

**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**ESKİŞEHİR'DE 10-18 YAŞ GRUBU ÇOCUKLARDA**  
**BORDETELLA PERTUSSİS ANTİKOR**  
**DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

**Dr. Eren GÖÇHASANOĞLU**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR**  
**2021**



**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**ESKİŞEHİR'DE 10-18 YAŞ GRUBU ÇOCUKLARDA**  
**BORDETELLA PERTUSSİS ANTİKOR**  
**DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

**Dr. Eren GÖÇHASANOĞLU**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI**  
**Doç. Dr. Ömer KILIÇ**

**ESKİŞEHİR**  
**2021**

**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Eren GÖÇHASANOĞLU'na ait "Eskişehir'de 10-18 Yaş Grubu Çocuklarda Bordetella Pertussis Antikor Düzeylerinin Belirlenmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: .....

Jüri Başkanı                      Doç. Dr. Ömer KILIÇ  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye                                      Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye                                      Doç. Dr. Halil ÖZDEMİR  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ..../..../....  
Tarih ve .....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, uzmanlık tezimin her aşamasında emek ve katkılarıyla yardımlarını esirgemeyen tez danışman hocam Doç. Dr. Ömer KILIÇ ve Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ'ye teşekkür ederim. Tez sürecinde desteklerini esirgemeyen tüm Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı sağlık çalışanlarına teşekkür ederim.

## ÖZET

**Göçhasanoğlu, E. Eskişehir’de 10-18 Yaş Grubu Çocuklarda Bordetella Pertussis Antikor Düzeylerinin Belirlenmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2021.** Boğmaca her yaşta insanı enfekte edebilen, özellikle aşılama tamamlanmamış yenidoğan ve süt çocuklarında ölümcül olabilen bulaşıcı bir solunum yolu hastalığıdır. Aşılama oranlarının artmasına rağmen 3-4 yılda bir salgınlar oluşturmaya devam etmektedir. Ergen ve erişkinler bebekler ve küçük çocuklar için bir enfeksiyon kaynağıdır. Çalışmamızda Eskişehir ilinde aşı koruyuculuğunun azaldığını düşündüğümüz 10-18 yaş grubu çocuklarda boğmaca antikor düzeyinin belirlenmesi amaçlandı. Araştırma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda yürütüldü. Nisan 2021-Haziran 2021 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’na başvuran yaşları 10-18 yaş arasında değişen son 1 ay içinde öksürük öyküsü olmayan, son 6 ay içinde herhangi bir kan ürünü transfüze edilmemiş, kendilerinden ve ebeveynlerinden onam alınan 438 çocuk dahil edildi. Serum örneklerinden anti Pertussis toksin IgG ve anti Filamentöz hemaglutinin IgG ticari bir ELISA kiti (EUROIMMUN, Lübeck, Almanya) kullanılarak çalışıldı. Verilerin analizi Ki-kare testi ile yapıldı, sonuçlar  $p < 0.05$  düzeyinde anlamlı kabul edildi. Çocukların %45.7’si ( $n=200$ ) erkek ve %54.3’ü ( $n=238$ ) kız, yaş ortalaması  $13.78 \pm 2.46$  yıl idi. Katılımcıların %99.8’i ( $n=437$ ) T.C. Sağlık Bakanlığı Aşı Takvimine uygun olarak aşıları yapılmış idi. Seropozitiflik %61.9 olarak saptandı. En yüksek seropozitiflik %68.5 ile 11 yaşında, en düşük seropozitiflik ise %54.2 ile 17 yaşında izlendi. 14 yaşından sonra seropozitifliğin azalarak devam ettiği gözlemlendi, ancak yaşlar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Boğmaca, Seroprevalans, Ergen

## ABSTRACT

**Göçhasanoğlu, E. Determination of Bordetella Pertussis Antibody Levels in Children aged 10-18 in Eskişehir. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Specialization Thesis in Medicine, Eskişehir, 2021.** Pertussis is a contagious respiratory disease that can infect people of all ages, especially in newborns and infants whose vaccination has not been completed. Despite the increase in vaccination rates, epidemics continue to occur every 3-4 years. Adolescents and adults are a source of infection for infants and young children. In our study, it was aimed to determine the pertussis antibody level in children aged 10-18 in Eskişehir province, where we think that vaccine protection has decreased. The research was carried out in Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases. Between April 2021 and June 2021, they applied to Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics 438 children with consent were included. Anti Pertussis toxin IgG and anti Filamentous hemagglutinin IgG from serum samples were studied using a commercial ELISA kit (EUROIMMUN, Lübeck, Germany). The analysis of the data was done with the chi-square test, and the results were considered significant at the  $p<0.05$  level. Of the children, 45.7% (n=200) were boys and 54.3% (n=238) were girls, with a mean age of  $13.78\pm 2.46$  years. 99.8% (n=437) of the participants were vaccinated in accordance with the Vaccination Schedule of the Ministry of Health. Seropositivity was found to be 61.9%. The highest seropositivity was observed at the age of 11 with 68.5%, and the lowest seropositivity was observed at the age of 17 with 54.2%. It was observed that seropositivity continued to decrease after the age of 14, but there was no significant difference between the ages.

**Key Words:** Pertussis, Seroprevalence, Adolescent

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Etken	3
2.2. Epidemiyoloji ve İnsidans	4
2.3. Patogenez	10
2.3.1 B. Pertussis'in Virulans Faktörleri	11
2.4. Klinik	12
2.4.1. Klasik Boğmacanın Evreleri	13
2.5. Komplikasyonlar	15
2.6. Tanı	16
2.6.1. Kültür	19
2.6.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu	19
2.6.3. Seroloji	20
2.7. Tedavi	21
2.8. Aşılama	24



2.8.1. Tam Hücreli Boğmaca Aşısı	24
2.8.2. Aselüler Boğmaca Aşısı	26
2.8.3. Ergen/Erişkin Boğmaca Aşısı	27
2.8.4. Gebelerde Boğmaca Aşısı	28
2.8.5. Aşı Türleri	28
2.8.6. Aşı Kontrendikasyonları	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Çalışma Grubunun Belirlenmesi	30
3.2. Serolojik İncelemeler	31
3.3. İstatistiksel İncelemeler	32
4. BULGULAR	33
4.1.Çocukların Sosyodemografik Özellikleri	33
4.2. Çocukların Aşılama Durumları	35
4.3. Serolojik Çalışmalar	36
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
KAYNAKLAR	49
EKLER	
EK 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (16-18 yaş için)	
EK 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Ebeveynler İçin)	

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

ACIP	Aşılama Uygulamaları Danışma Komitesi
ACT	Adenilat Siklaz Toksini
ATS	Aşı Takip Sisteminden
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DaBT	Difteri, aselüler Boğmaca, Tetanoz aşısı
DBT	Difteri, Boğmaca, Tetanoz aşısı
DNT	Dermonekrotik Toksin
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DTwP	Difteri, Tetanoz , tam hücreli Boğmaca aşısı
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
FHA	Filamentöz hemaglutinin
GBP	Genişletilmiş Bağışıklama Programı
Hib	Haemophilus influenzae tip b aşısı
IPA	İnaktif Polio aşısı
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PT	Pertussis toksin
SAGE	Strategic Advisory Group of Experts
TCT	Trakeal Sitotoksin
Tdap	Tetanoz, Difteri, aselüler Boğmaca aşısı (ergen/erişkin tip)

## ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. ABD’de yıllara göre boğmaca olgu sayısı	6
2.2. DSÖ verilerine göre yıllık boğmaca sayısı ve DBT3 aşılması	8
2.3. Türkiye’de 1980-2019 yılları arasında boğmaca vakaları	9
4.1. Yaşlara göre Anti-PT IgG seronegatiflik dağılımı	38
4.2. Yaşlara göre Anti FHA IgG seropozitivite dağılımı	41

**TABLÖLAR**

	Sayfa
2.1. Bordetella türleri ve neden olduğu hastalıklar	3
2.2. Boğmacanın Klinik Komplikasyonları	16
2.3. T.C. Sağlık Bakanlığı Vaka Tanımı 2003	17
2.4. CDC 2020 Vaka Tanımı	17
2.5. DSÖ 2018 Vaka Tanımı	18
2.6. Boğmacada Kullanılan Antimikrobiyal İlaçlar	23
2.7. Tam Hücreli Boğmaca Aşısı Kullanan Bazı Ülkeler	25
2.8. Ergen ve Erişkinlere Tdap Aşısı Uygulayan Bazı Ülkeler	27
2.9. Aaselüler Aşılar	29
4.1. Katılımcıların Taş ve Cinsiyet Dağılımı	33
4.2. Katılımcıların Epidemiyolojik Özellikleri	35
4.3.Çocukların Aşılama Durumları	36
4.4. Katılımcıların Serolojik Özellikleri	36
4.5. Anti-PT IgG sonuçlarının referans aralıklarına göre dağılımı	37
4.6. Anti-PT IgG sonuçlarının yaşlara göre dağılımı	37
4.7. Yaşlara göre Anti-PT IgG seropozitivite oranı	38
4.8. Sosyodemografik özelliklere göre AntiPT IgG seropozitivite oranları	40
4.9. Anti-FHA IgG sonuçlarının yaşlara göre dağılımı	41

## 1. GİRİŞ

Boğmaca her yaştan insanı enfekte edebilen, çocuklarda ağır seyreden, özellikle aşılama tamamlanmamış yenidoğan ve süt çocuklarında ölümcül olabilen bulaşıcı bir solunum yolu hastalığıdır (1, 2). Bu hastalık Sydenham tarafından 1679'da şiddetli-yoğun öksürük anlamına gelen pertussis olarak adlandırılmıştır. Hastalık inatçı ve spazmodik öksürük nöbetleri ile karakterizedir (1, 3).

Bebeklerde boğmaca paroksizmal öksürük ile seyretmektedir, ergenler ve erişkinlerde ise uzun süreli öksürük, kusma gibi semptomlar olmaksızın atipik seyretmekte ve çoğu zaman tanı konulamamaktadır (4, 5). Boğmaca enfeksiyonunda tanımlanan vakalar gerçek insidansın altındadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından boğmaca için vaka tanımlamaları yapılmış olmasına karşın pratik uygulamada aksaklıklar olmaktadır, özellikle ergen ve erişkinlerde tanısı zor konulan bir hastalıktır. Öykü ve fizik muayene bulguları ile tanı konulduğunda birçok olgu yanlış tanımlanmakta ya da atlanmaktadır (1, 5, 6). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 14 günden uzun öksürük şikayeti olan çocuklarda kültür, polimeraz zincir reaksiyonu ve seroloji ile boğmaca enfeksiyonu araştırılmış, hastaların %23.5'inde en az bir yöntemle pozitiflik tespit edilmiştir (7).

Boğmaca dünya genelinde bir yaşın altındaki çocuklarda ölüme neden olan ilk on hastalık arasında yer almaktadır (8). 1950'li yıllarda başlanan boğmaca aşılması ile insidans azalmış olup son yıllarda boğmaca vakalarında yeniden artış gözlenmiştir. Aşılama oranlarının artmasına rağmen epidemiler oluşturarak 3-4 yılda bir salgınlar oluşturmaya devam etmektedir. Son aşılama ortalama 10 yıl sonra koruyuculuğun azalmasıyla düşük düzeylere inmesi ile özellikle adolesan ve erişkinlerde boğmaca sıklığının arttığı gözlenmiştir (5, 9). Hafif veya atipik hastalık geçiren ergen ve erişkinler, bebekler ve küçük çocuklar için bir enfeksiyon kaynağıdır. Bu nedenle bazı gelişmiş ülkelerde aşılama programlarına aselüler pekiştirme dozları eklenmiştir.

Türkiye'de boğmaca için tam hücre aşısı 1968'de, aselüler boğmaca aşısı ise 2007'de uygulanmaya başlamıştır. Ülkemizde çocukluk çağı aşı takvimine göre 2008 yılından bu yana 2, 4, 6 ve 18-24. aylarda olmak üzere dört doz kombine DaBT-IPA-

Hib aşısı (difteri, aselüler boğmaca, tetanoz -inaktif polio-Haemophilus influenzae tip b) ve ilköğretim 1. sınıfta (4 yaş) DaBT-IPA (difteri, aselüler pertussis, tetanoz-inaktif polio) rapel aşısı uygulanmaktadır (10, 11).

Boğmaca ülkemizde ve tüm dünyada halk sağlığı sorunu olmaya devam etmekte olup tanıdaki zorluklar ve duyarlı popülasyonda ölümcül seyrebilmesi nedeniyle mücadelesinde epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır. Ülkemizde boğmaca seroprevalansı ile ilgili ergenleri içeren az sayıda çalışma vardır. Çalışmamızda Eskişehir ilinde aşı koruyuculuğunun azaldığını düşündüğümüz 10-18 yaş grubu çocuklarda boğmaca antikor düzeyinin belirlenmesi amaçlandı. Sonuçlarımız ışığında ergen yaş grubunda rapel boğmaca aşısının gerekliliğinin değerlendirilmesi tartışıldı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Etken

*Bordetella pertussis* Alcaligenaceae familyası içinde yer alan Gram negatif, kapsülsüz, hareketsiz, aerobik bir kokobasildir. *Bordetella* cinsi, dördü (*B. pertussis*, *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica* ve *B. holmesii*) insanlarda boğmaca ve boğmaca benzeri tabloya neden olduğu bilinen dokuz türden oluşur (Tablo 2.1). İlk olarak 1906'da Bordet ve Gengou tarafından izole edilen *B. pertussis* boğmaca vakalarının % 95'inden sorumludur ve sadece insanları enfekte eder (6, 12). *B. parapertussis* enfeksiyonu çocuklarda atipik solunum yolu hastalığından hafif veya tipik boğmacaya kadar değişebilir, *B. pertussis*'e kıyasla paroksizm ile giden önemli bir öksürük nedeni olabilir, ancak genellikle apne, siyanoz, boğmaca ve posttussif kusma açısından daha hafif seyreder (13). *B. bronchiseptica*, sağlıklı çocuklarda genellikle boğmaca benzeri hastalığa yol açar, ancak AIDS gibi immün sistemi baskılanmış hastalarda kaviter pnömoniye neden olabilir, bazı hayvanlarda solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur (14, 15). *B. holmesii* ABD, Fransa, Kanada ve Hollanda'da boğmaca benzeri hastalıkları olan hastalardan alınan nazofarengeal örneklerden izole edilmiştir (16, 17).

**Tablo 2.1.** *Bordetella* türleri ve neden olduğu hastalıklar.

Etken	Popülasyon	Hastalık
<i>B. pertussis</i>	İnsan	Boğmaca
<i>B. parapertussis</i>	İnsan	Boğmaca, kronik pnömoni
	Koyun	Asemptomatik
<i>B. bronchiseptica</i>	İnsan	Boğmaca benzeri tablo
	Köpek	Kulübe öksürüğü
	Domuz	Rinit
<i>B. holmesii</i>	İnsan	Bakteriyemi
<i>B. avium</i>	İnsan	Rinotrakeit, otit
	Kuş	Rinotrakeit
<i>B. hinzii</i>	İnsan	Bakteriyemi, kolanjit
	Kuş	Asemptomatik
<i>B. trematum</i>	İnsan	Yara yeri enfeksiyonu, otit
<i>B. petrii</i>	İnsan	Mandibular osteomyelit
<i>B. ansorpii</i>	İnsan	Enfekte epidermal kist

## 2.2. Epidemiyoloji ve İnsidans

Boğmaca *B. pertussis*'in etken olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. Solunum yolu sekresyonlarından damlacık yolu ile bulaşır. Boğmacanın duyarlı ev içi temaslarda % 90 oranında bulaştırıcılık gösterdiği saptanmıştır (18). Okullarda bulaşma hızı %50-80 oranındadır (19). *B. pertussis* dış ortamda uzun süre canlı kalmaz. İnsanlarda kronik taşıyıcılık yoktur. Boğmaca tüm yaş gruplarını etkilemekle birlikte aşılanmamış ya da aşılanması tamamlanmamış çocuklarda mortalite nedeni olabilir. Enfekte ergenler ve erişkin bireyler bebekler için hastalık kaynağı oluşturur. Hastalığın kataral, paroksizmal ve konvelesan evreleri vardır. Kataral faz hastalığın en bulaşıcı olduğu dönemdir (20).

*B. pertussis* ile ilişkili salgınlar diğer solunum yolu patojenlerinden farklı olarak tek tip bir mevsimsellik göstermez. Kuzey Amerika'da salgınların çoğunlukla sonbahar ve kış aylarında olduğu gözlenmiştir. Almanya'da yapılan bir çalışmada boğmaca enfeksiyonlarının yıl boyunca gözlemlenebildiği, ancak yaz aylarında özellikle Temmuz ve Ağustos aylarında oranının arttığı gösterilmiştir (21). Boğmacada tutarlı bir mevsim özelliği gözlenmemekle birlikte yaz ve sonbahar mevsimlerinde olguların sıklığında artış olduğu bildirilmektedir (6, 22).

Boğmaca için DSÖ ve CDC tarafından vaka tanımlamaları yapılmış olmasına karşın, hastalık erişkinler ve aşıları kişilerde atipik veya asemptomatik seyredebilmektedir. Bu nedenle boğmacanın gerçek insidansının belirlenmesi zordur. Öksürük nedeniyle hastaneye başvuran hastalarda ayırıcı tanıda çoğu zaman akla gelmemekte ve hastalar pnömoni, astım gibi tanıları almaktadır, yanlış tanıları boğmaca insidansının belirlenmesini zorlaştırmaktadır. 2014 yılında, Strategic Advisory Group of Experts (SAGE), boğmaca vakalarının değerlendirilmesinin küresel düzeyde ve ülke düzeyinde karmaşık bir görev olduğunu, boğmaca vakalarının tespitinde sürveyans ve teşhis yöntemlerinde zaman içinde meydana gelen değişiklikler de dahil olmak üzere çeşitli faktörler nedeniyle büyük zorlukları olduğunu göstermiştir (23). Boğmaca yükünü tahmin etmedeki temel zorluk sürveyans sistemlerine bildirimlerdeki farklılıklar nedeniyledir. Bazı sistemlerde, klinik olarak teşhis edilmiş boğmaca vakaları (laboratuvar onayı olmadan) rapor edilirken, diğer sistemler



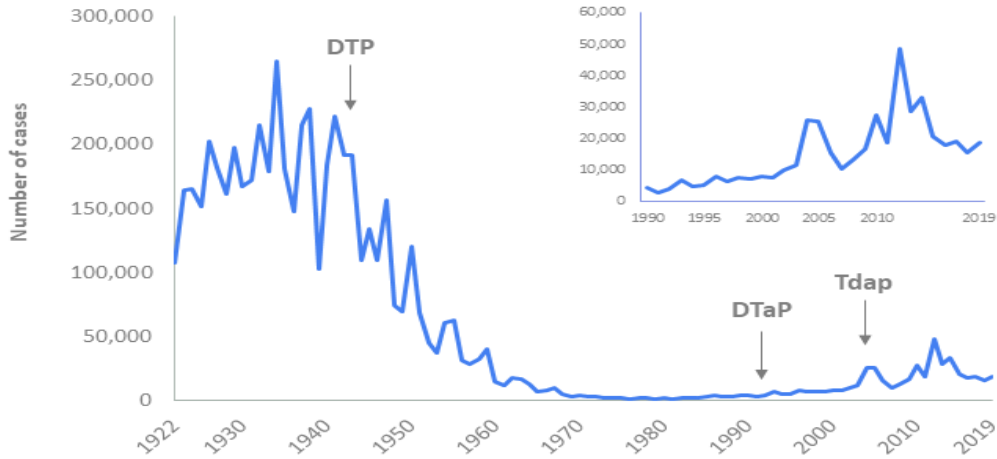
laboratuvarda teşhis edilmiş boğmacaya odaklanır. Klinik olarak teşhis edilmiş boğmaca raporlarını toplayan sistemlerde, boğmaca hastalığı oranlarını fazla tahmin etme potansiyeli vardır. Buna karşılık, laboratuvar tarafından doğrulanmış boğmaca raporlarına odaklanan diğer sistemler, gerçek boğmaca oranlarını olduğundan az tahmin edebilir, çünkü klinik olarak şüpheli boğmacaların daha azı laboratuvar testlerinde kanıtlanabilir (24). Vakaların eksik bildirilmesi daha olasıdır ve boğmacanın gerçek insidansının resmi olarak bildirilen oranlardan en az üç kat daha fazla olduğu öne sürülmüştür (25). Gelişmekte olan ülkelerde boğmaca bildirimlerinin yapılmaması nedeniyle de gerçek insidansın saptanması güçleşmektedir. Örneğin 1990'lı yıllarda boğmaca insidansının Güney Doğu Asya bölgesinde azaldığı bildirilmiş, bunun nedeni olarak Hindistan'ın bildirimleri yapmaması olarak gösterilmiştir (26). Eksik bildirim, öksürük paterninin atipik olabileceği daha büyük çocuklar ve yetişkinler için daha olasıdır.

Boğmaca aşısı ile önlenebilen bir hastalık olmasına karşın dünyanın her yerinde görülebilmektedir. Birçok ülkede aşılama oranları %80'in üzerinde olmasına rağmen, boğmaca 3-4 yılda bir pik yapmakta, yılda 50 milyon enfeksiyona, 300.000 ölüme ve bebeklerde %4 oranında mortaliteye neden olmaktadır (5). Boğmaca aşılması, 1950'li yıllardan beri uygulanmakta olup Genişletilmiş Bağışıklama Programı'nın (GBP) 1974 yılında başlatılması ile tüm dünyada aşılama oranlarının yükselmesi ile boğmaca insidansında önemli bir azalma olmuştur ve vaka sıklığında azalma gözlenmiştir. Ancak son yıllarda boğmaca vakalarında yeniden artış gözlenmektedir (19).

Boğmacanın yeniden artmasının ana nedeni olarak tam hücreli boğmaca aşısına bağlı aşısı reaksiyonlarıyla ilgili boğmaca makalelerinin sayısının artması ve boğmacaya farkındalık oluşması, tanı için polimeraz zincir reaksiyonunun kullanılması ve aselüler aşının tam hücreli aşısıya göre etkinliğinin ve koruma süresinin daha az olması gösterilmiştir (27, 28). Kaliforniya salgınında yürütülen bir çalışmada 4-10 yaş arası çocuklarda 5 doz DaBT sonrası koruyuculuk ilk yıl içinde % 98, 3 yılın sonunda % 90'ın altında ve 5 yıl sonrasında % 71 olarak bulunmuştur (29). Aşıyla sağlanan bağışıklığın azalmasına ek olarak, B. pertussis suşlarının antijenik değişiklikleri de vaka artışının nedeni olarak gösterilmektedir. B. pertussis tarafından eksprese edilen aşısı antijenlerinin alelleri, aşısının orijinal olarak türetildiği suşlarca üretilenden

farklılık göstermektedir (30). Son zamanlarda, aşı antijenleri olan pertaktin ve pertussis toksin (PT) eksprese etmeyen ancak yine de hastalığa neden olan suşlar ortaya çıkmıştır (31). Bağışıklığın azalması, çok sayıda çocuğu ve ergeni duyarlı hale getirir ve küçük atak oranları bile, nüfusun önemli bir kısmı duyarlı olduğunda büyük salgınlara neden olabilir (32).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) boğmaca aşısı öncesinde boğmaca insidansı yüksek bir orana sahiptir. 1948 yılında tam hücreli boğmaca aşısının aşı takvimine girmesi ve aşılama oranlarının artması ile boğmacanın görülme sıklığı azalmıştır. 1922-1948 yılları arasında sıklık 110/100.000 iken, 1981 yılında 0,5/100.000'e düşmüştür (33). Daha sonra, 1982'den 2012'ye kadar, boğmaca insidansı artmış ve 2012'de 100.000'de 15,2'ye ulaşmıştır (34). ABD'de %80'e varan aşılama oranlarına rağmen, aşı öncesi dönemde 2-5 yıllık aralıklarla tekrar eden boğmaca salgınları aşı döneminde de aynı şekilde devam etmiştir, son olarak 2019 yılında 18617 vaka ile boğmaca insidansı 5,7/100.000 saptanmıştır. ABD'de boğmaca vakalarının seyri Şekil 2.1'de gösterilmiştir (<https://www.cdc.gov/pertussis/images/incidence-graph-2019.png>).



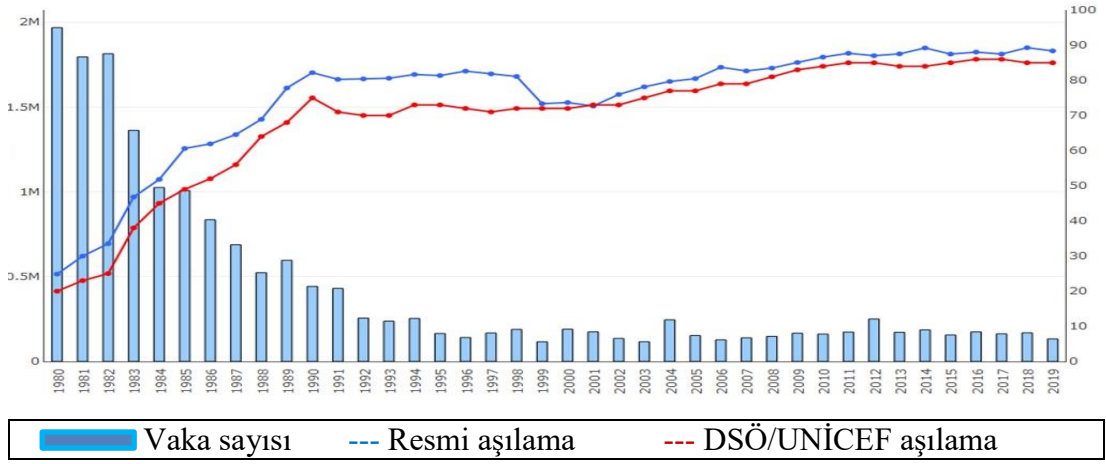
Şekil 2.1. ABD'de yıllara göre boğmaca olgu sayısı

Avrupa'da aşı öncesi dönemde insidans 200/100.000 olarak tahmin edilmektedir. Avrupa ülkelerinde 1960'lı yıllarda başlayan tam hücreli boğmaca aşısı uygulamaları ile insidanda düşüş izlenmiştir (35). 2018 yılında 30 Avrupa ülkesinden European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)'ye 35.627 boğmaca vakası raporlanmıştır. Beş ülke (Almanya, Hollanda, Norveç, İspanya ve Birleşik Krallık) bildirilen tüm vakaların % 72'sini oluşturmuştur. 2018'deki bildirim oranı, önceki yıllara benzer olarak 100.000'de 8,2 olarak gözlenmiştir (36).

ABD'de aşı öncesi dönemde, boğmaca vakaların çoğu 1-9 yaş aralığında görülmüştür (24). Yaygın pediatrik aşılamanın ardından, bildirilen boğmaca vakalarında belirgin bir azalma olmuştur ve yaş gruplarındaki sıklıklarda da büyük bir değişim görülmüştür. Vakalar ergen ve erişkin yaş gruplarında artmıştır. CDC 2018 boğmaca gözetim raporuna göre 15.609 boğmaca vakası bildirilmiş ve vakaların yaşlara göre dağılımı 6 aydan küçük bebeklerde % 9, 6 – 11 ay arası çocuklarda % 4, 1-6 yıl arası çocuklarda % 20.7, 7-10 yıl arası çocuklarda % 12.2, 11-19 yıl arası ergenlerde % 31.5, 20 yıl ve üzeri kişilerde % 22.6 şeklindedir (37). Ergenlerde ve yetişkinlerde boğmaca nispeten siktir. Bu bireyler aşılanmamış veya kısmen aşılanmış çocuklarda boğmacanın önemli bir kaynağıdır (38).

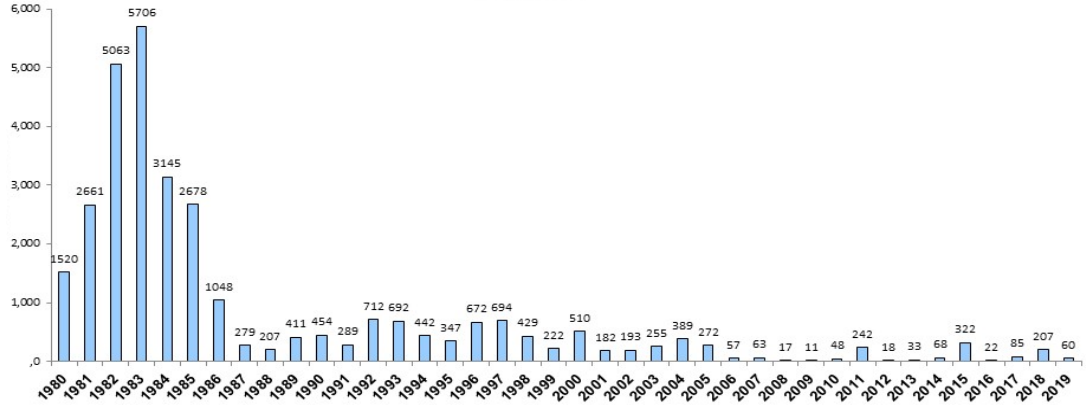
Birçok çalışma bebeklerde enfeksiyon kaynağının genellikle bir aile üyesi olduğunu göstermiştir (39-41). ABD'de 616 boğmacalı bebek üzerinde yapılan bir çalışmada, kaynak % 43 oranında tespit edilmiştir, kaynakların % 75'i bir aile üyesi olmakla beraber en yaygın kaynak % 32 ile anne bulunmuş, kaynak kişilerin % 56'sı yetişkin ve % 20'si 10 ila 19 yaşları arasında tespit edilmiştir (41). 2009-2010 Kaliforniya boğmaca salgını sırasında yapılan bir çalışmada, 3 aylıktan küçük hastaneye yatırılarak takip edilmiş 32 boğmaca tanılı hastanın 24'ünde (% 75) evde öksürük temasları bildirilmiştir, hastaların % 42'si için anne, % 46'sı için kardeş kaynak olarak bulunmuştur (42). Skoff ve ark. (43) tarafından yapılan bir çalışmada 2006 – 2013 yılları arasında 1 yaşından küçük 1306 boğmaca vakasının 569'unda enfeksiyon kaynağı tespit edilmiş ve bunların % 35,5'i kardeş, % 20,6'sı anne ve % 10,0'u baba olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalar son yıllarda bebeklerde boğmaca enfeksiyonunun kaynağı konusunda annelerden kardeşlere doğru bir kayma olduğunu göstermiştir.

DSÖ 1974 yılında GBP başlatmıştır ve 1984 yılında BCG, DBT, kızamık ve oral polio aşları için aşılama şeması oluşturulmuştur (44). Aşılamanın artması ile 1990'lı yıllardan itibaren boğmaca vaka sayılarında azalma gözlenmiştir (Şekil 2.2). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2018 yılında dünya çapında DBT3 aşılama oranı %86 olup 151.074 boğmaca vakası tespit edilmiştir ( [https://www.who.int/health-topics/pertussis#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/pertussis#tab=tab_1) ).



Şekil 2.2. DSÖ verilerine göre global yıllık boğmaca sayısı ve DBT3 aşılması.

Türkiyede boğmaca aşısı 1968 yılında DBT aşısı şeklinde üç doz (2, 3 ve 4. ayda ) ve 16-24 aylık iken pekiştirme dozu olarak uygulanmaya başlanmıştır (45). İlk zamanlarda % 20-30'larda olan DBT aşılama oranları, GBP ve 1985 yılında başlatılan Ulusal Aşı Kampanyası ile 2001 yılında % 80'lere ulaşmıştır. 1975-1985 yılları arasında morbidite ve mortalite oldukça yüksek iken aşılama oranlarının artması ile birlikte morbidite ve mortalitede önemli bir düşüş gözlenmiştir. DSÖ verilerine göre ülkemizde 1980 yılında 1520 olan boğmaca vaka sayısı 2019 yılında 60 olarak tespit edilmiştir (Şekil 2.3). Ülkemizde aşılama 2008 yılından itibaren DaBT aşısı olarak sürdürülmüştür. 2008 yılından itibaren aşılama 2, 4, 6 ve 18. aylarda dört doz şeklinde uygulanmakta idi. 2010 yılından itibaren ilköğretim birinci sınıfta pekiştirme dozu yapılmaktadır (8, 10). Ülkemizde %20'lerde olan DBT aşılama oranları GBP ve Ulusal Aşı Kampanyası ile 2018 yılında %98'e ulaşmıştır (11).



**Şekil 2.3.** Türkiye’de 1980-2019 yılları arasında bildirilen boğmaca vakaları.

Ülkemizde DSÖ’nün hedeflediği insidansa ( $<1/100.000$ ) 2000 yılında 0,78 ile ulaşılmıştır ve 2010 yılında ülkemizde boğmaca insidansı 0,07 olarak değerlendirilmiştir (44, 46). Ancak ülkemizdeki boğmaca sürveyansı hekimlerin klinik tanı bildirimlerine dayanmaktadır ve boğmacanın ön tanıda akla gelmemesi, başka tanımlar konması gibi nedenlerden dolayı gerçek insidans bildirilen vakalardan daha yüksektir. Türkoğlu ve arkadaşlarının yaptığı, İzmir’de 6 ay 85 yaş arası sağlıklı 399 kişinin dahil olduğu çalışmada anti pertussis toksin (PT) IgG ve anti filamentöz hemaglutininin (FHA) IgG düzeyleri değerlendirilmiş, bireylerin %23.3’ünde yakın zamanda geçirilmiş boğmaca enfeksiyonu bulunmuş ve en yüksek 15-19 yaş grubunda görülmüştür (47). Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada uzamış öksürük şikayeti ile hastaneye başvuran çocuk ve ergen yaş grubunda % 19.8 boğmaca saptandığı gösterilmiştir (48).

Aralık 2019’da, yeni bir koronavirüs olan SARS-CoV-2, ilk olarak Çin’in Wuhan kentinde bildirilmiş olup 3 ay içinde COVID-19 pandemisine neden olmuştur. Karantina dönemlerinde rutin çocukluk çağı aşıları boğmaca aşılması dahil kesintiye uğramıştır. Birçok ülkede çocukluk aşılama oranlarında hızlı bir düşüş yaşandığı gözlenmiştir. ABD’deki bazı eyaletler aşı ile önlenabilir hastalıklar için bir önceki yıla kıyasla düşüş bildirmişlerdir (49). Güney Kore’deki COVID-19 Pandemisi sırasında yapılan bir çalışmada koruyucu önlemlerin artmasıyla bulaşıcı solunum yolu hastalıklarının azaldığı belirtilmiştir, boğmaca insidansı 2018’de 1.69/100000 iken 2020’de 0.07/100000 gözlenmiştir (50). Çin ve Avustralya’da pandemi döneminde

yapılan çalışmalarda koruyucu önlemler ile boğmaca sıklığının azaldığı belirtilmiştir (51, 52). Bu nedenlerle pandemi sonrası dönemde boğmaca epidemilerinin artacağı düşünülmektedir.

### **2.3. Patogenez**

*B. pertussis* insana özgü bir patojendir ve damlacık yolu ile bulaş sonrası hastalık oluşturmaktadır. Bakteri, sadece solunum yolu mukozası silialı epiteline yapışır ve hızla çoğalır (53, 54). Silyalı epitel mukoza yüzeyinde bakteri proliferasyonu başlar ve epitelde harabiyet yaparak mukus salınımını artırır. Bakteri toksinleri aracılığı ile hastalık oluşturur, bakteriyemi oluşturmaz.

*B. pertussis*'de, *BvgAS* geni birçok virulans faktörünün sentezlenmesini kontrol etmektedir. *BvgAS* sinyal iletim sistemi boğmaca patojenitesinde önemli bir rol oynar (23). *B. pertussis*'in virülans mekanizmalarının, FHA ve fimbrialar ile trakeal epitele tutunmasının ilk adım olduğu bir dizi olaydan oluştuğu düşünülmektedir (54). Yapışma gerçekleştiğinde, *B. pertussis* hücreleri lokal olarak çoğalır, konak savunma mekanizmalarına direnir ve solunum yollarında hasara neden olur (6, 55). Semptomların ciddiyeti, hastanın yaşı, bağışıklık yanıtı ve bakteriyel yayılma derecesi gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Hastalığı şiddetli olan bebeklerde bakteriler yukarıdan alt solunum yoluna iner ve nekrotizan bronşit, yaygın alveolar hasar, alveolar kanama, fibrinöz ödem, makrofajdan zengin alveolar infiltratlar, lenfanjiyektazi ve bronkopnömoni oluşturur (55, 56). Daha şiddetli vakalarda, bu patolojik olaylar pulmoner hipertansiyona, solunum yetmezliğine ve hatta ölüme yol açabilir.

Paddock ve ark. (54) boğmaca nedeniyle ölen 15 bebeğin akciğer patolojisini incelemiş, küçük bebeklerde ölüm nedeni olarak bir hipotez önermişlerdir. Lenfosit hakimiyetindeki lökositozun arteriyollerde hücre kümelenmesine neden olduğu ve bunun da geri dönüşü olmayan pulmoner hipertansiyona neden olduğudur. Lenfositozlu lökositoz derecesinin ve lökosit sayısındaki artış hızının pulmoner hipertansiyon ve ölüm oluşumu ile ilişkili olduğunu bulunmuştur. Yapılan diğer çalışmalar da bu hipotezi desteklemektedir (57, 58).

### **2.3.1 B. Pertussis'in Virulans Faktörleri**

#### **Pertussis Toksin**

Sadece B. pertussis tarafından üretilir. Dr. Pittman'ın boğmacadan sorumlu molekülün PT olduğunu öne sürmüştür ancak hayvanlara veya insanlara PT uygulaması klinik boğmacayı ortaya çıkarmadığından bu hipotezin doğru olmadığı gösterilmiştir (6, 59). PT'nin 5 alt birimi vardır, ADP-ribozile edici AB ekzotoksin, A (S1) katalitik alt birimi ve B (S2 ila S5) alt birimlerinden oluşur. S1 alt birimi, G protein ribosilasyonundan sorumludur, S2 ila S5 alt birimleri, hedef hücre reseptörlerini bağlar, histamine duyarlı hale gelir, lenfositozu ve insülin salgılanmasını indükler, T hücre yanıtını değiştirir (23, 60). Lökositozun boğmaca morbiditesi ve mortalitesinin önemli bir nedeni olan pulmoner hipertansiyonda rol oynadığı görülmektedir (54). PT aselüler aşılardan bir bileşendir.

#### **Flamentöz Hemaglutinin**

B. pertussis'in solunum yolu silyalı epiteline yapışmasına aracılık eder, enfeksiyonun aşağıya doğru ilerlemesi için gereklidir. B. pertussis'in makrofajlar ve polimorfonükleer nötrofiller tarafından fagositozunu teşvik eder. IL-6 ve IL-10'un salınmasını indükler, makrofajların IL-12 üretimini baskılar (61, 62).

#### **Pertaktin**

B. pertussis'in nötrofillere karşı savunmasında rol oynayan bir dış zar proteindir. PRN1 antijeni birçok aselüler aşıda mevcuttur (63, 64).

#### **Fimbria**

Bu yüzey uzantıları, diğer bakterilerdekine benzer şekilde, adezinler olarak işlev görür ve Bordetella serotiplemesinin temeli olan birkaç aglütinojen içerir. Bazı aselüler aşılarda bulunurlar. FHA ve pertaktin gibi, fimbria da immünomodülatördür (6, 65).

### **Adenilat Siklaz Toksini (ACT)**

Bu toksin, ATP'yi cAMP'ye dönüştürür, bu da fagositlerin göçünü ve aktivasyonunu engeller; makrofajlarda bakterisidal nitrik oksit indüksiyonunu bloke eder, nötrofillerin, monositlerin ve doğal öldürücü hücrelerin sitotoksik etkisini baskılar, T hücrelerinin aktivasyonunu ve kemotaksisini baskılar. Doğal enfeksiyon ve DTP aşısı, ACT'ye karşı antikorları indükler (56, 66, 67).

### **Trakeal Sitotoksin (TCT)**

Proinflamatuvar sitokinlerin üretimini uyarmak için lipopolisakkarit toksini ile sinerjik etki gösterir, nitrik oksit üretimi için nitrik oksit sentazı indükler ve silyalı hücreleri hasarlar, öksürük paroksizmlerine neden olduğu varsayılmıştır (55, 68).

### **Dermonekrotik Toksin (DNT)**

Isıya duyarlı toksin olarak da adlandırılır. Trakeal toksin ve lipopolisakkarid ile birlikte solunum yolu epitelinin harabiyetinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

## **2.4. Klinik**

Boğmaca klinik olarak en sık öksürük olarak ortaya çıksa da, başvuru sırasındaki belirti ve semptomlar küçük bebeklerden ergenlere kadar değişken seyredebilir. Hastalar asemptomatik veya hafif üst solunum yolu hastalığından haftalarca veya aylarca devam eden şiddetli, kalıcı ve ilerleyici öksürüğe kadar bir dizi semptom gösterebilirler (23). Klasik boğmaca semptomu, havanın akciğerlerden hızlı bir şekilde dışarı atılmasıyla birlikte şiddetli ve hızlı öksürükten oluşur ve bu durumda hasta daha sonra yüksek bir sesle nefes almaya zorlanır. Boğmacanın klinik bulgularını hastanın yaşı, aşılama durumu veya geçirilmiş enfeksiyon durumu ve aşılama sonrası geçen süre gibi etkenler etkilemektedir (18, 69, 70). Boğmacanın kuluçka dönemi bulaşma sonrası 5-28 gün arasında değişmektedir, ortalama 7-10 gündür (71). Yakın temasla damlacıklara maruz kalan kişilerde bulaşma oranı %100'e yakındır. Uzun süreli taşıyıcılığı gösterilmemiştir (19).



### **2.4.1. Klasik Boğmacanın Evreleri**

Klasik boğmaca sıklıkla aşılanmamış çocuklarda görülür ve süresi 6-12 haftadır, bazen daha uzun sürebilir (20). Boğmaca enfeksiyonu kataral, paroksismal ve konvelesan olarak üç döneme ayrılır (23). Bu dönemler, hastalık ve komplikasyonları için bir göstergedir, bunların süresi, hastanın yaşı ve aşılanma durumuna bağlı olarak değişir.

#### **Kataral Dönem**

Kataral faz spesifik olmayan, 1 ila 2 hafta süren hafif bir klinik durumdur. Burun tıkanıklığı, burun akıntısı, göz yaşarması, halsizlik, boğaz ağrısı ve soğuk algınlığına benzer hafif öksürük görülür (23). Genellikle ateş yaygın değildir, eğer ateş varsa ikincil bir enfeksiyona işaret edebilir. Kataral dönemde boğmaca tanısı klinisyenler tarafından sıklıkla gözden kaçmaktadır çünkü bu belirti ve semptomlar rinovirüsler, koronavirüsler ve influenza virüsleriyle ilişkili diğer viral enfeksiyonları taklit etmektedir ve belki de aşılanan çocuğun boğmaca enfeksiyonundan korunmasını bekledikleri için ön tanıda akla gelmemektedir (42). Bu dönemin sonunda öksürük nöbetleri ve paroksismal evre başlar. Solunum salgıları en çok kataral dönemde bulaşıcıdır, ancak bulaşma öksürük başlangıcından sonraki ilk 3 hafta boyunca etkilidir (72).

#### **Paroksismal Dönem**

Paroksismal faz genellikle 2 ila 6 hafta sürer, bu evredeki öksürük nöbetleri boğmaca için tipiktir. Paroksizmler, tek bir ekspirasyon sırasında 5 ila 10 veya daha fazla kesik kesik, boğulur tarzda öksürükten oluşan tekrarlayan serilerdir, ardından ani bir inspiratuar çaba (repriz) oluşur (72, 73). Sesli inspiriyumun nedeni, yarı kapalı olan solunum yollarından aniden havanın geçmesidir. Paroksisizm sonrası siyanoz, dilde-gözde protrüzyon, göz yaşarması ve boyun venlerinde dolgunluk görülebilir (24). Paroksisizm sonunda hasta koyu, yapışkan, mukoid balgam çıkarır ve rahatlar. Paroksizmler ağlama, gülme ve yemek yeme gibi uyaranlarla tetiklenebilir (23). Balgamın farenksi uyarması ile görülen öksürük sonrası kusma yaygın bir fenomendir.

Hasta, öksürük nöbeti bittiğinde halsiz ve apatik olabilir. Ataklar arasında hasta nispeten iyi görünür. Hastalık ilerledikçe, özellikle geceleri öksürük paroksizmlerinin sıklığı ve şiddeti artar, hastalığın zirve döneminde öksürük sıklığı saatte bir paroksizmin üstüne çıkar (74). Daha sonra nöbetlerin sayısı ve sıklığının giderek azaldığı konvalesan dönem görülür.

### **Konvelasan Dönem**

Bu iyileşme döneminde öksürük paroksizmlerinin sıklığı, süresi ve şiddeti azalır. İyileşme döneminde, üst üste binen viral solunum yolu enfeksiyonları, paroksizmlerin nüksetmesini tetikleyebilir (6). Genellikle 1-2 hafta sürer, bazen hafif, paroksizmal olmayan bir öksürük 6 haftaya kadar sürebilir (23).

Bebeklerde klinik belirtilerin spektrumu yaşa, aşılama durumuna ve transplasental olarak edinilmiş antikör varlığına göre değişir (72). Kataral faz genellikle birkaç gün sürer veya yoktur. Hastalık apne, siyanoz ve iç çekmeli solunum ile kendini gösterebilir, karakteristik reprim görülmez (24). Siyanoz gelişebilir veya apne tek bulgu olabilir. Altı aydan küçük çocuklarda mortalite, komplikasyon ve hastaneye yatırılma oranı daha yüksektir (74). Ülkemizde bebeklerde ağır boğmaca vakalarının yoğun bakım yatışı gerektirdiğini gösteren yayınlar vardır (75).

Genel olarak, çoğu ergen ve yetişkinin, bebek ve çocuklara göre daha hafif semptomları vardır, ergenlerde ve yetişkinlerde boğmaca klinisyenler tarafından gözden kaçabilir (76, 77). Erişkin ve ergenlerde genellikle belirgin evreler yoktur. Klasik boğmaca hala ortaya çıkabilmesine rağmen, boğmaca klasik paroksizm olmaksızın ergen ve erişkin yaş grubunda uzun süreli öksürüğü olan hastaların yaklaşık üçte birinde tespit edilmiştir. Ergenlerde ve yetişkinlerde öksürük süresi 3 ila 8 hafta arasında değişmektedir. Bu nedenle boğmacadan, paroksizm olup olmadığına bakılmaksızın 3 haftadan uzun süren öksürük olduğunda şüphelenilmelidir (78). Çalışmalar, boğmacanın klinik görünümünün yaş, enfekte olan türler ve son boğmaca aşılamasından itibaren geçen zamandan etkilendiğini ileri sürmüştür (6, 20, 23). Semptomatik reinfeksiyonlar ergenlerde ve yetişkinlerde yaygındır (23). Ergen ve erişkinler, bebekler için en önemli enfeksiyon kaynağıdır.

## 2.5. Komplikasyonlar

Boğmacanın sık rastlanan komplikasyonları apne, sekonder enfeksiyonlar, solunumsal hastalıklar ve zorlu öksürük nöbetine bağlı komplikasyonlardır (Tablo 2.2), sıklıkla paroksizmal dönemde ortaya çıkar (73, 74). Küçük bebekler solunum yetmezliği ve ölüm gibi ciddi komplikasyonlar açısından yüksek risk altındadır. Hastaneye yatırılan olgularda en sık komplikasyon pnömonidir (74). CDC'ye göre boğmaca tanılı 1 yaşından küçük bebeklerin yaklaşık yarısının hastanede bakıma ihtiyacı vardır, hastanede boğmaca ile tedavi gören bebeklerin % 23'ünde pnömoni, % 1,1'inde konvülsiyon, % 61'inde apne, % 0,3'ünde ensefalopati gözlenmiştir (79). ABD'de boğmacalı bebeklerin yarısından fazlasının hastaneye yatırıldığı ve yaklaşık 100 bebekten birinin öldüğü tahmin edilmektedir (23). CDC verilerine göre 2018 yılında ABD'de boğmaca vakalarının % 9'u 6 aydan küçük bebeklerdir ve bunların %42.3'ü hastaneye yatırılarak tedavi edilmiştir (37). Kaliforniya'da yapılan bir çalışmada, boğmaca nedeniyle çocuk yoğun bakım ünitesine yatırılan 3 aylıktan küçük 17 bebek arasından altı bebeğe pulmoner hipertansiyon tanısı konulmuş ve bu altı bebeğin dördü ölmüştür (80). Çocuklarda boğmacaya diğer solunum yolu patojenleri, özellikle RSV eşlik edebilir. Bir çalışmada boğmaca nedeniyle yatırılan bebeklerin % 33'ünde RSV tespit edilmiştir (81). 2014'te yapılan bir araştırmada, doğrulanmış 14 vakanın 11'inde ve yedi şüpheli boğmaca vakasının altısında viral koenfeksiyon bulunmuştur, influenza A virüsü, RSV, rinovirüs ve bocavirüs en sık bulunan patojenlerdir (82). Yetişkinlerde komplikasyonlar sıklıkla uykusuzluk, apne, kilo kaybı, idrar kaçırma, senkop ve kaburga kırığıdır. Daha seyrek belirtiler arasında pnömoni, orta kulak iltihabı ve nadiren ölüm bulunur.

**Tablo 2.2.** Boğmacanın Klinik Komplikasyonları

<b>Komplikasyon</b>	<b>Bebekler (%)</b>	<b>Ergen ve Erişkinler (%)</b>
<b>Apne</b>	50-67	27-86
<b>Pnömoni</b>	20-23	0.6-8
<b>Konvülzyon</b>	1	0-0.6
<b>Ölüm</b>	1-1.6	0.01
<b>Uykusuzluk</b>	.	77
<b>Sinüzit</b>	.	13
<b>Otitis media</b>	6	4
<b>Kilo kaybı</b>	12	3-33
<b>İdrar kaçırma</b>	.	3-28
<b>Senkop</b>	.	2-6
<b>Kaburga kırığı</b>	.	1-4
<b>Bilinç kaybı</b>	.	1

## 2.6. Tanı

Klinik olarak boğmaca tanısı koymak zordur. Kliniğin farklı tablolarla ortaya çıkması, aşılama sonrası hastalık bulgularının değişmesi, eşlik eden başka enfeksiyonlar, benzer semptomlarla giden diğer hastalıklar nedeniyle yanlış tanımlar ve klinisyenin ön tanıda aklına gelmemesi nedeni ile tanı koymada zorluklar yaşanmaktadır. Tek başına öykü ve fizik muayene bulguları ile tanı konulmakta zorlanılmaktadır, klinik olarak şüphelenilen olguların laboratuvar yöntemleri ile doğrulanması önemlidir. Boğmacanın laboratuvar tanısında kültür, direkt floresan antikor testi, nükleik asit testleri ve serolojik yöntemler kullanılabilir, bu testlerin negatif olması boğmaca enfeksiyonunu dışlamaz. Enfeksiyon başlangıcında alınan antimikrobiyal ajanlar, aşılama durumu ve klinik bulguların başlangıç zamanı tanı testlerinin duyarlılık ve özgüllüğünü etkiler (74, 83). Ülkemizde sağlık bakanlığı 2003 yılında yayınlanan saha rehberinde vaka tanımlaması yapmıştır (Tablo2.3). CDC ve DSÖ vakaları belirlemek amacıyla olgu tanımlamaları yapmış ve yıllar içinde bu tanımlamalarda güncellemeler yapmışlardır (Tablo 2.4, 2.5) (84, 85).

**Tablo 2.3.** T.C. Sağlık Bakanlığı Vaka Tanımı 2003

---

	Bir kişide en az 2 hafta süren öksürüğe aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi
<b>Olası vaka</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Şiddetli öksürük nöbetleri</li><li>• İç çekmeli solunum</li><li>• Öksürükten hemen sonra kusma</li><li>• Öksürüğe neden olabilecek başka bir sorun bulunmaması</li></ul>
	Olası vaka kriterleri ile birlikte
<b>Kesin vaka</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nazofaringeal örneklerin kültürlerinden B.pertussis izolasyonu, veya</li><li>• Nazofaringeal örnekte PCR ile B.pertussis geninin saptanması</li></ul>

---

**Tablo 2.4.** CDC 2020 Vaka Tanımı

---

	Daha olası bir teşhisin yokluğunda, aşağıdakilerden en az birinin görüldüğü $\geq 2$ hafta süren bir öksürük varlığı
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Öksürük paroksizmleri</li><li>• İspiratuar stridor</li><li>• Posttusif kusma</li><li>• Apne (siyanozlu veya siyanozsuz)</li></ul>
<b>Olası Vaka</b>	
	Laboratuvarca doğrulanmış bir vaka ile temas ve aşağıdakilerden en az birinin varlığı
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Öksürük paroksizmleri</li><li>• İspiratuar stridor</li><li>• Posttusif kusma</li><li>• Apne (siyanozlu veya siyanozsuz)</li></ul>
<b>Kesin Vaka</b>	Akut öksürük varlığı ile aşağıdakilerden en az birinin varlığı
	<ul style="list-style-type: none"><li>• B. pertussis'in klinik bir örnekten izolasyonu</li><li>• B. pertussis için PCR pozitifliği</li></ul>

---

**Tablo 2.5.** DSÖ 2018 Vaka Tanımı

<b>Şüpheli Vaka</b>	2 haftadan uzun süren öksürüğü olan bir kişide, daha olası bir tanı olmaması ve aşağıdaki semptomlardan en az birinin olması	
	<ul style="list-style-type: none"><li>• öksürük paroksizmleri</li><li>• inspiratuar stridor</li><li>• posttussif kusma</li><li>• apne (1 yaşın altında)</li></ul> veya klinikyeni boğmaca şüphesi.	
<b>Kesin Vaka</b>	Doğrulanmış bir boğmaca vakası, laboratuvar onayı veya epidemiyolojik bağlantı ile belirlenir	
	Laboratuvar Onaylı Vaka	Aşağıdakilerden biri tarafından laboratuvar onayı ile şüpheli vaka tanımını karşılayan kişidir: <ul style="list-style-type: none"><li>• B. pertussis'in izolasyonu</li><li>• B. pertussis'in polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi ile saptanması</li><li>• Son aşı dozundan en az bir yıl sonra <math>\geq 11</math> yaşındakilerde boğmaca</li><li>• toksinine karşı yüksek IgG antikorları varlığı.</li></ul>
	Epidemiyolojik bağlantı	Öksürüğün başlamasından önceki üç hafta içinde laboratuvarında doğrulanmış bir vaka ile yakın temas ile şüpheli vaka tanımını karşılayan kişidir.
<b>Olası Vaka</b>	Şüpheli vaka tanımını karşılayan ancak kesin vaka tanımını karşılamayan kişidir.	

### 2.6.1. Kùltür

Boğmaca tanısında kùltür altın standart tanı yöntemidir, antibiyotik duyarlılık testi yapılmasına da izin verir (86). *B. pertussis*'in nazofaringeal sürüntü ve salgılardan kùltürü yapılabilir. Bordet-Gengou ve Regan-Lowe agarları, *B. pertussis*'in saptanması için tercih edilen besiyeridir. Örneklerin taşınması söz konusuysa Stainer-Scholte gibi zenginleştirilmiş besiyerleri önerilir. Bordetella'nın çoğalması, agar plakalarının 35 ila 37° C'de düşük seviyelerde karbondioksit içeren yüksek nemli bir ortamda inkübe edilmesiyle gerçekleştirilir (87). Bordet-Gengou besiyerinde 3-4 gün sonunda s tipi, küçük, parlak, hafif hemolizli koloniler yaparak ürer.

Kesin sonuçlar için sürüntü çubuğu solunum yolu silyalı epiteli ile temas etmelidir. Silyalı epitelden sürüntü alınmaması kùltür negatifliğinin en önemli nedenidir. *B. pertussis*'in kolonizasyon bölgesi üst solunum yoludur, hem kùltür hem de PCR için nazofarenksten alınan örnekler optimaldir (86). Nazofaringeal aspirat ile daha yüksek kùltür pozitifliği elde edilir. *B. pertussis*, yüksek olasılıkla kataral ve erken paroksizmal evrede izole edilebilir. Bu nedenle, klinik vaka tanımına uyan olası bir vaka ile karşılaşıldığı anda hemen örnek alınması idealdir. Hastalığın dördüncü haftasından sonra, klinik örneklerde bakteri nadiren bulunur. Semptomların başlangıcından 2 haftadan uzun süre geçmesi, antibiyotik kullanılması, bağışıklama ya da doğal geçirilmiş enfeksiyon varlığında kùltürde üreme ihtimali azalır. Hastaya antibiyoterapi başlanmadan önce nazofaringeal örnek alınmalıdır. Olası boğmaca vakasından nazofaringeal örnek almak için özel nazofarenks eküvyonu kullanılmalıdır. Eküvyonun uç kısmının dakron olması idealdir, pamuk bezlerden oluşan eküvyonlarda yağ asitleri olduğundan üremeye engel olabilir.

### 2.6.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Boğmaca tanısında, *B. pertussis* DNA'sının saptanması esasına dayanan bir testtir. PCR yöntemi ile *B. Pertussis*'in özgül gen sekansları solunum yolu salgılarında ayırt edilebilmektedir (88). Alınan örnekte göreceli olarak kùltüre göre daha az organizma gerektiren PCR, çok duyarlı ve yüksek oranda özgül bir testtir. PCR canlı ve cansız bakteriler arasında ayırım yapmadığından, pozitif bir PCR sonucunun her

zaman klinik olarak anlamlı olmayabileceği unutulmamalıdır (86). Hastalığın PCR ile belirlenme ihtimali, kliniğin ilk haftasında başlar, 2. hafta en yüksek düzeye ulaşır ve 8.haftaya dek devam eder. PCR için örneklerin semptomlar başladıktan 7-10 gün içinde alınması durumunda spesivitesi yüksek olacaktır. PCR, kültürden daha hızlı sonuç alınması ve örneklerin daha kolay transport edilmesi nedeni ile kullanışlı bir yöntemdir (70). Ancak PCR ile yalancı pozitiflik ihtimalinin sık olması ve antibiyotik direncin değerlendirilmesi için bakteriyel izolasyon gerektiğinden kültür, boğmacanın laboratuvar tanısında halen altın standart olarak yer almaktadır. PCR çalışılması planlanan her vakada kültür de mutlaka yapılmalıdır (74).

### **2.6.3. Seroloji**

Bu yöntem boğmaca antijenlerine karşı oluşan spesifik antikorların saptanmasına dayanır. Boğmaca antijenlerine karşı oluşan yüksek değerde antikor düzeyi ya da tekrarlanan antikor düzeyinde anlamlı artış olması tanı kriteridir (70). B. Pertussis enfeksiyonu ile spesifik boğmaca antijenine karşı Ig A, Ig M ve Ig G antikorlarının serum seviyelerinde bir artış izlenir, oysa çocukların aşılama esas olarak Ig M ve Ig G antikorlarını indükler (89). Boğmacadan şüphelenilen vakalarda PT, FHA antijenlerine karşı oluşan Ig G ve Ig A düzeyleri ölçülerek tanı konulabilir, boğmacaya karşı antikorların %90'ı PT ve FHA'ya karşı geliştirilir (74). Tek serum örneğinde antikor düzeyindeki yükseklik ergen ve erişkinlerde kullanılabilirken çocuklarda yeni aşılanmadan dolayı sensitivite ve spesifitesi düşüktür. Üç aydan küçük çocuklar ise kültür pozitif olmalarına rağmen ölçülebilir antikor oluşturamazlar (1). Serolojik testlerden en spesifik olan ELISA yöntemi ile PT karşı oluşan Ig G ölçümüdür (6). PT Ig G, B. pertussis için spesifiktir ve enfeksiyon sonrası antikor seviyesi ortalama 4.5 ayda azalmaktadır. Melker ve ark. (90) tek bir serum örneğinde 100 ünite/mL ve üzerinde PT Ig G konsantrasyonunun yeni veya aktif bir boğmaca enfeksiyonunun tanısı desteklediğini göstermiştir.



## 2.7. Tedavi

Altı aydan küçük bebekler hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Özellikle küçük bebeklerde oksijen desteği, idame sıvı verilmesi, beslenmenin sürdürülmesi ve sekonder bakteriyel enfeksiyonların ve komplikasyonların tedavisi gereklidir (70).

Antibiyotik tedavisine ek olarak destekleyici bakım hastanede yatan hastalarda boğmaca tedavisinin temelini oluşturur. Uygun hidrasyon ve beslenmenin yanı sıra öksürük ataklarını tetikleyen faktörlerden kaçınılmalıdır. Özellikle pnömoni ve solunum sıkıntısı olan bebekler için, salgıları gidermek için aspirasyon gerekebilir. Ağır hastalarda mekanik ventilasyon gerekli olabilir (72). Lenfosit hakimiyetindeki lökositozdan kaynaklanan pulmoner hipertansiyon hayati tehlike oluşturur, exchange transfüzyon gibi lökositozu azaltıcı önlemler hayat kurtarıcı olabilir (91, 92).

Boğmaca vakalarında antibiyotik tedavisi ve yakın temaslar için profilaksi önerilmektedir (23, 93). Boğmacanın önerilen antimikrobiyallerle erken tedavisi, klinik semptomların şiddetini ve süresini azaltabilir, nazofarinksten B. pertussis'i ortadan kaldıracaktır, enfeksiyon süresini kısaltabilir ve böylece duyarlı kişilere yayılma riskini azaltabilir. Antimikrobiyallerin hastalık seyrinde geç verildiğinde boğmacayı tedavi etmede faydası tartışmalıdır (94). Ancak hastalığın evresine bakılmaksızın, organizmanın başkalarına yayılmasını önlemek için boğmacalı tüm kişiler tedavi edilmelidir.

Antimikrobiyal ajan seçiminde hastanın yaşı, ilaçla ilgili etkileşimler, tolerans, ilaç rejimine uyma ve maliyet gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Boğmaca tedavisi ve profilaksisi için sınırlı sayıda ajan mevcuttur. Yakın temaslar arasında ev halkı, bakıcılar, sağlık çalışanları veya semptomatik bir hastaya yüz yüze maruz kalan veya 1 saat veya daha uzun süredir kapalı bir alanı paylaşan kişiler yer alır (23). Aşılama durumuna bakılmaksızın tüm yakın temaslılar için profilaksi önerilir. Makrolid antibiyotikler (eritromisin, klaritromisin ve azitromisin) tedavinin ve profilaksinin temelini oluşturmaktadır (93, 94). CDC'nin yaş grubuna göre önerilen antimikrobiyal tedavi ve profilaksi önerileri Tablo 2.6'da gösterilmektedir.

B. pertussis'e karşı 1970'lerden son yıllara kadar ilk tedavi seçeneği oral eritromisin olmuştur, son zamanlarda Amerika Birleşik Devletleri'nde tercih edilen tedavi azitromisindir (93, 94). Eritromisin hastalık seyrinde erken verilirse semptomları düzeltir ve organizmayı nazofarenksten birkaç gün içinde elimine ederek bulaşıcılık süresini kısaltır (72). Çocuklar için doz, 14 gün boyunca her 6 saatte bir verilen 40-50 mg/kg/gün'dür.

Bugün için Amerika Birleşik Devletleri'nde tercih edilen tedavi azitromisindir çünkü tedavi süresi daha kısadır. Ayrıca hipertrofik pılor stenozu riski nedeniyle, CDC yenidoğanlarda eritromisin yerine azitromisinle tedavi edilmesini önermektedir (94). Azitromisin dozu, 1. günde 10 mg/kg, 2. ila 5. günlerde tek doz olarak 5 mg/kg'dır, klaritromisin dozu ise, 7 gün boyunca 2 bölünmüş doz halinde günde 15-20 mg/kg'dır. Trimetoprim-sülfametoksazol, makrolitleri tolere edemeyenlerde ya da direnç gelişmesi durumunda alternatif olarak kullanılabilir (93). Makrolid direnci ve florokinolon direnci nadiren bulunmuştur (95, 96).

B. parapertussis ve B. holmesii ile enfekte hastalar da makrolidlerle tedavi edilebilir, ancak B. bronchiseptica genellikle eritromisine dirençlidir. B. bronchiseptica suşları trimetoprim-sülfametoksazole duyarlıdır.

Cherry dahil olduğu çalışmalardan yola çıkarak küçük bebeklerde boğmaca tedavisi için önerilerde bulunmuştur; 5 günlük azitromisin ile tedavi, pnömoni ve pulmoner hipertansiyon açısından göğüs radyografisi, ekokardiyografi ve elektrokardiyografi ile değerlendirme, şiddetli ve sık apne atakları olduğunda entübasyon, kardiyojenik şok meydana gelirse inotropik/vazoaktif ajanlar kullanımı, steroid veya nitrik oksit uygulanmaması, lenfositoz hakimiyetinde lökositoz varsa exchange yapılmasını önermiştir (93).

**Tablo 2.6.** Boğmacada Kullanılan Antimikrobiyal Ajanlar

<b>Yaş grubu</b>	<b>Birincil ajanlar</b>			<b>Alternatif ajan</b>
	Azitromisin	Eritromisin	Klaritromisin	TMP-SMZ
<b>&lt; 1 ay</b>	5 gün boyunca tek doz, günde 10 mg/kg	Azitromisin yoksa kullanımı önerilir; 14 gün boyunca 4 bölünmüş dozda günde 40–50 mg/kg	Önerilmez (güvenlik verileri mevcut değil)	2 aydan küçük bebeklere önerilmez (kernikterus riski)
<b>1-5 ay</b>	5 gün boyunca tek doz, 10 mg/kg/gün	14 gün boyunca 4 bölünmüş dozda 40–50 mg/kg/gün	7 gün boyunca 2 bölünmüş dozda 15 mg/kg/gün	<2 aylıkken kontrendikedir. 2 aydan büyük bebekler için, 14 gün boyunca 2 bölünmüş doz halinde 8 mg/kg/gün TMP ve 40 mg/kg/gün SMZ
<b>Bebekler ve çocuklar (6 aydan büyük)</b>	1. günde 10 mg / kg ve ardından 2-5. günlerde 5 mg/kg/gün	14 gün boyunca 4 dozda 40–50 mg/kg/gün	7 gün boyunca 2 bölünmüş dozda 15 mg/kg/gün	14 gün boyunca 2 bölünmüş doz halinde 8 mg/kg/gün TMP ve 40 mg/kg/gün SMZ

## 2.8. Aşılama

1940'lı yıllarda boğmaca aşısının uygulanması ve yaygınlaşması ile boğmacanın görülme sıklığı ve boğmacaya bağlı ölümler belirgin olarak azalmıştır. Günümüzde kullanımda olan tam hücreli ve aselüler olmak üzere iki aşı tipi bulunmaktadır. Tam hücreli aşı B. Pertussis'in ölü suspansiyonunu içerir, aselüler aşı ise PT, FHA, pertaktin, fimbria gibi spesifik boğmaca antijenlerini içermektedir. Boğmaca enfeksiyonundan veya aşılamasından sonra gelişen bağışıklık ömür boyu sürmez. Boğmaca enfeksiyonunun 3,5 ila 30 yıl, tam hücreli boğmaca aşısının 5 ila 14 yıl, aselüler aşının 4 ila 7 yıl arası koruma sağladığı tahmin edilmektedir (23, 97-99). Zamanla bağışıklıkta azalmanın bir sonucu olarak, ergenler ve yetişkinler B. pertussis ile enfeksiyona karşı duyarlı hale gelirler.

Koza oluşturma stratejisi, aşılanamayacak veya aşı ile korunamayacak kadar küçük bebeklerde, aile üyelerinin, bakıcılarının ve yakın temaslarının aşılması yoluyla dolaylı koruma sağlanmasıyla oluşur. 2006'da Aşılama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP), aşılammamış annelere doğum sonrası rutin Tdap uygulanmasını tavsiye etti ve 2011'de öneriler, hamile kadınlar ve eğer varsa, 12 aylıktan küçük bir bebekle yakın teması olan tüm insanları da içerecek şekilde genişletildi (100).

### 2.8.1. Tam Hücreli Boğmaca Aşısı

ABD'de, DTwP aşıları ilk olarak 1914'te lisans almıştır ve 1948'de uygulanmaya başlanmıştır (101). Boğmaca aşılması başlamadan, 1940'lardan önce, ABD'de yıllık 200.000'den fazla boğmaca vakası bildirilmiştir. Rutin aşılama ile birlikte yıllık vaka sayısı 1976'da yıllık 1000 vaka olarak rapor edilmiştir (23, 102). Bu da bize aşılama sonrası insidansın azaldığını göstermektedir. İnaktive edilmiş B. pertussis süspansiyonlarından oluşan tam hücreli boğmaca aşıları, intramüsküler enjeksiyonu takiben boğmacaya karşı humoral bağışıklık yanıtını ortaya çıkarır. ABD'de tam hücreli boğmaca aşısı çocuklara difteri ve tetanoz toksoidleri ile kombinasyon halinde uygulanmıştır (23). 1930'larda DTwP aşıları iyileştirilmeye başlanmıştır, üretim yöntemlerinde değişiklik gösteren ve farklı seviyelerde antikor

yanıtı sağlayan çeşitli DTwP aşıları üretilmiştir. alışmalar bu aşıların %70-90 oranında boğmaca hastalığını önlediğini göstermiştir (103). DTwP aşısı DSÖ aşılama programına ise 1974 yılında eklenmiştir. Ateş, yorgunluk, baş ağrısı, baş dönmesi, sinirlilik, iştahsızlık, enjeksiyon bölgesinde lokal deri reaksiyonu, durdurulamayan ağlama atakları, febril konvülzyon ve ensefalopati gibi nörolojik hastalıklar dahil olmak üzere yan etkiler DTwP ile ilişkilendirilmiştir (27, 72, 104). Ani bebek ölümü sendromunun da DTwP aşılamaının bir komplikasyonu olduğu dşnlmş, ancak alışmalar DTwP aşılması ile ani bebek ölümü sendromu arasında nedensel bir ilişki bulamamıştır (105, 106). 1970'lerde, çeşitli reaksiyonların raporlanmasının ardından, DTwP aşılarına olan güven birçok ülkede azalmaya başlamıştır. İngiltere, Japonya gibi ülkelerde aşının reddedilmesi ve sonrasında boğmaca insidansında artış ve salgınlar grlmştir (27, 107). 1990'ların sonlarında birçok ülkede bebeklerde ve kk çocuklarda rutin kullanım için DaBT aşıları kabul edilmiştir ve DTwP aşılarının kullanımını durdurulmuştur (72). Ancak bazı ülkelerde tam hücreli boğmaca aşısı kullanılmaya devam edilmektedir (Tablo 2.7).

**Tablo 2.7.** Tam Hücreli Boğmaca Aşısı Kullanan Bazı lkeler

<b>lke</b>	<b>Aşı Bileşenleri</b>
<b>Rusya</b>	DTwP
	DTwPHepB
<b>Polonya</b>	DTwP
<b>Küba</b>	DTwPHibHepB
	DTwP
<b>Mısır</b>	DTwPHibHepB
	DTwP
<b>Brezilya</b>	DTwPHibHepB
	DTwP

### 2.8.2. Aselüler Boğmaca Aşısı

Tam hücreli boğmaca aşısına bağlı yan etkilerin rapor edilmesi ve B. Pertussis'in üç antijeninin (PT, FHA ve LPS) ayrılabilceğinin gösterilmesi ile daha az reaktöjenik aselüler boğmaca aşuları üreilmeye başlandı (72, 108). Japonya'da Sato ve ark. ilk DaBT aşısını tasarladı (108). Dr. Sato'nun amacı bir PT toksoid aşısı üretmekti, aşular ayrıca FHA, pertaktin ve fimbria 2 içermekteydi (27). 1981'de Japonya, DaBT aşılarını aşılama programına almış olup, aselüler aşı sonrası Japonya'da boğmaca vakalarında belirgin artış olmamıştır (109, 110). Japonya'daki sonuçlar, diğer gelişmiş ülkeleri DaBT aşılarını değerlendirmeye ve geliştirmeye teşvik etmiştir, DTwP aşılarının aksine 1 ile 5 arasında antijen içeriği (PT, FHA, pertaktin, fimbria 2 ve fimbria 3) olan aşular üretilmiştir. DaBT aşuları LPS içermediğinden DTwP aşularından daha az reaktöjeniktirler (27). Gustafsson ve ark. (111) yaklaşık 10.000 İsveçli bebek arasında iki bileşenli DaBT, beş bileşenli DaBT ve DBT aşılarının etkinliğini karşılaştırmış, sırası ile % 60, % 85 ve % 48 olarak bulmuşlardır.

Enfeksiyon veya DTwP aşılamasından sonra, spesifik bir Th17 ve Th1 yanıtı ortaya çıkarken, DaBT aşılamasından sonra bir Th1/Th2 yanıtı ortaya çıkar, Th17/Th1 yanıtı, enfeksiyonu ve hastalığı önler ve ayrıca Th1/Th2 yanıtından daha uzun süreli koruma sağlar, Th2 bağışıklık yanıtının Th1/Th17 yanıtı kadar etkili olmadığı gösterilmiştir (23, 27, 112). Bu nedenle, aselüler boğmaca aşuları ile aşılama sonrası bir Th1/Th17 hücreli bağışıklık yanıtının olmaması uzun vadeli koruma olmamasını açıklayabilir.

Ülkemizde boğmaca aşılması 1968 yılında tam hücreli boğmaca aşısı uygulanmaya başlanmıştır, aselüler boğmaca aşısı ise 2007 yılında sağlık bakanlığınca kabul edilmiş, 2008 yılında çocukluk çağı aşı takvimine girmiştir. Günümüzde aşılama 2, 4, 6 ve 18. aylarda dört doz şeklinde uygulanmaktadır ve ilköğretim birinci sınıfta pekiştirme dozu yapılmaktadır.

### 2.8.3. Ergen/Erişkin Boğmaca Aşısı

Yüksek oranda çocukluk çağı aşılmasına rağmen aşılamanın sağladığı koruma zamanla azalma eğilimindedir (98). Boğmaca vakalarının çoğunun boğmacaya karşı aşılanmış ev halkında bağışıklığın azalması nedeniyle meydana geldiği tahmin edilmektedir (40, 113). Ergenler ve yetişkinler genellikle hastalığı atipik veya asemptomatik geçirdiklerinden B. pertussis'in yenidoğanlara ve bebeklere bulaşmasında kaynak oluştururlar. Bu nedenle çoğu çalışmada büyük çocuklar, ergenler ve yetişkinler için pekiştirici aşılamanın önemi vurgulanmıştır. Sonuç olarak, ergen ve yetişkin kullanımı için aselüler boğmaca aşıları (Tdap) geliştirilmiştir. 2005 yılında ABD'de ergen/erişkin tipi aselüler boğmaca aşısı 11-18 yaş arası ergenler için kullanılmıştır (114). Birçok gelişmiş ülke ulusal aşı programlarına Tdap aşısını eklemiştir (Tablo 2.8). Ergen/erişkin tip aselüler boğmaca aşısı bebekler için kullanılan aselüller aşınının 1/3-1/4'ü oranında PT içerir.

Yapılan bir çalışmada DaBT ile çocukluk çağı aşılamasını tamamlamış 802 katılımcının Tdap aşısı uygulamasından 1 ay sonra PT'ye karşı antikor yanıtı % 92 oranında tespit edilmiştir (115). Ayrıca başka bir çalışmada her 5 ila 10 yılda bir Tdap aşısının tekrarlanması önerilmiştir (116). ABD'de Tdap aşısının etkinliği üzerine yapılan bir çalışmada aşı etkinliği %68,8 bulunmuştur (117).

**Tablo 2.8.** Ergen ve Erişkinlere Tdap Aşısı Uygulayan Bazı Ülkeler

Ülke	Uygulama yaşı	Aşı türü
ABD	11	Tdap
Kanada	11-16	Tdap
Fransa	13 25	Tdap-IPV
Almanya	9-16	Tdap-IPV
Finlandiya	14-15 25	Tdap
Belçika	14-16	Tdap
Yunanistan	11-12	Tdap Tdap-IPV

#### **2.8.4. Gebelerde Boğmaca Aşısı**

Boğmacaya bağlı ölümlerin büyük çoğunluğu küçük çocuklarda, özellikle 3 aylıktan küçük bebeklerde meydana gelmektedir. Çocuklara bulaşta kaynak sıklıkla ev halkı bireyleridir (40, 41). Skoff ve ark (43) bebeklerde kaynağı belirlemek için 2006-2013 yılları arasında ABD’de yedi eyaletteki boğmaca verilerini incelemiş, bulaş kaynağının % 35,5 kardeş, % 20,6 anne ve % 10 baba olduğunu bulmuşlardır. Gebelikte boğmaca aşısı yapılmayan bebeklerdeki maternal boğmaca antikorları 6 haftalıkken önemli ölçüde azalır ve yaklaşık 4 aylıkken saptanamaz hale gelir (118). Munoz ve ark. (119) gebeliğin üçüncü trimesterında Tdap aşısı uygulanan 33 gebe ve plasebo uygulanan 15 gebeyi karşılaştırdıkları çalışmada hamilelik sırasında Tdap aşısı ile aşılanan annelerin bebeklerini, üçüncü trimesterde plasebo alan annelerin bebeklerine göre doğumda ve 2 aylıkken daha yüksek antikor titrelerine sahip bulmuşlardır.

ABD’de ACIP daha önce Tdap aşısı almamış gebelere Tdap aşısı yapılmasını önermiştir. 2012’de önerilerini revize ederek önceki Tdap aşılmasına bakılmaksızın, hamilelik sırasında herhangi bir zamanda, tercihen antikor transferini en üst düzeye çıkarmak için 27 ila 36 hafta arasında her gebeye Tdap aşısını önermişlerdir (120).

#### **2.8.5. Aşı Türleri**

Çocuklar için FDA lisanslı beş DaBT aşısı vardır. Aşılar difteri, tetanoz toksoidi ve boğmaca bileşenlerini içerir. Certiva (Baxter Laboratories) PT antijeni içeren tek bileşenli bir aşıdır. Tripedia (Sanofi Pasteur) PT ve FHA içeren iki bileşenli bir aşıdır. Infanrix (GlaxoSmithKline) PT, FHA ve PRN içeren üç bileşenli bir aşıdır. Pediarix (GlaxoSmithKline) Infanrix, hepatit B aşısı ve inaktif poliovirüs aşısının kombinasyonudur. Daptacel (Sanofi Pasteur) PT, FHA, PRN ve FIM2 veya PT, FHA, PRN ve FIM2,3 (Daptacel) içeren dört bileşenli aşılarıdır (23, 101, 121).

Tdap aşıları (Adacel ve Boostrix), ergenler ve yetişkinler için üretilmiştir. Adacel (Sanofi Pasteur), beş bileşenli bir aselüler boğmaca aşısıdır, 11-64 yaş arasındaki kişilerde kullanım için lisanslıdır. Boostrix (GlaxoSmithKline), üç bileşenli



bir hücreli olmayan boğmaca aşısıdır, 10 yaş ve üstü kişilerde kullanılmak üzere lisanslanmıştır (23, 122).

**Tablo 2.9.** Aselüler Aşılar

Tür	İsim	Firma	İçerik	Yaş
DTaP	Certiva	Baxter Laboratories	PT	6 hafta–6 yaş
	Tripedia	Sanofi Pasteur	PT, FHA	6 hafta–6 yaş
	Infanrix Pediatrix	GlaxoSmithKline	PT, FHA, PRN	6 hafta–6 yaş
	Daptacel	Sanofi Pasteur	PT, FHA, PRN, FIM2,3	6 hafta–6 yaş
Tdap	Adacel	Sanofi Pasteur	PT, FHA, PRN, FIM2,3	11-64 yaş
	Boostrix	GlaxoSmithKline	PT, FHA, PRN	10 yaş ve üzeri

#### 2.8.6. Aşı Kontrendikasyonları

DaBT aşısı veya aşı bileşeninin uygulanmasından sonra şiddetli alerjik reaksiyonlar veya anafilaksi kontrendikasyon olarak kabul edilir. Aşı uygulamasından sonraki yedi gün içinde tanımlanabilir bir nedeni olmayan ensefalopati (koma, bilinç değişiklikleri veya nöbetler) de bir kontrendikasyondur (123).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız prospektif bir çalışma olup, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 31.03.2021 tarih ve 42 sayılı onayıyla Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na Nisan 2021- Haziran 2021 tarihleri arasında başvuran 10-18 yaş grubu çocuklarda yürütülmüştür.

#### 3.1. Çalışma Grubunun Belirlenmesi

Güç analizine göre çalışmaya alınması gereken en az örneklem sayısı 383 olarak değerlendirildi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran yaşları 10-18 yaş arasında değişen son 1 ay içinde öksürük öyküsü olmayan, son 6 ay içinde herhangi bir kan ürünü transfüze edilmemiş, kendilerinden ve ebeveynlerinden onam alınan 438 çocuk dahil edildi.

Çalışmaya alınan çocuklara ve ebeveynlerine çalışma hakkında bilgi verildi. Çocuklarının çalışmaya katılmasını kabul eden ebeveynler için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu dolduruldu. Çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcıların sosyodemografik özellikleri, hastalık ve aşılama durumu bilgileri anket formu aracılığıyla elde edildi. Ankette yaş, cinsiyet, gelir durumu, yerleşim yeri, evde yaşayan kişi sayısı, okula giden kardeş sayısı, evde boğmaca tanısı almış kişi, uzamış öksürük öyküsü, sigara kullanımı olup olmadığı, kronik hastalığı ve aşılama durumu soruldu.

Çalışmaya alınan kişilerin boğmaca aşısı kayıtları incelendi. Çocukların ailelerinden aşısı kartları istendi. Aşısı kartı bulunmayanların Aşısı Takip Sisteminden (ATS) aşılama bilgileri elde edildi. Aşısı kartı olan kişi sayısı 25 (%5.7) idi. Ayrıca ATS kayıtlarından 12 (%2.7) kişinin aşılama durumu hakkında bilgiye ulaşıldı. 401 (%91.6) kişinin kayıtlı aşılama bilgisine ulaşılamadı, aile beyanları esas alındı.

### 3.2. Serolojik İncelemeler

Çalışmaya katılan kişilerin venöz kan örnekleri 4000 devirde 4 dakika santrifüj edildikten sonra 1 ml serum serolojik tetkik yapılması için ayrıldı. Serolojik incelemeler yapılmaya kadar serum örnekleri – 20°C’de saklandı.

Toplanan serumlardan Anti-Bordetella PT IgG ve Anti-Bordetella FHA IgG çalışıldı. Anti PT IgG ve Anti-FHA IgG ticari bir ELISA kiti (EUROIMMUN, Lübeck, Almanya) kullanılarak saptandı.

#### Testin Uygulanışı

- 1) 100 µl kontrol ve dilue edilmiş serum örnekleri mikrokuyucuklara pipetlendi.
- 2) Mikrokuyular koruyucu folyo ile örtüldü. +37°C ± 1°C'de 1 saat inkübe edildi.
- 3) 300 µl çalışma gücüne sahip yıkama solüsyonu kullanılarak 3 kez yıkandı.
- 4) Mikrokuyucuklara 100 µl enzim konjugatı (peroksidaz etiketli anti-insan IgG) eklendi. Oda sıcaklığında (+18°C ila +25°C) 30 dakika inkübe edildi.
- 5) İnkübasyon sonrası yıkama solüsyonu ile yıkandı.
- 6) Mikrokuyucuklara 100 µl kromojen/substrat solüsyonu pipetlendi. 15 dakika oda sıcaklığında (+18°C ila +25°C) inkübe edildi (doğrudan güneş ışığı alması engellendi)
- 7) Mikrokuyucuklara 100 µl stop solüsyonu eklendi.
- 8) Renk yoğunluğunun fotometrik ölçümü, stop solüsyonu eklenmesinden sonraki 30 dakika içinde 450/620 nm de ölçüldü.

Sonuçlar üretici talimatlarına uygun olarak yorumlandı. Antikor sonucu >100 IU/ml ise akut boğmaca enfeksiyonu geçirme veya yakın zamanda aşılama, 40-100 IU/ml ise boğmacaya geçmişte olası maruziyet, 5-40 IU/ml düzeyi yakın zamanda akut enfeksiyon kanıtı olmadığı ve <5 IU/ml seronegatiflik olarak yorumlandı (124-129). Testin tanısal özgüllüğü üretici tarafından %95.5, tanısal duyarlılığı %100 olarak belirtilmiştir.

### 3.3. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Nicel (nümerik) değişkenlere ait değerler ortalama±standart sapma ya da medyan olarak, nitel (kategorik) değişkenlere ait değerler ise frekans ve yüzde ile gösterildi. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan iki grup karşılaştırması t testi ile değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık  $p<0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çocukların Sosyodemografik Özellikleri

Bu çalışmaya son 1 ay içinde öksürük öyküsü olmayan, son 6 ay içinde herhangi bir kan ürünü transfüze edilmemiş, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran yaşları 10-18 yaş arasında değişen (ortalama yaş  $13.78 \pm 2.46$  yıl) 438 çocuk dahil edildi. Çocukların %45.7'si (n=200) erkek ve %54.3'ü (n=238) kız idi, %13'ü 10 yaşında, %8.7'si 11 yaşında, %12.1'i 12 yaşında, %12.3'ü 13 yaşında, %15.1'i 14 yaşında, %12.1'i 16 yaşında, %11'i 17 yaşında ve %6.6'sı 18 yaşında idi (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Katılımcıların yaş ve cinsiyet dağılımı.

Cinsiyet	Erkek n	%	Kız n	%	Toplam (%) n
Yaş					
10	23	5,24	34	7,76	57 (13)
11	22	5,05	16	3,65	38 (8,7)
12	27	6,17	26	5,93	53 (12,1)
13	20	4,54	34	7,76	54 (12,3)
14	35	8,02	31	7,08	66 (15,1)
15	12	2,71	28	6,39	40 (9,1)
16	27	6,17	26	5,93	53 (12,1)
17	18	4,15	30	6,85	48 (11)
18	16	3,65	13	2,95	29 (6,6)
<b>Toplam</b>	<b>200</b>	<b>45,7</b>	<b>238</b>	<b>54,3</b>	<b>438</b>

Ailelerin yerleşim yeri ve gelir durumu değerlendirildiğinde; %97,26'sı (n=426) şehir içinde, %2,74'ü (n=12) kırsal kesimde ikamet etmekteydi. %93,6'sının (n=410) gelirin giderini karşıladığı, %6,4'ünün (n=28) gelirin giderini karşılamadığı belirlendi (Tablo 4.2).

Evde yaşayan kişi sayıları ve özellikleri değerlendirildiğinde; evde yaşayan kişi sayısı 2 ile 8 arasında değişmekte olup, ortalaması  $3.94 \pm 0.81$  idi. Katılımcıların %19,6'sında (n=86) evde 5 ve üzerinde kişi yaşamakta idi. Katılımcıların %40,4'ünün (n=177) okula giden kardeşi, %65,3'ünde (n=286) evde sigara içen bir aile üyesi vardı. Katılımcıların ve ev halkının hiçbirine bu zamana kadar boğmaca enfeksiyonu tanısı konulmamıştı. Evde yaşayanların %9,6'sında (n=42) iki haftadan uzun süren öksürük öyküsü vardı. Uzun süreli öksürük görülenlerin %28,6'sı (n=12) astım, %23,8'i (n=10) pnömoni, %9,5'i (n=4) ÜSYE, %4,74'ü (n=2) bronşit, %2,38'i (n=1) farenjit, %2,38'i (n=1) kistik fibrozis tanılarını almış olup, %28,6'sı (n=12) herhangi bir tanı almamıştı (Tablo 4.2).

Katılımcıların %50,9'unda (n=223) takipli olduğu bir hastalık mevcuttu (Tablo 4.2). Takipli bir hastalığı olanların %10,3'ü (n=23) nefrolojik hastalık, %14,4'ü (n=32) bağ dokusu hastalığı, %4'ü (n=9) hematolojik hastalık, %5,8'i (n=13) kardiyolojik hastalık, %17,9'u (n=40) endokrinolojik hastalık, %14,8'i (n=33) gastroenterolojik hastalık, %12,6'sı (n=28) metabolik hastalık, %14,4'ü (n=32) nörolojik hastalık ve %5,8'i (n=13) diğer hastalıklar nedeniyle izlenmekteydi.

**Tablo 4.2.** Katılımcıların epidemiyolojik özellikleri.

		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Cinsiyet</b>	erkek	200	45,7
	kız	238	54,3
<b>Yerleşim Yeri</b>	şehir içi	426	97,26
	kırsal	12	2,74
<b>Gelir Durumu</b>	geliri giderini karşılıyor	410	93,6
	geliri giderini karşılamıyor	28	6,4
<b>Evde Yaşayan Kişi Sayısı</b>	< 5	352	80,4
	≥ 5	86	19,6
<b>Okula Giden Kardeş Varlığı</b>	var	177	40,4
	yok	261	59,6
<b>Ev Halkında Uzun Süreli Öksürük Öyküsü</b>	var	42	9,6
	yok	396	90,4
	astım	12	28,6
	bronşit	2	4,74
	faranjit	1	2,38
	kistik fibrozis	1	2,38
	pnömoni	10	23,8
	üsye	4	9,5
<b>Evde Sigara Maruziyrti</b>	var	286	65,3
	yok	152	34,7
<b>Kronik ya da Takipli Hastalık Varlığı</b>	var	223	50,9
	yok	215	49,1

#### **4.2. Çocukların Aşılama Durumları**

Katılımcıların %99.8'i (n=437) T.C. Sağlık Bakanlığı Aşı Takvimine uygun olarak aşı olurken, 1 katılımcının çocukluk çağı aşılarının eksik olduğu belirlenmiştir. Aşı takvimi dışında özel aşılar sorgulandığında %97.3'ü (n=426) özel aşı olmazken, %2.7'sinin (n=12) özel aşılarından yaptırdığı belirlenmiştir (Tablo 4.3)

**Tablo 4.3.** Çocukların Aşılama Durumları

		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Bakanlık aşı programı</b>	Evet	437	99,8
	Hayır	1	0,2
<b>Özel aşı</b>	HPV	1	2,7
	Konjuge Meningokok ACWY	3	
	Polisakkarit Pnömonokok	4	
	Polisakkarit Pnömonokok, Konjuge Meningokok B	1	
	Polisakkarit Pnömonokok, Konjuge Meningokok ACWY	2	
	Konjuge Meningokok ACWY/B, Polisakkarit Pnömonokok	1	
	Yok	426	

#### 4.3. Serolojik Çalışma

Katılımcıların %61.9'u (n=271) seropozitif iken, %38.1'sinin (n=167) seronegatifdir (Tablo 4.4). Seropozitif katılımcıların yaş ortalaması  $13.69 \pm 2.42$  yıl iken seronegatif katılımcıların yaş ortalaması  $13.93 \pm 2.52$  yıl bulunmuştur.

**Tablo 4.4.** Katılımcıların serolojik özellikleri

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>seropozitif</b>	271	61,9
<b>seronegatif</b>	167	38,1
<b>toplam</b>	438	100



Anti-PT IgG değeri %38.1’inde 5 IU/ml’nin altında, %58.2’sinde (n=255) 5-40 IU/ml arasında, %2.8’inde (n=12) 40-100 IU/ml arasında ve %0.9’unda (n=4) 100 IU/ml üzerinde saptanmıştır (Tablo 4.5). Yaşlara göre Anti PT Ig G gruplarının dağılımları Tablo 4.6’daki gibi dağılım göstermektedir.

**Tablo 4.5.** Anti-PT IgG sonuçlarının referans aralıklarına göre dağılımı.

Anti PT IG G	n	%
<5 IU/ml	167	38,1
5- <40 IU/ml	255	58,2
40-100 IU/ml	12	2,8
>100 IU/ml	4	0,9

**Tablo 4.6.** Anti-PT IgG sonuçlarının yaşlara göre dağılımı

	<5 IU/ml n (%)	5-<40 IU/ml n (%)	40-100 IU/ml n (%)	>100 IU/ml n (%)
<b>10</b>	21 (%36,8)	36 (%63,2)	0 (%0)	0 (%0)
<b>11</b>	12 (%31,5)	26 (%68,5)	0 (%0)	0 (%0)
<b>12</b>	23 (%43,4)	27 (%51)	1 (%1,8)	2 (%3,8)
<b>13</b>	20 (%37)	33 (%61,1)	1 (%1,9)	0 (%0)
<b>14</b>	21 (%32,3)	42 (%64,6)	2 (%3,1)	0 (%0)
<b>15</b>	14 (%34,1)	23 (%56,1)	3 (%7,4)	1 (%2,4)
<b>16</b>	21 (%39,6)	30 (%56,6)	2 (%3,8)	0 (%0)
<b>17</b>	22 (%45,8)	22 (%45,8)	3 (%6,3)	1 (%2,1)
<b>18</b>	13 (%44,8)	16 (%55,2)	0 (%0)	0 (%0)
<b>total</b>	167 (%38,1)	255 (%58,2)	12 (%2,8)	4 (%0,9)

Yaşlara göre seropozitiviteye bakıldığında %68.5 ile en yüksek seropozitiflik 11 yaşında bulunmuştur. En düşük seropozitiflik ise %54.2 ile 17 yaşında izlenmiştir. Yaşlara göre seropozitivitede anlamlı fark saptanmadı (p=0.819) (Tablo 4.7). Şekil 4.1’de yaşlara göre seronegatiflik dağılımı gösterilmektedir.

**Tablo 4.7.** Yaşlara göre Anti-PT IgG seropozitivite oranı

yaş	seropozitif n	%	seronegatif n	%
10	36	63,2	21	36,8
11	26	68,5	12	31,5
12	30	56,6	23	43,4
13	34	63	20	37
14	44	67,7	21	32,3
15	27	65,9	14	34,1
16	32	60,4	21	39,6
17	26	54,2	22	45,8
18	16	55,2	13	44,8
<b>p</b>	<b>0.819</b>			



**Şekil 4.1.** Yaşlara göre Anti-PT IgG seronegatiflik dağılımı

Cinsiyete göre seropozitiviteye bakıldığında erkeklerin %61'i (n=122) seropozitif, kızların ise %62.6'sı (n=149) seropozitif olarak saptandı. Her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p= 0.730).

Evde yaşıyan kişi ortalaması seropozitiflerde  $3.92\pm 0.80$  kişi, seronegatiflerde  $3.98\pm 0.81$  kişi olarak saptanmıştır. Evde yaşıyan kişi sayısına göre seropozitivite değerlendirildiğinde evde yaşıyan kişi sayısı 5'in altında olanların %62.5'i (n=220), 5 ve üzerinde olanların %59.3' (n=51) seropozitif saptandı, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p= 0.584).

Okula giden kardeş varlığına göre seropozitivite değerlendirildiğinde okula giden kardeşi olanların %59.9'u (n=106), okula giden kardeli olmayanların %63.2'si (n=165) seropozitif saptandı, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p= 0.481).

Evde uzun süreli öksürük öyküsü olan bir birey varlığına göre seropozitivite değerlendirildiğinde uzun süreli öksürük teması olanların %61.9'u (n=26), olmayanların %61.8'i (n=245) seropozitif saptandı, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p= 0.996).

Evde sigara maruziyetine göre seropozitiviteye bakıldığında maruz kalanların %61.2'si (n=175), maruz kalmayanların %63.1'i (n=96) seropozitif saptandı, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p= 0.686).

Kronik ya da takipli hastalık varlığına göre seropozitiviteye bakıldığında kronik ya da takipli hastalığı olanların %58.7'si (n=131), olmayanların %65.1'i (n=140) seropozitif saptandı, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p= 0.169) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Sosyodemografik özelliklere göre Anti-PT IgG seropozitivite oranları

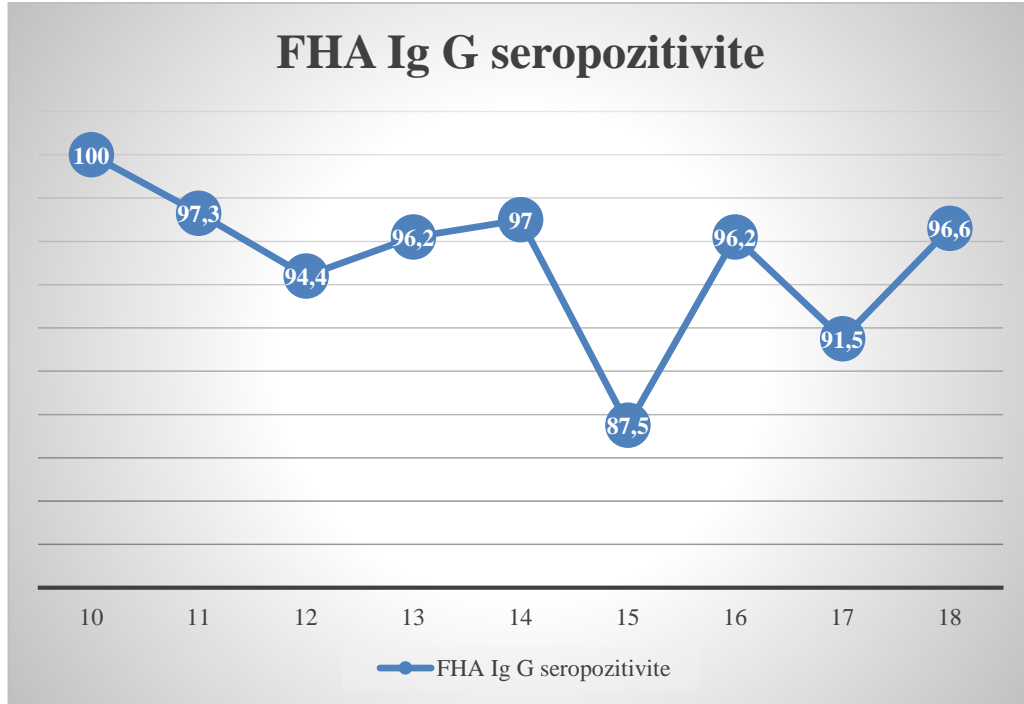
		seropozitif	
		n	%
<b>Cinsiyet</b>	erkek	122	61
	kız	149	62,6
	p	0.730	
<b>Evde yaşayan kişi sayısı</b>	< 5	220	62,5
	≥ 5	51	59,3
	p	0.584	
<b>Okula giden kardeş varlığı</b>	var	106	59,9
	yok	165	63,2
	p	0.481	
<b>Aile bireylerinde uzun süreli öksürük öyküsü varlığı</b>	var	26	61,9
	yok	245	61,8
	p	0.996	
<b>Sigara maruziyeti</b>	var	175	61,2
	yok	96	63,1
	p	0.686	
<b>Kronik ya da takipli hastalık varlığı</b>	var	131	58,7
	yok	140	65,1
	p	0.169	

Anti-PT Ig G değeri 100 IU/ml'nin üstünde olan 4 olgunun, 2'si 12 yaşında, 1'i 15 yaşında ve 1'i de 17 yaşında idi. Olguların hepsinde de takipli olduğu bir ek hastalık mevcuttu. Olguların 1'inde hanesinde 3 kişi, 3'ünde ise hanesinde 4 kişi yaşamaktaydı. Uzun süreli öksürük teması 1 olguda mevcuttu ve ailesindeki uzun süreli öksürük olan kişi bronşit tanısı almıştı (Tablo 4.10).

Katılımcıların %4,5'inde (n=20) Anti FHA IgG değeri 5 IU/ml'nin altında, %95.5'inde (n=418) 5 IU/ml ve üzerinde bulunmuştur. Anti FHA IgG'ye göre seropozitiviteye bakıldığında 10 yaşında %100 ile en yüksek, 15 yaşında %87.5 ile en düşük düzeyde gözlenmiştir (Tablo 4.9). Yaşlara göre Anti FHA IgG baz alındığındaki seropozitivite Şekil 4.2'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.9.** Anti-FHA IgG sonuçlarının yaşlara göre dağılımı

		<5	5-100	>100
		n (%)	n (%)	n (%)
yaş	10	0 (%0)	43 (%75,4)	14 (%24,6)
	11	1 (%2,7)	30 (%78,9)	7 (%18,4)
	12	3 (%5,6)	39 (%72,2)	12 (%22,2)
	13	2 (%3,8)	44 (%81,4)	8 (%14,8)
	14	2 (%3)	52 (78,8)	12 (%18,2)
	15	5 (%12,5)	29 (%72,5)	6 (%15)
	16	2 (%3,8)	44 (%83)	7 (%13,2)
	17	4 (%8,5)	35 (%74,5)	8 (%17)
	18	1 (%3,4)	26 (%89,7)	2 (%6,9)
<b>total</b>		20 (%4,5)	342 (%78,1)	76 (%17,4)



**Şekil 4.2.** Yaşlara göre Anti FHA IgG seropozitivite dağılımı

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, 10-18 yaş arasındaki popülasyonda (kronik hastalığı olsun veya olmasın) seroepidemiolojik araştırmaya dayalı olarak B. pertussis antikorlarının yaşlara göre düzeyleri ELISA testi ile belirlendi.

Çalışmamızda 10-18 yaş grubunda seropozitiflik %61.9 olarak saptanmıştır. Özbek ve ark (130) yaşları 2-80 yaş arası değişen 1250 katılımcıyla yaptıkları çalışmada seropozitifliği %58.1 olarak saptamışlardır. Samsun'da yaşları 1.5-18 arası değişen 385 sağlıklı çocukla yapılan bir çalışmada seropozitiflik %48.3 bulunmuştur (131). Tayland'da 220 ergenle yapılan bir çalışmada seropozitiflik %56.8 olarak gösterilmiştir (132). Kore'de yaşları 11 ve üzeri 1192 ergen ve erişkin katılımcıyla yapılan bir boğmaca seroprevalans çalışmasında seropozitiflik %41.4 olarak saptanmıştır, 11-20 yaş grubunda seropozitiflik %38.9 olarak gözlenmiştir (133). Estonya'da 1053 çocuk ve ergenin katılımıyla yapılan bir seroprevalans çalışmasında seropozitivite %51.3 olarak saptanmış olup, seropozitifliğin ergen yaş grubunda en yüksek 10 yaşında olduğu, sonrasında azalarak 12 yaşta en düşük düzeye indiği, sonrasında tekrar arttığı gözlenmiştir (134). Belçika'da 1052 kronik hastalığı olan yetişkin ile yapılan bir çalışmada seropozitivite %46 olarak saptanmıştır (135). Özer ve Oğuz'un (136) 169 kişinin katılımıyla çocuk hastanesinde yaptığı çalışmada seropozitivite %60.4 olarak saptanmıştır. Esen ve ark (137) toplum temelli bir seroprevalans çalışmasında 0-60 yaş arası 2.085 gönüllüde %60,8 seropozitiflik bildirmiştir.

Çalışmamızdaki seropozitivite oranının yüksekliği ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla benzer şekilde uyumlu bulunmuştur. Ergenlerdeki seropozitiflik oranının yüksekliğini bu yaş gruplarında enfeksiyon sonrası gelişen doğal bağışıklığa bağlı olarak değerlendirmekteyiz. 2000-2001 yılları arasında Antalya, Diyarbakır ve Samsun'da yapılan seroprevalans çalışmasında 10-14 yaş grubunda seropozitiflik illere göre sırasıyla %71.9, %86.1 ve %91.2'dir, 15-19 yaş grubunda sırasıyla %50, %96.9 ve %83.3 olarak saptanmıştır (138). 2001 yılında 12-17 yaş arası 359 kız ile yapılan çalışmada seropozitiflik %95.3 saptanmıştır (139). 2001 yılında 6-14 yaş arası 317 katılımcıyla yapılan çalışmada seropozitiflik %70.3 saptanmıştır (140). 2006

yılında 2-24 yaş arası 550 kişiyle yapılan çalışmada 13-18 yaş grubunda seropozitiflik %91.7 saptanmıştır (141). 2008 yılında 6 ay-85 yaş arası 399 katılımcıyla yapılan çalışmada seropozitiflik %91.5 olup, en yüksek seropozitiviteyi 10-14 yaş arasında saptanmıştır (47). Özkal ve ark. (131) 2008-2009 yılları arasında 1.5-18 yaş arası 385 sağlıklı çocukla yapılan bir çalışmada seropozitiflik %48.3 saptanmıştır, seropozitiflik en yüksek 16-18 yaş grubunda %64.2 ile olup enfeksiyonla kazanılmış bağışıklık şeklinde yorumlanmıştır. Özbek ve ark. (130) 2013 yılındaki çalışmasında 10-19 yaş grubunda seropozitiflik %51.6 saptanmıştır. Adölesanlarda saptanan yüksek antikor pozitifliğinin aşı kaynaklı olmadığını, enfeksiyonla kazanıldığını belirtmişlerdir.

Çalışmamızda en yüksek seropozitiflik %68.5 ile 11 yaşında, en düşük seropozitiflik ise %54.2 ile 17 yaşında gözlenmiştir. Seropozitiflik 11 yaştan sonra azalır %67.7 ile 14 yaşında tekrar artmakta ve sonrasında azalarak %54.2 ile 17 yaşta en düşük seviyeye inmektedir. Seçkin ve ark (142) yaşları 10-39 arası 296 sağlıklı katılımcıyla yaptıkları çalışmada 10-15 yaş grubu için seropozitiflik oranı %12.6, toplam popülasyonda seropozitiflik oranını %10,8 olarak bulmuşlardır. En yüksek PT IgG titre değerlerini 11, 12 ve 14. yaşlarda saptamışlardır. Türkoğlu ve ark (47) yaşları 6 ay ila 85 yaş arası değişen 399 katılımcıyla yaptıkları çalışmada en yüksek seropozitiviteyi 10-14 yaş arasında saptamışlardır. Madagaskar'da yapılan bir çalışmada 6 ay 15 yaş arası çocuklarda seropozitivite en yüksek 10-11 yaşlarda saptanmıştır (143). Meksika'da 1-95 yaş arası 3344 kişi ile yapılan bir seroprevalans çalışmasında seropozitivite %47.4 olarak bulunmuş olup, ergenlerde seropozitivitenin 11, 14 ve 16 yaşlarda daha yüksek seviyelerde olduğu, 12 yaşta en düşük, 16 yaşta en yüksek düzeye ulaştığı gözlenmiştir (144). Örneklerde görüldüğü gibi çalışmamızdakine benzer şekilde 11, 14 yaşlarında seropozitivitenin arttığı, sonrasında ise azaldığı gözlenmiştir.

Çalışmamızda katılımcılara son boğmaca aşısı ilköğretim 1. sınıfta (7 yaş) yapılmış olup seropozitifliğin 14 yaştan sonra azalarak 17-18 yaşlarında en düşük düzeylere inmesini son boğmaca aşısından 7 yıl sonra aşının koruyuculuğunun azalmasına bağlı olarak yorumlamaktayız. İsveç'te yapılan bir çalışmada 3., 5. ve 12. aylarında toplamda 3 doz boğmaca aşısı uygulanan çocuklar uzun vadede izlenmiş olup boğmaca insidansının son aşı dozundan sonra 5 yıl boyunca düşük seyrettiği, 5-7

yıl arasında ise insidansın arttığını, aşı etkinliğinin azaldığını belirtmişlerdir (145). İtalya'da Salmaso ve ark'nın (146) yaptığı prospektif çalışmada aselüler aşılardan sonra korumanın 6 yıl sürdüğü gösterilmiştir. Lugauer ve ark'nın (147) Almanya'da yaptığı çalışmada 4 doz boğmaca aşısı yapılmış çocuklarda koruyuculuğun 6 yıl sürdüğü gözlenmiştir.

Özkan ve ark (140) yaşları 6-14 arası değişen 317 katılımcıyla yaptıkları çalışmada erkeklerin %71.9'u kızların %68.5'i seropozitif saptanmış olup aralarında anlamlı fark bulmamışlardır. Bednarek ve ark'nın (148) Polonya'da 352 katılımcıyla yaptığı çalışmada erkeklerin %55.31'i, kızların %44.69'u seropozitif izlenmiş olup istatistiksel anlamlı fark saptamamışlardır. Çalışmamızda erkeklerin %61'i (n=122), kızların %62.6'sı (n=149) seropozitif saptandı, cinsiyetler arasında seropozitiflik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.730). Cinsiyetin seropozitivite üzerine etkisi gözlenmemiştir.

Sri Lanka'da 4-24 yaş arası asemptomatik 385 kişi ile yapılan bir çalışmada sigara maruziyeti ile antikor titreleri arasında anlamlı ilişki olmadığı gösterilmiştir (149). Macaristan'da yapılan bir çalışmada da boğmaca seropozitivitesi üzerine sigara kullanan ve kullanmayanlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (150). Çalışmamızda evde sigara maruziyeti olanlarda seropozitivite % 42.3 (n=121) olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.074). Sigara maruziyetinin seropozitivite üzerine etkisi gözlenmemiştir.

Özbek ve ark (130) 1250 katılımcıyla yaptıkları seroprevalans çalışmasında oda başına düşen kişi sayısını 1 ve 1 den fazla olmasına göre değerlendirdiklerinde anlamlı fark bulmamışlardır. Ronn ve ark'nın (151) Danimarka'da yaşları 18-72 arası değişen 3440 katılımcıyla yaptıkları seroepidemiolojik bir çalışmada evde yaşayan kişi sayısı değerlendirildiğinde seropozitifler arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Çalışmamızda evde yaşayan kişi sayısı arttıkça seropozitivitenin artacağı hipotezi değerlendirilmiş olup, evde yaşayan kişi sayısının seropozitivite üzerine etkisi gözlenmemiştir. Evde yaşayan kişi sayısına bakıldığında evde yaşayan kişi sayısı 5'in altında olanlarda seropozitivite % 62.5 (n=220) olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.584).



Çin’de yapılan bir çalışmada okullardaki kalabalık popülasyon nedenli öğrencilerde yüksek oranda kişiden kişiye bulaşma olması ve bu nedenle enfeksiyon insidansının yüksek olduğu belirtilmiştir (152). Lüksemburg’da yapılan bir seroepidemiolojik çalışmada ilkokul çocuklarındaki titrelerin ortaokul çocuklarından daha düşük olduğu gözlenmiş olup, bu farkın devam eden bulaş sonucu olduğu belirtilmiştir (153). Çalışmamızda okula giden çocuklarda boğmaca maruziyetinin ve ev halkına taşıyıcılığın arttığı hipotezi değerlendirilmiş olup okula giden kardeşi olanlarda seropozitivitenin artacağı düşünüldü ancak çalışmamızda seropozitivite üzerine etkisi gözlenmedi. Okula giden kardeşi olanlarda seropozitivite % 59.9 (n=106) olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.481).

Torzsa ve ark’nın (150) 1999 yetişkin ile yaptığı bir seroprevalans çalışmasında seropozitivite uzun süreli öksürüğü olanların %6.9’unda, uzun süreli öksürüğü olan bir kişiyle yakın temas edenlerin %11.1’inde saptanmıştır. Tunus’da 3-18 yaşları arasında 304 katılımcının dahil olduğu bir çalışmada uzun süreli öksürük öyküsü ile seropozitiflik arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (154). Meksika’da pediatrik sağlık çalışanları arasında yapılan bir seroprevalans çalışmasında 2 haftadan uzun süren öksürüğü olanlarda seropozitiflik %23.5 saptanmış olup uzun süreli öksürük ile seropozitivite arasında ilişki saptanmamıştır (155). Uzun süreli öksürük öyküsü ya da teması olanlarda boğmaca seropozitivitesinin daha yüksek saptanacağı yönündeki hipotezimiz değerlendirilmiş olup çalışmamızda seropozitivite üzerine etkisi gözlenmemiştir. Evde uzun süreli öksürük (> 2 hafta) öyküsü olanlarda seropozitivite % 33.3 (n=14) olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.606).

Dinleyici ve ark’nın (156) 366 katılımcıyla kronik nörolojik hastalığı olan çocukların bağışıklama durumunu değerlendirdiği çalışmada seropozitiflik %45.9 saptanıp bu çocukların boğmaca enfeksiyonu açısından sağlıklı çocuklara benzer risklere sahip olduğunu belirtmişlerdir. Tanrıöver ve ark’nın (157) erişkin hastalarda yaptığı seroprevalans çalışmasında kronik bir hastalığı olanlarda boğmaca için daha düşük düzeyde koruyucu antikor oranı saptanmış, bu da antijenlere hücre aracılı yanıtta azalma ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda kronik hastalığı olanlarda boğmaca seropozitivitesinin daha düşük saptanacağı yönündeki hipotezimiz

değerlendirilmiş olup çalışmamızda seropozitivite üzerine etkisi gözlenmemiştir. Kronik/takipli hastalığı olanlarda seropozitivite % 41.3 (n=93) olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.363). Bu konuda yeterli literatür bilgisi olmayıp ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Akut enfeksiyon-yakın zamanda boğmaca maruziyeti, anti-PT IgG seviyelerine göre tüm katılımcıların %0,9'unda (n=4) belirlendi. Özbek ve ark (130) ergen ve erişkin yaştaki toplam 1250 katılımcıdan %1.8'inde olası akut/son zamanlarda geçirilmiş enfeksiyon saptamışlardır. Sonuçlarımız Özbek ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumludur, ancak Duranoğlu ve ark (158) 9-17 yaş arası toplam 997 sağlıklı öğrencide akut enfeksiyon %13.4 saptanmıştır. Özkal ve ark (131) çalışmasında dört doz boğmaca aşısı olan 385 çocuktan alınan serum örneklerinde akut enfeksiyon çocukların %9.1'inde belirlenmiş olup, %14.7 ile en sık olarak 16-18 yaş grubunda saptanmıştır. Türkoğlu ve ark (47) İzmir'de yaşları 6 ay ila 85 yaş arası değişen sağlıklı 399 kişinin dahil olduğu çalışmada yakın zamanda geçirilmiş boğmaca enfeksiyonu oranı %23.3 bulunmuş olup en yüksek 15-19 yaş grubunda görülmüştür. Hollanda'da 2012 salgımında boğmaca vakalarının sayısında iki kat artış görülmüş olup Kasım 2010 ile Ekim 2011 arasında vaka oranı %0,12 iken Kasım 2011 ile Ekim 2012 arasında %0.23 olarak gözlenmiştir, salgın sonrasında ise vaka oranı %0.08 olarak saptanmıştır (159). Akut enfeksiyon açısından sonuçlarımız ülkemizde yapılan diğer çalışmalara kıyasla daha düşük oranda bulunmuştur (7, 69, 138, 141, 160). Bunun nedeninin çalışmanın COVID 19 pandemisi döneminde yapılması, bu sürede maske kullanımının artması, sosyal mesafe kurallarına dikkat edilmesi, insanların kalabalık, kapalı ortamlardan uzak durması ve okuların kapalı olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda katılımcıların %95.5'inin Anti FHA Ig G değeri 5 IU/ml ve üzerindedir. Anti FHA Ig G değerlendirildiğinde Anti PT Ig G'ye göre daha yüksek seropozitiflik saptanmıştır. Bunun olası nedeninin diğer solunum yolu patojenlerine bağlı çapraz reaksiyonla Anti FHA Ig G üretimi olduğu düşünülmektedir. Belçika'da yapılan bir seroprevalans çalışmasında Anti FHA Ig G katılımcıların %99.1'inde pozitif saptanmıştır (161). Cherry ve ark (162) 1793 ergen ve yetişkin ile yaptıkları Bordetella pertussis antijenlerine karşı antikor prevalansı çalışmasında FHA'ya karşı

antikor titreleri PT'ye göre yüksek bulunmuştur. İspanya'da yapılan bir seroepidemiolojik çalışmada Anti FHA IgG pozitifliği Anti PT IgG'ye göre yüksek bulunmuştur (163).

Çalışmamızdaki katılımcıların hiçbiri ergen-erişkin tip boğmaca aşısı (Tdap) olmamıştır. Çatakli ve ark'nın (164) ulusal bağışıklama programında yer almayan aşılarla ilgili yaptığı çalışmada hastalarına Tdap aşısını öneren hekimlerin oranı %24,1, çocuğuna Tdap aşısı yaptıranların oranı ise %12.9 olarak gözlenmiştir. Bu konuda hekimlerin ve ailelerin daha fazla bilgilendirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1) Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Nisan 2021-Haziran 2021 tarihleri arasında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran 10-18 yaş arası 438 çocuk dâhil edildi.

2) Katılımcıların %61.9'u seropozitif saptandı. Seropozitiflik oranının yüksekliğini bu yaş gruplarında enfeksiyon sonrası gelişen doğal bağışıklığa bağlı olarak değerlendirmekteyiz

3) Çalışmamızda cinsiyet, evde yaşayan kişi sayısı, okula giden kardeş varlığı, evde uzun süreli (> 2 hafta) öksürük öyküsü olan birey olması, sigara maruziyeti ve kronik ya da takipli hastalık varlığı ele alınmış olup, seropozitivite üzerine etkisi saptanmamıştır.

3) En yüksek seropozitivite %68.5 ile 11 yaşında saptandı. Seropozitivitenin azalıp artarak 14 yaşında %67.7'ye ulaştığı ve bu yaştan sonra her yaşta azalarak 17-18 yaşlarında sırasıyla %54.2 ve %55.2'ye düştüğü saptandı. Bu durum son boğmaca aşılmasının ilköğretim 1. sınıfta (7 yaş) yapılmasına bağlı olarak koruyuculuğunun son aşı dozundan 7 yıl sonrasında azalmasına bağlandı.

4) Ülkemizdeki boğmaca aşılama uygulamalarında düzenlemeye ihtiyaç vardır. Güncel aşı takvimine göre son boğmaca aşısı 48. ayda yapılmaktadır, ergen ve erişkinler aşılama tamamlanmamış küçük çocuklarda mortalite ve morbidite nedeni olan boğmaca enfeksiyonu için kaynak oluşturduğundan, çalışmamızdaki bulgular ışığında son aşılamadan 7 yıl sonra koruyuculuğun azaldığı gözlenmekte olup, 11 yaşından sonra pekiştirme dozu önerilmektedir.

5) Aşılama tamamlanmamış çocuklarda mortalite ve morbidite etkeni olan boğmacaya karşı korunmak için öncelikle gebelerin aşılama ve bu küçük çocukların aile üyeleri, bakıcıları ve yakın temaslılarının aşılama yoluyla korunma sağlanması önerilir.

## KAYNAKLAR

1. Cherry JD, Grimprel E, Guiso N, Heininger U, Mertsola J. Defining Pertussis Epidemiology: Clinical, Microbiologic and Serologic Perspectives. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2005;24(5):S25-S34.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis--United States, 1997-2000. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2002;51(4):73-6.
3. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi: Nobel Tıp*; 2002.
4. Waters V. *Bordetella pertussis*. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2010:2955-64.
5. Kurugöl Z. Türkiye'de Boğmaca Epidemiyolojisi: Pekiştirme Aşısı Dozları Gerekli mi? *Journal of Pediatric Infection/Cocuk Enfeksiyon Dergisi*. 2009;3(1).
6. Mattoo S, Cherry JD. Molecular Pathogenesis, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Respiratory Infections due to *Bordetella pertussis* and Other *Bordetella* subspecies. *Clinical Microbiology Reviews*. 2005;18(2):326-82.
7. Gürsel D, Aslan A, Sönmez C, Koturoğlu G, Çöplü N, Kurugöl NZ, et al. Uzamış Öksürüğü Olan Çocuklarda Kültür, Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu ve Seroloji ile *Bordetella pertussis* Enfeksiyonunun Araştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 2012;46(2):211-24.
8. Öksüz L, Gürler N, Ağaçfıdan A. Bir Üniversite Hastanesinde Yetişkinlerde *Bordetella pertussis* Seropozitifliğinin Araştırılması. *Mikrobiyol Bul*. 2017;51(1):62-72.
9. Forsyth KD, von Konig C-HW, Tan T, Caro J, Plotkin S. Prevention of pertussis: recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative roundtable meeting. *Vaccine*. 2007;25(14):2634-42.
10. Ulusal Aşısı Çalışmayı Raporu. Ankara: 27-29 Mart 2014.
11. Basara B, Güler C, Eryılmaz Z. TC Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2018. Bölüm; 2019.

12. Cherry JD, Seaton BL. Patterns of *Bordetella parapertussis* respiratory illnesses: 2008–2010. *Clinical infectious diseases*. 2012;54(4):534-7.
13. Mastrantonio P, Stefanelli P, Giuliano M, Herrera Rojas Y, Ciofi degli Atti M, Anemona A, et al. *Bordetella parapertussis* infection in children: epidemiology, clinical symptoms, and molecular characteristics of isolates. *J Clin Microbiol*. 1998;36(4):999-1002.
14. Cotter P, Miller J. *Bordetella*, p 619–674. *Principles of bacterial pathogenesis* Academic Press, San Diego, CA. 2001.
15. Wernli D, Emonet S, Schrenzel J, Harbarth S. Evaluation of eight cases of confirmed *Bordetella bronchiseptica* infection and colonization over a 15-year period. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(2):201-3.
16. Mooi FR, Bruisten S, Linde I, Reubsaet F, Heuvelman K, van der Lee S, et al. Characterization of *Bordetella holmesii* isolates from patients with pertussis-like illness in The Netherlands. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012;64(2):289-91.
17. Rodgers L, Martin SW, Cohn A, Budd J, Marcon M, Terranella A, et al. Epidemiologic and laboratory features of a large outbreak of pertussis-like illnesses associated with cocirculating *Bordetella holmesii* and *Bordetella pertussis*--Ohio, 2010-2011. *Clin Infect Dis*. 2013;56(3):322-31.
18. Machado MB, Passos SD. Severe pertussis in childhood: update and controversy-systematic review. *Revista Paulista de Pediatria*. 2019;37(3):351-62.
19. Otar G, Kılıç A, Yıldız İs, Varkal MA, Devocioğlu E. Boğmaca enfeksiyonunun epidemiyolojisi. *Çocuk Dergisi*. 2014;14(2):43-51.
20. Cherry JD, Heininger U. Pertussis and other *Bordetella* infections. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases: Elsevier; 2009. p. 1683-706.
21. Hitz DA, Tewald F, Eggers M. Seasonal *Bordetella pertussis* pattern in the period from 2008 to 2018 in Germany. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):474.
22. 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;53(Pt 8):749-54.

23. Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt H-J. Pertussis: microbiology, disease, treatment, and prevention. *Clinical microbiology reviews*. 2016;29(3):449-86.
24. Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases E-Book: 2-Volume Set*: Elsevier Health Sciences; 2013.
25. Miller E, Fleming D, Ashworth L, Mabbett D, Vurdien J, Elliott T. Serological evidence of pertussis in patients presenting with cough in general practice in Birmingham. *Communicable Disease and Public Health*. 2000;3(2):132-4.
26. World Health Organization vaccine-preventable diseases: monitoring system: 2009 global summary. World Health Organization; 2009.
27. Cherry JD. The 112-year odyssey of pertussis and pertussis vaccines—mistakes made and implications for the future. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2019;8(4):334-41.
28. Gambhir M, Clark TA, Cauchemez S, Tartof SY, Swerdlow DL, Ferguson NM. A change in vaccine efficacy and duration of protection explains recent rises in pertussis incidence in the United States. *PLoS Comput Biol*. 2015;11(4):e1004138.
29. Misegades LK, Winter K, Harriman K, Talarico J, Messonnier NE, Clark TA, et al. Association of childhood pertussis with receipt of 5 doses of pertussis vaccine by time since last vaccine dose, California, 2010. *Jama*. 2012;308(20):2126-32.
30. Mooi FR, Van Der Maas NA, De Melker HE. Pertussis resurgence: waning immunity and pathogen adaptation—two sides of the same coin. *Epidemiology & Infection*. 2014;142(4):685-94.
31. Queenan AM, Cassidy PK, Evangelista A. Pertactin-negative variants of *Bordetella pertussis* in the United States. *N Engl J Med*. 2013;368(6):583-4.
32. Clark TA. Changing pertussis epidemiology: everything old is new again. *J Infect Dis*. 2014;209(7):978-81.
33. Long SS, Edwards KM. *Bordetella pertussis* (pertussis) and other species. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease*: Elsevier; 2008. p. 858-66.

34. Centers for Disease Control Prevention Summary of notifiable diseases-- United States, 2010. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2012;59(53):1-111.
35. Lutsar I, Anca I, Bakir M, Usonis V, Prymula R, Salman N, et al. Epidemiological characteristics of pertussis in Estonia, Lithuania, Romania, the Czech Republic, Poland and Turkey—1945 to 2005. *European journal of pediatrics*. 2009;168(4):407-15.
36. European Centre for Disease Prevention and Control Pertussis In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm; September 2020.
37. Immunization NCf, Respiratory Diseases CfDC, Prevention. 2018 Final Pertussis Surveillance Report. National Center for Immunization and Respiratory Diseases Atlanta, GA; 2019.
38. Heininger U. Update on pertussis in children. Expert review of anti-infective therapy. 2010;8(2):163-73.
39. Kowalzik F, Barbosa AP, Fernandes VR, Carvalho PR, Avila-Aguero ML, Goh DY, et al. Prospective multinational study of pertussis infection in hospitalized infants and their household contacts. *The Pediatric infectious disease journal*. 2007;26(3):238-42.
40. Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, Floret DD, Gaudelus J, Gerber M, et al. Transmission of Bordetella pertussis to young infants. *The Pediatric infectious disease journal*. 2007;26(4):293-9.
41. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, Miller CA, Cianfrini C, Jennings CE, et al. Infant pertussis: who was the source? *The Pediatric infectious disease journal*. 2004;23(11):985-9.
42. Nieves DJ, Singh J, Ashouri N, McGuire T, Adler-Shohet FC, Arrieta AC. Clinical and laboratory features of pertussis in infants at the onset of a California epidemic. *The Journal of pediatrics*. 2011;159(6):1044-6.
43. Skoff TH, Kenyon C, Cocoros N, Liko J, Miller L, Kudish K, et al. Sources of infant pertussis infection in the United States. *Pediatrics*. 2015;136(4):635-41.



44. Dilli D, Bostanci I, Dallar Y, Buzgan T, Irmak H, Torunoğlu M. Recent findings on pertussis epidemiology in Turkey. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2008;27(5):335-41.
45. Özmert EN. Dünya'da ve Türkiye'de aşılama takvimindeki gelişmeler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008;51(3):168-75.
46. TC Sağlık Bakanlığı Sağlık istatistikleri yılığı. Ankara, Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü. 2010.
47. Türkoglu E, Sönmez C, Kurugöl Z, Çöplü N, Koturoğlu G. Pertussis serosurveillance study in Izmir, Turkey. *J Trop Pediatr*. 2015;61(1):32-6.
48. Aslan A, Kurugöl Z, Aydemir S, Gürsel D, Koturoğlu G. High frequency of pertussis in older children and adolescents with prolonged cough in Turkey. *The Turkish journal of pediatrics*. 2016;58(1):41.
49. Dinleyici EC, Borrow R, Safadi MAP, van Damme P, Munoz FM. Vaccines and routine immunization strategies during the COVID-19 pandemic. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2021;17(2):400-7.
50. Kim DH, Nguyen TM, Kim JH. Infectious Respiratory Diseases Decreased during the COVID-19 Pandemic in South Korea. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(11).
51. Sun X, Xu Y, Zhu Y, Tang F. Impact of non-pharmaceutical interventions on the incidences of vaccine-preventable diseases during the COVID-19 pandemic in the eastern of China. *Hum Vaccin Immunother*. 2021:1-7.
52. Adegbija O, Walker J, Smoll N, Khan A, Graham J, Khandaker G. Notifiable diseases after implementation of COVID-19 public health prevention measures in Central Queensland, Australia. *Commun Dis Intell (2018)*. 2021;45.
53. Edwards JA, Groathouse NA, Boitano S. *Bordetella bronchiseptica* adherence to cilia is mediated by multiple adhesin factors and blocked by surfactant protein A. *Infection and immunity*. 2005;73(6):3618-26.

54. Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, Gal AA, Langston C, Tatti KM, et al. Pathology and pathogenesis of fatal *Bordetella pertussis* infection in infants. *Clinical infectious diseases*. 2008;47(3):328-38.
55. Melvin JA, Scheller EV, Miller JF, Cotter PA. *Bordetella pertussis* pathogenesis: current and future challenges. *Nature Reviews Microbiology*. 2014;12(4):274-88.
56. Hewlett EL, Burns DL, Cotter PA, Harvill ET, Merkel TJ, Quinn CP, et al. Pertussis pathogenesis—what we know and what we don't know. *The Journal of infectious diseases*. 2014;209(7):982-5.
57. Donoso A, León J, Ramírez M, Rojas G, Oberpaur B. Pertussis and fatal pulmonary hypertension: a discouraged entity. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2005;37(2):145-8.
58. 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;112(6):1274-8.
59. Pittman M. Pertussis toxin: the cause of the harmful effects and prolonged immunity of whooping cough. A hypothesis. *Reviews of infectious diseases*. 1979;1(3):401-12.
60. Stein PE, Boodhoo A, Armstrong GD, Heerze LD, Cockle SA, Klein MH, et al. Structure of a pertussis toxin–sugar complex as a model for receptor binding. *Nature structural biology*. 1994;1(9):591-6.
61. Inatsuka CS, Julio SM, Cotter PA. *Bordetella* filamentous hemagglutinin plays a critical role in immunomodulation, suggesting a mechanism for host specificity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(51):18578-83.
62. McGuirk P, Mills KH. Direct anti-inflammatory effect of a bacterial virulence factor: IL-10-dependent suppression of IL-12 production by filamentous hemagglutinin from *Bordetella pertussis*. *European journal of immunology*. 2000;30(2):415-22.

63. Inatsuka CS, Xu Q, Vujkovic-Cvijin I, Wong S, Stibitz S, Miller JF, et al. Pertactin is required for *Bordetella* species to resist neutrophil-mediated clearance. *Infection and immunity*. 2010;78(7):2901-9.
64. Hijnen M, Mooi FR, van Gageldonk PG, Hoogerhout P, King AJ, Berbers GA. Epitope structure of the *Bordetella pertussis* protein P. 69 pertactin, a major vaccine component and protective antigen. *Infection and immunity*. 2004;72(7):3716-23.
65. Scheller EV, Melvin JA, Sheets AJ, Cotter PA. Cooperative roles for fimbria and filamentous hemagglutinin in *Bordetella* adherence and immune modulation. *MBio*. 2015;6(3).
66. Cerny O, Kamanova J, Masin J, Bibova I, Skopova K, Sebo P. *Bordetella pertussis* adenylate cyclase toxin blocks induction of bactericidal nitric oxide in macrophages through cAMP-dependent activation of the SHP-1 phosphatase. *The Journal of Immunology*. 2015;194(10):4901-13.
67. Paccani SR, Dal Molin F, Benagiano M, Ladant D, D'Elis MM, Montecucco C, et al. Suppression of T-lymphocyte activation and chemotaxis by the adenylate cyclase toxin of *Bordetella pertussis*. *Infection and immunity*. 2008;76(7):2822-32.
68. Magalhaes JG, Philpott DJ, Nahori MA, Jéhanno M, Fritz J, Bourhis Le L, et al. Murine Nod1 but not its human orthologue mediates innate immune detection of tracheal cytotoxin. *EMBO reports*. 2005;6(12):1201-7.
69. Yıldırım I, Ceyhan M, Kalayci O, Bulent Cengi' z A, Secmeer G, Gur Dz, et al. Frequency of pertussis in children with prolonged cough. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2008;40(4):314-9.
70. Munoz FM, editor *Pertussis in infants, children, and adolescents: diagnosis, treatment, and prevention*. *Seminars in pediatric infectious diseases*; 2006: Elsevier.
71. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases: 2-volume set*: Elsevier Health Sciences; 2014.
72. Nieves DJ, Heininger U. *Bordetella pertussis*. *Emerging Infections* 10. 2016:311-39.

73. Somer A. Boğmaca: Epidemiyoloji ve Klinik. ANKEM Derg. 2011;25:218-23.
74. Otar G, Kılıç A, Yıldız I, Varkal MA, Devecioğlu E. Boğmaca enfeksiyonunun tanı ve tedavisi. Çocuk Dergisi. 2014;14(3):100-7.
75. Kayıran SM, Gürakan B. Neonatal Boğmaca: Vaka Sunumu. Çocuk Dergisi. 2010;10(4):207-10.
76. Cherry JD. Adult pertussis in the pre-and post-vaccine eras: lifelong vaccine-induced immunity? Expert review of vaccines. 2014;13(9):1073-80.
77. Hewlett EL, Edwards KM. Pertussis—not just for kids. New England Journal of Medicine. 2005;352(12):1215-22.
78. Cornia PB, Hersh AL, Lipsky BA, Newman TB, Gonzales R. Does this coughing adolescent or adult patient have pertussis? JAMA. 2010;304(8):890-6.
79. Centers for Disease Control and Prevention Pertussis Complications [Available from: <https://www.cdc.gov/pertussis/about/complications.html>].
80. Murray EL, Nieves D, Bradley JS, Gargas J, Mason WH, Lehman D, et al. Characteristics of severe Bordetella pertussis infection among infants  $\leq$  90 days of age admitted to pediatric intensive care units—Southern California, September 2009–June 2011. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. 2013;2(1):1-6.
81. Crowcroft N, Booy R, Harrison T, Spicer L, Britto J, Mok Q, et al. Severe and unrecognised: pertussis in UK infants. Archives of disease in childhood. 2003;88(9):802-6.
82. van den Brink G, Wishaupt JO, Douma JC, Hartwig NG, Versteegh FG. Bordetella pertussis: an underreported pathogen in pediatric respiratory infections, a prospective cohort study. BMC infectious diseases. 2014;14(1):1-10.
83. Wood N, McIntyre P. Pertussis: Review of Epidemiology, Diagnosis, Management and Prevention. Paediatric Respiratory Reviews. 2008;9(3):201-12.
84. Centers for Disease Control and Prevention Pertussis (Whooping Cough) (Bordetella pertussis) 2020 Case Definition 2020 [Available from: <https://www.cdc.gov/nndss/conditions/pertussis/case-definition/2020/>].

85. World Health Organization Pertussis. In: Organization WH, editor. Vaccine Preventable Diseases Surveillance Standards 2018.
86. van der Zee A, Schellekens JF, Mooi FR. Laboratory Diagnosis of Pertussis. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(4):1005-26.
87. Katzko G, Hofmeister M, Church D. Extended incubation of culture plates improves recovery of *Bordetella* spp. *Journal of clinical microbiology.* 1996;34(6):1563-4.
88. Riffelmann M, Von König CW, Caro V, Guiso N, Group PPC. Nucleic acid amplification tests for diagnosis of *Bordetella* infections. *Journal of Clinical Microbiology.* 2005;43(10):4925-9.
89. Bamberger ES, Srugo I. What is new in pertussis? *European journal of pediatrics.* 2008;167(2):133-9.
90. de Melker HE, Versteegh FG, Conyn-Van Spaendonck MA, Elvers LH, Berbers GA, van Der Zee A, et al. Specificity and sensitivity of high levels of immunoglobulin G antibodies against pertussis toxin in a single serum sample for diagnosis of infection with *Bordetella pertussis*. *J Clin Microbiol.* 2000;38(2):800-6.
91. Grzeszczak MJ, Churchwell KB, Edwards KM, Pietsch J. Leukopheresis therapy for severe infantile pertussis with myocardial and pulmonary failure. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7(6):580-2.
92. Nieves D, Bradley JS, Gargas J, Mason WH, Lehman D, Lehman SM, et al. Exchange blood transfusion in the management of severe pertussis in young infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(6):698-9.
93. Cherry JD. *Treatment of pertussis—2017.* Oxford University Press US; 2018.
94. Tiwari T, Murphy TV, Moran J. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports.* 2005;54(14):1-16.

95. Ohtsuka M, Kikuchi K, Shimizu K, Takahashi N, Ono Y, Sasaki T, et al. Emergence of quinolone-resistant *Bordetella pertussis* in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(7):3147-9.
96. Guillot S, Descours G, Gillet Y, Etienne J, Floret D, Guiso N. Macrolide-resistant *Bordetella pertussis* infection in newborn girl, France. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(6):966-8.
97. Klein NP, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Baxter R. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. *New England Journal of Medicine.* 2012;367(11):1012-9.
98. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *The Pediatric infectious disease journal.* 2005;24(5):S58-S61.
99. Wearing HJ, Rohani P. Estimating the duration of pertussis immunity using epidemiological signatures. *PLoS Pathog.* 2009;5(10):e1000647.
100. 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;60(41):1424-6.
101. Guris D, Strebel PM, Jafari H, Wharton M, Hadler SC. Pertussis vaccination: use of acellular pertussis vaccines among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 1997.
102. Edwards K, Freeman DM. Adolescent and adult pertussis: disease burden and prevention. *Current opinion in pediatrics.* 2006;18(1):77-80.
103. Centers for Disease Control Prevention Pertussis--united states, january 1992-june 1995. *MMWR Morbidity and mortality weekly report.* 1995;44(28):525-9.
104. Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, Marcy SM, Manclark CR. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics.* 1981;68(5):650-60.

105. Griffin MR, Ray WA, Livengood JR, Schaffner W. Risk of sudden infant death syndrome after immunization with the diphtheria–tetanus–pertussis vaccine. *New England Journal of Medicine*. 1988;319(10):618-23.
106. Hoffman HJ, Hunter JC, Damus K, Pakter J, Peterson DR, van Belle G, et al. Diphtheria-tetanus-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;79(4):598-611.
107. Kulenkampff M, Schwartzman J, Wilson J. Neurological complications of pertussis inoculation. *Archives of disease in childhood*. 1974;49(1):46-9.
108. Sato Y, Kimura M, Fukumi H. Development of a pertussis component vaccine in Japan. *Lancet*. 1984;1(8369):122-6.
109. Kuno-Sakai H, Kimura M. Safety and efficacy of acellular pertussis vaccine in Japan, evaluated by 23 years of its use for routine immunization. *Pediatrics international*. 2004;46(6):650-5.
110. Robbins JB, Schneerson R, Kubler-Kielb J, Keith JM, Trollfors B, Vinogradov E, et al. Toward a new vaccine for pertussis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(9):3213-6.
111. Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reizenstein E, Storsaeter J. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(6):349-56.
112. Warfel JM, Merkel TJ. *Bordetella pertussis* infection induces a mucosal IL-17 response and long-lived Th17 and Th1 immune memory cells in nonhuman primates. *Mucosal Immunol*. 2013;6(4):787-96.
113. Kowalzik F, Barbosa AP, Fernandes VR, Carvalho PR, Avila-Aguero ML, Goh DY, et al. Prospective multinational study of pertussis infection in hospitalized infants and their household contacts. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(3):238-42.
114. 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;55(Rr-3):1-34.

115. Thierry-Carstensen B, Jordan K, Uhlving HH, Dalby T, Sørensen C, Jensen AM, et al. A randomised, double-blind, non-inferiority clinical trial on the safety and immunogenicity of a tetanus, diphtheria and monocomponent acellular pertussis (Tdap) vaccine in comparison to a tetanus and diphtheria (Td) vaccine when given as booster vaccinations to healthy adults. *Vaccine*. 2012;30(37):5464-71.

116. Boyce TG, Virk A. While waiting for better pertussis vaccines, let's use the ones we have. *J Infect Dis*. 2015;211(7):1196-7.

117. Klein NP, Bartlett J, Fireman B, Baxter R. Waning Tdap effectiveness in adolescents. *Pediatrics*. 2016;137(3).

118. Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Lewis E, Klein NP. Effectiveness of vaccination during pregnancy to prevent infant pertussis. *Pediatrics*. 2017;139(5).

119. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *Jama*. 2014;311(17):1760-9.

120. Sawyer M, Liang JL, Messonnier N, Clark TA. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2013;62(7):131.

121. Edwards KM, Berbers GA. Immune responses to pertussis vaccines and disease. *J Infect Dis*. 2014;209 Suppl 1:S10-5.

122. Havers FP, Moro PL, Hunter P, Hariri S, Bernstein H. Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2019. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(3):77.

123. Ogden SA, Ludlow JT, Alsayouri K. *Diphtheria Tetanus Pertussis (DTaP) Vaccine*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing



Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.

124. Guiso N, Berbers G, Fry NK, He Q, Riffelmann M, Wirsing von König CH, et al. What to do and what not to do in serological diagnosis of pertussis: recommendations from EU reference laboratories. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2011;30(3):307-12.
125. Wanlapakorn N, Ngaovithunvong V, Thongmee T, Vichaiwattana P, Vongpunsawad S, Poovorawan Y. Seroprevalence of Antibodies to Pertussis Toxin among Different Age Groups in Thailand after 37 Years of Universal Whole-Cell Pertussis Vaccination. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148338.
126. Kleine D, Billamay S, Chanthavilay P, Mongkhoune S, Keokhamphoui C, Souksakhone C, et al. Pertussis in Lao PDR: Seroprevalence and disease. *Int J Infect Dis*. 2020;95:282-7.
127. 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;38(1):28.
128. Choi WS, Kim SH, Park DW. Seroprevalence of Pertussis in Healthcare Workers without Adult Pertussis Vaccine Use at a University Hospital in Korea. *J Korean Med Sci*. 2018;33(50):e321.
129. Meng Q, Li L, Shi W, Wang Q, Ding M, Liu Y, et al. Seroprevalence of diphtheria and pertussis immunoglobulin G among children with pneumonia in Ji'nan, China. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):383.
130. Özbek Ö A, Öktem İ MA, Hekimoğlu CH, Sekreter Ö, Emek M, Atasoylu G, et al. [Seroprevalence of pertussis toxin antibody in Manisa province of Turkey, after six years implementation of acellular pertussis vaccine]. *Mikrobiyol Bul*. 2018;52(2):180-9.
131. Ozkal A, Sensoy G, Acuner C, Belet N, Güney AK. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* immunoglobulin G antibodies among children in Samsun, Turkey. *Turk J Pediatr*. 2012;54(1):15-9.

132. Hanvatananukul P, Prasaraakee C, Sarachai S, Aурpibul L, Sintupat K, Khampan R, et al. Seroprevalence of antibodies against diphtheria, tetanus, and pertussis among healthy Thai adolescents. *Int J Infect Dis.* 2020;96:422-30.
133. Lee SY, Han SB, Bae EY, Kim JH, Kang JH, Park YJ, et al. Pertussis seroprevalence in Korean adolescents and adults using anti-pertussis toxin immunoglobulin G. *J Korean Med Sci.* 2014;29(5):652-6.
134. Jõgi P, Oona M, Toompere K, Leedo S, Epstein J, Lutsar I. Seroprevalence of IgG antibodies to pertussis toxin in children and adolescents in Estonia. *Vaccine.* 2014;32(41):5311-5.
135. Boey L, Bosmans E, Ferreira LB, Heyvaert N, Nelen M, Smans L, et al. Seroprevalence of Antibodies against Diphtheria, Tetanus and Pertussis in Adult At-Risk Patients. *Vaccines (Basel).* 2021;9(1).
136. Özer S, Oğuz VA. Pediatric hospital healthcare workers and pertussis; a seroprevalence study. *Turk J Pediatr.* 2021;63(3):355-62.
137. 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. *Journal of Clinical Laboratory Analysis.* 2007;21(3):154-61.
138. Kurtoğlu D, Gözalan A, Cöplü N, Miyamura K, Ishida S, Morita M, et al. [Pertussis seroprevalence and vaccination status in three selected provinces of Turkey]. *Mikrobiyol Bul.* 2008;42(3):389-98.
139. Vatansever 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;135(35-36):531-6.
140. 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;35(5):387-9.
141. Cevik M, Beyazova U, Aral A, 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. *Clinical Microbiology and Infection.* 2008;14(4):388-90.

142. Seçkin H, Ormeci AR, Sandal G, Kaya S. [Seroepidemiology of pertussis in 10-15 years old healthy children in Isparta province, Turkey]. *Mikrobiyol Bul.* 2013;47(3):507-13.
143. Razafimahatratra SL, Wesolowski A, Rafetrarivony L, Heraud JM, Jones FK, Cauchemez S, et al. Seroprevalence of pertussis in Madagascar and implications for vaccination. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e283.
144. Conde-Glez C, Lazcano-Ponce E, Rojas R, DeAntonio R, Romano-Mazzotti L, Cervantes Y, et al. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* in the Mexican population: a cross-sectional study. *Epidemiol Infect.* 2014;142(4):706-13.
145. Gustafsson L, Hessel L, Storsaeter J, Olin P. Long-term follow-up of Swedish children vaccinated with acellular pertussis vaccines at 3, 5, and 12 months of age indicates the need for a booster dose at 5 to 7 years of age. *Pediatrics.* 2006;118(3):978-84.
146. Salmaso S, Mastrantonio P, Tozzi AE, Stefanelli P, Anemona A, Ciofi degli Atti ML, et al. Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience. *Pediatrics.* 2001;108(5):E81.
147. Lugauer S, Heininger U, Cherry JD, Stehr K. Long-term clinical effectiveness of an acellular pertussis component vaccine and a whole cell pertussis component vaccine. *Eur J Pediatr.* 2002;161(3):142-6.
148. Bednarek A, Bodajko-Grochowska A, Hasiec B, Klepacz R, Szczekala K, Zarzycka D, et al. In Search of Factors Negatively Affecting Vaccine Immunity to Pertussis in Preschool Children Before the Administration of the First Booster. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(7).
149. Sigera S, Perera J, Rasarathinam J, Samaranayake D, Ediriweera D. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* specific Immunoglobulin G antibody levels among asymptomatic individuals aged 4 to 24 years: a descriptive cross sectional study from Sri Lanka. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):729.

150. Torzsa P, Raghavendra D, Tafalla M. [Seroprevalence of *Bordetella pertussis* antibodies in adults in Hungary: results of an epidemiological cross-sectional study]. *Orv Hetil.* 2018;159(13):503-10.
151. Rønn PF, Dalby T, Simonsen J, Jørgensen CS, Linneberg A, Krogfelt KA. Seroepidemiology of pertussis in a cross-sectional study of an adult general population in Denmark. *Epidemiol Infect.* 2014;142(4):729-37.
152. Zhang Q, Zheng H, Liu M, Han K, Shu J, Wu C, et al. The seroepidemiology of immunoglobulin G antibodies against pertussis toxin in China: a cross sectional study. *BMC Infect Dis.* 2012;12:138.
153. Mossong J, Putz L, Shkedy Z, Schneider F. Seroepidemiology of diphtheria and pertussis in Luxembourg in 2000. *Epidemiol Infect.* 2006;134(3):573-8.
154. 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;147:e199.
155. Navarrete E, Laris-González A, Castro-Díaz AD, Rosales-Pedraza G, Moreno-Espinosa S, Rosa-Zamboni D. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* in pediatric healthcare workers at the Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2019;76(3):120-5.
156. Dinleyici M, Carman KB, Kilic O, Laciner Gurlevik S, Yazar C, Dinleyici EC. The immunization status of children with chronic neurological disease and serological assessment of vaccine-preventable diseases. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(8):1970-6.
157. Tanriover MD, Soyler C, Ascioğlu S, Cankurtaran M, Unal S. Low seroprevalence of diphtheria, tetanus and pertussis in ambulatory adult patients: the need for lifelong vaccination. *European journal of internal medicine.* 2014;25(6):528-32.
158. Duranoglu L, Sönmez C, Vurucu S, Kurtoglu D, Kesik V, Coplu N, et al. Evaluation of pertussis immunity status in schoolchildren immunized with whole-cell vaccine. *Epidemiology & Infection.* 2010;138(2):299-303.

159. van der Lee S, Stoof SP, van Ravenhorst MB, van Gageldonk PGM, van der Maas NAT, Sanders EAM, et al. Enhanced Bordetella pertussis acquisition rate in adolescents during the 2012 epidemic in the Netherlands and evidence for prolonged antibody persistence after infection. *Euro Surveill.* 2017;22(47).
160. Aksakal FN, Çöplü N, Ceyhan MN, Sönmez C, Özkan S, Esen B, et al. High incidence of pertussis among schoolchildren with prolonged cough in Turkey. *The Tohoku journal of experimental medicine.* 2007;211(4):353-8.
161. Van der Wielen M, Van Damme P, Van Herck K, Schlegel-Haueter S, Siegrist CA. Seroprevalence of Bordetella pertussis antibodies in Flanders (Belgium). *Vaccine.* 2003;21(19-20):2412-7.
162. Cherry JD, Chang SJ, Klein D, Lee M, Barenkamp S, Bernstein D, et al. Prevalence of antibody to Bordetella pertussis antigens in serum specimens obtained from 1793 adolescents and adults. *Clin Infect Dis.* 2004;39(11):1715-8.
163. Domínguez A, Vidal J, Plans P, Salleras L. The seroepidemiology of B. pertussis infection in Catalonia, Spain. *Epidemiol Infect.* 2001;126(2):205-10.
164. Çatakılı T, Duyan-Çamurdan A, Aksakal-Baran FN, Güven AE, Beyazova U. Attitudes of physicians concerning vaccines not included in the national immunization schedule. *Turk J Pediatr.* 2018;60(3):290-7.

