



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**İKİ HAFTADAN UZUN SÜREN ÖKSÜRÜĞÜ OLAN 18 YAŞ  
ÜSTÜ YETİŞKİNLERDE KÜLTÜR, POLİMERAZ ZİNCİR  
REAKSİYONU VE SEROLOJİ İLE “*BORDETELLA*  
*PERTUSSİS*” ENFEKSİYONUNUN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Pınar YÜRÜK ATASOY**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi'nin  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Programı İçin Öngördüğü  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI  
Yrd.Doç.Dr.Cumhur ARTUK

**ANKARA**  
**2016**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığına:

“İki haftadan uzun süren öksürüğü olan 18 yaş üstü yetişkinlerde kültür, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ve seroloji ile *Bordetella pertussis* enfeksiyonunun araştırılması” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı: Yrd.Doç.Dr. Cumhuri ARTUK  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.


Üye : Prof.Dr. Hürrem BODUR  
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji  
Servisi

Üye : Prof.Dr. İsmail Yaşar AVCI  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

Üye : Yrd.Doç.Dr. Cumhuri ARTUK  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

**ONAY:**

Dr. Pınar YÜRÜK ATASOY'un 17 Ekim 2016 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

  
Orhan KOZAK  
Profesör Doktor  
Dekan Yardımcısı

## TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, GATA Etik Kurulu'nun 18 Mayıs 2015 gün ve EĞT.ÖGT.:50687469-1491-375-15/1648.4-1000 sayılı ve 17 Şubat 2016 gün ve ETİK.KRL.:50687469-1491-141-16/1648-450 sayılı kararı gereği Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarında yapıldı.

Çalışmamda bana her türlü yardım ve desteği sağlayan ve eğitimim süresince bilgisi ve desteğiye yanımda olan tez danışmanım olmak üzere eğitimime katkı sağlayan tüm hocalarıma, uzmanlık öğrenciliğim süresince beraber çalıştığım kliniğimiz uzmanları, uzmanlık öğrencisi arkadaşlarım, kliniğimiz hemşireleri ve personeline,

Çalışmamda hasta örneklerimizin sağlandığı Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim dalı doktorlarına, laboratuvar çalışmasının yapıldığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarından Doç.Dr. Selçuk IŞIK, Uzm.Dr. Selin Nar ÖTGÜN, Uzm.Dr. Meral TURAN ve Uzm.Dr. Cemile SÖNMEZ'e,

Tez çalışmam süresince ailemizde oluşturduğum tüm boşlukları büyük bir özveri ile dolduran eşim Ömer ATASOY'a, hayatımızın hazinesi biricik oğlum Egemen'ime, hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen ve hayatta her an varlığı ile bana güç katan biricik annem Derya Döne YÜRÜK ve rahmetli babam Necati YÜRÜK'e ve meslektaşım ablam Damla YÜRÜK'e teşekkür ederim.

## ÖZET

### **İki haftadan uzun süren öksürüğü olan 18 yaş üstü yetişkinlerde kültür, polimeraz zincir reaksiyonu ve seroloji ile *Bordetella pertussis* enfeksiyonunun araştırılması**

Bu çalışmada uzun süren öksürük nedeni ile ayaktan başvuran hastalarda öksürüğe eşlik eden şikayetlerin varlığı, hangi laboratuvar yöntemi ile *B. pertussis* saptandığı, bu tanısal pozitifliği etkileyebilecek yaş, cinsiyet, aşı durumu, antibiyotik kullanımı, vaka durumu gibi faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya, Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniği ve Göğüs Hastalıkları polikliniğine ayaktan başvuran 18 yaş ve üzeri 2 haftadan uzun süredir öksürük şikayeti olan 68 hasta ile son 4 aydır öksürük şikayeti olmayan sağlıklı 65 gönüllü dahil edildi. Hasta grubunda hiçbir hastada kültür pozitifliği saptanmaz iken, 15 (%22) hastada PZR pozitifliği, 9 (%13) hastada Anti-PT IgG düzeyi 100 EU/ml üzerinde saptandı. Klinik olarak öksürük şikâyeti olan toplam 20 hastada (%29) *B. pertussis* laboratuvar olarak doğrulandı. Kontrol grubundaki 65 kişide herhangi bir tanısal test yönteminde pozitiflik saptanmadı. Hastaların öksürük süreleri ile Anti-PT IgG düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlılık bulundu ( $p=0,004$ ). Bu sonuçlara göre yetişkin yaş grubunda boğmaca enfeksiyonuna duyarlı olmakla beraber, bu yaş grubunda hastalık daha ılımlı ve atipik seyretmektedir. Bu da hastalığın gözden kaçıp atlanmasına neden olmaktadır. Yetişkin yaş grubunda enfekte kişilerin tanı ve tedavi almaması özellikle dramatik seyir gösteren bebek ve küçük yaş çocuklara bulaşta kaynak olmaktadır. Ayrıca yetişkin yaş grubunda hastalığın oluşturduğu yük tam olarak bilinmemekte ve bariz bir şekilde hekimler tarafından hastalık gözardı edilmektedir. Özellikle hekimlerin bu konudaki farkındalığını arttırmaya ve hastalığın gerçek epidemiyolojisini araştırmaya ihtiyaç vardır. Sonuç olarak özellikle adolesan ve yetişkinlerde uzamış öksürük ayırıcı tanısında boğmacayı akılda buldurması son derece önemlidir.

**Anahtar Kelimeler** : Boğmaca, *Bordetella pertussis*, Türkiye, yetişkin seroprevelans

**Yazar Adı** : Dr. Pınar YÜRÜK ATASOY

**Danışman** : Yrd.Doç.Dr. Cumhur ARTUK



## SUMMARY

### **Detection of *Bordetella pertussis* infection with culture, polymerase chain reaction (PCR) and serology in patients (ages 18≤) with cough lasting more than two weeks.**

The aim of this study was to determine the relationship between the patients admitted to outpatient clinic with prolonged cough and presence of accompanying complaints, laboratory methods used to detect *B. pertussis*, factors affecting the diagnostic positivity including age, gender, immunization status, antibiotics usage. In the study, 68 patients (ages 18≥) with cough lasting more than two weeks admitted to infectious and chest diseases outpatient clinics and 65 healthy volunteers without cough for the last 4 months in Gulhane Training and Research Hospital were included. In the patient group, there was no culture positivity but 15 (22%) with PCR positivity patients and 9 (13%) patients with anti-PT IgG levels ≥100 EU / mL were detected. 20 patients with complaints of cough (29%) were laboratory confirmed as *B. pertussis* but in the control group, there was no detected positivity with any diagnostic test method among 65 volunteers. There was a positive relationship between cough duration and Anti-PT IgG levels and it was statistically significant ( $p=0,004$ ). According to these results, adult age group is also sensitive to pertussis infection but the course of the disease is more moderate and atypical in this age group which led to omit and fail to notice the disease. No diagnosis and treatment of infected people in the adult age group makes them a resource particularly for infants and younger children in which the disease has a dramatic course. Also burden of the disease in the adult age group is not fully known and the disease is ignored by physicians obviously. Especially, physicians awareness on this issue must be increased and actual epidemiology of the disease must be investigated. As a result, in the differential diagnosis of prolonged cough, particularly in adolescents and adults, whooping cough is important to keep in mind.

**Keywords** : Whooping cough, Bordetella pertussis, Turkey,  
Adult seroprevalence  
**Author** : Pınar YÜRÜK ATASOY, M.D.  
**Counselor** : Cumhur ARTUK, M.D.





## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET .....	v
İNGİLİZCE ÖZET .....	vii
İÇİNDEKİLER .....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xiii
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihçe .....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Etken.....	8
2.3.1. Bordatella'nın Biyokimyasal Özellikleri.....	9
2.3.2. Bordetella'nın Toksinleri ve Aglütinini.....	10
2.4. Patogenezi .....	12
2.5. Klinik .....	13
2.6. Öksüren Hastaya Yaklaşım.....	15
2.7. Komplikasyonlar.....	15
2.8. Tanı.....	16
2.8.1. Klinik Tanı .....	16
2.8.2. Laboratuvar Tanı .....	17
2.9. Ayırıcı Tanı .....	22
2.10. Tedavi .....	22
2.11. Konak Savunması .....	24
2.12. Korunma .....	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	28
3.1. Vakaların Seçilmesi ve Örneklerin Toplanması.....	28
3.1.1. Hasta Grubu .....	28

3.1.2. Kontrol Grubu .....	28
3.1.3. Örneklerin Toplanması .....	29
3.2. Çalışmada Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar .....	30
3.2.1. Kullanılan Malzemeler .....	30
3.2.2. Kullanılan Cihazlar .....	31
3.3. Yöntemler, Laboratuvar Testleri .....	31
3.3.1. Kültür .....	32
3.3.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu .....	33
3.3.3. Kantitatif Anti-PT IgG ve Anti-FHA IgG ELISA Yöntemi .....	34
3.4. İstatistiksel Analiz .....	35
4. BULGULAR .....	36
4.1 Hasta ve Kontrol Grubunun Kültür, PZR, Seroloji Testlerinin Sonuçları .	36
4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Ve Epidemiyolojik Özellikleri...	36
4.3 Hastaların Öksürük Süreleri ve Aylara Göre Hasta Dağılımları .....	39
4.4. Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri .....	40
5. TARTIŞMA .....	42
7. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	47
8. KAYNAKLAR .....	50

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ABD</b>	:	Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACT</b>	:	Adenilat Siklaz Toksin
<b>anti-PT</b>	:	Antipertussis Toksine Karşı Gelişen Antikorlar
<b>anti-FHA</b>	:	Antifilamentöz Hemaglutinine Karşı Gelişen Antikorlar
<b>ATCC</b>	:	Amerikan Tıp Kültür Koleksiyonu
<b>BGA</b>	:	Bordet-Gengou Agar
<b>C-BGA</b>	:	Sefaleksimli Bordet-Gengou Agar
<b>CDC</b>	:	Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezleri
<b>DBT</b>	:	Tam Hücreli Difteri Boğmaca Tetanoz Aşısı
<b>DFA</b>	:	Direkt Floresan Antikor Testi
<b>DNT</b>	:	Dermonekrotik Toksin
<b>DSÖ</b>	:	Dünya Sağlık Örgütü
<b>dT</b>	:	Erişkin Tıp Difteri-Tetanoz Aşısı
<b>dTab</b>	:	Erişkin Tıp Difteri, Tetanoz, Erişkin Tıp Aselüler Boğmaca Aşısı
<b>DTaB</b>	:	Difteri, Tetanoz, Aselüler Boğmaca Aşısı
<b>ESH</b>	:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b>EU</b>	:	Elisa Ünitesi
<b>FDA</b>	:	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>FHA</b>	:	Filamentöz Hemaglutinin
<b>FIM</b>	:	Fimbria
<b>FITC</b>	:	Fluorescein isothiocyanate
<b>ELISA</b>	:	Enzim Dayalı ImmunoSorbent Testi
<b>GATA</b>	:	Gülhane Askeri Tıp Akademisi
<b>gr</b>	:	Gram
<b>IDSA</b>	:	Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
<b>IS</b>	:	Uluslararası Standart
<b>IgG</b>	:	İmmunglobulin G
<b>IgM</b>	:	İmmunglobulin M
<b>IgA</b>	:	İmmunglobulin A

<b>kDa</b>	:	Kilodalton
<b>KKA</b>	:	%5 Koyun Kanlı Agar
<b>LPS</b>	:	Lipopolisakkarit
<b>MBK</b>	:	Minimal Bakterisid Konsantrasyonu
<b>MİK</b>	:	Minimal İnhibitör Konsantrasyonu
<b>MRLDB</b>	:	Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı Daire Başkanlığı
<b>µg</b>	:	Mikrogram
<b>mL</b>	:	Mililitre
<b>NFS</b>	:	Nazofarengeal Sürüntü
<b>OR</b>	:	Odds Ratio (Güvenlik Aralığı)
<b>PBS</b>	:	Fosfat Tamponlu Tuz çözeltisi
<b>PZR</b>	:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>PRN</b>	:	Pertaktin
<b>PT</b>	:	Pertussis Toksin
<b>SPSS</b>	:	Statistical Packaya for the Sciences
<b>TCF</b>	:	Trakeal Kolonizasyon Faktör
<b>TCT</b>	:	Trakeal Sitotoksin

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. ABD'de 1990-2014 arası yaş grubuna göre pertussis insidansı	4
2.2. Global DBT3 aşılması, 1980-2014 DSÖ	5
2.3. Türkiye'de 1 yaş altında DBT3 aşılması, 1980-2014 DSÖ	6
2.4. <i>Bordetella pertusis</i> klinik dönem süreleri	14
3.1. Nazofarengeal sürüntü almak için uygun eküvyon ve Amies Transport Medium	29
3.2. Nazofarengeal sürüntü almak için doğru pozisyon ve teknik	29
3.3. Nazofarinks örneklerinden <i>B. pertusis</i> izolasyonu için akış şeması	33
4.1. Tanı testlerinde pozitiflik saptanan hastaların yaş dağılımı	37
4.2. Tanı testlerinde pozitiflik saptanan hastaların aylara göre dağılımı (Şubat-Temmuz)	40

## TABLolar DİZİNİ

Tablo		Sayfa
2.1.	Türkiye’de 1997-2007 yılları arasında bildirilen boğmaca vaka sayısı, morbidite(100.000) ve mortalite hızları (1.000.000)	6
2.2.	<i>Bordetella</i> türlerinin tanımlanmasında kullanılan biyokimyasal özellikler	10
2.3.	Yetişkinlerde öksürüğün sık nedenleri	15
2.4.	DSÖ ve CDC tarafından yapılan boğmaca vaka tanımlamaları	17
4.1.	Hasta grubundan elde edilen veriler	38
4.2.	Hasta grubu öksürük süresi ve PZR ilişkisi	39
4.3.	Hasta grubu öksürük süresi ve Anti-PT IgG düzeyi arasındaki ilişki	39
4.4.	Hasta ve kontrol grubu Anti-PT IgG düzeyleri	40
4.5.	Tanısal testleri pozitif olan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları	41

## GİRİŞ

Boğmaca, *Bordetella pertussis*'in neden olduğu, tüm yaş gruplarını etkileyen, özellikle çocuklarda ağır seyreden, akut, bulaşıcı bir solunum sistemi enfeksiyonudur. Bakteri trakea ve bronş epitel yüzeylerine yerleşerek hızla çoğalır. Hastalığa özgü bulgular 4-21 günlük inkübasyon periyodu sonrasında ortaya çıkar (1).

Aşılama programlarının uygulanmaya başlaması ile 1950'li yıllardan bu yana azalan boğmaca insidansı, son yıllarda tüm dünyada belirgin bir artış göstermiştir. Aşının sağladığı koruyuculuğun yıllar içinde azaldığı, yaygın aşılama faaliyetinin doğal yoldan oluşan bağışıklamayı engellediği ve böylece ergen ve erişkinlerin bu hastalığa karşı daha duyarlı hale geldiği düşünülmektedir.

Ergen ve erişkinlerde atipik ve ılımlı seyreden hastalığa çoğu zaman tanı konulamamakta; bu hastalar duyarlı bebek ve çocuklara bulaşmada önemli bir kaynak oluşturmaktadır. Boğmaca, aşılanması tamamlanmamış yenidoğan ve bebeklerde yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır.

Aşılı çocuklar, ergen ve erişkinlerde boğmaca atipik ve asemptomatik seyreder. Uzamış öksürük yakınması ile başvuran hastalarda yapılan çalışmalarda boğmaca %13-20 gibi yüksek oranda saptanmıştır. Bu nedenle iki haftadan uzun süren öksürüğü olan çocuk ve ergenlerde *B. pertussis* enfeksiyonunun laboratuvar incelemeleri ile araştırılması önerilmektedir (1-6).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve "Centers for Disease Control Prevention (CDC)" tarafından boğmaca vaka tanımları yapılmıştır, ancak boğmaca özellikle ergen ve erişkinlerde tanısı zor konulan bir hastalıktır. Öykü ve fizik muayene bulguları ile tanı konduğunda birçok olgu yanlış tanı almakta ya da atlanmaktadır. Bu nedenle klinik tanının laboratuvar ile doğrulanması önemlidir. Boğmacanın mikrobiyolojik laboratuvar tanısında kültür, direkt floresan antikor testi (DFA), nükleik asit testleri ve serolojik yöntemler kullanılabilir (4, 6, 7).

Çalışmamızda Şubat-Ağustos 2016 tarihleri arasında hastanemiz Göğüs Hastalıkları ve Enfeksiyon Hastalıkları polikliniklerine başvuran, 2 haftadan uzun süren öksürüğü olan 18 yaş üstü hastalarda kültür, polimeraz

zincir reaksiyonu (PZR) ve serolojik tanı ile *B.pertussis* enfeksiyonu seroprevelansını araştırmayı amaçladık.





## GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

Boğmaca, akut solunum yolu enfeksiyonu etkeni olarak ilk kez 1500'lü yıllarda tanımlanmış, 1600'lü yıllarda Avrupa'da endemik olarak görülmüştür. Tarihte boğmacaya dair ilk salgın 1578 Paris epidemisi ve Guilloume de Baillou tarafından tarif edilmiştir. Sydenham, 1669'da hastalığı ayrıntılı olarak tanımlayıp, kuvvetli öksürük anlamında "pertussis" olarak adlandırmıştır. *Bordetella* cinsi, O. Gengou ile birlikte 1906'da bakteriyi tanımlayan J. Bordet'in adından gelir. Özellikle 1900'lerin başında tüm dünyada en sık görülen çocukluk çağı enfeksiyonlarından biri haline gelmiş ve bu yaş grubunda morbiditenin en büyük sebebinin oluşturmuştur.

Benzer klinik tabloyu oluşturan *B. parapertussis* ise 1930'larda Eldering ve Kendrick ile Bradford ve Slavin tarafından tanımlanmıştır. Tüm dünyada endemik ve epidemik bir hastalık olan boğmacanın kontrol altında tutulması için tam hücreli boğmaca aşuları 1940'lardan itibaren uygulanmaktadır (7-9).

### 2.2. Epidemiyoloji

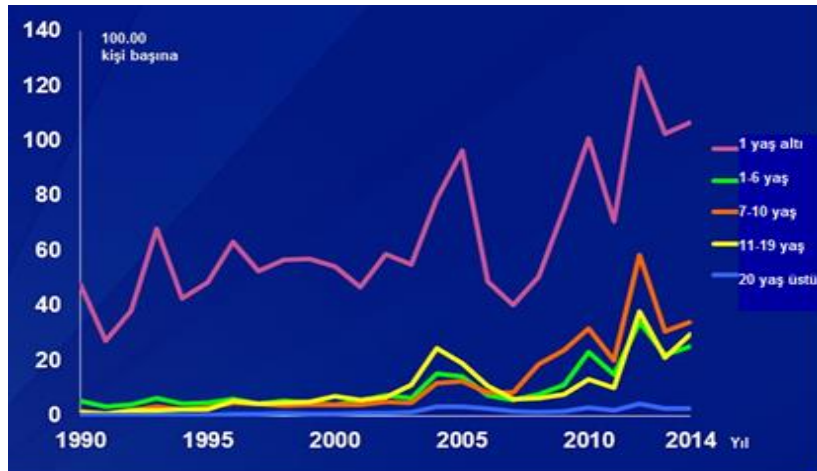
*Bordetella pertussis*'in tek konakçısı insandır ve cansız ortamda uzun süre canlı kalamaz. İnsandan insana damlacık yoluyla bulaşır ve yüksek derece bulaşıcıdır. Bulaştırıcılık kataral dönemde en fazladır ve sonra azalmakla birlikte üç haftaya kadar devam edebilir. Ev içi temaslılarda, aşılanmamış ya da doğal geçirilmiş enfeksiyon sonrası bağışıklığı azalmış bireylerde atak hızı maruziyet şekline göre %50-100 arasında değişir. Ev içinde yoğun temas sonrası subklinik enfeksiyon hızı tam aşıllı veya daha önce hastalığı geçirmiş kişilerde %80 oranındadır. Okullarda bulaşma hızı %50-80 oranındadır. *B. pertussis*'in uzun süreli taşıyıcılığı gösterilmemiştir. Yakın mesafeden aerosol damlacıklarına maruz kalan duyarlı bebeklerde atak oranı %100'e yakındır (10).

Bebeklik ve çocukluk döneminde kadın ve erkekler boğmaca enfeksiyonuna aynı oranda maruz kalırlar. Erişkin dönemde ise hastalığın kadınlarda daha sık rapor edildiği ve mortalite oranlarının nispeten daha

yüksek olduğu dikkat çekmektedir (10). ABD’de 1999-2002 arasında bildirilen boğmaca vakalarında erkek/kadın oranı 0.88’dir (7). Bunun nedeninin kadınların, bebek ve çocuklarla daha yakın temasta olması ve böylece etkene daha fazla maruz kalması olduğu düşünülmektedir (10). Hastalığın mevsimlerle ilişkisi hakkında bilgiler henüz net değildir. Genelde yılın ilk altı ayında daha sık saptandığı, epidemilerin çoğunun kış ve ilkbahar aylarında görüldüğü gözlenmiştir (11).

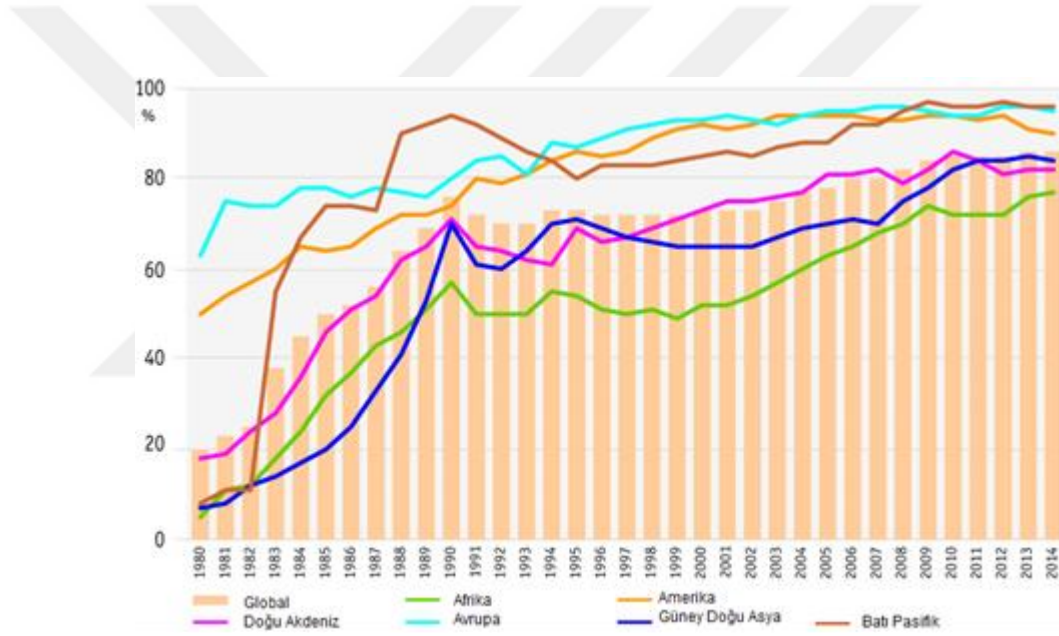
Boğmaca aşısı ile önlenilebilir bir hastalıktır. Birçok ülkede aşılama oranı yüksek olmasına rağmen, boğmaca 3-4 yılda bir pik yapmaya devam etmekte ve salgınlar görülmektedir. Yılda 50 milyon enfeksiyona, 300 bin ölüme ve bebeklerde %4 mortaliteye neden olmaktadır (5, 12).

Aşılama öncesi dönemde bildirilen vakaların %90’ını 10 yaş altındaki çocuklar oluştururken(13), günümüzde bildirilen vakaların neredeyse yarısı adolesan ve yetişkinlerden oluşmaktadır. ABD’de yapılan bir çalışmada 10-19 yaşlarındaki kişiler enfeksiyonların %33’ünü, 20 yaşından büyük olanların ise % 23’ünü kapsadığı gösterilmiştir (16) . Bu da tanısı konmamış boğmaca enfeksiyonlu adolesan ve yetişkinlerin hastalığı infantlara bulaştırmada kaynak olduğunu düşündürmektedir. Global DBT3 aşılama oranları Şekil 2.1’de görülmektedir.



**Şekil 2.1.** Global 1990-2014 arası yaş grubuna göre pertussis insidansı (13)

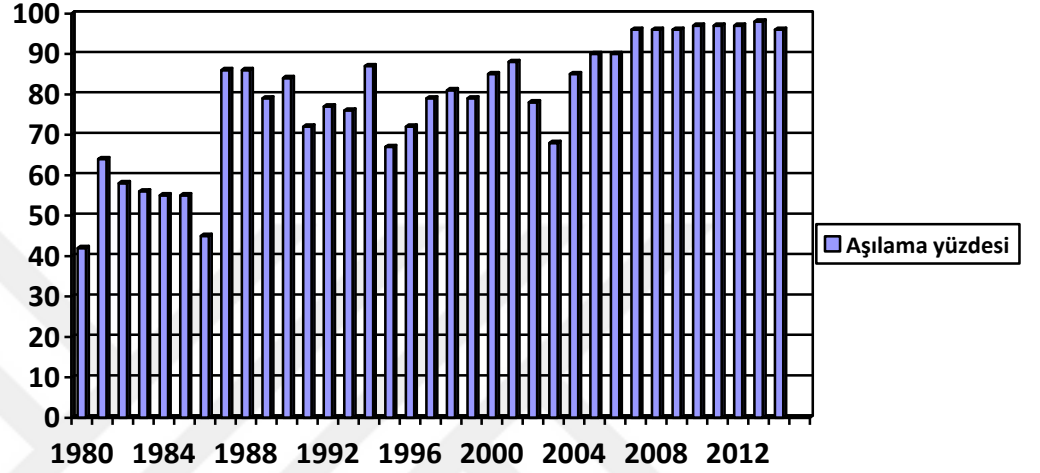
Genişletilmiş Bağışıklama Programı'nın (GBP) 1974 yılında başlaması ile tüm dünyada aşılama oranları yükselmiş ve 1990'dan itibaren boğmaca insidansında önemli bir azalma olmuştur. Ancak, son yıllarda boğmaca olgularında belirgin bir artış gözlenmiştir. Aşılama öncesi dönemde ortalama boğmaca insidansı 1922-1940 yılları arasında 50/100.000 iken aşının kullanılmaya başlamasıyla 1940-1980 yılları arasında insidansı 1/100.000'e kadar düşmüştür (9, 13). 1980-1990 yılları arasında 3-4 yılda bir epidemiler yaparak insidansı 1.2/100.000'e yükselmiş sonraki yıllarda da aşılama rağmen insidansının arttığı gözlenmiştir. (5). DSÖ tarafından 2014 yılında bildirilen vaka sayısı 139.786'dır (14).



**Şekil 2.2.** Global DBT3 aşılama oranları, 1980-2014 DSÖ (12)

Aşılama öncesi dönemde bildirilen vakaların %90'ını 10 yaş altındaki çocuklar oluştururken (15), günümüzde bildirilen vakaların neredeyse yarısı adolesan ve yetişkinlerden oluşmaktadır. ABD'de yapılan bir çalışmada 10-19 yaşlarındaki kişiler enfeksiyonların %33'ünü, 20 yaşından büyük olanların ise %23'ünü kapsadığı gösterilmiştir (16). Bu da tanısı konmamış boğmaca enfeksiyonlu adolesan ve yetişkinlerin hastalığı infantlara bulaştırmada kaynak olduğunu düşündürmektedir.

Ülkemizde boğmaca bildirim zorunlu hastalıklar içerisinde yer alır. Ülkemizin 1985 yılında başlatılan Ulusal Aşı Kampanyası ile önceki yıllarda %20-30 olan DBT aşılama oranı 2014 yılına gelindiğinde %96'ya ulaşmıştır (Şekil 2.3). Buna paralel olarak, boğmaca vaka sayısı ve insidansında önemli azalma sağlanmıştır.



**Şekil 2.3.** Türkiye'de 1 yaş altında DBT3 aşılması, 1980-2014 DSÖ (17)

Sağlık Bakanlığı verilerine göre, 1986 yılında boğmaca vaka sayısı 1048, yıllık insidans 2.03/100000 iken, 2007 yılına gelindiğinde vaka sayısının 63'e ve insidansı 0.008/100000'e düştüğü bildirilmektedir (Tablo 1.x) [17]. Boğmaca insidansındaki bu düşüşe ve aşılamaya rağmen, ülkemizde de hala tüm yaş gruplarını etkileyen bir enfeksiyon olmaya ve siklik patern göstermeye devam etmekte, yaptığı salgınlar ile özellikle 1 yaş altı çocuklarda morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır.

**Tablo 2.1.** Türkiye'de 1997-2007 yılları arasında bildirilen boğmaca vaka sayısı, morbidite(100.000) ve mortalite hızları (1.000.000)

Yıl	Vaka Sayısı	Morbidite	Mortalite
1997	694	1,11	0,06
1998	429	0,67	0,02

**Tablo 2.1.(Devam)** Türkiye’de 1997-2007 yılları arasında bildirilen boğmaca vaka sayısı, morbidite(100.000) ve mortalite hızları (1.000.000)

<b>1999</b>	222	0,34	0
<b>2000</b>	528	0,78	0,01
<b>2001</b>	182	0,27	0
<b>2002</b>	193	0,28	0
<b>2003</b>	255	0,36	0,01
<b>2004</b>	389	0,55	0,01
<b>2005</b>	72	0,1	0
<b>2006</b>	57	0,08	0,01
<b>2007</b>	51	0,07	0
<b>2008</b>	21	0,03	0,01
<b>2009</b>	10	0,01	0
<b>2010</b>	48	0,07	0
<b>2011</b>	79	0,11	0,04
<b>2012</b>	18	0,02	0
<b>2013</b>	33	0,04	0
<b>2014</b>	68	0,09	0
<b>2015</b>	44	0,06	0

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, dünyanın birçok ülkesinde olduğu gibi ülkemizde de ergen ve erişkinlerde boğmaca sıklığının arttığını göstermektedir (5, 11, 18-20). Bunun nedeninin bebeklikte uygulanan dört doz boğmaca aşılmasının antikor yanıtının yıllar içinde azalması ile okul çocukları, ergenler ve erişkinlerin enfeksiyona duyarlı hale gelmesi olduğu düşünülmektedir (21).

Gerçek boğmaca sıklığının bildirilen rakamlardan daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Çünkü boğmaca insidansının belirlenmesinde bazı güçlüklerle karşılaşmaktadır. Bunlar; hastalığın yanlış tanı alması ve bu nedenle sıklıkla gözden kaçırılması, vakaların bir bölümünün rapor edilmemesi, özellikle büyük çocuklar ve yetişkinlerde klinisyen tarafından

kolayca tanımlanamayan ılımlı enfeksiyon formunun yaygın oluşu ve *B. parapertussis* ve *B. bronchiseptica*'nın neden olduğu hastalık tablosunun gerçek boğmacadan klinik olarak ayırt edilemeyeşidir.

Günümüzde boğmaca hastalığı açısından en riskli grup, 3 doz aşısı tamamlanmamış 6 aydan küçük bebekler ve aşılanmış okul öncesi dönemdeki çocuklardır. Boğmaca ilişkili mortalite en yüksek bebeklerde görülür (22).

### 2.3. Etken

*Bordetella* cinsi, *Proteobacteria*'nın  $\beta 2$  subdivizyonunda *Alcaligenaceae* ailesindedir. Toplam on *Bordetella* türü tanımlanmaktadır. Bunlar; *B. pertussis*, *B. bronchiseptica*, *B. parapertussis*, *B. parapertussisov* (koyunlarda patojen *B. parapertussis*), *B. avium*, *B. hinzii*, *B. holmesii*, *B. trematum*, *B. petrii* ve *B. ansorpii*'dir. İnsanlarda sadece *B. pertussis*, *B. parapertussis* ve *B. bronchiseptica* bulunur. *B. bronchiseptica* özellikle kedi, köpek, domuz, kedi ve tavşanların da dahil olduğu çeşitli hayvanların solunum sistemi patojenidir. *B. avium* vahşi ve evcilleştirilmiş kuşlarda bulunur (23). *B. hinzii* ve *B. holmesii* bakteriyemi, endokardit ve solunum yolu enfeksiyonlu hastalardan izole edilmektedir. *B. trematum* 1995'de insanlarda yara ve kulak enfeksiyonlarından izole edilen yeni bir tür olarak tanımlanmış ancak solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili bulunmamıştır (7, 24).

*B. pertussis*, *B. bronchiseptica*, *B. parapertussis*, *B. holmesii*'nin 16S rRNA gen dizilimine dayalı olarak çok yakından ilişkili olduğu filogenetik analiz ile gösterilmiştir (25). *B. pertussis* ve *B. parapertussis*'in gen kaybından dolayı patojenitesi değişir. Çalışmalar *B. pertussis*'in genetik çeşitliliğinin aşılamanın selektif baskılamasına bağlı azalacağını öne sürmektedir (26).

*Bordetella pertussis* epidemik boğmacanın tek, sporadik boğmacanın ise en sık etkeni olarak öne çıkar. Boğmaca benzeri semptomları olan hastaların %5'inde etken *B. parapertussis* olabilir ve daha hafif hastalık yapar. *B. bronchiseptica* ise özellikle hayvanlarda patojen olup, nadiren

insanlarda (immunsuprese ve hayvanlarla yakın temas eden çocuklarda) üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu, endokardit, septisemi, posttravmatik ve postoperatif menenjit ve peritonit gibi hastalık etkeni olabilir (27).

*B. avium* kümes hayvanlarında solunum yolu etkenidir (28). *B. hinzii* ve *B. holmesii* kronik hastalığı olanların kan kültürlerinden izole edilmiştir (29). *B. trematum* insanda kulak, cilt ve izole solunum yolu hastalıkları oluşturabilir (30, 31). *B. petrii* çevresel kökenli olmakla birlikte, kronik süpüratif mastoiditli ve mandibular osteomyelitli iki hastada saptanmıştır (32). *B. ansoipii* epidermal kistin pürülan eksudasından izole edilmiştir (33-35).

### **2.3.1 Bordetella'nın Biyokimyasal Özellikleri**

*Bordetella* türleri ufak, sporsuz gram negatif kokobasillerdir. *B. pertussis*, *B. parapertussis*, *B. holmesii* ve *B. petrii* hareketsiz, diğerleri flagellaları sayesinde hareketlidir. Hem aerobik hem anaerobik koşullarda üreme özelliğinde olan *B. petrii* hariç, 35-37°C optimal üreme ısıları olan zorunlu aerob bakterilerdir. Tümü katalaz aktivitesine sahiptir ve aminoasitleri okside eder, fakat hiçbiri karbohidratları fermente etmez.

Tüm türlerin nispeten basit beslenme ihtiyaçları olsa da, hassasiyetleri ortak laboratuvar ortamında bulunan metabolitlere ve toksik maddelere duyarlılıklarının derecesine bağlı olarak değişir.

*Bordetella pertussis* en hassas türdür; yağlı asitler, metal iyonlar sulfid ve peroksitleri gibi bileşenler varlığında üremesi engellenir. *B. pertussis*'in izolasyonu için kömür, iyon değişim reçinleri, albümin veya %10-20 kan, nikotinamid içeren ortamlar gerekir. Ayrıca kanlı agar ve MacConkey Agar'da üreyebilen diğer türlerden farklı olarak rutin kullanılan besiyerlerinde üremez.

*B. pertussis* diğer türlere göre daha yavaş ürer. Ayrıca ısı, dezenfektanlar ve kuruluk karşısında dayanıksız bir bakteridir (36, 37). *Bordetella* türlerinin tanımlanmasında kullanılan genel özellikler Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.2.** *Bordetella* türlerinin tanımlanmasında kullanılan biyokimyasal özellikler (3)

	<i>B. pertussis</i>	<i>B. parapertussis</i>	<i>B. bronchiseptica</i>	<i>B. avium</i>	<i>B. hinzii</i>	<i>B. holmesii</i>	<i>B. trematum</i>	<i>B. petrii</i>
Oksidaz	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)
Katalaz	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+) (geç, zayıf)	(+)	
Hareket	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)
Nitrat redüksiyonu	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	değişken	(-)
Üreaz	(-)	(+) (24 saat)	(+) (4 saat)	(-)	değişken	(-)	(-)	(-)
Sitrat	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)			
Bordet-Gengou agar	2-6 gün	1-3 gün	1-2 gün	2 gün	2 gün	2 gün	2 gün	
Regan-Lowe agar	3-6 gün	2-3 gün	1-2 gün	1-2 gün	2 gün	2 gün	2 gün	
Kanlı agar	(-)	1-3 gün	1-2 gün	2 gün	2 gün	2 gün	2 gün	(+)
Çokolata agar	(-)	1-3 gün	(+)	2 gün	2 gün	2 gün	2 gün	
MacConkey agar	(-)	değişken	(+)	(+)	(+)	3-7 gün	2 gün	(+)

### 2.3.2 *Bordetella*'nın Toksinleri ve Aglütinileri

*Bordetella pertussis*; çok çeşitli virülans faktörleri olan patojenik bir bakteridir. Bu virülans faktörleri; filamentöz hemaglütinin (FHA), fimbria (FIM), pertaktin, pertussis toksin (PT), adenilat siklaz toksin (ACT), trakeal sitotoksin (TCT) ve dermonekrotik toksin (DNT), lipopolisakkarit (endotoksin) ve trakeal kolonizasyon faktörünü (TCF) içerir (7, 38).

**Filamentöz Hemaglütinin:** Hücre yüzeyinde bulunan filamentöz yapıda 220 kDa'luk bir proteindir. Eritrositleri aglütine eder. PT ile birlikte *B. pertussis*'in solunum yolu silyalı epitele bağlanmasını ve makrofajlara etki ederek bakterinin intrasellüler olarak yaşayabilmesini böylece trakeal kolonizasyonu sağlar. Enfeksiyona karşı korunmada FHA'ya karşı oluşan



antikorlar önemlidir. FHA yapısal geninde meydana gelen mutasyonlar bakterinin kolonizasyon yeteneğini azaltmaktadır. Halen kullanılan aselüler boğmaca aşısında saf FHA molekülleri yer almaktadır (39).

**Fimbria:** Major (Fim2 veya Fim3) ve minör alt birimden (FimD) oluşan fimbrialara sahiptir. Fimbriaların adhezine yardımcı olduğu ve bu antijenlere karşı oluşan antikorların FIM yoluyla *Bordetella*'nın konak hücrelerine bağlanmasını bloke ettiği çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir (40, 41)

**Pertaktin:** Yüzey ilişkili hücre membran proteinleridir. *Bordetella pertussis*'de pertaktin (PRN) P.69, *B. parapertussis*' de P.70, *B. bronchiseptica*'da P.68 yakın moleküler ağırlıkları olan homolog proteinlerdir. FHA ile birlikte bakterinin doku kültür hücrelerine yapışmasını düzenler.

**Pertussis Toksin:** *B. pertussis*'e özgü önemli bir virülans faktörüdür. PT için promotor ve yapısal gen bölgeleri, hem *B. parapertussis* hem de *B. bronchiseptica*'da mevcuttur, fakat eksprese edilmez. A ve B alt üniteleri olan, adenosin difosfat-ribozilleme aktiviteli 105-117 kDa'luk toksindir. A alt ünitesi; S1 polipeptidinden oluşan ve enzimatik aktivitesi olan toksik kısımdır. B alt ünitesi ise S2, S3, S4 (iki adet) ve S5 olmak üzere beş polipeptidten oluşur. Duyarlı hücrelerin adezyonu ve A alt ünitesinin ökaryot hücre zarından transportunu sağlar.

PT komponentlerine karşı oluşmuş antikorlar, bakterinin silyalı epitel hücrelerine kolonizasyonunu önler ve enfeksiyona karşı etkili bir koruma sağlar. PT ayrıca hastalığın sistemik bulgularının büyük bölümünden, pankreatik adacık hücre aktivasyonu sonucu hiperinsülinemi/hipoglisemi, lenfositoz ile birlikte lökositoz ve immün yanıtın modülasyonu ve solunum yolu bulgularına neden olan epiteliyal hasardan sorumludur. Ayrıca güçlü adjuvan etkisi ile boğmaca aşılarında kullanılan ana bileşendir (42).

**Adenilat Siklaz Toksin:** Bakterinin hücre yüzeyinde bulunan 177 kDa'luk bir proteindir. Bakterinin hücre içine alınması sırasında antifagositik hücrelerce salınarak lokal olarak fagositik aktiviteyi azaltır; bakterinin enfeksiyonu başlatmasına yardımcı olur. Hemolizin ve adenilat siklaz aktivitesi olan iki kısmı vardır. ACT kalmodulin tarafından aktive edilerek fagositlere girer ve endojen ATP'nin cAMP'ye dönüşümünü katalizler. Ayrıca, konak hücrenin monosit ve NK hücreleri ile alveolar makrofajların oksidatif aktivitelerini inhibe ederek konak savunmasının bozulmasına neden olur (43, 44).

**Trakeal Sitotoksin:** Bakterinin ürettiği yerde ekstrasellüler sıvıda bulunan disakkarid-tetrapeptid yapısında, peptidoglikan fragmanlı bir ekzotoksindir. Bu peptidoglikan fragman diğer bakterilerde AmpG adlı bir transmembran proteiniyle sitoplazmaya geri taşınırken *Bordetella* türlerinde fonksiyonel AmpG eksikliği nedeniyle çevreye salınır. Silyalı epitel için toksik olup mukozanın dökülmesine, DNA inhibisyonuna ve hücre ölümüne neden olur. Böylece respiratuvar ağacın normal temizlenme mekanizmalarını engelleyerek karakteristik boğmaca öksürüğünü ortaya çıkarır. Ayrıca IL-1 salınımını ve nitrikoksit üretimini arttırarak ateşe neden olabilir.

**Dermonekrotik Toksin:** Protoplazmada bulunur. DNA ve protein sentezini stimule ederek polinükleasyona neden olur. Güçlü vasküler düz kas kontraksiyonuna yol açar. Trakeal sitotoksin ve lipoproteinler ile ilişki kurarak solunum yollarında doku hasarına neden olmaktadır (42, 45).

## 2.4. Patogenez

*Bordetella pertussis* dış ortamda yaşayamadığı için bulaş özellikle öksürük sırasında yayılan damlacıklarla olur. Enfeksiyon; bakterinin solunum sistemi silyalı epitele tutunması, toksinleri ile epitelde immobilizasyon ve hasar oluşturması, sonrasında solunum yolunda kolonize olması ile meydana gelmektedir. Bakteri solunum sistemi, kan damarları, alveol hücrelerini invaze etmediği için bakteriyemi oluşmamaktadır.

Etkenin damlacık yoluyla alınmasından sonra FHA, FIM tip 2 ve 3 ve PRN silyalı epitel hücrelerine yapışmada rol alır. TCT, DNT ve ACT'nin lokal epitel hasarına neden olduğu öne sürülmektedir. Epitel hasarı sonucu mukus birikimi ile öksürük gibi respiratuvar belirtiler oluşur ve PT emilmesi kolaylaşır. Endotoksin, IL-1 ve TNF-alfa sentezi sonucunda ateş oluşur. PT ayrıca; lökositoz, lenfositoz, serotonin ve histamine duyarlılık artışı, astım benzeri immun yanıt, hipoglisemi, ensefalopati, pulmoner hipertansiyon (46); gibi sistemik bulgulardan sorumlu olan pek çok biyolojik aktiviteye sahiptir (47).

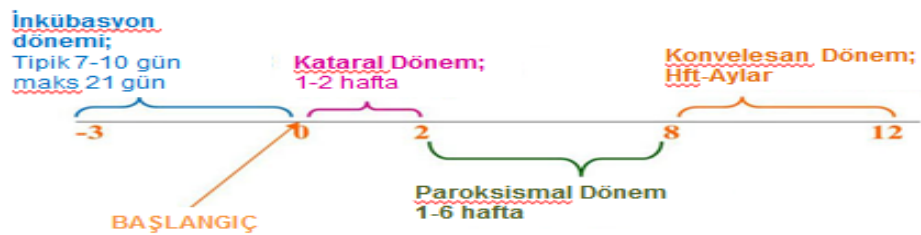
Enfeksiyonu takiben *B. pertussis*' in PT, FHA, PRN, FIM 2/3, ACT ve LPS gibi pek çok antijenine karşı antikor meydana gelmektedir. Özellikle FIM2/3, PRN ve LPS'ye karşı aglütininer gelişmekte olup, PT'ye karşı da nötralizan antikorlar oluşmaktadır (41).

## 2.5. Klinik

*B. pertussis*'in neden olduğu enfeksiyon, boğmaca veya "whooping cough" olarak adlandırılır. Boğmacanın kliniği hastanın yaşı, bağışıklık durumu, antibiyotik kullanımı ve bakterinin genetik özelliklerine göre değişir.

İnkübasyon süresi yaklaşık 4-21 günlük aralığa sahiptir. Ortalama 7-10 gündür. İnkübasyon döneminin ardından hastalık, tipik (klasik) ya da atipik (ılımlı-hafif hastalık) şekilde seyredebilir. Klasik boğmaca, 6-12 hafta veya daha uzun sürebilir ve sıklıkla aşılınmamış çocuklarda görülür.

Kataral, paroksizmal ve konvelesan olmak üzere 3 ayrı dönemden oluşur (48, 49). *B. pertussis* enfeksiyonunun klinik dönem süreleri Şekil 2.4'de görülmektedir.



Şekil 2.4. *Bordetella pertussis* klinik dönem süreleri

Bir-iki hafta süren kataral dönemde burun akıntısı, hapşırma, hafif ateş ve ara sıra olan hafif öksürük gibi nonspesifik semptomlar görülür ve çoğu üst solunum yolu enfeksiyonundan ayırt edilemez. Hastaların sekresyonlarında çok sayıda bakteri bulunur ve hastalık bu aşamada çok bulaştırıcıdır. Bu dönemde *B. pertussis* nazofarengeal aspirattan %90 gibi yüksek bir oranda izole edilebilmektedir. Bu döneme ait klinik semptomlar tam olarak oluşmadığında, Boğmaca'dan bu safhada pek şüphelenilmez. Öksürük kataral fazın sonlarına doğru hava yolunu tıkayan mukus plaklar nedeniyle ortaya çıkar, bir kaç gün veya bir hafta sonra kuru non-produktif hale gelir; inatçı, şiddetli ve sıktır (48, 49).

Paroksizmal dönem 1-6 hafta süre ile olup 10 haftaya kadar uzayabilir. Bu dönemde öksürüğün şiddeti ve sıklığı artmıştır. Kuru öksürük daha çok geceleri nöbetler şeklinde gelir. Tipik öksürük nöbeti; tek bir ekspiriyumda 5-10 kez kuvvetli öksürük ve bunu takip eden sesli bir iç çekme şeklinde inspirasyon ile sonlanır. Tipik bir nefes alma sesi (whoop) görülür. Balgamın farensi uyarması ile görülen öksürük sonrası kusma da patoginamik işaretlerdendir. Ataklar kendi kendine meydana gelebileceği gibi gürültü veya soğuk hava gibi bir dış uyaran ile de başlayabilir. Yetişkinlerde ataklar sırasında terleme, yüz kızarıklığı ve öksürük senkobu, siyanoz, konjunktival kanama, burun kanaması meydana gelebilir. Bu dönemde ateş ve diğer sistemik bulgu ve belirtiler yoktur (48, 49).

Konvalesan dönemde solunum semptomlarının şiddeti giderek azalır fakat öksürük aylarca devam edebilir. Daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde atipik semptomlar, ne olduğu belirsiz ve uzun süren öksürüklerden oluşur.

Boğmaca için klinik olgu tanımlarında öksürük semptomunun süresi en az 14 gün olarak belirlenmiştir. Birçok çalışmada erişkinlerde boğmaca öksürüğünün 21 günden uzun sürdüğü gösterilmiştir ve ortalama süresi 36-48 gündür (48, 49). Ayrıca çalışmalarda Bordetella enfeksiyonlarının, kronik bronşitin akut şiddetlenmesinde büyük rol oynadığı gösterilmiştir (50).

## 2.6. Öksüren Hastaya Yaklaşım

İnatçı öksürük, hastaların sıklıkla doktora başvurma nedenlerindedir. Öksürüğün süresi tanı spektrumunu daraltmak açısından önemlidir. Rehberlerde 3 haftadan az süren öksürükler akut, 3-8 hafta arasında sürenler subakut, 8 haftadan uzun sürenler kronik olarak sınıflandırılır (51). Boğmaca akut, subakut veya kronik öksürüğe neden olabilir. Yetişkinlerde öksürüğün sık nedenleri Tablo 2.3.'de belirtilmiştir.

**Tablo 2.3.** Yetişkinlerde öksürüğün sık nedenleri

<b>Akut öksürük ≤ 3 Hafta</b>	<b>Kronik öksürük &gt;3 Hafta</b>
Üst solunum yolu enfeksiyonları	Postnasal akıntı sendromu
Pulmoner emboli	Nonastmatik eozinofilik bronşit
Pnömoni	Gastroözefageal reflü
Konjestif kalp yetmezliği	Astım, Bronşit, Bronşiektazi
Yabancı cisim	Tüberküloz
İlaç yan etkisi	KOAH
İdiyopatik	İntersitisyel akciğer hastalıkları
	ACE inhibitörü kullanımı
	Kanser

## 2.7. Komplikasyonlar

Boğmacanın komplikasyonları çoğunlukla paroksizmal dönemde ortaya çıkar. Yetişkinlerde komplikasyonlar daha fazla görülür. Hastaneye yatırılan olgularda en sık komplikasyon pnömonidir. Bakterinin kendisi, sekonder enfeksiyon yaparak pnömoni gelişebilir. Ayrıca mukus ve kusulan materyalin aspirasyonu nedeni ile kimyasal pnömoni olabilir. Paroksizmlerin neden olduğu serebral hipoksi, hipoglisemi ya da PT'in direkt etkisiyle konvülsiyonlar ve ensefalopati gelişebilir. Şiddetli öksürüğün oluşturduğu basıncın sonucunda pnömotoraks, hemotoraks, epistaksis, subkonjunktival kanama, subaraknoid ve intraventriküler kanama, subdural ve epidural hematoma, umbilikal ve inguinal herni, rektal prolapsus, üriner inkontinans, kosta kırıkları görülebilir (48, 49, 52).

## 2.8. Tanı

### 2.8.1. Klinik Tanı

Boğmaca tanısı genellikle karakteristik anamnez ve fizik muayene bulguları ile özellikle paroksizmal dönemde tipik öksürük nöbetlerinin görülmesi ile konulur. Ancak çok küçük çocuklarda veya adolesan ve yetişkinlerde atipik klinik bulgular görülebilir. İki haftadan uzun süren öksürük ve öksürük sonrası kusma önemli bir tanısal ipucudur. Tanı konmuş bir hasta ile temas öyküsü yol gösterici olabilir. Bununla beraber, Adenovirüs, Parainfluenza virüs, Respiratory Sinsityal Virüs, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae* dâhil olmak üzere birçok diğer mikroorganizmalar, boğmaca klinik belirtilerini taklit edebilir (53).

Özellikle kataral dönem sonu ve paroksizmal dönemde %60-80 lenfosit hakimiyetinin olduğu lökositoz 20.000-50.000/mm<sup>3</sup> ve Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) düşüklüğü görülebilir (54, 55) .

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC) tarafından boğmaca olgu tanımlamaları yapılmıştır (Tablo 2.4.) Ancak bu olgu tanımlamalarının pratikte uygulanmasında sorunlar yaşanabilmektedir.

**Tablo 2.4.** DSÖ ve CDC tarafından yapılan boğmaca vaka tanımlamaları (4)

<b>CDC (1997)</b>	<b>Klinik vaka:</b> Ondört günden uzun süren öksürük yakınmasına aşağıdaki semptomlardan en az birinin eşlik etmesi  1) Paroksizmal öksürük 2) İnspiratuvar stridor 3) Öksürük sonrası kusma  <b>Kesin vaka:</b> Laboratuvar testleri pozitif saptanan ya da klinik tanımlamaya uyan ve laboratuvar testlerinden biri pozitif vaka ile temas eden olgular
<b>DSÖ (2000)</b>	<b>Klinik tanımlama:</b> Bir hekim tarafından boğmaca tanısı konulan olgular ya da en az iki hafta süren öksürüğe

**Tablo 2.4. (Devam)** DSÖ ve CDC tarafından yapılan boğmaca vaka tanımlamaları (4)

	<p>aşağıdaki semptomlardan en az birinin eşlik etmesi</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) Paroksizmal öksürük</li><li>2) İnspiratuvar stridor</li><li>3) Öksürük sonrası kusma</li></ol> <p><b>Laboratuvar tanımlama:</b> Kültür ya da PZR ya da seroloji pozitifliği</p> <p><b>Klinik vaka:</b> Klinik tanımlamaya uyan fakat laboratuvar testleri negatif vakalar</p> <p><b>Laboratuvar ile kanıtlanmış vaka:</b> Klinik tanımlamaya uyan ve laboratuvar testlerinden birisi pozitif saptanan vakalar</p>
--	--

T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi, Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi”ne göre; “olası olgu” 2 haftadan uzun süren öksürüğe ek olarak başka bir nedene bağlanamayan paroksizmal öksürük, inspiratuvar whoop ve öksürük sonrası kusmadan en az birinin olmasıdır. Klinik tanımlamaya uyan olgu olarak, “kesin olgu” ise laboratuvar olarak doğrulanan ya da kesin bir olgu ile epidemiyolojik bağlantısı olan olası olgu olarak tanımlanır (56). Ülkemizde tespit edilen olası ve kesin olguların bildirim zorunludur.

### 2.8.2. Laboratuvar Tanı

Boğmacanın klinik tanısı ile ilgili zorluklar nedeni ile laboratuvar onayı önerilir. Laboratuvar testleri infantlarda, atipik vakalarda ve aşıyla modifiye vakalarda yararlı olmaktadır. Tanı için altın standart *Bordetella pertussis*'in izolasyonudur (41).

## Direkt Tanı Yöntemleri

- **Örnek Alımı**

*B. pertussis* silyalı epitel için bir tropizm gösterdiğinden, numune, üst solunum yolu silyalı epitel hücrelerinden alınmalıdır (57). Boğaz sürüntüsü, silyalı epitel içermez ve izolasyon ortamında aşırı derecede üreyen çok sayıda normal flora üyesi içerir bu yüzden kültür için daha değersiz bir numunedir . Fakat boğaz sürüntüleri, *B. pertussis* enfeksiyonunun PZR tanısı için uygun olabilir (58). Nazofarengeal aspiratlar ve arka nazofarengeal sürüntülerden daha pozitif kültür sonuçları alınır. Nazofarengeal örnek alımı için dakron, rayon ya da kalsiyum alginat uçlu esnek saplı eküvyonlar kullanılabilir. Pamuk uçlu eküvyonlar *B. pertussis*'in izolasyon oranını düşürecek inhibitörler içerir (59). Ayrıca kalsiyum alginatlı eküvyonlar PZR için kullanılmamalıdır (60).

Nazofarengeal eküvyon burun deliğinden arka nazofarenkse yavaşça yerleştirilir ve bir kaç saniye boyunca yavaşça döndürülmelidir. İdeal olarak, nazofarengeal eküvyon yaklaşık 10 saniye boyunca arka farenkse bırakılır ve geri çekilir (61). Ayrıca örnekleme için nazofarengeal aspirat da kullanılabilir ve bu yöntem daha yüksek oranda *B. pertussis* izolasyonu sağlar (62). Ancak hasta için invaziv bir yöntemdir ve kalifiye personel tarafından yapılması gerekir (7).

- **Örneklerin Taşınması**

*B. pertussis* kuruluğa aşırı duyarlı ve yavaş üreyen bir bakteridir. Taşıma esnasında hem nemliliğin korunması hem de florada bulunan diğer organizmaların aşırı üremesinin önlenmesi gerekir (7). Dolayısı ile ideal olan alınan örneklerin kataral evrede ve hasta başında besiyerlerine ekilmesi ya da hemen laboratuvara iletilmesidir. Eğer bu mümkün değilse örnekler, 2 saate kadar oda sıcaklığında %1'lik casamino asit içinde, 24 saate kadar da yine oda sıcaklığında kömürlü Amies transport besiyerinde veya Regan-Lowe taşıma besiyerinde laboratuvara ulaştırılmalıdır (7, 59).



Laboratuvara gelen örnekler de en kısa sürede işleme alınmalıdır. Optimal duyarlılığı için kültür uygun saklama ve transport şartları kritik öneme sahiptir. Nazofarenks aspiratı gelmiş ise ikiye bölünerek bir kısmı PZR için test gününe kadar -20°C'de saklanabilir. Serum ise serolojik tanı için kullanılır. Akut ve konvalesan fazlarda olmak üzere en az 2-4 hafta ara ile iki kez serum alınması tavsiye edilir.

- **Kültür**

DSÖ tarafından boğmacanın konfirmasyonu için “altın standart” olarak değerlendirilen kültür yönteminin özgülüğü %100 olmakla birlikte, duyarlılığı hastalığın evresi, hastanın yaşı, uygulanan tedavinin etkinliği, örneğin alınması, taşınması ve kültür şartlarına göre %30-80 arasında değişmektedir (63). Kültür ile klinik örnekler kataral dönemde alınırsa başarı sağlanabilmekte ve en yüksek izolasyon bebekler ve aşılmayan çocuklarda elde edilmektedir (64).

*B. pertussis* silyalı epitel için bir tropizm gösterdiğinden, numune, üst solunum yolu silyalı epitel hücrelerinden alınmalıdır (57). Kültür için en uygun örnekler nazofarengeal aspirat ve nazofarengeal sürüntüdür. Kültür testi için nazofarengeal numunelerin direkt olarak agar plaklara sürülmesi optimal duyarlılık sağlar. *Bordetella pertussis*'in izolasyonu için sıklıkla Bordet-Gengou Agar (BGA) ve %10 at kanı içeren “Charcoat agar” (Regan-Lowe agar) kullanılır. Bu besiyerlerine normal floranın üremesini baskılayacak antimikrobiyal ajan (sefalekssin) eklenir (60, 65). Regan-Lowe besiyeri, BGA göre daha iyi izolasyon sağlar. Plaklar, 35-36°C'de nemli ortam havasında inkübe edilir ve şüpheli koloniler açısından günlük incelenir. *Bordetella pertussis* kolonileri 3-4 günden sonra görünür hale gelse, yedi günlük bir inkübasyon süresi tavsiye edilir. Regan-Lowe agarda, genç *B. pertussis* kolonileri yuvarlak, kubbeli, civa-gümüş renkli ve parlaktır; BGA'da ise hemoliz bölgeleri oluşturur.

Kültür yöntemi, duyarlılığının düşük olması ve uzun sürede sonuçlanması gibi dezavantajları olsa da antibiyotik duyarlılık testleri ve moleküler epidemiyolojik analiz için izolat sağlanması nedeniyle önemlidir (7,

60). Uzun inkübasyon (7-12 gün) gereklidir fakat en iyi kültür koşullarının kullanılmasına rağmen, enfekte hastaların yarısından azında pozitif kültür sonuçları elde edilir. Pozitif kültür tanı koydurucudur ancak negatif kültür hastalığı ekarte ettirmez (60).

- **Direkt Floresan Antikor Testi (DFA)**

Bu test 1960'lardan itibaren hızlı ve ucuz olması ve antibiyotik kullanımı sonrası da etkeni saptayabilmesi nedeniyle uzun süre yaygın kullanılmıştır (66). Nazofarengeal örneklerde florokrom-konjuge monoklonal ya da poliklonal antikorlar kullanılarak *B. pertussis* doğrudan aranır (60, 65).

DFA hızlı ve ucuz bir test olsa da hem duyarlılık hem de özgüllüğü düşüktür. Kültürle karşılaştırıldığında duyarlılığı bazı çalışmalarda %30-71 arasında bildirilmiştir (67-71). Nazofarengeal flora üyeleri ile çapraz reaksiyon nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar (%0-44) olabilir (67). CDC kültür ile birlikte yapılmasını ve deneyimli personel tarafından değerlendirilmesini önerir (7). DFA pozitif, kültür negatif numuneler ender değildir. Bu durumda hastanın klinik bulguları, epidemiyolojik bilgi ve diğer laboratuvar test sonuçları ile beraber değerlendirilmesi önerilir (7, 71).

- **Nükleik Asit İncelenmesi**

PZR gibi nükleik asit saptama metodları, özgüllüğü, duyarlılığı ve hızı nedeniyle boğmaca tanısında giderek daha fazla kullanılmaktadır. CDC 2000 yılında PZR'ın kültürle birlikte ön test olarak kullanılmasını önermesine rağmen, tarama testinden çok, tanı testi olarak ön plana çıkmaktadır.

Nükleik asit testlerinde *B. pertussis*'in hedef alınan kromozom bölgeleri; PT promotor bölgesi (ptxA-Pr), porin geninin "upstream" bölgesi, tekrarlayan insersiyon dizisi IS481, adenilat siklaz geni ve flajellin geninin "upstream" bölgeleridir (72).

Nazofarengeal aspirat veya nazofarenks arka duvarı sürüntüsü PZR için uygun örneklerdir. Nazofarengeal sürüntü örnekleri esnek tel saplı, dakron ya da rayon uçlu eküvyon ile alınmalıdır. PZR testinin klinik duyarlılığı da kültür gibi, örnek kalitesi, hastalığın başlangıcından itibaren geçen süre,

antimikrobiyal kullanımı gibi durumlardan etkilenir. Ancak PZR; DFA veya kültürden daha duyarlı olarak bildirilmektedir (73-75). Ölü organizmaları ve DNA'yı tanıma becerisiyle kültüre göre hastalık sürecinde daha uzun dönem pozitif kalmakta ve antibiyotik tedavisini takiben pozitiflik olabilmektedir (74).

Boğmaca tanısında kullanılan PZR metotlarının kullanımındaki artışa rağmen, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesinin (FDA) onayladığı, ticari bir test yoktur.

## İndirekt Tanı Yöntemleri

- **Serolojik Testler**

Boğmaca tanısında son yıllarda uygulanmaya başlanan yeni bir yaklaşımdır. *Bordetella pertussis*'e karşı immün cevapların saptanması ile sınırlıdır. Bu metodlar "enzyme-linked immunosorbent assay" (ELISA), aglütinasyon, kompleman fiksasyon, immunoblotting, indirekt hemaglütinasyon ve toksin nötralizasyonunu kapsar. Günümüzde ELISA tercih edilen yöntemdir ve PT, FHA, pertaktin, fimbriya karşı immunglobulin A (IgA), IgG, IgM seviyelerini ölçmede kullanılır. Standardize "in-house" ELISA yöntemleri ve referans serumlar bulunmaktadır, fakat FDA onay verdiği bir ticari kit yoktur (7).

Enfekte olan insanların en az %90'ı semptomlar görüldükten 3-4 hafta sonra anti-PT IgG ve anti-FHA IgG geliştirirler. Pertaktin ve fimbrial antijenler gibi diğer antijenlere immün yanıt daha değişkendir ve enfekte kişilerin %20-60'ında görülmektedir. Diğer *Bordetella* türleri PT ekspresese etmediği için anti-PT antikoru *B. pertussis*'e özgüdür. Serokonversiyonun gösterilmesi ya da PT'e karşı IgG'nin konsantrasyonundaki belirgin artış en duyarlı ve özgül serolojik tanı testi olarak kabul edilir. Özellikle hastalığın ilerleyen dönemlerinde PZR'ın negatifleşmesine bağlı olarak seroloji daha yararlı bir tanı aracı olmaktadır. (75).

DSÖ tarafından laboratuvara dayalı olgu tanımı, kültür ile *Bordetella pertussis* izolasyonu, PZR ile genomik sekansların tespit edilmesi ya da çift

serum örneğinde antikor titresinde en az dört kat artış saptanması şeklinde yapılır (76, 77). Ayrıca son yıllarda, tek bir serum örneğinde pürifiye PT karşı yüksek titrede antikorların saptanmasının da, akut veya yakında geçirilmiş bir enfeksiyona işaret ettiği ve semptomatik hastalarda yüksek titrelerin ( $\geq 100$  EU/ml) %80-95 duyarlılık ve %87-95 seçicilikle tanı koydurabildiği belirtilmektedir (77, 78).

Boğmaca tanı yöntemi seçimi; hastanın yaşı, bağışıklık durumu ve hastalığın aşamasına bağlı olarak değişir. PZR ve/veya kültür en az 2 haftadır öksürük şikayeti olan yenidoğan, küçük bebekler, aşılı çocuklar, ergen ve erişkinlerde yapılabilir (79). PZR ve IgG anti-PT ölçümü 2 haftadan uzun süredir öksürük şikayeti olan gençler ve yetişkinler için yapılmalıdır. İki haftayı geçen öksürük şikayetinde IgG anti-PT ölçümü yeterli olmaktadır. Salgın durumlarında nazofarengeal örneklerden PZR ve kültür, serum örneğinden IgG anti-PT bakılabilir (80).

*B. pertussis*'in taşıyıcı durumu tanımlanmamıştır. PZR gibi duyarlı kültür dışı testler, asemptomatik bağışıklığı olan insanlardaki organizmaları inceler, fakat bunun uzun süreli taşıyıcı durumu değil, geçici kolonizasyon ya da enfeksiyonu göstermesi daha olasıdır.

## 2.9. Ayırıcı Tanı

Birçok olguda uzamış öksürük ataklarında boğmaca yanı sıra İnfluenza, *M. pneumoniae*, *K. Pneumonia*, Parainfluenza, RSV ve Adenovirus enfeksiyonları ayırıcı tanıda düşünülmelidir (81). Yine uzamış öksürük ile başvuran hastalarda, özellikle tüberküloz enfeksiyonundaki hiler lenfadenomegalinin de uzamış öksürük nedeni olabileceği akılda tutulmalıdır. *Bordetella* ailesinden *B. parapertussis* de daha hafif seyretmekle beraber ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

## 2.10. Tedavi

Genellikle pertussis tedavisi destekleyicidir. Küçük bebekler ve enfeksiyonun ciddi seyredebileceğinin düşünüldüğü hastalar yatırılarak tedavi

edilmelidir. Ağır pertussis olan bebekler paroksizmal nöbetlerde acil yardım açısından monitorize edilebilir. Bazen O<sub>2</sub> tedavisi gerekebilir. Kusmaları olan beslenmesi yetersiz hastalar hidrate edilmeli ve kalori alımları izlenmelidir.

Kısıtlı verilere göre, çoğu bireyde hastalığın semptomları antibiyotik kullanmadan 6 hafta içinde azalmaktadır (4). Kataral evrede antibiyotik kullanımı, hastalığın seyrini hafifletmekle birlikte, öksürük nöbetleri başladıktan sonra hastalığın seyrinde fark edilebilir etki yaratmaz. Ancak solunum sistemi sekresyonlarında bakterilerin saçılım süresini, haftalardan günlere kısaltarak, enfeksiyonun yayılımını önlemede faydalı olabilir. Bu nedenle bulaşmayı azalttığı için antibiyotik tedavisi önerilmektedir (82-84).

DSÖ genel olarak semptomları 2 ile 4 hafta arasında olan hastalarda tedaviyi önerirken; sağlık çalışanları, gebeler, infantlarla ilişkili işlerde çalışanlar için 8 haftaya kadar önerir (85). Hastalığın yüksek bulaşıcılık riski ve kültür sonuçlarının geç çıktığı göz önüne alınarak boğmaca için yeterli klinik şüphe varlığında ampirik antibiyoterapi tanısal testlerle aynı zamanda uygulanabilir.

Tedavide ilk seçilecek ilaç 14 gün eritromisindir (40-50 mg/kg/gün, dört eşit dozda oral, ergen ve erişkinde maksimum 2 g/gün) verilmelidir. Eritromisin tedavisi ile ilgili sorun; gastrointestinal yan etkileri ve özellikle bir aylıktan küçük bebeklerde hipertrofik pilor stenozuna neden olabilmesidir.

Makrolid antibiyotikler olan azitromisin (oral tek doz 10-12 mg/kg/gün) ya da klaritromisin (oral 2 dozda 15-20 mg/kg/gün; en fazla 1 gram/gün) kullanımının 5-7 günlük kürler halinde etkili olduğu görülmüştür. Ayrıca azitromisin 1 aylıktan küçük infantlar için tercih edilen ajandır.

Trimetoprim-sulfametaksazol, makrolidleri tolere edemeyen hastalar için ve makrolide dirençli *B. pertussis*'ten kaynaklanan ender boğmaca vakaları için alternatiftir. Florokinolonların in vitro etkileri vardır ancak klinik etkinlikleri kanıtlanmamıştır, en çok etki gösterenler siprofloksasin ve levofloksasindir (3, 82, 84).

Tedavi ve maruziyet sonrası profilaksidede kullanılan antibiyotik rejimleri aynıdır.

### 2.11. Konak Savunması

*Bordetella pertussis* enfeksiyonundan sonra oluşan bağışıklık, diğer *Bordetella* türlerine karşı koruma sağlamamaktadır. PT karşı oluşan antikorlar birinci derecede koruyucudur. Fakat FHA, DNT, aglütinojenler, diş membran proteinleri ve ACT gibi çok sayıda diğer komponentlerin katkısıyla enfeksiyon veya aşılamaadan sonra bağışıklık oluştuğu gösterilmiştir (86).

Primer immunizasyonu takiben aşı antijenlerine karşı immunglobulin G (IgG) ve immunglobulin M (IgM) sınıfı antikorlar gelişirken immunglobulin A (IgA) sınıfı antikorlar gelişmemektedir. Boğmaca hastalığına yakalanan kişilerde ise IgG sınıfı antikorun yanısıra IgA sınıfı antikorlar da oluşmaktadır. Çeşitli *B. pertussis* antijenlerine karşı oluşan spesifik salgısal IgA sınıfı antikorlar enfekte kişilerin nazofarengeyal sekresyonlarında ve tükürüklerinde bulunabilir. ELISA ile antikorlar arasındaki kalitatif ve kantitatif farklılıklar tespit edilebilmektedir (87).

### 2.12. Korunma

Aşılama ile yapılan aktif bağışıklama boğmaca hastalığından korunmada en önemli stratejidir. Tam hücreli ve aselüler olmak üzere iki aşı bulunmaktadır. Tam hücreli boğmaca aşısı (DBT), ilk kez 1940'lı yıllarda dünyada uygulanmaya başlamıştır. DBT, ölü *B. pertussis* ile difteri ve tetanoz toksoidlerinin içermektedir. DBT'nin tipik boğmacaya karşı etkinliği %86-96'dır (76, 88). DBT'nin ateş, hiperirritabilite, baş ağrısı, bulantı, uygulama yerinde ağrı, eritem, şişlik ve nadir de olsa anafilaksi, tiz sesle ağlama, hipotonik yanıtızsızlık sendromu veya akut ensefalopati gibi yan etkileri bulunmaktadır.

Aselüler bileşenlere sahip boğmaca aşısı (DTaP, Tdap) 1991 yılında tam hücreli aşının lokal ve sistemik yan etkileri nedeniyle geliştirilmiştir. Günümüzde iki, üç, dört ve beş bileşenli (PT, FIM 2 ve 3, pertaktin ve/veya

FHA içeren) aselüler aşılarda vardır. Hepsinde inaktif PT vardır. Aselüler boğmaca aşısının etkinliği çocuklarda %84-85, adolesan ve yetişkinlerde %92 olarak bildirilmiştir (89).

Aşılamaya için dünyada uygulanan farklı aşı şemaları mevcuttur. Çocukluk döneminde boğmacadan korunmak için "Advisory Committee on Immunization Practices" (ACIP) 2.,4.,6.,15-18. aylarda ve 4-6 yaşında yapılmasını önermektedir. Ancak ne aşılamaya ne de hastalığı geçirmiş olma hayat boyu bir bağışıklık sağlamamaktadır.

Bağışıklık son boğmaca aşısı dozundan sonra 5-10 yıl içerisinde azalmaktadır (90). Büyük çocuklar, adolesanlar, yetişkinler hastalığa duyarlı hale gelmektedir. Sonuç olarak aşılamaya programları olan ülkelerde *B. pertussis*'in primer kaynağı daha küçük çocuklardan, daha büyük çocuklar ve yetişkinlere doğru yer değiştirmiştir [7, 9]. Bu nedenle günümüzde boğmacanın ergen ve erişkinlerde artan oranlarda görülmesi ve bu yaş gruplarının hastalığın yayılımı için kaynak oluşturması, bu grubun aşılanmasını gündeme getirmiştir. ACIP 2015'de 11-18 yaşları arasındaki adolesanlar için ve 19-64 yaşları arasındaki yetişkinler için bir doz Tdap yapılmasını önerdi (88). Tdap, aselüler boğmaca aşısının  $\frac{1}{3}$  ya da  $\frac{1}{4}$  oranında PT içerir. Ayrıca 1 yaşından küçük olan infantlarla bir arada olan 65 yaş üstü kişiler ile obezitesi veya geçirilmiş astımı olanlar içinde önerilmektedir. Aselüler booster dozları adolesan ve yetişkinler tarafından Avustralya, Avusturya, Kanada, Fransa ve son olarak ABD'de kullanılmaktadır (12). Tdap aşısının kontrendikasyonları; daha önceden geçirilmiş şiddetli alerjik reaksiyon veya 7 gün içinde ortaya çıkan ensefalopatidir.

Ülkemizde 2009 yılından itibaren boğmaca aşısı Sağlık Bakanlığı çocukluk dönemi aşılamaya takviminde aselüler aşı olarak yer almaktadır ve DaBT-İPA-Hib (Difteri, aselüler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio, *Haemophilus influenzae tip b* aşısı/beşli karma aşı) şeklinde 2., 4., 6. ayların sonunda birer doz ve 18 ve 24. aylarda rapel olarak uygulanmaktadır (91).

Maternal kandan plesanta aracılığıyla bebeğe koruyucu PT ve FHA antikoru geçer (92) ve zamanla bebeklerde 6. haftada yarılanarak 4. ayda ölçülemeyecek derecede düşer (93). Bundan dolayı bebekte primer bağışıklama başlayana kadar etkili bir koruyuculuk sağlayacak düzeyde antikor olmadığı için enfeksiyona yakalanma olasılığı yükselir. Süt çocuklarında mortalite yüksek olduğu için boğmacaya karşı erken aşılama önemlidir (82).

Birçok çalışma aşılammış süt çocuklarının geçirdiği boğmaca için enfeksiyon kaynağı olarak bebeğin yakınında olan yetişkinlerin özellikle annelerinin olduğunu bildirmektedir (94). Bu nedenle bebekleri korumak için onlarla aynı evde yaşayan kişilerin ve sıkı temasta olanların (sağlık çalışanları, bebek bakımevinde çalışanlar), gebe annelerin aşılması önerilmektedir. Bu stratejiye "koza stratejisi" denmektedir.

Maruziyet sonrası profilakside, aynı evde bulunanlar ve yakın temaslılara 14 gün süreyle oral eritromisin verilmesi önerilmektedir. Yakın temastan kasıt semptomatik bir hastayla 1 metreden yüzyüze maruziyettir. Respiratuvar, nasal veya oral sekresyonlar ile temas da buna dahildir. Son çalışmalarda 10 günlük eritromisin profilaksisinin de etkinliği kanıtlanmıştır. Enfekte bir kişiyle temasta bulunanlar son temastan itibaren 20 gün boyunca solunum sistemi semptomları açısından takip edilmelidir ve öksürüğün başlamasından itibaren geçen 21 gün içerisinde profilaksi verilmelidir. Ayrıca 12 aydan küçük infantlar ve gebeliğin 3. trimesterında bulunan gebelere ev içi maruziyetlerde profilaksi verilmelidir (95). Maruziyet sonrası immunizasyon kişiyi enfeksiyondan korumaz.

Sağlık çalışanları hem maruziyet açısından hem de enfekte olduklarında duyarlı kişilere hastalığı bulaştırma açısından risk altındadır. Belirgin mortalite ve morbiditeye neden olan birçok nozokomiyal boğmaca salgınından sağlık çalışanları sorumlu tutulmuştur (96). Sağlık çalışanlarına uygulanacak Tdap rapeli nozokomiyal salgınları önlemede hem daha etkin hem de maliyet açısından daha ucuzdur. Hastayla direkt teması bulunan



aşılammamış sağlık çalışanları, daha önce alınan Td' nin süresine bakılmaksızın ilk fırsatta tek doz Tdap ile aşılammalıdır (97, 98).



## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız üçüncü basamak tedavi kurumu olan ve Ankara'da hizmet veren 1000+200 yatak kapasiteli Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesinde gerçekleştirildi." İki haftadan uzun süren öksürüğü olan 18 yaş üstü yetişkinlerde kültür, polimeraz zincir reaksiyonu ve seroloji ile *Bordetella pertussis* enfeksiyonunun araştırılması" başlığı altında yapılan çalışma için GATA Etik Kurulu'ndan 17 Şubat 2016 gün ve ETİK.KRL.:50687469-1491-141-16/1648-450 ve 18 Mayıs 2015 EĞT.ÖĞT.:50687469-1491-375-15/1648.4-1000 sayılı yazılar ile onay alınmıştır. Çalışmaya dâhil edilen tüm bireylere çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgi verilmiş ve bireylerin hepsinden "Gönüllüleri Bilgilendirme ve Olur (Rıza) Formu" imzalatılarak izinleri alınmıştır.

### 3.1. Vakaların Seçilmesi ve Örneklerin Toplanması

#### 3.1.1. Hasta Grubu

Bu çalışmaya Şubat-Temmuz 2016 tarihleri arasında hastanemiz Göğüs Hastalıkları ve Enfeksiyon Hastalıkları polikliniklerine başvuran, 2 haftadan uzun süren öksürüğü olan 18 yaş üstü 68 hasta (49 erkek, 19 kadın) dahil edildi.

Başvuru sırasında astım, tüberküloz, kronik bronşit, reaktif hava yolu hastalığı, gastroözofageyal reflü, ACE inhibitörü ilaç kullanımı, malignite gibi kronik öksürük nedeni oluşturabilecek hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Yaş, cinsiyet, aşı öyküsü, ek şikâyetler, daha önce tedavi uygulanıp uygulanmadığı gibi bilgileri içeren bilgi formu her hasta için dolduruldu.

#### 3.1.2. Kontrol Grubu

Polikliniğimize ve Kan Eğitim Merkezi ve Kan Bankasına başvuran, başvuru sırasında ve en az 4 ay öncesine kadar öksürük şikâyeti olmayan hastalar ve sağlıklı kan donörlerinden oluşan 65 kişi( 45 erkek, 20 kadın) kontrol grubu olarak seçildi. Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan bireyler,

kendilerine yöneltilecek sorular ve yapılacak işlemler konusunda bilgilendirilmişdi. Tümüne “bilgilendirilmiş onam formu” okutulup, imza karşılığı onayları alındı.

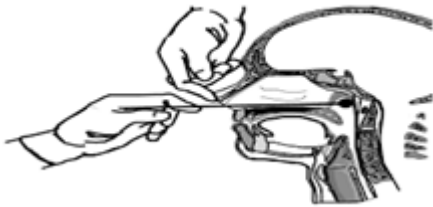
### 3.1.3. Örneklerin Toplanması

Çalışmayı kabul eden hastalardan bir adet NFS ve kontrol amaçlı alınan kan numunelerinden artan serum örnekleri alındı. NFS örneği alınmasında dacron uçlu, esnek gövdeli, burgulu alüminyum shaftlı özel eküvyon çubukları (Transwab Pernasal, Medical Wire Equip Co Ltd, UK) kullanıldı. (Şekil 3.1.)



**Şekil 3.1.** Nazofarengeal sürüntü almak için uygun eküvyon ve Amies Transport Medium

Eküvyonla bir burun deliğinden girilerek nazal kavitenin tabanından geçildi, posterior nazofarenkse doğru yavaşca itilen eküvyon bu anatomik lokalizasyonda yaklaşık 5 saniye süreyle tutuldu, ardından hafifçe rotasyon yaptırıldı ve geriye çekildi (Şekil 3.2).



**Şekil 3.2.** Nazofarengeal sürüntü almak için doğru pozisyon ve teknik (99)

Alınan nazofaringeal örnekler kömürlü Amies Transport besiyerinde aynı gün içinde Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (THSK), Ulusal Solunum Yolu Patojenleri Referans Laboratuvarına ulaştırıldı. Bu örnekler kültür ve PZR testi için kullanıldı.

Hastalardan polikliniğe ilk başvuruda alınan kan örnekleri antipertussis toksin (anti-PT) IgG ve ant filamentöz hemaglutinin (anti-FHA) IgG ELISA testleri çalışılmak üzere - 80°C'de saklandı. Serum örnekleri gruplar halinde Aşı ile Önlenebilir Hastalıkların Serolojisi Laboratuvarına ulaştırıldı.

### **3.2. Çalışmada Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar**

Kullanılan malzemeler, cihaz ve ekipmanlar aşağıda listelenmiştir.

#### **3.2.1. Kullanılan Malzemeler**

- Eppendorf tüp 1.5 ml'lik 500'lik 1 paket
- Eppendorf tüp 0.2 ml'lik 100'lük 1 paket
- Moleküler grade agaroz, 25 gr
- MgCl<sub>2</sub> 25 mM, 1.25 ml'lik 4 paket
- Nazofarengal swap 250 adet
- DNTP mix 10 mM, 1ml
- Taq DNA polimeraz 5U/ul,500 unit
- 10 x Taq buffer (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>
- PZR Size marker 100-1000 bp 25 testlik
- Bordetella pertussis primer 20 bp
- DNA ekstraksiyon kiti
- Koyun Kanlı Agar Plağı 200 adet
- Bordet Gengou Agar toz besiyeri 500 gr
- Bordetella pertussis antiserum 1ml
- Bordetella parapertussis antiserum 1ml
- PT Pertusis toksin NIBSC
- Pertussis FHA toksin NIBSC
- P-Nitrophenyl Phosphate Disodium 20mg\*Tablets, 100 tablet
- Anti-Human Igg (Fc Specific) Alkalinepho Sphatasec 0.5 ml

- Anti-Human Igg (Fc Specific) Alkalinepho Sphatase C 1ml
- İnkübatör, 36°C
- Erlen (10 mL, 25 mL, 500 mL, 2 L)
- Burgu kapaklı steril tüpler, pipet, steril pipet
- Membran filtre (enjektör tipi, polikarbonat, 0.2 µm) ve enjektör
- Steril Petri kabı (tek kullanımlık),

### **3.2.2. Kullanılan Cihazlar**

- Derin dondurucu, -80°C
- Normal santrifüj Labofuge 200, Thermo Scientific, İngiltere
- Otomatik pipet, Eppendorf ABD
- Labsystems Multiskan Ex (ELISA okuyucu)
- Tecon hydro speed (yıkayıcı)
- Thermo lems Incubator/shaker
- Biyogüvenlik kabini, sınıf-IIA
- Pipetleme ekipmanı
- Vorteks (tüp ataçmanlı)
- Koloni mikroskobu (stereomikroskop) – kültür plaklarını okumak için
- Işık mikroskobu - objektifler 40x, 100x immersiyon; oküler 10x; kolonilerden boyalı mikroskopik incelemeler için
- PCR kabini
- Thermal Cyclers
- Elektroforez cihazı
- UV translüminatör
- Manyetik karıştırıcı/ısıtıcı ('hot-plate') ve manyetik balıklar
- Su banyosu (55°C'ye ayarlı)

### **3.3. Yöntemler, Laboratuvar Testleri**

Nazofaringeal örneklerin ve serumların kültür, PZR ile incelenmesi Ulusal Solunum Yolu Patojenleri Referans Laboratuvarında gerçekleştirildi.

### 3.3.1. Kültür

*Bordetella pertussis*'in izolasyonu için laboratuvar yapımı C-BGA besiyeri ( 30g/L Bordet- Gengou Agar, Becton Dickinson; 10g/L giserol, Merck; %20 taze at kanı, THSK Serum iftliği ve 10mg/L sefaleksın, Wako; besiyeri son pH'sı 6.8) kullanıldı. Nazofaringeal sürüntü rnekleri C-BGA plağının üst ¼ yüzeyine ekildi, ardından azaltma yöntemi ile plağa yayıldı. Plaklar 36°C'de, nemli, aerob ortamda, 7-10 gün süre ile inkübe edildi. Inkübasyon sresinde, plaklar Şüpheli koloniler açısından her gün kontrol edildi; Şüpheli kolonilerin (nc günden sonra üreyen, düzgün kenarlı ve düz yüzeyli, yaklaşık 1 mm çapında transparan, konveks koloniler) varlığı araştırıldı.

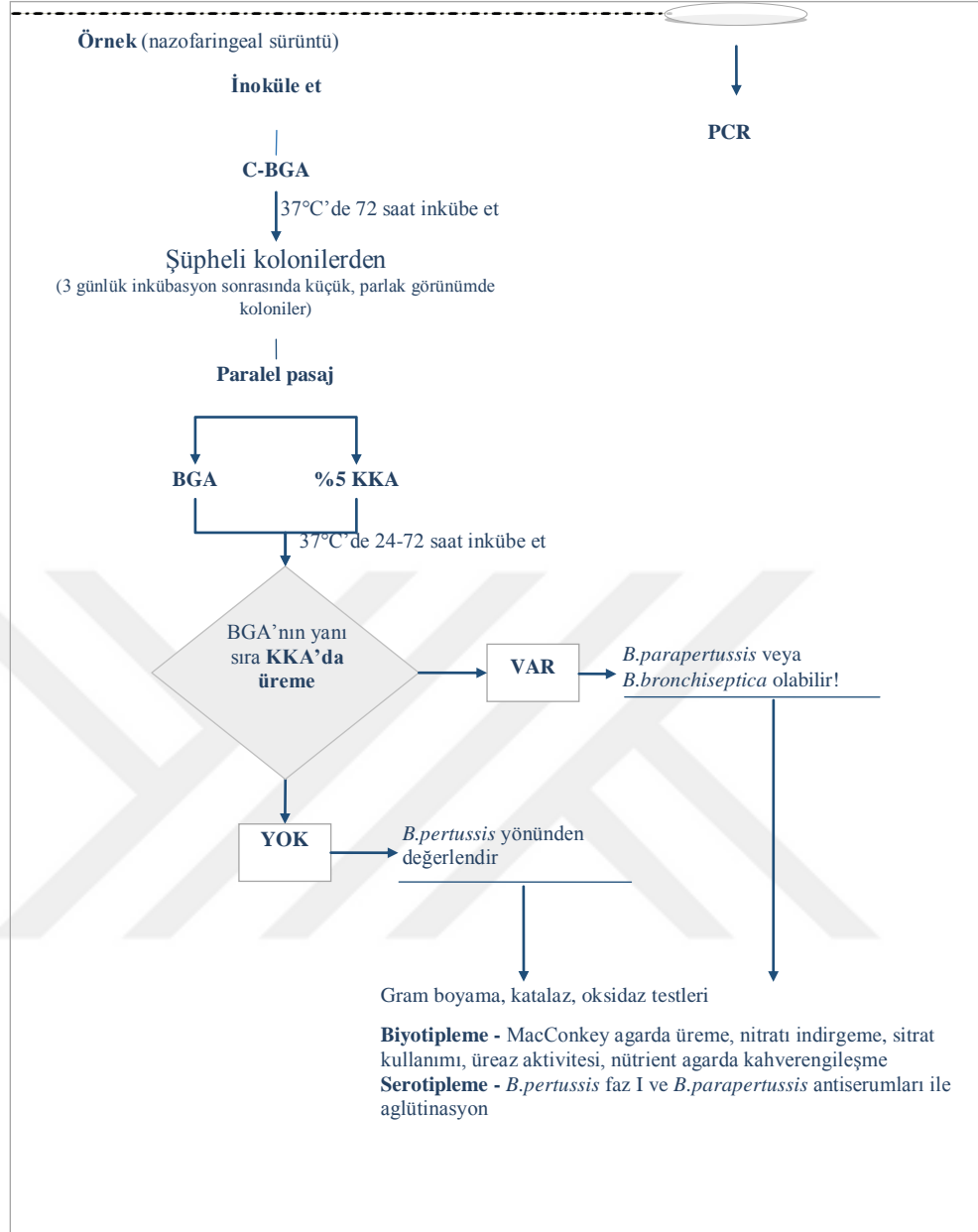
Sonraki tanımlama basamaklarında kullanılacak saf kültürleri elde etmek için, kuŐkulu kolonilerden mümkün olduğunca çok sayıda seçilerek, dörde bölünmüŐ BGA ve KKA plaklarına paralel pasaj yapıldı. Plaklar 36°C'de, nemli, aerob ortamda 48 saatlik inkübasyondan sonra değerlendirildi.

BGA'da üreyen, koyun kanlı agarda üremeyen, gram-negatif boyanan küçük kokobasil yapısında, oksidazı pozitif, katalazı pozitif, üreyi hidrolize etmeyen bakteriler *B. pertussis* yönünden incelenmeye devam edildi. Kesin tanımlama için *B. pertussis* faz I antiserumla (Becton Dickinson) lam aglütinasyonu uygulandı.

İzolasyon ve identifikasyon aŐamalarında kalite kontrol suŐu olarak *B. pertussis* Tohama faz I ve *B. pertussis* ATCC 9797 kullanıldı.

*B. pertussis* Risk Grubu 2 mikroorganizmalardan biri olduğu için boğmaca Şüpheli klinik örneklerle ilgili incelemeler, Biyogüvenlik Düzeyi 2 (BGD2) laboratuvar Őartlarında gerçekleştirildi.

Nazofarinks rneklerinden *B. pertussis* izolasyonu ve tanımlanması için uygulanan akış Şeması ise Şekil 3.3'de belirtilmektedir.



**Şekil 3.3.** Nazofarinks örneklerinden *B. pertussis* izolasyonu için akış şeması  
(10)

### 3.3.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Ulusal Solunum Yolu Patojenleri Referans Laboratuvarına gelen nazofaringeal örnek eküvyonları kültür için ekim yapıldıktan hemen sonra 500 mikrolitre molecular grade water içeren steril eppendorf tüplere kondu. Test gününe kadar -20°C'de saklandı. Örneklerden DNA izolasyonu için ekstraksiyon kiti (QIAamp DNA Blood Mini Kit 250, QUIGEN, USA) kullanıldı.

*B. pertussis*'in PCR ile tanısında *ptxA-Pr* (191 bp) gen bölgesini hedef alan spesifik primerler seçildi: Bu amaçla *forward* PTp1 (5'-CCA·ACG·CGC·ATG·CGT·GCA·GAT·TCG·TC-3') ve *revers* PTp2 (5'-CCC·TCT·GCG·TTT·TGA·TGG·TGC·CTA·TTT·TA-3') primer çifti kullanıldı.

Test 50 µl reaksiyon karışımında (5 µl X10 PCR buffer; MBI Fermentas, 4 µl 25mM MgCl<sub>2</sub>, 1 µl 10mM dNTP, 0,5µl 50pmol/µl primer ve 0.26µl 5U/µl *Taq* DNA polimeraz; MBI Fermentas) 4µl kalıp DNA bulunacak şekilde in-house olarak hazırlandı.

Amplifikasyon 95<sup>0</sup>C'da 5 dakika ilk denatürasyonu takiben, 94<sup>0</sup>C'de 45 sn denatürasyon, 57<sup>0</sup>C'da 45 sn bağlanma ve 72<sup>0</sup>C'da 45 sn uzama basamaklarından oluşan 35 siklus ve 72<sup>0</sup>C'da 10 dk son uzama olacak şekilde termal döngü cihazında (Techne TC-5000, UK) tamamlandı. Elde edilen amplifikasyon ürünleri, agaroz jel elektroforez yöntemi ile değerlendirildi. Bunun için son konsantrasyonda 0,5 µg/ml olacak şekilde ethidium bromid boyası ilave edilmiş %2,5'luk Nusieve agaroz 3:1 jel kullanıldı. Her amplifikasyon ürününün 6µl'si, 1µl X6 loading buffer (MBI Fermentas) ile karıştırılarak jel kuyucuklarına yerleştirildi. Moleküler işaretleyici olarak 100 bp DNA Ladder (MBI Fermentas) kullanıldı. Agaroz jeller, X0.5 TBE buffer içeren yatay elektroforez cihazında (Scie-Plas, UK), 100 V/40 dakika yürütüldü. Takiben jeller UV translüminatörde 312 nm'de görüntülenerek spesifik bantların varlığı araştırıldı.

### 3.3.3 Kantitatif Anti-PT IgG ELISA Yöntemi

Hastaların başvurusunda kontrol amaçlı alınan kan örneklerden artan serum -80<sup>0</sup>C' de saklandı. PT IgG antikorları, "in-house" kantitatif indirekt ELISA testi ile Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Aşı ile Önlenebilir Bakteriyel Hastalıklar Seroloji Laboratuvarında çalışıldı. Önceden geliştirilen ve en düşük 1.0 EU/ml antikor düzeyini saptayan, 96 çukurlu düz tabanlı mikropalaklar (Greiner, 655001, Germany) içeren "in-house" ELISA testi kullanıldı.

Plaklar PT 10 µg PN/ampül (JN1H-5, Biken, Japan) yardımı ile kaplandı. 100 µl kaplama solüsyonunda PT antijen konsantrasyonu 0.1 µg



PN/ml larak ayarlandı. Plaklar test günü 125 µl bloklama solüsyonu eklenerek bloklandı (%0.5 sığır serum albumini (BSA) içeren PBS), sonrasında inkübatör çalkalayıcıda inkübe edildi (Labsystem iEMS, Finland).

Hasta serumları ve referans serumun (Anti-pertussis reference human sera IgG [anti-PT IgG için 250 ELISA Unit (EU) %0.5 BSA ve %0.05 Tween 80 içeren PBS solüsyonunda sekiz kez çift kat seri dilüsyonu yapılarak antijen kaplı plaklara aktarımı gerçekleştirildi. Aktarım sonrası 37°C'de 1 saat inkübasyona bırakıldı. Sonrasında plaklar PBS-Tween 20 ile üç kez yıkandı. Konjugat olarak "Fc-specific alkaline phosphatase-conjugated goat anti-human IgG" (Seikagaku, Kogyo, Japan) kullanıldı. Tekrar 22°C'de 1 saat inkübe edildi. 4 kez yıkama yapılarak substrat olarak dietanolamin solüsyonu içinde sulandırılan P-Nitrofenil fosfat (Sigma) (1 mg/ml, pH: 9.6) kullanıldı ve 22°C'de 1 saatlik inkübasyonun ardından 3M NaOH eklenerek reaksiyon durduruldu. Plakların okuması 405/630 nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda (Labsystem, Multi Skan EX, Finland) yapıldı (100).

Anti-PT IgG antikor düzeyleri, "parallel line assay" ( $p= 0.05$ ) istatistik analiz programı kullanılarak değerlendirilene kalite kontrol amacıyla, referans serum ile geçerli sonuç alındığında test geçerli sayıldı. Anti-PT için  $\geq 100$  EU/ml antikor düzeyi, akut/son zamanlarda geçirilmiş B.pertussis enfeksiyonu olarak düşünöldü (101, 102).

### **3.4. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22.0 programı ile gerçekleştirilmiştir. Verilerin tanımlanmasında; sayı, yüzde, ortalama, ortanca, minimum, maksimum ve standart sapma değerleri kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmada kesikli değişkenler için  $X^2$  testi, sürekli değişkenler için Man-Whitney U testi ve Fisher exact test kullanıldı. İki değişken arası doğrusal ilişki ise Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için  $p<0.05$  değeri kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamızda Şubat-Ağustos 2016 tarihleri arasında hastanemiz Göğüs Hastalıkları ve Enfeksiyon Hastalıkları polikliniklerine başvuran, 2 haftadan uzun süren öksürüğü olan 18 yaş üstü 68 hasta ( 49 erkek, 19 kadın) alındı.

### 4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Kültür, PZR, Seroloji Testlerinin Sonuçları

Çalışmamızın hasta grubunda 68 kişinin nazofarengeal sürüntü örneklerinde hiçbir kültür pozitifliği saptanmazken, 15 hastada (%22) PZR pozitifliği, 9 (%13) hastada Anti-PT IgG 100 EU/ml üzerinde, 4 hastada da PZR VE ELISA pozitifliği saptandı. Toplam 20 (%29) öksürük şikayeti olan hastada en az bir yöntemle laboratuvar olarak *B. pertussis* düşünüldü.

Kontrol grubunda ise; kültür, PZR pozitiflik saptanmaz iken, Anti-PT IgG düzeyleri 100 EU/ml altında saptandı.

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında PZR pozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0,001$ ).

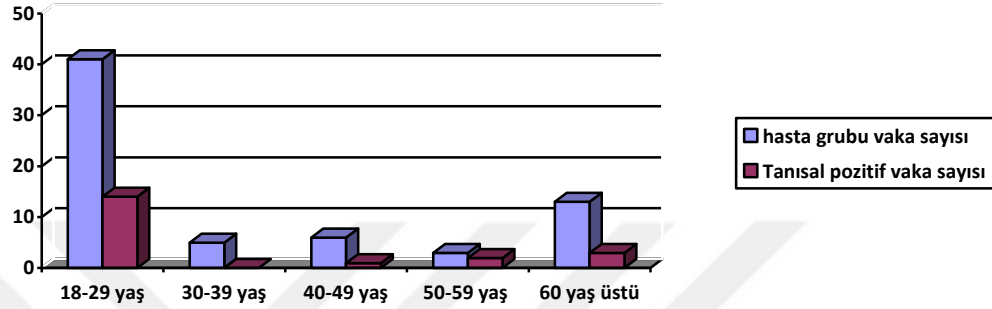
Hasta grubunda Anti-PT IgG düzeyi 0,38-209,6 EU/ml arasında olup ortalama 42,4 EU/ml iken; kontrol grubunda 0,53-56,2 EU/ml olup ortalama değer 16,6 EU/ml olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında Anti-PT IgG düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p$  değeri 0,001).

### 4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Epidemiyolojik Özellikleri

Çalışmamızın hasta grubunda bulunan 68 hastanın 49'u (%72) erkek, 19'u (%28) kadındı. Kontrol grubunda 65 kişinin 45'i (%69) erkek, 20'si (%31) bayandı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı arasından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Hasta grubunun yaş ortalaması  $35,3 \pm 19,4$  iken, en küçük yaş 18, en büyük yaş 81 olarak saptandı. Kontrol grubunda ise yaş ortalaması  $35 \pm 17$  iken, en küçük yaş 19, en büyük yaş 86 olarak saptandı. İki grup arasında yaş yönünden istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Klinik olarak boğmaca düşünölen 68 hastanın tanısıl test sonuçlarında 20 (%29) hastada pozitiflik tespit edildi. Test sonuçlarına göre boğmaca düşünölen 20 hastanın, 13'ü erkek, 7'si kadın, yaş aralığı 20-76 arasında saptandı. Yaş gruplarına göre test pozitiflik oranları Şekil 4.1.'de görölmektedir.



**Şekil 4.1.** Tanı testlerinde pozitiflik saptanan hastaların yaş dağılımı

Hastaların tümü yaşına uygun aşılama durumunu bilmemekteydi. Hastaların 17'si başvuru öncesi antibiyotik tedavisi almıştı ve herhangi bir tanısıl test sonucu pozitif gelen hastalarda antibiyotik kullanım hikayesi yoktu (Tablo 4.1).

Çalışma kapsamındaki hastalarda tanısıl test pozitif vakaların dağılımına bakıldığında öksürük şikâyeti olan aynı aileden 2 hasta (Hasta no, 4 ve 45), aynı koğuşta kalan 3 hasta (Hasta no, 46,47,49) vardı (Tablo 4.1).

Aynı aileden olan hastaların öksürük şikâyeti önce başlayan hastada 100 gün süren öksürük ile beraber ELISA değeri 209,67 EU/ml iken, diğeri aile üyesinde ise 30 gündür süren öksürük ile PZR pozitifliği ve ELISA değeri 69,77 EU/ml idi (Tablo 4.1).

Aynı koğuşta kalan hastaların ortalama öksürük süreleri 16 gün olup, hepsinin PZR testi pozitif, ELISA değeri 100 EU/ml altında idi (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1. Hasta grubundan elde edilen veriler**

Hasta	Yaş (Yıl)	Cinsiyet	Öksürük Süresi (gün)	Öksürük Sonrası Kusma	İnspiratuvar Stridor	AB Kullanımı	Kültür	PZR	Anti-PT (EU/ml)
1	45	B	18	YOK	VAR	YOK	N	N	27,34
2	44	E	18	YOK	YOK	YOK	N	N	8,44
3	62	B	31	YOK	VAR	YOK	N	N	61,37
4	29	B	100	VAR	YOK	YOK	N	N	209,67
5	47	B	53	YOK	YOK	YOK	N	N	153,62
6	66	B	27	YOK	YOK	YOK	N	N	16,95
7	21	E	14	YOK	VAR	VAR	N	N	30,19
8	22	E	158	YOK	YOK	VAR	N	N	2,09
9	81	E	27	VAR	YOK	VAR	N	N	1,23
10	28	E	26	YOK	YOK	YOK	N	P	108,6
11	76	B	18	VAR	YOK	YOK	N	P	30,49
12	20	E	64	YOK	YOK	YOK	N	N	90,98
13	74	B	70	VAR	VAR	YOK	N	N	164,61
14	64	B	45	YOK	YOK	YOK	N	N	41,4
15	43	E	25	YOK	YOK	YOK	N	N	5,14
16	22	E	29	VAR	YOK	VAR	N	N	1,77
17	63	B	130	YOK	YOK	YOK	N	N	66,47
18	36	E	102	YOK	YOK	YOK	N	N	45,8
19	33	E	29	YOK	VAR	YOK	N	N	20,46
20	23	E	40	YOK	VAR	YOK	N	N	26,38
21	20	E	34	YOK	YOK	YOK	N	N	8,45
22	20	E	53	VAR	VAR	VAR	N	N	8,48
23	21	E	22	YOK	YOK	VAR	N	N	15,28
24	19	B	16	VAR	YOK	YOK	N	N	24,68
25	26	E	25	YOK	YOK	YOK	N	N	5,86
26	20	E	14	YOK	YOK	YOK	N	N	14,46
27	25	E	18	VAR	YOK	YOK	N	N	10,26
28	51	E	71	VAR	YOK	YOK	N	N	126,4
29	21	E	75	VAR	YOK	YOK	N	N	161,52
30	24	E	14	YOK	VAR	VAR	N	N	4,02
31	63	E	50	YOK	VAR	YOK	N	N	81,55
32	21	E	55	VAR	VAR	VAR	N	N	46,11
33	21	E	14	YOK	YOK	YOK	N	N	27,29
34	20	E	27	VAR	VAR	VAR	N	N	13,69
35	20	E	27	VAR	YOK	YOK	N	N	46,01
36	20	E	116	VAR	YOK	VAR	N	N	27,51
37	70	B	47	VAR	VAR	VAR	N	N	11,93
38	49	E	25	YOK	YOK	YOK	N	N	17,65
39	20	E	25	YOK	YOK	YOK	N	N	21,85
40	22	E	14	YOK	YOK	YOK	N	N	0,38
41	38	B	75	YOK	YOK	VAR	N	N	20,20
42	21	E	88	YOK	YOK	VAR	N	N	11,95
43	23	E	26	YOK	YOK	YOK	N	P	5,48
44	68	E	38	YOK	YOK	YOK	N	N	9,33
45	53	B	30	VAR	YOK	YOK	N	P	69,77
46	20	E	15	YOK	YOK	YOK	N	P	12,04
47	22	E	15	VAR	YOK	YOK	N	P	9,16
48	23	E	15	YOK	YOK	VAR	N	N	6,59
49	20	E	20	YOK	YOK	YOK	N	P	10,45
50	79	B	76	YOK	YOK	YOK	N	N	39,56
51	20	E	20	YOK	YOK	YOK	N	N	27,78
52	31	B	21	YOK	YOK	YOK	N	N	46,73
53	20	E	25	VAR	YOK	YOK	N	P	9,36
54	51	B	140	VAR	YOK	VAR	N	N	15,80
55	24	E	17	YOK	YOK	YOK	N	N	21,45
56	20	E	38	VAR	YOK	YOK	N	P	12,02
57	20	E	42	VAR	YOK	YOK	N	P	62,69
58	24	E	29	VAR	YOK	YOK	N	N	12,33
59	20	E	33	YOK	YOK	VAR	N	N	12,46
60	21	E	35	VAR	VAR	VAR	N	N	37,68
61	22	E	29	VAR	YOK	YOK	N	P	10,30
62	44	E	40	YOK	YOK	YOK	N	N	43,13
63	75	E	45	VAR	YOK	YOK	N	N	47,56
64	32	B	32	VAR	YOK	YOK	N	N	67,38
65	28	E	14	VAR	YOK	YOK	N	P	133,0
66	21	E	26	VAR	VAR	YOK	N	P	144,0
67	21	B	30	VAR	VAR	YOK	N	P	181,60
68	66	B	32	VAR	YOK	YOK	N	P	18,6

B: Bayan E: Erkek N: Negatif P: Pozitif

### 4.3. Hastaların Öksürük Süreleri ve Aylara Göre Hasta Dağılımları

Hastaların öksürük süreleri 14-158 gün arasında değişmekle beraber ortalama 41 gün olarak saptandı. PZR pozitifliği olan hastaların ortalama öksürük süresi 26 gün olarak saptandı. Tablo 4.2.'de hasta grubunun öksürük süresine göre PZR sonucu görülmektedir.

**Tablo 4.2.** Hasta grubu öksürük süresi ve PZR ilişkisi

		Öksürük Süresi		Toplam
		14-29 gün	30 ve üzeri gün	
PZR	Pozitif	10	5	15
	Negatif	25	28	53
Toplam		35	33	68
Ki-kare testi				

Ayrıca hasta grubunda öksürük süresi ile Anti-PT düzeyleri arasında, pozitif yönde orta düzeyde ( $r=0,378$ ) ve istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,001$ ) bir ilişki saptanmıştır (Tablo 4.3.).

**Tablo 4.3.** Hasta grubu öksürük süresi ve Anti-PT IgG düzeyi arasındaki ilişki

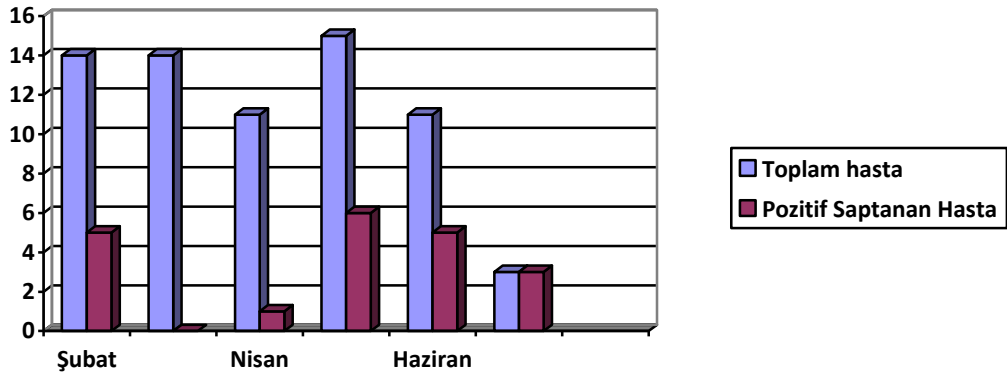
		Öksürük Süresi	
		14-29 gün	30 ve üzeri gün
Anti-PT (EU/ml)	Ortalama	16,7	55,6
	Ortanca	13,0	43,1
	Minimum	0,38	2,09
	Maksimum	144,0	209,67
Man-Whitney U Testi		* $p=0,004$	

Hasta ve kontrol grupları arasında Anti-PT IgG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ( $p=0,001$ ). (Tablo 4.4.)

**Tablo 4.4.** Hasta ve kontrol grubu Anti-PT IgG düzeyleri

		Hasta grubu	Kontrol grubu
<b>Anti-PT (EU/ml)</b>	Ortalama	42,41	16,69
	Ortanca	21,65	11,67
	Minimum	0,38	0,53
	Maksimum	209,67	56,21
Man-Whitney U Testi		*p=0,001	

Çalışmadaki 68 hastanın; 14'ü Şubat, 14'ü Mart, 11'i Nisan, 15'i Mayıs, 11'i Haziran, 3'ü Temmuz ayında başvurdu. Herhangi bir test sonucu pozitif olan hastaların %26'sı Şubat, %9'u Nisan, %31'i Mayıs, %21'i Haziran, %15'i Temmuz ayında başvurmuştu. Şubat-Temmuz 2016 tarihleri arasında çalışmaya dahil edilen hastaların aylara göre pozitiflik oranları Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



**Şekil 4.2.** Tanı testlerinde pozitiflik saptanan hastaların aylara göre dağılımı (Şubat-Temmuz)

#### 4.4. Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Hastaların başvuru sırasında 2 haftadan uzun öksürük dışında iç çekmeli solunum ve öksürük sonrası kusma şikâyetleri de sorgulandı.

Hastaların 15'inde(%22) iç çekmeli solunum, 30'unda (%44) öksürük sonrası kusma, 7'sinde (%10) her iki şikâyet de vardı. Başvuran hastaların 19'u (%28) başvuru öncesinde antibiyotik kullanmıştı.

Herhangi bir tanısal testi pozitif olan 20 hastanın 15'inde öksürük sonrası kusma, 3'ünde inspiratuvar stridor vardı. Her iki şikayetide olan 3 hastada PCR VE ELISA pozitifliği saptandı. Bu hastaların hiçbirinde birinde antibiyotik kullanım öyküsü yoktu (Tablo 4.5.).

**Tablo 4.5.** Tanısal testleri pozitif olan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları

Hasta	Öksürük süresi (gün)	AB Kullanımı	İç çekmeli solunum	Öksürük sonrası kusma	Kültür	PZR	Anti PT IgG (EU/ml)	WBC	ESH
4	100	YOK	YOK	VAR	N	N	209,67	normal	N
5	53	YOK	YOK	YOK	N	N	153,62	normal	Y
10	26	YOK	YOK	YOK	N	P	47,45	normal	Y
11	18	YOK	YOK	VAR	N	P	30,49	normal	Y
13	70	YOK	VAR	VAR	N	N	164,61	Y	Y
29	75	YOK	YOK	VAR	N	N	161,52	normal	Y
43	26	YOK	YOK	YOK	N	P	5,48	Y	Y
45	30	YOK	YOK	VAR	N	P	69,77	normal	normal
46	15	YOK	YOK	YOK	N	P	12,04	normal	normal
47	15	YOK	YOK	VAR	N	P	9,16	normal	normal
49	20	YOK	YOK	YOK	N	P	10,45	normal	Y
53	25	YOK	YOK	VAR	N	P	9,36	Y	Y
56	38	YOK	YOK	VAR	N	P	12,02	normal	normal
57	42	YOK	YOK	VAR	N	P	62,69	normal	normal
61	29	YOK	YOK	VAR	N	P	10,30	normal	normal
65	14	YOK	YOK	VAR	N	P	5,52	Y	Y
66	26	YOK	VAR	VAR	N	P	4,43	normal	normal
67	30	YOK	VAR	VAR	N	P	8,64	normal	normal
68	32	YOK	YOK	VAR	N	P	72,4	Y	Y

N: Negatif P: Pozitif Y:Yüksek

Herhangi bir tanısal test pozitifliği olan 20 hastanın bakılan inflamatuvar belirteçlerinde WBC değeri 5 hastada normalin üzerinde iken, ESH 11 hastada normalin üzerinde saptandı.

## TARTIŞMA

DSÖ verilerine göre boğmaca aşısıyla önlenebilen hastalıklar arasında kontrolü en az sağlanabilen hastalıklardandır. Aşılama öncesinde boğmaca baskın olarak 10 yaş altı çocukları etkilerken, aşılama sonrası adolesan ve yetişkinlerde görülmeye başlamıştır (7). Özellikle hastalığın mortalite ve morbidite olarak ağır seyrettiği aşısız veya eksik aşıli infantlar için, enfekte adolesanlar ve yetişkinlerin taşıyıcı rol oynadığı düşünülmektedir.

Boğmaca hastalığının birçok solunum yolu enfeksiyonu ile örtüşen semptomları, organizmanın kültüre edilmesindeki zorluklar, kabul görmüş tanısal testlere ulaşma zorluğu; enfeksiyonunun gerçek prevalansının belirlenmesini zorlaştırır. Boğmaca için çoğu ülkede vaka bazlı ulusal bir sürveyans sistemi bulunmaktadır. Buna rağmen genel kanı bildirilen vakaların gerçek vaka sayısından daha az olduğu yönündedir.

Çalışmamızda, hastanemize başvuran 2 haftadan uzun süren öksürüğü olan yetişkin hastalar seçilmiş olup, bu Türkiye genelini temsil eden bir küme değildir. Çalışmamızda yetişkinlerde boğmaca hastalığının laboratuvar olarak gösterilmesiyle, kronik öksürüğün bir nedeni olarak boğmaca hastalığına dikkat çekilmesi ve *B. pertussis* enfeksiyonunun ayrıca tanıda daha sık akla gelmesi amaçlanmıştır.

*B. pertussis* mikrobiyolojik laboratuvar tanısında kültür, DFA, PZR ve serolojik yöntemler kullanılmaktadır. CDC, DFA testinin kullanımını önermemekte, kullanılırsa mutlaka deneyimli personel tarafından değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (99). Bu nedenle çalışmamızda DFA tanı testi olarak kullanılmamıştır. Kültür, *B. pertussis* tanısında en özgül (%100) yöntem olmakla beraber duyarlılığı düşüktür. Wendelboe ve diğ. (60) kültürün duyarlılığı için %12-60 gibi değişken bir oran bildirmişlerdir.

Kültür negatiflikleri hastalığın süresi, hastanın yaşı, aşılama durumu ve antibiyotik tedavisi alması, örnek alım ve transport koşullarıyla, kullanılan besiyerine göre değişebilir

CDC ve DSÖ standartlarına göre kültür, hastalığın kataral ve erken paroksizmal dönemlerinde yüksek özgüllüğe sahiptir. Çalışmamızdaki hasta grubunun bize öksürük şikâyeti başladıktan en az 2 hafta sonra başvurduğu



düşünüldüğünde herhangi bir kültür pozitifliği olmaması aslında beklenen bir durumdur. Ayrıca yapılan çalışmalar kültür negatifliğinin hastalığı ekarte ettirmediğini göstermiştir (103).

*B. pertussis* tanısında kültürdeki kısıtlılıklar; hızlı, duyarlı ve güvenilir bir tanı yöntemine ihtiyaç oluşturmuştur. *B. pertussis*'in farklı gen bölgelerinin hedeflendiği PZR metodları, DNA ekstraksiyonu ile kısa sürede sonuç vermesi, özellikle hastalığın ilk dört haftasında yüksek özgüllük (%86-100) ve duyarlılığı (%70-99) ile tanı yöntemleri arasında öne çıkmaktadır (104). PZR'da kültür gibi hastaların semptomlarının süresi uzadıkça azalan bakteri sayısı nedeni ile duyarlılığı azalmaktadır. Ancak kültürden farklı olarak ölü bakteri DNA'sını saptayabildiğinden nazofarengeal örneklerde 4 haftadan sonrada *B. pertussis* DNA'sı saptanabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (105). Çalışmamızdaki 68 hastanın 15'de PZR pozitifliği saptanmıştır.

Holberg-petersen ve diğ. (106) 257 hastada kültür ve PZR yöntemi ile yaptıkları çalışmada, semptomların ilk 4 haftasında alınan 162 örneğin 41'inde; 4 haftadan sonra alınan 95 örneğin 11'inde pozitiflik saptamışlardır ve kültür pozitif hastaların toplam pozitifler içindeki oranının zaman içinde azaldığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak 15 PZR pozitif hastanın 9'u ilk 4 haftada başvuran hastalardan oluşmaktadır.

Çalışmamızda PZR pozitifliği saptanan hastaların hiçbirinde kültür pozitifliği saptanamamıştır. Bu durum, hastaların öksürük şikâyetlerinin başladıktan en az 2 hafta sonra bize ulaşmasına bağlanabilir.

Antibiyotik tedavisinden sonra da PZR pozitifliği kültüre göre daha uzun sürede devam edebilir. Ancak bizim çalışmamızda tanısal test pozitifliği olan hastalarımızda herhangi bir antibiyotik kullanım öyküsü yoktur.

Çalışmamızdaki bu verilerde PZR'ın kültüre göre daha duyarlı olduğunu göstermektedir. Ayrıca öksürük süreleri ile PZR pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmayıp klinik olarak anlamlıdır. Çünkü hastaların öksürük süreleri arttıkça PZR ile pozitif hasta bulma ihtimalimiz azalırken, hastalar klinik olarak boğmaca hastası olabilir.

Dragsted ve diğ. (74) 3096 hastanın nazofarengeal örneklerinde kültür ve PZR ile *B. pertussis*'in araştırıldığı çalışmada; 288 (%9) olguda kültür, 479

(%15) olguda PZR pozitifliği tespit edilmiş olup, kültürün duyarlılığı %58, PZR duyarlılığı ise %93 olarak hesaplanmıştır.

Serolojik bulgular, yetişkinlerdeki kronik öksürük vakalarının üçte birinden fazlasının *B. pertussis*'ten kaynaklandığını göstermektedir (9). Fakat kültüründe yapıldığı bazı çalışmalarda, *B. pertussis* hiçbir seropozitif denekten izole edilememiştir (94). Bu yüzden bu yüksek seroprevalansın halk sağlığı için önemi belirsizdir.

Serolojik yöntemler, paroksizmal ve konvelesan dönemde boğmaca tanısında özellikle adolesan ve yetişkinlerde uygulanması açısından avantajlıdır. DSÖ, boğmaca serolojisi için ELISA yöntemini önermekte ve Anti-PT IgG seviyesinin 100-125 EU/ml üzerinde olmasını yakın zamanda bakteri maruziyet açısından anlamlı kabul etmektedir (100, 102, 107). Ancak bu yöntem birçok merkezde bulunmayıp, bir eşik değer henüz belirlenememiştir (48).

Esen ve diğ. (108) 6 ay-60 yaş üstü 2085 olguda yaptıkları çalışmada %12.5 hastada Anti-PT IgG düzeyini 100 EU/ml üzerinde bulmuş ve bunların çoğu 6-9 yaş ve 50-59 yaş arası hastalarda saptanmıştır. Türkoğlu ve diğ. (109) yaptığı çalışmada ise 0-85 yaş arasında seropozitivite oranı %39.5 bulunmuştur. Sönmez ve diğ. (100) 2 haftadan uzun süren öksürüğü olan 18-87 yaş arası 538 hastanın %9.7'de Anti-PT IgG düzeyini 100 EU/ml üzerinde, bu hastaların da %82.7'de Anti-FHA IgG düzeyini 100 EU/ml üzerinde bulmuşlardır. Singapurda 18-45 yaş arası erişkinlerde yapılan bir çalışmada seropozitivite %97 gibi oldukça yüksek bir değer saptanmıştır (110).

Bizim çalışmamızda ise serolojik tanı için "in-house" kantitatif Anti-PT IgG ELISA yöntemi kullanılarak, semptomatik hasta serum örneğinde 100 EU/ml'nin üzerinde Anti-PT IgG titresi *B. pertussis* enfeksiyonunun serolojik kanıtı olarak değerlendirilmiştir. Buna göre çalışmamızdaki 9 (%13) hastada serolojik olarak *B. pertussis* enfeksiyonu düşünülmüş olup, bu hastaların 4'ünde (%6) aynı zamanda PCR pozitifliği saptanmıştır.

Çalışmamızda serolojik testleri pozitif olan hastaların ortalama öksürük süreleri 52 gün, PZR testi pozitif olan hastaların ortalama öksürük süreleri ise

24 gün olarak tespit edilmiştir. Öksürük süresi uzun olan hastalarda sadece serolojik olarak *B. pertussis* saptanması, hastalığın ilerleyen dönemde serolojinin PZR göre üstün olduğu yönündeki literatür bilgilerini desteklemektedir (111, 112).

Hastalığın laboratuvar doğrulama kriterleri arasında ardışık serum örneğinde dört kat ve üzerinde titre artışının gösterilmesi de yer almakta olup çalışmamızda tek serum örneği alınabilmiş olması nedeniyle bu kriter değerlendirilememiştir. Öte yandan, anti-PT antikor titresinin hastalık başlangıcından 4.5 ay (4 hafta-1 yıl arası) sonrasına kadar  $\geq 100$  EU/ml olarak bulunması, bu titrelerin akut ya da yeni geçirilmiş enfeksiyonun göstergesi olarak kabul edilebileceğini düşündürmektedir. Bu yöntem halen Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı Daire Başkanlığı Aşı ile Önlenebilir Bakteriyel Hastalıklar Seroloji Laboratuvarı'nda seroepidemiolojik çalışmalarda ve tanı amaçlı kullanılmaktadır (100, 108, 113, 114).

Çalışmamızda üç tanı testinde elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde hiçbir kültür pozitifliği saptanamamışken, 15 (%22) hastada PZR pozitifliği, 9(%13) hastada serolojik kanıt saptanmıştır. Birkebaek ve diğ. (112) yaptığı benzer bi çalışmada 201 yetişkin hastada 4 (%2) olguda kültür, 11(%5.5) (dördü kültür pozitif olguda) PZR pozitifliği, 33 (%16.4) olguda serolojik kanıt gösterilmiştir. Gürsel ve diğ. (3) yaptığı çalışmada ise 0-18 yaş arası 51 hastanın 1'inde (%1.96) kültür, 6'sında (%11.8) PZR pozitifliği, 12'sinde (%23.5) serolojik tanı pozitifliği saptanmıştır

Literatürde boğmaca olguları değerlendirildiğinde kadınlarda atak hızının erkeklere göre daha fazla olduğu belirtilmektedir. Ancak ülkemiz istatistiklerinde kadın erkek eşit oranda görülmektedir. Çalışmamızda ise olguların çoğunun erkek olmasına rağmen, kadın hastalarda pozitiflik oranı daha yüksek olup benzer çalışmalarda da (113, 114) gözlenmiştir.

Dindar ve diğ. (2) 13-30 yaş arası 460 asemptomatik boğmaca şüphesi olmayan gönüllü kişilerde yaptığı seroloji çalışmasında yaş ve cinsiyet gruplarına göre Anti-PT IgG düzeyleri incelenmiştir. ELISA sonuçları absorbans değerleri olarak alınmış, cut-off kontrollerin absorbans

değerlerinin aritmetik ortalaması hesaplanarak, bunun %10 fazlasının üzerindeki değerler pozitif, %10 eksiğinin altındaki değerler negatif, ara değerler ise şüpheli olarak kabul edilmiş; hastaların %81,09'unda *B. pertussis* IgG pozitif, %18,91'inde negatif, %0,43'ünde sınırdaki değer tespit edildi. Yine Vatanserver ve diğ. (107) sağlıklı adolesan 12-17 yaş arası kız çocuklarında yaptığı Anti-PT IgG ve Anti-FHA IgG kan düzeyleri değerlendirmesinde koruyucu antikor düzeyi 10-100 EU/ml olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızdaki kontrol grubunda Anti-PT IgG ortalama değeri 16,69±14,27 EU/ml olarak saptandı.

Park ve diğ. (115) Güney Kore'de 1-12 hafta arasında öksüren 102 hastadan oluşan bir çalışmada, 3 (%2.9) hastada PCR pozitifliği saptanırken, hiç kültür pozitifliği gösterilmemiştir ve bu çalışma boğmacayı yetişkinlerdeki kronik öksürüğün nedenlerinden biri olarak tanımlamıştır. Beynon ve diğ. (116) 304 yetişkin toplum kaynaklı pnömoni tanısı ile takip edilen hastalarda yapılan çalışma ile %3 hastada PZR ve ELISA ile aktif *B. pertussis* enfeksiyonu tespit edilmiş olup solunum yolu enfeksiyonlarının ayırıcı tanısında akılda tutulması gerekmektedir.

Liu ve diğ. (117) yaptığı çalışmada solunum yolu enfeksiyonu geçiren 122 yetişkinin %7 sinde *B. pertussis* enfeksiyonu saptanmıştır. Pimental ve diğ. (1) 14-30 gün arasında öksürüğü olan yetişkinlerde yaptığı çalışmada ise boğmaca prevalansı %5,21 olarak saptanmıştır. İsrail'de yetişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada ise, *B. pertussis* solunum yolu enfeksiyonunun %9'undan sorumlu bulunmuştur (118). Sönmez ve diğ. (100) 2 haftadan uzun süren öksürük şikâyeti olan yetişkinlerde yaptıkları çalışmada *B. pertussis* seroprevalansını %9,7 saptamıştır. Ayrıca dünyanın farklı bölgelerinde yapılan çalışmalarda, uzun süreli öksürüğü olan ergen ve yetişkinler arasında boğmaca prevalansı %10-32 arasında değişmektedir (15, 119, 120). Bizim çalışmamızda boğmaca prevalansı %29.4 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmalarda gözlenen prevalans farklılıklarının en önemli nedeni kullanılan tanı yöntemlerinin farklılıklarıdır. Bu nedenlerle özellikle adolesan ve yetişkinlerde uzamış öksürük ayırıcı tanısında boğmacayı akılda bulundurması son derece önemlidir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Aşı ile önlenebilen hastalıklardan olan boğmaca, enfekte kişilerden duyarlı kişilere solunum yolu ile bulaşan bir hastalıktır. Boğmacanın oluşturduğu enfeksiyona tüm yaş grupları duyarlı olmakla beraber küçük çocuk ve infantlarda hastalığın sonuçları daha ağır olmaktadır.

Hastalığı önlemede aşı uygulaması etkindir ve aşılama çalışmaları ile hastalığın insidansında anlamlı bir düşüş gözlemlenmiştir (9,13). Ayrıca boğmaca endemik olarak 2-5 yıllık döngüler halinde ortaya çıkmakta olup vaka sayısındaki azalma bu döngüden de kaynaklanabilmektedir. Ancak *B. pertussis* enfeksiyonuna karşı, aşı veya doğal enfeksiyon ile gelişen immün yanıtın ömür boyu koruyuculuğu yoktur. Bu da hastalığın her yaşta ortaya çıkmasına neden olur. Bu yüzden son yıllarda yaygın aşılama rağmen rağmen *B. pertussis* elimine edilememiş ve özellikle yaş gruplarına göre olan insidansında değişiklik gözlemlenmiştir.

Boğmaca küresel anlamda yeniden canlanmakta ve özellikle adolesan ve yetişkin yaş grubunu etkilemektedir. Ancak bu yaş grubunda hastalığın oluşturduğu yük tam olarak bilinmemekte ve bariz bir şekilde hekimler tarafından hastalık göz ardı edilmektedir. Bu nedenle doktorların bu konudaki farkındalığını arttırmaya ve hastalığın gerçek epidemiyolojisini araştırmaya ihtiyaç vardır. Ülkeye ait sürveyans verileri ülke çapında paylaşılarak, adolesan ve yetişkinlere boğmaca hakkında eğitimler verilerek, hastalığın tanınması ve farkındalığı artırılabilir. Tüm bunlar için *B. pertussis* seroprevelansını belirleyecek daha geniş kitleleri içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Boğmaca ile ilişkili en önemli halk sağlığı sorunu, enfekte erişkinlerin henüz aşılammamış bebeklere hastalığı bulaştırmalıdır (121). Ülkemizde yapılan çalışmalar yenidoğanlarda primer immünizasyon başlayana kadar, anneden geçen boğmaca antikör düzeylerinin yeterli koruma sağlamadığını göstermektedir (107, 108, 122). Bu nedenle, erişkinlerde boğmaca tanısı koymak riskli temas açısından uyanık olmayı sağlayacak, semptomlar geliştiğinde hastalara zamanında tanı konabilecek ve uygun antimikrobiyal tedaviye zamanında başlamak için fırsat sağlanmış olacaktır.

Boğmacanın klasik semptomlarının yokluğu boğmaca tanısını ekarte ettirmek için yeterli değildir ve boğmaca enfeksiyonu olmayan kişilerde de klasik semptomların görülmesi yaygındır. Bu da test yapma ihtiyacının artmasına ve uzamış öksürüğü olan bir hastada boğmacanın klasik klinik prezentasyonundan bağımsız olarak ek testlerin yapılmasının ve ampirik tedavisinin başlanması önemini göstermektedir.

DSÖ semptomların başlangıcından itibaren ilk 4 hafta içinde veya 3 hafta süren öksürük varlığında kültür ve PZR yöntemlerinin kullanılmasını önermektedir. 3-4 haftalar arasında devam eden öksürük varsa PZR ve seroloji, 4 haftanın üzerinde süren bir öksürük varlığında ise sadece seroloji kullanılmalıdır (75, 123).

Her sağlık kurumunda tanı testlerinin bulunması mümkün değildir, bu nedenle boğmaca şüpheli hastaların ileri tanı testlerinin yapılacağı merkezler artırılmalıdır. Ayrıca referans laboratuvarlarındaki veriler ile ilgili hekimlere geri bildirimlerde bulunulmalıdır.

Hastalığın kontrol altında tutulabilmesi için yeni stratejilere ihtiyaç vardır. Boğmacanın en ağır seyrettiği 3 ay altı süt çocuklarını koruma açısından, gebelere aşılama ve koza stratejisi uygulanabilir.

Çocukluk çağında görülen ikinci pik döneminin ergenlik dönemi olması nedeni ile ergenlikte pekiştirme dozu yapılabilir. Ayrıca yetişkinlerde atipik ve daha ılımlı seyreden hastalığın gözden kaçması sonucu hastalık genellikle atlanmakta, bu yaş grubu hastalığın önlenmesi için hedef alınmamakta ve enfekte bireylere tedavi verilmemektedir. Bu da bebek ve küçük çocuklara bulaş için bir kaynak teşkil edebilmektedir. Tüm bunlar düşünüldüğünde primer erişkin aşılması doğru bir yaklaşım olacaktır. Bu nedenlerle ülke çapında aşılama uygulamalarının güçlendirilmesine öncelik verilmelidir.

Boğmaca-yaş spesifik seroprevelansının saptanması pekiştirme aşı dozlarının gerekli olup olmadığını ve gerekli ise hangi yaşta uygulanacağını belirlemek için en değerli göstergedir. Bu konularda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde Türkiye’de yetişkin yaş grubunda B. pertussis seroprevelansına ait çalışmaya rastlanmamış olup, uzun süredir öksüren

yetişkin hastalarda B. pertussis araştırılmasının bundan sonraki çalışmalar için veri tabanı oluşturması açısından faydalı olacağı değerlendirilmektedir.



## KAYNAKLAR

1. WHO, Pimentel, AM., Baptista, PN., Ximenes RAdA., Rodrigues LC., Magalhães V., Silva ARS., ve ark. Pertussis may be the cause of prolonged cough in adolescents and adults in the interepidemic period, *Brazilian Journal of Infectious Diseases.*, 2015;19(1):43-6.
2. Dindar Kafes, F., Aslan, G., Yarpuzlu, M., Kuyucu, N., Emekdas, G., Determination of bordetella pertussis seroprevalence in young adults and adolescent, *Çocuk Enfeksiyon Dergisi/Journal of Pediatric Infection.*, 2013;7(4):136-42.
3. Gürsel, D., Aslan, A., Sönmez, C., Koturoglu, G., Çöplü, N., Kurugöl, Z., ve ark. Uzamış öksürüğü olan çocuklarda kültür, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ve seroloji ile bordetella pertussis enfeksiyonunun araştırılması, *Mikrobiyol Bul.*, 2012;46:211-24.
4. Cherry, JD., Grimprel, E., Guiso, N., Heininger, U., Mertsola, J., Defining pertussis epidemiology: clinical, microbiologic and serologic perspectives, *Pediatr Infect Dis J.*, 2005;24(5 Suppl):S25-34.
5. Kurugöl, Z., Türkiye’de boğmaca epidemiyolojisi: Pekiştirme aşı dozları gerekli mi, *Çocuk Enf Derg.*, 2009;3(1):14-8.
6. Harnden, A., Grant, C., Harrison, T., Perera, R., Brueggemann, AB., Mayon- White, R., ve ark. Whooping cough in school age children with persistent cough: prospective cohort study in primary care, *Bmj.*, 2006;333(7560):174-7.
7. 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.

8. Mooi, FR., He, Q., Guiso, N., Phylogeny, evolution, and epidemiology of Bordetellae, *Bordetella molecular microbiology.*, 2007:17-45.
9. Cherry, JD., Pertussis in the preantibiotic and prevaccine era, with emphasis on adult pertussis, *Clinical Infectious Diseases*, 1999;28(Supplement 2):S107-S11.
10. Sağlık Bakanlığı TS. boğmaca hastalığının kontrolü için saha rehberi, Ankara: Sağlık Bakanlığı Genelgeleri, 2003.
11. Otar, G., Kılıç, A., Yıldız, İ., Varkal, MA., Devocioğlu, E., Boğmaca enfeksiyonunun epidemiyolojisi, *Journal of the Child/Cocuk Dergisi*, 2014;14(2).
12. WHO; Immunization surveillance, assesment and monitoring 2015, <http://www.who.int/gho/immunization/en/>. [26/07/2016].
13. Davis, SF., Strebel, PM., Cochi, SL., Zell, ER., Hadler, SC., Pertussis surveillance - United States, 1989-1991, *MMWR CDC Surveill Summ*, 1992;41(8):11-9.
14. Pertussis surveillance and reporting: Centers for disease control and prevention; 2016, [29/07/2016].
15. Güriş, D., Strebel, PM., Bardenheier, B., Brennan, M., Tachdjian, R., Finch, E., ve ark. Changing epidemiology of pertussis in the United States: increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996, *Clinical Infectious Diseases*, 1999;28(6):1230-7.

16. Control CfD, Prevention. Pertussis--United States, 1997-2000, MMWR, Morbidity and mortality weekly report, 2002;51(4):73.
17. WHO, 2016. Immunization surveillance, assesment and monitoring, <http://gamapserver.who.int/gho/interactivecharts/immuni-zation/dpt3/atlas.html>. [27/07/2016].
18. Aksakal, FN., Çöplü, N., Ceyhan, MN., Sönmez, C., Özkan, S., Esen, B., ve ark. High incidence of pertussis among schoolchildren with prolonged cough in Turkey. The Tohoku journal of experimental medicine. 2007;211(4):353-8.
19. Dilli D, Bostanci I, Dallar Y, Buzgan T, Irmak H, Torunoglu MA. Recent findings on pertussis epidemiology in Turkey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008;27(5):335-41.
20. Yildirim I, Ceyhan M, Kalayci O, Bulent Cengiz A, Secmeer G, Gur D, et al. Frequency of pertussis in children with prolonged cough. Scandinavian journal of infectious diseases. 2008;40(4):314-9.
21. Kurugöl Z. Boğmaca aşısı ve sorunlar. ANKEM Derg. 2011;25:212-7.
22. Zangwill, KM., Wenger, JD., Sutter, RW., Hadler, SC., Recommendations for use of Haemophilus b conjugate vaccines and a combined diphtheria, tetanus, pertussis, and Haemophilus b vaccine: Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). Morbidity and mortality weekly report: recommendations and reports, 1993:i-15.
23. Spears, PA., Temple, LM., Miyamoto, DM., Maskell, DJ., Orndorff, PE., Unexpected similarities between Bordetella avium and other

pathogenic *Bordetellae*. *Infection and immunity*, 2003;71(5):2591-7.

24. Von Wintzingerode, F., Schattke, A., Siddiqui, RA., Rösick, U., Göbel, UB., Gross, R., *Bordetella petrii* sp. nov., isolated from an anaerobic bioreactor, and emended description of the genus *Bordetella*, *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 2001;51(4):1257-65.
25. Kattar, M., Chavez, J., Limaye, A., Rassoulian-Barrett, S., Yarfitz, S., Carlson, L., et al., Application of 16S rRNA gene sequencing to identify *Bordetella hinzii* as the causative agent of fatal septicemia. *Journal of clinical microbiology*, 2000;38(2):789-94.
26. Schouls, LM., Van Der Heide, HG., Vauterin, L., Vauterin, P., Mooi, FR., Multiple-locus variable-number tandem repeat analysis of dutch *Bordetella pertussis* strains reveals rapid genetic changes with clonal expansion during the late 1990s. *Journal of bacteriology*, 2004;186(16):5496-505.
27. Diavatopoulos, DA., Cummings, CA., Schouls, LM., Brinig, MM., Relman, DA., Mooi, FR., *Bordetella pertussis*, the causative agent of whooping cough, evolved from a distinct, human-associated lineage of *B. bronchiseptica*, *PLoS pathogens*, 2005;1(4):e45.
28. Gross, R., Keidel, K., Schmitt, K., Resemblance and divergence: the "new" members of the genus *Bordetella*. *Medical microbiology and immunology*, 2010;199(3):155-63.
29. Pittet, LF., Emonet, S., Schrenzel, J., Siegrist, CA., Posfay-Barbe, KM., *Bordetella holmesii*: an under-recognised *Bordetella* species. *The Lancet Infectious diseases*, 2014;14(6):510-9.

30. Vandamme, P., Heyndrickx, M., Vancanneyt, M., Hoste, B., De Vos, P., Falsen, E., ve ark.. *Bordetella trematum* sp. nov., isolated from wounds and ear infections in humans, and reassessment of *Alcaligenes denitrificans* Ruger and Tan 1983, *International journal of systematic bacteriology*, 1996;46(4):849-58.
31. Çiftçi, N., Koç, Z., Türk-Dağı, H., Demir, NA., Tuncer, İ., *Bordetella treatum*'un etken olduğu bir kronik orta kulak infeksiyonu olgusu, *ANKEM Derg*, 2015;29(3):122-5.
32. Guiso, N., Hegerle, N., Other *Bordetellas*, lessons for and from pertussis vaccines, *Expert review of vaccines*, 2014;13(9):1125-33.
33. Biederman, L., Rosen, MR., Bobik, BS., Roberts, AL., *Bordetella petrii* recovered from chronic pansinusitis in an adult with cystic fibrosis, *IDCases*, 2015;2(4):97-8.
34. Fry, NK., Duncan, J., Malnick, H., Cockcroft, PM. The first UK isolate of '*Bordetella ansorpii*' from an immunocompromised patient, *J Med Microbiol*, 2007;56(Pt 7):993-5.
35. Le Coustumier, A., Njamkepo, E., Cattoir, V., Guillot, S., Guiso, N., *Bordetella petrii* infection with long-lasting persistence in human, *Emerg Infect Dis*, 2011;17(4):612-8.
36. Gerlach, G., Von Wintzingerode, F., Middendorf, B., Gross, R., Evolutionary trends in the genus *Bordetella*, *Microbes Infect.*, 2001;3(1):61-72.
37. Izac, M., Garnier, D., Speck, D., Lindley, ND., A functional tricarboxylic acid cycle operates during growth of *Bordetella pertussis* on amino

acid mixtures as sole carbon substrates, PloS one, 2015;10(12):e0145251.

38. Organization WH, Laboratory Manual for the diagnosis of whooping cough caused by bordetella pertussi, 2014.
39. Relman, DA., Domenighini, M., Tuomanen, E., Rappuoli, R., Falkow, S., Filamentous hemagglutinin of Bordetella pertussis: nucleotide sequence and crucial role in adherence, Proceedings of the national academy of sciences, 1989;86(8):2637-41.
40. Scheller, EV., Cotter, PA., Bordetella filamentous hemagglutinin and fimbriae: critical adhesins with unrealized vaccine potential, Pathog Dis., 2015;73(8):ftv079.
41. Kilgore, PE., Salim, AM., Zervos, MJ., Schmitt, HJ., Pertussis: microbiology, disease, treatment, and prevention. Clinical microbiology reviews, 2016;29(3):449-86.
42. Mattoo, S., Foreman-Wykert, AK., Cotter, PA., Miller, JF., Mechanisms of Bordetella pathogenesis, Front Biosci., 2001;6:E168-86.
43. Fedele, G., Bianco, M., Ausiello, CM., The virulence factors of Bordetella pertussis: talented modulators of host immune response, Arch Immunol Ther Exp (Warsz)., 2013;61(6):445-57.
44. Masin, J., Osicka, R., Bumba, L., Sebo, P., Bordetella adenylate cyclase toxin: a unique combination of a pore-forming moiety with a cell-invading adenylate cyclase enzyme, Pathog Dis., 2015;73(8):ftv075.

45. Shrivastava, R., Miller, JF., Virulence factor secretion and translocation by Bordetella species, Current opinion in microbiology, 2009;12(1):88-93.
46. Della Torre, JAG., Benevides, GN., Pertussis: the resurgence of a public health threat, Autopsy & Case Reports, 2015;5(2):9.
47. Christie, C., Marx, ML., Marchant, CD., Reising, SF., The 1993 epidemic of pertussis in Cincinnati--resurgence of disease in a highly immunized population of children, New England Journal of Medicine, 1994;331(1):16-21.
48. Von König, CW., Halperin, S., Riffelmann, M., Guiso, N., Pertussis of adults and infants, The Lancet infectious diseases, 2002;2(12):744-50.
49. Cortese, MM., Baughman, AL., Zhang, R., Srivastava, PU., Wallace, GS., Pertussis hospitalizations among infants in the United States, 1993 to 2004, Pediatrics, 2008;121(3):484-92.
50. Bonhoeffer, J., Bär, G., Riffelmann, M., Soler, M., Heininger, U., The role of Bordetella infections in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis, Infection, 2005;33(1):13-7.
51. Irwin, RS., Madison, JM., The diagnosis and treatment of cough, New England Journal of Medicine, 2000;343(23):1715-21.
52. Leung, AK., Robson, WL., Davies, HD., Pertussis in adolescents, Advances in therapy, 2007;24(2):353-61.
53. Cherry, JD., How can we eradicate pertussis, Advances in experimental medicine and biology, 2009;634:41-51.

54. Mikelova, LK., Halperin, SA., Scheifele, D., Smith, B., Ford-Jones, E., Vaudry, W., ve ark., Predictors of death in infants hospitalized with pertussis: a case-control study of 16 pertussis deaths in Canada, *The Journal of pediatrics*, 2003;143(5):576-81.
55. Jakinovich, A., Sood, SK., Pertussis: still a cause of death, seven decades into vaccination, *Current opinion in pediatrics*, 2014;26(5):597-604.
56. Yönerge SHYH. TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Aralık, Ankara, 2001(s 42):79.
57. Plotkin, S., Aims, scope and findings of the global pertussis initiative, *The Pediatric infectious disease journal*, 2005;24(5):S5-S6.
58. Farrell, D., Daggard, G., Mukkur, T., Nested duplex PCR to detect *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* and its application in diagnosis of pertussis in nonmetropolitan Southeast Queensland, Australia, *Journal of clinical microbiology*, 1999;37(3):606-10.
59. Saubolle, MA., Pertussis (whooping cough), *Antimicrobial Drug Resistance*, Springer; 2009, p. 865-71.
60. Wendelboe, AM., Van Rie, A., Diagnosis of pertussis: a historical review and recent developments, *Expert review of molecular diagnostics*, 2006;6(6):857-64.
61. Sintchenko, V., The re-emergence of pertussis: implications for diagnosis and surveillance, *New South Wales public health bulletin*, 2008;19(8):143-5.

62. Hallander, HO., Microbiological and serological diagnosis of pertussis. *Clinical infectious diseases*, 1999;28(Supplement 2):S99-S106.
63. Reizenstein, E., Lindberg, L., Mollby, R., Hallander, HO., Validation of nested Bordetella PCR in pertussis vaccine trial, *Journal of clinical microbiology*, 1996;34(4):810-5.
64. Güldemir, D., Akbaş, E., Nar Ötgün, S., Tekin, A., Esen, B., Boğmacanın moleküler tanısı için laboratuvar yapımı bir PCR yönteminin geliştirilmesi ve optimizasyonu, *Mikrobiyol Bul.*, 2011;45(4):632-45.
65. Tilley, PA., Kanchana, M., Knight, I., Blondeau, J., Antonishyn, N., Deneer, H., Detection of Bordetella pertussis in a clinical laboratory by culture, polymerase chain reaction, and direct fluorescent antibody staining; accuracy, and cost, *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 2000;37(1):17-23.
66. Zouari, A., Smaoui, H., Kechrid, A., The diagnosis of pertussis: which method to choose?, *Critical reviews in microbiology*, 2012;38(2):111-21.
67. Loeffelholz, MJ., Thompson, CJ., Long, KS., Gilchrist, MJ., Comparison of PCR, culture, and direct fluorescent-antibody testing for detection of Bordetella pertussis, *Journal of clinical microbiology*, 1999;37(9):2872-6.
68. Lingappa, JR., Lawrence, W., West-Keefe, S., Gautom, R., Cookson BT., Diagnosis of community-acquired pertussis infection: comparison of both culture and fluorescent-antibody assays with PCR detection



using electrophoresis or dot blot hybridization, *Journal of clinical microbiology*, 2002;40(8):2908-12.

69. Garcia-Martinez, J., Chaves, F., Salto, E., Otero, JR., Bordetella pertussis detection by real-time PCR, immunofluorescence and culture: prospective evaluation and molecular epidemiology, *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica*, 2006;24(8):500-4.
70. Riffelmann, M., Wirsing, von Konig, CH., Caro, V., Guiso, N., Nucleic acid amplification tests for diagnosis of Bordetella infections, *Journal of clinical microbiology*, 2005;43(10):4925-9.
71. Yeh, SH., Pertussis: persistent pathogen, imperfect vaccines, *Expert review of vaccines*, 2003;2(1):113-27.
72. Farrell, D., McKeon, M., Daggard, G., Loeffelholz, M., Thompson, C., Mukkur, T., Rapid-cycle PCR method to detect Bordetella pertussis that fulfills all consensus recommendations for use of PCR in diagnosis of pertussis, *Journal of clinical microbiology*, 2000;38(12):4499-502.
73. Grimprel, E., Begue, P., Anjak, I., Betsou, F., Guiso, N., Comparison of polymerase chain reaction, culture, and western immunoblot serology for diagnosis of Bordetella pertussis infection, *Journal of clinical microbiology*, 1993;31(10):2745-50.
74. 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, *Journal of medical microbiology*, 2004;53(8):749-54.

75. Fry, NK., Tzivra, O., Li, YT., McNiff, A., Doshi, N., Maple, PC., ve ark., Laboratory diagnosis of pertussis infections: the role of PCR and serology, *Journal of medical microbiology*, 2004;53(6):519-25.
76. Organization WH. Pertussis surveillance: a global meeting, Geneva, 16-18 October 2000. 2001
77. Hewlett, EL., Edwards, KM., Clinical practice Pertussis--not just for kids, *The New England journal of medicine*, 2005;352(12):1215-22.
78. García-Corbeira, P., Dal-Ré, R., Aguilar, L., García-de-Lomas, J., Seroepidemiology of Bordetella pertussis infections in the Spanish population: a cross-sectional study, *Vaccine*, 2000;18(21):2173-6.
79. Tozzi, AE., Celentano, LP., Ciofi degli Atti, ML., Salmaso, S., Diagnosis and management of pertussis, *CMAJ*, 2005;172(4):509-15.
80. Guiso, N., Berbers, G., Fry, NK., He, Q., Riffelmann, M., von König, CW., 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.
81. Frumkin, K. Pertussis and persistent cough: practical, clinical and epidemiologic issues, *J Emerg Med.*, 2013;44(4):889-95.
82. Munoz, FM., Editor Pertussis in infants, children, and adolescents: diagnosis, treatment, and prevention, *Seminars in pediatric infectious diseases*, 2006: Elsevier.
83. Von König, C., Use of antibiotics in the prevention and treatment of

pertussis, *The Pediatric infectious disease journal*, 2005;24(5):S66-S8.

84. Altunaiji, SM., Kukuruzovic, RH., Curtis, NC., Massie, J., *Cochrane Review: Antibiotics for whooping cough (pertussis)*, *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal*, 2012;7(3):893-956.
85. De Carvalho, AP., Pereira, EM., *Acellular pertussis vaccine for adolescents*, *Jornal de pediatria*, 2006;82(3 Suppl):S15-24.
86. Kerr, J., Matthews, R., *Bordetella pertussis infection: pathogenesis, diagnosis, management, and the role of protective immunity*, *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2000;19(2):77-88.
87. Le, T., Cherry, JD., Chang, S-J., Knoll, MD., Lee, ML., Barenkamp, S., ve ark., *Immune responses and antibody decay after immunization of adolescents and adults with an acellular pertussis vaccine: the APERT Study*, *Journal of Infectious Diseases*, 2004;190(3):535-44.
88. Kretsinger, K., Broder, KR., Cortese, MM., Joyce, MP., Ortega-Sanchez, I., Lee, GM., ve ark., *Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among health-care personnel*, *MMWR Recomm Rep.*, 2006;55(RR-17):1-37.
89. Witt, MA., Arias, L., Katz, PH., Truong, ET., Witt, DJ., *Reduced risk of pertussis among persons ever vaccinated with whole cell pertussis*

vaccine compared to recipients of acellular pertussis vaccines in a large US cohort, *Clinical infectious diseases*, 2013:cit046.

90. Salmaso, S., Mastrantonio, P., Tozzi, AE., Stefanelli, P., Anemona, A., ve ark., 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-e.
91. Bakanlığı S, M¼d¼rl¼đ¼ TSHG, Genelgesi GBP, 13.03. 2009/7941.
92. Baughman, AL., Bisgard, KM., Edwards, KM., Guris, D., Decker, MD., Holland, K., ve ark., Establishment of diagnostic cutoff points for levels of serum antibodies to pertussis toxin, filamentous hemagglutinin, and fimbriae in adolescents and adults in the United States, *Clinical and diagnostic laboratory immunology*, 2004;11(6):1045-53.
93. Edwards, KM., Pertussis: an important target for maternal immunization, *Vaccine*, 2003;21(24):3483-6.
94. Wendelboe, AM., Njamkepo, E., Bourillon, A., Floret, DD., Gaudelus, J., Gerber, M., ve ark., Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants, *The Pediatric infectious disease journal*, 2007;26(4):293-9.
95. Garner, JS., Guideline for isolation precautions in hospitals, *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 1996;17(01):54-80.
96. De Melker, HE., Versteegh, FG., Schellekens, JF., Teunis, PF., Kretzschmar, M., The incidence of *Bordetella pertussis* infections estimated in the population from a combination of serological surveys, *The Journal of infection*, 2006;53(2):106-13.

97. Calugar, A., Ortega-Sanchez, IR., Tiwari, T., Oakes, L., Jahre, JA., Murphy, TV., Nosocomial pertussis: costs of an outbreak and benefits of vaccinating health care workers, *Clinical infectious diseases*, 2006;42(7):981-8.
98. Flanagan, MP., How to manage a pertussis outbreak in your practice. *Family practice management*, 2004;12(7):31-4.
99. Control, CfD., Prevention. Guidelines for the control of pertussis outbreaks, 2000. Atlanta, GA. 2010.
100. Sonmez, C., Coplu, N., Gozalan, A., Yilmaz, U., Bilekli, S., Demirci, NY., ve ark., Serological evaluation of Bordetella pertussis infection in adults with prolonged cough, *Mikrobiyol Bul.*, 2016;50(3):361-70.
101. Zepp, F., Heininger, U., Mertsola, J., Bernatowska, E., Guiso, N, Roord,J., ve ark., Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe, *The Lancet infectious diseases*, 2011;11(7):557-70.
102. Mertens, PL., Stals, FS., Steyerberg, EW., Richardus, JH., Sensitivity and specificity of single IgA and IgG antibody concentrations for early diagnosis of pertussis in adults: an evaluation for outbreak management in public health practice, *BMC infectious diseases*, 2007;7(1):1.
103. Strebel, P., Nordin, J., Edwards, K., Hunt, J., Besser, J., Burns, S., ve ark. Population-based incidence of pertussis among adolescents and adults, Minnesota, 1995-1996, *The Journal of infectious diseases*, 2001;183(9):1353-9.

104. Kösters, K., Reischl, U. Schmetz, J., Riffelmann, M., Von König, CHW., Real-time LightCycler PCR for detection and discrimination of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis*, *Journal of clinical microbiology*, 2002;40(5):1719-22.
105. He, Q., Schmidt-Schlapfer, G., Just, M., Matter, HC., Nikkari, S., Viljanen, MK., ve ark., Impact of polymerase chain reaction on clinical pertussis research: Finnish and Swiss experiences, *Journal of Infectious Diseases*, 1996;174(6):1288-95.
106. Holberg-Petersen, M., Jenum, PA., Mannsaker, T., Melby, KK., Comparison of PCR with culture applied on nasopharyngeal and throat swab specimens for the detection of *Bordetella pertussis*, *Scandinavian journal of infectious diseases*, 2011;43(3):221-4.
107. Vatansever, U., Coplu, N., Oner, N., Sonmez, C., Karasalihoglu, S., Kurtoglu, D., ve ark., Seroprevalance of *Bordetella pertussis* antibodies among healthy adolescent girls in Edirne, *Swiss medical weekly*, 2005;135(35-36):531.
108. 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.
109. Turkoglu, E., Sonmez, C., Kurugol, Z., Coplu, N., Koturoglu, G., Pertussis serosurveillance study in Izmir, Turkey, *Journal of tropical pediatrics*, 2015;61(1):32-6.
110. Wilder-Smith, A., Ng, S., Earnest, A., Seroepidemiology of pertussis in the adult population of Singapore, *Annals of the Academy of Medicine*,

Singapore, 2006;35(11):780-2.

111. 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.
112. Birkebæk, NH., Kristiansen, M., Seefeldt, T., Degn, J., Moller, A., Heron, I., ve ark., *Bordetella pertussis* and chronic cough in adults, *Clinical infectious diseases*, 1999;29(5):1239-42.
113. Çöplü, N., Esen, B., Kurtoğlu, D., Gözalan, A., Miyamura, K., Yoshida, I., Laboratuvarımızda hazırlanan elisa testinin boğmaca serolojisinde standardizasyonu ve seroepidemiolojik bir çalışmada kullanılması.
114. Kurtoğlu, D., Esen, B., Kırıkkale'nin bir köyünde doğrulanmış bir boğmaca olgusu nedeniyle yapılan saha araştması.
115. Park, WB., Park, SW., Kim, HB., Kim, EC., Oh, M., Choe, KW., Pertussis in adults with persistent cough in South Korea, *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 2005;24(2):156-8.
116. Beynon, KA., Young, SA., Laing, RT., Harrison, TG., Anderson, TP., Murdoch, DR., *Bordetella pertussis* in adult pneumonia patients, *Emerging infectious diseases*, 2005;11(4):639.
117. Liu, B., Koo, GC., Yap, EH., Chua, KL., Gan, Y-H., Model of differential susceptibility to mucosal *Burkholderia pseudomallei* infection, *Infection and immunity*, 2002;70(2):504-11.

- 118.** Lieberman, D., Shvartzman, P., Lieberman, D., Ben-Yaakov, M., Lazarovich, Z., Hoffman, S., ve ark., Etiology of respiratory tract infection in adults in a general practice setting, *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology, 1998;17(10):685-9.
- 119.** Senzilet, LD., Halperin, SA., Spika, JS., Alagaratnam, M., Morris, A., Smith, B., Pertussis is a frequent cause of prolonged cough illness in adults and adolescents, *Clinical Infectious Diseases*, 2001;32(12):1691-7.
- 120.** Gilberg, S., Njamkepo, E., Du Chatelet, IP., Partouche, H., Gueirard, P., Ghasarossian, C., ve ark., Evidence of Bordetella pertussis infection in adults presenting with persistent cough in a French area with very high whole-cell vaccine coverage, *Journal of Infectious Diseases*, 2002;186(3):415-8.
- 121.** Bentley, J., Pinfield, J., Rouse, J., Whooping cough: identification, assessment and management, *Nursing Standard (through 2013)*, 2013;28(11):50.
- 122.** Ercan, TE., Sonmez, C., Vural, M., Erginoz, E., Torunoglu, MA., Perk, Y., Seroprevalance of pertussis antibodies in maternal and cord blood of preterm and term infants, *Vaccine*, 2013;31(38):4172-6.
- 123.** Muller, FM., Hoppe, JE., Wirsing von Konig, CH., Laboratory diagnosis of pertussis: state of the art in 1997, *Journal of clinical microbiology*, 1997;35(10):2435-43.