açıklanmaktadır (17).

2.6. Taşıyıcılık Durumu

Geçmişte geleneksel kültür metotlarından elde edilen bilgiler baz alındığında, nazofarenkste *B. pertussis* taşıyıcılığı olmadığı düşünülmekte idi. Ancak hassas PZR yöntemleri ile yapılan çalışmalar sonucu bu bilginin artık doğru olmayabileceği düşünülmektedir. Yetişkinler arasındaki sirkülasyona ek olarak immunize çocuklarda da geçici nazofarengeal taşıyıcılık olabilmektedir. Bir vaka kontrol çalışmasında PZR yöntemi ile okul öncesi çocuklarda görülen Boğmaca salgını tanımlanmıştır (18). Tanımlanan klinik vakalarda immunize olmayan çocuklardaki hospitalizasyon hızı ve hanelerdeki sekonder atak hızı düşük oranlarda saptanmıştır. Yüksek aşı oranlarının salgını hafifletici etkisi olmakla birlikte serokonversiyon yokluğunda elde edilen pozitif PZR sonuçları geçici nazofarengeal taşıyıcılığı yansıtmaktadır (40).

2.7. Klinik Belirti ve Bulgular

Enfeksiyonun klinik seyri; hastanın yaşı, boğmaca geçirme öyküsü, aşılama durumu, antibiyotik kullanımı, koenfeksiyon varlığı, alınan bakteri miktarı ve bakterinin genetik özellikleri tarafından belirlenir (10, 17, 64). Etken, konuşma, hapşırma ve öksürme esnasında çevreye yayılan büyük damlacıklar aracılığıyla bulaşır. İnkubasyon süresi ortalama 7-10 gündür. Bu sürenin sonunda aşısız küçük çocuklarda üç evreye ayrılan tipik boğmaca kliniği izlenir;

Kataral dönem; çocuklarda burun akıntısı, gözlerde yaşarma, produktif olmayan öksürük, boğaz ağrısı, hafif ateş gibi üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları gözlenir. Yaklaşık 1-2 hafta sürer.

Paroksizmal öksürük dönemi; kataral dönemden sonra görülen yaklaşık 1-6 hafta süren tipik öksürük nöbetlerinin görüldüğü dönemdir. Günde yaklaşık 30 kere olmak üzere her birinde en az 10-15 defa olan tek ve derin bir inspiriyumu takip eden öksürük nöbetleri görülür. Bu esnada hastanın yüzü kızarır, morarır. Nöbetlerin sonunda mukus tıkaçlarının farenksi uyarması sonucu genellikle kusma meydana gelir. Kusma sonrası hava yolları boşalır ve hasta derin bir inspiriyum yapma ihtiyacı duyar. Sekresyon artışı ve hava yollarındaki spazma bağlı olarak inspiriyum sırasında havlamaya benzer keskin bir ses (huup sesi) duyulur. Paroksizmal nöbetler özellikle geceleri sıklaşır. Nöbetler spontan olarak başlayabileceği gibi, gürültü, soğuk maruziyeti, farenkse eküvyonla dokunulması gibi hafif çevresel uyarılarla da tetiklenebilir. Ateş yüksekliği görülmez. Birinci dönemin sonu ile bu dönemin başında hastada lenfositoz ve hiperinsülinemi gelişebilir, hipoglisemi nadirdir.

İyileşme dönemi; atakların sıklığı ve öksürük sayısı giderek azalır ve yok olur. Bu dönem haftalarca bazen birkaç ay sürebilir (17, 61).

Öksürük süresinin uzunluğu boğmacayı diğer hastalıklardan ayırır. Eskiden boğmaca hastalığına Çin'de 100 gün hastalığı denilmekte imiş (19). Öksürük genellikle 1-6 haftada sonlanır. Klinik olarak boğmaca hastalığından şüphelenilebilmesi için en az 14 gün süren öksürüğe ek olarak; paroksizmal nöbetler, nöbet sonrası kusma ya da kusma sonrası huup sesi semptomlarından biri olmalıdır. Yetişkinlerde ortalama öksürük süresi 36-48 gün arasında seyrederek (20).

Yetişkinlerde ve infantlarda atipik klinik seyir görülebilmektedir. Infantlarda

huup sesi ve kataral dönem belirgin görülmez. Genellikle öğürme, mide bulantısı, siyanoz, apne, beslenme bozukluğu görülür, konvelesan fazları uzamıştır (71, 72, 73). Yetişkinlerde ise hemen hemen her hastada paroksizmal öksürük nöbetleri görülür, huup sesi sıktır. Çocuklarda diğer enfeksiyonlarda da öksürük sonrası kusma görülebilir ancak, yetişkinlerde görülürse mutlaka boğmaca akla gelmelidir (20).

2.8. Komplikasyonlar

En sık görülen komplikasyon pnömonidir. Özellikle 1 yaş altında (%10-18 arasında) sık görülür (74, 75). Boğmacaya bağlı oluşabileceği gibi diğer patojenlere bağlı da gelişebilmektedir. En sık koenfeksiyon etkeni *Respiratuar sinsityal virüs* (%5-33 arasında) olarak tanımlanmıştır, silialardaki fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak mikroorganizma alt solunum yollarına ulaşabilmektedir (73, 74). Ölüm oranı en sık infantlarda görülür. 6 aydan küçük bebeklerde mortalite oranı %1 civarındadır (21). Infantlarda lökositoz ve pnömoni ölüm riski bakımından bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (22).

Ensefalopati nadir görülen komplikasyonlardandır (2 aydan küçük bebeklerde sık görülür) (23). Konvülsiyon, parezi, parapleji, ataksi, afazi, körlük, sağırılık, vs nadir görülür. Boğmaca spesifik antijenler kan beyin bariyerini geçerek santral sinir sistemini etkileyebilmektedir. Ensefalopati varlığında BOS'ta PT ve FH ye karşı antikor düzeyleri yüksek saptanabilir (23).

Yaşlılarda, özellikle sigara içen ve astım tanısı olanlarda pnömoni sık görülür (24). Şiddetli öksürük nöbetleri esnasında intraabdominal ve intratorasik basınç artışına bağlı kaburga kırıkları, umbilikal-inguinal herniasyon, subkonjunktival kanama, burun kanaması, peteşiler, senkop, epidural-subdural hematoma, üriner inkontinans görülebilir (17, 64).

2.9. Tanı

Tanıda ilk adım boğmacadan şüphelenmektir (40). DSÖ tarafından aşı çalışmalarında kullanılmak üzere önerilen klinik tanı kriterleri;

En az 21 gün süren öksürük şikayetine ek olarak pozitif kültür, pozitif seroloji (PT ve FHA'ya karşı IgG veya IgA yüksekliği) veya kültür pozitif hastayla direkt temas kriterlerinden birinin olmasıdır (spesifite yüksek, sensitivite düşük olması

sebebiyle sadece aşı çalışmalarında kullanılmak üzere tercih edilmiştir) (19).

Daha sonra surveyans çalışmaları için CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ve DSÖ ortak bir klinik tanı kriteri belirlemişlerdir. En az 2 hafta süren öksürük şikayetine ek olarak nöbet şeklinde öksürük, huup sesi veya öksürük sonrası kusma kriterlerinden birinin eşlik etmesidir (40).

Bu hastalarda laboratuvar doğrulaması kültür veya PZR ile ya da serolojik olarak yapılabilir (66, 78).

2.9.1. Kültür

En spesifik tanı yöntemidir ancak sensitivitesi düşüktür (Sensitivitesi %15-80 arasında değişir) (41).

B. pertussis, solunum yolundaki silialı epiteli tutar, bu nedenle kültür nazofarenks arkasından alınır. En uygun örnek nazofarengeal aspirat veya posterior nazofarenksten sürüntü örnekleridir. Aspirat örneklerinde pozitiflik oranı daha yüksektir, ayrıca materyal daha fazla olduğundan ek testlerin yapılmasına olanak verir. Pamuk eküvyonlar hem kültür hem de PZR'i inhibe eden toksik yağ asitleri içerdiğinden kullanılmamalıdır. Kültür için esnek kalsiyum alginat, dakron veya rayon eküvyonlar uygundur. Ancak aynı örnekten PZR de çalışılacaksa inhibitör etkisi olan kalsiyum alginat eküvyonlar kullanılmamalıdır (25).

Transport besiyeri olarak %1'lik asit hidrolize kazein, kömür içeren Amies besiyeri veya Regan Lowe (RL) besiyeri kullanılır. Örnekler oda sıcaklığında taşınmalı ve transport süresi 24 saati aşmamalıdır. Bakterinin izolasyonunda Bordet Gengou, RL veya modifiye siklodekstrin vasatı gibi besiyerleri kullanılabilir. Her iki besiyerine sefalekssin ve amfoterisin B eklenerek seçicilik artırılabilir. Sefalekssin bazı *B. pertussis* suşlarının üremesini de baskılayabileceğinden, örnekler hem sefalekssinli hem de sefaleksinsiz vasatlara ekilmelidir (10, 17, 78).

Kültür plakları 35-36°C de inkube edilir, 3-4 gün sonra koloniler görünür hale gelir ancak 7 güne kadar inkubasyon süresi uzatılır. *B. pertussis* kolonileri yuvarlak, gümüş renkli, parlak ve kanlı agarda hemoliz yapan kolonilerdir (16, 17, 40, 78).

2.9.2. Moleküler Tanı

Boğmaca tanısı koymanın en spesifik yolu kültür yöntemidir. Ancak kültürün *B. pertussis* için duyarlılığı, numune taşıma ve toplama yöntemleri, immunizasyon öyküsü gibi hastaya ait faktörler, semptomların başlangıç zamanı, antibiyotik kullanımı ve yaş gibi durumlardan etkilenmektedir (19). Farklı çalışmalarda duyarlılık oranının %15 ila %80 arasında değiştiği raporlanmıştır (79, 80). Şu anda birçok klinik mikrobiyoloji laboratuvarı moleküler tanı yöntemi olarak nazofarengeal aspirasyon ve balgam numunelerinde PZR kullanmaktadır. Duyarlılığı yüksektir ancak spesifik değildir. Hastalık süresince daha uzun süre pozitif bulunması, antibiyotik tedavisi alan ve aşılanmış hastalarda da sonuç vermesi en önemli avantajlarıdır. Bununla birlikte canlı ve ölü bakteriyi birbirinden ayırmaz ve kontaminasyon riski taşır (17, 23, 78, 79, 80, 81). FDA onaylı standardize bir PZR yöntemi bulunmamaktadır.

Kültür genellikle hastalık başlangıç dönemlerinde (kataral dönem ve paroksizmal öksürük dönemi başlarında) pozitif saptanırken PZR, hasta antibiyotik almış olsa bile 21 gün sonrasında dahi pozitif saptanabilmektedir (26). Testin duyarlılığı çok yüksektir, pozitif saptandığında hastalığın yanı sıra geçici nazofarengeal taşıyıcılığı da gösterebilmektedir (18).

2.9.3. Seroloji

Boğmaca, serolojik yöntemler kullanılarak da teşhis edilebilir (27). Serolojik testlerin avantajı, hastada tipik boğmaca semptomları görülmeye başlandığında antikor yanıtının da pozitif saptanabilmesidir. Buna karşılık nazofarengeal kültür örnekleri genellikle kataral dönem ve paroksizmal dönem başlarında pozitif saptanabilmekte, hastalığın ilerleyen evrelerinde negatifleşmektedir. Çoğu laboratuvar *B. pertussis*'e karşı oluşan antikorları saptamak için ELISA serolojik testini kullanır. ELISA ile bakılan antijenler arasında tüm bakteri hücreleri, PT, FHA, PRN, FIM, lipooligosakkarit ve ACT yer almaktadır. *B. pertussis*'e yönelik serolojik testler arasında en yaygın kullanılan PT antijendir. Tüm bakteri hücresi içeren ELISA testleri diğer bakterilerle çapraz reaksiyon verebildiğinden tercih edilmez. PT yalnız *B. pertussis* tarafından üretilir, aktif enfeksiyon ve bağışık yanıtta kullanılan spesifitesi çok yüksek bir antijen olarak bilinir. Fakat ne yazık ki infantlarda PT'ye karşı yeterli antikor yanıtı oluşamayabilmektedir. FHA, ELISA ile bakılan antijenler arasında yer almaktadır. Spesifitesi oldukça düşük olan bu antijen diğer bordetella türlerinin yanı sıra *H. Influenza* ve *M. Pneumoni* gibi bakterilerle de çapraz reaksiyon verebilmektedir. FHA varlığı aktif enfeksiyon ve bağışık yanıtla ilişkilendirilememekte, boğmaca antijeniyle maruziyeti gösteren destekleyici bir parametre olarak kullanılmaktadır. PRN ve FIM *B. pertussis*'e karşı oluşan serolojik yanıtı ölçmede kullanılan diğer antijenlerdendir ancak, tutarlılıkları PT'ye kıyasla oldukça düşüktür. *B. pertussis*'e karşı oluşan IgG, IgM ve IgA düzeylerini ölçmeye yarayan tanı testleri olmasına rağmen IgG parametresi en iyi standardize edilmiş, en sık kullanılan, en uygun test olarak bilinmektedir. IgG tipik olarak aktif enfeksiyon ya da primer immünizasyondan yaklaşık 2-3 hafta sonra yükselmeye başlar. Yükselmiş antikor yanıtının aktif enfeksiyon ya da immunizasyona mı bağlı olarak arttığı konusunda net bir ayırım yapmak zordur. Serolojik tanı için ikili tekrarlanan serum örnekleri altın standart kabul edilir, 2 hafta arayla 2 kat artış önemli kabul edilir (40).

Serolojik tanı koyabilmek için hem akut hem konvelesan dönemde serum alınması önerilir. Hastalar akut dönemde (kataral dönemde) tanı alamadığı için genellikle bu serum örneklerinin ikisi de konvelesan dönemde alınır ve 2 kat artış genellikle görülemez. Bu nedenle tanı koymak için tek serum antikor titreleri kullanılmaya başlanmıştır. Akut enfeksiyon için o toplumda o yaş grubundaki insanların ortalama IgG düzeylerine göre eşik düzeyi belirlenebilir (28). Klinik uygulamada tek serum örneği için çok çeşitli anti-PT IgG eşik değerleri önerilmiştir. Türkiye'de 55-99 IU/ml ve 100 IU/ml titreleri sırasıyla yeni maruziyet ve enfeksiyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir (29).

Tek serumda tanı koyma adölesan ve yetişkinler için önemlidir. Çünkü bu dönemde genellikle kültür sonuçları negatif çıkmaktadır ve pertussis aşısı üzerinden çok zaman geçmiştir (30).

2.9.4. Direkt Floresan Antikor Yöntemi

Hızlı, ucuz fakat sensitivite ve spesifitesi düşük bir yöntemdir, tercih edilmez (80, 87).

2.10. Tedavi

Antibiyotik tedavisinin etkinliği konusunda tartışmalar vardır. Ortak düşünce erken dönemde verilen antibiyotiğin semptomları azalttığı, klinik iyileşme sağladığı, paroksizmal dönemde verildiğinde ise işe yaramadığı fakat her 2 dönemde de nazofarengeal eradikasyon sağladığı yönündedir (31). Eritromisin, azitromisin ve klaritromisin tercih edilen tedavi rejimleri arasındadır (32). Eritromisin 40 günden küçük bebeklerde hipertofik pilor stenozu yapması sebebiyle yenidoğanlarda tercih edilmez, ayrıca gastrointestinal yan etkileri fazladır (33). *B. pertussis* için önerilen tedavi rejimi Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. B. pertussis enfeksiyonu için önerilen tedavi rejimi (40)

<1 ay bebekler için	Şüpheli veya kanıtlanmış boğmaca varlığı	azitromisin 1x10 mg/kg/gün po 5 gün
Çocuklar	Şüpheli veya kanıtlanmış boğmaca varlığında semptomların başlangıcından sonra 21 gün içinde	azitromisin 1x10 mg/kg/gün (maksimum 500 mg) po ilk gün, devamında 1x5 mg/kg/gün (maksimum 250 mg) po 4 gün veya eritromisin 40-50 mg/kg/gün 4'e bölünmüş halde (maksimum 1-2 g) po, 7-14 gün veya klaritromisin 15 mg/kg/gün 2'ye bölünmüş halde (maksimum 1 g) po 7 gün
Adölesan ve yetişkinler	Şüpheli veya kanıtlanmış boğmaca varlığında semptomların başlangıcından sonra 21 gün içinde	eritromisin 2000 mg/gün po 4'e bölünmüş halde 7-14 gün veya klaritromisin 1000 mg/gün po 2'ye bölünmüş halde 7 gün veya azitromisin 1x500 mg po ilk gün, devamında 1x250 mg po 4 gün

2.11. Destek Tedavisi

Özellikle infantlarda apne, siyanoz, vs. gibi durumlarda entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacı gerekebilmektedir (34). Destek tedavisi olarak kortikosteroid, salbutamol, pertussis spesifik immunglobulin ve antihistaminikler denenmiş ancak klinik gidişata herhangi bir katkıları tespit edilmemiştir (35).

2.12. İmmünizasyon

Aşılama, boğmaca hastalığını önlemenin en etkili yoludur. Aşılama tarihi, *B. pertussis* organizmasının tamamından aşı geliştirme girişimleriyle başlamıştır. Bu konudaki zorluk, yeterli miktarda yeterli saflıkta bakteri antijeni içeren yeterli miktarda immün yanıt oluşturabilen bir aşı üretimiyle ilgilidir (9). 1940 öncesinde, bir aşının etkinliği sadece insanlar üzerinde yapılan çalışmalarla değerlendirilebilirken, Kendrick ve arkadaşları tarafından bir fare inokülasyon testi geliştirilmiştir (36). Fare inokülasyon testinde, bir aşının etkinliği, bir farenin intraperitoneal olarak immünize edilmesi ve daha sonra canlı *B. pertussis* suşu ile intraserebral olarak enfekte edilmesiyle belirlenmiştir. British Medical Research Konseyi, 1940'larda ve 1950'lerde standartlaştırılmış farklı potent aşıları test etmiş ve çocuklarda boğmaca hastalığına karşı korunma dereceleri arasında bir korelasyon bulmuştur (37). Eş zamanlı olarak, 1940'larda ABD çocuklara rutin olarak tam hücreli boğmaca aşısı uygulamaya başlamış ve boğmaca oranlarında dramatik bir düşüş gözlemlemiştir. Ancak tam hücreli boğmaca aşılarını değerlendirmek için prospektif klinik etkinlik denemeleri yapılmamıştır. Bunlarla ilgili mevcut en iyi veriler 1990 ve 1995 yılında dört ülkede yapılan, aselüler ve tam hücreli boğmaca aşılarının karşılaştırılmasıyla ilgili altı aşı çalışmasından alınmıştır (9). DTP'nin boğmacaya karşı etkinliği %89 ila %96 arasında değişir. DSÖ, DTP ile aşılamayı önermektedir. Boğmaca aşısı dünya çapında birçok ülkede kullanılmaya devam etmektedir (38). *B. pertussis* için önerilen aşılama planı Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. *B. pertussis* için önerilen aşılama planı (40)

Çocuklar	2, 4, 6, ve 18. aylarda rapel doz 4-6 yaş arası	DTaP veya DTaP kombinasyon aşıları
Adölesanlar	11-18 yaş	Tdap
Yetişkinler	Tek doz	Tdap
Sağlık çalışanları	Tek doz	Tdap
Gebeler	Her gebelikte 27-36. Haftalar arası tek doz	Tdap

2.12.1. Tam Hücreli Aşı

DTP aşısının aselüler boğmaca aşlarına kıyasla önemli ölçüde daha fazla lokal reaksiyona (kızarıklık, şişme ve ağrı) ve uyuşukluk, kusma, sürekli ağlama gibi sistemik reaksiyonlara neden olduğu bilinmektedir (9). Konvülsiyonlar ve hipotonik ataklar gibi çok daha ciddi yan etkiler özellikle aselüler aşılardan kullanıldıktan sonra çok daha nadir görülmeye başlanmıştır (39). Tam hücreli aşının nörolojik hasar ve ölüme yol açtığı konusunda da tartışmalar vardır (40). 1940'lardan 1970'lere kadar, ensefalopati ve komadan ölüme kadar ilerleyen olası aşı komplikasyonlarını bildiren çok sayıda vaka raporu ve seriler vardır (97, 98). Boğmaca aşısı ile ilgili tartışmalar Avrupa, Japonya, ABD, Sovyetler Birliği ve Avustralya'nın çoğunu etkilemiştir. Büyük bir vaka kontrol çalışması olan Ulusal Çocukluk Çağı Ensefalopatisi Çalışması (NCES), DTP'nin sağladığı bağışıklık ile nörolojik hasar arasındaki ilişkiyi araştırmış ve riskin çok düşük olduğunu bildirmiştir (1/111.000). 1991 yılında ABD Tıp Enstitüsü, boğmaca aşılması ile kalıcı nörolojik hasar arasında ilişki varlığını destekleyen bir kanıt bulamadığını bildirmiştir (41). Ayrıca, yapılan bir çalışmada 1993'ten 2002'ye kadar Kanada'da, 6.5 milyon doz boğmaca aşısı sonrası ensefalopati geliştiğine dair kanıt bulunamamıştır (42). Ayrıca ilk boğmaca aşısı ile ani bebek ölüm sendromu (SIDS-Sudden Infant Death Syndrome) arasındaki olası ilişki hakkında endişeler bildirilmiş olmakla birlikte, yapılan kontrollü çalışmalar boğmaca bağışıklığı ile ani bebek ölümü sendromu arasında neden-sonuç ilişkisi bulamamıştır (101, 102).

2.12.2. Aselüler Boğmaca Aşısı

Tam hücreli aşının neden olduğu yan etkileri önlemek amacıyla *B. pertussis*'in aselüler bileşenlerinden oluşan yeni bir aşı formatı geliştirilmiştir. Japonyada Sato ve çalışma arkadaşları ilk defa 2 adet saflaştırılmış hemagglütinin komponenti (FHA and PTA) içeren aselüler boğmaca aşısı tasarlayan kişilerdi (103). Geliştirdikleri aşından LPS yapısındaki endotoksini çıkararak aynı etkinlikle daha az yan etki elde edebilmeyi başarmışlardır. Bu aşı, 1981'de Japonya'da görülen boğmaca salgını sırasında kitlesel bağışıklama için kullanılmıştır. Bu ilk aselüler boğmaca aşısı için sınırlı etkinlik verileri olmasına rağmen, kullanımını başka prototiplerin geliştirilmesini teşvik etmiştir. Aselüler boğmaca aşılarının farklı versiyonları geliştirilmiştir ve bunlar arasında bir, iki, üç, dört ve beş bileşenli aşılar (PT, FIM 2 ve 3, PRN ve/veya FHA) yer almaktadır.

LPS içermemeleri sebebiyle tam hücreli aşılarla göre daha az reaktogeniktirler (9). Hafif hastalığa karşı PT, FHA, PRN ve FIM içeren aşılar PT, FHA ve/veya PRN içeren aşılarla kıyasla daha etkilidir. Bu da fimbriaların tek başına enfeksiyon veya hafif hastalığa karşı korunmada rolü olduğunu düşündürmektedir (43).

2.12.3. Aşılama Planı

Kuzey Amerika aşılama programlarının çoğu 2, 4, 6 ve 18 aylıkken ilk 4 doz, 4-6 yaş arası 5. doz olacak şekilde DTaP (difteri toksoid, tetanoz toksoid, aselüler boğmaca aşısı, pediatrik formülasyon) kombine aşısını önerir. Dünya çapında boğmaca aşılama programları çok farklı olmasına rağmen, çoğu ülkede yaşamın ilk yılında iki veya üç doz, yaşamın ikinci yılında başka bir doz ve okul öncesi güçlendirici bir doz daha önerilmektedir. Çocukluk çağında uygulanan boğmaca içeren kombinasyon aşılarının hastalık kontrolü için güvenli, immünojenik ve etkili olduğu gösterilmiştir (44). Bununla birlikte, boğmaca salgınları erişkinlerde ve adölesanlarda görülmeye devam etmektedir (106, 107, 108, 109). Adölesanlar ve yetişkinler boğmaca geçişinin kaynağı olmaya devam ettiklerinden, bu grubun immünizasyonu Yetişkin Pertussis Çalışma Grubu (APERT) tarafından araştırılmıştır (110, 111, 112). Bu çalışmada, 2781 sağlıklı deneğe rastgele üç bileşenli aselüler aşı veya hepatit A aşısı uygulanmıştır. Boğmaca hastalığına karşı aşı koruması ortalama 22 ay boyunca %92 saptanmıştır. Birkaç prospektif, randomize, kontrollü çalışma, birkaç bin ergen ve yetişkinde Tdap'ın reaktogenisitesini ve immünojenisitesini değerlendirmiştir (113, 114, 115). Tdap aşısının ortaya çıkardığı immün yanıt güçlü ve güvenlik profili Td aşısında benzer bulunmuştur. Primer bağışıklaması tamamlanmış adölesanların hayatlarının herhangi bir döneminde tek doz rapel Tdap aşısı güvenle verilebilir (116, 117, 118).

CDC'ye bağlı the National Advisory Committee on Immunization (NACI) ve the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) uygulamaları adölesanlar için rutin Tdap aşılmasını önermiş ve yetişkin dönemde yapılması gereken tek doz Td'yi Tdap ile değiştirmiştir (119, 120, 121). Tdap'ın ayrıca güvenli ve immünojenik olduğu gösterilmiştir ve şimdi de 65 yaş üzeri yetişkinler için önerilmektedir (122, 123).

2.12.4. Sağlık Çalışanları İçin Aşılama

Sağlık çalışanları, özellikle hastalara, boğmaca hastalığının geçişinde potansiyel bir kaynak görevi görmektedir. Geçmişten günümüze çok sayıda hastane kaynaklı boğmaca salgını tarif edilmiştir ve bu salgınlar sağlık sisteminde ciddi oranda maliyet artışına sebebiyet vermiştir (124-129) (hastaneye yatış oranları, mortalite oranlarında artış, iş gücü ve zaman kaybı vs). Bu nedenle boğmacaya karşı sağlık çalışanlarının aşılama daha uygun maliyetli bulunmuştur (45). ACIP tüm sağlık çalışanlarına Td ile aşılama öyküsü olup olmadığına bakılmaksızın tek doz Tdap aşısı önermektedir (46).

2.12.5. İnfantlarda Aşılama

Bebeklik dönemi şiddetli boğmaca hastalığına karşı en savunmasız dönemdir. Bu nedenle yenidoğanları boğmacadan korumak için spesifik stratejiler incelenmiştir (47). Koza stratejisi adı altında immunize olmayan hane halkı üyelerini aşılama yönelik bir strateji geliştirilmiş ve bu strateji ile yenidoğanlar için enfeksiyon kaynağı olan ebeveynlere kısmi koruma sağlanması önerilmiştir (46). Koza stratejisi sonrası yapılan bir çalışma 0-3 yaş grubu infantlarda görülen boğmaca vakalarında %70'e varan düşüşler olduğunu göstermiştir (48). Yine başka bir çalışmada post partum kadınların %90'ından fazlası Tdap ile aşılanmıştır (49). Bununla birlikte aşılama programlarının eksiksiz bir şekilde uygulanabilmesi, bebekle temas halindeki tüm aile bireylerine ulaşılabilmesi pratik ve lojistik zorluklar nedeniyle mümkün olamamaktadır. Artan boğmaca insidansı ve yenidoğanda görülen boğmaca hastalığının yol açtığı ciddi komplikasyonlar nedeniyle ACIP gebelikte tek doz Tdap aşısı önermiştir (50). 2012 yılının Ekim ayında ise ACIP önerilerini güncelleyerek Tdap aşısının her hamilelikte tekrarlanmasını önermiştir. Hamile kadınların boğmacaya karşı aşılama ile ilgili klinik çalışmalar şu anda ABD, Kanada, Meksika ve Avrupa'da devam etmektedir. Boğmaca antikorları gebelik sırasında anneden plasentaya geçebilmektedir ancak seviyeleri çok düşüktür (51). Gebelikte uygulanan Tdap aşısının yenidoğan antikor titrelerini artırıcı etkisi olmakla birlikte enfeksiyona karşı bebekte yeterli hücrel immün yanıt oluşturabilme konusu belirsizdir. Maternal antipertussis antikorlarının neonatal hastalığı önleyip önlemeyeceği henüz bilinmemektedir (40).

Son olarak boğmacayı önleme amacıyla yapılan çalışmalardan biri de yenidoğanların doğar doğmaz tam hücreli boğmaca aşısı ile aşılmasıdır. Ancak bu yöntem de yenidoğan bebekte hücrel immün sistemin gelişimini tamamlamamış olması sebebiyle immün tolerans veya pertussis antijenlerine karşı azalmış antikor yanıtı olarak sonuçlanabilmektedir (136, 137).

Ayrıca son zamanlarda intranazal yoldan uygulanan canlı attenue bir *B. pertussis* aşısı ile ilgili çalışmalar başlatılmıştır. Amaç yenidoğanlarda uzun süreli ve kuvvetli bir bağışık yanıt elde edebilmektir. Faz 1 aşamasındaki aşı şu an için infant fareler üzerinde uygulanmıştır ve çalışmalar devam etmektedir (138, 139).

2.13. Kemoprofilaksi

Kemoprofilaksi, bağışıklamaya ek olarak *B. pertussis* geçişini önlemede kullanılan yöntemlerdendir. ABD'de, tüm ev içi temaslar ve diğer yakın temaslılar için eritromisin profilaksisi önerilir (31). Kanada'da ise kemoprofilaksi, bebekler, son trimester hamile kadınlar ve ev içi temaslılara önerilir (52). Riskli temas sonrası eritromisin profilaksisi tüm dünyada aynı şekilde uygulanmamaktadır. Temas sonrası tedavi rejimiyle ilgili 2 randomize kontrollü çalışmadan oluşan bir Cochrane derlemesi sonucunda, yazarlar 6 aydan büyük çocuklara yapılan temas sonrası kemoprofilaksinin kültür pozitifliği ve klinik iyileşme üzerine yeteri kadar etkisi olmadığı sonucuna varmışlardır (141, 142, 143). Bu randomize kontrollü çalışmalar eritromisin kullanımını yüksek riskli grup içerisinde yer alan ve herhangi bir ek korumadan en fazla yarar görebilecek 6 aydan küçük çocuklarda spesifik olarak araştırmamıştır. Boğmaca temasına karşı başarılı kemoprofilaksi raporları olmasına rağmen, bunlar genellikle kontrolsüz çalışmaların raporlarıdır (144, 145). Pek çok vakada bulaşmanın indeks vaka tanımlandıktan önce meydana gelmesi kemoprofilaksinin yararlılığını sınırlamaktadır (53). İndeks vakada ilk öksürük şikâyeti başladıktan 21 gün sonrasında kemoprofilaksi artık önerilmemektedir (31). Yakın temas sonrası önerilen profilaksi rejimleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Yakın temas sonrası önerilen profilaksi rejimleri (40)

Bebekler	Boğmaca maruziyeti sonrası	azitromisin 1x10 mg/kg/gün, po, 5 gün
Çocuklar	Boğmaca maruziyeti sonrası indeks vakada öksürük şikayeti başladıktan sonra 21 gün içinde	eritromisin 40-50 mg/kg/gün, 4'e bölünmüş halde (maksimum 1-2 g) po, 7-14 gün veya klaritromisin 15 mg/kg/gün, 2'ye bölünmüş halde (maksimum 1 g) po, 7 gün veya azitromisin 1x10 mg/kg, po (maksimum 500 mg) ilk gün, devamında 1x5 mg/kg/gün, po (maksimum 250 mg) 4 gün + boğmaca aşılması
3'ncü trimester gebeler	Boğmaca maruziyeti sonrası	eritromisin 2000 mg/gün, 4'e bölünmüş halde, po, 7-14 gün veya klaritromisin 1000 mg/gün 2'ye bölünmüş halde, po, 7 gün veya azitromisin 1x500 mg, po, ilk gün, devamında 1x250 mg, po, 4 gün + Tdap tek doz
Adölesan ve erişkinler	Boğmaca maruziyeti sonrası indeks vakada öksürük şikayeti başladıktan sonra 21 gün içinde	eritromisin, klaritromisin veya azitromisin rejimleri (gebelere uygulanan dozlarda) + Tdap tek doz

2.14. Okullarda ve Kreşlerde Boğmaca

Boğmaca tanısı konulan çocuklar ve iş yeri personeli makrolid tedavisi başlandıktan sonra 5 gün izole edilmelidir. Tedavisiz kalanlar hastalık başlangıcından itibaren 21 gün izole edilmelidir. Maruz kalan çocuklar, özellikle immunsuprese çocuklar en son temastan sonra 21 gün gözlem altında tutulmalıdır (40).

2.15. Geleceğe Dair Öneriler

Joseph Lapin zamanından bu yana boğmacayla ilgili pek çok şey öğrenilmiş olsa da hala cevaplanmamış sorular bulunmaktadır. Yetişkinlerde görülen boğmaca hastalığının sıklığının ne kadar olduğu, erişkin dönemde birden fazla boğmaca aşısına ihtiyaç olup olmadığı, uygulanan multiple doz aşuların öksürük sıklığını azaltıp azaltmadığı, *B. pertussis* için nazofarengeal taşıyıcılığın söz konusu olup olmadığı, neonatal boğmacayı önleme amacıyla gebelerin immunize edilmesinin güvenli ve etkili olup olmadığı hala netliğe kavuşturulamamıştır. Boğmaca hastalığına açıklık getirebilmek, bu ve benzeri konuları anlayabilmek için gelecek dönemde de araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (40).

3. MATERYAL-METOT

3.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 12/06/2018 tarih ve 2018/14 sayılı çalışma onayı alındı. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniğine başvuran hasta ve yakınlarından 400 gönüllü çalışmaya dahil edilerek, katılmayı kabul edenlerden bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı. Hastalar 40-50 yaş, 50-60 yaş, 60-70 yaş ve 70 yaş üzeri olarak gruplara ayrıldı ve hedef örneklem büyüklüğü her yaş aralığı için 100 olarak belirlendi. Araştırmaya dahil edilen gönüllülerin 1 defa kanları (5 cc) alındı. Hastalardan biyokimya tüplerine alınan 5 cc kan, 5000 devir/10 dk'da santrifüj edildikten sonra 1 cc serum örneği ependorf tüplerinde -20°C'de örnek alımı tamamlanıncaya kadar saklandı. Örnek alımı sonunda örnekler biyolojik materyal transfer formu ile Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarına götürülerek, otomatik ELISA yöntemi ile serumda anti-PT IgG ve anti-FHA IgG titresi ölçüldü.

3.2. Örneklem Büyüklüğünün hesaplanması

Hedef evren büyüklüğü olarak Kırıkkale ilinde yaş gruplarına ait nüfus sayılarının 40-50 yaş arası 36.985, 50-60 yaş arası 35.251, 60-70 yaş arası 25.970 ve 70 yaş üzeri 19.696 olduğu Kırıkkale İl Nüfus Müdürlüğü'nden öğrenildi. Hastalığa duyarlılığın %80 olması tahmin edildi. Kabul edilebilir hata %10 ve güven seviyesi %90 kabul edilmesi sonucu hedef örneklem büyüklüğü openepi programı ile her yaş grubu için en az 85 olarak hesaplandı.

3.3. Vaka Alımı

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'ne başvuran gönüllü hasta ve yakınları çalışmaya alındı.

Gönüllülerin araştırmaya dâhil edilme kriterleri;

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

Erkek veya kadın cinsiyet fark etmeksizin;

1. 40 yaşından büyük olmak,
2. Çalışmaya katılmayı kabul etmek,
3. Kırıkkale ilinde ikamet etmek,
4. Bağışıklık sistemini baskılayan hastalık veya ilaç öyküsü olmaması,

Gönüllülerin araştırmaya dâhil edilmeme kriterleri;

1. 40 yaşından küçük olmak
2. Aktif boğmaca enfeksiyonu bulgularının olması (öksürük, nefes darlığı, ateş vb.)
3. Bağışıklık sistemini baskılayan hastalık veya ilaç öyküsü olması

Katılımcılara sosyodemografik özellikleri içeren bir anket uygulandı. Yaş, eğitim durumu, DBT/Tdap aşılama durumu, hastalık öyküsü, ek hastalık varlığı, hepatit B taşıyıcılığı ve sigara kullanımı sorgulandı.

Bağımlı değişkenler PT ve FHA antikör seroprevalansı, bağımsız değişkenler ise cinsiyet, yaş grubu, meslek grubu, aşılama öyküsü, hastalık öyküsü, ek hastalık

varlığı ve sigara kullanımı olarak belirlendi. Sosyal belirleyicilerle seropozitiflik arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelendi.

3.4. Laboratuvar Testleri

B. pertussis PT IgG ve *B. pertussis* FHA IgG ELISA testleri ticari kitler kullanılarak, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Daire Başkanlığı, Aşı ile Önlenebilir Bakteriyel Hastalıklar Seroloji Laboratuvarında çalışıldı.

PT NovaLisa *B. pertussis* IgG (NovaTec Immundiagnostica GmbH, Germany) indirekt ELISA testi ile firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı ve sonuçlar NovaTec Unit (NTU) olarak değerlendirildi. >11 NTU koruyucu düzeyde antikor, ≤ 11 koruyucu olmayan antikor düzeyi olarak değerlendirildi. Kitin duyarlılığı %98,31 olup spesifitesi %93.02'dir.

FHA IgG antikorları Demeditec *B. pertussis* FHA IgG ELISA kiti (Demeditec Diagnostics, Germany) ile çalışıldı. ≥ 25 IU/ml koruyucu antikor düzeyi, < 25 IU/ml ise koruyucu olmayan antikor düzeyi olarak değerlendirildi. Testin duyarlılığı %100 olup, özgüllüğü %86'dır.

Her iki test için ELISA plakları 450/620 nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda (Labsystem, Multi Skan Ex, Finland) okundu. Anti-PT ve anti-FHA IgG antikor düzeyleri Alisei software 2.83 istatistik analiz programı kullanılarak değerlendirildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 18 paket programı kullanılarak yapıldı. Anti-PT ve anti-FHA IgG antikor düzeylerinin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram, olasılık grafikleri) ve analitik (Kolmogorov-Smirnov) flar kullanılarak araştırıldı. Anti-PT ve anti-FHA IgG antikor düzeyleri ve logaritmik değerlerinin normal dağılıma uymadığı belirlendiğinden, bu parametreler için korelasyon katsayısı Spearman Testi kullanılarak hesaplandı. Anti-PT antikor düzeyi >11 NTU olanlar bağışık kabul edildi. Gruplar arası karşılaştırma için Ki-kare ve Fisher's Exact Testi ve Mann Whitney U Testi kullanıldı ve p değeri 0.05'ten küçük ise anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 226'sı kadın 174'ü erkek olacak şekilde toplam 400 kişi katıldı. Hastaların cinsiyet dağılımı Tablo 5'te görüldüğü gibidir.

Tablo 5. Hastaların cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kadın	226	56,5
Erkek	174	43,5
Toplam	400	100,0

Çalışmaya katılanlar 40-50, 51-60, 61-70, 71 yaş ve üzeri olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Gruplardaki vaka sayıları Tablo-6'da gösterildi.

Tablo 6. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş aralıkları	Sayı (n)	Yüzde (%)
(40-50) yaş arası	100	25,0
(51-60) yaş arası	100	25,0
(61-70) yaş arası	101	25,3
71 ve üstü yaş	99	24,8
Toplam	400	100,0

400 kişinin eğitim durumları incelendiğinde ilkokul mezunu olanların sayısının daha yüksek olduğu görüldü. Hastaların eğitim durumları Tablo 7'de gösterildi.

Tablo 7. Hastaların eğitim durumlarına göre dağılımı

Eğitim durumları	Sayı (n)	Yüzde (%)
Okur- yazar değil	62	15,5
Okur- yazar	43	10,8
İlkokul	156	38,8
Ortaokul	47	11,8
Lise	57	14,3
Lisans	31	7,8
Yüksek lisans	4	1,0
Toplam	400	100,0

Hastalar boğmaca aşısı öyküsü açısından sorgulandı, hastaların büyük çoğunluğunun aşı öyküsünü hatırlamadığı tespit edildi. Hastaların boğmaca aşısı öykülerine göre dağılımı Tablo 8’de gösterildi.

Tablo 8. Hastaların boğmaca aşısı öykülerine göre dağılımı

Boğmaca aşısı öyküleri	Sayı (n)	Yüzde (%)
Evet 5 doz	4	1,0
3-5 doz arası	1	0,3
Hiç yaptırmadım	46	11,5
Bilmiyorum	349	87,3
Toplam	400	100,0

Hastalara kaç defa Tdap yaptırdığı sorulduğunda hastaların çoğunluğunun yaptırmadığı görüldü. Hastaların Tdap yaptırma öyküsü Tablo 9’da gösterildi.

Tablo 9. Hastaların Tdap yaptırma öyküsü

Tdap öyküleri	Sayı	Yüzde (%)
Bilmiyorum	155	38,8
Hiç yaptırmadım	244	61,0
Yaptırdım	1	0,3
Toplam	400	100,0

Hastalara şimdiye kadar Tdap aşısı yaptırmalarını öneren olup olmadığı sorulduğunda hastaların çoğunluğu hayır cevabını verdi. Bu durum Tablo 10'da gösterildi.

Tablo 10. Hastalara Tdap aşısı önerilme oranları

Tdap aşısı önerilme oranları	Sayı (n)	Yüzde (%)
Evet	5	1,3
Hayır	395	98,8
Toplam	400	100,0

Hastaların boğmaca tanısı alıp almadıkları sorgulandı. Hastaların Boğmaca tanısı alma öyküleri Tablo 11'de gösterildi.

Tablo 11. Hastaların boğmaca tanısı alma öyküleri

Boğmaca tanısı alma öyküsü	Sayı (n)	Yüzde (%)
Evet	7	1,8
Hayır	346	86,5
Bilmiyorum	47	11,8
Toplam	400	100,0

Hastalar sigara kullanım öyküleri açısından sorgulandı. Hastaların Sigara kullanım oranları Tablo 12’de gösterildi.

Tablo 12. Hastaların sigara kullanım oranları

Sigara kullanımı	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kullanmıyor	303	75,7
Kullanıyor	97	24,3
Toplam	400	100,0

Hastalar ölçülen anti-PT düzeylerine göre kitlerin prospektüsünde önerildiği şekilde bağışıklık saptanmayan, şüpheli bağışık kabul edilen ve bağışık olarak 3 kategoriye ayrıldı. Hastaların Bağışıklık durumları Tablo 13’te gösterildi. Şüpheli olan gruba erken dönemde antikör saptanamayabileceğinden akut hastalık şüphesi ve kliniği uyumlu olanlara 2 hafta sonra titre artışını saptayabilmek için test tekrarı önerilmektedir. Ancak bizim çalışmamızda hastalık belirtisi, şüphesi ve kliniği olanlar çalışma dışı bırakıldığı için şüpheli bağışıklık tespit edilen grup bağışık değil olarak kabul edildi.

Tablo 13. Hastaların bağışıklık durumları

Bağışıklık durumu (Anti-PT düzeylerine göre)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Bağışık değil	150	37,5
Şüpheli bağışıklık	60	15,0
Bağışıklık	190	47,5
Toplam	400	100,0

Şüpheli bağışık saptanan hastalar bağışık olmayan hasta grubuna dahil edildiğinde oluşan durum Tablo 14'teki gibidir.

Tablo 14. Bağışık kabul edilen hastaların oranları

Bağışıklık durumu	Sayı	Yüzde (%)
Bağışık değil	210	52,5
Bağışıklık	190	47,5
Toplam	400	100,0

Yaş ile bağışıklık arasındaki ilişki incelendiğinde 40-50 yaş aralığında saptanan bağışıklık oranının 51-60 yaş aralığında düştüğü, 61-70 yaş aralığında geri yükseldiği, 71 yaş üzeri grupta en yüksek değerine ulaştığı tespit edildi, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p= 0,059$). Yaş ile bağışıklık arasındaki ilişkisi Tablo 15'te gösterildi.

Tablo 15. Yaş ile bağışıklık arasındaki ilişki

p = 0,059		Bağışıklık			Toplam
		Bağışık değil	Şüpheli bağışık	Bağışık	
(40-50) yaş arası	sayı (n)	39	12	49	100
	yüzde (%)	39,0	12,0	49,0	100,0
(51-60) yaş arası	sayı (n)	48	13	39	100
	yüzde (%)	48,0	13,0	39,0	100,0
Yaş (61-70) yaş arası	sayı (n)	36	20	45	101
	yüzde (%)	35,6	19,8	44,6	100,0
71 ve üstü yaş	sayı (n)	27	15	57	99
	yüzde (%)	27,3	15,2	57,6	100,0
Toplam	sayı (n)	150	60	190	400
	yüzde (%)	37,5	15,0	47,5	100,0

Şüpheli bağışık saptanan hastalar bağışık olmayan hasta grubuna dahil edildiğinde yaş ile bağışıklık arasında oluşan ilişki Tablo 16’da görüldüğü gibidir.

Yaş ile bağışıklık arasındaki ilişki incelendiğinde 40-50 yaş aralığında yüksek saptanan bağışıklık oranının 51-60 yaş aralığında düştüğü, 61-70 yaş aralığında tekrar yükseldiği, 71 yaş üzeri grupta en yüksek değerine ulaştığı tespit edildi, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,061$).

Cinsiyet ile bağışıklık arasındaki ilişki incelendiğinde erkeklerdeki bağışıklık oranının kadınlardan daha yüksek olduğu tespit edildi, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,158$). Bu durum Tablo 17’de gösterildi.

Tablo 16. Yaş ile bağışık kabul edilen hastalar arasındaki ilişki

p = 0,061		Bağışıklık		Toplam	
		Bağışık değil	Bağışık		
Yaş	(40-50) yaş arası	Sayı (n)	51	49	100
		Yüzde (%)	51,0	49,0	100,0
	(51-60) yaş arası	Sayı (n)	61	39	100
		Yüzde (%)	61,0	39,0	100,0
	(61-70)yaş arası	Sayı (n)	56	45	101
		Yüzde (%)	55,4	44,6	100,0
	71 ve üstü yaş	Sayı (n)	42	57	99
		Yüzde (%)	42,4	57,6	100,0
	Toplam	Sayı (n)	210	190	400
		Yüzde (%)	52,5	47,5	100,0

Tablo 17. Cinsiyet ile bağışık kabul edilen hastalar arasındaki ilişki

p = 0,158		Bağışıklık		Toplam	
		Bağışık değil	Bağışık		
Cinsiyet	Yok	Sayı (n)	126	100	226
		Yüzde (%)	55,8	44,2	100,0
	Var	Sayı (n)	84	90	174
		Yüzde (%)	48,3	51,7	100,0
Toplam	Sayı (n)	210	190	400	
	Yüzde (%)	52,5	47,5	100,0	

Çalışmaya katılan hastaların eşlik eden diğer hastalıkları sorgulandı. Bu durum Tablo 18’de gösterildi.

Tablo 18. Eşlik eden hastalıkların oranları

Hastalıklar	n	%
Diyabetes mellitus	100	25,1
Hipertansiyon	99	24,9
Kronik hepatit b	47	11,8
Koroner arter hastalığı	21	5,3
Guatr	20	5
Astım	19	4,8
KOAH	9	2,3
Malignite	8	2
Kalp yetmezliği	6	1,5
Kolestrol	5	1,3
Anksiyete	4	1
Benign prostat hipertrofisi	4	1
Hiperkolesterolemi	4	1
Geçirilmiş serebrovasküler olay	3	0,8
Kronik böbrek hastalığı	3	0,8
Kronik hepatit C	3	0,8
Migren	3	0,8
Osteoporoz	3	0,8
Ritm bozukluğu	3	0,8
Romatoid artrit	3	0,8
Behçet	2	0,5
Disk hernisi	2	0,5
İskemik SVO	2	0,5
Kronik böbrek yetmezliği	2	0,5
Prostat	2	0,5
Amyotrofik lateral skleroz	1	0,3
Alzheimer	1	0,3
Anemi	1	0,3
Ankilozan spondilit	1	0,3
Bipolar bozukluk	1	0,3
Bronşektazi	1	0,3
Bruselloz	1	0,3
Demans	1	0,3
Ailevi akdeniz ateşi	1	0,3
Gastrit	1	0,3
Geçirilmiş pulmoner tromboemboli	1	0,3
Gut	1	0,3
Hemoroidal hastalık	1	0,3
İnflamatuar barsak hastalığı	1	0,3
Kist hidatik	1	0,3
Parkinson	1	0,3
Psöriazis	1	0,3
Talasemi	1	0,3
Tinea pedis	1	0,3
Tiroidde nodül	1	0,3
Ürtiker	1	0,3

En sık görülen hastalıklara göre bağışıklık oranları incelendi, ek hastalığı olmayanların bağışıklık oranları daha yüksek idi ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum Tablo 19’da gösterildi.

Tablo 19. En sık görülen hastalıklara göre (DM, HT, kronik hepatit B, koroner arter hastalığı, guatr, astım, KOAH, malignite) bağışıklık durumu

		p=0,467	Bağışıklık		Toplam
			Bağışık değil	Bağışık	
Ek hastalık	Yok	Sayı (n)	72	72	144
		Yüzde (%)	50,0	50,0	100,0
	Var	Sayı (n)	138	118	256
		Yüzde (%)	53,9	46,1	100,0
Toplam		Sayı (n)	210	190	400
		Yüzde (%)	52,5	47,5	100,0

Astım tanısı olan hastaların bağışıklık oranları incelendi. Astım hastalarında hasta olmayan gruba göre bağışıklık oranı daha düşük saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,467). Bu durum Tablo 20’de gösterildi.

Tablo 20. Astım tanısı olan hastalarla olmayan hastaların bağışıklık oranlarının karşılaştırılması

		p = 0,467	Bağışıklık		Toplam
			Bağışık değil	Bağışık	
Astım	Yok	Sayı (n)	198	183	381
		Yüzde (%)	52,0	48,0	100,0
	Var	Sayı (n)	12	7	19
		Yüzde (%)	63,2	36,8	100,0
Toplam		Sayı (n)	210	190	400
		Yüzde (%)	52,5	47,5	100,0

Diyabetes mellitus tanısı olan hastaların bağışıklık oranları incelendi. Diyabet hastalarında hasta olmayan gruba göre bağışıklık oranının daha düşük olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,488$). Bu durum Tablo 21’de gösterildi.

Tablo 21. DM tanısı olan hastalarla olmayan hastaların bağışıklık oranlarının karşılaştırılması

		$p = 0,488$	Bağışıklık		Toplam
			Bağışık değil	Bağışık	
DM	Yok	Sayı (n)	154	146	300
		Yüzde (%)	51,3	48,7	100,0
	Var	Sayı (n)	56	44	100
		Yüzde (%)	56,0	44,0	100,0
Toplam		Sayı (n)	210	190	400
		Yüzde (%)	52,5	47,5	100,0

Guatr tanısı olan hastaların bağışıklık oranları incelendi. Guatr hastalarında hasta olmayan gruba göre bağışıklık oranı daha düşük saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,167$). Bu durum Tablo 22’de gösterildi.

Tablo 22. Guatr tanısı olan hastalarla olmayan hastaların bağışıklık oranlarının karşılaştırılması

		$p = 0,167$	Bağışıklık		Toplam
			Bağışık değil	Bağışık	
Guatr	Yok	Sayı (n)	196	184	380
		Yüzde (%)	51,6	48,4	100,0
	Var	Sayı (n)	14	6	20
		Yüzde (%)	70,0	30,0	100,0
Toplam		Sayı (n)	210	190	400
		Yüzde (%)	52,5	47,5	100,0

Hipertansiyon tanısı olan hastaların bağışıklık oranları ile hipertansiyon tanısı olmayan hastaların bağışıklık oranları karşılaştırıldı. Hipertansiyon hastalarında hasta olmayan gruba göre bağışıklık oranı daha düşük saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,065$). Bu durum Tablo 23'te gösterildi.

Tablo 23. Hipertansiyon tanısı olan hastalarla olmayan hastaların bağışıklık oranlarının karşılaştırılması

		p = 0,065	Bağışıklık		Toplam
			Bağışık değil	Bağışık	
HT	Yok	Sayı (n)	150	151	301
		Yüzde (%)	49,8	50,2	100,0
	Var	Sayı (n)	60	39	99
		Yüzde (%)	60,6	39,4	100,0
Toplam		Sayı (n)	210	190	400
		Yüzde (%)	52,5	47,5	100,0

KOAH tanısı olan hastaların bağışıklık oranları ile KOAH tanısı olmayan hastaların bağışıklık oranları karşılaştırıldı. KOAH hastalarında hasta olmayan gruba göre bağışıklık oranı daha düşük saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=1,000$). Bu durum Tablo 24'te gösterildi.

Koroner arter hastalığı tanısı olan hastaların bağışıklık oranları incelendi. Koroner arter hastalarında hasta olmayan gruba göre bağışıklık oranının daha düşük olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,261$). Bu durum Tablo 25'te gösterildi.

Tablo 24. KOAH tanısı olan hastalarla olmayan hastaların bağışıklık oranlarının karşılaştırılması

		p = 1,000	Bağışıklık		Toplam
			Bağışık değil	Bağışık	
KOAH	Yok	Sayı (n)	205	186	391
		Yüzde (%)	52,4	47,6	100,0
	Var	Sayı (n)	5	4	9
		Yüzde (%)	55,6	44,4	100,0
Toplam	Sayı (n)	210	190	400	
	Yüzde (%)	52,5	47,5	100,0	

Tablo 25. Koroner arter hastalığı tanısı olan hastalarla olmayan hastaların bağışıklık oranlarının karşılaştırılması

		p = 0,261	Bağışıklık		Toplam
			Bağışık değil	Bağışık	
Koroner Arter Hastalığı	Yok	Sayı (n)	196	183	379
		Yüzde (%)	51,7	48,3	100,0
	Var	Sayı (n)	14	7	21
		Yüzde (%)	66,7	33,3	100,0
Toplam	Sayı (n)	210	190	400	
	Yüzde (%)	52,5	47,5	100,0	

İnaktif hepatit B tanısı olan hastaların bağışıklık oranları incelendi. Hepatit taşıyıcılarında taşıyıcı olmayan gruba göre bağışıklık oranının daha yüksek olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0, 877). Bu durum Tablo 26'da gösterildi.

Tablo 26. İnaktif hepatit B tanısı olan hastalarla olmayan hastaların bağışıklık oranlarının karşılaştırılması

p = 0,877			Bağışıklık		Toplam
			Bağışık değil	Bağışık	
İnaktif Hepatit B Tanısı	Yok	Sayı (n)	186	167	353
		Yüzde (%)	52,7	47,3	100,0
	Var	Sayı (n)	24	23	47
		Yüzde (%)	51,1	48,9	100,0
Toplam	Sayı (n)	210	190	400	
	Yüzde (%)	52,5	47,5	100,0	

Malignite tanısı olan hastaların bağışıklık oranları incelendi. Malignitesi olan hastalarda olmayan gruba göre bağışıklık oranının daha yüksek olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,486). Bu durum Tablo 27’de gösterildi.

Tablo 27. Malignite tanısı olan hastalarla olmayan hastaların bağışıklık oranlarının karşılaştırılması

p = 0,486			Bağışıklık		Toplam
			Bağışık değil	Bağışık	
Malignite	Yok	Sayı (n)	207	185	392
		Yüzde (%)	52,8	47,2	100,0
	Var	Sayı (n)	3	5	8
		Yüzde (%)	37,5	62,5	100,0
Toplam	Sayı (n)	210	190	400	
	Yüzde (%)	52,5	47,5	100,0	

Sık görülmeyen hastalıkları olan kişilerde bağışıklık oranları incelendi. Bu hastalıkların görülmediği gruba göre bağışıklık oranının daha yüksek olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,742$). Bu durum Tablo 28’de gösterildi.

Tablo 28. Diğer hastalıklarla bağışıklık oranlarının karşılaştırılması

		p = 0,742	Bağışıklık		Toplam
			Bağışık değil	Bağışık	
Diğer hastalıkların varlığı	Yok	Sayı (n)	190	170	360
		Yüzde (%)	52,8	47,2	100,0
	Var	Sayı (n)	20	20	40
		Yüzde (%)	50,0	50,0	100,0
Toplam		Sayı (n)	210	190	400
		Yüzde (%)	52,5	47,5	100,0

Eşlik eden ek hastalık sayısı ile bağışıklık oranları karşılaştırıldığında ek hastalık sayısı arttıkça bağışıklık oranlarının düştüğü gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,014$). Bu durum Tablo 29’da gösterildi.

Tablo 29. Eşlik eden ek hastalık sayısı ile bağışıklık oranlarının karşılaştırılması

		p = 0.014	Bağışıklık		Toplam
			Bağışık değil	Bağışık	
Ek hastalık sayıları	1,00	Sayı (n)	90	91	181
		Yüzde (%)	49,7	50,3	100,0
	2,00	Sayı (n)	32	24	56
		Yüzde (%)	57,1	42,9	100,0
	3,00	Sayı (n)	16	3	19
		Yüzde (%)	84,2	15,8	100,0
Toplam		Sayı (n)	138	118	256
		Yüzde (%)	53,9	46,1	100,0

Sigara kullananlar ile kullanmayanların bağışıklık oranları karşılaştırıldığında kullanan kişilerde bağışıklığın daha yüksek oranda olduğu gözlemlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($P=0,559$). Bu durum Tablo-30'da gösterildi.

Tablo 30. Sigara kullananlar ile kullanmayanların bağışıklık oranlarının karşılaştırılması

		$p = 0,559$	Bağışıklık		Toplam
			Bağışık değil	Bağışık	
Sigara	Kullanmıyor	Sayı (n)	162	141	303
		Yüzde (%)	53,5	46,5	100,0
	Kullanıyor	Sayı (n)	48	49	97
		Yüzde (%)	49,5	50,5	100,0
Toplam	Sayı (n)	210	190	400	
	Yüzde (%)	52,5	47,5	100,0	

Eğitim durumlarına göre bağışıklık oranları kıyaslandığında okur-yazar olanlarda ve lisans mezunlarında bağışıklık oranının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,163$). Bu durum Tablo 31'de gösterildi.

Anti-PT ve anti-FHA ortalama antikor düzeyleri yaş gruplarına göre hesaplandığında ortalama anti-FHA antikor düzeyinin yaşla birlikte artarak 71 yaş üzeri grupta en yüksek değerine ulaştığı görüldü ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,001$). Ortalama anti-PT antikor düzeyi ise 40-50 yaş aralığında 12,3899 (NVU), 51-60 yaş aralığında 11,1378 (NVU), 61-70 yaş aralığında 12,2662 (NVU) ve 71 yaş üzeri grupta 13,4112 (NVU) olarak hesaplandı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,078$). Bu durum Tablo 32'de gösterildi.

Tablo 31. Eğitim durumlarına göre bağışıklık oranlarının karşılaştırılması

p=0,163		Bağışıklık		Toplam	
		Bağışık değil	Bağışık		
Eğitim	Okur-yazar değil	Sayı (n)	32	30	62
		Yüzde (%)	51,6	48,4	100,0
	Okur-yazar	Sayı (n)	18	25	43
		Yüzde (%)	41,9	58,1	100,0
	İlkokul	Sayı (n)	82	74	156
		Yüzde (%)	52,3	47,7	100,0
	Ortaokul	Sayı (n)	25	22	47
		Yüzde (%)	53,2	46,8	100,0
	Lise	Sayı (n)	38	19	57
		Yüzde (%)	66,7	33,3	100,0
	Lisans	Sayı (n)	15	20	35
		Yüzde (%)	42,9	57,1	100,0
	Toplam	Sayı (n)	210	190	400
		Yüzde (%)	52,4	47,6	100,0

Tablo 32. Yaş gruplarına göre hesaplanan ortalama PT/FH antikor düzeyleri

Yaş	Ortalama PT antikor düzeyi (NVU)	Ortalama FH antikor düzeyi (IU/ML)
(40-50) Yaş arası	12,3899	72,1948
(51-60) Yaş arası	11,1378	75,3530
(61-70) Yaş arası	12,2662	96,5353
71 ve Üstü yaş	13,4112	116,7143
Toplam	12,2984	90,1489

Yaş gruplarını 40-60 yaş arası ve 61 yaş ve üzeri olarak 2 gruba ayırdığımızda ise 40-60 yaş arası ortalama anti-PT antikor düzeyi 11,7638 (NVU), 61 yaş üzeri ortalama anti-PT antikor düzeyi ise 12,8330 (NVU) olarak hesaplandı ve fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,038). Anti-FHA antikor düzeyleri ise 40-60 yaş grubuyla kıyaslandığında 61 yaş ve üzerinde daha yüksekti ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001). Bu durum Tablo 33'te gösterildi.

Tablo 33. Yaş grupları 2'ye ayrıldığında hesaplanan ortalama PT/FH antikor düzeyleri

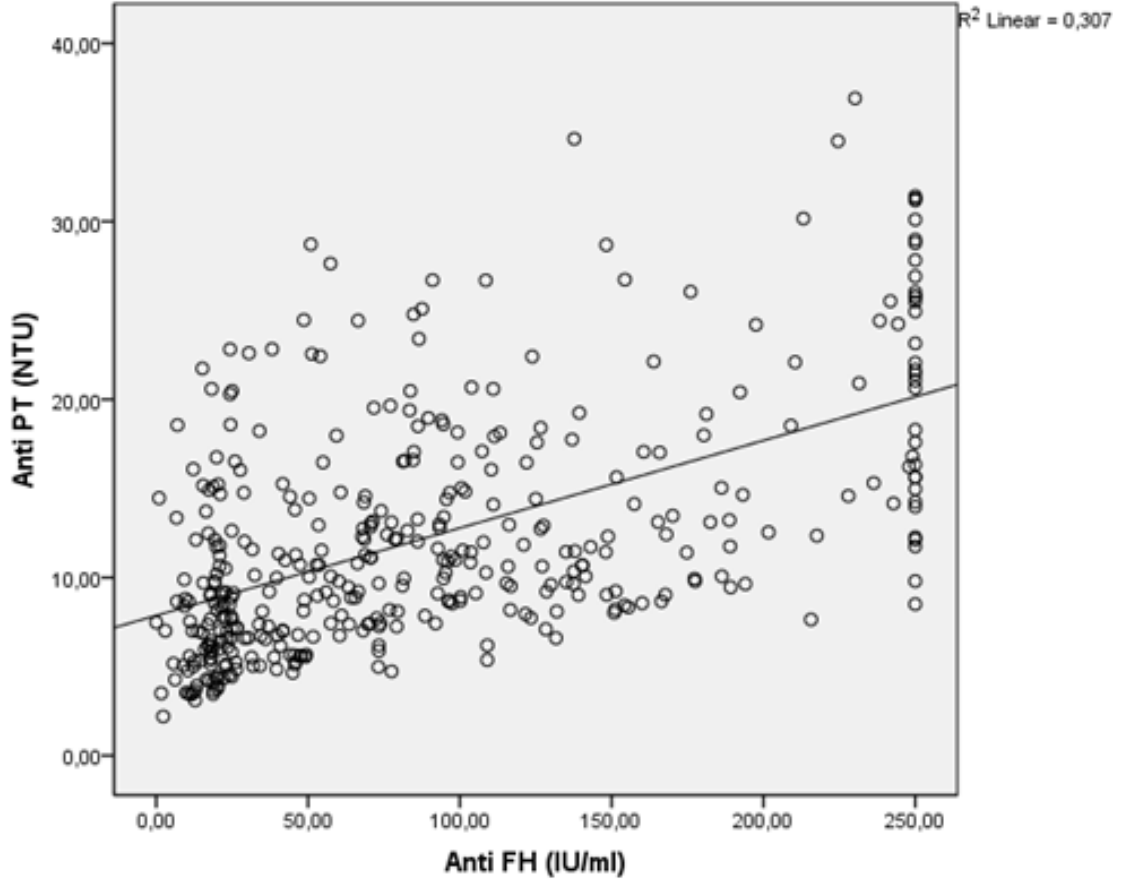
Yaş	Ortalama PT antikor düzeyi (NVU)	Ortalama FH antikor düzeyi (IU/ML)
(40-60) yaş arası	11,7638	73,7739
61 ve üstü yaş	12,8330	106,5239
Toplam	12,2984	90,1489

400 hastanın 294'ü (%73,5) anti-FHA antikor düzeyine göre bağışık saptandı. 40-50 yaş arası hastaların %62'si, 51-60 yaş arası hastaların %69'u, 61-70 yaş arası hastaların %73,3'ü, 71 yaş üzeri hastaların %89,9'u anti-FHA antikor düzeyine göre bağışık saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$). Bu durum Tablo 34'te gösterildi.

Tablo 34. Anti-FHA antikor düzeyine göre belirlenen yaş gruplarında bağışıklık düzeyleri

p < 0.001	Anti FHA düzeylerine göre bağışıklık miktarları		Toplam
	Bağışık	Bağışık değil	
(40-50) yaş arası	62	38	100
sayı (n) yüzde (%)	62	38	100
(51-60) yaş arası	69	31	100
sayı (n) yüzde (%)	69	31	100
(61-70) yaş arası	74	27	101
sayı (n) yüzde (%)	73,3	26,7	100
71 ve üstü yaş	89	10	99
sayı (n) yüzde (%)	89,9	10,1	100
Toplam	294	106	400
	73,5	26,5	100

PT ve FHA arasında pozitif korelasyon izlendi ve bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$, $r = 0.554$). Şekil 2’de bulgular grafiksel olarak gösterildi.



Şekil 2. PT ve FHA arasındaki korelasyon

5. TARTIŞMA

Boğmaca aşılmasının dünya genelinde yaygınlaşması ile 1990'lı yıllardan itibaren azalan boğmaca insidansı son yıllarda tekrar artmaya başlamıştır (40,147).

Aşı ile önlenebilen enfeksiyon hastalıklarının ortadan kaldırılabilmesindeki en önemli faktör aşılama ile elde edilen bağışıklığın uzun süreli olabilmesidir. Ancak boğmacaya karşı oluşan bağışıklık uzun süreli olmamaktadır. Yapılan çalışmalar doğal enfeksiyon sonrası 7-20 yıl, aşılama sonrasında ise 4-12 yılda (ortalama 5 yıl) immünitinin azaldığını ve hatta kaybolduğunu göstermiştir (148,150). Ayrıca boğmaca geçiren hastaların sadece %80-85'inde koruyucu immünite gelişmektedir (149,157).

Farklı yaş gruplarında boğmaca bağışıklık oranlarının belirlenmesi, pekiştirme dozlarına ihtiyaç olup olmaması ve gerekli ise hangi yaşlarda uygulanmasının doğru olacağını saptamak için önemlidir.

Kafes ve arkadaşları Mersin ilinde Ocak 2009-Ocak 2010 tarihleri arasında 13-30 yaş arası aktif şikâyeti olmayan 460 gönüllüde *B. pertussis*'e karşı gelişen IgG düzeyini saptamaya yönelik bir çalışma yapmıştır. Çalışma grubu 13-18 yaş ve 19-30 yaş olmak üzere 2'ye ayrılmıştır. Toplamda %81,09 seropozitiflik oranı saptanmış, en yüksek seropozitiflik 13-18 yaş grubu içerisinde %91,3 olarak 16 yaş bireylerde, 19-30 yaş grubu içerisinde ise %100 olarak 27 yaş ve sonrasında elde edilmiştir. Yakın zamanda aşı öyküsü olmayan bu bireylerde yüksek seropozitivite geçirilen doğal enfeksiyonlar ile açıklanmaktadır. Okul yılları boyunca boğmaca antikör titrelerinin giderek artması, çocukların okul ortamında buldukları kalabalık ortamlarda aktif boğmaca vakaları ile karşılaşmaları ile ilişkilendirilmiştir (150).

Çevik ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yapılan bir çalışmada ise 4-24 yaş arası 517 gönüllüde anti-PT IgG düzeyleri ölçülmüş, 4-6 yaş grubunda antikör düzeyleri en düşük saptanırken, en yüksek düzey 13-18 yaş grubunda saptanmıştır. Gönüllülerin en son aşılarını 18 aylıkken oldukları göz önünde bulundurulduğunda, antikör titrelerinin, 4-6 yaşına kadar hızla azaldığı ve sonrasında geçirilen doğal enfeksiyonlarla adolesan dönemde tekrar arttığı gözlenmiştir (151).

Edirne’de 2000 yılında 12-17 yaş arası 359 gönüllü adölesan kızda yapılan çalışmada da anti-PT IgG düzeyleri %95,3 oranında pozitif saptanmış, mevcut pozitiflik geçirilmiş doğal enfeksiyonlara bağlanmıştır (152).

Özkan ve arkadaşlarının 2006 yılında Ankara’da 6-14 yaş arası 317 gönüllü okul çocuğunda yaptıkları çalışmada, toplam boğmaca bağışıklık oranı %70,3 olarak bulunmuştur. Seropozitivite 6-10 yaş grubunda düşük iken, 12-14 yaş grubunda en yüksek olarak saptanmıştır (153).

Kurtoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 2000-2001 yıllarında seçilmiş üç ilde farklı yaş gruplarındaki sağlıklı gönüllülerde boğmacaya karşı bağışıklık durumunun aşılama durumuyla ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmaya Antalya, Diyarbakır ve Samsun illerinden 6 ay-50 yaş arası aktif şikâyeti olmayan toplam 2465 gönüllü dahil edilmiş, hastaların anti-PT ve anti-FHA düzeyleri saptanmıştır. Her 3 ilde de <15 yaş grubunda aşılama oranları erişkinlere göre daha yüksek bulunmuştur. Yirmi yaş üzerinde aşısız olan ve aşılama öyküsünü bilmeyenlerin oranı %85 ve üzerinde saptanmıştır. 0-14 yaş grubunda 3-4 doz aşı öyküsü olanların sıklığı Diyarbakır’da diğer 2 ile oranla daha düşük bulunmuştur. Anti-PT pozitifliği her 3 ilde de 0-1 yaş arası en düşük düzeyde saptanmış olup, 2 yaştan sonra yükselmeye başlamış, yaşla birlikte artarak 14 yaş grubunda en yüksek seviyeye ulaşmıştır. Yaşla birlikte olan anti-PT değerlerindeki artış istatistiksel olarak da anlamlı saptanmıştır. Anti-FHA pozitifliği yine 0-1 yaş arası en düşük düzeyde saptanırken, 2 yaştan sonra yükselmeye başlamıştır. Aşılammış çocuklarda 0-2 yaş grubunda hem anti PT hem de anti-FHA antikorları bulunmazken, 3-14 yaş gruplarında 21 aşısız kişinin 15’inde anti PT, 19’unda anti-FHA antikorları pozitif bulunmuştur. Aşılammış çocuklarda, anti-PT ve anti-FHA pozitif antikor düzeyleri karşılaştırıldığında 0-2 yaş grubunda 4 doz aşılılarda 3 doz aşılılara göre anti-FHA düzeyleri, 3-14 yaş grubunda ise 4 doz aşılılarda 3 doz aşılılara göre anti-PT antikor düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (154).

Diyarbakır, diğer 2 il ile kıyaslandığında daha düşük aşılama oranlarına sahip olmasına rağmen, anti-PT seroprevalansı Antalya'ya, anti-FHA seroprevalansı da Samsun'a göre daha yüksek bulunmuştur. Boğmaca antikorları ile aşılama oranlarının korelasyon göstermemesi ve yüksek titrede anti-PT antikorlarının saptanması *B. pertussis*'in doğal enfeksiyonuna işaret etmekte ve enfeksiyonun yaygın olduğunu düşündürmektedir. Ülkemizde yapılmış olan diğer çalışmalarda da benzer bulgular saptanmıştır (152, 155).

Çocukluk çağında yapılan boğmaca aşı oranları yüksek olan toplumlarda da okul çocukları, adölesan ve erişkinler hastalığa yakalanabilmektedir. Bunun sebebinin aşı ile sağlanan koruyuculuğun zamanla azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Zamanla duyarlı hale gelen ve hastalığa yakalanan erişkin veya adölesanlar primer aşılama tamamlanmamış olan yenidoğanlar için kaynak oluşturmaktadır (154).

Tam hücreli boğmaca aşısı, ciddi yan etkileri sebebiyle günümüzde yaygın olarak uygulanmamaktadır. Hücresiz aşılarda geliştirilmesi ile toplum genelinde boğmaca aşılması daha kolay ve güvenli hale gelmiştir. "Boğmaca aşısı Uluslararası Konsensus Grubu" duyarlı erişkinlere de rutin olarak rapel aşılanma önermektedir (156).

Özbek ve arkadaşları hücre içermeyen boğmaca aşısı uygulamasının altıncı yılında Manisa ilinde PT antikor seroprevelansını saptamaya yönelik bir çalışma yapmışlardır. 18.03.2014-22.06.2014 tarihleri arasında Manisa ili Aile Hekimliği Merkezlerine kayıtlı 2 yaş üzeri 1740 kişide anti-PT IgG düzeyleri ölçülmüş ve boğmacaya karşı bağışıklık düzeyleri saptanmıştır. Manisa genelinde bağışıklık oranı %58,1 iken, yaş gruplarına göre bağışıklık oranları incelendiğinde ilk yılında 3 dozu aşısı uygulanmış, arkasından 18-24 aylar arası pekiştirme dozları yapılmış iki yaşındaki çocuklarda %100 bağışıklık oranı saptanmıştır. Sonraki yıllarda 6 yaşa kadar antikor pozitif çocuk sayısı belirgin bir şekilde azalmış, seropozitiflik oranı %50'lere kadar düşmüştür. Altı yaş grubundaki çocuklarda ise muhtemelen ilköğretim birinci sınıfta yapılan pekiştirme dozundan dolayı antikor pozitif olan çocuk sayısı tekrar %95'lere yükselmiştir. Altı yaş sonrası çocukların seropozitiflik oranı hızla azalmış, 11 yaşında en düşük düzeye inmiştir. Bu durum aşısı ile sağlanan koruyuculuğun zamanla kaybolmasına ve o dönemde 11 yaşında olan grubun, ilköğretim 1. sınıftayken 5. doz aşılarını, Türkiye'de o tarihte 5. doz aşının rutin olarak uygulanmaya başlanmamış olmasından dolayı yaptırmadıklarına bağlanmıştır. On iki yaştan itibaren çocuklardaki seropozitiflik oranı tekrar artmaya başlamış ve 15 yaşında antikor pozitifliği tüm yaş grupları arasında en yüksek değere ulaşmıştır. Bu yaştaki adölesanların en son aşılarını 13 yıl önce aldıkları göz önünde bulundurulduğunda, mevcut yüksekliğin aşısı kaynaklığı olmadığı, aktif boğmaca vakaları ile karşılaşma sonucu doğal olarak geçirilen enfeksiyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Aynı çalışmada 10 yaş üzeri toplam 1116 katılımcıdan 21'ine akut veya yakın zamanda geçirilen enfeksiyon tanısı konulmuştur (anti-PT IgG >100 IU/ml). Olgular en sık 15-17 yaş arası ergenlerde görülmüştür (157). Günümüzde İsveç, Almanya, Fransa, Finlandiya ve Norveç'te adölesanlara pekiştirme dozu yapılmaktadır (158). Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar incelendiğinde ülkemizde de benzer bir uygulamanın faydalı olabileceği düşünülmektedir. İkinci sıklıkta akut enfeksiyon tanısı konulan grupta ise olgular ileri yaş (60-69 yaş) olarak tespit edilmiştir. Günümüzde ABD', Belçika, Almanya ve Avusturya'da ileri yaş grubuna da boğmaca aşısı önerilmektedir (158, 159). Ülkemizde bu uygulamaya ihtiyaç olup olmadığının saptanabilmesi için ileri yaştaki bireylerle ilgili araştırmalara ihtiyaç vardır.

Türkoğlu ve arkadaşlarının 2008 yılında İzmir’de yaptıkları bir çalışmada, 6 ay-85 yaş arası 399 sağlıklı gönüllüde anti-PT IgG ve anti-FHA IgG düzeyleri ölçülmüştür. Anti-PT IgG düzeyleri sonucunda çalışmaya katılanların %68,2’sinde bağışıklık, %23,3’ünde akut/yeni geçirilmiş enfeksiyon saptanırken, gönüllülerin %8,5’u seronegatif olarak saptanmıştır. 10-14 yaş arasında seropozitiflik oranı yükselirken, akut enfeksiyon saptananlar en sık 15-19 yaş arası grupta yer almıştır. Akut enfeksiyon oranının yüksek saptanması, gönüllülerin İzmir’in yüksek enfeksiyon prevalansı gösteren kesimlerinde yaşadıklarını düşündürmüştür. Anti-FHA IgG düzeylerine bakıldığında, 7-9 yaş grubundan itibaren titreler yükselirken 15-19 yaş grubunda en yüksek değerlere ulaşmıştır ve bu bulgular anti-PT antikor verilerini destekler şekilde saptanmıştır (160).

Sönmez ve arkadaşlarının Kasım 2011-Ocak 2013 tarihlerinde yaptığı bir çalışmada, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniklerine başvuran ve 14 günden uzun süre öksürüğü olan 18-87 yaş aralığında 538 gönüllüden kan örnekleri alınarak *B. pertussis* enfeksiyonu serolojisi değerlendirilmiştir. 538 hastanın 52’sinde anti-PT IgG düzeyleri ≥ 100 IU/ML olarak ölçülmüş ve akut/yeni geçirilmiş boğmaca enfeksiyonu olarak yorumlanmıştır. Bu 52 hastanın 43’ünde ise anti-FHA IgG düzeyleri yine ≥ 100 IU/ML olarak ölçülmüştür. Sonuçlar güçlü bir pozitif korelasyon göstererek *B.pertussis* serolojik tanısını desteklemiştir (161).

Antikor yüksekliği saptanan hastaların bir kısmında kronik öksürüğe sebebiyet veren başka faktörlerin de varlığı tespit edilmiştir. Bu durum erişkinlerde 14 günden uzun süren öksürüğü olan her hastada boğmaca hastalığının tanıda düşünülmesi gerektiği, tipik semptomların her vakada beklenmemesi gerektiğini göstermektedir (162).

Boğmaca hastalığının görülme sıklığı ve hastalığa karşı gelişen antikor miktarı coğrafik farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle akut enfeksiyon tanısında kabul edilen antikor düzeylerinin bölgelere göre belirlenmesi gerekmektedir. Ülkemizde şu an için kabul edilen değer ≥ 100 IU/ML’dir (161).

DSÖ, boğmaca serolojisi için ELISA yöntemini önermekte ve anti-PT antikorları için ≥ 100 IU/ML değerini akut/son zamanlarda geçirilmiş enfeksiyon için eşik değer olarak kabul etmektedir (152, 163, 164, 165).

Enfekte erişkinler, bağışıklaması tamamlanmamış bebekler için risk oluşturmaktadır. Ayrıca yenidoğanlarda anneden geçen boğmaca antikor düzeyleri, her zaman yeterli koruma sağlayamamaktadır (152, 166, 167).

Gürsel ve arkadaşları Aralık 2009-Ağustos 2010 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Pediatri Polikliniğine başvuran, 14 günden uzun süren öksürüğü olan ve öksürüğe sebep olacak başka bir tanısı bulunmayan 0-14 yaş grubu gönüllü 51 hastada kültür, PZR ve seroloji ile *B. pertussis* enfeksiyonunu araştırmıştır (168). Olguların 48 (%94)'i yaşına uygun olarak aşı şeması uygulanmış, üçü ise boğmaca aşısı yapılmamış hastalar olup, 38 (%75) 'inde başvuru öncesinde antibiyotik kullanımı tespit edilmiştir. Çalışılan 51 hastaya ait nazofarengeal sürüntü örneklerinden 1 (%1.96) 'inde kültür, 6 (%11.8) 'sında ise RT-PZR pozitifliği saptanmıştır. Dokuz (%17.6) olguda serolojik testlerde pozitiflik belirlenmiştir. Toplam 12 (%23.5) hastada en az bir yöntemle pozitiflik tespit edilmiştir. Pozitiflik saptanan hastaların yalnızca birine boğmaca aşısı yapılmamış olup hasta 2 aylık bir bebektir ve hastada PZR pozitifliği saptanmıştır. Bu çalışma yüksek aşılama oranlarına rağmen *B. pertussis*'in toplumda görülmeye devam ettiğini göstermektedir (155, 166, 169).

Tayland'da yapılan bir çalışmada 60 yaş üzeri 430 sağlıklı gönüllüde *B. pertussis* serolojisi bakılmış ve gönüllülerin %45'i seronegatif saptanmıştır. 61-65 yaş arası bireylerin %51'i, 66-70 yaş arası bireylerin %57,6'sı, 71-75 yaş arası bireylerin %52,2'si, 76-80 yaş arasındaki bireylerin %62,9'u ve 81 yaş ve üzeri bireylerin %58,5'i seropozitif saptanmıştır. En yüksek seropozitiflik 76-80 yaş arasında görülmüştür. Tayland'da DBT aşısı 1977 yılında uygulanmaya başlandığı için bu yaş grubundaki bireylerin aşı öyküsü bulunmamaktadır ve saptanan bağışıklık düzeyleri muhtemelen doğal yolla geçirdikleri enfeksiyonlara bağlıdır. Bu çalışmanın sonucunda gelecekte salgın gelişimini engellemek amacıyla yaşlılara tek doz Tdap aşısı önerilmiştir (170).

Rusya’da yapılan bir çalışmada 3-14 yaş arası 4 doz boğmaca aşısı öyküsü olan 395 çocukta anti-PT antikor düzeyi ölçülmüştür. Rusya’da boğmaca aşısı tam hücreli aşısı olarak 3, 4, 6. aylar ve 18. aylarda pekiştirme dozu eklenecek şekilde 4 doz halinde 1959 yılında yapılmaya başlanmıştır. 1980-1990 yılları arasında aşılama oranlarında ciddi düşüşler görülmüş olup, 1994 yılında meydana gelen epidemide morbidite oranlarında ciddi artışlar saptanmıştır. 2000-2001 yıllarında aşılama oranları tekrar %95’e yükseltilmiş ve boğmaca insidansı hızla düşmüştür. 2007 yılında ise tam hücreli aşısı yerine aselüler boğmaca aşısı kullanılmaya başlanmıştır. 3-14 yaş grubunda ölçülen anti-PT antikor düzeyleri incelendiğinde, antikor titrelerinin 6-9 yaş grubunda artma eğiliminde olduğu, 10-12 yaş grubunda en yüksek düzeylere ulaştığı gözlenmiştir. Yine 7-14 yaş grubu tam hücreli aşıyla aşılama öyküsü olan çocuklarda 7 yaş altı aselüler boğmaca aşısıyla aşılama oranlarının daha yüksek saptandığı gözlenmiştir. Çalışma, Rus çocukların okula başladığında veya hemen sonra enfeksiyona yatkın olduklarını göstermektedir. Sonuçlar, okul çağında aşısı kaynaklı bağışıklığın azaldığını ve o yaşta bir pekiştirici doza ihtiyaç duyulduğunu düşündürmüştür (171).

Grimple ve arkadaşlarının 1990 yılında Fransız çocuklarla yaptığı bir çalışma ve yine Pebody ve arkadaşlarının bazı Avrupa ülkelerinde yaptığı bir çalışmada, ölçülen anti-PT antikor titreleri okul yıllarına yeni başlayan çocuklarda daha yüksek saptanmıştır (172, 173).

Çin’in Chongqing şehrinde yapılan bir çalışmada, *B. pertussis* enfeksiyonunun seroepidemiolojisini araştırmak amacıyla 1080 sağlıklı gönüllüde anti-PT antikor düzeyleri ölçülmüştür. Antikor titreleri 7-14 yaş ve 20 yaş üzerinde en yüksek seviyelerde ölçülmüş, çalışmaya katılanların %1,17’sine serolojik olarak boğmaca enfeksiyonu tanısı konulmuştur. Boğmaca enfeksiyonu bebekler, adölesanlar ve erişkinlerde sık görülmekte, adölesanlar ve erişkinler bebeklere bulaşta kaynak rolü oynadığı düşünülmüştür. Çalışma, aşılama programlarının yeniden düzenlenerek adölesan ve erişkinlere pekiştirme aşılarının yapılması gerektiğini düşündürmüştür (174).

Tunus'ta 2018 yılında yapılan bir çalışmada, 3-18 yaş arası 304 gönüllü çocuk ve adölesanda boğmaca serolojisini araştırmak amacıyla anti-PT antikor düzeyleri ölçülmüştür. Tunus'ta çocukluk çağında tam hücreli boğmaca aşısı 2,3,6'ncı aylarda birer doz, 18. ayda ek olarak pekiştirme dozu yapılacak şekilde 4 doz yapılmaktadır. Çalışmada aşı sonrası farklı yaş gruplarında seropozitiflik ve enfeksiyon oranlarının saptanabilmesi amaçlanmıştır. Katılanların %12,8'inde seropozitiflik saptanmış, bunların da %14,7'sinde akut enfeksiyon ile uyumlu antikor titresi tespit edilmiştir. 3-5 ve 13-18 yaş gruplarında anti-PT antikor titreleri diğer gruplara göre daha yüksek saptanmış, 3-5 yaş grubunda saptanan yüksek antikor titresi 18. ayda yapılmış olan pekiştirme dozuna bağlanırken, 13-18 yaş grubundaki yükseklik okul çağında geçirilen doğal enfeksiyonlara bağlanmıştır. Çalışma sonucunda aşı kaynaklı sağlanan bağışıklığın zaman içinde azaldığı, okul çağındaki çocuklar ve adölesanların özellikle enfeksiyona duyarlı hale gelip bebekler için tehlike oluşturdukları düşünülmüş, bu nedenle 13-18 yaş grubu çocuklara ek doz rapel aşılarda yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır (175).

Çalışmamızda Kırıkkale ilinde 40 yaş üzeri popülasyonda belirlenen yaş aralıklarına göre sağlıklı kişilerde PT ve FHA antikor düzeylerinin *saptanarak B. pertussis*'e karşı bağışıklık düzeyinin saptanabilmesi ve bunun çeşitli sosyal belirleyicilerle ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı. Hastalar çocukluk çağı aşı rehberinde yer alan boğmaca aşılarda yaptırmadıkları, erişkin dönemde Tdap aşısı yaptırmadıkları veya herhangi bir dönemde herhangi bir sağlık personeli tarafından bu aşılarda önerilip önerilmediği açısından sorgulandığında, çok büyük bir oranın (%99) "bilmiyorum", "hiç yaptırmadım" veya "öneren olmadı" şeklinde cevaplar verdiği görüldü ve bu nedenle aşılama durumu ve bağışıklık oranı arasında istatistiksel bir ilişki saptanamadı.

Ölçülen anti-PT IgG düzeyleri doğrultusunda toplamda 400 hastanın 190'ı (%47,5) *B. pertussis*'e karşı bağışık olarak saptanırken, 60'ı (%15) şüpheli bağışık, 150'si (%37,5) ise duyarlı olarak tespit edildi. Şüpheli olan grupta erken dönemde antikor saptanamayabileceğinden, akut hastalık şüphesi ve uyumlu klinik bulguları varsa 2 hafta sonra titre artışını saptayabilmek için test tekrarı önerilmektedir. Ancak çalışmamızda hastalık kliniği ve şüphesi olanlar çalışma dışı bırakıldığı için şüpheli bağışıklık tespit edilen grup bağışık değil olarak kabul edildi.

Yaş grupları ile bağışıklık oranları arasındaki ilişki incelendiğinde ölçülen anti-PT IgG düzeyleri doğrultusunda 40-50 yaş aralığında yüksek saptanan bağışıklık oranının (%49) 51-60 yaş aralığında (%39) düştüğü, 61-70 yaş aralığında (%44,6) geri yükseldiği, 71 yaş üzeri grupta (%57,6) en yüksek değerine ulaştığı tespit edildi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0,059$). Ülkemizde adölesan ve erişkinlere rutin olarak erişkin tipi boğmaca aşısı önerisi bulunmamaktadır. 4-6 yaş arası uygulanan pekiştirme dozunun da 2010 yılından beri uygulandığını göz önünde bulundurduğumuzda, çalışmamıza dahil olan gönüllülerin çocukluk çağı boğmaca aşıları tam olsa bile en son boğmaca aşılarının 16-24 aylıkken yapıldığı tahmin edilmektedir. Çocukluk çağında yapılan boğmaca aşısının koruyuculuğu 4-6 yılda azalmaya başlayıp yaklaşık 10-12 yılda en düşük seviyeye düştüğü için mevcut anti-PT antikor titrelerindeki yüksekliğin geçirilmiş doğal enfeksiyonlara bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Yetmiş bir yaş üzeri grupta (%57,6) antikor düzeyinin en yüksek değere ulaşmış olması da bu gruptaki bireylerin daha fazla boğmaca enfeksiyonuyla karşılaştığını düşündürmektedir. Bu durumun bu yaş grubundaki bireylerin çocuk yaş grubuyla daha yakın ve daha uzun süre temas içinde bulunması sebebiyle oluşabileceği düşünülmektedir.

En sık eşlik eden hastalıklardan olan astım, DM, guatr, HT, KOAH, KAH gibi tanıları olan hastaların bağışıklık oranları ayrı ayrı karşılaştırıldığında, hastalık tanısı mevcut olanlarda bağışıklık oranlarının hastalığı olmayanlara göre daha düşük olduğu görüldü, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. İnaktif hepatit B ve malignite tanısı olan hastalardan, hastalık tanısı mevcut olanlarda bağışıklık oranlarının hastalığı olmayanlara göre daha yüksek olduğu görüldü, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Eşlik eden ek hastalık sayısı ile bağışıklık oranları karşılaştırıldığında, ek hastalık sayısı arttıkça bağışıklık oranlarının düştüğü gözlemlendi ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0,014$). Bu durumun sebebi olarak DM, malignite kronik hepatit gibi birden fazla yandaş hastalığı olanlarda hastalığın kendisine veya hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı olarak bağışıklık ve antikor düzeylerinin düşmüş olabileceği düşünüldü.

Yüksek düzey antikora sahip olgular arasında cinsiyet, eğitim durumu ve sigara içme öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Anti-PT ve anti-FHA ortalama düzeyleri yaş gruplarına göre hesaplandığında ortalama anti-FHA antikor düzeyleri 40-50 yaş aralığında 72,1948 (IU/ML), 51-60 yaş aralığında 75,3530 (IU/ML), 61-70 yaş aralığında 96,5353 (IU/ML) ve 71 yaş üzeri grupta en yüksek değerine ulaşarak 116,7143 (IU/ML) olarak hesaplandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0,001$). Anti-PT antikorları *B. pertussis*'e spesifiktir, sadece *B. pertussis* enfeksiyonu sonrasında yükselmektedir ancak anti-FHA antikorları nonspesifiktir, diğer Bordetella türleri ve Mycoplazma, Legionella, Klamidya gibi atipik solunum yolu etkenleriyle gelişen enfeksiyonlar sonrasında da oluşabilmektedir. İleri yaştaki bireylerdeki bu anti-FHA yüksekliğinin sebebinin bu etkenlerle zaman içerisinde daha fazla karşılaşmaları olarak düşünüldü.

Ortalama anti-PT antikor düzeyleri ise 40-50 yaş aralığında 12,3899 (NVU), 51-60 yaş aralığında 11,1378 (NVU), 61-70 yaş aralığında 12,2662 (NVU) ve 71 yaş üzeri grupta 13,4112 (NVU) olarak hesaplandı fakat istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Yaş gruplarını 40-60 yaş arası ve 61 yaş ve üzeri olarak 2 gruba ayırdığımızda ise 40-60 yaş arası ortalama anti-PT antikor düzeyi 11,7638 (NVU), 61 yaş üzeri ortalama anti-PT antikor düzeyi ise 12,8330 (NVU) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p = 0,038$).

Çalışmamızda elde ettiğimiz sosyodemografik verilerle boğmaca seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu bulgu doğal yolla kazanılan enfeksiyon sıklığının tüm toplum katmanlarında eşit olduğu, sosyal belirleyicilerden etkilenmediği şeklinde yorumlanabilir.

Ülkemizde ileri yaştaki bireylerle ilgili bu alanda çalışmaların çok kısıtlı olması ve yeni araştırmalara ihtiyaç duyulması sebebiyle yaptığımız bu çalışmanın aşı politikalarının güncellenmesi ve yeni aşı kampanyalarının başlatılabilmesine katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışma sonuçlarına dayanarak ileri yaş gruplarına rapel doz boğmaca aşılarının yapılması düşünülmelidir. Ancak çalışma yalnızca Kırıkkale ili içerisinde yürütülmüştür, elde edilen veriler ülke genelini temsil etmemektedir. Bu nedenle her bölgenin serolojik ve epidemiyolojik özelliklerinin farklı olduğu akıldan çıkarılmamalı, farklı bölgelerde yapılan çalışmalar göz önünde

bulundurularak ortak veriler değerlendirilmeli, bu veriler yeni çalışmalar ve politikalar için yol gösterici olmalıdır.

6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışma grubumuzu oluşturan bireyler incelendiğinde çok büyük bir oranın (%99) çocukluk çağında boğmaca aşısı yaptırıp yaptırmadıklarını bilmedikleri, yine yetişkinlere uygulanan Tdap aşısı hakkında herhangi bir bilgileri olmadığı tespit edildi (%99). Bu nedenle bu bireylerde aşılama ile seropozitiflik oranı arasında istatistiksel bir inceleme yapılamadı. Yine çalışmanın bir diğer kısıtlılığı çalışmada kullanılan kitler ile yalnız seropozitiflik oranları saptanabilmiştir. Doğal yolla geçirilen enfeksiyon tanısı konulamamıştır. Çalışmaya katılan bireyler özellikle aktif şikâyeti olmayan, boğmaca enfeksiyonu düşündürebilecek herhangi bir klinik veya fizik muayene bulgusu saptanmayan kişilerden seçilmiştir. Ancak yine de boğmaca enfeksiyonunun erişkin bireylerde asemptomatik görülebileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

7. SONUÇ

Boğmaca hastalığı adölesan ve erişkinlerde hafif klinik seyirli veya asemptomatik görülmekte iken özellikle bağışıklaması tamamlanmamış, hastalığı komplikasyonlu geçirme riski yüksek olan bebeklerde ağır seyretmekte, yüksek mortaliteye sebebiyet vermektedir. Hastalığı geçiren erişkinler ve adölesanlar bebekler için ciddi tehlike oluşturmaktadır. Bebekleri koruyabilmek için adölesan ve erişkin dönemde duyarlı olan bireyler tespit edilmeli ve pekiştirme aşuları uygulanarak hastalığı bulaştırmaları engellenmelidir.

8. KAYNAKÇA

1. Tan T, Trindade E, Skowronski D. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 May;24(5 Suppl):S10-18.
2. Burns DL, Meade BD, Messonnier NE. Pertussis resurgence: perspectives from the Working Group Meeting on pertussis on the causes, possible paths forward, and gaps in our knowledge. *J Infect Dis*. 2014 Apr 1;209 Suppl 1:S32-35.
3. Sağlık Bakanlığı'nın tarihçesi. Güncellenme tarihi; 01/09/2015. [Erişim Tarihi; 2021 Şubat18]. <http://www.saglik.gov.tr/TR,11492/tarihce.html>.
4. Dilli D, Bostanci I, Dallar Y, Buzgan T, Irmak H, Torunoğlu MA. Recent findings on pertussis epidemiology in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008 May;27(5):335-341.
5. Özmert EN. Dünyada ve Türkiye'de aşılama takvimindeki gelişmeler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 168-175.
6. Lapin JH. Whooping Cough. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1943.
7. Sydenham T. *Opera Universa Medica*. London: Sydenham Society; 1741.
8. Gerlach G, von Wintzingerode F, Middendorf B, Gross R. Evolutionary trends in the genus *Bordetella*. *Microbes Infect*. 2001 Jan;3(1):61-72.
9. Guiso N. *Bordetella pertussis* and pertussis vaccines. *Clin Infect Dis*. 2009 Nov 15;49(10):1565-1569
10. Gedikoglu S. *Bordetella*. In: Wilke Topcu A, Soyletir G, Doganay M (eds). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi: Nobel Tıp Kitabevleri* 2008:2255-2260.
11. Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin Microbiol Rev* 2005 Apr;18(2):326-382.
12. Njamkepo E, Bonacorsi S, Debruyne M, Gibaud SA, Guillot S, Guiso N. Significant finding of *Bordetella holmesii* DNA in nasopharyngeal samples from French patients with suspected pertussis. *J Clin Microbiol*. 2011 Dec;49(12):4347-4348
13. Guthrie JL, Robertson AV, Tang P, Jamieson F, Drews SJ. Novel duplex real-time PCR assay detects *Bordetella holmesii* in specimens from patients with Pertussis-like symptoms in Ontario, Canada. *J Clin Microbiol*. 2010 Apr;48(4):1435-1437
14. Kamiya H, Otsuka N, Ando Y, Odaira F, Yoshino S, Kawano K, et al. Transmission of *Bordetella holmesii* during pertussis outbreak, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2012 Jul;18(7):1166-1169
15. Cotter PA, Miller JF. *Bordetella*. In: Groisman EA, ed. *Principles of Bacterial Pathogenesis*. London: Academic Press; 2001:620-674.
16. Sanden GN, Weyant RS. Genus III. *Bordetella*. In: Boone DR, Brenner DJ, De Vos P, Garrity GM, Goodfellow M, Staley JT, Krieg NR (eds). *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*: Springer, 2005:662-672.
17. Waters V, Halperin S. *Bordetella pertussis*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell (eds). *Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*: Churchill Livingstone Elsevier 2010:2955-2964.
18. Gross R, Keidel K, Schmitt K. Resemblance and divergence: the "new" members of the genus *Bordetella*. *Med Microbiol Immunol*. 2010 Aug;199(3):155-163

19. Viejo G, de la Iglesia P, Otero L, Blanco MI, Gomez B, De Miguel D, et al. *Bordetella bronchiseptica* pleural infection in a patient with AIDS. *Scand J Infect Dis.* 2002;34(8):628-629
20. Berkowitz DM, Bechara RI, Wolfenden LL. An unusual cause of cough and dyspnea in an immunocompromised patient. *Chest.* 2007 May;131(5):1599-1602.
21. Ner Z, Ross LA, Horn MV, Keens TG, MacLaughlin EF, Starnes VA, Woo MS. *Bordetella bronchiseptica* infection in pediatric lung transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2003 Oct;7(5):413-417.
22. Von Wintzingerode F, Schattke A, Siddiqui RA, Rösick U, Göbel UB, Gross R. *Bordetella petrii* sp. nov., isolated from an anaerobic bioreactor, and emended description of the genus *Bordetella*. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2001 Jul;51(Pt 4):1257-1265.
23. Loeffelholz M. Towards improved accuracy of *Bordetella pertussis* nucleic acid amplification tests. *J Clin Microbiol* 2012 Jul;50(7):2186-2190.
24. Porter JF, Connor K, Donachie W. Isolation and characterization of *Bordetella parapertussis*-like bacteria from ovine lungs. *Microbiology.* 1994 Feb;140(Pt 2):255-261.
25. Sebahia M, Preston A, Maskell DJ, Kuzmiak H, Connell TD, King ND, et al. Comparison of the genome sequence of the poultry pathogen *Bordetella avium* with those of *B. bronchiseptica*, *B. pertussis*, and *B. parapertussis* reveals extensive diversity in surface structures associated with host interaction. *J Bacteriol.* 2006 Aug;188(16):6002-6015.
26. Dorittke C, Vandamme P, Hinz KH, Schemken-Birk EM, Wirsing von König CH. Isolation of a *Bordetella avium*-like organism from a human specimen. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1995 May;14(5):451-454.
27. Spilker T, Liwiński AA, LiPuma JJ. Identification of *Bordetella* spp. in respiratory specimens from individuals with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Infect.* 2008 May;14(5):504-506.
28. Fry NK, Duncan J, Edwards MT, Tilley RE, Chitnavis D, Harman R, et al. A UK clinical isolate of *Bordetella hinzii* from a patient with myelodysplastic syndrome. *J Med Microbiol.* 2007 Dec;56(Pt 12):1700-1703.
29. Cookson BT, Vandamme P, Carlson LC, Larson AM, Sheffield JV, Kersters K, Spach DH. Bacteremia caused by a novel *Bordetella* species, "*B. hinzii*". *J Clin Microbiol.* 1994 Oct;32(10):2569-2571.
30. Kattar MM, Chavez JF, Limaye AP, Rassouljian-Barrett SL, Yarfitz SL, Carlson LC, et al. Application of 16S rRNA gene sequencing to identify *Bordetella hinzii* as the causative agent of fatal septicemia. *J Clin Microbiol.* 2000 Feb;38(2):789-794.
31. Arvand M, Feldhues R, Mieth M, Kraus T, Vandamme P. Chronic cholangitis caused by *Bordetella hinzii* in a liver transplant recipient. *J Clin Microbiol.* 2004 May;42(5):2335-2337.
32. Vandamme P, Heyndrickx M, Vancanneyt M, Hoste B, De Vos P, Falsen E, et al. *Bordetella trematum* sp. nov., isolated from wounds and ear infections in humans, and reassessment of *Alcaligenes denitrificans* Rügger and Tan 1983. *Int J Syst Bacteriol.* 1996 Oct;46(4):849-858.
33. Daxboeck F, Goerzer E, Apfalter P, Nehr M, Krause R. Isolation of *Bordetella trematum* from a diabetic leg ulcer. *Diabet Med.* 2004 Nov;21(11):1247-1248.

34. Shepard CW, Daneshvar MI, Kaiser RM, Ashford DA, Lonsway D, Patel JB, et al. *Bordetella holmesii* bacteremia: a newly recognized clinical entity among asplenic patients. *Clin Infect Dis*. 2004 Mar 15;38(6):799-804.
35. Stark D, Riley LA, Harkness J, Marriott D. *Bordetella petrii* from a clinical sample in Australia: isolation and molecular identification. *J Med Microbiol*. 2007 Mar;56(Pt 3):435-437.
36. Fry NK, Duncan J, Malnick H, Warner M, Smith AJ, Jackson MS, Ayoub A. *Bordetella petrii* clinical isolate. *Emerg Infect Dis*. 2005 Jul;11(7):1131-1133.
37. Le Coustumier A, Njamkepo E, Cattoir V, Guillot S, Guiso N. *Bordetella petrii* infection with long-lasting persistence in human. *Emerg Infect Dis*. 2011 Apr;17(4):612-618.
38. Ko KS, Peck KR, Oh WS, Lee NY, Lee JH, Song JH. New species of *Bordetella*, *Bordetella ansorpii* sp. nov., isolated from the purulent exudate of an epidermal cyst. *J Clin Microbiol*. 2005 May;43(5):2516-2519.
39. Loeffelholz MJ, Sanden GN. *Bordetella pertussis*. In: Murray PR, Baron E, Jorgensen J, et al, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed, vol 1. Washington, DC: ASM Press; 2007:803-814.
40. Waters V, Halperin SA: *Bordetella pertussis*: Principles and Practice of Infectious Diseases, Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ (eds)., 8th ed. Philadelphia, USA: 2015:2619-2627.
41. ZC Karahan. *Bordetella* Türleri. In: Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, (eds). Nobel Tıp Kitabevleri. 4th ed. Istanbul, TUR: 2017:1981-1984.
42. Cherry JD. Comparative efficacy of acellular pertussis vaccines: an analysis of recent trials. *Pediatr Infect Dis J*. 1997 Apr;16(4 Suppl):S90-96.
43. Tuomanen E, Weiss A. Characterization of two adhesins of *Bordetella pertussis* for human ciliated respiratory-epithelial cells. *J Infect Dis*. 1985 Jul;152(1):118-125.
44. Saukkonen K, Burnette WN, Mar VL, Masure HR, Tuomanen EI. Pertussis toxin has eukaryotic-like carbohydrate recognition domains. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 Jan 1;89(1):118-122..
45. Pittman M. The concept of pertussis as a toxin-mediated disease. *Pediatr Infect Dis*. 1984 Sep-Oct;3(5):467-486.
46. Paccani SR, Dal Molin F, Benagiano M, Ladant D, D'Elia MM, Montecucco C, Baldari CT. Suppression of T-lymphocyte activation and chemotaxis by the adenylate cyclase toxin of *Bordetella pertussis*. *Infect Immun*. 2008 Jul;76(7):2822-2832.
47. Carbonetti NH, Artamonova GV, Van Rooijen N, Ayala VI. Pertussis toxin targets airway macrophages to promote *Bordetella pertussis* infection of the respiratory tract. *Infect Immun*. 2007 Apr;75(4):1713-1720.
48. Stibitz S, Aaronson W, Monack D, Falkow S. Phase variation in *Bordetella pertussis* by frameshift mutation in a gene for a novel two-component system. *Nature*. 1989 Mar 16;338(6212):266-269.
49. Melton AR, Weiss AA. Environmental regulation of expression of virulence determinants in *Bordetella pertussis*. *J Bacteriol*. 1989 Nov;171(11):6206-6212.
50. Luker KE, Tyler AN, Marshall GR, Goldman WE. Tracheal cytotoxin structural requirements for respiratory epithelial damage in pertussis. *Mol Microbiol*. 1995 May;16(4):733-743.

51. Flak TA, Goldman WE. Autotoxicity of nitric oxide in airway disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Oct;154(4 Pt 2):S202-206.
52. Walker KE, Weiss AA. Characterization of the dermonecrotic toxin in members of the genus *Bordetella*. *Infect Immun.* 1994 Sep;62(9):3817-3828.
53. Burns VC, Pishko EJ, Preston A, Maskell DJ, Harvill ET. Role of *Bordetella* O antigen in respiratory tract infection. *Infect Immun.* 2003 Jan;71(1):86-94.
54. Harvill ET, Cotter PA, Miller JF. Pregenomic comparative analysis between *Bordetella bronchiseptica* RB50 and *Bordetella pertussis* tohama I in murine models of respiratory tract infection. *Infect Immun.* 1999 Nov;67(11):6109-6918.
55. Marr N, Luu RA, Fernandez RC. *Bordetella pertussis* binds human C1 esterase inhibitor during the virulent phase, to evade complement-mediated killing. *J Infect Dis.* 2007 Feb 15;195(4):585-588.
56. Stefanelli P, Sanguinetti M, Fazio C, Posteraro B, Fadda G, Mastrantonio P. Differential in vitro expression of the brkA gene in *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* clinical isolates. *J Clin Microbiol.* 2006 Sep;44(9):3397-3400.
57. Grant CC, McKay EJ, Simpson A, Buckley D. Pertussis encephalopathy with high cerebrospinal fluid antibody titers to pertussis toxin and filamentous hemagglutinin. *Pediatrics.* 1998 Oct;102(4 Pt 1):986-990.
58. Huang D, Tani M, Wang J, Han Y, He TT, Weaver J, et al. Pertussis toxin-induced reversible encephalopathy dependent on monocyte chemoattractant protein-1 overexpression in mice. *J Neurosci.* 2002 Dec 15;22(24):10633-10642.
59. Halasa NB, Barr FE, Johnson JE, Edwards KM. Fatal pulmonary hypertension associated with pertussis in infants: does extracorporeal membrane oxygenation have a role? *Pediatrics.* 2003 Dec;112(6 Pt 1):1274-8.
60. Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, Gal AA, Langston C, Tatti KM, et al. Pathology and pathogenesis of fatal *Bordetella pertussis* infection in infants. *Clin Infect Dis.* 2008 Aug 1;47(3):328-338.
61. Galiza EP, Heath PT. Pertussis. *Medicine* 2009;37:635-637.
62. Frydenberg A, Starr M. Pertussis. Presentation, investigation and management. *Aust Fam Physician.* 2004 May;33(5):317-319.
63. Kerr JR, Preston NW. Current pharmacotherapy of pertussis. *Expert Opin Pharmacother.* 2001 Aug;2(8):1275-1282.
64. Heininger U, Cherry JD. Pertussis immunisation in adolescents and adults--*Bordetella pertussis* epidemiology should guide vaccination recommendations. *Expert Opin Biol Ther.* 2006 Jul;6(7):685-697.
65. Cattaneo LA, Reed GW, Haase DH, Wills MJ, Edwards KM. The seroepidemiology of *Bordetella pertussis* infections: a study of persons ages 1-65 years. *J Infect Dis.* 1996 May;173(5):1256-1259.
66. Wheeler JG, Simmons AL. Pertussis update. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 Sep;24(9):829-830.
67. Cherry JD. The science and fiction of the "resurgence" of pertussis. *Pediatrics.* 2003 Aug;112(2):405-406.
68. Waters V, Jamieson F, Richardson SE, Finkelstein M, Wormsbecker A, Halperin SA. Outbreak of atypical pertussis detected by polymerase chain reaction in immunized preschool-aged children. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 Jul;28(7):582-587.

69. Cherry JD, Grimprel E, Guiso N, Heininger U, Mertsola J. Defining pertussis epidemiology: clinical, microbiologic and serologic perspectives. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 May;24(5 Suppl):S25-34.
70. Von König CH, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis*. 2002 Dec;2(12):744-750.
71. SurrIDGE J, Segedin ER, Grant CC. Pertussis requiring intensive care. *Arch Dis Child*. 2007 Nov;92(11):970-975.
72. Smith C, Vyas H. Early infantile pertussis; increasingly prevalent and potentially fatal. *Eur J Pediatr*. 2000 Dec;159(12):898-900.
73. Crowcroft NS, Booy R, Harrison T, Spicer L, Britto J, Mok Q, et al. Severe and unrecognised: pertussis in UK infants. *Arch Dis Child*. 2003 Sep;88(9):802-806.
74. Cortese MM, Baughman AL, Zhang R, Srivastava PU, Wallace GS. Pertussis hospitalizations among infants in the United States, 1993 to 2004. *Pediatrics*. 2008 Mar;121(3):484-492.
75. Halperin SA, Wang EE, Law B, Mills E, Morris R, Déry P, et al. Epidemiological features of pertussis in hospitalized patients in Canada, 1991-1997: report of the Immunization Monitoring Program--Active (IMPACT). *Clin Infect Dis*. 1999 Jun;28(6):1238-1243.
76. Mikelova LK, Halperin SA, Scheifele D, Smith B, Ford-Jones E, Vaudry W, et al. Predictors of death in infants hospitalized with pertussis: a case-control study of 16 pertussis deaths in Canada. *J Pediatr*. 2003 Nov;143(5):576-581.
77. De Serres G, Shadmani R, Duval B, Boulianne N, Déry P, Douville Fradet M, et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J Infect Dis*. 2000 Jul;182(1):174-179.
78. Zouari A, Smaoui H, Kechrid A. The diagnosis of pertussis: which method to choose? *Crit Rev Microbiol*. 2012 May;38(2):111-121.
79. Dragsted DM, Dohn B, Madsen J, Jensen JS. Comparison of culture and PCR for detection of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* under routine laboratory conditions. *J Med Microbiol*. 2004 Aug;53(Pt 8):749-754.
80. Loeffelholz MJ, Thompson CJ, Long KS, Gilchrist MJ. Comparison of PCR, culture, and direct fluorescent-antibody testing for detection of *Bordetella pertussis*. *J Clin Microbiol*. 1999 Sep;37(9):2872-2876.
81. Lievano FA, Reynolds MA, Waring AL, Ackelsberg J, Bisgard KM, Sanden GN, et al. Issues associated with and recommendations for using PCR to detect outbreaks of pertussis. *J Clin Microbiol*. 2002 Aug;40(8):2801-2805.
82. Bidet P, Liguori S, De Lauzanne A, Caro V, Lorrot M, Carol A, et al. Real-time PCR measurement of persistence of *Bordetella pertussis* DNA in nasopharyngeal secretions during antibiotic treatment of young children with pertussis. *J Clin Microbiol*. 2008 Nov;46(11):3636-3638.
83. Halperin S. Serologic and molecular tools for diagnosing *Bordetella pertussis* infection. In: Detrick B, ed. *Manual of Molecular and Clinical Laboratory Immunology*. 7th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2006:540-546.
84. Baughman AL, Bisgard KM, Edwards KM, Guris D, Decker MD, Holland K, et al. Establishment of diagnostic cutoff points for levels of serum antibodies to pertussis toxin, filamentous hemagglutinin, and fimbriae in adolescents and adults in the United States. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2004 Nov;11(6):1045-1053.

85. Esen B, Coplu N, Kurtoglu D, Gozalan A, Akin L. Prevalence of high antibody titers of pertussis in Turkey: reflection of circulating microorganism and a threat to infants. *J Clin Lab Anal.* 2007;21(3):154-161.
86. Pawloski LC, Kirkland KB, Baughman AL, Martin MD, Talbot EA, Messonnier NE, Tondella ML. Does tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccination interfere with serodiagnosis of pertussis infection? *Clin Vaccine Immunol.* 2012 Jun;19(6):875-880.
87. Halperin SA, Bortolussi R, Wort AJ. Evaluation of culture, immunofluorescence, and serology for the diagnosis of pertussis. *J Clin Microbiol.* 1989 Apr;27(4):752-757.
88. Pickering LK, Baker CH, Kimberlin DW, et al, eds. *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.
89. von König CH. Use of antibiotics in the prevention and treatment of pertussis. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 May;24(5 Suppl):S66-68.
90. Maheshwai N. Are young infants treated with erythromycin at risk for developing hypertrophic pyloric stenosis? *Arch Dis Child.* 2007 Mar;92(3):271-273.
91. Bettiol S, Wang K, Thompson MJ, Roberts NW, Perera R, Heneghan CJ, Harnden A. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 May 16;(5):CD003257.
92. Kendrick PL, Eldering G, Dixon MK, Misner J. Mouse Protection Tests in the Study of Pertussis Vaccine: A Comparative Series Using the Intracerebral Route for Challenge. *Am J Public Health Nations Health.* 1947 Jul;37(7):803-810.
93. Vaccination against whooping-cough; the final report to the Whooping-Cough Immunization Committee of the Medical Research Council and to the medical officers of health for Battersea and Wandsworth, Bradford, Liverpool, and Newcastle. *Br Med J.* 1959 Apr 18;1(5128):994-1000.
94. World Health Organization (WHO). *Pertussis Surveillance. A Global Meeting.* Geneva: WHO Department of Vaccines and Biologicals; 2001.
95. LeSaux N, Barrowman NJ, Moore DL, et al. Decrease in hospital admissions for febrile seizures and reports of hypotonic-hypo-responsive episodes presenting to hospital emergency departments since switching to acellular pertussis vaccine in Canada: a report from IMPACT. *Pediatrics.* 2003 Nov;112(5):e348.
96. Baker JP. The pertussis vaccine controversy in Great Britain, 1974-1986. *Vaccine.* 2003 Sep 8;21(25-26):4003-4010.
97. BERG JM. Neurological complications of pertussis immunization. *Br Med J.* 1958 Jul 5;2(5087):24-27.
98. Kulenkampff M, Schwartzman JS, Wilson J. Neurological complications of pertussis inoculation. *Arch Dis Child.* 1974 Jan;49(1):46-49.
99. Institute of Medicine (US) Committee to Review the Adverse Consequences of Pertussis and Rubella Vaccines. *Adverse Effects of Pertussis and Rubella Vaccines: A Report of the Committee to Review the Adverse Consequences of Pertussis and Rubella Vaccines.* Howson CP, Howe CJ, Fineberg HV, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 1991.
100. Moore DL, Le Saux N, Scheifele D, et al. Lack of evidence of encephalopathy related to pertussis vaccine: active surveillance by IMPACT, Canada, 1993-2002. *Pediatr Infect Dis J.* 2004 Jun;23(6):568-571.

- 101.Griffin MR, Ray WA, Livengood JR, Schaffner W. Risk of sudden infant death syndrome after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *N Engl J Med*. 1988 Sep 8;319(10):618-623.
- 102.Hoffman HJ, Hunter JC, Damus K, et al. Diphtheriatetanus-pertussis immunization and sudden infant death: results of the National Institute of Child Health and Human Development Cooperative Epidemiological Study of Sudden Infant Death Syndrome risk factors. *Pediatrics*. 1987 Apr;79(4):598-611
- 103.Sato Y, Kimura M, Fukumi H. Development of a pertussis component vaccine in Japan. *Lancet*. 1984 Jan 21;1(8369):122-6.
- 104.Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L, et al. Randomised controlled trial of two-component, three-component, and fivecomponent acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. *Lancet*. 1997 Nov 29;350(9091):1569-77.
- 105.Halperin SA. Prevention of pertussis across the age spectrum through the use of the combination vaccines PENTACEL and ADACEL. *Expert Opin Biol Ther*. 2006 Aug;6(8):807-21.
- 106.Mertens PL, Borsboom GJ, Richardus JH. A pertussis outbreak associated with social isolation among elderly nuns in a convent. *Clin Infect Dis*. 2007 Jan 15;44(2):266-8.
- 107.Craig AS, Wright SW, Edwards KM, Greene JW, Haynes M, Dake AD, Schaffner W. Outbreak of pertussis on a college campus. *Am J Med*. 2007 Apr;120(4):364-368.
- 108.Klement E, Uliel L, Engel I, Hasin T, Yavzori M, Orr N, et al. An outbreak of pertussis among young Israeli soldiers. *Epidemiol Infect*. 2003 Dec;131(3):1049-1054.
- 109.Mancuso JD, Snyder A, Stigers J, Ortman B, Aldous W, Whoolery T, et al. Pertussis outbreak in a US military community: Kaiserslautern, Germany, April-June 2005. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1476-1478.
- 110.Deen JL, Mink CA, Cherry JD, Christenson PD, Pineda EF, Lewis K, et al. Household contact study of *Bordetella pertussis* infections. *Clin Infect Dis*. 1995 Nov;21(5):1211-1219.
- 111.Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, Floret DD, Gaudelus J, Gerber M, et al. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Apr;26(4):293-299.
- 112.Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, Partridge S, Lee H, Treanor J, et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2005 Oct 13;353(15):1555-1563.
- 113.Pichichero ME, Rennels MB, Edwards KM, Blatter MM, Marshall GS, Bologna M, et al. Combined tetanus, diphtheria, and 5-component pertussis vaccine for use in adolescents and adults. *JAMA*. 2005 Jun 22;293(24):3003-3011.
- 114.Halperin SA, Smith B, Russell M, Hasselback P, Guasparini R, Skowronski D, et al. An adult formulation of a five-component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids is safe and immunogenic in adolescents and adults. *Vaccine*. 2000 Jan 31;18(14):1312-1319.
- 115.Halperin SA, Smith B, Russell M, Scheifele D, Mills E, Hasselback P, et al. Adult formulation of a five component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids and inactivated poliovirus vaccine is safe and

- immunogenic in adolescents and adults. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 Apr;19(4):276-283.
116. Halperin SA, Sweet L, Baxendale D, Neatby A, Rykers P, Smith B, et al. How soon after a prior tetanus-diphtheria vaccination can one give adult formulation tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine? *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Mar;25(3):195-200.
 117. Talbot EA, Brown KH, Kirkland KB, Baughman AL, Halperin SA, Broder KR. The safety of immunizing with tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) less than 2 years following previous tetanus vaccination: Experience during a mass vaccination campaign of healthcare personnel during a respiratory illness outbreak. *Vaccine.* 2010 Nov 23;28(50):8001-8007.
 118. Centers for Disease Control and Prevention; American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Additional recommendations for use of tetanus toxoid, reduced-content diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap). *Pediatrics.* 2011 Oct;128(4):809-12.
 119. National Advisory Committee on Immunization. Prevention of pertussis in adolescents and adults. *Can Commun Dis Rep.* 2003; Sep 1;29:1-9.
 120. Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, Kretsinger K, Slade BA, Brown KH, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2006 Mar 24;55(RR-3):1-34.
 121. Advisory Committee on Immunization Practices; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Immunization of health-care personnel: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2011 Nov 25;60(RR-7):1-45.
 122. Weston WM, Friedland LR, Wu X, et al. Vaccination of adults 65 years of age and older with tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Boostrix®): results of two randomized trials. *Vaccine.* 2012;30:1721-1728.
 123. Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine in adults aged 65 years and older—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012 Jun 29;61(25):468-470.
 124. Alexander EM, Travis S, Booms C, Kaiser A, Fry NK, Harrison TG, et al. Pertussis outbreak on a neonatal unit: identification of a healthcare worker as the likely source. *J Hosp Infect.* 2008 Jun;69(2):131-134.
 125. Bonmarin I, Poujol I, Levy-Bruhl D. Nosocomial infections and community clusters of pertussis in France, 2000-2005. *Euro Surveill.* 2007 Nov 1;12(11):E11-2.
 126. Bassinet L, Matrat M, Njamkepo E, Aberrane S, Housset B, Guiso N. Nosocomial pertussis outbreak among adult patients and healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004 Nov;25(11):995-997.
 127. Zivna I, Bergin D, Casavant J, Fontecchio S, Nelson S, Kelley A, et al. Impact of *Bordetella pertussis* exposures on a Massachusetts tertiary care medical system. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007 Jun;28(6):708-712.

128. Calugar A, Ortega-Sánchez IR, Tiwari T, Oakes L, Jahre JA, Murphy TV. Nosocomial pertussis: costs of an outbreak and benefits of vaccinating health care workers. *Clin Infect Dis*. 2006 Apr 1;42(7):981-988.
129. Ward A, Caro J, Bassinet L, Housset B, O'Brien JA, Guiso N. Health and economic consequences of an outbreak of pertussis among healthcare workers in a hospital in France. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005 Mar;26(3):288-292.
130. Daskalaki I, Hennessey P, Hubler R, Long SS. Resource consumption in the infection control management of pertussis exposure among healthcare workers in pediatrics. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007 Apr;28(4):412-417.
131. Forsyth KD, Wirsing von Konig CH, Tan T, Caro J, Plotkin S. Prevention of pertussis: recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative roundtable meeting. *Vaccine*. 2007 Mar 30;25(14):2634-2642.
132. Van Rie A, Hethcote HW. Adolescent and adult pertussis vaccination: computer simulations of five new strategies. *Vaccine*. 2004 Aug 13;22(23-24):3154-3165.
133. Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Implementation of cocooning against pertussis in a high-risk population. *Clin Infect Dis*. 2011 Jan 15;52(2):157-162.
134. Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011 Oct 21;60(41):1424-1426.
135. Van Rie A, Wendelboe AM, Englund JA. Role of maternal pertussis antibodies in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 May;24(5 Suppl):S62-65.
136. Provenzano RW, Wetterlow LH, Sullivan CL. Immunization and antibody response in the newborn infant. I. Pertussis inoculation within twenty-four hours of birth. *N Engl J Med*. 1965 Oct 28;273(18):959-965.
137. Barrett CD, Timm EA, Molner JG, et al. Multiple antigen for immunization against poliomyelitis, diphtheria, pertussis, and tetanus. II. Response of infants and young children to primary immunization and eighteen-month booster. *Am J Public Health Nations Health*. 1959 May;49(5):644-655.
138. Mielcarek N, Debie AS, Raze D, Bertout J, Rouanet C, Younes AB, et al. Live attenuated *B. pertussis* as a single-dose nasal vaccine against whooping cough. *PLoS Pathog*. 2006 Jul;2(7):e65.
139. Feunou PF, Kammoun H, Debie AS, Mielcarek N, Loch C. Long-term immunity against pertussis induced by a single nasal administration of live attenuated *B. pertussis* BPZE1. *Vaccine*. 2010 Oct 8;28(43):7047-7053.
140. National consensus conference on pertussis, Toronto, May 25-28, 2002. *Can Commun Dis Rep*. 2003 Apr;29 Suppl 3:1-33.
141. Halperin SA, Bortolussi R, Langley JM, Eastwood BJ, De Serres G. A randomized, placebo-controlled trial of erythromycin estolate chemoprophylaxis for household contacts of children with culture-positive *Bordetella pertussis* infection. *Pediatrics*. 1999 Oct;104(4):e42.
142. Grob PR, Spencely M, Lambert HP. Prophylactic erythromycin for whooping-cough contacts. *Lancet*. 1981 Apr 4;1(8223):772.
143. Altunajji S, Kukuruzovic R, Curtis N, Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD004404.

144. Sprauer MA, Cochi SL, Zell ER, Sutter RW, Mullen JR, Englender SJ, et al. Prevention of secondary transmission of pertussis in households with early use of erythromycin. *Am J Dis Child*. 1992 Feb;146(2): 177-181.
145. Granstrom G, Sterner G, Nord CE, Granström M. Use of erythromycin to prevent pertussis in newborns of mothers with pertussis. *J Infect Dis*. 1987 Jun;155(6):1210-1214.
146. De Serres G, Boulianne N, Duval B. Field effectiveness of erythromycin prophylaxis to prevent pertussis within families. *Pediatr Infect Dis J*. 1995 Nov;14(11):969-975.
147. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7813/figure/A1697/?report=objectonly> . (Erişim tarihi: 01.04.2020)
148. Wearing HJ, Rohani P. Estimating The Duration Of Pertussis Immunity Using Epidemiological Signatures. *PLoS Pathogens* 2009; 5(10): e1000647.
149. World Health Organization. The immunological basis for immunization series: module 4: pertussis-update 2009. Geneva: 2010.
150. Kafes FD, Aslan G, Yarpuzlu M, Kuyucu N, Emekdaş G. Determination of *Bordetella pertussis* seroprevalence in young adults and adolescent. *J Pediatr Inf* 2013; 7: 136-142.
151. Cevik M, Beyazova U, Aral AL, Duyan Camurdan A, Ozkan S, Sahin F, et al. Seroprevalence of IgG antibodies against *Bordetella pertussis* in healthy individuals aged 4-24 years in Turkey. *Clin Microbiol Infect*. 2008 Apr;14(4):388-90.
152. Vatanserver U, Cöplü N, Oner N, Sönmez C, Karasalihoglu S, Kurtoglu D, et al. Seroprevalance of *Bordetella pertussis* antibodies among healthy adolescent girls in Edirne. *Swiss Med Wkly*. 2005 Sep 3;135(35-36):531-536.
153. Ozkan S, Aksakal FN, Tuzun H, Aycan S, Maral I, Cirak MY, et al. *Bordetella pertussis* seroprevalence among vaccinated school children in Ankara, Turkey. *Infection*. 2007 Oct;35(5):387-389.
154. Kurtoğlu D, Gözalan A, Cöplü N, Miyamura K, Ishida S, Morita M, et al. Seçilmiş üç ilde boğmaca seroprevalansı ve aşılanma durumu [Pertussis seroprevalence and vaccination status in three selected provinces of Turkey]. *Mikrobiyol Bul*. 2008 Jul;42(3):389-398.
155. Aksakal FN, Cöplü N, Ceyhan MN, Sönmez C, Ozkan S, Esen B, et al. High incidence of Pertussis among school children with prolonged cough in Turkey. *Tohoku J Exp Med*. 2007 Apr;211(4):353-358.
156. Campins-Martí M, Cheng HK, Forsyth K, Guiso N, Halperin S, Huang LM, et al. Recommendations are needed for adolescent and adult pertussis immunisation: rationale and strategies for consideration. *Vaccine*. 2001 Dec 12;20(5-6):641-646.
157. Özbek ÖA, Öktem İMA, Hekimoğlu CH, Sekreter Ö, Emek M, Atasoylu G, et al. Hücre içermeyen boğmaca aşısı uygulamasının altıncı yılında Türkiye'nin Manisa ilindeki pertussis toksin antikoru seroprevalansı [Seroprevalence of pertussis toxin antibody in Manisa province of Turkey, after six years implementation of acellular pertussis vaccine]. *Mikrobiyol Bul*. 2018 Apr;52(2):180-189.
158. Vaccine Schedule. Recommended immunisations for pertussis. European centre for Disease Prevention and Control [Erişim tarihi: 2017 Aug 10]. <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>

159. Centers for Disease Control and Prevention. What vaccines are recommended for you [Erişim tarihi: 2017 Aug 10]. <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/index.html>.
160. Türkoglu E, Sönmez C, Kurugöl Z, Çöplü N, Koturoğlu G. Pertussis serosurveillance study in Izmir, Turkey. *J Trop Pediatr* 2015; 61(1): 32-36.
161. Sönmez C, Çöplü N, Gözalan A, Yılmaz Ü, Bilekli S, Demirci NY, et al. Uzamış öksürüğü olan erişkinlerde *Bordetella pertussis* enfeksiyonunun serolojik olarak değerlendirilmesi [Serological evaluation of *Bordetella pertussis* infection in adults with prolonged cough]. *Mikrobiyol Bul.* 2016 Jul;50(3):361-370.
162. Faulkner A, Skoff T, Martin S, Cassidy P, Tondella ML, Liang J. Chapter 10: Pertussis. In: Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. CDC, Atlanta. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt10-pertussis.html>
163. World Health Organization. The Immunological Basis for Immunization Series. Module 4: Pertussis Update 2009. Immunization, Vaccines and Biologicals. WHO, Geneva, Switzerland. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44311/1/9789241599337_eng.pdf
164. Mertens PL, Stals FS, Steyerberg EW, Richardus JH. Sensitivity and specificity of single IgA and IgG antibody concentrations for early diagnosis of pertussis in adults: an evaluation for outbreak management in public health practice. *BMC Infect Dis.* 2007 Jun 6;7:53.
165. Guillot S, Guiso N, Riffelmann M, Wirsing von König CH. Laboratory manual for the diagnosis of whooping cough caused by *Bordetella pertussis*/*Bordetella parapertussis*. World Health Organization Document, Geneva. Available at: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/2_Laboratory_manual_WHO_2013_Update.pdf
166. Esen B, Coplu N, Kurtoglu D, Gozalan A, Akin L. Prevalence of high antibody titers of pertussis in Turkey: reflection of circulating microorganism and a threat to infants. *J Clin Lab Anal* 2007; 21(3): 154-161.
167. Ercan TE, Sonmez C, Vural M, Erginoz E, Torunoğlu MA, Perk Y. Seroprevalance of pertussis antibodies in maternal and cord blood of preterm and term infants. *Vaccine.* 2013 Aug 28;31(38):4172-76.
168. Gürsel D, Aslan A, Sönmez C, Koturoğlu G, Cöplü N, Kurugöl Z, et al. Uzamış Öksürüğü Olan Çocuklarda Kültür, Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu ve Seroloji ile *Bordetella pertussis* Enfeksiyonunun Araştırılması [Detection of *Bordetella pertussis* infection by culture, real-time polymerase chain reaction and serologic tests among children with prolonged cough]. *Mikrobiyol Bul.* 2012 Apr;46(2):211-224.
169. Yıldırım I, Ceyhan M, Kalayci O, Cengiz AB, Secmeer G, Gur D, et al. Frequency of pertussis in children with prolonged cough. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(4):314-19.
170. Chinchai T, Posuwan N, Vuthitanachot V, Wanlapakorn N, Poovorawan Y. Seroprevalence of an antibody against diphtheria, tetanus, and pertussis among the elderly in Khon Kaen, Thailand. *J Health Popul Nutr.* 2019 Oct 18;38(1):28.
171. Kurova N, Timofeeva EV, Guiso N, Macina D. A cross-sectional study of *Bordetella pertussis* seroprevalence and estimated duration of vaccine protection against pertussis in St. Petersburg, Russia. *Vaccine.* 2018 Dec 18;36(52):7936-7942.

172. Pebody RG, Gay NJ, Giammanco A, Baron S, Schellekens J, Tischer A, et al. The seroepidemiology of *Bordetella pertussis* infection in Western Europe. *Epidemiol Infect.* 2005 Feb;133(1):159-171.
173. Grimprel E, Bégue P, Anjak I, Njamkepo E, François P, Guiso N. Long-term human serum antibody responses after immunization with whole-cell pertussis vaccine in France. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1996 Jan;3(1):93-97.
174. Yao N, Zeng Q, Wang Q. Seroepidemiology of diphtheria and pertussis in Chongqing, China: serology-based evidence of *Bordetella pertussis* infection. *Public Health.* 2018 Mar;156:60-66.
175. Ben Fraj I, Zghal M, Hsairi M, Kechrid A, Smaoui H. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* toxin antibodies in children and adolescents in Tunis, Tunisia. *Epidemiol Infect.* 2019 Jan;147:e199.

