

T.C.

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakóltesi

İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK
HASTALIKLARI HASTANESİ SAĞLIK
ÇALIŞANLARINDA BOĞMACA
SEROPREVALANSI**

SELCEN ÖZER

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof.Dr. Vildan Avkan Oğuz

İZMİR-2019

T.C.

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakóltesi

İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK
HASTALIKLARI HASTANESİ SAĞLIK
ÇALIŞANLARINDA BOĞMACA
SEROPREVALANSI**

UZMANLIK TEZİ

SELCEN ÖZER

DANIŞMAN

Prof. Dr. Vildan Avkan Oğuz

Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından sayı
2018.KB.SAG.013 ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

Tablo dizini.....	v
Şekil dizini.....	vi
Kısaltmalar.....	ix
Teşekkür.....	xi
Özet.....	1
Summary.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	8
2.1. TANIM.....	8
2.2. <i>Bordetella pertussis</i> 'in tanımlanması.....	8
2.3. PATOGENEZ.....	8
2.3.1. <i>B.pertussis</i> ' in virulans faktörleri.....	11
2.3.1.1. Pertussis Toksin(PT).....	11
2.3.1.2. Adenilat Siklaz Toksin (ACT).....	11
2.3.1.3. Dermonekrotik Toksin(DNT).....	11
2.3.1.4. Trakeal Sitotoksin (TCT).....	11
2.3.1.5. Filamentöz Hemaglutinin (FHA).....	12
2.3.1.6. Fimbrialar (FIM).....	12
2.3.1.7. Pertaktin (PRN).....	12
2.3.1.8. Lipopolisakkarit (LPS).....	12
2.3.1.9. Trakeal kolonizasyon faktörü (TCF).....	12
2.4. BAĞIŞIK YANIT.....	13
2.4.1. Primer enfeksiyon sonrası antikor yanıtı.....	14
2.4.2. Tekrarlayan <i>B.pertussis</i> maruziyetinde bağışık yanıt.....	15
2.4.3. Geçirilmiş enfeksiyon sonrası koruyucu bağışık yanıtın süresi.....	15
2.4.4. Aşıya karşı geliştirilen bağışık yanıt.....	16
2.4.4.1. wP aşısına karşı bağışık yanıt.....	16
2.4.4.2. aP aşısına karşı bağışık yanıt.....	16
2.5. EPİDEMİYOLOJİ.....	17

2.5.1. Aşı öncesi dönemde boğmaca epidemiyolojisi.....	18
2.5.2. Aşı sonrası dönemde boğmaca epidemiyolojisi.....	18
2.5.3. Boğmacanın yeniden canlanması.....	20
2.5.4. Ülkemizde durum.....	22
2.6. KLİNİK.....	24
2.6.1. Bulaş.....	24
2.6.2. Klasik boğmaca kliniği.....	24
2.6.3. İnfantlarda klinik.....	25
2.6.4. Erişkin ve adölesanlarda klinik.....	25
2.6.5. Komplikasyonlar.....	26
2.7. BOĞMACA TANISI.....	26
2.7.1. Tanı metodları.....	26
2.7.1.1. Kültür.....	28
2.7.1.2. Antimikrobiyal duyarlılık.....	29
2.7.1.3. Moleküler metodlar.....	29
2.7.1.4. Serolojik metodlar.....	30
2.7.1.4.1. Direkt floresan antikor (DFA) testi.....	30
2.7.1.4.2. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA).....	30
2.8. TEDAVİ.....	32
2.9. KORUNMA VE PROFLAKSİ.....	33
2.9.1. Temas sonrası kemoprofilaksi ve izolasyon önlemleri.....	33
2.9.2. İMMUNOPROFLAKSİ.....	33
2.9.2.1. wP aşılar.....	33
2.9.2.2. aP aşılar.....	34
2.9.2.3. Aşılama çizelgeleri.....	35
2.9.2.4. Ülkemizde durum.....	35
2.9.2.5. Erişkin ve adölesanlarda bağışıklama.....	36
2.9.2.5.1. Koza projesi.....	36
2.9.2.5.2. Maternal bağışıklama.....	37
2.9.2.5.3. Sağlık çalışanlarında bağışıklama.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1. Etik kurul onayı.....	40

3.2. Çalışma yeri ve zamanı.....	40
3.3. Aydınlatılmış onam.....	40
3.4. Veri kayıt formunun doldurulması.....	40
3.5. Gerekli malzemeler.....	41
3.5.1. Hasta örneklerinin toplanması ve depolanması aşamasında kullanılanlar.....	41
3.5.2. Serum örneklerinin çalışılması için gerekli laboratuvar malzemeleri.....	41
3.6. Çalışmaya Dahil olma/dışlama kriterleri.....	42
3.6.1. Dahil olma kriterleri.....	42
3.6.2. Dışlama kriterleri.....	42
3.7. Örnek toplanması ve saklanması.....	42
3.8. 3.8.2. Anti-Pertussis Toksin ELISA (Ig G) kantitasyonu.....	42
3.8.1. Kitin içindekiler.....	43
3.8.2. Anti-Pertussis Toksin ELISA (Ig G) testinin duyarlılık ve özgüllüğü.....	44
3.8.3. Testin Sınırları ve aralıkları.....	45
3.8.4. Serum Anti- Pertussis Toksin IgG düzeylerinin katı faz ELISA yöntemi ile çalışılması.....	45
3.9. İstatiksel analiz.....	55
4. BULGULAR.....	56
4.1. Çalışma grubunun özellikleri.....	56
4.1.1. Demografik özellikler.....	56
4.1.2. Meslek grupları, karşılaşılan hasta profilleri, çalışılan birim ve süre.....	57
4.1.3. Bağışıklık durumu.....	59
4.2. Seroprevalansın değerlendirilmesi.....	59
4.2.1. Demografik özelliklere göre seroprevalansın değerlendirilmesi.....	60
4.2.2. Meslek grupları, karşılaşılan hasta profilleri, çalışılan birim ve süreye göre seroprevalansın değerlendirilmesi.....	61
4.3. Seropozitif sağlık çalışanlarının irdelenmesi.....	65
4.3.1. Antikor titresi 100 IU/ml'nin üzerinde olan sağlık çalışanlarının özellikleri.....	69

4.3.2. Erişkin dönem boğmaca aşısı pekiştirme dozunu yaptıran sağlık çalışanlarının antikor titreleri ve bazı özellikleri.....	71
4.4. Kronik öksürük yakınması olan sağlık çalışanlarının değerlendirilmesi.....	72
5. TARTIŞMA.....	73
5.1. Çalışma grubunun demografik ve mesleki özelliklerinin tartışılması.....	74
5.2. Sağlık çalışanlarının bağışıklık durumunun tartışılması.....	75
5.3. Sağlık çalışanlarının erişkin dönem boğmaca aşısı pekiştirme dozu yaptırmakla ilgili görüşlerinin tartışılması.....	75
5.4. Seroprevalansın tartışılması.....	76
5.4.1. Demografik özelliklere göre seroprevalansın tartışılması.....	82
5.4.1.1. Doğurganlık çağındaki kadın sağlık çalışanlarında seroprevalansın tartışılması.....	82
5.4.1.2. Yaş ve cinsiyete göre seroprevalansın tartışılması.....	83
5.4.1.3. Komorbiditeye göre seroprevalansın tartışılması.....	83
5.4.1.4. Ev içi yakın temasın olduğu aile bireylerine göre seroprevalansın tartışılması.....	84
5.4.2. Meslek gruplarına, karşılaşılan hasta profillerine, çalışılan birim ve süreye göre seroprevalansın tartışılması.....	85
5.5. Seropozitif sağlık çalışanlarının tartışılması.....	86
5.5.1. Yüksek düzey pozitifliğin demografik özellikler, meslek grupları ve karşılaşılan hasta profiline göre tartışılması.....	91
5.6. Antikor titresi 100 IU/ml'nin üzerinde olan sağlık çalışanlarının tartışılması.....	93
5.7. Erişkin dönem boğmaca aşısı pekiştirme dozunu yaptıran sağlık çalışanlarının tartışılması.....	94
5.8. Kronik öksürük yakınması olan tüm sağlık çalışanlarının tartışılması.....	96
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	97
6.1. Sonuç.....	97
6.2. Öneriler.....	99
7. Ekler.....	100
8. KAYNAKLAR.....	109

TABLO DİZİNİ

Tablo-1: CDC, DSÖ ve T.C. Sağlık Bakanlığı vaka tanımları.....	27
Tablo-2: Farklı ülke ve laboratuvarlarda <i>B.pertussis</i> antijenleri ile yakın temas göstergesi olarak kabul edilen bazı sınır değerler.....	31
Tablo-3: Kitin içindekiler.....	43
Tablo-4: Farklı etkenlerle enfekte olan hasta serumları ile yapılan Anti-PT IgG ELISA sonuçları.....	44
Tablo-5: Demografik özellikler.....	57
Tablo-6: Meslek grupları ve çalışılan birim.....	58
Tablo-7: Meslek gruplarının bir hafta içerisinde hastanede geçirdikleri süre.....	58
Tablo-8: Bağışıklık durumu.....	59
Tablo-9: Meslek grupları ve karşılaşılan hasta profillerine göre seroprevalansın değerlendirilmesi.....	61
Tablo-10: Yüksek düzey pozitifliğin demografik özellikler, meslek grupları ve karşılaşılan hasta profiline göre değerlendirilmesi.....	67
Tablo-11: Antikor titresi 100 IU/ml'nin üzerinde olan sağlık çalışanlarının özellikleri...	70
Tablo-12: Erişkin dönem boğmaca aşısı pekiştirme dozunu yaptıran sağlık çalışanlarının antikor titreleri ve bazı özellikleri.....	71
Tablo-13: Türkiye'de yapılan boğmaca seroprevalansı çalışmaları ve çalışmamızın verileri.....	78
Tablo-14: Sağlık çalışanlarında yapılan boğmaca seroprevalansı çalışmaları.....	79
Tablo-15: Ülkemizde <i>B.pertussis</i> suşlarına yakın zamanlı maruziyetin değerlendirildiği seroprevalans çalışmaları.....	89
Tablo-16: Sağlık çalışanlarında <i>B.pertussis</i> suşlarına yakın zamanlı maruziyetin değerlendirildiği seroprevalans çalışmaları.....	90

Tablo-17: Sağlık çalışanlarında yapılan diğer çalışmalarda akut enfeksiyon ile ilişkilendirilenlerin antikor titreleri ve oranları.....	93
---	----



ŞEKİL DİZİNİ

Şekil-1: <i>B.pertussis</i> ' in virölans faktörleri.....	9
Şekil-2: <i>B.pertussis</i> 'e karşı bağışık yanıt.....	14
Şekil-3:Dünya genelinde aşılama oranları ve bildirilen olgu sayıları.....	17
Şekil-4: 1940-2000 arasında ABD'deki boğmaca olgu sayıları.....	19
Şekil-5: 1980-2005 arasında ABD'deki boğmaca olgu sayıları.....	20
Şekil-6 : Kanada'da 1989-2004 arasında farklı yaş gruplarında bildirilen olgu sayıları.....	22
Şekil-7: Türkiye'de DBT aşılama oranları ve olgu sayıları.....	23
Şekil-8: DSÖ verilerine göre, ülkemizden bildirilen boğmaca olguları.....	23
Şekil-9: Boğmaca tanısında kullanılan laboratuvar metodlarının zamanlaması....	28
Şekil-10: Kullanılan Anti- Pertussis Toksin IgG ELISA kiti.....	43
Şekil-11: Yıkama solüsyonu, distile su ile dilüe edilmiş yıkama solüsyonu.....	46
Şekil-12: Örnek tamponu, dilüe edilmiş serum örnekleri.....	47
Şekil-13: Kilitli paket, mikroplak-antijen kaplı mikrotitrasyon kuyucukları.....	47
Şekil-14: Pipetleme protokolü.....	48
Şekil-15: 100 µL'e ayarlanmış otomatik pipet; kalibratörler, kontroller ve serum örnekleri aktarılan mikroplak.....	48
Şekil-16: Koruyucu folyo, inkübatör.....	49
Şekil-17: Otomatik mikroplak yıkayıcı.....	49
Şekil-18: Enzim konjugat, multikanallı pipet ile kuyucuklara enzim konjugatın aktarılması.....	50
Şekil-19: Substrat solüsyonu, multikanallı pipet ile kuyucuklara enzim konjugatın aktarılması, inkübasyon sonunda mavi rengin oluştuğu kuyucuklar.....	51
Şekil-20: Multikanallı pipet ile kuyucuklara enzim konjugatın aktarılması, basamak sonunda sarı rengin oluştuğu kuyucuklar.....	51
Şekil-21: Mikroplak okuyucu.....	52
Şekil-22: Inkübasyon şeması.....	53
Şekil-23: Kalite kontrol klavuzu.....	54
Şekil-24: Örnek standart eğri.....	55
Şekil-25: Cinsiyete göre seropozitif ve seronegatif sağlık çalışanlarının dağılımı.....	60

Şekil-26: Yaş aralıklarına göre seropozitif ve seronegatif sağlık çalışanlarının dağılımı.....	61
Şekil-27: Çalışılan birimlere göre seronegatif ve seropozitif sağlık çalışanlarının dağılımı.....	62
Şekil-28: Bir haftada hastanede geçirdikleri süreye göre seronegatif ve seropozitif sağlık çalışanlarının dağılımı.....	63
Şekil-29: Son bir yılda üç haftadan uzun süren öksürüğü olan hasta ile karşılaşan ve karşılaşmayan sağlık çalışanlarında seronegatiflik ve seropozitifliğin dağılımı.....	64
Şekil-30: Son bir yılda boğmaca tanısı/şüphesiyle takip edilen hasta ile karşılaşan ve karşılaşmayan sağlık çalışanlarında seronegatiflik ve seropozitifliğin dağılımı.....	64
Şekil-31: Cinsiyete göre temas zamanı belirsiz ve yüksek düzey pozitif antikor titresine sahip seropozitif sağlık çalışanlarının dağılımı.....	65
Şekil-32: Yaş aralıklarına göre temas zamanı belirsiz ve yüksek düzey pozitif antikor titresine sahip seropozitif sağlık çalışanlarının dağılımı.....	66
Şekil-33: Çalışılan birimlere göre temas zamanı belirsiz ve yüksek düzey antikor titresine sahip seropozitif sağlık çalışanlarının dağılımı.....	66
Şekil-34: Bir haftada hastanede geçirdikleri süreye göre temas zamanı belirsiz ve yüksek düzey antikor titresine sahip olan sağlık çalışanlarının dağılımı.....	68
Şekil-35: Kronik öksürük yakınması olan/olmayan seropozitif sağlık çalışanlarında temas zamanı belirsiz ve yüksek düzey pozitif antikor titresine sahip olanların dağılımı.....	69
Şekil-36: Kronik öksürük yakınması nedeniyle makrolid grubu antibiyotik kullanımı öyküsü olan/olmayan seropozitif sağlık çalışanlarında temas zamanı belirsiz ve yüksek düzey pozitif antikor titresine sahip olanların dağılımı.....	69

KISALTMALAR

- 1- ABD: Amerika Birleşik Devletleri
- 2- ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices
- 3- ACT: 2.3.1.2.Adenilat Siklaz Toksin
- 4- Anti-PT IgG: Anti-Pertussis Toksin İmmunoglobulin G
- 5- aP: Asellüler boğmaca aşısı
- 6- APERT: Acellular Pertussis Vaccine Trial
- 7- CDC: The Centers for Disease Control and Prevention
- 8- DC: Dendritik hücre
- 9- DaBT- İPV-Hib: Difteri- Asellüler Boğmaca- Tetanoz - İnaktif polio- Haemophilus influenzae tip b Haemophilus influenzae tip b aşısı
- 10-DEÜTF: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
- 11-DFA: Direkt floresan antikor testi
- 12-DNT: Dermonekrotik toksinin
- 13-DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
- 14-DTaP: Difteri- Asellüler Boğmaca- Tetanoz aşısı
- 15-DTP: Difteri- Boğmaca- Tetanoz aşısı
- 16-ELISA: Enzyme-Linked-Immunosorbent Assay
- 17-FDA: The Food and Drug Administration
- 18-FHA: Filamentöz Hemaglutinin
- 19-FIM: Fimbrialar
- 20-GBP: Genişletilmiş Bağışıklama Programı
- 21-İg: İmmunoglobulin
- 22-İPV-Hib: İnaktif polio- Haemophilus influenzae tip b Haemophilus influenzae tip b aşısı
- 23-LPS: Lipopolisakkarit
- 24-NACI: National Advisory Committee on Immunization Practice
- 25-NK: Doğal öldürücü
- 26-PRN: Pertaktin
- 27-PT: Pertussis Toksin
- 28-PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu
- 29-rRNA:Ribozomal Ribo Nükleik Asit

30-SPSS: Social Package for the Social Sciences

31-TCF: Tracheal kolonizasyon faktörü

32-TCT: Tracheal sitotoksin

33-Tdap: Tetanoz- azaltılmış difteri toksini- azaltılmış aselüler boğmaca aşısı

34-Tdap-IPV: Tetanoz- azaltılmış difteri toksini- azaltılmış aselüler boğmaca aşısı-
- İnaktif polio aşısı

35-TLR: Toll benzeri reseptörler

36-wP: Ölü tam hücre boğmaca aşısı



Tez çalışmam boyunca benden desteğini esirgemeyen sevgili DEÜ Çocuk Hastanesi sağlık çalışanlarına,

DEÜ Seroloji Laboratuvarı'nda çalışan sevgili arkadaşlarım ve hocamız Prof. Dr. Arzu Sayiner'e,

DEÜ Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalından Uzm. Dr. Özgür Appak ve Dr. Abdurrahman Gülmez'e,

Bilgisi, sabrı, dikkati ve hoşgörüsüne bir kez daha tanık olduğum, tezimin her aşamasında yolumu aydınlatan danışman hocam Prof. Dr. Vildan Avkan Oğuz'a,

Tıp Fakültesinden başlayarak bugüne kadar yetişmemde emeği geçen Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı hocalarımız Prof. Dr. Nur Yapar, Doç. Dr. Ziya Kuruüzüm, Öğr. Gör. Dr. Sema Alp Çavuş, Uzm. Dr. Oya Özlem Eren Kutsoylu, Uzm. Dr. Arzu Nazlı Zeka ve anabilim dalı kurucusu olan hocalarım Prof. Dr. Ayşe Yüce ile Prof. Dr. Nedim Çakır'a,

Uzmanlıklarından sonra da her türlü yardımına koşan kıdemlilerim Dr. Hande Hazır Konya, Dr. Madina Abdullayeva ve Dr. Muammer Çelik'e,

Çalışma arkadaşlarım Dr. Nejla Yılmaz Göcen, Dr. Birsen Çerçi, Dr. İlkay Nur Can, Dr. Hacer Ceylan Çimendağ, Dr. Medine Farajova ve Dr. Çağlar Irmak'a,

Rotasyonlar vesilesiyle tanıştığım ve her sorunumu çözen Uzm. Dr. Yasin Sağlam, Uzm. Dr. Gizem Korkut, Uzm. Dr. Fidan Rasulleyeva ve diğer meslektaşlarıma,

Başta Birgül Çetin ve Şule Coşkun olmak üzere servis hemşirelerimiz ve servis çalışanlarımıza,

Tez sürecinde de beni yalnız bırakmayan, DEÜTF'nin bana en güzel hediyeleri olan fakülte arkadaşlarıma, İnan Kökkızıl ve Ozan Çağıl Deniz'e,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, bu döneminde de meslektaşım olarak benimle birlikte çalışan kardeşim Selçuk Özer'e,

Desteklerini hiçbir zaman eksiltmeyen aileme,

Uzun çalışma saatlerinde beni uyanık tutan kedilerim Mışık ve Foxy'e

Sonsuz Sevgi, Saygı ve Teşekkürlerimle

Dr. Selcen Özer

ÖZET

Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Hastalıkları Hastanesi Sağlık Çalışanlarında Boğmaca Seroprevalansı

Dr Selcen Özer

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 35340, Inciraltı / İZMİR

selcen.es.ozar@gmail.com

Amaç: Boğmaca oldukça bulaşıcı bir hastalık olup, infantlarda fatal seyretmektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından, her ülkenin kendisi için en uygun aşı stratejisini ancak etkin bir boğmaca surveyansı ile geliştirilebileceğini vurgulanmaktadır. Ülkemizde, en önemli hedef popülasyonlarından biri olan çocuk hastanesi sağlık çalışanlarında boğmaca seroprevalansı çalışması bulunmamaktadır. Bu sebeple, çalışmamızda bir üniversite çocuk hastanesi sağlık çalışanlarında boğmaca seroprevalansı değerlendirilerek; ülkemizde aşı stratejilerinin geliştirilmesi için veri sağlanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Ocak 2018-Mart 2019 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ) Çocuk Hastalıkları Hastanesi sağlık çalışanları dahil edildi. Bu kesitsel çalışmada yüz yüze görüşme yöntemi ile veri kayıt formu dolduruldu. Sağlık çalışanlarından alınan serum örneklerinde Anti-Pertussis Toksin İmmunoglobulin G (Anti-PT IgG) düzeyleri Enzyme-Linked-Immunoassay Assay (ELISA) yöntemi ile araştırıldı. Elde edilen sonuçlar Social Package for the Social Sciences (SPSS) 15 ile analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen toplam 169 sağlık çalışanının 102 (%60,4)'sinin seropozitif ve 67 (%39,6)'sinin seronegatif olup boğmacaya duyarlı olduğu saptandı. Sağlık çalışanlarının üç (%1,8)'ünün Anti-PT IgG düzeyinin akut enfeksiyon ile uyumlu (≥ 100 IU/ml) idi. Çalışma grubunun %74'ünün boğmaca aşısı pekiştirme dozunu gerekli ve güvenilir bulduğunu belirtmesine rağmen; sadece üç (%1,8)'ünün boğmaca aşısı pekiştirme dozu yaptırdığı görüldü.

Tartışma: Çalışmamızda; Çocuk Hastanesi sağlık çalışanlarının önemli bir kısmının boğmacaya karşı duyarlı olması, sağlık çalışanlarında boğmaca aşısı pekiştirme dozunun gerekliliğine dikkat çekmektedir. Grubun çoğunun pekiştirme aşısını gerekli ve güvenilir bulmasına karşın aşığı yaptırmamaları, farkındalığın davranış değişikliği oluşturmadığını göstermektedir. Bu durum infant dahil tüm yaş gruplarında boğmaca olgularının görülebileceğini ve etkin bir erişkin bağışıklama ve surveyans yapılmadıkça boğmaca eradikasyonun sağlanamayacağını vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Boğmaca, boğmaca seroprevalansı, sağlık çalışanlarında boğmaca seroprevalansı



SUMMARY

Pertussis Seroprevalence in Dokuz Eylül University Hospital Pediatric Hospital Health Care Workers

Selcen Özer, MD

Dokuz Eylül University Medical Faculty, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, İzmir, Turkey

selcen.es.ozer@gmail.com

Aim: Whooping cough is a highly contagious disease and has a fatal course in infants. The World Health Organization, emphasizes that the most appropriate vaccine strategy for each country can be developed only with effective pertussis surveillance. There is no pertussis seroprevalence study in pediatric hospital healthcare workers, one of the most important target populations in our country. For this reason, in our study, we evaluated the pertussis seroprevalence in health workers of a university children's hospital; The aim of this study is to provide data for the development of vaccine strategies in our country.

Materials and Methods: Healthcare workers in Dokuz Eylül University (DEU) Pediatric Hospital between January 2018 and March 2019 were included in this study. In this cross-sectional study, the data record form was filled by face to face interview method. Anti-Pertussis Toxin Immunoglobulin G (Anti-PT IgG) levels were measured by Enzyme-Linked-Immunosorbent Assay (ELISA) method. The results were analyzed with the Social Package for the Social Sciences (SPSS) 15.

Results: Of the 169 health workers included in this study, 102 (60,4%) were seropositive and 67 (39,6%) were seronegative and susceptible to pertussis. Anti-PT IgG levels of three (1,8%) health workers were compatible with acute infection (≥ 100 IU / ml). Although 74% of the study group indicated that pertussis vaccine booster dose was necessary and safe; only three (1,8%) had a pertussis booster dose.

Conclusions: The fact that, an important portion of our study group was seronegative highlights the need for pertussis vaccine booster dose. Although most of the group found pertussis vaccine booster dose as necessary and safe, they did not take the

vaccination, indicating that awareness did not cause behavior change. This suggests that pertussis can be seen in all age groups, including infants, and that pertussis eradication cannot be achieved unless effective adult immunization and surveillance is performed.

Keywords: Pertussis, Seroprevalance of pertussis, seroprevalance of pertussis in healtcare workers



1. GİRİŞ VE AMAC

Boğmaca, *Bordetella pertussis*'in (*B.pertussis*) neden olduğu uzun süreli paroksizmal öksürük nöbetleri, öksürükten sonra inspiratuar çığlık ve kusma ile karakterize bir solunum yolu enfeksiyonudur. Bu hastalık yüksek oranda bulaşıcı bir hastalık olup, bir indeks olgu en az 15-17 kişiye hastalık bulaştırabilmektedir[1]. *B.pertussis* sadece insanlarda hastalığa sebep olur ve bilinen başka bir kaynağı yoktur.

Boğmaca aşılması, 1900'li yıllardan beri yapılmaktadır. Genişletilmiş Bağışıklama Programının (GBP) 1974 yılında başlatılması ile tüm dünyada aşılama oranları yükselmiş ve 1990'lı yıllardan itibaren boğmaca görülme sıklığında önemli bir azalma olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere, her yıl dünya genelinde 20-50 milyon boğmaca olgusu görüldüğünü ve çoğunluğu bir yaştan altındaki infantlarda olmak üzere yaklaşık 400.000 ölüme sebep olduğunu tahmin etmektedir[2].

Ülkemizde 2004 yılında son 15 yılın en yüksek vaka sayısı görülmüş olup, 389 vaka bildirilmiştir[3]. 2011 yılından itibaren aşılama oranları yüksek olan bölgeler de dahil, dünyanın farklı bölgelerinde boğmaca vaka sayısında bir artış görülmüştür[1]. 2012'de Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de 48.277 vaka ile son yılların en büyük salgını yaşanmış olup, tüm yaş grupları etkilenmiştir[4]. DSÖ verilerine göre 2013 yılında <5 yaş çocuklarda 63.000 boğmaca nedeni ölüm saptanmıştır[5]. 2014'te 29 Avrupa ülkesinden toplam 40.727 vaka bildirilmiştir[6]. Ülkemizden de 2015 yılında 322 olgu bildirilmiştir[3]. DSÖ tarafından Şili, Portekiz, ABD ve İngiltere'de boğmacanın yeniden canlandığı bildirilmiştir[7]. 2018 yılında ise dünya genelinde aşılama oranlarının %86'ya ulaşmış olmasına rağmen; 151.074 boğmaca olgusu bildirilmiştir[8]. Ayrıca, pek çok ülkede aktif surveiansın yapılamaması nedeniyle, boğmaca insidansının bildirilenden çok daha yüksek olduğu düşünülmektedir[8].

Ölü tam hücre boğmaca (wP) aşısından, asellüler boğmaca (aP) aşısına geçiş nedeniyle koruyuculuğun daha kısa sürmesi, asemptomatik enfeksiyonlar, aşı ilişkili bağışık yanıtı daha iyi aşabilen suşların seçilimi sonucu boğmacanın yeniden canlandığı düşünülmektedir[9]. Ayrıca son 20 yılda boğmacanın epidemiyolojisi de belirgin olarak değişmiştir. Boğmaca bir çocukluk çağı hastalığı olarak bilinirken, hastalığın görüldüğü yaş aralığı; adölesanlar, erişkinler ve aşılanmamış infatlara

kaymıştır[1]. Pek çok ülkede adölesan ve genç erişkinler duyarlı olup, asemptomatik re-enfeksiyonlar görülebilmektedir[5]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda; ülkemizde de ergen ve erişkinlerde boğmaca sıklığının arttığı gösterilmiştir[10]. Boğmaca erişkinlerde nadiren morbidite ve mortaliteye sebep olmakla birlikte; ciddi bir iş gücü kaybı ve sağlık giderlerinde artışa neden olmaktadır[11]. Fakat esas endişe verici durum, enfekte adölesan ve erişkinlerin, infantlar için enfeksiyon kaynağı olmasıdır[5].

Hastalıktan korunmada en etkin önlem aşı ile primer immunizasyondur. Sağlık Bakanlığı aşı takvimine göre, aP aşısı ikinci, dördüncü, altıncı ve 18. ay şeması ile toplam dört doz uygulanmaktadır. Ekim 2010 itibariyle de ilköğretim birinci sınıflara ilave beşinci doz aP aşısı rutin aşı takvimine eklenmiştir[12]. Birçok gelişmiş ülkede uygulanan 11-12 yaş pekiştirme dozları ülkemiz ulusal aşı takvimine henüz girmemiştir[12]. Çocukluk çağında son aşı dozundan 3 yıl sonra koruyuculuk en yüksektir. Daha sonra koruyuculuk azalmaya başlamakta ve ortalama onuncu yılın sonunda da çok düşük düzeylere inmektedir. Bu sebeple, DSÖ tarafından pekiştirme dozları ve maternal bağışıklama gibi ek bağışıklama stratejilerinin gözden geçirilmesi önerilmektedir[5].

Erişkin aşı stratejilerinde sağlık çalışanlarına, özellikle gebe ve infant ile teması olanlara, öncelik verilmelidir[13]. Pek çok ülkede nozokomiyal boğmaca salgınları tanımlanmış olup, sağlık çalışanları *B.pertussis* suşları ile her zaman karşılaşabilmekte ve sağlık bakımı ilişkili bulaş için kaynak olabilmektedir[14]. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) tarafından, 2011 yılında daha önce aP aşısı pekiştirme dozunu yaptırmamış olan sağlık çalışanlarına, yaş ve son tetanoz-difteri aşı zamanına bakılmaksızın mümkün olan en kısa zamanda tek doz pekiştirme dozu yapılması önerilmiştir[15].

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, her ülkenin kendisi için en uygun aşı stratejisini ancak etkin bir boğmaca surveyansı ile geliştirilebileceği vurgulanmaktadır[5]. Fakat tanısal güçlükler ve bildirim sistemlerindeki eksiklikler nedeniyle, boğmaca surveyansı hastalık yükünün ve aşı stratejilerinin etkinliğinin değerlendirilmesinde yetersiz kalmaktadır. Bu sebeple seroprevalans çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Avusturalya ve ABD’de aP aşılarla geçildikten 10-15 yıl sonra boğmacanın yeniden canlanması bildirilmiş olup, ülkemizde de 2007 yılında aP aşısının kullanıma girmesi nedeniyle benzer bir insidans artışı beklenmektedir. Bu sebeple riskli populasyonların immunizasyon durumunun değerlendirilmesi ve immunizasyon stratejilerinin tekrar gözden geçirilmesi gerekmektedir. Son yıllarda ülkemizde de boğmaca seroprevalansı çalışmaları yapılmıştır[16]. Fakat ülkemizde, en önemli hedef popülasyonlarından biri olan çocuk hastanesi sağlık çalışanlarında boğmaca seroprevalansı çalışması bulunmamaktadır. Çalışmamızda bir üniversite çocuk hastanesinde, çocuklarla yakın teması olan sağlık çalışanlarının immunizasyon durumu değerlendirilmiştir. Yakın zamanda boğmaca enfeksiyonu geçiren ve enfeksiyona duyarlı olan çalışanların oranı saptanarak immunizasyon stratejilerinin geliştirilmesi için veri sağlanması amaçlanmıştır. Aynı zamanda sağlık çalışanlarının demografik verileri, aşı öyküsü, komorbidleri, yakın zamanda makrolid antibiyotik kullanımı, uzamış öksürük öyküsü, boğmaca tanısı/uzamış öksürüğü olan hasta ile temas öyküsü ile immun durumu arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Boğmaca, *B.pertussis*'in neden olduğu uzun süreli paroksizmal öksürük nöbetleri, öksürükten sonra inspiratuar çığlık ve kusma ile karakterize bir solunum yolu enfeksiyonudur.

2.2. *B.pertussis*' in tanımlanması

Bordetella cinsi, *Alcaligenaceae* ailesinde yer almaktadır. *Bordetella pertussis*, *B.bronchiseptica*, *B.parapertussis*, *B.avium*, *B.hinzii*, *B.holmesii*, *B.trematum* ve *B.petrii* olmak üzere sekiz tür tanımlanmıştır.

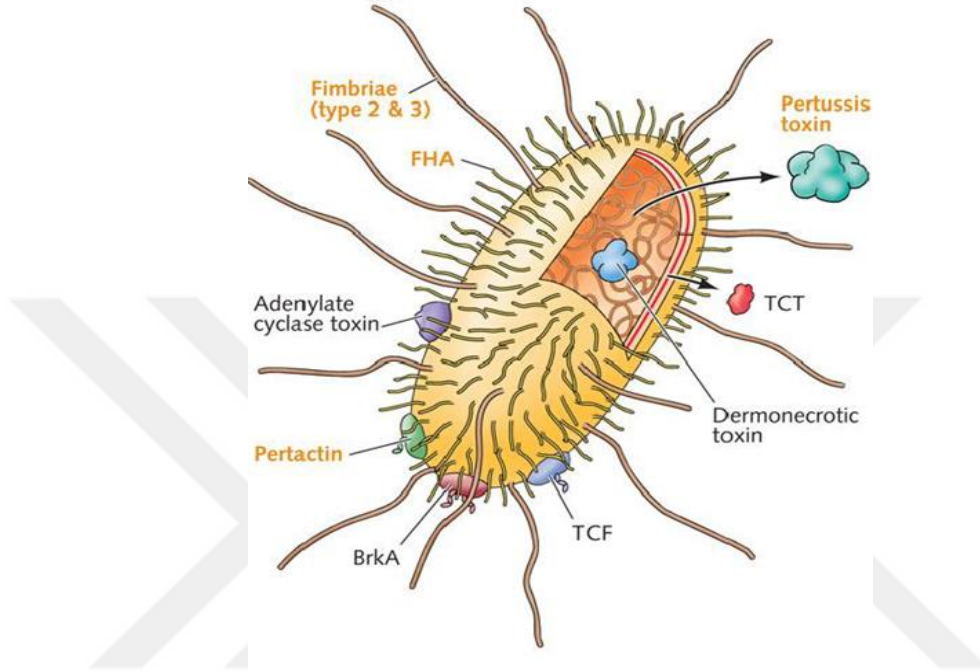
B.pertussis'in bilinen tek doğal konağı insandır[17]. Yalnızca insanda hastalık oluşturur ve konak dışında yaşayamaz. Küçük, 0.5-2 µm uzunluğunda ve 0.2-0.5 µm eninde, oval, gram negatif kokobasildir. Sıvı besiyerinde kısa zincirler yapabilir. Hareketsiz ve sporsuz olan bu bakterinin S formları kapsüllüdür. Zorunlu aerob bakterilerdir. Üreme sıcaklıkları 35 -37°C'dir. Bordet-Gengou adı verilen özel bir besiyerinde üretilebilir. *B.pertussis*' in üremesi yağ asitleri, metal iyonlar, sülfidler ve peroksitler gibi maddeler tarafından engellenir. Diğer *Bordetella* türleri ise bu toksik maddelere daha az duyarlıdır ve çukolata agar ve MacConkey agar gibi besiyerlerinde üreyebilirler. *Bordetella* türlerinin üreme hızları da değişken olup, *B.pertussis* diğerlerine göre daha yavaş ürer[18].

2.3. PATOGENEZ

B.pertussis noninvazif, mukozal enfeksiyona yol açan respiratuar bir patojendir[17]. Çok sayıda virülans faktörüne sahip olup, trakea ve bronşlara lokalize olarak hastalığın gelişmesine ve immun sistemin baskılanmasına sebep olurlar[17]. Patogenezden sorumlu temel virülans faktörleri; toksinler (pertussis toksin PT, adenilat siklaz toksin, dermonekrotik toksin ve trakeal sitotoksin), solunum sisteminin siliyalı epitel

hücrelerine tutunmaya aracılık eden bileşenler (pertussis toksin, filamentöz hemaglutinin, fimbria ve pertaktin), lipopolisakkarit (endotoksin) ve trakeal kolonizasyon faktörlerinden oluşmaktadır[5].

Şekil-1: *B.pertussis*' in virülans faktörleri



Boğmaca patogenezinde dört önemli aşama rol oynamaktadır[17].

Bağlanma: Bağlanmadan sorumlu majör adezinler filamentöz hemaglutinin (FHA) ve fimbrialar (FIM)'dir. Trakeal kolonizasyon için gerekli olan bu adezinler aynı zamanda yüksek düzey immunojenler ve aP aşısında kullanılırlar[17]. Ayrıca pertussis toksin (PT)'in de adezin gibi görev yapabildiği bilinmektedir.

İmmun yanıtın kaçışı: Primer olarak adenilat siklaz toksin (ACT) ve PT sorumludur. ACT, ATP'den cAMP üretimini katalizleyerek, fagosit aktivasyonu ve migrasyonunu engellemektedir. Aynı zamanda T lenfosit aktivasyonu ve kemotaksisini de azalttığı gösterilmiştir. PT ise *B.pertussis*' in en önemli virülans faktörüdür. G proteini sinyal sistemi üzerinden immün yanıtı etkilemekte, solunum sistemine nötrofil ve makrofaj göçünü engellemektedir[17].

Doku hasarı: İlk pulmoner lezyon peribronşiyal ve trakeobronşiyal lenf nodlarında lenfoid hiperplazidir. Daha sonra diffüz makrofaj infiltrasyonu ile bronşiyal epitel deskuamasyonu ve nekrozu gelişir.

Trakeal sitotoksin (TCT) silia epitelinde induklenebilir NO sentetaz aktivitesi ile hasara yol açarak hava yolunun doğal temizleme düzeneğini bozmaktadır. Yabancı cisim, hücre artıkları ve salgıların atılımını engellemektedir. Böylelikle bu maddeler birikerek küçük bronş ve bronşiollerde tıkanıklıklara, atelektazi ve bazen amfizeme neden olmaktadır. Biriken bu yoğun kıvamlı salgıları atma çabası sonucu zorlu, tekrarlayan, uzun süreli öksürük nöbetleri ortaya çıkmaktadır. Solunum yollarından hava boşalınca vokal kordlar boyunca derin inspirasyon olur. Spazm ve salgılarla daralmış olan bölgeler nedeniyle "huup" sesi çıkar. Ayrıca yapışkan solunum salgılarının farinkste toplanması öksürük nöbeti sonunda görülen kusmayla sonuçlanmaktadır. Dermonekrotik toksinin (DNT) ise lokal doku hasarında rolü olduğu bilinmektedir.

Sistemik etkiler: *B.pertussis* disseminasyon yapmamasına rağmen sistemik hastalığa yol açmaktadır. PT lökositöz ve lenfositözde primer rol oynamaktadır. Ayrıca PT'in diğer sistemik etkileri ise histamin, serotonin salınımı ve pankreas beta islet cell sensitizasyonudur. Pankreas beta islet cell sensitizasyonu özellikle genç infatlarda görülen hiperinsülinemi ve hipoglisemiye neden olmaktadır. Ayrıca boğmaca hastalığının seyri sırasında nadiren ensefalopati de gelişebilmektedir. Santral sinir sistemi monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1)'nin aşırı üretimi sonucu oluştuğu düşünülmektedir[19].

2.3.1. *B.pertussis*'in virulans faktörleri

2.3.1.1. Pertussis Toksin (PT)

PT sadece *B.pertussis*'e özgül olup, ana virulans faktörüdür. Protein yapıda bir ekzotoksin olan PT'nin immunmodülatör ve sistemik özellikleri vardır. PT, *B. pertussis*'in silyalı solunum yolu epiteline tutunmasında rol alırken, hücre toksisitesine de katkıda bulunmaktadır. Ayrıca enfeksiyondan sonraki birinci haftada nötrofil migrasyon inhisyonunu ve antikor aracılı klirensten kaçıışı sağlayarak solunum yolu kolonizasyonunu artırmaktadır. Güçlü bir adjuvan olan PT, boğmaca aşılarında kullanılan ana bileşendir ve Anti-PT antikorların boğmacadan korunmada en önemli antikor olduğu düşünülmektedir[17].

2.3.1.2. Adenilat Siklaz Toksin (ACT)

ACT tüm hücrelere bağlanabilse de nötrofil, makrofaj ve dendritik hücrelere affinitesi daha yüksektir. Bu nedenle, nötrofil kemotaksisini ve fagositozu inhibe ederek lokal immun yanıtı baskılamaktadır[20]. Ayrıca ACT sitotoksik etki ile silia yıkımına ve bronş salgılarında artışa sebep olmaktadır[17].

2.3.1.3. Dermonekrotik Toksin(DNT)

B.pertussis'in ilk tanımlanan virülans faktörlerindendir. Enflamasyon, vazokonstrüksiyon ve kolonizasyon sahaları çevresinde nekroza neden olduğuna inanılmaktadır[20].

2.3.1.4. Trakeal Sitotoksin (TCT)

Solunum yolu silialarının paralizisi ve yıkımından sorumludur. Bu toksik eleman, siliyalı hücreleri etkilemekte ve mukoza onarımı ile mukosiliyer temizlenmeyi bozmakta, böylelikle karakteristik boğmaca öksürüğüne yol açmaktadır[20].

2.3.1.5. Filamentöz Hemaglutinin (FHA)

B.pertussis'in trakeadaki siliyalı epitel hücrelerine adezyonundan sorumludur.[20] Ayrıca FHA makrofajlara etki ederek *B.pertussis*'in intrasellüler olarak yaşayabilmesini sağlamaktadır.

FHA yüksek oranda immunojendir.[2] aP aşısında saf FHA antijenleri yer almaktadır[2]. Anti-FHA antikolar *B.pertussis*'in solunum epitel hücrelerine bağlanmasını engellemektedir.

2.3.1.6. Fimbrialar (FIM)

FIM veya aglütinojenler uzun filamentöz çıkıntılar oluşturan membran proteinleridir. En önemlileri FIM2 ve FIM3 olup, *B.pertussis*' in özellikle trakeadaki siliyalı solunum yolu epiteline tutunmasını sağlarlar. Aynı zamanda, tür spesifik imunité gelişimine de katkı sağlamaktadırlar[17].

2.3.1.7. Pertaktin (PRN)

PRN, bir dış membran proteini olup yapışma ve invazyonda rol oynamaktadır. aP aşılarında düşük miktarda PRN bulunması dahi bağışıklığın sağlanmasında yeterli iken bazı aşılar içerisinde yalnızca PT ve FHA antijenleri yer almaktadır[2].

2.3.1.8. Lipopolisakkarit (LPS)

Bordetella türlerinin LPS'leri diğer gram negatif bakterilerin endotoksinleri gibi pirojenik, mitojenik ve toksiktirler[20].

2.3.1.9. Trakeal kolonizasyon faktörü (TCF)

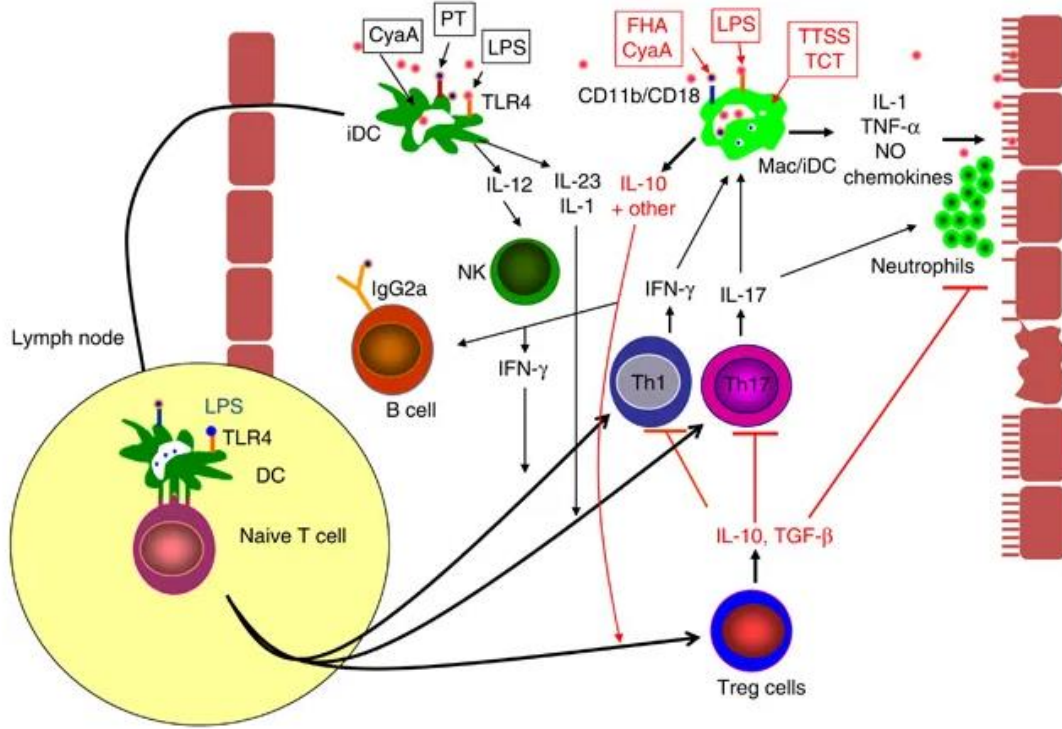
TCF'nin, hayvan modellerinde trakeal kolonizasyona katkı sağladığı gösterilmiştir[20].

2.4. BAĞIŞIK YANIT

B. pertussis'e karşı geliştirilen koruyucu bağışık yanıt tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen, son yıllarda hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarla bağışık yanıtın karmaşık mekanizmalarının anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir[20]. Bakteri solunum sistemine alındığında, siliyalı epitel hücrelerine tutunup toksin üretmeye başlamakta ve bu toksinler aracılığı ile doğal bağışıklık sisteminden korunmaktadır[21]. *B.pertussis*'in bağlandığı solunum epitelinde olduğu gibi makrofaj hücrelerinin içinde de hayatta kalması ve çoğabilmesi nedeniyle enfeksiyonun klirensinde hümoral bağışık yanıtın yanı sıra hücre aracılı bağışık yanıt da ihtiyaç duyulmaktadır[2]. Ayrıca enfeksiyonun klirensinin sağlanmasında hem doğal bağışık yanıt hem de kazanılmış bağışık yanıt rol oynamaktadır[2].

Doğal bağışık yanıtın *B.pertussis* suşlarını algılayan ve cevap veren ilk hücreleri, dendritik hücreler (DC) ve makrofajlardır. DC'lerin ve makrofajların bakteri tarafından infiltrasyonu sonrasında nötrofil, doğal öldürücü (NK) hücreleri ve son olarak da özellikle CD4-T lenfositler olmak üzere T lenfosit göçü görülür. Bakteriyel patenlerin Toll benzeri reseptörler (TLR) tarafından tanınmasından sonra makrofajlar ve nötrofiller bakteriyi fagosit ederlerken, DC'ler bakteriyel antijenleri CD4-T lenfositlere sunar ve IFN- γ üreten Th1 ve Th17 hücrelerine farklılaşmalarını aktive eder. Doğal öldürücü (NK) hücreler de IFN- γ üretimine katkı sağlar. IFN- γ üretimi makrofaj aktivasyonu ile fagosit içinde sağ kalan ve sitoplazmaya kaçan bakterilerin öldürülmesinde önemli bir role sahiptir. Th17 hücreleri tarafından salgılanan IL-17 makrofaj inflamatuvar protein-2 üretimini ve nötrofil aktivasyonunu uyarmaktadır. *B.pertussis* toksinleri aracılığı ile DC'lerin IL-10 salınımını uyarak bağışık yanıtın baskılanmasına sebep olmaktadır[20].

Şekil-2: *B.pertussis*'e karşı bağışık yanıt [20] (i DC: İmmatür Dentritik Hücre, TLR: Toll Benzeri Reseptör, Mac: Makrofaj, Treg cell: Regülatüvar T hücresi, CyaA: Adenilat siklaz toksin)



Enfeksiyonun erken döneminde DC ve NK hücrelerinden ve daha sonra Th1 hücreleri tarafından salınan IFN- γ , makrofajların ve nötrofillerin aktivasyonuna ve B hücrelerini uyararak opsonizan ve kompleman bağlayan antikorların salgılamasına yol açar. Özellikle IgG ve IgA sınıfı antikorların bakterinin kliresinde etkin rol oynadığı bilinmektedir[20]. Antikorlar nötrofizasyon ve opsonizasyon ile hücrelerin enfekte olmasını önlemektedirler. Maternal antikorlar plasenta yoluyla fetusa geçerek yenidoğanın boğmacadan korunmasına katkıda bulunmaktadır[21].

2.4.1. Primer enfeksiyon sonrası antikor yanıtı

Boğmacaya karşı koruyucu kabul edilen spesifik bir antikor ve antikor düzeyi bulunmamasına rağmen, *B.pertussis* antijenlerine karşı geliştirilen antikorların enfeksiyonun klirensinde rol aldığı ve boğmacaya karşı koruyucu olduğu bilinmektedir.

Primer boğmaca enfeksiyonu sonrası PT, FHA ve diğer *B.pertussis* antijenlerine karşı gelişen IgA ve IgG sınıfı antikorlarda hızlı bir artış görülmektedir. İnfantlarda primer enfeksiyondan altı yedi hafta sonra serum IgA titresi oldukça yüksek düzeylere çıkmaktadır. PT antijeni *B.pertussis*'e spesifik tek antijendir, fakat Anti-PT antikorlar geçirilmiş enfeksiyon sonrası hastaların sadece %80-85'inde üretilmektedir[2].

2.4.2. Tekrarlayan *B.pertussis* maruziyetinde bağışık yanıt

Boğmacanın henüz eradike edilememiş olması nedeniyle *B.pertussis* antijenlerine sürekli olarak maruz kalınmakta ve böylelikle *B.pertussis* antijenlerine karşı belirli bir antikor seviyesi korunmaktadır. Klinik veya subklinik re-enfeksiyonlar da boğmaca hastalığına karşı belirgin bir koruma sağlamaktadır. Re-enfeksiyonlar sonrası antikor yanıtı çok hızlı olmakta ve serolojik tanıda akut ve konvelasan serumda titre artışı gösterilememektedir[2].

2.4.3. Geçirilmiş enfeksiyon sonrası koruyucu bağışık yanıtın süresi

Geçirilmiş enfeksiyon sonrası gelişen koruyucu bağışık yanıt uzun süre devam etmemekte; erişkin ve adölesanlarda re-enfeksiyonlar gelişebilmektedir[5]. Semptomatik veya asemptomatik re-enfeksiyonlar sonrası gelişen bağışık yanıt ile primer enfeksiyon sonrası gelişen bağışık yanıtı birbirinden ayırmak oldukça güçtür[5]. Almanya'da yapılan bir kohort çalışmasında primer enfeksiyon sonrası gelişen bağışık yanıtın 15 yıl süreyle koruyucu olduğu belirtilirken[22], hayvan modellerinde 7-10 yıllık bir koruma sağladığı gösterilmiştir[23]. Hollanda'dan bir olgu serisinde ise primer enfeksiyon sonrası gelişen bağışık yanıtın koruyuculuğunun 3-12 yıl süre arasında değiştiği ve en erken üç yıl içerisinde semptomatik re-enfeksiyonlar görülmüştür[24].

2.4.4. Aşıya karşı geliştirilen bağışık yanıt

wP ve aP aşıları sadece humoral yanıtı uyarmakla kalmayıp, içerdikleri *B.pertussis* antijenleri aracılığı ile T ve B hücrelerini de uyarmaktadır.[2] Fakat, wP aşıları Th1 yanıtına yol açarken, aP aşıları Th2 hücre yanıtına yol açmaktadır. Humoral bağışık yanıt gibi hücresel bağışık yanıt da zamanla azalmaktadır. Hücresel bağışık yanıt piki ve devamlılığı aşı tipi, geçirilmiş enfeksiyon öyküsü ve yaş ile ilişkilidir[2]. Koruyucu bağışık yanıt son wP aşısından 4-12 yıl, aP aşısından ise 5-6 yıl sonrasında azalmaktadır[25].

2.4.4.1. wP aşısına karşı bağışık yanıt

wP aşısı ile aşılanma sonrasında pek çok *B.pertussis* antijenine karşı geliştirilen antikor düzeyinde artış görülmektedir. Çalışmaların çoğunda üç doz wp aşısı sonrası çocukların %70'inden fazlasında antikor yanıtı olduğu gösterilmiştir. Fakat aşıların etkinliği ve koruyucu bağışık yanıtı uyarma düzeyleri üretici firmaya göre değişkenlik göstermektedir[2].

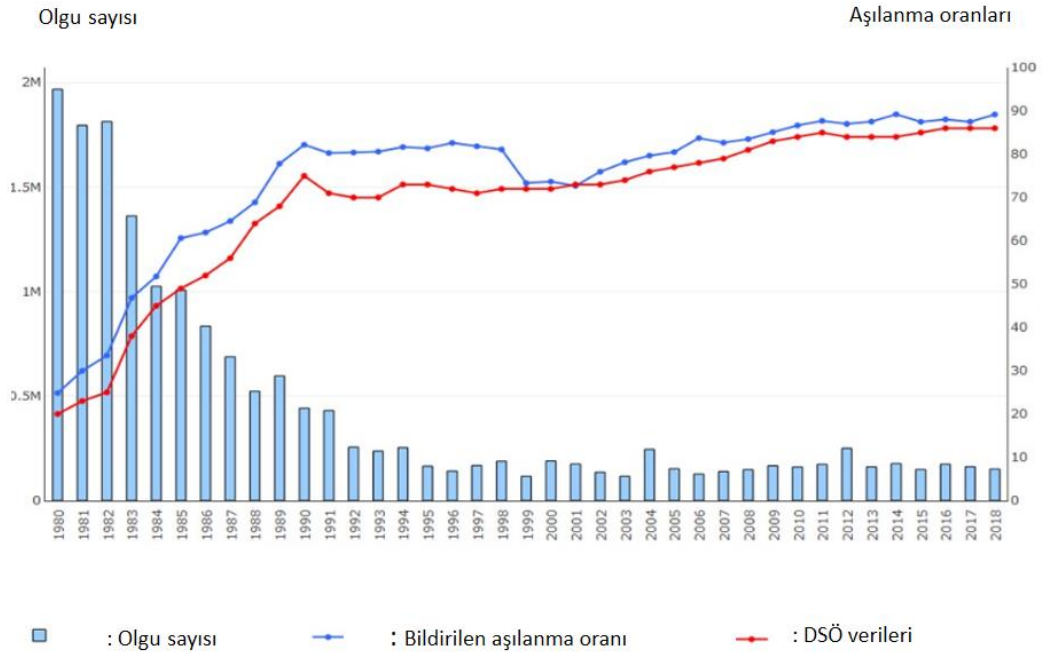
2.4.4.2. aP aşısına karşı bağışık yanıt

wP aşısı ile karşılaştırıldığında aP aşısı sonrası gelişen Anti-PT ve Anti-FHA yanıtının daha yüksek olduğu görülmüştür. wP aşısı sonrası gelişen antikor titresi aşı öncesindeki antikor titreleri ile ilişkili iken, aP aşısı sonrası gelişen antikor yanıtı aşı öncesindeki antikor düzeyinden bağımsızdır. Acellular Pertussis Vaccine Trial (APERT) çalışmasında, beş yıl içerisinde Anti-PT antikorların ölçülebilir düzeyin altına indiği gösterilmiştir[26]. Bu sebeple, adölesan ve erişkin yaş grubunda pekiştirme dozlarının yapılması gündeme gelmiştir. Adölesan ve erişkinlerde pekiştirme dozları sonrasında; beş yıldan daha uzun bir süre boyunca saptanabilir düzeyde antikor yanıtının devam ettiği gösterilmiştir[27].

2.5. EPİDEMİYOLOJİ

Boğmaca tüm dünyada görülen, toplumdaki duyarlı bireylerin birikmesi ile iki-beş yılda bir epidemiler yapan endemik bir hastalıktır. Mevsimsel bir paterni olmamasına rağmen, boğmaca epidemilerinin sıklıkla temmuz-ekim ayları arasında görüldüğü bilinmektedir. Aşı veya geçirilmiş enfeksiyon ile yaşam boyu bağışıklık sağlanamaması hastalığın eradikasyonunu önlemektedir. Aşılama programlarına rağmen boğmaca hastalığı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler için problem olmaya ve bir yaşından küçük çocuklarda ölüme neden olan ilk 10 hastalık arasında yer almaya devam etmektedir[18].

Şekil-3: Dünya genelinde aşılanma oranları ve bildirilen olgu sayıları[8]



DSÖ, hastalığın her yıl dünya genelinde 20-50 milyon vaka ve çoğunluğu bir yaşın altındaki infantlarda olmak üzere yaklaşık 400.000 ölüme sebep olduğunu tahmin etmektedir[2]. Boğmaca ile ilişkili komplikasyonların ve hastaneye yatışların en sık görüldüğü yaş grubu altı aylıktan küçük infantlardır. Ek olarak mortalite ve morbidite oranları sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda, toplu yaşam alanlarında, uygun

olmayan hijyenik koşullarda, yetersiz ve kötü beslenme durumunda artmaktadır[28]. Özellikle büyük çocuklar ve erişkinlerde hafif seyretmesi, ön tanıda akla gelmemesi, tanısal güçlükler ve bildirim yetersizliği nedeni ile boğmaca hastalığının gerçek insidansı bilinmemektedir. Gelişmiş ülkelerde bile bildirim yapılan boğmaca olgularının aslında gerçek olgu sayısının çok altında olduğu düşünülmektedir[29].

Boğmaca bebeklik ve çocukluk döneminde, kadınlar ve erkeklerde eşit sıklıkta görülmektedir. Erişkin dönemde de, kadınlar ve erkeklerde eşit sıklıkta görülmesi beklenirken, hastalığın kadınlarda daha sık rapor edildiği ve mortalite oranlarının daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir[28]. Cinsiyetler arasındaki bu farklılığın, kadınların bebek ve çocuklarla daha yakın temasta olması ve etkene daha fazla maruz kalması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir[28].

2.5.1. Aşı öncesi dönemde boğmaca epidemiyolojisi

Aşı öncesi dönemde ABD’de 14 yaş altındaki çocuklarda bulaşıcı hastalıklara bağlı ölüm nedenlerinin başında gelmekle birlikte, yılda 100.000 boğmaca nedeni ölüm meydana geldiği düşünülmektedir. 1940-1948 yılları arasında ABD’de bir yaş altındaki infantlarda boğmaca hastalığı nedeni ölümlerin kızamık, kızamıkçık, difteri, polio ve menenjit nedeni ölümlerinin toplamından daha fazla olduğu bilinmektedir[17].

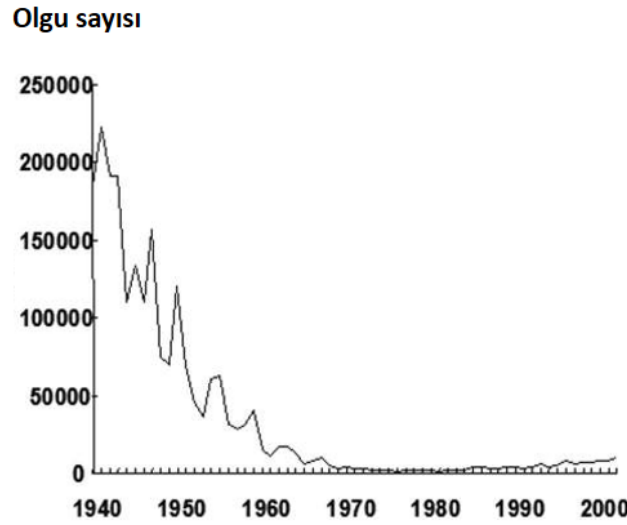
2.5.2. Aşı sonrası dönemde boğmaca epidemiyolojisi

wP aşısının 1940’larda difteri ve tetanoz toksoidler ile kombine edilerek (DTP) kullanıma girmesi ile birlikte dünya genelinde boğmacanın görülme sıklığı oldukça azalmıştır(Şekil-4)[17].

Genişletilmiş Bağışıklama Programı (GBP)’nın 1974 yılında başlatılması ile tüm dünyada aşılama oranları yükselmiştir. ABD’de %80’e varan aşılama oranlarına rağmen, 1980-1990 yılları arasında 3-4 yılda bir boğmaca epidemilerinin görülmeye devam ettiği belirlenmiştir[30]. DSÖ verilerine göre dünya genelinde 1980 yılında 1.982.355 boğmaca olgusu bildirilirken, 1990 yılında 476.374 boğmaca olgusu

bildirilmiştir. Dünya genelinde, 2000 yılında bildirilen olgu sayısı 190.475 iken, 2004 yılına gelindiğinde olgu sayısının artarak 245.377 olduğu görülmüştür[31]. ABD’de de, 2004 yılında 25.827 vaka ile önceki yıla göre %55 artış saptanırken, bu vakaların %10’unu 6 ay altındaki bebeklerin ve %34’ünü 11-18 yaş arası ergenlerin oluşturduğu görülmüştür[32].

Şekil-4: 1940-2000 arasında ABD’deki boğmaca olgu sayıları [17]

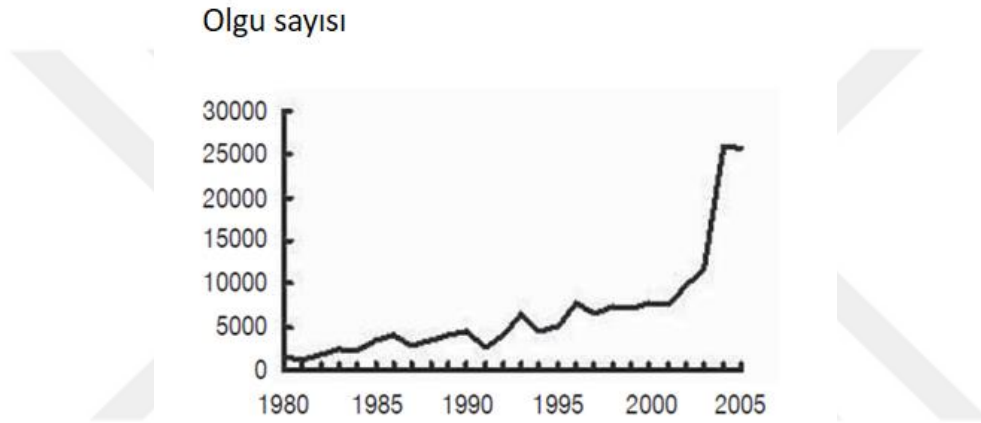


2008 yılında DSÖ verilerine göre çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere dünya genelinde 151.568 boğmaca olgusu bildirilmiştir[30]. DSÖ tarafından pek çok ülkede aktif sürveyansın yapılamaması nedeniyle, boğmaca insidansının bildirilenden çok daha yüksek olduğu düşünüldüğüne dikkat çekilmiştir[2]. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından yapılan model çalışmasında, 2014 yılında dünya genelinde 24.1 milyon boğmaca olgusu ve beş yaş altındaki çocuklarda 160.700 boğmaca nedeni ölüm görülmesinin beklendiği belirtilmiştir[31]. 2018 yılında ise dünya genelinde aşılama oranlarının %86’ya ulaşmış olmasına rağmen; 151.074 boğmaca olgusu bildirilmiştir[8].

2.5.3. Boğmacanın yeniden canlanması

Aşı programlarının yaygınlaştırılması ile infantlarda ciddi hastalığın önlenmiş olmasına rağmen, son yıllarda dolaşan *B. pertussis* suşlarında bir artış olduğu düşünülmektedir[2]. Son 30 yılda ABD’de boğmaca vakalarında belirgin bir artış görülürken, 2005 yılından beri boğmacada yeniden canlanma gerçekleştiği düşünülmeye başlamıştır(Şekil-5)[16].

Şekil-5: 1980-2005 arasında ABD’deki boğmaca olgu sayıları [17]



2010 yılında Kaliforniya’da bir boğmaca salgınının görüldüğü ve son 60 yılın en yüksek olgu sayısına sahip olduğu bildirilmiştir[32]. 2012 yılında ise ABD’de görülen boğmaca olgu sayısı 48.277 olgu ile, 1955’ten sonra en yüksek düzeye ulaşmıştır[33]. DSÖ tarafından 2014 yılında boğmacanın canlanmasını değerlendirmek adına yapılan çalışmalarda; pek çok ülkede, boğmaca vakalarında görülen artışın boğmacanın doğal sıklık paterninden kaynaklandığı bildirilmiştir[7]. Araştırılan 19 ülkenin beşinde boğmacanın yeniden canlandığı bildirilmiş ve bu ülkelerin dördünün aP aşısı kullandığı görülmüştür[7]. Boğmacanın yeniden canlanmasının birden fazla nedeni olduğu düşünülmüş, olası nedenler aşağıda belirtilmiştir.

- 1- ***B.pertussis* suşlarında genetik değişiklik:** Son zamanlarda bakterilerin genetik değişikliği ve aşıya dirençli suşların görülmesi önemli bir nedendir.

Moleküler epidemiyolojik çalışmalarda; aşı baskılaması sonucu *B.pertussis* suşlarının zamanla dominant klonlar oluşturduğu gösterilmiştir[34].

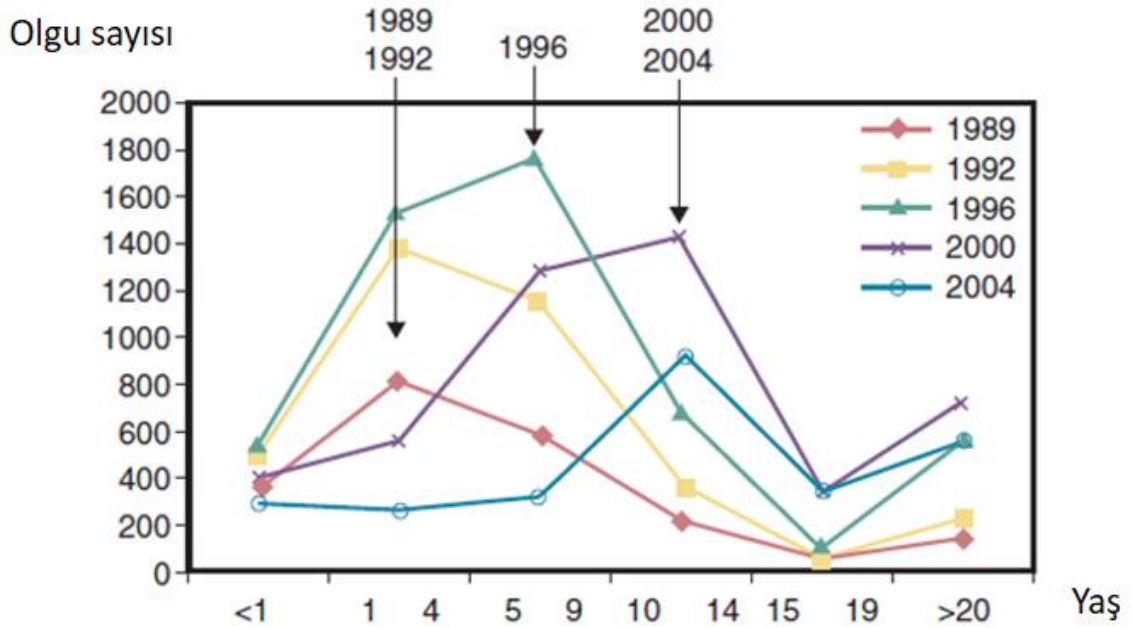
- 2- **Ömür boyu koruyucu bağışık yanıtın sağlanamaması ve düşük etkinlikli aşıların kullanılması:** Boğmacanın yeniden canlanmasında en önemli nedenin geçirilmiş enfeksiyon veya aşılama ile kazanılan bağışık yanıtın zamanla azalması olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bazı aP ve wP aşılarının düşük etkinlikli olması da önemli bir sorundur[26].

3- Yüksek toplumsal farkındalık nedeniyle bildirimlerde artış olması

4- Yeni ve daha duyarlı laboratuvar tanı testlerinin kullanılması

Boğmacanın yeniden canlanmasının yanı sıra son yıllarda boğmacadan etkilenen yaş gruplarında da bir değişim yaşanmıştır[5]. Yüksek gelirli ülkelerde wP aşısından aP aşısına geçiş sonrası erişkin ve adölesanlarda boğmaca insidansının arttığı bildirilmiştir(Şekil-6)[5]. Aşı ile sağlanan koruyucu bağışık yanıtın ve dolaşan *B.pertussis* suşları ile tekrarlayan maruziyetin azalması ile toplumdaki duyarlı erişkin ve adölesan sayısını arttığı düşünülmektedir[26]. Sonuç olarak günümüzde boğmaca erişkin ve adölesanlarda görülen uzamış öksürüğün yaygın nedenlerinden biri haline gelmiştir[35]. 1970'li yıllarda boğmaca vakalarının yalnızca %15'i 10 yaş ve üzerinde iken, 2000'li yıllarda bu oran %40'a ulaşmıştır[36]. Bununla birlikte boğmaca insidansının en yüksek olduğu grup günümüzde de henüz primer aşı serileri tamamlanmamış, bir yaşın altındaki infantlar olmaya devam etmektedir[36].

Şekil-6: Kanada’da 1989-2004 arasında farklı yaş gruplarında bildirilen olgu sayıları

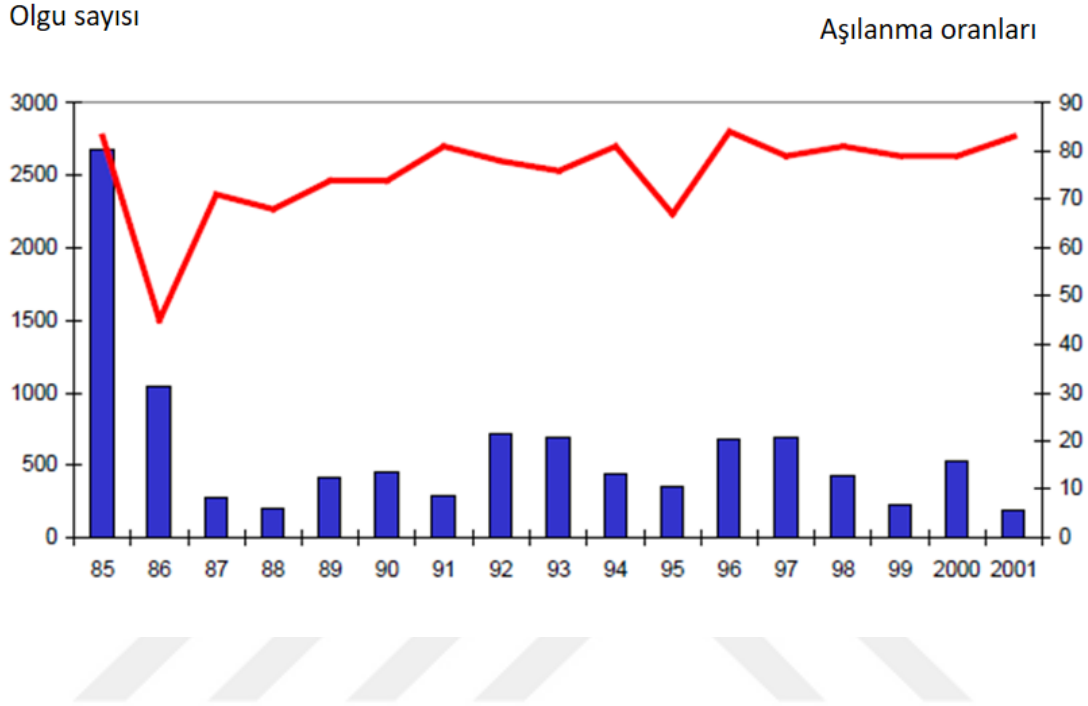


2.5.4. Ülkemizde durum

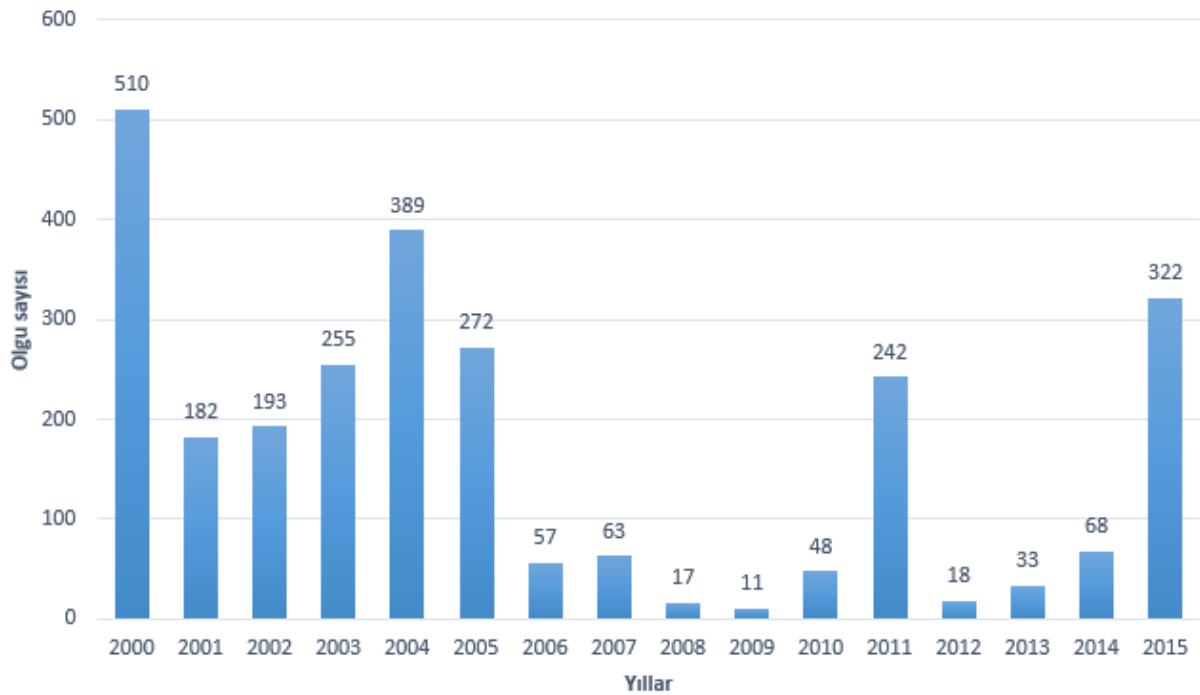
Ülkemizde boğmaca insidansı 1970’li yıllarda 21/100.000 dolayında iken, GBP’nın uygulanması ve 1985 yılında başlatılan Ulusal Aşı Kampanyası ile boğmaca vaka sayısı ve insidansında önemli bir düşüş sağlanmıştır(Şekil-7)[10]. Ülkemizde boğmaca, insidansında yaşanan düşüşe rağmen; tüm yaş gruplarını etkileyen bir enfeksiyon hastalığı olmaya ve iki-beş yılda bir epidemiler yapmaya devam etmektedir. Örneğin; 1997, 2000 ve 2004 yıllarında boğmaca vakalarında artış görülmüş ve bu yıllarda boğmaca küçük salgınlar yaparak morbidite ve mortaliteye yol açmıştır[10]. Sağlık Bakanlığı verilerine göre, 1986 yılında boğmaca olgu sayısı 1.048, yıllık insidans 2,03/100.000 iken, 2001 yılında olgu sayısı 182’ye ve yıllık insidans da 0,27/100.000’e düşmüştür[10]. DSÖ verilerine göre son yıllarda ülkemizden bildirilen boğmaca olgu sayıları şekil-8’de sunulmuştur[3]. Ülkemizde boğmaca enfeksiyonundan etkilenen yaş gruplarına bakıldığında ilk sırada bir yaş altındaki infantların yer aldığı görülmektedir. Fakat, Sağlık bakanlığı verilerine göre dünya

genelinde olduğu gibi ülkemizde de 15 yaş üzerindeki bireylerde boğmaca görülme sıklığında bir artış mevcuttur[16].

Şekil-7: Türkiye’de DBT aşılama oranları ve olgu sayıları [37]



Şekil-8: DSÖ verilerine göre, ülkemizden bildirilen boğmaca olguları [3]



2.6. Klinik

Klinik; bireyin yaşına, aşılanma durumuna, antibiyotik kullanımına ve eşlik eden enfeksiyonlara bağlı olarak farklı formlarda görülebilmektedir. Kuluçka dönemi ortalama 9-10 (6-20) gün arasındadır[5]. Erişkin ve infantta genellikle atipik klinik formlar, asemptomatik enfeksiyonlar görülebilmekle birlikte uzun süreli taşıyıcılık yoktur[38].

2.6.1. Bulaş

B.pertussis'in doğadaki tek rezervuarı insandır ve çevrede uzun süre canlı kalamaz. Bakteri, insandan insana damlacık yoluyla bulaşır[17]. Bulaştırıcılık en fazla kataral dönemdedir. Kataral dönemden sonra azalmasına rağmen bulaştırıcılık, tedavi edilmeyen olgularda öksürük nöbetleri görülmeye başladıktan sonra üç hafta kadar devam etmektedir. Bulaştırıcılığın antibiyotik tedavisi ile azalması nedeniyle, boğmacadan şüphelenilen olgularda tedavi başlanması ile bulaşın önüne geçilebilmektedir.

Duyarlı aile bireylerinde atak hızı %90'dır[7]. Yakın mesafeden aerosol damlacıklarına maruz kalan duyarlı bebeklerde ise atak oranı %100'e yakındır[39]. Asemptomatik bireylerden duyarlı bireylere bulaş olabileceği de bilinmektedir. İnfantlar ve küçük çocuklar için en önemli enfeksiyon kaynağı erişkinler, özellikle de ebeveynlerdir. Ebeveynlere ek olarak infantlarla teması olan diğer erişkinler örneğin büyükanne, büyükbaba ve sağlık personelleri de *B.pertussis* için rezervuar rolü oynamaktadır[39].

2.6.2. Klasik boğmaca kliniği

Halen doğruluğunu korumakta olan klasik boğmaca kliniği, Joseph Lapin tarafından 1943'te tanımlanmıştır. Klasik boğmaca kliniği genellikle genç çocuklarda görülmekte ve üç evreden oluşmaktadır.

Kataral evre: Bu evrede rinore, konjuktivit, göz yaşarması, düşük düzeyde ateş, öksürük gibi nonspesifik üst solunum sistemi enfeksiyonu bulguları görülmektedir. Bir kaç hafta süren kataral evrenin son bulması ile paroksizmal evre başlamaktadır.

Paroksizmal evre: Bir ekspirasyonda 10-15 defaya ulaşan, kontrol edilemeyen, daha çok geceleri ortaya çıkan paroksizmal öksürük nöbetlerinin görüldüğü evredir. Nöbet sonunda, kapalı glottise karşı yapılan inspirasyon nedeniyle oluşan inspiratuar çığlık görülebilir. Mukoz tıkaçlar ve balgamın farenksi uyarması ile görülen öksürük sonrası kusma patognomonik işaretlerdendir. Balgam yapışkan ve mukusludur. Öksürük nöbetleri gürültü, soğuk hava gibi çeşitli uyaranlar ile tetiklenebilir. Hasta, nöbet sona erdiğinde halsiz ve apatik olabilir. 1-6 hafta devam eder, ateş yoktur veya hafiftir[18]. Nadiren hipoglisemiye neden olan hiperinsülinemi de görülebilir. Öksürüğün süresi boğmacayı diğer solunum sistemi enfeksiyonlarından ayırmaktadır. Klasik olarak 1-6 hafta devam eden öksürük yakınması bazı olgularda daha uzun süreli olabilmektedir. Klinik olgu tanımlarında öksürük süresi en az 14 gün olarak belirlenmiştir[5]. Erişkinlerde ise öksürüğün 21 günden uzun sürdüğü ve ortalama süresi 36-48 gün olduğu bilinmektedir[40].

İyileşme evresi: Semptomların azalmasıyla başlar.

2.6.3. İnfantlarda klinik

İnfantta karakteristik bir prodromal dönem ve inspiratuar çığlık görülmemektedir. Kataral dönem oldukça kısadır. Bu yaş grubunda hastalık kusma, gasping, siyanoz, apne, beslenme azlığı ve epileptik nöbet gibi nonspesifik semptomlarla ile kendini göstermekte ve iyileşme dönemi de daha uzun sürmektedir. Ayrıca infantlarda ani, beklenmeyen ölümlere yol açabilmektedir[18]. Altı aylıktan küçük infantlarda mortalite, komplikasyon ve hastaneye yatırılma oranları daha yüksektir[40].

2.6.4. Erişkin ve adölesanlarda klinik

B.pertussis; adölesanlar, erişkinler ve yaşlılarda klasik boğmaca kliniği, asemptomatik enfeksiyon, hafif öksürük, uzamış öksürük veya öksürüksüz nezle benzeri klinik tablolara yol açabilmektedir[18]. Erişkin hastaların çoğunda paroksizmal öksürük sıklıkla tek semptom olabilmekte ve pek çok çalışmaya göre 21 günden uzun süre devam etmektedir[40]. Öksürük sonrası kusma ve paroksizmal nöbetler ile kişinin kendini son derece iyi hissettiği saatlerin keskin sınırla ayrılması erişkin ve adölesanların tanısında anahtar bulgudur[40].

2.6.5. Komplikasyonlar

Boğmacanın komplikasyonları çoğunlukla paroksizmal dönemde görülmektedir. En sık karşılaşılan komplikasyonları apne, sekonder enfeksiyonlar, pulmoner hipertansiyon ve zorlu öksürük nöbetine bağlı komplikasyonlardır[17]. Hastaneye yatırılan olgular da en sık görülen komplikasyon pnömonidir. *B.pertussis*'in kendisi pnömoni etkeni olabileceği gibi sekonder bakteriyel enfeksiyonlar da gelişebilmektedir[38].

Öksürük nöbeti sırasında intratorasik ve intraabdominal basınç artışı nedeniyle mekanik komplikasyonlar gelişebilmektedir. Alveol rüptürü, atelektazi, kot fraktürü, konjunktiva, sklera ve retinada kanama, epistaksis, intrakranial kanama, pnömotoraks ve deri altı amfizemi bunlar arasındadır. Ayrıca infantlarda intraabdominal basınç artışına bağlı umbilikal ve inguinal herni, dilde frenulum yaralanması ve rektal prolapsus gelişimi de bildirilmiştir[17].

Ensefalopati nadir görülen, mortal seyreden komplikasyonlardan biri olup henüz mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. İnfantlarda hipoksi ve kanamalara bağlı olarak konvülsiyonlar da gelişebilmekte; intrakranial parenkimal hemoraji ve iskemik nekroz görülebilmektedir[17].

2.7. Boğmaca Tanısı

Bakteriyel bir solunum sistemi enfeksiyonu olmasına rağmen boğmaca tanısı güçtür. Bu güçlüğü temel sebebi klinik bulguların hastanın yaşı, bağışıklık durumu, antibiyotik kullanımı ve eşlik eden enfeksiyonlardan etkilenmesidir. Surveyansta standardizasyonu sağlamak amacı ile DSÖ ve CDC tarafından olgu tanımlamaları yapılmıştır(Tablo-1)[41, 42]. Değişken ve nonspesifik klinik bulguları nedeniyle tanının bir laboratuvar metodu ile desteklenmesi gerekmektedir. Sonuç olarak, sürveyans sistemi ne olursa olsun, her ülkenin bir klinik vaka tanımı olmalı ve laboratuvar tanısı için uygun koşullar sağlanmalıdır[38]. Ülkemizde de sağlık bakanlığı tarafından boğmaca vaka tanımı yapılmış olup, 2003 yılında saha rehberleri ile detaylandırılmıştır(Tablo-1)[28].

Tablo-1: CDC, DSÖ ve T.C. Sağlık Bakanlığı vaka tanımları [8, 28, 42]

CDC	Klinik vaka: 14 günden uzun süren öksürük yakınmasına aşağıdaki semptomlardan en az birinin eşlik etmesi - Paroksizmal öksürük - İnspiratuar stridor - Öksürük sonrası kusma Kesin vaka: Laboratuvar testleri pozitif saptanan veya klinik tanımlamaya uyan ve laboratuvar testleri pozitif vaka ile temas eden vakalar
DSÖ	Klinik tanımlama: Bir hekim tarafından boğmaca tanısı konulan vakalar veya en az iki hafta süren öksürüğe aşağıdaki semptomlardan en az birinin eşlik etmesi - Paroksizmal öksürük - İnspiratuar stridor - Öksürük sonrası kusma Laboratuvar tanımlama: Kültür, PZR veya seroloji pozitifliği Klinik vaka: Klinik tanımlamaya uyan fakat laboratuvar testleri negatif vakalar Laboratuvar ile kanıtlanmış vaka: Klinik tanımlamaya uyan ve laboratuvar testlerinden en az biri pozitif vaka
T.C. Sağlık Bakanlığı	Olası vaka: Bir kişide en az iki hafta süren öksürüğe aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi - Şiddetli öksürük nöbetleri - İç çekmeli solunum - Öksürükten hemen sonra kusma - Öksürüğe neden olabilecek başka bir sorun bulunmaması Kesin vaka: Nazofarengeal örneklerin kültürlerinde <i>B.pertussis</i> izolasyonu veya Olası vaka kriterleri ile birlikte nazofarengeal örnekte PZR ile <i>B.pertussis</i> geninin saptanması Bir kesin vaka ile epidemiyolojik bağlantısı olan olası vaka

2.7.1. Tanı metodları

Boğmacanın laboratuvar tanısında kültür, moleküler ve serolojik yöntemler kullanılabilir. Tanı testlerinin duyarlılık ve özgüllüğünü antibiyotik kullanımı, eşlik eden enfeksiyonlar, bağışıklık durumu ve klinik döneme göre değişkenlik göstermektedir[43]. Öksürüğün başlangıcından itibaren ilk üç hafta içinde örnek alındığında kültür ve moleküler yöntemlerle konfirmasyon önerilirken, üç hafta sonrasında ise seroloji ile tanı konması daha olası görülmektedir[43].

Şekil-9: Boğmaca tanısında kullanılan laboratuvar metodlarının zamanlaması [44]



2.7.1.1. Kültür

Boğmacanın laboratuvar tanısında, *B.pertussis*'in nazofarenks sekresyonlarından izole edilmesi altın standart yöntem olarak kabul edilir, özgüllüğü en yüksek olan tanı metodudur. Duyarlılığı ise transport ve toplama şekli, olgunun bağışıklık durumu, yaşı, antibiyotik kullanımı ve semptomların başlama zamanı gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Bakterinin nazofarinkste bol miktarda bulunduğu kataral evrenin sona ermesi ile birlikte kültürde etkenin izole edilme olasılığı düşmektedir. Öksürüğün başlangıcından sonra iki haftadan uzun süre geçen olgularda, erişkin yaş grubunda ve antibiyotik kullananlarda kültürün duyarlılığı düşüktür[43]. Kültürün duyarlılığı ayrıca örneğin alınma yeri, alınma şekli ve kullanılan eküvyonun özelliğine göre de değişmektedir. Nazofarengeal aspirat ve nazal sürüntü gibi *B.pertussis*'in bol miktarda bulunduğu siliyalı epitel içeren örneklerin alınması önerilmektedir. Örnek sürüntü şeklinde alınacaksa; pamuk sürüntü çubuklarının üremeyi inhibe etmesi nedeniyle kullanılmamalı; alginat, dacron yada rayon sürüntü çubuğu kullanılmalıdır. Taşıma besiyerleri olarak Regan-Lowe agar veya kömürlü Amies taşıma besiyeri kullanılmalıdır. Bordetella pertussis'in izolasyonu için ise sıklıkla Bordet-Gengou agar veya %10 at kanı içeren "charcoal agar" (Regan-Lowe agar) besiyerleri kullanılmaktadır. Plaklar, 35-36°C'de ortam havasında 7-12 gün süreyle inkübe edilip, şüpheli koloniler açısından hergün incelenmelidir. Duyarlılığının düşük

olması ve uzun sürede sonuçlanması gibi dezavantajları olsa da kültürde etkenin üretilmesi antibiyotik duyarlılık testleri ve moleküler epidemiyolojik analiz için izolat sağlaması nedeniyle önemini korumakta ve önerilmektedir[43].

2.7.1.2. Antimikrobiyal duyarlılık

B.pertussis suşlarında 23S rRNA üzerinde makrolidlerin bağlandığı bölgede gelişen mutasyonlar sonucunda makrolid direnci gelişebilmektedir. Eritromisin direncinin gerçek prevalansı bilinmemekte ancak tüm izolatların rutin olarak test edilmesini gerektirmeyecek kadar düşük olduğu öne sürülmektedir. Fakat, özellikle tedavi başarısızlığı durumunda antimikrobiyal duyarlılık testlerinin yapılması önerilmektedir[45].

2.7.1.3. Moleküler yöntemler

Boğmaca tanısının doğrulanmasında en hızlı sonuç veren moleküler yöntem polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)'dur. PZR'ın duyarlılığı %73-100 arasında değişmektedir. The Food and Drug Administration (FDA) onaylı, standart ticari bir kit bulunmaması nedeniyle, test sonuçlarında laboratuvarlar arasında farklılıklar görülebilmektedir[46]. PZR testinin duyarlılığı da kültür gibi, örnek kalitesi, hastalığın başlangıcından itibaren geçen süre, antimikrobiyal kullanımı gibi faktörlerden etkilenmektedir. Nazofarengeal aspirat veya sürüntüsü PZR için en uygun örneklerdir. Kültür ile etken sadece hastalığın erken dönemlerinde saptanabilirken, PZR ile ölü organizmalar da saptanabildiği için boğmaca olgularının yarısından fazlasında 21 günlük antibiyotik tedavisinden sonra bile etken tespit edilebilmektedir. Hastalığın geç evrelerinde veya antibiyotik kullanmaya başlamış hastalarda kültürden daha duyarlıdır. İnfantlarda kültürün duyarlılığının düşük olması ve serolojik testlerle de tanı konulamaması nedeniyle, PZR bu yaş grubunda kullanılabilecek en değerli tanı yöntemidir[43].

2.7.1.4. Serolojik metodlar

2.7.1.4.1. Direkt floresan antikor (DFA) testi

DFA testi hızlı ve ucuz bir test olması ve antibiyotik kullanımı sonrasında da etkenin saptanabilmesi nedeniyle uzun süre yaygın olarak kullanılmıştır. Direkt floresan antikor testi hızlı ve ucuz bir test olmasına rağmen; değerlendirilmesi subjektiftir, özgüllük ve duyarlılığı ise oldukça düşüktür. Birçok ülkenin surveians sisteminde, DFA testi boğmacanın laboratuvar kanıtı olarak kabul edilmemekte, CDC ve DSÖ'nün vaka tanımlarında da yer almamaktadır.

2.7.1.4.2. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

ELISA, günümüzde en çok tercih edilen serolojik yöntemdir. Kültür ve PZR ile etkenin gösterilemediği, hastalığın geç dönemlerinde ELISA kullanılabilir. Bu testler, özellikle atipik bulguları nedeniyle sağlık kurumuna başvurusu geciken adolesan ve erişkin yaş grubunda önerilmektedir[47]. Ancak; ölçülebilir antikor yanıtının oluşmaması nedeniyle, iki yaşından küçük olgularda kullanılması önerilmemektedir.

ELISA metodunda *B.pertussis* saflaştırılmış antijen proteinleri (FHA, PT, PRN ve FIM2/3 gibi) serum IgM, IgG, IgA düzeylerini ölçmek amacıyla kullanılmaktadır. ELISA metodu duyarlı, özgül ve oldukça ucuz bir metoddur. Testin doğruluğu kullanılan antijenlerin saflığına bağlıdır. Birden fazla antijen içeren preparatların kullanımı özgüllüğünün düşük olması nedeniyle önerilmemektedir. Sadece *B.pertussis* tarafından üretilen PT, yüksek özgüllüğü nedeniyle serolojik testlerde en çok kullanılan antijendir[47].

Doğal *B.pertussis* enfeksiyonundan sonra bakterinin çeşitli antijenlerine karşı IgG, IgA, IgM sınıfı antikorlar oluşurken; bağışıklama sonrasında IgM ve IgG sınıfı antikor yanıtı görülmektedir. IgG sınıfı antikorlar doğal enfeksiyondan ya da primer bağışıklamadan iki veya üç hafta sonra; pekiştirme aşı dozundan ise bir hafta sonra yükselmektedir.

ELISA, Anti-PT IgG sınıfı antikorların tespiti için en iyi standardize edilmiş ve en duyarlı (%92,2) serolojik metottur.[43] Hastalığın serolojik tanısında, akut ve konvelasan serum örneklerinde (çift serum örneği) ELISA yöntemi ile Anti-PT IgG sınıfı antikor düzeylerinde artış saptanması, duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek yöntemdir[43]. Çift serum örneğinde serokonversiyonun gösterilmesi, DSÖ boğmaca vaka tanımı, laboratuvar kanıtları arasında yer almaktadır[41]. Ancak erişkinlerde sağlık kuruluşlarına başvurunun gecikmiş olması, akut faz serumunun alınamamasına sebep olmakta ve antikor yanıtının da çok hızlı olduğu bu yaş grubunda serokonversiyonun gösterilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Ayrıca olguların ikinci kez sağlık kuruluşuna başvuruları da çoğunlukla sağlanamamaktadır. Bu sebeple, tek serum örneği ile tanı çalışmaları yapılmaya başlanmıştır.

Tekli serum örneğinde antikor düzeylerinin tayini ile geçirilmiş boğmaca, aşı ile kazanılmış bağışık yanıt ve akut boğmaca enfeksiyonunu ayırt etmek oldukça güçtür[18]. Tekli serum örneğinde çalışılan Anti-PT IgG titrelerinin gerek seroprevalans çalışmalarında hastalık yükü ve duyarlı bireylerin tayininde gerek boğmaca tanısında kullanılabilmesi için Anti-PT IgG düzeyinin kantitatif olarak belirlenmesi gerekmektedir[48]. Ancak, standardize “in-house” ELISA yöntemleri ve referans serumlar bulunmasına rağmen FDA onaylı ticari bir kit henüz mevcut değildir.[47] Anti-PT IgG antikorların tanı koyduracak sınır değerleri de net olarak belirlenmemiştir.[2] Bu amaçla pek çok farklı laboratuvar tarafından sınır değerler belirlenmiş ve yöntemin adolesan ve erişkinlerde yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğu belirtilmiştir[2]. Bu çalışmalar Tablo-2’de özetlenmiştir.

Tablo-2: Farklı ülke ve laboratuvarlarda *B.pertussis* antijenleri ile yakın temas göstergesi olarak kabul edilen bazı sınır değerler [2]

Ülke	Sınır değer	Duyarlılık	Özgüllük
ABD	100 IU/ml	%78	%98
ABD	200 IU/ml	%67	%99,9
Hollanda	125 IU/ml	%70	%99
Hollanda	62 IU/ml	%80	%95
Almanya	40 IU/ml	%80	%95
Avrupa Birliği	125 IU/ml	-	-
ABD	94 IU/ml	-	-
ABD	46 IU/ml	-	-
Avustralya	50 IU/ml	-	-

Boğmacaya karşı koruyucu bağışık yanıtın, yüksek antikor titreleri ile arttığı bilinmesine rağmen, koruyuculuğu tanımlanmış veya kabul görmüş özgül bir antikor varlığı ve düzeyi bulunmamaktadır[2]. Bununla birlikte *B.pertussis*'in yapısal antijenlerine karşı geliştirilen farklı antikorlar ile koruyucu bağışık yanıt arasındaki ilişki pek çok çalışmada değerlendirilmiştir. Pek çok çalışmada da boğmacadan korunduğu gösterilen çocuklardaki, en düşük Anti-PT IgG düzeyinin 10 IU/ml olduğu belirtilmiştir[49].

Farklı yaş gruplarında *B.pertussis* antijenlerine karşı geliştirilen antikorların prevalansı, *B.pertussis* suşlarına maruziyetin göstergesi olarak da kullanılmaktadır. Seroepidemiolojik çalışmalarda, kullanılan aşı şemalarından bağımsız olarak *B.pertussis* antijenlerine karşı geliştirilen antikorların varlığı ile toplumdaki boğmaca yükü gösterilmiştir[47]. Bu amaçla, ikili veya tekli serum örneklerinde kantitatif ELISA metodu ile çalışılan Anti-PT IgG düzeyinin güvenilirliği diğer serolojik metodlardan daha yüksektir[2]. Fakat sınır değerlerin net olarak belirlenmemiş olması sorunlara yol açmaktadır. Yüksek aşılama oranlarına sahip popülasyonlarda yapılan çalışmalarda, boğmaca enfeksiyonlarından sonra Anti-PT IgG düzeylerinin 100 IU/ml üzerinde pik yaptığı ve hızla azalmaya başlayarak beş yıl içerisinde 10 IU/ml'nin altına indiği görülmüştür[2]. DSÖ tarafından seroprevalans çalışmalarında, *B.pertussis* suşları ile yakın zamanlı temas göstergesi olarak kabul edilen sınır değerlerin 40 IU/ml ve 100 IU/ml arasında olması gerektiği vurgulanırken, çok yakın zamanlı temas göstergesi olarak kabul edilen sınır değerinin 100 IU/ml'nin üzerinde olması önerilmektedir[2].

2.8. TEDAVİ

Tedavide amaç, öksürük nöbetlerinin sayısını ve ağırlığını azaltmak, beslenme ve solunum desteği destek sağlamaktır. Üç aylıktan küçük infantların ve komplikasyon gelişen olguların tamamının hastaneye yatırılarak takibi ve tedavisi gerekmektedir. Hastalığın erken dönemlerinde özellikle kataral evrenin başlarında antibiyoterapi ile hastalığın kliniği hafifletilebilmektedir[18]. Öksürük başladıktan sonra ise antibiyoterapinin klinik iyileşmeye etkisi olmamaktadır. Fakat hastalığın geç dönemlerinde başlanan antibiyoterapi ile hastalığın bulaştırıcılığı azalmaktadır[18].

Bulaştırıcılık süresini kısaltan ana faktörler hastanın önceden aşılanmış veya hastalığı geçirmiş olması ve uygun antibiyotik tedavisine erken başlanmasıdır. Makrolid grubu antibiyotik tedavisinin beşinci gününden sonra nazofarengeal kültürün negatifleştiği bilinmektedir.

2.9. KORUNMA VE PROFLAKSİ

2.9.1. Temas sonrası kemoprofilaksi ve izolasyon önlemleri

Tüm ev içi temaslılara ve diğer yakın temaslılara yaş ve aşılama durumuna bakılmaksızın 14 gün süreyle makrolid kemoprofilaksisi verilmelidir. Kemoprofilaksi başlanmadan kültür için örnek alınmalıdır. Boğmaca şüphesi olan tüm olgularda standart izolasyon önlemlerinin yanı sıra kemoproflaksinin beşinci gününe veya öksürük nöbetleri başladıktan 3 hafta sonrasına kadar, damlacıkla bulaşmaya karşı izolasyon önlemleri de alınmalıdır. Boğmaca olgusu ile yakın temas öyküsü olan aile bireyleri, okul arkadaşları, öğretmenler ve bakıcılar teması takiben en az 21 gün süreyle boğmaca açısından izlenmelidir[11].

2.9.2. İMMUNOPROFLAKSİ

Aşılama boğmaca hastalığının kontrolünde merkezi bir rol oynamaktadır. Boğmaca aşıları wP aşıları ve aP aşılar olmak üzere iki çeşittir.

2.9.2.1. wP aşılar

DTP 1940'lerden beri infantlar ve küçük çocukların aşılanmasında kullanılmaktadır. DTP aşılarının içerdikleri mikroorganizma sayısı, saflıkları ve reaktogeniteleri farklılıklar göstermektedir. Aşıların etkinliği %37-92 arasında değişebilmektedir[2]. DTP ile uzun süreli koruyucu bağışık yanıt sağlanabilmesine rağmen, bu aşının kullanımı yan etkileri nedeniyle kısıtlanmıştır. Ağrı, kızarıklık, şişlik, uyuşukluk, kusma gibi hafif yan etkilerinin yanı sıra; 1940-1970 arasında

ensefalopatiden ölüme kadar değişen wP aşısı komplikasyonu olduğu düşünülen vaka ve olgu serileri bildirilmiştir[50]. 1991 yılında ABD’de yapılan bir çalışmada ise, aşı ile kalıcı nörolojik hasar arasında ilişkiye dair bir kanıt olmadığı görülmüştür[51]. Büyük çocuklar ve erişkinlerde yan etkilerin daha şiddetli olması nedeniyle, wP aşılarının bu yaş grubunda lisansı bulunmamaktadır.

2.9.2.2. aP aşılar

İlk aP aşısı, wP aşının lokal ve sistemik yan etkileri nedeniyle Sato ve arkadaşları tarafından Japonya’da geliştirilmiştir. wP ve aP aşılarının etkinliklerinin karşılaştırıldığı aşı çalışmaları sonucunda, aP aşısının etkinliğinin %89-96 arasında olduğu görülmüştür[17]. ABD’de ilk kez 1997 yılında lisans almıştır.

aP aşıları en az bir, en fazla beş antijen içermektedir. Bu antijenler inaktive PT, FHA, PRN, FIM 2 ve FIM 3’tür. Tüm aşılar inaktive PT içermektedir. Aşının içerdiği her bir antijene karşı antikor oluşmakla birlikte korunmada en önemli olan antijenlerin PT ve PRN olduğu bildirilmektedir. Bu antijenlere karşı oluşan IgG tipi antikorlar günümüzde boğmacadan korunma ile en iyi ilişkilendirilen belirteçlerdir.[18] Aşı etkinlik çalışmalarında boğmaca ile temas eden çocuklarda, serumda Anti-PT, Anti-PRN ve Anti-FIM antikorlarının varlığı ile klinik korunma arasında korelasyon saptanmıştır. Daha ileri yaşlardaki kişilerde yapılan çalışmalar Anti-PT IgG antikor düzeyi düşük olan kişilerin boğmacaya daha duyarlı olduklarını göstermiştir[18].

Günümüzde DSÖ tarafından aP aşısı ile bağışıklama önerilmektedir ve gelişmiş ülkelerin çoğunda difteri ve tetanoz toksoitleri ile kombine DTaP aşısı kullanılmaktadır[7]. Son yıllarda büyük çocuklar, adölesanlar ve erişkinlerde kullanılmak üzere DTaP ile aynı miktarda tetanoz toksoidi ile daha az miktarda boğmaca antijeni ve difteri toksoidi içeren Tdap aşısı geliştirilmiştir[7]. ABD’de Tdap aşılarında Boostrix^R’in en erken on yaşından sonra, Adacel^R’in ise en erken 11 yaşından sonra uygulanmak üzere lisansı bulunmaktadır. Fakat primer bağışıklamada kullanılmamaktadır. Ülkemizde Tdap-IPV kombine hali bulunmaktadır.

2.9.2.3. Aşılama çizelgeleri

Uygulanan boğmaca aşısının tipi gibi boğmaca aşı takvimleri de ülkeden ülkeye değişkenlik göstermektedir. Boğmaca aşısına en erken infant altı haftalıkken başlanabilmektedir. Primer bağışıklamanın ikinci ve üçüncü dozları ise dörder haftalık aralıklarla uygulanabilmektedir. DSÖ tarafından infantlarda primer bağışıklamanın altıncı, onuncu ve 14. haftalarda yapılması önerilmektedir[7]. ABD’de ise primer bağışıklamada toplam altı doz aşı önerilmekte, ilk dozu infant iki aylıkken olmak üzere ikişer ay ara ile iki doz daha yapılmaktadır. Dördüncü doz 15-18. aylar arasında ve beşinci doz ise dört-altı yaş arasında yapılmaktadır. 11-18 yaş arasında da Tdap ile bir pekiştirme dozu daha yapılarak primer bağışıklama tamamlanmaktadır[18].

2.9.2.4. Ülkemizde durum

Ülkemizde primer bağışıklama programları 1937’de difteri ve boğmaca aşısı şeklinde, 1968’den itibaren de DBT aşılması şeklinde başlatılmıştır. Bu dönemde DBT bebeklere yaşamın ilk yılında üç doz ve 16-24 aylık iken bir rapel doz olacak şekilde toplam dört doz olarak uygulanmıştır.

1982’de DSÖ’nün GBP benimsenerek, 1990 yılına kadar çocukların aşı ile korunabilir altı hastalığa karşı bağışıklanması hedeflenmiştir. 1985 yılında Türkiye Aşı Kampanyası ile, başta 0-12 aylık bebekler olmak üzere, 0-60 aylık çocukların beş hastalığa (difteri, boğmaca, tetanoz, tüberküloz, poliyomyelit, kızamık) karşı bağışıklanması amaçlanmıştır. Kampanya öncesi tam aşıli çocukların oranı %25-35 iken, kampanya sonunda beş yaş altı çocukların %92’si aşılanmıştır[28].

Ülkemizde 2007 yılına kadar wP aşısı ile primer bağışıklamaya devam edilirken, 2007 yılında boğmaca aşısı aP aşısı kullanılmaya başlanmıştır. 2008 yılından itibaren de çocukluk dönemi aşılama takviminde İPV-Hib ile kombine edilerek, DaBT-İPV-Hib (beşli karma aşı) şeklinde kullanılmaktadır. Beşli karma aşısı ikinci, dördüncü ve altıncı ayların sonunda birer doz ve 18-24. aylar arasında bir rapel doz şeklinde toplam dört doz olarak uygulanmaktadır. Ekim 2010 itibariyle de ilköğretim birinci sınıflara ilave

beşinci doz aP aşısı rutin aşı takvimine eklenmiştir. Adölesan yaş pekiştirme dozları ise ülkemiz ulusal aşı takvimine henüz girmemiştir[28].

2.9.2.5. Erişkin ve adölesanlarda bağışıklama

Günümüzde primer bağışıklamanın yaygınlaşmasına rağmen; erişkin ve adölesanlarda boğmaca salgınlarının görülmesi ve bu yaş gruplarının rezervuar rolü oynaması nedeniyle adölesan ve erişkinlerin de aşılması gündeme gelmiştir. APERT(Adult Pertussis Trial) çalışmasında adölesan ve erişkinlerde boğmaca aşısının kullanımı araştırılmış, olguların %92'sinde bağışıklamanın sağlandığı görülmüştür. National Advisory Committee on Immunization Practice (NACI) ve Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) tarafından adölesan yaş grubunda Tdap ile rutin boğmaca pekiştirme dozu önerilmektedir[13]. Tetanoz aşısı için primer aşı şemasını tamamlamış bireylerde, adölesan yaştan itibaren on yılda bir yapılan Td dozlarından birinin Tdap olması önerilmektedir. Tdap'ın yaşlı bireylerde de güvenilir ve etkin olduğunun gösterilmesi ile artık 65 yaş üzerinde de kullanımı önerilmektedir[13].

Boğmacanın eradikasyonunu sağlamak, morbidite ve mortalitesini azaltmak amacıyla infantlarla yakın teması olan bireylerin aşılama gerekmektedir. Ülkemizde Tdap aşısının, henüz erişkin aşılamaya takvimine girmemesine rağmen; Sosyal Pediatri Derneği ve Türk Pediatri Kurumu, Koza stratejisinin uygulanmasını ve bu uygulamaya yönelik araştırmaların yürütülmesini önermektedir[52].

2.9.2.5.1. Koza projesi

İnfantları *B.pertussis* maruziyetinden korumak amacıyla pek çok strateji geliştirilmiş, 2011 yılında dünya genelinde 'Küresel Boğmaca Girişimi' başlatılmıştır. 'Koza projesi' olarak da anılan bu projede infantlar için rezervuar rolü oynayan adölesanların ve erişkinlerin bağışıklanması hedeflenmiştir, ancak ülkemizde yaygın olarak uygulanamamıştır[53]. Koza projesiyle, aile bireyleri bağışıklandığında, 0-3

aylık dönemde boğmaca enfeksiyonu geçirme sıklığında %70 azalma olduğu gösterilmiştir[54].

2.9.2.5.2. Maternal bağışıklama

Aşılarını tamamlayamayacak kadar küçük olan infantların korunması amacıyla geliştirilen Koza projesinde, doğurganlık çağındaki kadınlar birincil öneme sahiptir. Infantlarda boğmaca bulaşının bilinen en yaygın kaynağının anneler olması nedeniyle doğurganlık çağındaki kadınların bağışıklanması, infantlarda bilinen en yaygın bulaş şekli olan anneden bulaşı ortadan kaldırmaktadır. Ayrıca doğurganlık çağındaki kadınların bağışıklanması ile maternal antikörlerin bebeğe geçişi ve primer aşılarının başlayacağı ikinci aya kadar infantın korunması beklenmektedir. Plasental geçiş ile kord kanında Anti-PT IgG düzeylerinin maternal değerlerin % 150'si olabileceği gösterilmiştir[55]. Yarı ömrü ortalama 5-6 hafta olan maternal antikörler 30 IU/ml üzerinde olduğunda, primer bağışıklamanın başlayacağı zamana kadar infantı korumaktadır[56].

ACIP tarafından, gebelik döneminde Tdap ile bağışıklama önerilmekte olup, gebeliğin her döneminde güvenli olduğu belirtilmektedir[13]. Gebelikte boğmaca aşısı pekiştirme dozunun ikinci veya üçüncü trimester yapılması tercih edilmektedir.

2.9.2.5.3. Sağlık çalışanlarında bağışıklama

Sağlık çalışanları bulaşıcı hastalıklar açısından toplumdaki diğer bireylerden daha fazla risk altındadırlar. DeSerres ve ark. çalışmalarında, Kanada'daki sağlık çalışanlarının genel yetişkin nüfusunkinden 1,7 kat daha fazla boğmaca riski taşıdığını tespit etmişlerdir[57]. Sağlık çalışanlarında görülen semptomatik veya asemptomatik boğmaca enfeksiyonları, diğer erişkinlere göre çok daha ciddi bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır[58]. Enfekte sağlık çalışanlarına çoğunlukla tanı konulamamakta; tedavi ve izolasyon her zaman mümkün olmamaktadır. Bu sebeple hastane içerisinde diğer sağlık çalışanları ve hastaları için rezervuar rolü oynamaktadırlar.

Son 30 yılda bildirilen pek çok nozokomiyal boğmaca salgını ve rezervuar olarak rol oynayan sağlık çalışanları konunun önemine dikkat çekmektedir[59]. Duyarlı sağlık çalışanları, özellikle salgın durumlarında kendileri, aile bireyleri ve hastaları için büyük bir risk oluşturmaktadırlar[60]. Pek çok nozokomiyal boğmaca salgınında indeks olgunun hafif klinik bulguları olan sağlık çalışanları olduğu gösterilmiştir[61]. Nozokomiyal boğmaca bulaşı; ziyaretçi-sağlık personeli, sağlık personeli- hasta, sağlık personeli-sağlık personeli gibi farklı şekillerde olabilmektedir[14]. Boğmaca atak hızının aynı iş yerinde çalışanlarda da, ev içi yakın temaslılarda olduğu gibi %90'lara ulaştığı bilinmektedir[62]. Fransa'da, indeks olgunun bir sağlık çalışanı olduğu düşünülen bir nozokomiyal boğmaca salgınında; 15 sağlık çalışanı ve iki hastanın salgından etkilendiği görülmüştür[59]. Daha küçük çaplı bir boğmaca salgınında da enfekte tek bir sağlık personelinden pek çok hastaya ve eşine boğmaca bulaşının olduğu tespit edilmiştir[62]. Bir başka boğmaca salgınında ise bir hemşireden adölesan çağıdaki çocuğuna boğmaca bulaşının olduğu gösterilmiştir[62]. Tüm bu salgınlar boğmacanın sağlık bakımı sırasında kolaylıkla bulaşabileceğini ve enfekte birey sayısının artarak tüm toplumu etkileyebileceğini göstermektedir[11].

Nozokomiyal salgınlardan etkilenen erişkinlerde ciddi bir morbidite beklenmemektedir. Fakat infantlar için rezervuar rolü oynamaları ve bu salgınların ekonomik yükü nedeniyle ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Kontrolü oldukça güç olan nozokomiyal boğmaca salgınları ciddi bir iş gücü kaybına da sebep olmaktadır[11]. Boğmacanın spesifik olmayan bulguları ve tanı almayan olguların sıklığı göz önünde bulundurularak özellikle öksürük yakınması ile başvuran sağlık çalışanlarına daha dikkatli davranılmalıdır. Şüphelenilen olgularda mutlaka uygun laboratuvar metodlarına başvurulmalı ve gerekli görülmesi halinde antibiyotik tedavisi ile birlikte hastalık izni verilmelidir. Boğmaca şüpheli olguların bildirimi yapılmalı ve yerel sistemlerle iletişime geçilerek indeks vaka araştırılmalıdır[62]. Bilinen en büyük salgınlardan biri olan 1993 Cincinnati salgınında 206 sağlık çalışanında boğmaca kliniği görülmüş ve 87'sinin tanısı ise laboratuvar ile konfirme edilmiştir[14]. Bu salgın sırasında sağlık çalışanlarından 3.764'üne eğitim verilmiş, 622'si kemoproflaksi almış, 206'sında tanısal testler kullanılmış ve 79'u ise beş günlük hastalık izni kullanmıştır[11]. Baggett ve ark. nozokomiyal boğmaca salgınlarının ekonomik yükünü

değerlendirdikleri çalışmalarında, her boğmaca olgusu için 30,282 US\$ - 43.893 US\$ kullanıldığını belirtmişlerdir[63].

Nozokomiyal boğmaca maruziyeti ile kıyaslandığında sağlık çalışanlarının aşılmasının maliyet etkin olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir.[64] ACIP tarafından sağlık çalışanları 2006 yılında erişkin dönem boğmaca aşısı pekiştirme dozu yapılacak olan öncelikli grup olarak belirlenmiştir. 2011 yılında ise daha önce Tdap yaptırmamış olan sağlık çalışanlarına, yaş ve son tetanoz-difteri aşısı zamanına bakılmaksızın mümkün olan en kısa zamanda tek doz Tdap yapılması önerilmiştir[15]. Bununla birlikte DSÖ tarafından, her ülkenin kendisi için en uygun aşı stratejisini ancak etkin bir boğmaca surveyansı ile geliştirilebileceği vurgulanmaktadır[7].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik kurul onayı

Çalışmayla ilgili olarak DEÜTF Klinik Araştırmalar Etik kurulundan 13.07.2017 tarihinde 2017/18-40 karar numarası ile etik kurul onayı alındı.

3.2. Çalışma yeri ve zamanı

Bu çalışma, DEÜTF Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında 02 Ocak 2018- 08 Mart 2019 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmanın laboratuvar işlemleri Dokuz Eylül Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı araştırma laboratuvarında yapıldı.

3.3. Aydınlatılmış onam

Sağlık çalışanları, çalışma düzeni hakkında bilgilendirildi ve çalışmaya dahil edilmeden önce her gönüllüye bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutularak proje çalışanı ve katılımcı tarafından imzalandı.(Ek -1)

3.4. Veri kayıt formunun doldurulması

Çalışma kriterlerini karşılayan sağlık çalışanlarıyla yüz yüze konuşularak veri kayıt formları dolduruldu. Katılımcıların demografik özellikleri ile birlikte ev içerisinde yakın temaslarının olduğu aile bireylerinin de demografik özellikleri, kronik hastalık varlığı sorgulandı. İnfant, immunsuprese, uzun süreli öksürüğü olan ve boğmaca tanılı/şüpheli hasta ile temas sıklığı, çalışmakta oldukları birimler gibi özellikler kaydedildi. Üç haftadan uzun süreli öksürük varlığı, makrolid grubu antibiyotik kullanımı, boğmaca geçirme ve/veya aşılama öyküsü sağlık çalışanlarının sözel beyanlarına dayanılarak değerlendirildi. Bu formda ayrıca, sağlık çalışanlarının erişkin dönem boğmaca aşısı pekiştirme dozunu yaptırıp yaptırmama ile ilgili görüşlerine de yer verildi. (Ek-2 : veri kayıt formu)

3.5. Gerekli malzemeler

3.5.1. Hasta örneklerinin toplanması ve depolanması aşamasında kullanılanlar

1. 10 cc hacminde steril plastik enjektör
2. 10 cc hacminde kırmızı kapaklı seroloji tüpü
3. 2 cc hacminde ependorf
4. NF 815 santrifüj cihazı (Nüve)
5. Derin dondurucu (-20°C ile -40°C derece aralığında)

3.5.2. Serum örneklerinin çalışılması için gerekli laboratuvar malzemeleri

1. 1-10, 10-100, 100-1000 µl'lik pipet ucu uyumlu otomatik pipetler, 100-1000 µl'lik pipet ucu uyumlu multikanallı mikropipet, tek kullanımlık pipet uçları
4. Örnek dilüsyonu için tek kullanımlık tüp
5. Anti-PT Ig G kantitatif ölçümü için kit (Bordetella pertussis IgG Eliza, Kat No: EI 2050-9601 G, Marka: EU ROIMMUN AG) Şekil-10
6. Cam mezür, 1000 ml'lik
7. Deiyonize veya distile su
8. 37 °C'e ayarlanabilir inkubatör
9. Otomatik kuyucuk yıkayıcı (Rayto RT 3100)
10. Absorban kağıt
11. Vortex cihazı
12. Mikro plak okuyucu, 450-620 nm $\pm$ 10 nm dalga boyunda okuyabilen (Thermo Scientific Multiskan FC)
13. Zamanlayıcı

3.6. Çalışmaya Dahil olma/dışlama kriterleri

3.6.1. Dahil olma kriterleri:

- 18 yaşı ve üstü tüm kişiler, çalışmaya katılmayı kabul eden, çocuk hastanesi sağlık çalışanları

3.6.2. Dışlama kriterleri

- 18 yaş altı tüm kişiler
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler
- Çocuk Hastalıkları Hastanesinde çalışmamak

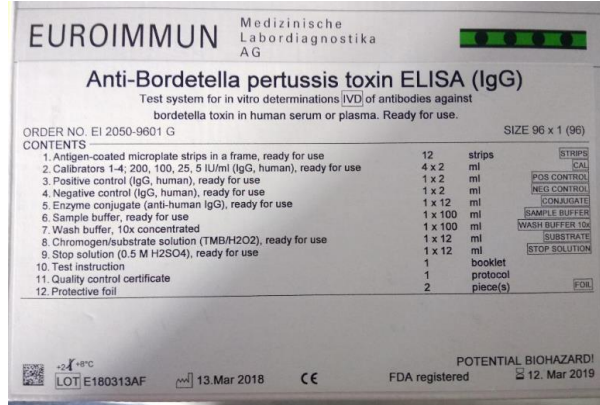
3.7. Örnek toplanması ve saklanması

Çalışmaya katılmayı kabul eden ve onamları alınan sağlık çalışanlarından herhangi bir nedenle istenen biyokimyasal ve hematolojik testler için kan alımı sırasında ayrıca 10 cc kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri 5.000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Tüpün üst kısmından toplanan serum, alikotlanarak ependorf tüplerine alındı. Söz konusu serum örnekleri, çalışmanın yapılacağı güne kadar - 20°C'de saklandı.

3.8. Anti-PT Ig G kantitasyonu

Alikotlanan serum örneklerinden katı faz ELISA yöntemi ile kantitatif Anti-PT IgG antikor düzeyi, Anti-*Bordetella pertussis* toksin IgG ELISA kiti (Kat No: EI 2050-9601 G, Marka: EUROIMMUN AG) kullanılarak belirlendi. (Şekil-10)

Şekil-10: Kullanılan Anti-PT IgG ELISA kiti



3.8.1. Kitin içindekiler

Tablo-3: Kitin içindekiler

	İçerik	Renk	Miktar	Sembol
1	<i>B.pertussis</i> toksini ile kaplı 8'er kuyucuk içeren strip	Renksiz	12x8 adet	STRIPS
2	Kalibratör – 1 200 IU/ml insan Ig G içerir.	Kırmızı	1x2.0 ml	CAL 1
3	Kalibratör – 2 100 IU/ml insan Ig G içerir.	Kırmızı	1x2.0 ml	CAL 2
4	Kalibratör – 3 25 IU/ml insan Ig G içerir.	Kırmızı	1x2.0 ml	CAL 3
5	Kalibratör – 4 5 IU/ml insan Ig G içerir.	Kırmızı	1x2.0 ml	CAL 4
6	Pozitif kontrol İnsan Ig G içerir.	Mavi	1x2.0 ml	POS CONTROL
7	Negatif kontrol	Yeşil	1x2.0 ml	NEG CONTROL
8	Enzim konjugat Tavşan peroksidaz bağlı Anti-İnsan Ig G	Yeşil	1x12 ml	CONJUGATE
9	Örnek tamponu (buffer)	Açık mavi	1x100 ml	SAMPLE BUFFER
10	Yıkama tamponu (buffer)	Renksiz	1x100 ml	WASH BUFFER 10X
11	Kromojen/substrat solüsyonu	Renksiz	1x12 ml	SUBSTRATE
12	Durdurma solüsyonu Sülfirik asit	Renksiz	1x12 ml	STOP SOLUTION
13	Koruyucu folyo	-	2 adet	FOIL
14	Kullanma klavuzu	-	1 adet	
15	Kalite kontrol klavuzu	-	1 adet	

3.8.2. Anti-PT ELISA (Ig G) testinin duyarlılık ve özgüllüğü

Farklı etkenlerle enfekte olan hasta serumları ile yapılan Anti-PT IgG ELISA sonuçları Tablo-4'te verildi.

Tablo-4: Farklı etkenlerle enfekte olan hasta serumları ile yapılan Anti-PT IgG ELISA sonuçları

Etken	Sayı	Anti-PT toksin ELISA (IgG)
Adenovirus	12	%0
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	12	%0
CMV	12	%0
EBV	12	%0
<i>Helicobacter pylori</i>	12	%0
HSV-1	12	%0
İnfluenza virüsü-A	12	%0
İnfluenza virüsü-B	12	%0
Morbilivirus	12	%0
Mumps virusu	12	%0
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	12	%0
Parainfluenza virusu	12	%0
Parvovirus B19	12	%0
RSV	12	%0
Rubella virusu	12	%0
<i>Toxoplasma gondii</i>	12	%0
VZV	12	%0
<i>Yersinia enterocolitica</i>	12	%0

Kullanılan kitin duyarlılığı %97,8 iken, özgüllüğü %100'dür[65].

3.8.3. Testin Sınırları ve aralıkları

1- Euroimmun Anti-PT ELISA (IgG) testinin alt saptama sınırı; 0.2 IU/ml idi.

2- Antikor titresinin, <10.0 IU/ml olması seronegatif olarak değerlendirildi. Seronegatif olan sağlık çalışanları, duyarlı kabul edildi.

3- Antikor titresinin ≥ 10 IU/ml olması seropozitiflik olarak değerlendirildi. Seropozitif sağlık çalışanları kit ve DSÖ tarafından önerilen eşik değere göre gruplandırıldı.

Temas zamanı belirsiz: Anti-PT IgG düzeyi 10-40 IU/ml arasında olan sağlık çalışanlarında, *B.pertussis* suşlarına yakın zamanlı bir maruziyet düşünülmedi, temas zamanı belirsiz kabul edildi.

Yüksek düzey pozitif: Anti-PT IgG düzeyi ≥ 40 IU/ml olanlar ise yüksek düzey pozitif ve son 12 ay içerisinde *B.pertussis* suşlarına maruziyet göstergesi kabul edildi. [66].

Akut enfeksiyon: Yüksek düzey pozitif grup içerisinde, Anti-PT IgG ≥ 100 IU/ml olanlar ise akut enfeksiyon olarak değerlendirildi[66].

3.8.4. Serum Anti-PT IgG düzeylerinin katı faz ELISA yöntemi ile çalışılması

Kit kullanma kılavuzuna ve inkubasyon şemasına uygun şekilde çalışıldı. Inkubasyon şeması sayfa 53, şekil-22'de sunuldu.

1. Kit ve kan örneklerinden elde edilen serumlar uygun koşullarda, çalışılmanın yapılacağı tarihe kadar saklandı.

KİT çalışmanın yapılacağı güne kadar $+4\pm 8$ °C'de saklandı.

Serum örnekleri çalışmanın yapılacağı güne kadar -20 °C'de saklandı.

2. Çalışmanın yapılacağı gün öncelikle -20°C'de saklanan serum örnekleri ile +4°C'de saklanan reaktifler yaklaşık 20 °C'ye getirildi, 30 dk bekletildi. Reaktifler ve serum örnekleri oda sıcaklığına getirildikten sonra kullanıma hazır hale getirildi.

Mikroplaklar, kalibratörler, negatif ve pozitif kontroller, enzim konjugat, örnek tamponu, kromojen substrat, durdurma solüsyonu kit içerisinde kullanıma hazır şekilde bulunmaktaydı.

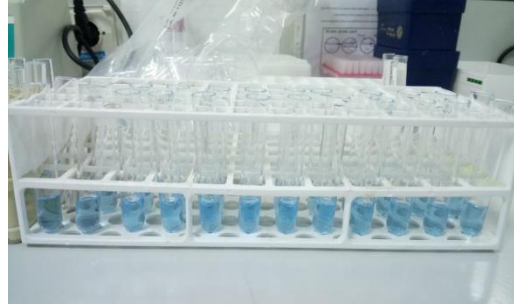
Kit içerisindeki yıkama solüsyonu ise 10 kat yoğunlaştırılmış halde idi. Öncelikle yıkama solüsyonu içerisinde kristalleşme olup olmadığı kontrol edildi. Kristalleşmenin olmadığı görüldü. (Kristalleşme olan solüsyonların 37 °C'de su banyosunda ısıtıldıktan sonra çalkalanarak homojenize edilmesi gerekmektedir.) Bir birim yıkama solüsyonu (100 ml) ve 9 birim distile su (900 ml) ölçülü cam mezür içerisinde alındı. Yıkama solüsyonu bu şekilde dilüe edilerek kullanıma hazır hale getirildi.

Şekil-11: Yıkama solüsyonu, distile su ile dilüe edilmiş yıkama solüsyonu



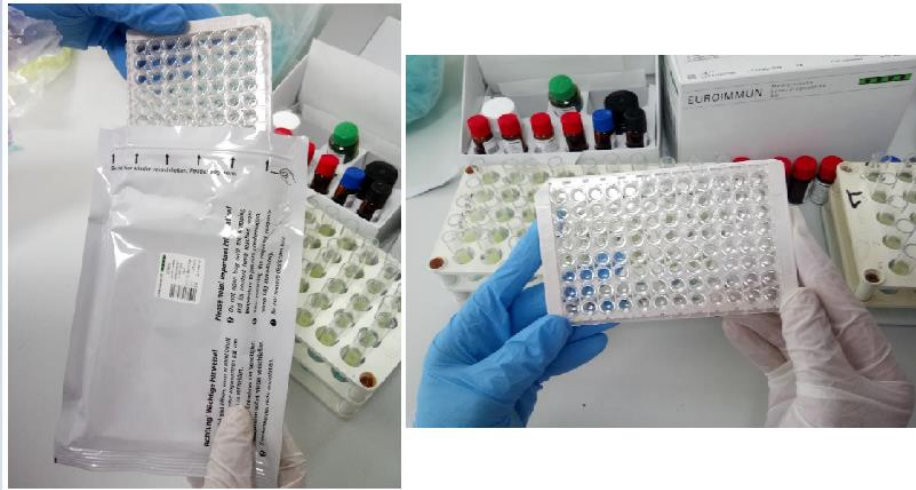
3. Serum örnekleri, 1 birim serum ve 101 birim örnek tamponu tek kullanımlık test tüplerine alındı, vortexlenerek karıştırıldı. Böylelikle serum örnekleri 1:101 oranında dilüe edildi. (Şekil-12)

Şekil-12: Örnek tamponu, dilüe edilmiş serum örnekleri



4. **Örnek inkubasyonu:** Katı fazı oluşturan mikroplak tür spesifik inaktif *B.pertussis* toksin antijeni (yüksek düzeyde saflaştırılmış 'Thoma' suşu) ile kaplanmış, 8 adet kuyucuk içeren, 12 adet stripten oluşmaktaydı. Kit içerisinde kontaminasyon ve kurumayı engelleyecek bir kilitli pakette bulunan mikroplak, paket kontrol edildikten sonra ambalajından çıkarıldı.

Şekil-13: Kilitli paket, mikroplak-antijen kaplı mikrotitrasyon kuyucukları

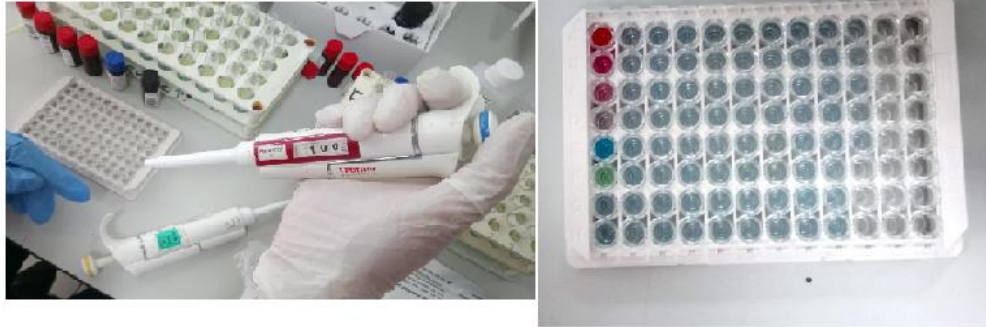


Pozitif kontrol, negatif kontrol, kalibratör 1, kalibratör 2, kalibratör 3 ve kalibratör 4'ten otomatik pipet ile 100'er µL alınarak sırasıyla mikroplaktaki A1, B1, C1, D1, E1 ve F1 kuyucuklarına aktarıldı. Pipetlendi. Her bir dilüe serum örneğinden de 100 µL otomatik pipet ile alındı, G1 kuyucuğundan başlayarak aktarıldı. Pipetlendi. Her bir örnek için ayrı, temiz pipet ucu kullanıldı.

Şekil-14: Pipetleme protokolü

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	C 1	P 3	P 11	P 19								
B	C 2	P 4	P 12	P 20								
C	C 3	P 5	P 13	P 21								
D	C 4	P 6	P 14	P 22								
E	pos.	P 7	P 15	P 23								
F	neg.	P 8	P 16	P 24								
G	P 1	P 9	P 17									
H	P 2	P 10	P 18									

Şekil-15: 100 µL'e ayarlanmış otomatik pipet; kalibratörler, kontroller ve serum örnekleri aktarılan mikropalak



90 serum örneği sırayla kuyucuklara yerleştirildikten sonra, kurumayı önlemek amacıyla üzeri koruyucu folyo ile kapatıldı. 37 ± 1 °C'de 60 dk süreyle inkube edildi. (Şekil-16)

Bu aşama ile pozitif kontrol, kalibratörler ve pozitif olan örneklerde bulunan *B.pertussis* toksinine spesifik antikorların kuyucuklardaki antijenlere bağlanarak antijen-antikor kompleksi oluşturması sağlandı.

Şekil-16: Koruyucu folyo, inkübatör



5. Yıkama basamağı: İnkubasyon basamağı tamamlanan mikropalak etüvden çıkarıldı. Otomatik kuyucuk yıkayıcının programı her döngüde 450 μ L yıkama solüsyonu kullanılacak ve yıkama solüsyonunu 30-60 sn bekletilecek şekilde ayarlandı. Döngü 3 kez tekrarlandı. Yıkama işlemi sonunda mikropalak absorban kağıt üzerine hızlıca kapatılarak kuyucuk içerisinde kalan yıkama solüsyonu tamamen boşaltıldı.

Şekil-17: Otomatik mikropalak yıkayıcı



Birinci yıkama basamağında yıkama solüsyonu kullanılarak kalibratörler, kontroller ve serum örnekleri kuyucuklardan uzaklaştırıldı. İşlem sonrasında

B.pertussis toksin antijenlerinin katı faza bağılı olması nedeniyle kuyucuklarda sadece antijen-antikor komplekslerinin kalması sağlandı.

6. Enzim konjugatın inkübasyonu: Yıkama basamağı sonrasında kuyucuklarda kalan antijen-antikor komplekslerini göstermek amacıyla renk reaksiyonunu katalizleyen, enzim ile işaretlenmiş Anti-İnsan IgG antikoruna (enzim konjugat) ile inkübasyon tekrarlandı.

100 µL enzim konjugat kuyucuklara aktarıldı. 30 dk oda ısısında (18-25°C) inkübe edildi.

Şekil-18: Enzim konjugat, multikanallı pipet ile kuyucuklara enzim konjugatın aktarılması



Bu basamak sonunda PT antijenine bağlanmış olan Anti-PT IgG antikoruna, enzim ile işaretlenmiş olan Anti-İnsan IgG antikorunun bağlanması sağlandı.

7. Yıkama basamağı: Yukarıda anlatıldığı şekilde tekrarlandı.

8. Substrat inkübasyonu: Kuyucuklara 100 μ L substrat solüsyonu kuyucuklara aktarıldı, 15 dk oda ısısında (18-25°C) inkube edildi. Enzim konjugat bağlanmış olan kuyucuklarda enzimatik reaksiyon sonucu mavi renk oluştuğu görüldü.

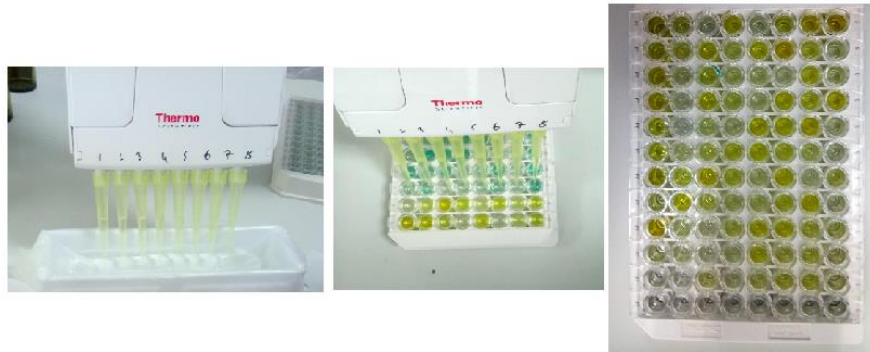
Şekil-19: Substrat solüsyonu, multikanallı pipet ile kuyucuklara enzim konjugatın aktarılması, inkübasyon sonunda mavi rengin oluştuğu kuyucuklar



9.Yıkama: Yukarıda anlatıldığı şekilde tekrarlandı.

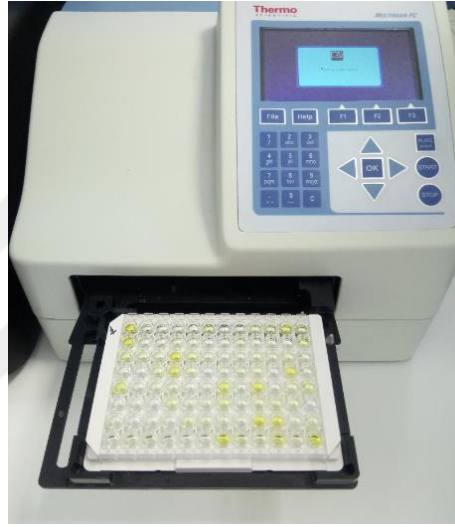
10. Durdurma: 100 μ L durdurma solüsyonu kuyucuklara aktarıldı. Enzimatik indikatör reaksiyonun sülfirik asit ile durdurulması sonucu, kuyucuklardaki renk maviden sarıya döndüğü görüldü.

Şekil-20: Multikanallı pipet ile kuyucuklara enzim konjugatın aktarılması, basamak sonunda sarı rengin oluştuğu kuyucuklar

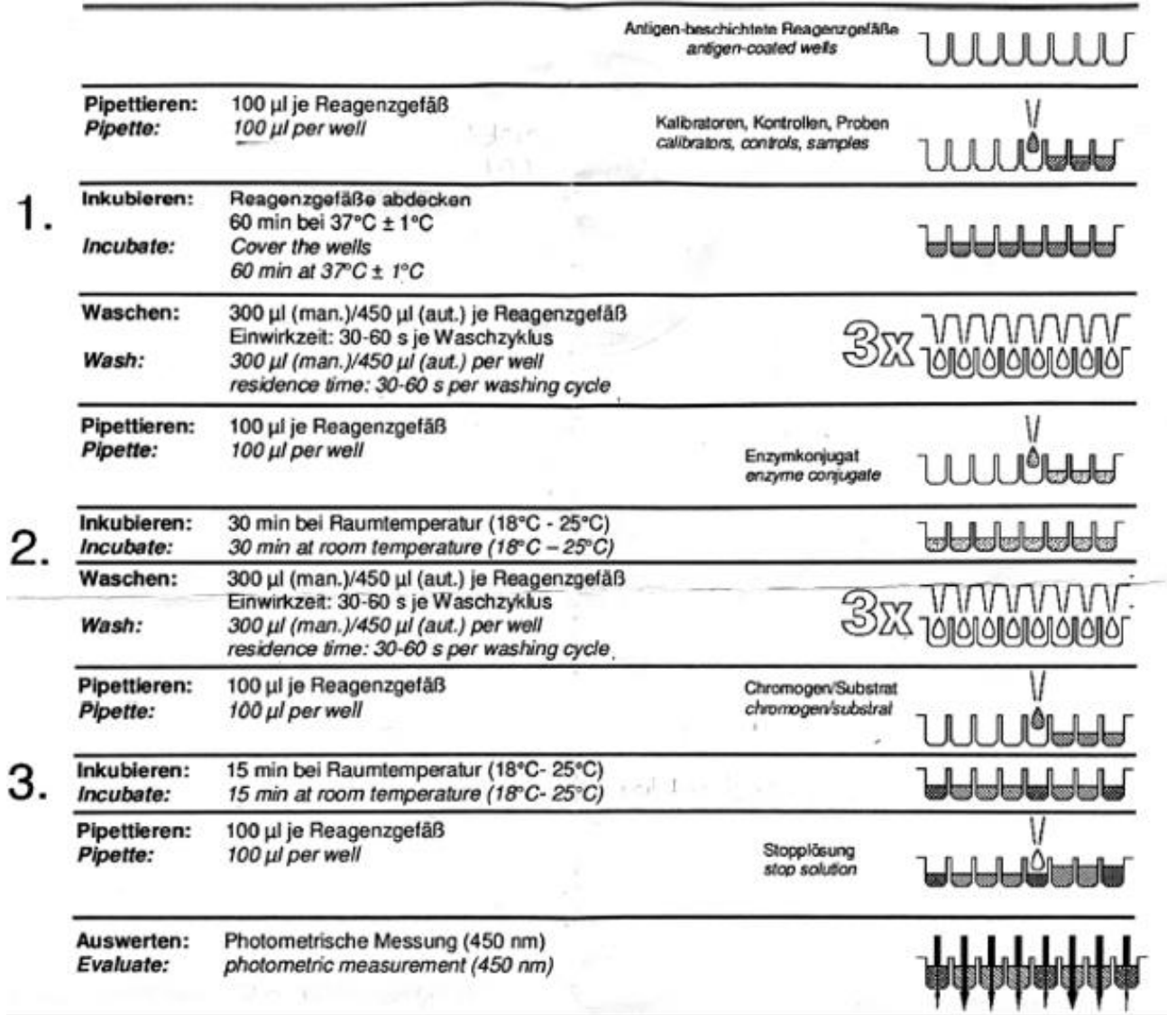


11. Ölçüm: Durdurma solüsyonu eklendikten sonra 30 dakika içerisinde renk yoğunluğunun fotometrik ölçümü 450 nm dalga boyuna ayarlandı. Kuyucuklardaki solüsyonun eşit şekilde dağılması için mikropalak hızlıca sallandı, mikropalak spektrofotometreye yerleştirildi. Örneklerdeki IgG miktarı ile doğru orantılı olarak oluşan sarı rengin yoğunluğu ELISA mikro plak okuyucu ile, 450 nm absorbansta ölçülerek optik dansite biriminde sonuçlar alındı.

Şekil-21: Mikropalak okuyucu



Şekil-22: İnkübasyon şeması



12. Testin kontrolü: Kullanma klavuzu kalite kontrol şemasına göre Birinci Uluslararası DSÖ standartları tarafından önerilen standart serum örnekleri (DSÖ international standart pertussis antiserum , human, 1 st IS NIBSC code 06/140) ile hazırlanmış olan kalibratörler, pozitif kontrol ve negatif kontrollerin optik dansiteleri değerlendirildi. Testin doğru şekilde çalışıldığı görüldü.

Şekil-23: Kalite kontrol klavuzu

Produkt: Anti-Bordetella pertussis toxin ELISA (IgG)
Product:
Ch.-B.: E180313AF
Lot:

Best.-Nr.: EI 2050-9601 G
Order No.:

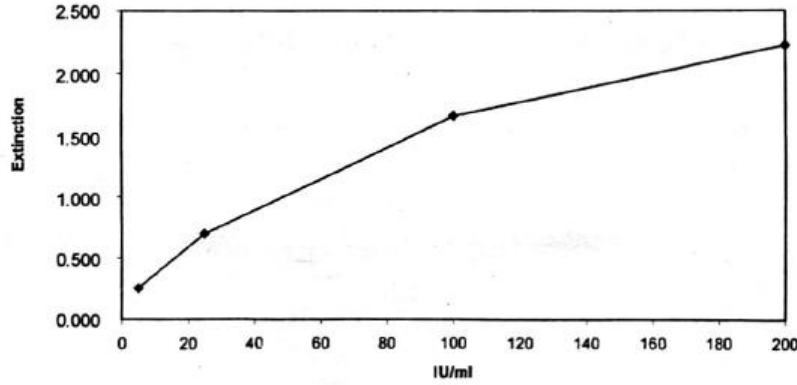
 **12-Mar-2019**

		Referenzwert Reference value		Valider Bereich Valid range	
Kalibrator 1 Calibrator 1	200 IU/ml	1,868	O.D.	> 1,000	O.D.
Kalibrator 2 Calibrator 2	100 IU/ml	1,484	O.D.		
Kalibrator 3 Calibrator 3	25 IU/ml	0,612	O.D.	> 0,140	O.D.
Kalibrator 4 Calibrator 4	5 IU/ml	0,155	O.D.		
Pos. Kontrolle 1 Pos. Control 1	quantitativ quantitative	61	IU/ml	43 - 79	IU/ml
Neg. Kontrolle Neg. Control	quantitativ quantitative	1	IU/ml	0 - 18	IU/ml

13. Sonuçların hesaplanması: Standart bilgisayar eğrisi, dört kalibratör için ölçülen sönme (extinction) değerlerine karşılık gelen IU/ml değerleri kullanılarak, 'point-point plotting' yöntemi ile elde edildi. Serum örneklerinin optik dansite değerlerine karşılık gelen antikör konstrasyonu oluşturulan standart bilgisayar eğrisi ile belirlendi. (Şekil-24)

Birinci mikropak ile 90 serum örneği çalışıldı. Kalan 79 serum örneği, tüm aşamalar aynı şekilde tekrar edilerek ikinci bir mikropak ile çalışıldı. Her iki mikropak için elde edilen standart bilgisayar eğrisi ve serum örneklerinin optik dansitelerine karşılık gelen IU/ml değerleri ektedir. (Ek-3)

Şekil-24: Örnek standart eğri



3.9. İstatiksel analiz

Tanımlayıcı ölçütler; ortalama ve standart sapma, ortanca ve min-max değerler, yüzde dağılımı olarak sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. İkili gruplar arasındaki ortalama farklarının saptanması için parametrik koşulların sağlandığı durumlarda studen-t testi, sağlanamadığı gruplarda Mann Whitney U testi, ikiden fazla grupta ortalama farklarının saptanması amacıyla parametrik koşulların sağlandığı koşullarda ANOVA, karşılamadığı durumlarda Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Gruplar arasında yüzde dağılımlarının karşılaştırılması için ki-kare analizi (gerekli durumlarda Fisher'ın kesin testi) kullanıldı. Anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya, DEÜTF Çocuk Hastalıkları hastanesinde çalışmakta olan toplam 169 sağlık çalışanı (89 hemşire, 56 araştırma görevlisi doktor ve 24 uzman doktor) dahil edildi. Çalışma grubundaki 67 (%39,6) sağlık çalışanının seronegatif ve 102 (%60,4)'sinin ise seropozitif olduğu görüldü. Sonuçlar gruplanarak detaylandırıldı.

4.1. Çalışma grubunun özellikleri

4.1.1. Demografik özellikler

4.1.2. Meslek grupları, karşılaşılan hasta profilleri, çalışılan birim ve süre

4.1.3. Bağışıklık durumu

4.2. Seroprevalansın değerlendirilmesi

4.2.1. Demografik özelliklere göre seroprevalansın değerlendirilmesi

4.2.2. Meslek grupları, karşılaşılan hasta profilleri, çalışılan birim ve süreye göre seroprevalansın değerlendirilmesi

4.3. Seropozitif sağlık çalışanlarının irdelenmesi

4.3.1. Antikor titresi 100 IU/ml'nin üzerinde olan sağlık çalışanlarının özellikleri

4.3.2. Erişkin dönem boğmaca aşısı pekiştirme dozunu yaptıran sağlık çalışanlarının antikor titreleri ve bazı özellikleri

4.4. Kronik öksürük yakınması olan sağlık çalışanlarının değerlendirilmesi

Tüm bulgular aşağıda ayrıntılandırıldı.

4.1. Çalışma grubunun özellikleri

4.1.1. Demografik özellikler

02 Ocak 2018 - 08 Mart 2019 tarihleri arasında İzmir DEÜTF Çocuk Hastalıkları Hastanesinde çalışmakta olan toplam 198 sağlık çalışanının 169 (% 85,3)'ü çalışmaya dahil edildi. Sağlık çalışanlarından üç hemşire, 11 araştırma görevlisi ve 15 uzman doktor ise çalışmaya katılmayı kabul etmedikleri için dahil edilemedi. Sağlık çalışanlarının demografik özellikleri Tablo-5'te verildi. Çalışma grubunun 136 (%80,4)'sı, 18-49 yaş aralığında doğurganlık çağında kadın sağlık çalışanlarından oluşmaktaydı. Çocuğu olan sağlık çalışanlarının (n:51) altı (%11,7)'sinin bir yaş altında

olan infant çocuğu ve sekiz (% 15,6)'inin de 10-18 yaş arasında olan adölesan çocuğu vardı.

Tablo-5: Demografik özellikler

Özellikler	n (%)
Yaş (ortalama/ min-max)	30.4±5,9 / 23-52
Yaş aralığı	
19-29 yaş	96 (56,8)
30-39 yaş	56 (33,1)
40 yaş ve üzeri	17 (10,1)
Cinsiyet	
Kadın	138 (81,7)
Erkek	31 (18,3)
Komorbidleri	
Komorbidi var	25 (15)
Metabolik sendrom	6 (3,6)
Hipotiroidi	8 (4,8)
Epilepsi	2 (1,2)
Astım	4 (2,4)
İmmüsupresyon*	5 (3)
Komorbidi yok	144 (85)
Çocuk sahibi olan	51 (30,2)
İmmüsuprese birey ile ev içi teması olan	4 (2,4)

* İmmüsupresyon nedenleri: Malignite (n:1), Crohn (n:2), Romatoid artrit (n:1), Behçet (n:1)

4.1.2. Meslek grupları, karşılaşılan hasta profilleri, çalışılan birim ve süre

Meslek grupları ve çalışılan birimler Tablo-6'da verildi. Sağlık çalışanlarının 165 (%97,6)'i infant ve 164 (%97,0)'ü de immüsuprese hasta ile sıklıkla karşılaştıklarını belirtti. Son bir yıl içerisinde; 135 (%79,9) sağlık çalışanı üç haftadan uzun süre devam eden öksürüğü olan ve 132 (%78,1) sağlık çalışanı da boğmaca tanısı/şüphesiyle takip edilen hasta ile karşılaştığını ve yakın teması olduğunu belirtti.

Tablo-6: Meslek grupları ve çalışılan birim

Özellikler	n (%)
Meslek	
Hemşire	89 (52,7)
Araştırma görevlisi doktor	56 (33,1)
Uzman doktor	24 (14,2)
Görev aldığı birim	
Rotasyon ile tüm bölümler	56 (33,1)
Genel pediatri servisi	44 (26,0)
Yenidoğan Servisi, polikliniği ve yoğun bakım	23 (13,6)
Acil servis	17 (10,1)
Çocuk Yoğun Bakım	17 (10,1)
Hematoloji/Onkoloji servisi ve polikliniği	12 (7,1)

Tüm çalışma grubu bir hafta içerisinde hastanede geçirilen çalışma süresine göre üçe ayrıldı. Sağlık çalışanlarının 50 (%29,6)'sinin bir haftanın ortalama %25'i veya daha azını, 88 (%52,1)'inin %25-50'sini ve 31 (%18,3)'inin ise % 50'si veya daha fazlasını hastanede geçirdiği görüldü. Çalışma süresinin meslek gruplarına göre değerlendirilmesi Tablo-7'de sunuldu. Bir haftanın ortalama %50'si veya daha fazlasını hastanede geçirdiğini belirten araştırma görevlisi doktorların tamamı bir yıl ve daha az süredir Çocuk Hastalıkları Hastanesinde çalışmaktaydı.

Tablo-7: Meslek gruplarının bir hafta içerisinde hastanede geçirdikleri süre

Meslek grubu	Hastanede geçirilen süre (Ortalama)		
	% 0-25 n, (%)	% 25-50 n, (%)	% 50-75 n, (%)
Hemşire	45 (50,5)	44 (49,5)	0 (0)
Araştırma görevlisi doktor	2 (3,5)	23 (41,4)	31 (55,3)
Uzman doktor	3 (12,5)	21 (87,5)	0

4.1.3. Bağışıklık durumu

Sağlık çalışanlarının çocukluk çağı boğmaca aşılama durumu, geçirilmiş boğmaca enfeksiyonu öyküsü ve erişkin dönem boğmaca aşısı pekiştirme dozunu yaptırmakla ilgili görüşleri Tablo-8’de verildi. Erişkin dönem boğmaca aşısı pekiştirme dozunu, gereksiz olduğunu düşünmesi nedeniyle yaptırmayacağını belirten sağlık çalışanlarının üçü hemşire, üçü araştırma görevlisi doktor ve ikisi uzman doktor idi. Kararsız olan sağlık çalışanları ise yeterli bilgilerinin olmadığını belirtti.

Tablo-8: Bağışıklık durumu

Özellikler	n (%)
Çocukluk çağı boğmaca aşıları	
Aşılarının tam olduğunu belirtiyor. (Aşı kartı yok)	79 (46,7)
Aşılarının tam olduğunu belirtiyor. (Aşı kartı var)	1 (0,6)
Bilmiyor	89 (52,7)
Yok	0 (0)
Erişkin dönem boğmaca aşısı pekiştirme dozunu yaptırmakla ilgili görüş	
Yaptırım	125 (74,0)
Olası yan etkileri nedeniyle yaptırmam	0 (0)
Gereksiz olduğunu düşündüğüm için yaptırmam	8 (4,7)
Olası yan etkileri nedeniyle kararsızım	10 (5,9)
Gereksiz olduğunu düşündüğüm için kararsızım	26 (15,4)
Erişkin dönem boğmaca aşısı pekiştirme dozunu yaptıran	
	3 (1,8)
Geçirilmiş boğmaca enfeksiyonu öyküsü olan	
	2(1,2)

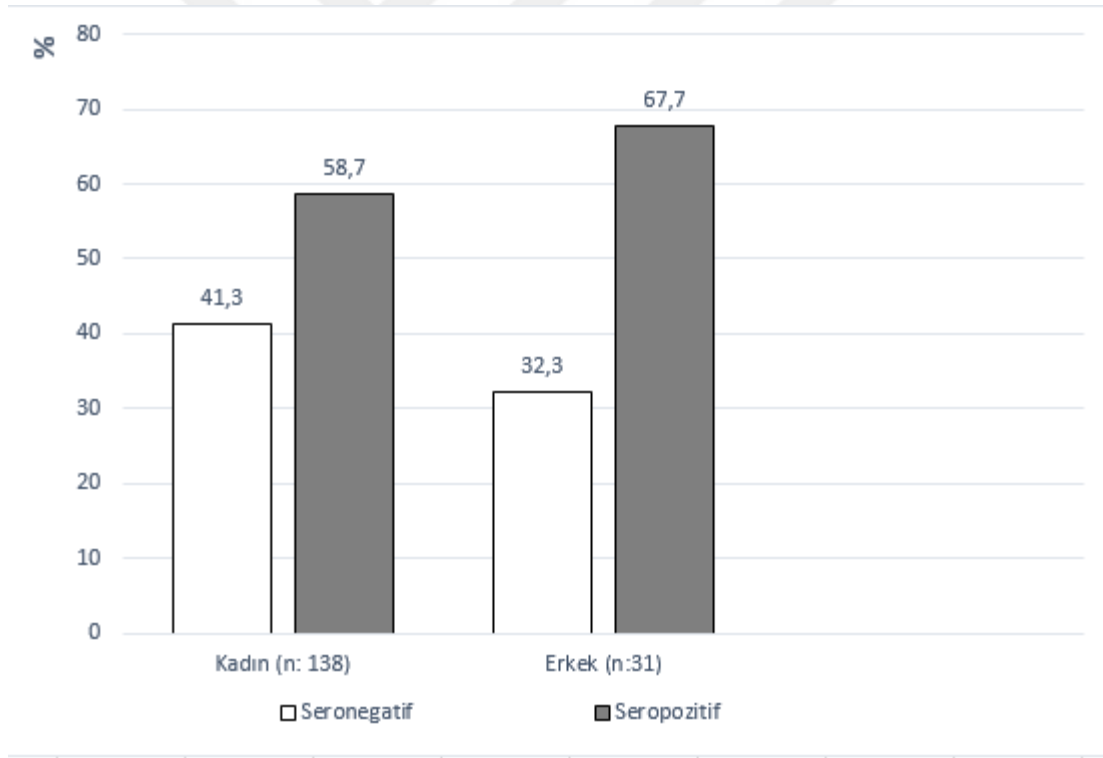
4.2. Seroprevalansın değerlendirilmesi

Çalışma grubunun Anti-PT Ig G antikor titresi ortalama 25.1 ± 30.3 IU/ml (5-200 IU/ml) idi. Anti-PT IgG düzeyi 10 IU/ml’nin altında olan 67 (%39,6) sağlık çalışanı seronegatif ve Anti-PT IgG düzeyi 10 IU/ml ve üzerinde 102 (%60,4) sağlık çalışanı da seropozitif kabul edildi. Ayrıca doğurganlık çağındaki kadın sağlık çalışanlarının 104 (%76,4)’ünün ise antikor titresi 30 IU/ml’nin altında saptandı.

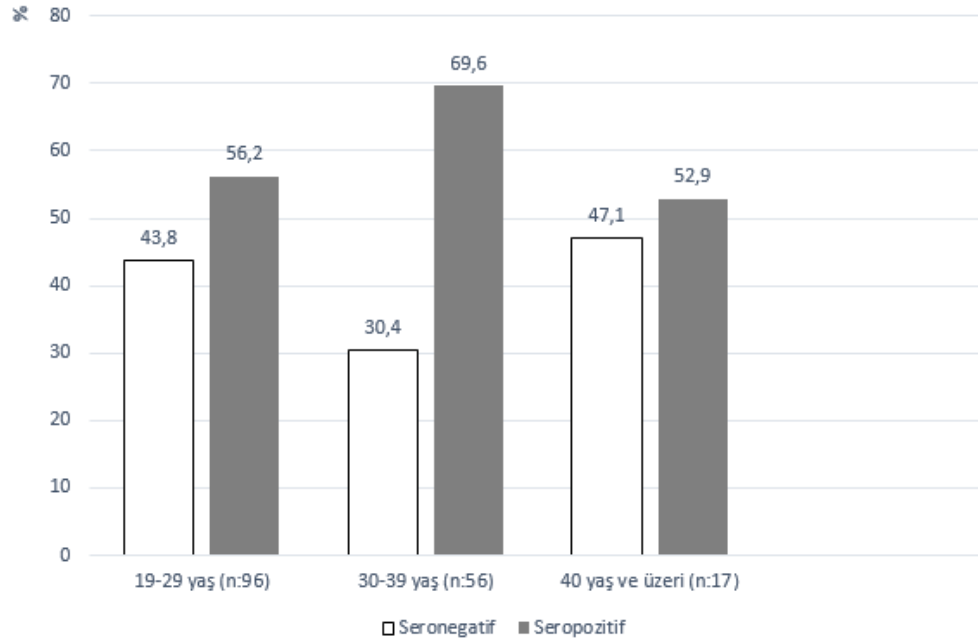
4.2.1. Demografik özelliklere göre seroprevalansın değerlendirilmesi

Seroprevalansın yaş ($p:0,21$), cinsiyet ($p:0,35$) ve diğer demografik özelliklerden etkilenmediği görüldü. Cinsiyet ve yaş aralıklarına göre seropozitif ve seronegatif sağlık çalışanlarının dağılımı şekil-25'te verildi. Akciğer hastalığı olan ($n:4$) sağlık çalışanlarının iki (%50)'sinin ve immunsupresyonu olan ($n:5$) sağlık çalışanlarının da bir (%20)'inin seronegatif olduğu görüldü. Çocuk sahibi olanların ($n:51$) 30 (%58,8)'unun seropozitif olduğu görüldü. İnfant çocuğu olanların ($n:6$) üç (%50)'ünün ve adölesan çocuğu olanların ($n:8$) beş (%62,5)'inin seropozitif olduğu görüldü. İmmünsuprese birey ile ev içi teması olan ($n:4$) sağlık çalışanlarının üç (%75,0)'ünün seronegatif olduğu görüldü.

Şekil-25: Cinsiyete göre seropozitif ve seronegatif sağlık çalışanlarının dağılımı



Şekil-26: Yaş aralıklarına göre seropozitif ve seronegatif sağlık çalışanlarının dağılımı



4.2.2. Meslek grupları, karşılaşılan hasta profilleri, çalışılan birim ve süreye göre seroprevalansın değerlendirilmesi

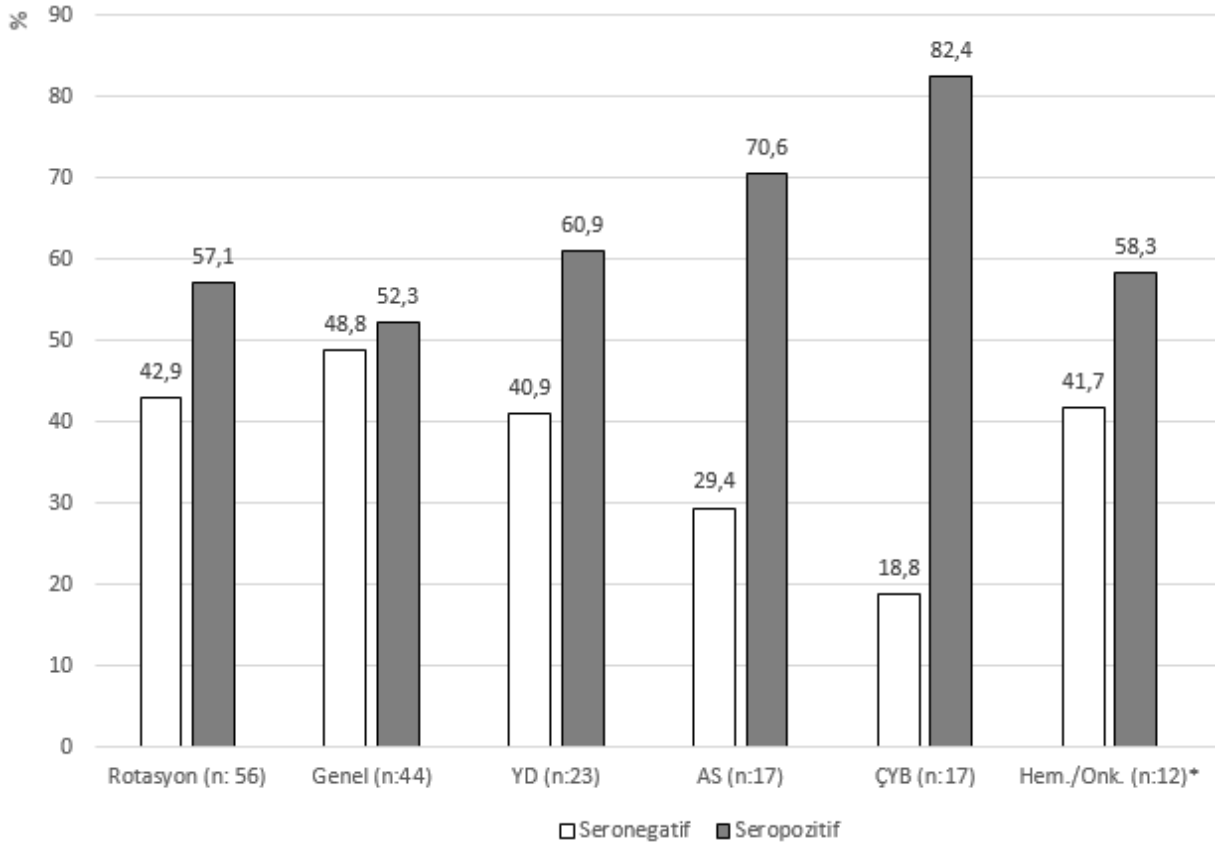
Seroprevalansın meslek gruplarından ve karşılaşılan hasta profillerinden etkilenmediği görüldü. (Tablo-9)

Tablo-9: Meslek grupları ve karşılaşılan hasta profillerine göre seroprevalansın değerlendirilmesi

	Seronegatif n:67 n (%)	Seropozitif n:102 n (%)	P değeri
Meslek			0,72
Hemşire	35 (52,2)	54 (52,9)	
Araştırma görevlisi doktor	24 (35,9)	32 (31,4)	
Uzman doktor	8 (11,9)	16 (15,7)	
İnfant hasta ile karşılaşma			0,67
Var	65 (97,0)	100 (98,0)	
Yok	2 (3,0)	2 (2,0)	
İmmünsuprese ile karşılaşma			0,35
Var	64 (95,5)	100 (98,0)	
Yok	3 (4,5)	2 (2,0)	

Çalışılan birimlere göre seronegatif ve seropozitif sağlık çalışanlarının dağılımı şekil-27’de verildi. Seroprevalansın çalışılan birimlerden etkilenmediği görüldü.(p: 0,34)

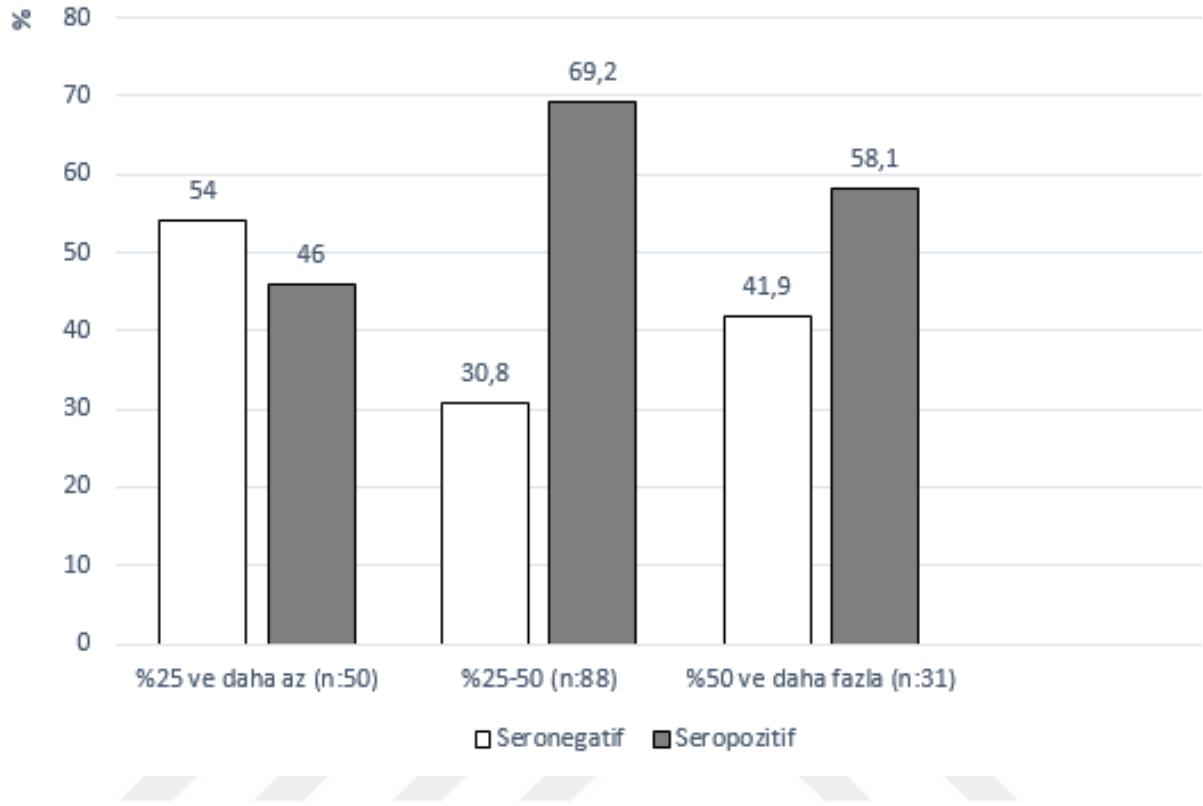
Şekil-27: Çalışılan birimlere göre seronegatif ve seropozitif sağlık çalışanlarının dağılımı



*Rotasyon: Rotasyon ile tüm birimler, Genel: Genel pediatri servisi, YD: Yenidoğan servisi-polikliniği ve yoğun bakım, AS: Acil Servis, ÇYB: Çocuk yoğun bakım, Hem./Onk.: Hematoloji ve onkoloji servisi ve polikliniği

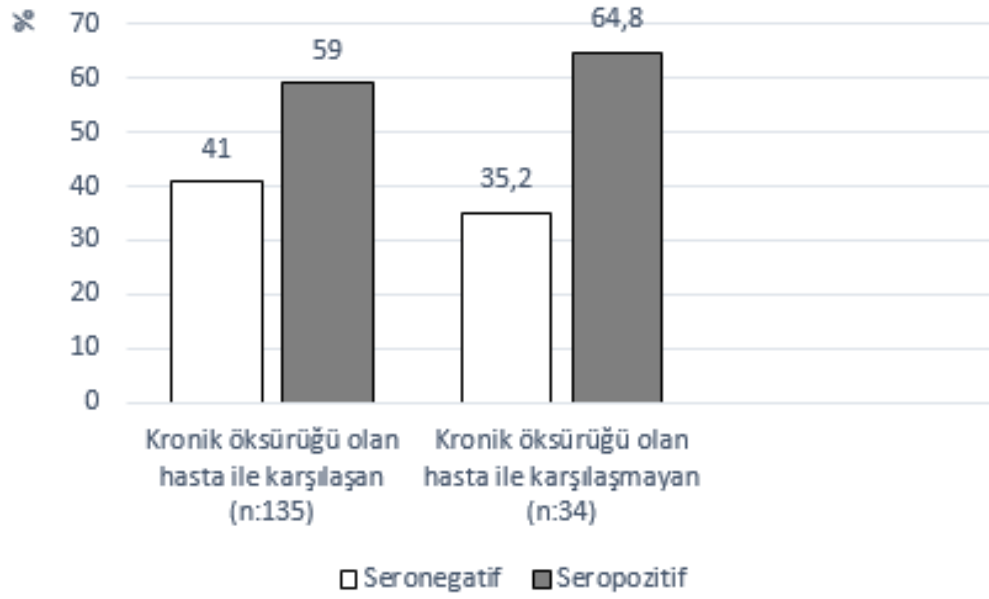
Bir hafta içerisinde hastanede geçirdikleri süreye göre seronegatif ve seropozitif sağlık çalışanlarının dağılımı şekil-28’de verildi. Haftanın ortalama %25-50’sini hastanede çalışarak geçiren sağlık çalışanlarında seropozitiflik, diğer sağlık çalışanlarından istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu. (p:0.03)

Şekil-28: Bir haftada hastanede geçirdikleri süreye göre seronegatif ve seropozitif sağlık çalışanlarının dağılımı

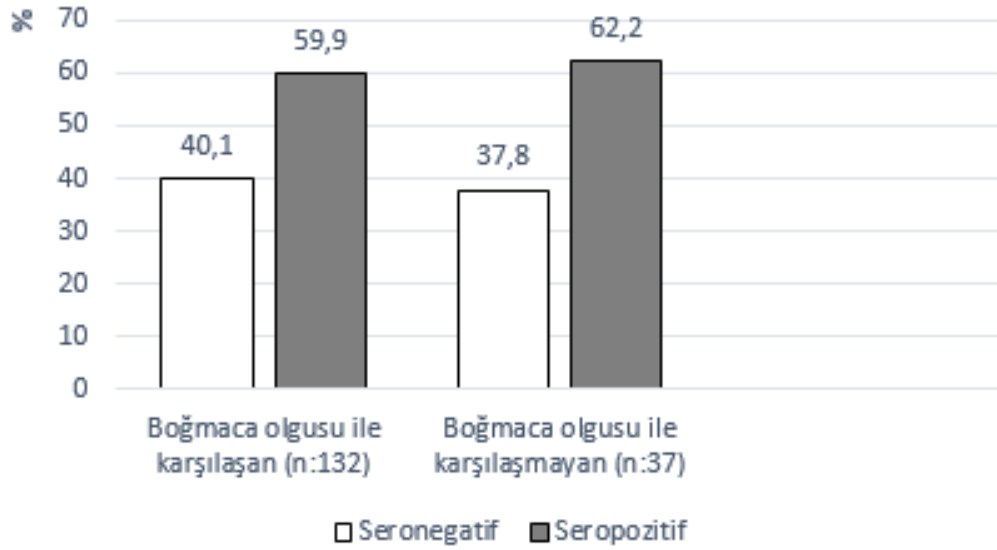


Seroprevalasın son bir yılda üç haftadan uzun süren öksürüğü olan ve boğmaca tanısı/şüphesiyle takip edilen hasta ile karşılaşılmasından etkilenmediği görüldü. Son bir yılda üç haftadan uzun süren öksürüğü olan ve boğmaca tanısı/şüphesiyle takip edilen hasta ile karşılaşanlar ve karşılaşmayanlarda seronegatiflik ve seropozitifliğin dağılımı şekil-29'da verildi.

Şekil-29: Son bir yılda üç haftadan uzun süren öksürüğü olan hasta ile karşılaşan ve karşılaşmayan sağlık çalışanlarında seronegatiflik ve seropozitifliğin dağılımı



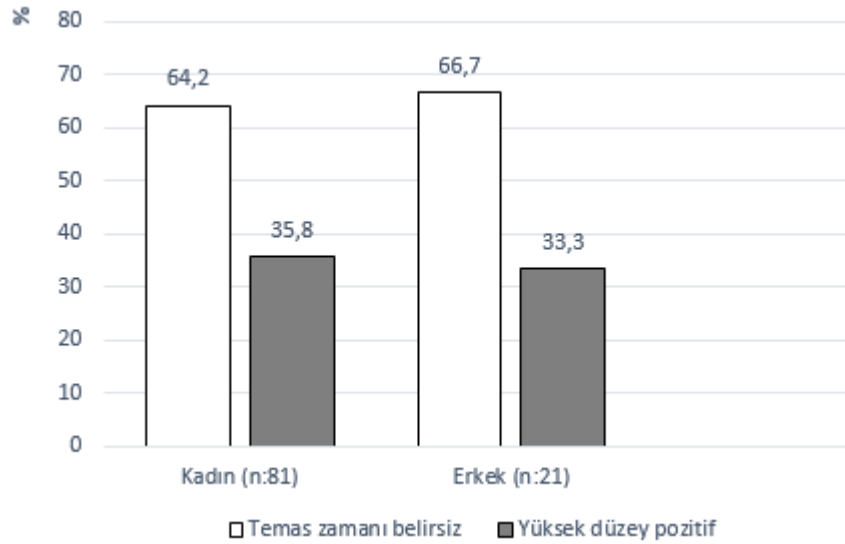
Şekil-30: Son bir yılda boğmaca tanısı/şüphesiyle takip edilen hasta ile karşılaşan ve karşılaşmayan sağlık çalışanlarında seronegatiflik ve seropozitifliğin dağılımı



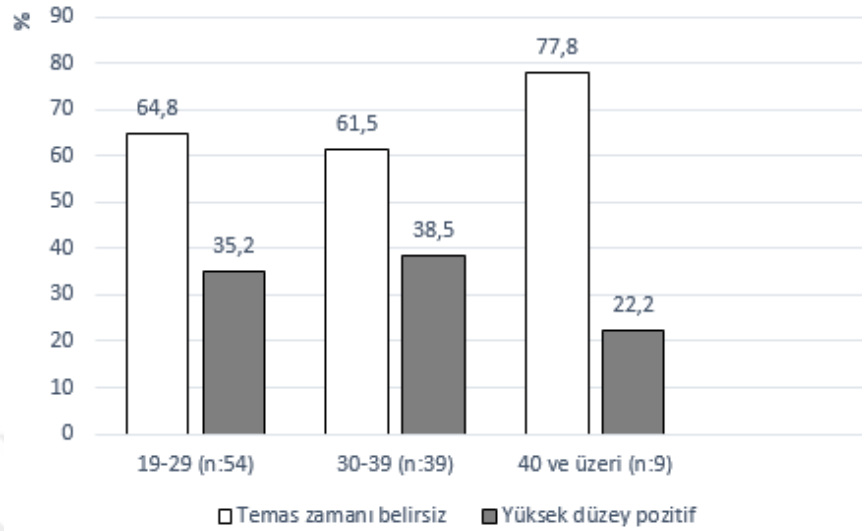
4.3. Seropozitif sağlık çalışanlarının irdelenmesi

Seropozitif kabul edilen 102 sağlık çalışanı, kit ve DSÖ tarafından son 12 ayda geçirilmiş enfeksiyon göstergesi olarak kabul edilen antikor düzeyine göre (40 IU/ml) iki gruba ayrıldığında; 66 (% 64,8)'sının temas zamanının belirsiz, 36 (% 35,2)'sının yüksek düzey pozitif olduğu görüldü. Yüksek düzey pozitifliğin cinsiyet (p:0,83), yaş (p:0,65), diğer demografik özellikler, meslek grupları ve karşılaşılan hasta profilinden etkilenmediği görüldü. Cinsiyet ve yaş aralıklarına göre temas zamanı belirsiz ve yüksek düzey pozitif antikor titresine sahip seropozitif sağlık çalışanlarının dağılımı şekil-31 ve şekil-32'de sunuldu. Yüksek düzey pozitifliğin diğer demografik özellikler, meslek grupları ve karşılaşılan hasta profiline göre değerlendirilmesi ise Tablo-10'da sunuldu. Çalışılan birimlere göre temas zamanı belirsiz ve yüksek düzey antikor titresine sahip seropozitif sağlık çalışanlarının dağılımı şekil-33'te verildi. Yüksek düzey pozitifliğin çalışılan birimlerden etkilenmediği görüldü. (p:0,68)

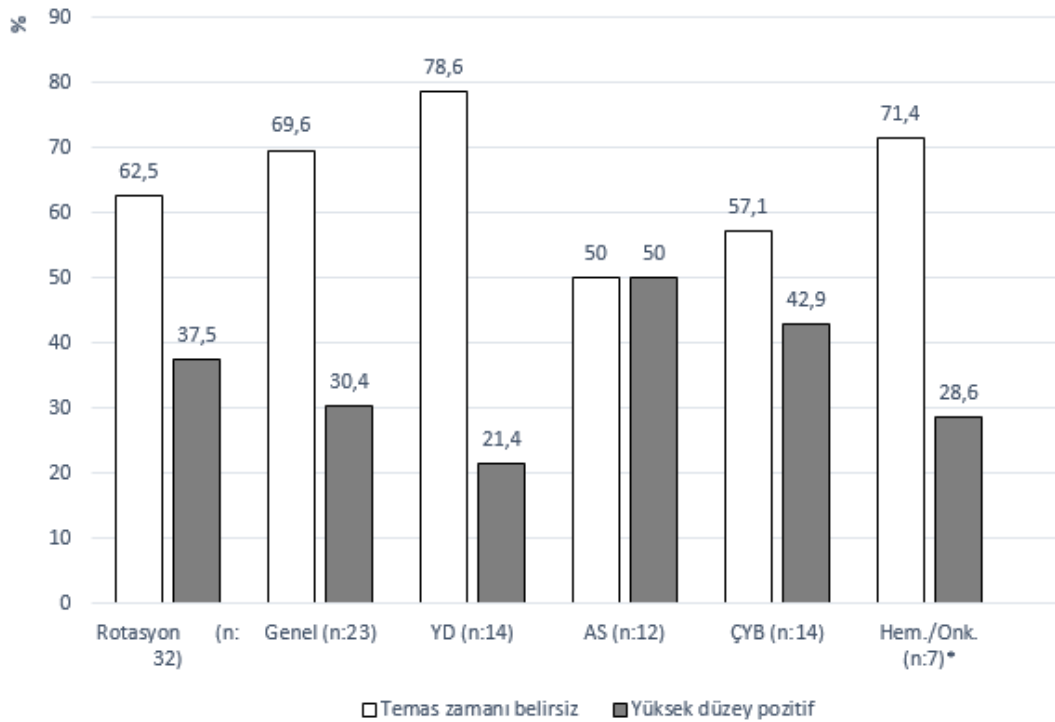
Şekil-31: Cinsiyete göre temas zamanı belirsiz ve yüksek düzey pozitif antikor titresine sahip seropozitif sağlık çalışanlarının dağılımı



Şekil-32: Yaş aralıklarına göre temas zamanı belirsiz ve yüksek düzey pozitif antikor titresine sahip seropozitif sağlık çalışanlarının dağılımı



Şekil-33: Çalışılan birimlere göre temas zamanı belirsiz ve yüksek düzey antikor titresine sahip seropozitif sağlık çalışanlarının dağılımı



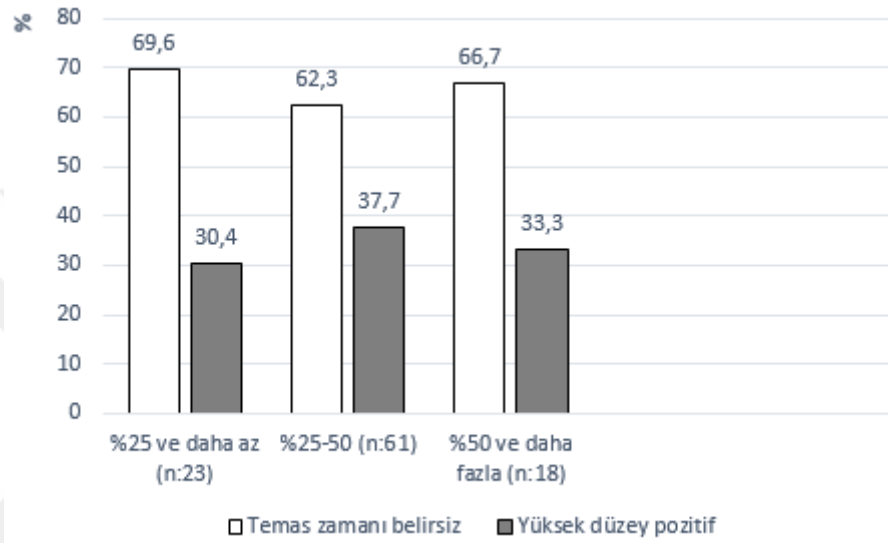
*Rotasyon: Rotasyon ile tüm birimler, Genel: Genel pediatri servisi, YD: Yenidoğan servisi-polikliniği ve yoğun bakım, AS: Acil Servis, ÇYB: Çocuk yoğun bakım, Hem./Onk.: Hematoloji ve onkoloji servisi ve polikliniği

Tablo-10: Yüksek düzey pozitifliğin demografik özellikler, meslek grupları ve karşılaşılan hasta profiline göre değerlendirilmesi

	Temas zamanı belirsiz n:66 n (%)	Yüksek düzey pozitif n:36 n (%)	P değeri
Komorbidite			0,45
Var	11 (16,7)	4 (11,1)	
Yok	55 (83,3)	32 (88,9)	
Çocuk sahibi olma			0,52
Var	18 (27,3)	12 (33,3)	
Yok	48 (72,7)	24 (66,7)	
İmmunsuprese birey ile ev içi temas			0,99
Var	1 (1,5)	0 (0,0)	
Yok	65 (98,5)	36 (100)	
Meslek			0,31
Hemşire	38 (57,6)	16 (44,4)	
Asistan	20 (30,3)	12 (33,3)	
Yandal	8 (12,1)	8 (22,2)	
İnfant hasta ile karşılaşma			0,54
Var	64 (97,0)	36 (100,0)	
Yok	2 (3,0)	0 (0,0)	
İmmunsuprese ile karşılaşma			0,54
Var	64 (97,0)	36 (100,0)	
Yok	2 (3,0)	0 (0,0)	
Son bir yılda;			
Üç haftadan uzun süren öksürüğü olan hasta ile karşılaşma			0,11
Var	55 (83,3)	25 (69,4)	
Yok	11 (16,7)	11 (30,6)	
Boğmaca tanılı ve şüpheli hasta ile karşılaşma			0,95
Var	51 (77,3)	28 (77,8)	
Yok	15 (22,7)	8 (22,2)	

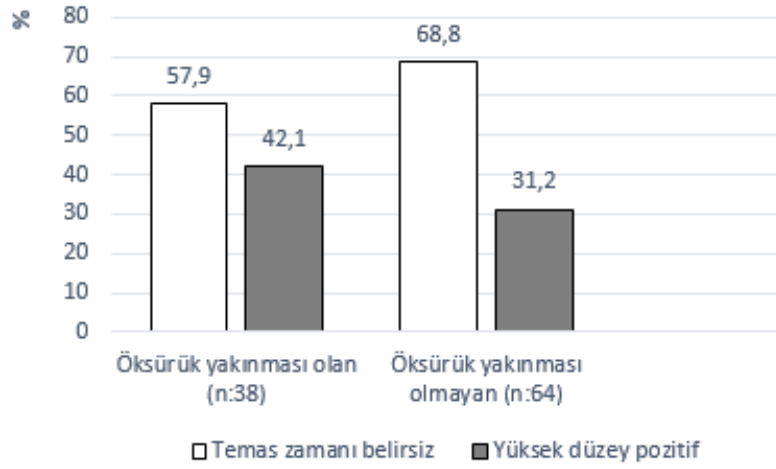
Bir haftada hastanede geçirdikleri süreye göre temas zamanı belirsiz ve yüksek düzey antikor titresine sahip olan sağlık çalışanlarının dağılımı şekil-34'te verildi. Yüksek düzey pozitifliğin bir hafta içerisinde hastanede geçirilen süreden etkilenmediği görüldü. (p:0,68)

Şekil-34: Bir haftada hastanede geçirdikleri süreye göre temas zamanı belirsiz ve yüksek düzey antikor titresine sahip olan sağlık çalışanlarının dağılımı

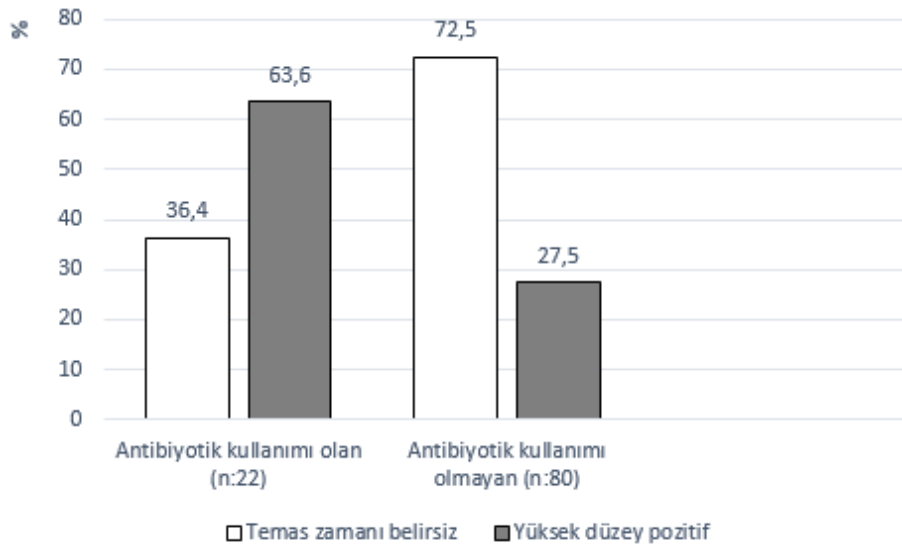


Erişkin dönemde boğmaca aşısı pekiştirme dozu yaptırma (p:0,28), geçirilmiş boğmaca enfeksiyonu (p: 0,99) ve son bir yılda kronik öksürük yakınması varlığının (p: 0,27) yüksek düzey pozitiflik üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü. Kronik öksürük yakınması ve bu sebeple makrolid grubu antibiyotik kullanımı öyküsü olan/olmayan seropozitif sağlık çalışanlarında temas zamanı belirsiz ve yüksek düzey pozitifliğin dağılımı şekil-35'te verildi. Kronik öksürük yakınması nedeniyle makrolid grubu antibiyotik kullananlarda yüksek düzey pozitiflik, diğer sağlık çalışanlarından istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu. (p:0.002)

Şekil-35: Kronik öksürük yakınması olan/olmayan seropozitif sağlık çalışanlarında temas zamanı belirsiz ve yüksek düzey pozitif antikor titresine sahip olanların dağılımı



Şekil-36: Kronik öksürük yakınması nedeniyle makrolid grubu antibiyotik kullanımı öyküsü olan/olmayan seropozitif sağlık çalışanlarında temas zamanı belirsiz ve yüksek düzey pozitif antikor titresine sahip olanların dağılımı



4.3.1. Antikor titresini 100 IU/ml'nin üzerinde olan sağlık çalışanlarının özellikleri

Son iki yıl içerisinde boğmaca aşısı yaptırmaya öyküleri olmayan üç sağlık çalışanının antikor titresini 100 IU/ml üzerinde idi. Bu üç sağlık çalışanının antikor titreleri ve bazı özellikleri Tablo-11'de verildi. Her üçünün de bilinen bir komorbiditesi, çalışma sırasında gebelikleri ve birlikte yaşadıkları immunsuprese aile bireyleri yoktu. Üçü de

boğmaca şüphesiyle tetkik ve tedavi edilmemişti ve hastalık nedeniyle izin kullanmamışlardı.

Tablo-11: Antikor titresi 100 IU/ml'nin üzerinde olan sağlık çalışanlarının özellikleri

Özellikler	Sağlık çalışanı-1	Sağlık çalışanı-2	Sağlık çalışanı-3
Antikor titreleri	115,7 IU/ml	>200 IU/ml	>200 IU/ml
Yaş	32	36	30
Cinsiyet	Kadın	Kadın	Kadın
Çocuk sahibi olma	Var (3 yaşında)	Var (10 yaşında)	Yok
Meslek	Uzman doktor	Hemşire	Hemşire
Görev aldığı birim	Nefroloji servis ve polikliniği	Yoğun bakım	Yenidoğan yoğun bakım
Çocuk hastalıkları hastanesinde çalışma süresi	5 yıl	12 yıl	5 yıl
Bir hafta içerisinde hastanede geçirilen süre	Haftanın % 25-50'si	Haftanın % 25-50'si	Haftanın % 25-50'si
İnfant hasta ile karşılaşma	Var	Var	Var
İmmunsuprese ile karşılaşma	Var	Var	Var
Son bir yılda;			
Üç haftadan uzun süren öksürüğü olan hasta ile karşılaşma	Yok	Var	Yok
Boğmaca tanılı ve şüpheli hasta ile karşılaşma	Var	Yok	Yok
Çocukluk çağı boğmaca aşılama durumu	Aşılarının tam olduğunu belirtiyor (Aşı kartı yok)	Bilmiyor	Bilmiyor
Boğmaca enfeksiyonu geçirme öyküsü	Yok	Yok	Yok
Son bir yılda;			
Kendisinde üç haftadan uzun süren öksürük yakınması	Yok	Var	Var
Kronik öksürük nedeniyle makrolid kullanımı	Yok	Yok	Var

4.3.2. Erişkin dönem boğmaca aşısı pekiştirme dozunu yaptıran sağlık çalışanlarının antikor titreleri ve bazı özellikleri

Erişkin dönem pekiştirme boğmaca aşısı yaptıran üç sağlık çalışanının antikor titreleri ve bazı özellikleri Tablo-12’de verildi. Aşı yaptıрма nedenleri sorgulandığında; iki kadın sağlık çalışanı erişkin dönem boğmaca aşısı pekiştirme dozunu kendi gebeliklerinde yaptırdığını, bir erkek sağlık çalışanı ise eşi gebe iken yaptırdığını belirtti. Antikor titresi 10,8 IU/ml olan sağlık çalışanının koroner arter hastalığı ve kardiyak pacemaker öyküsü var iken, antikor titresi daha yüksek olan diğer iki sağlık çalışanının bilinen bir komorbidleri yoktu.

Tablo-12: Erişkin dönem boğmaca aşısı pekiştirme dozunu yaptıran sağlık çalışanlarının antikor titreleri ve bazı özellikleri

Özellikler	Sağlık çalışanı-1	Sağlık çalışanı-2	Sağlık çalışanı-3
Antikor titreleri	55,5 IU/ml	41,9 IU/ml	10,8 IU/ml
Yaş	34	31	32
Cinsiyet	Kadın	Erkek	Kadın
Çocuk sahibi olma	Var (3 ve 4yaşında)	Var (1 yaşında)	Var (3 yaşında)
Meslek	Uzman doktor	Uzman doktor	Uzman doktor
Görev aldığı birim	Nöroloji servisi ve polikliniği	Yoğun bakım	Onkoloji servisi ve polikliniği
Çocukluk çağı boğmaca aşılama durumu	Aşılarının tam olduğunu belirtiyor (Aşı kartı yok)	Aşılarının tam olduğunu belirtiyor (Aşı kartı yok)	Aşılarının tam olduğunu belirtiyor (Aşı kartı yok)
Pekiştirme dozunu yaptıрма zamanı	5 yıl önce	2 yıl önce	3 yıl önce
Boğmaca enfeksiyonu geçirme öyküsü	Yok	Yok	Yok
Son bir yılda;			
Kendisinde kronik öksürük yakınması	Yok	Yok	Yok
Öksürük nedeniyle makrolid kullanımı	Yok	Yok	Yok

4.4. Kronik öksürük yakınması olan sağlık çalışanlarının değerlendirilmesi

Sağlık çalışanlarının 61 (%36,1)'inin son bir yıl içerisinde üç haftadan uzun süren öksürük yakınmasının olduğu görüldü. Son bir yıl içerisinde kronik öksürük veya üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları nedeniyle makrolid grubu antibiyotik tedavisi alanların sayısı ise 37 (%21,6) idi. Tüm gruptaki üç haftadan uzun süren öksürüğü olan sağlık çalışanları ile uzun süreli öksürüğü olmayan sağlık çalışanlarının bazı özellikleri değerlendirildi. Kronik öksürük yakınması olan 61 sağlık çalışanının 16 (%26,2) 'sının antikor titresinin yüksek düzey pozitif olduğu görüldü. Cinsiyet dağılımları açısından karşılaştırıldığında, kadınlarda erkeklere göre uzun süren öksürük yakınmasının daha yüksek oranda olduğu görüldü. (p:0,01) Benzer şekilde doğurganlık çağındaki kadın sağlık çalışanlarında da diğer sağlık çalışanlarından daha yüksek oranda uzun süren öksürük yakınması olduğu görüldü. (p: 0,005) Son bir yılda üç haftadan uzun süren öksürüğü olan hasta ile karşılaşan sağlık çalışanlarında bu hasta grubu ile karşılaşmadığını belirtenlere göre daha yüksek oranda kronik öksürük yakınması olduğu görüldü.(p:0,03)

5. TARTIŞMA

Boğmaca; aşı öncesi dönemde milyonlarca çocuk ölümüne neden olan, paroksizmal öksürük ile seyreden bir akut solunum yolu enfeksiyonudur. İlk olarak 1940'lerde başlatılan aşı programları ile günümüzde pek çok ülkede infantlarda aşılama oldukça yüksek oranlara ulaşmıştır. Ulusal aşı programları ile hastalığın morbidite ve mortalitesinde büyük bir azalma yaşanmış olsa da, boğmacaya karşı koruyucu bağışık yanıtın aşılama sonrası 4-12 yıl, geçirilmiş enfeksiyon sonrası ise 4-20 yıl içerisinde azaldığı ve böylelikle adölesan ve erişkinlerin duyarlı hale geldikleri bilinmektedir[67]. Son yıllarda aselüler boğmaca aşısı kullanan gelişmiş ülkelerde yaşanan insidans artışı ile dünya çapında boğmaca yeniden görülmeye başlamıştır. DSÖ tarafından incelenen 19 ülkenin beşinde boğmacanın yeniden görüldüğü bildirilmiştir[7]. Yapılan seroloji çalışmaları ile hastalığın epidemiyolojisinin de değiştiği, infantlardan sonra ikinci sıklıkta adölesan ve erişkinleri etkilediği gösterilmiştir[68]. Erişkin ve adölesanlarda yaşanan insidans artışı bu yaş grubunda morbidite ve mortalitenin oldukça düşük olması nedeniyle göz ardı edilebilir olsa da asıl endişe verici durum, bu yaş grubunun infantlar için rezervuar rolü oynamasıdır[69]. Infantlarda boğmaca bulaşının tanımlanmış kaynağı sıklıkla ev içi yakın temasının olduğu aile bireyleridir. Kardeşler (%16-43) ve diğer bireylerle (%4-22) temas sonucu bulaş oranı ise oldukça değişken olup, hastalığın %32-52'sinin ise kaynağı bilinmemektedir[39].

Toplumda yaşanan insidans artışına paralel olarak sağlık bakımı sırasında da *B.pertussis* suşları ile karşılaşma riski artmaktadır[63]. Bu risk artışının sağlık bakımı sırasında özellikle infantlar ve prematürelere de etkilemesi sebebiyle, toplumda yaşanan insidans artışından çok daha ciddi sonuçları olabilmektedir[58]. Hastane içerisinde bulaş; ziyaretçi-sağlık personeli, sağlık personeli- hasta, sağlık personeli-sağlık personeli arasında olmak üzere farklı şekillerde olabilmektedir[14]. Son 30 yılda bildirilen pek çok nozokomiyal boğmaca salgını ve rezervuar olarak rol oynayan sağlık çalışanları, infantlar ve prematürelere için potansiyel tehlikedir[59]. Hastalığa duyarlı olan sağlık çalışanları, özellikle salgın durumlarında kendileri, aile bireyleri ve hastaları için büyük bir risk oluşturmaktadırlar[60].

ACIP tarafından sağlık çalışanları 2006 yılında erişkin dönem boğmaca aşısı pekiştirme dozu yapılacak olan öncelikli grup olarak belirlenmiştir. 2011 yılında ise

daha önce Tdap yaptırmamış olan sağlık çalışanlarına, yaş ve son tetanoz-difteri aşı zamanına bakılmaksızın mümkün olan en kısa zamanda tek doz Tdap yapılması önerilmiştir[15]. Bununla birlikte DSÖ tarafından, her ülkenin kendisi için en uygun aşı stratejisini ancak etkin bir boğmaca surveyansı ile geliştirilebileceği vurgulanmaktadır[7]. Surveyans çalışmaları; aşı çizelgelerinde yapılan değişikliklerin etkilerinin gözlemlenmesini ve boğmacadan etkilenen popülasyonların belirlenmesini sağlayarak, boğmacadan korunmada kritik bir rol oynamaktadır[38]. Boğmaca; pek çok ülkede olduğu gibi ülkemizde de bildirimi zorunlu bir hastalık olmasına rağmen bildirim oranları oldukça düşüktür ve gerçek prevalansın çok azını yansıttığı düşünülmektedir[2].

Ülkemizde de erişkin yaş grubunda seroprevalans çalışmaları yapılmış olmasına rağmen[70-74], Pubmed veri tabanında 21 Haziran 2017'de "Turkey, *B.pertussis* Seroprevalance of Healthcare workers " anahtar kelimeleri ile yapılan aramada çalışmaya rastlanmamıştır. Bu sebeple, çalışmamızda DEÜ Çocuk Hastanesi sağlık çalışanlarında boğmaca seroprevalansının belirlenmesi amaçlanmıştır.

5.1. Çalışma grubunun demografik ve mesleki özelliklerinin tartışılması

Çalışmamızda, Çocuk Hastalıkları Hastanesinde çalışmakta olan sağlık çalışanlarının %85,3'üne ulaşılmıştır. Çalışma grubunun ortalama yaşı 30.4 ± 5.9 (23-52) yıl ve %56,8'ini 19-29 yaş aralığında olan sağlık çalışanlarından oluştuğu görülmüştür. Sağlık bakanlığı tarafından ülke genelindeki sağlık çalışanlarının %28'inin 21-30 yaş aralığında olduğu belirtilmiş olup, bu farklılığın çalışmamızın bir Üniversitenin Çocuk Hastanesinde yapılmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.[75] Çalışma grubunun %81,7'si kadın iken, ülkemiz genelinde bu oranın %56 olduğu belirtilmiştir[75]. Bu farklılığın da çalışma grubunun %52,7'sini oluşturan hemşirelerden kaynaklandığı düşünülmüştür.

5.2. Sağlık çalışanlarının bağışıklık durumunun tartışılması

Çalışmamızda sağlık çalışanlarının bağışıklık durumunun ve bilgi düzeyinin değerlendirilmesi amacıyla çocukluk çağı boğmaca aşıları sorgulandığında; sağlık çalışanlarının %47,3'ü çocukluk çağı boğmaca aşılarının tamamlandığını belirtirken, sadece bir sağlık çalışanı aşı kartının olduğunu belirtmiştir. Sağlık çalışanlarının %52,7'si ise boğmaca aşılarının tamamlanıp tamamlanmadığını bilmediğini belirtmiştir. Benzer şekilde Rodríguez ve ark. da yaptıkları bir seroprevalans çalışmasında sağlık çalışanlarının %40'nın çocukluk çağı boğmaca aşılarını bilmediğini vurgulamışlardır[48]. Faruque ve ark., acil servis çalışanlarında yaptıkları çalışmada sağlık çalışanlarının %94'ünün primer boğmaca aşılarını tamamladıklarını ve sadece %6'sının aşılarını bilmediğini belirtmiştir[76]. Littmann ve ark. ise, Almanya'da yapmış oldukları çalışmada, sağlık çalışanlarının %67'sinin dört doz ve %12'sinin dört dozdan daha az olmak üzere wP aşısı yaptırdığını, %21'inin ise hiç aşılanmadığını belirtmişlerdir[25]. Bu veriler, farklı coğrafik bölgelerde erişkin aşılanmasına yaklaşımın farklı olduğunu göstermektedir. Çalışma grubumuzun yarısının aşılanma durumunu bilmemesi; sağlık çalışanlarının aşı ile önlenabilir hastalıklar ile ilgili bilgi düzeyi ve kayıt sisteminin yetersizliğine işaret etmektedir.

5.3. Sağlık çalışanlarının erişkin dönem boğmaca aşısı pekiştirme dozu yaptırmakla ilgili görüşlerinin tartışılması

Sağlık çalışanlarının erişkin dönem boğmaca aşısı pekiştirme dozu yaptırmakla ilgili görüşleri sorgulandığında sağlık çalışanlarından %4,7'si pekiştirme dozunun gereksiz olduğunu düşünmeleri nedeniyle yaptırmayacağını ve %15,4'ü ise aynı gerekçe ile kararsız olduğunu belirtmiştir. Çalışma grubunun %5,9'u pekiştirme dozunun yan etkilerinden kaçındıklarını ve pekiştirme dozunu yaptırmakla ilgili kararsız olduklarını belirtirken; %74'ü pekiştirme dozunu yaptırabileceğini belirtmiştir. Benzer şekilde, Top ve ark. Kanada'da bir Çocuk hastanesinde yaptıkları çalışmada, sağlık çalışanlarının %76'sı boğmaca aşısı pekiştirme dozunu yaptırabileceğini belirtmiştir[77]. Hoffait ve ark. Avrupa'da 517 sağlık çalışanının boğmaca ile ilgili bilgi ve tutumlarını değerlendirdiği bir çalışmalarında ise, sağlık çalışanlarının sadece

%17'si boğmacanın erişkin dönemde aşı yapılması gereken bir hastalık olduğunu belirtmiştir[67].

Çalışmamızda, sağlık çalışanlarının %74'ünün pekiştirme dozunun gerekli ve güvenilir olduğunu düşünmesi yüz güldürücüdür. Fakat çalışma grubunun dörtte birinin görüşleri, boğmacanın Çocuk Hastanesinde çalışmakta olanlar tarafından dahi unutulmuş veya bilinmeyen bir halk sağlığı sorunu olduğunu ve pekiştirme dozu ile ilgili bilgi eksikliğini göstermektedir. Bu sebeple, aşı stratejilerindeki değişiklikler ve nedenleri ile ilgili bilgi düzeyinin artırılması için sağlık çalışanları ve toplum düzenli olarak bilgilendirilmelidir[38].

5.4. Seroprevalansın tartışılması

Boğmacaya karşı koruyucu bağışık yanıtın, yüksek antikor titreleri ile arttığının bilinmesine rağmen; koruyuculuğu tanımlanmış veya kabul görmüş özgül bir antikor varlığı ve düzeyi bulunmamaktadır[2]. Bununla birlikte *B.pertussis*'in yapısal antijenlerine karşı geliştirilen farklı antikorlar ile koruyucu bağışık yanıt arasındaki ilişki pek çok çalışmada değerlendirilmiştir[49, 78-80]. Storsaeter ve ark., düşük Anti-PT IgG düzeylerinin boğmacaya duyarlı bireylerin gösterilmesinde, en iyi öngörülebilir belirteç olduğu belirtmişlerdir[2]. Pek çok çalışmada da boğmacadan korunduğu gösterilen çocuklardaki, en düşük Anti-PT IgG düzeyinin 10 IU/ml olduğu belirtilmiştir[49, 80-82]. Bu bilgiler doğrultusunda, çalışmamızda Anti-PT IgG düzeyi 10 IU/ml'nin altında olan sağlık çalışanları, seronegatif ve boğmacaya karşı duyarlı kabul edilmiştir. Çalışma grubunun 67 (%39,6)'sinin seronegatif, duyarlı olduğu görülmüştür. Çalışmamızda Anti-PT IgG düzeyinin ≥ 10 IU/ml olması seropozitiflik olarak değerlendirilmiş ve çalışma grubunun 102 (%60,4)'sinin seropozitif olduğu görülmüştür.

Ülkemizde son yıllarda boğmaca yükünün belirlenmesi ve aşı stratejilerinin geliştirilmesi adına pek çok seroepidemiolojik çalışma yapılmıştır[56, 83-85]. Ülkemizden çalışmalarda boğmaca seroprevalansı %8,5-%90 arasında değişmektedir. Bu çalışmalar sayfa-78, Tablo-13'te özetlenmiştir. Bu çalışmalardan sadece birinin çalışma grubunun %2,6'sı sağlık çalışanlarından oluşmaktadır.[71] Sağlık çalışanlarında boğmaca seroprevalansı ülkemizde daha önce değerlendirilmemiş olmasına rağmen, pek çok ülkede benzer çalışmalar yapılmıştır[48, 60, 86-88]. Farklı ülkelerde sağlık çalışanları arasında yapılan çalışmalarda da

seroprevalans %10,2-98,7 arasında olup toplumdan farklı değildir. Bu çalışmalar sayfa-79, Tablo-14'te özetlenmiştir.



Tablo-13: Türkiye’de yapılan boğmaca seroprevalansı çalışmaları ve çalışmamızın verileri

Yazar, yıl, çalışmanın merkezi, kaynak	Çalışma grubunun özellikleri	Kullanılan kit	Kabul edilen sınır değerler		Sonuç	
			Seronegatif	Seropozitif	Seronegatif	Seropozitif
Vatansever ve ark., 2004, Edirne,[74]	Adölesan kız çocukları, n:370	‘in house’	<10 IU/ml	≥ 10 IU/ml	%14,7	%85,3
Çevik ve ark., 2006, Ankara, [73]	19-24 yaş arası sağlıklı gönüllü, n:145	IBL-Hamburg Hamburg, Germany	<16 IU/ml	>24 IU/ml	%11,7	%80
			16–24 IU/ml: Belirsiz		Belirsiz: %8,3	
Duranoğlu ve ark., 2006-2007, Ankara, [85]	9-17 yaş arası sağlıklı gönüllü, n:997	‘in house’	<10 EU/ml	≥10 IU/ml	%27,3	% 72,7
Türkoğlu ve ark., 2008, İzmir, [70]	0-60 yaş arası sağlıklı gönüllü, n:399	‘in house’	<10 EU/ml	≥10 IU/ml	%8,5	% 91,5
Esen ve ark., 2008, Antalya, Diyarbakır ve Samsun, [56]	0-60 yaş arası sağlıklı gönüllü, n:2.085	‘in house’	<10 IU/ml	≥ 10 IU/ml	%39,2	% 60,8
Tanrıöver ve ark., 2011, Ankara, [71]	18-90 yaş arası sağlıklı gönüllü, n:1.303**	Euroimmun, AG, Germany	< 38 IU/ml	≥ 38 IU/ml	%90	%10
Çalışmamız	Sağlık çalışanları n:169	Euroimmun, AG, Germany	<10 IU/ml	≥10 IU/ml	%39,6	%60,4

** Çalışma grubunun %2,6 (n:35)’si sağlık çalışanı

Tablo-14: Sağlık çalışanlarında yapılan boğmaca seroprevalansı çalışmaları

Yazar, yıl, çalışma merkezi, kaynak	Çalışma grubunun özellikleri	Kullanılan kit	Kabul edilen sınır değer		Sonuç	
			Seronegatif	Seropozitif	Seronegatif	Seropozitif
Riffelmann ve ark., 1995-1997, Almanya, [86]	Çocuk Hastanesinde çalışanları n: 155	'in house'	< 2 IU/ml	≥2 IU/ml	%12	% 88
Faruque ve ark., 2004, Avusturalya, [76]	Acil Serviste çalışan n: 97	PanBio ELISA	< 9 IU/ml	≥ 9 IU/ml	% 32	% 68
Hashemi ve ark., 2007, İran, [87]	Tıp öğrencisi n: 163	IBL Hamburg Germany	< 24 IU/ml	≥ 24 IU/ml	% 52,4	% 47,6
Kim ve ark., 2007, Kore, [88]	Sağlık çalışanı n: 234	ELISA IBL-America Inc	≤ 16 IU/ml	≥ 24 IU/ml	% 10,2	% 80,8
			16-24 IU/ml: Belirsiz		% 9 Belirsiz	
Higa ve ark., 2008, Japonya, [89]	Hematoloji servisi çalışanları n: 48	Wako Chemicals Osaka Japan	< 10 IU/ml	≥ 10 IU/ml	c	% 43,8
Urbiztondo ve ark., 2008-2010, İspanya, [58]	Sağlık çalışanı n: 460	Sekisui Virotech GmbH. Germany	< 5 IU/ml	≥ 5 IU/ml	% 48,3	% 51,7

Cunegundes ve ark., 2011, Brezilya, [90]	Sağlık çalışanı n: 689	SERION Würzburg, Germany	<62,5 IU/ml	≥62,5 IU/ml	% 93,6	% 6,4
Rodríguez ve ark., 2012-2013, İspanya, [48]	Sağlık çalışanı n: 731	PERTUSSCAN PT IgG Sweden	≤ 0,3 OD	> 0,3 OD	% 68,8	% 31,2
Naeini ve ark., 2013, İran, [91]	Sağlık çalışanı n: 70	ELISA Abnova Taiwan	< 0,9 IU/ml	≥ 1,2 IU/ml	%88,6	% 11,4
Koivisto ve ark., 2015, Finlandiya, [60]	Çocuk Hastanesinde çalışanı n: 157	ELISA Glaxo Smith Kline Belgium	< 50 IU/ml	≥ 50 IU/ml	%98,7	% 0,3
Fraj ve ark., 2017-2018, Tunus, [92]	Sağlık çalışanı n: 236	Euroimmun Lübeck Germany	< 40 IU/ml	≥ 40 IU/ml	%88,6	% 11,4
Choi ve ark., 2018, Kore, [93]	Sağlık çalışanı n: 398	Euroimmun Lübeck Germany	≤ 5 IU/ml	>5 IU/ml	%66,3	% 33,7

Farklı ülkelerde yapılan pek çok çalışmada da görüldüğü üzere, boğmaca hastalığının epidemiyolojisi ülkeden ülkeye değişebilmekte ve sonuç olarak sağlık çalışanlarının seroprevalansı da etkilenmektedir. Ülkemizde ulusal aşı kampanyalarında 1937 yılından beri boğmaca aşısına yer verilmesine ve 1985'te yapılan Türkiye Aşı Kampanyası ile 5 yaş altı çocukların %92'sinin aşılanmış olmasına rağmen çalışmamızda sağlık çalışanlarının %39,6'sının seronegatif ve duyarlı olduğu görülmüştür. Aşılanma sonrası bile koruyuculuk süresinin 4-12 yıl olması[66] ve çalışma grubumuzun yaş ortalaması ($30.4 \pm 5,9$ yıl) dikkate alındığında %39,6'sının seronegatif/duyarlı olması beklenen bir bulgudur.

aP aşısıyla yapılan primer bağışıklama sonrası koruyuculuk süresinin 5-6 yıl olduğu bilinmektedir[66]. Daha hızlı azalan bağışık yanıtın sonucu olarak, Avusturalya ve ABD'de aP aşılarla geçildikten 10-15 yıl sonra boğmacanın yeniden canlanması bildirilmiştir[2]. Ülkemizde 2007 yılında aselüler boğmaca aşısına geçilmiş olması göz önünde bulundurulduğunda, neredeyse yarısı duyarlı olan sağlık çalışanlarının oldukça bulaşıcı bir hastalık olan boğmacadan etkilenmemesi mümkün değildir. Bu durumda nozokomiyal bir boğmaca salgının gelişmesi ise kaçınılmazdır. Bu sebeple, erişkin aşı çizelgeleri tekrar gözden geçirilmeli, sağlık çalışanlarına erişkin dönem boğmaca aşısı pekiştirme dozunun uygulanması bir sağlık politikası haline getirilmelidir.

Ayrıca pek çok çalışmada da görüldüğü üzere, zaman ve popülasyonlardaki farklılıklara bağlı olarak boğmaca seroprevalansı değişmektedir. Bu durumun aşılanma oranları ve kullanılan aşı tipleri arasındaki farklılıklar, boğmaca insidansındaki ve tanı metodlarındaki değişiklikler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.[78] Son yıllarda yapılan bu çalışmaların tamamında Anti-PT IgG düzeyinin ELISA metodu ile belirlenmiş olmasına rağmen FDA onaylı bir ELISA kiti olmaması nedeniyle çalışmaların yorumlanması ve karşılaştırılması güçleşmektedir[11]. Çalışmalar arasındaki farklılıklarının ortadan kaldırılması için, bu sonuçların karşılaştırılması ve ortak çalışmaların yapılması gerekmektedir[48].

Çalışmamızda sağlık çalışanlarının ortalama Anti-PT Ig G antikor titresinin 25.1 ± 30.3 IU/ml (5-200 IU/ml) olduğu görülmüştür. Çocukluk çağında enfeksiyon geçirerek veya aşılanma ile gelişen bağışık yanıtın yıllar içerisinde azalması ve

çalışma grubumuzun ortalama yaşı (30.4 ± 5.9 yıl) dikkate alındığında bu bulgunun boğmaca suşlarına tekrarlayan maruziyet ve re-enfeksiyonlar ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Higa ve ark., çalışmalarında sağlık çalışanlarının ortalama Anti-PT Ig G antikor titresinin 5.8 IU/ml olduğunu belirtmişlerdir[89]. Çalışma grubumuza göre oldukça düşük olan bu değer, Japonya'da sağlık çalışanlarının *B.pertussis* suşlarına maruziyetinin ülkemize göre daha az olduğunu düşündürmüştür. Hashemi ve ark. ise çalışmalarında ortalama Anti-PT Ig G antikor titresinin erkeklerde 84 U/ml ve kadınlarda 58.8 U/ml olduğunu belirtmiştir[87]. Çalışmamıza kıyasla oldukça yüksek olan bu değerler, İran'da sağlık çalışanlarının *B.pertussis* suşlarına maruziyetinin ülkemizden daha fazla olabileceğini düşündürmüştür. Fakat ortalama antikor titreleri arasındaki bu farklılıkların epidemiyolojik özelliklerden kaynaklanabileceği gibi çalışmalarda farklı kitlerin kullanılmasından da kaynaklanmış olabileceği unutulmamalıdır.

5.4.1. Demografik özelliklere göre seroprevalansın tartışılması

5.4.1.1. Doğurganlık çağındaki kadın sağlık çalışanlarında seroprevalansın tartışılması

Çalışmamızda, çalışma grubunun önemli bir kısmını oluşturan doğurganlık çağındaki kadın sağlık çalışanlarının (n:136, % 80,4) Anti-PT IgG titreleri ayrıca değerlendirilmiştir. Aşılarını tamamlayamayacak kadar küçük olan infantların korunması amacıyla geliştirilen Koza projesinde, doğurganlık çağındaki kadınlar birincil öneme sahiptir. Infantlarda boğmaca bulaşının bilinen en yaygın kaynağının anneler olması nedeniyle doğurganlık çağındaki kadınların bağışıklanması, infantlara anneden bulaşı ortadan kaldırmaktadır. Ek olarak maternal antikorların bebeğe geçişi, primer aşılarının başlayacağı ikinci aya kadar infantın korunmasını sağlamaktadır. Plösentel geçiş ile kord kanında Anti-PT IgG düzeylerinin maternal değerlerin % 150'si kadar olabileceğini gösterilmiştir[55]. Yarı ömrü ortalama 5-6 hafta olan maternal antikorlar 30 IU/ml üzerinde olduğunda, primer bağışıklamanın başlayacağı zamana kadar infantı korumaktadır[56]. Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızdaki doğurganlık çağındaki kadın sağlık çalışanlarının %76,4'ünün antikor titresinin koruyucu kabul edilen maternal antikor düzeyinin (30 IU/ml) altında saptanmıştır. Benzer şekilde

ülkemizden bir başka çalışmada da Esen ve ark., doğurganlık çağındaki kadınların % 51,7'sinde infantı koruyacak Anti-PT IgG titresinin bulunmadığını belirtmişlerdir[56]. Sağlık çalışanlarının, diğer erişkinlere göre *B.pertussis* suşlarına maruziyet riskinin daha yüksek olduğu da göz önünde bulundurulduğunda, doğurganlık çağındaki kadın sağlık çalışanlarının büyük bir kısmının koruyucu kabul edilen maternal antikör titresine sahip olmaması, sadece hastaları için değil kendi çocukları için de kaynak olduklarını göstermektedir[87].

5.4.1.2. Yaş ve cinsiyete göre seroprevalansın tartışılması

İlerleyen yaş ile birlikte Anti-PT IgG antikör titresinde bir düşüş beklenmesine rağmen, çalışmamızda yaş grupları arasında seropozitiflik açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.(p:0,21) Bu durumun, çalışma grubumuzun boğmaca suşlarına tekrarlayan maruziyeti ve yaş aralıklarının eşit dağılımında olmaması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Benzer şekilde Tanrıöver ve ark. erişkin yaş grubunda seropozitifliğin yaş grupları arasında değişkenlik göstermediğini belirtmişlerdir[71]. Kim ve ark. ile Urbiztondo ve ark. da yaş grupları arasında seropozitiflik açısından anlamlı bir farklılık saptamamışlardır[58, 88]. Rodríguez ve ark. ise çalışmalarında 18-24 yaş grubunda seropozitifliğin diğer yaş gruplarından daha düşük olduğunu gözlemlemişlerdir[48].

Erişkin yaş grubunda kadınların boğmacadan daha sık etkilendiğinin bilinmesine rağmen çalışmamızda, kadın ve erkek sağlık çalışanları arasında seropozitiflik açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir[45]. Bu durumun, çalışma grubunun %81,7'sini kadın sağlık çalışanlarının oluşturmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Benzer şekilde de Rodríguez ve ark. da çalışmalarında, kadın ve erkek cinsiyet arasında seropozitiflik açısından anlamlı bir farklılık görülmediğini bildirmişlerdir[48].

5.4.1.3. Komorbiditeye göre seroprevalansın tartışılması

Çalışmamızda komorbiditesi olanlar ve olmayanlar arasında seroprevalans açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Tanrıöver ve ark. erişkinlerde yaptıkları çalışmada ise komorbidite olanlarda antikör titresinin daha düşük titrede olduğu

görülmüştür[71]. Bu farklılığın, çalışmamızda komorbidi olan sağlık çalışanlarının sayısının (n:25) oldukça az olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Boğmacanın erişkin yaş grubunda ağır seyrettiği bilinen iki önemli grup olan, akciğer hastalığı olan sağlık çalışanlarının %50'sinin ve immunsupresyonu olan sağlık çalışanlarının da %20'sinin seronegatif olduğu görülmüştür. Bu bulgu, boğmaca aşısı pekiştirme dozu ile sadece infantlarda değil risk altındaki duyarlı sağlık çalışanlarında da morbiditenin önüne geçilebileceğini vurgular niteliktedir.

5.4.1.4. Ev içi yakın temasın olduğu aile bireylerine göre seroprevalansın tartışılması

Boğmaca bulaşının sıklıkla aile içi bireylerden olması nedeniyle,[39] çalışmamızda sağlık çalışanlarının ev içerisinde yakın temasta oldukları aile bireyleri de sorgulandı ve çocuk sahibi olan sağlık çalışanlarının %58,8'inin seropozitif olduğu, seropozitiflik açısından çocuk sahibi olmayanlar ile aralarında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü. Boğmacanın mortal seyrettiği infant yaş grubunda çocuğu olan sağlık çalışanlarının %50'sinin seronegatif olduğu görüldü. Infant çocuğu olan sağlık çalışanlarının yarısının duyarlı bulunması, sağlık çalışanlarının infantlar için sadece hastane içerisinde değil, ev içinde de rezervuar olabileceğini göstermektedir. Salgınlarda, ikinci sıklıkta etkilenen yaş grubu olan adölesan yaş grubunda çocuğu olan sağlık çalışanlarının %62,5'inin seropozitif olduğu görülmüştür[45]. Seroprevalans çalışmalarında adölesan yaş grubunda Anti-PT IgG antikor titresinin pik yaptığı gösterilmiş olup, bu yaş grubunun *B.pertussis* için önemli bir rezervuar rolü oynadığı bilinmektedir[45]. Bu sebeple, adölesan çocuğu olanlarda görülen yüksek seropozitiflik oranının, sağlık çalışanlarının boğmaca suşlarına ev içi maruziyetleri sonucunda da meydana gelmiş olabileceği düşünülmüştür. Fakat çalışmamızdaki infant ve adölesan yaş grubunda çocuk sahibi olan sağlık çalışanlarının sayısının oldukça az olması ve çalışma grubunda çocuk sahibi olanlar ve olmayanların eşit dağılımda olmaması nedeniyle bu bulguların başka çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Ev içerisindeki temas ile suşlardan etkilenebilecek bir diğer önemli grup olan immunsuprese aile bireyleri de ayrıca irdelendiğinde; immunsuprese birey ile ev içi teması olan sağlık çalışanlarının %75,0'inin seronegatif olduğu görülmüştür. Tüm bu

bulgular, *B.pertussis* suşları için rezervuar rolü oynayan duyarlı sağlık çalışanlarının, kendileri ve hastaları kadar aile bireyleri için de risk teşkil etmekte olduklarını göstermektedir.

5.4.2. Meslek gruplarına, karşılaşılan hasta profillerine, çalışılan birim ve süreye göre seroprevalansın tartışılması

Çalışmamızda meslek grupları arasında seropozitiflik açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Benzer şekilde Rodríguez ve ark. ile Urbiztondo ve ark. da meslek grupları arasında seropozitiflik açısından anlamlı bir farklılık bulunmadığını belirtmişlerdir[48, 58]. Cunegundes ve ark. ise, araştırma görevlisi doktorlarda seropozitifliğin daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir[90]. Bu durumun hastanede geçirilen sürenin daha fazla olması ve araştırma görevlisi doktorların sıklıkla hastalarla ilk karşılaşan sağlık çalışanları olmaları ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir[90].

Çalışmamızda, çalışılan birimler arasında da seropozitiflik açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık görülme de birimler arasında seropozitiflik oranlarında farklılıklar vardır. Benzer şekilde Urbiztondo ve ark. ile ve Rodríguez ve ark. da, çalışılan birimler ile seropozitiflik arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmadığını belirtmişlerdir[48, 58]. Rotasyon ile tüm bölümlerde çalışan araştırma görevlisi doktorların, %42,9'unun seronegatif olduğu görülmüştür. Araştırma görevlisi doktorların neredeyse yarısının duyarlı olması, olası bir *B.pertussis* maruziyetinde Çocuk Hastanesindeki tüm birimlerin etkilenebileceğini ve nozokomiyal boğmaca salgınlarnın kontrolündeki zorlukları vurgulamaktadır. Ayrıca yenidoğan servis, yoğun bakım ve yenidoğan polikliniğinde çalışanların da %40,9'unun seronegatif olduğu görülmüştür. İnfantlarla sürekli temas halinde olan bu grubun yaklaşık yarısının duyarlı olması, infantlarda morbidite ve mortalitenin artmasına neden olacaktır. Ek olarak; acil serviste çalışmakta olanların %70,6'sının ve çocuk yoğun bakımda çalışmakta olanların ise %82,4'ünün seropozitif olduğu görülmüştür. Bu birimlerde çalışan sağlık çalışanları solunum sıkıntısıyla veya boğmacanın kataral bulgularıyla gelen ve henüz boğmaca tanısı almamış hastalarla sıklıkla karşılaşmakta, çoğunlukla acil koşullarda temas izolasyon önlemleri olmaksızın ilk müdahaleyi yapmakta ve solunum sekresyonlarına maruz kalmaktadırlar. Bu iki grubun solunum sistemi enfeksiyonu bulgularıyla gelen hastalara

bakım verme sıklığı düşünöldüğünde, çalışmamızdaki en yüksek seropozitiflik oranlarına sahip olmaları beklenen bir bulgudur. Benzer şekilde Cunegundes ve ark. yaptıkları çalışmada, acil servis ve yoğun bakımda çalışmakta olan sağlık çalışanlarının *B.pertussis* suşlarına daha fazla maruz kaldıkları ve araştırma görevlisi doktorlardan sonra *B.pertussis* suşlarına maruziyetin en yüksek olduğu ikinci grup oldukları belirtilmiştir[90].

Sağlık çalışanlarının çalışma süresi değerlendirildiğinde, haftanın ortalama %25-50'sini hastanede çalışarak geçirenlerdeki seropozitiflik, diğer sağlık çalışanlarından istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.(p:0.03) Haftanın ortalama %50-75'ini hastanede çalışarak geçirdiklerini belirten sağlık çalışanlarında seropozitifliğin daha düşük oranda görülmesi ise, bu grubu oluşturanların tamamının bir yıl veya daha az süredir Çocuk Hastanesinde çalışmakta olan araştırma görevlisi doktorlar olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde Cunegundes ve ark. da 40 saat ve üzerinde çalışan sağlık çalışanlarında boğmaca riskinin en yüksek olduğunu belirtmişlerdir[90].

Çalışmamızda, şaşırtıcı bir şekilde üç haftadan uzun süren öksürüğü olan ve boğmaca tanısı/şüphesiyle takip edilen hastalar ile sıklıkla karşılaştığını belirten sağlık çalışanları ile, karşılaşmadıklarını belirtenler arasında seropozitiflik açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu bulgunun, çalışma grubunun neredeyse tamamının bu hasta grupları ile sıklıkla karşılaştıklarını ve yakın temaslarının olduğunu belirtmeleriyle açıklanabileceği düşünülmüştür. Ayrıca, üç haftadan uzun süren öksürüğü olan hasta ile karşılaştığını belirtenlerden %41,0'inin ve boğmaca tanısı/şüphesiyle takip edilen hasta ile karşılaştığını belirtenlerden de %40,1'inin seronegatif olduğu görölmüştür. Bu iki grubun neredeyse yarısının duyarlı olması da sağlık bakımı sırasında *B.pertussis* suşlarının yayılımı açısından sağlık çalışanlarının önemine dikkat çekmektedir.

5.5. Seropozitif sağlık çalışanlarının tartışılması

Toplumdaki boğmaca yükünün belirlenmesi için surveyans çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Grip benzeri semptomlarla seyrettiği erişkin yaş grubunda genellikle boğmaca tanısı konulamamakta ve bu durum hastalığın takibini ve kontrolünü

güçleştirmektedir[78]. Sadece kliniğe dayalı tanıların diğer solunum sistemi enfeksiyonları ile karışabilmesi nedeniyle, tanı aşamasında ve surveyansta gerçek sonuçlar elde edebilmek için laboratuvar metodlarına başvurulmaktadır[94].

Boğmaca enfeksiyonu geçirmekte olan infantların sıklıkla hastaneye yatırılması ve suşların izolasyonunun infantlarda daha kolay olması nedeniyle, toplumdaki boğmaca insidansı genellikle infantlardaki insidansa dayandırılmaktadır[95]. Serolojik metodların infantlarla teması olan erişkinlerde kullanılmasıyla primer vakanın sıklıkla adölesan ve erişkinler olduğu gösterilmiştir[96]. Sağlık kurumuna başvuruları genellikle gecikmiş olan adölesan ve erişkinlerde boğmaca tanısında serolojik metodların, kültür ve PCR'dan daha yararlı olduğu bilinmektedir. Bu yaş grubunda kültür ve PCR ile etken sıklıkla izole edilemezken, geçirilmiş enfeksiyon sonrası PT ve FHA antijenlerine karşı IgG yanıtı olguların %90'ında saptanmıştır[94]. Bu sebeple serolojik metodlar, boğmaca surveyansında kullanılacak en güvenilir laboratuvar testleridir.[78]

Konfirme boğmaca olgularındaki Ig M, IgA ve IgG sınıfı antikor yanıtının değerlendirildiği çalışmalarda, IgG düzeylerinin daha duyarlı bir belirteç olduğu olduğu gösterilmiş ve Anti-PT IgG düzeyinin ELISA metoduyla belirlenmesinin en duyarlı (%92,2) serolojik metod olduğu belirtilmiştir[43]. Europa Pertstrain Group tarafından da boğmacanın serolojik tanısında, ELISA metoduyla Anti-PT IgG düzeyinin belirlenmesi önerilmektedir[47]. DSÖ boğmaca vaka tanımında da, çift serum örneğinde serokonversiyonun gösterilmesi laboratuvar kanıtları arasında yer almaktadır[30].

Erişkin yaş grubundaki seropozitiflik önceki bağışık durumuyla da ilişkili olabilmektedir, bu sebeple seroprevalans çalışmalarının güncel hastalık yükünü yansıtabilmesi için Anti-PT IgG düzeyinin kantitatif olarak belirlenmesi gerekmektedir[48]. Son 30 yılda boğmaca seroprevalansını belirlemek amacıyla Anti-PT Ig G düzeyi kullanılarak pek çok çalışma yapılmıştır[36, 47, 78, 97, 98]. Bu çalışmalarda yakın zamanlı *B.pertussis* şusları ile temas göstergesi olarak kabul edilen sınır değerler 30-200 IU/ml arasında olup, çalışmadan çalışmaya değişkenlik göstermektedir[78]. Almanya[97], Japonya[99], Hollanda[100] ve ABD'de[101] yüksek aşılama oranlarına sahip popülasyonlarda boğmaca enfeksiyonlarından sonra Anti-PT IgG düzeylerinin 100 IU/ml üzerinde pik yaptığı ve hızla azalmaya başlayarak beş

yıl içerisinde 10 IU/ml'nin altına indiği belirtilmiştir. DSÖ tarafından seroprevalans çalışmalarında, yakın zamanlı *B.pertussis* suşları ile yakın zamanlı temas göstergesi olarak kabul edilen sınır değerlerin 40 IU/ml ve 100 IU/ml arasında olması önerilmektedir[2].

Europa Pertstrain Group tarafından da Anti-PT IgG tek serum örneğinde çalışıldığında, son bir yıl içerisinde asellüler aşı ile aşılama öyküsü olanlarda tanıda serolojinin kullanılmaması önerilmiştir[47]. Çalışma grubumuzda son bir yıl içerisinde asellüler boğmaca aşısı yaptırmama öyküsü olan sağlık çalışanı olmadığı görülmüş ve yüksek antikor titreleri *B.pertussis* suşlarına yakın zamanlı maruziyet lehine değerlendirilmiştir. Çalışmamızda seropozitif sağlık çalışanları, kit ve DSÖ önerileri doğrultusunda; temas zamanı belirsiz ve yüksek düzey pozitif şeklinde gruplandırılmıştır. Seropozitif 102 sağlık çalışanından, antikor titresi 10-40 IU/ml arasında olan 66 (% 64,7)'si temas zamanı belirsiz ve ≥ 40 IU/ml olan 36 (% 35,2)'si da yüksek düzey pozitif kabul edilmiştir. Sağlık çalışanlarında dolaşan suşların varlığına işaret etmekte olan bu bulgunun, sağlık çalışanlarının toplumdan daha yüksek risk altında olmasından kaynaklanabileceği gibi toplumdaki hastalık yükü ile de ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Ülkemizde son yıllarda yapılan pek çok çalışmada da erişkin ve adölesanlarda boğmaca sıklığının arttığı belirtilmiş ve toplumda dolaşan *B.pertussis* suşlarının yaygınlığına dikkat çekilmiştir[74]. Çöplü ve ark., Kırıkkale'de kültür ile konfirme bir boğmaca olgusu ile temas edenlerde boğmaca insidansını değerlendirmişlerdir. Konfirme olgu ile temas öyküsü ve kronik öksürük yakınması olan 47 gönüllünün 27'sinin Anti-PT IgG düzeyinin 100 IU/ml'nin üzerinde olduğunu belirtmişlerdir[84].

Appak ve ark. hastanemizde yaptıkları bir çalışmada ise, 2011-2018 yılları arasında akut solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile başvuran 3.162 çocuk hastadan alınan solunum sistemi örneklerinde PCR metoduyla etken araştırılmıştır. *B.pertussis*'in sadece 2011-2015 yılları arasında PCR tanı panelinde yer aldığı, 28 solunum örneğinde *B.pertussis* izole edildiği ve boğmaca olgularının %96,4'ünün üç aylıktan küçük infantlar olduğu görülmüştür[102].

Dilli ve ark. ise çalışmalarında, 2005 yılından önce ülkemizden bildirilen boğmaca olgularının %6,5'nin 15 yaş ve üzerinde iken, 2005 yılında %16,9'unun bu yaş

grubunda olduğunu gözlemlemişler ve bu yaş grubunda yaşanan insidans artışına dikkat çekmişlerdir[10]. Ülkemizde, *B.pertussis* suşlarına yakın zamanlı maruziyetin değerlendirildiği seroprevalans çalışmaları ve bu çalışmaların verileri Tablo-15'te sunuldu.

Tablo-15: Ülkemizde *B.pertussis* suşlarına yakın zamanlı maruziyetin değerlendirildiği seroprevalans çalışmaları*

Yazar, yıl, çalışma merkezi, kaynak	Yakın zamanlı maruziyeti ile ilişkilendirilen Anti-PT IgG düzeyleri	Yakın zamanlı maruziyet düşünülen, %
Çevik ve ark., 2006, Ankara, [73]	51–125 IU/ml	%37,2
Esen ve ark., 2008, Antalya, Diyarbakır ve Samsun, [56]	50-99 IU/ml	%15,3
Tanrıöver ve ark., 2011, Ankara, [71]	38-100 IU/ml	%9,7**

*Tablodaki çalışmaların ayrıntıları sayfa-78, Tablo-13'te sunuldu.

**Çalışma grubundaki sağlık çalışanlarının %5,7'sinde yakın zamanlı maruziyet düşünülmüştür.

Esen ve ark. ile Tanrıöver ve ark. çalışmalarından farklı olarak çalışmamızda, boğmaca suşları ile maruziyet düşünülenlerin daha yüksek oranda olduğu görülmüştür. Bu farklılık, Esen ve ark. çalışmasında çalışma grubunun 6 ay – 60 yaş arası bireylerden oluşması ve sağlık çalışanlarını kapsamaması; Tanrıöver ve ark. çalışmasında ise, çalışma grubunun tamamının erişkin olmasına rağmen sadece %2,6'sının sağlık çalışanlarından oluşması ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca bu çalışmaların yapıldığı 2006, 2008 ve 2011 yıllarında ülkemizden bildirilen boğmaca olgu sayılarına bakıldığında sırasıyla 57, 21 ve 79 olduğu görülmüştür[3]. 2017 yılında ise olgu sayısının, 85 bildirim ile son on yılın en yüksek düzeye ulaşmış olması da çalışmamızdaki yüksek titrede pozitiflik oranlarını açıklar niteliktedir[103].

Ülkemizde Çocuk Hastanesinde çalışan sağlık çalışanlarında boğmaca seroprevalansının değerlendirildiği benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Fakat son

yıllarda boğmaca insidansında yaşanan artış ve bildirilen nozokomiyal boğmaca salgınlarnn da etkisi ile pek çok ÷lkede sağlık çalışanlarının boğmaca suşlarına maruziyetinin değerlendirilmesi önemli bir g÷ndem konusu olmuştur. Sağlık alışanlarında *B.pertussis* suşlarına yakın zamanlı maruziyetin değerlendirildiği seroprevalans alışmaları Tablo-16'da sunuldu.

Tablo-16: Sağlık alışanlarında *B.pertussis* suşlarına yakın zamanlı maruziyetin değerlendirildiği seroprevalans alışmaları*

Yazar, yıl, çalışma merkezi, kaynak	Yakın zamanlı maruziyet ile ilişkilendirilen Anti-PT IgG d÷zeyleri	Yakın zamanlı maruziyet d÷ř÷n÷len, %
Riffelmann ve ark., 1995-1997, Almanya, [86]	≥ 38IU/ml **	%6
Urbiztondo ve ark., 2008-2010, İşpanya, [58]	>45 - 99 IU/ml	%7,8
Cunegundes ve ark., 2011, Brezilya, [90]	> 62.5 IU/ml	%6,4
Koivisto ve ark., 2015, Finlandiya, [60]	≥ 50 IU/ml	%0,3
Fraj ve ark., 2017-2018, Tunus, [92]	≥40 - 100 IU/ml	% 11,4
Choi ve ark., 2018, Kore, [93]	40-100 IU/ml	%2,5

* Tablodaki çalışmaların ayrıntıları sayfa-79, Tablo-14'te sunuldu.

** Anti-PT IgG ≥ 38IU/ml olması ile birlikte Anti-PT IgA, Anti-FHA IgG ve Anti-FHA IgA antikorlarından en az birinin daha pozitif olması

Farklı ülkelerde sağlık çalışanlarında yapılan seroprevalans çalışmalarına bakıldığında, antikor düzeyinin ve maruziyet oranlarının değişkenlik gösterdiği görülmüştür. Diğer ülkelerdeki çalışmalara kıyasla çalışmamızda, yüksek titrede Anti-PT IgG pozitifliğinin daha yaygın olduğu görülmüştür. Boğmacanın siklik paterni göz önünde bulundurulduğunda bu durumun farklı yıllarda ve farklı ülkelerdeki hastalık yükünün değişken olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Fakat DSÖ tarafından da belirtildiği gibi boğmaca seroprevalansındaki bu değişkenliğin ülkelerin geçmişte ve günümüzdeki farklı aşı stratejilerinden de kaynaklanabileceği unutulmamalı ve her ülke aşı stratejileri geliştirilirken kendi verilerini göz önünde bulundurmalıdır[5]. Çalışmamızdaki yüksek oranlar, ülkemizde sağlık çalışanlarındaki dolaşan suşların varlığını ve yeni aşı stratejilerine ihtiyaç duyulduğunu ortaya koymaktadır.

5.5.1. Yüksek düzey pozitifliğin demografik özellikler, meslek grupları ve karşılaşılan hasta profiline göre tartışılması

Çalışmamızda yüksek düzey pozitifliğin demografik özelliklerden, meslek gruplarından ve karşılaşılan hasta profilinden etkilenmediği görülmüştür. Boğmacanın erişkin yaş grubunda kadınlarda daha sık görüldüğünün bildirilmesine rağmen[28], çalışmamızda cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık olmaması, sağlık çalışanlarında *B.pertussis* suşları ile temasın yaygınlığı ve çalışma grubundaki kadın ve erkek sağlık çalışanlarının eşit sayıda olmaması ile ilişkilendirilmiştir.

Seropozitif olan ve rotasyon ile tüm birimlerde çalışan araştırma görevlisi doktorların %37,5'inin antikor titresinin yüksek düzey pozitif olduğu görülmüştür. Hastanedeki tüm birimlerde çalışmakta olan bu gruptaki sağlık çalışanlarının önemli bir kısmında antikor titrelerinin son bir yıl içerisinde geçirilmiş enfeksiyon ile uyumlu olması da olası bir nozokomiyal salgın durumunda tüm birimlerin etkilenebileceğini göstermektedir. Yenidoğan servisi, polikliniği ve yoğun bakımda çalışan seropozitif sağlık çalışanlarından ise %21,4'ünün antikor titresinin yüksek düzey pozitif olduğu görülmüştür. İnfantlarla teması olan bu önemli grubun neredeyse dörtte birinin son bir yılda geçirilmiş enfeksiyon bulgusunun olması, her ne kadar aşı kampanyaları ile infantların önemli bir kısmına ulaşılmış olsa da, sağlık bakımı sırasındaki maruziyetin önlenmesi adına erişkin yaş grubunda pekiştirme dozlarının gerekliliğine dikkat

çekmektedir. Acil serviste çalışan seropozitif sağlık çalışanlarının %50'sinin antikor titresinin yüksek düzey pozitif olduğu görülmüştür. Tüm birimler arasında yüksek düzey pozitifliğin en yaygın olduğu grubun acil servis çalışanları olması, boğmaca hastalarına ilk müdahaleyi yapan ve sıklıkla izolasyon önlemleri olmaksızın solunum örnekleriyle teması olan bu gruptaki risk artışını gözler önüne sermektedir.

Beklenenin aksine, seropozitif sağlık çalışanlarından; üç haftadan uzun süre öksürüğü olan veya boğmaca tanısı/süphesiyle takip edilen hasta ile karşılaşanlar ile karşılaşmayanlar arasında yüksek düzey pozitif antikor titresini açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bu durum çalışma grubunun neredeyse tamamının bu hasta grupları ile temasının olması ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda kronik öksürük yakınmasının yüksek düzey pozitifliğe istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı saptanmıştır. (p: 0,27). Cunegundes ve ark. da çalışmalarında kronik öksürük yakınması olanlarda boğmaca geçirmenin daha yüksek oranda olmadığını belirtmişlerdir[90]. Seroprevalans çalışmalarında yakın zamanlı boğmaca geçirme ile uyumlu serolojik kanıtları olan erişkin ve adolesanlarda kliniğin atipik olduğu, klasik semptomların görülmediği ve öksürük süresinin daha kısa olduğu gösterilmiştir[104]. Çalışmamızdaki bu bulgu da, sağlık çalışanlarının son bir yıl içerisindeki öksürük yakınmalarının hafif ve kısa süreli olması veya hatırlayamamaları ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda yüksek düzey pozitifliğin kronik öksürük yakınması nedeniyle makrolid grubu antibiyotik kullanımı öyküsü olanlarda, olmayanlardan istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür.(p:0.002) Makrolid grubu antibiyotik kullanımı olan sağlık çalışanlarının %63,6'sının antikor titresinin yüksek düzey pozitif olduğu görülmüştür. Antibiyotik kullanımının bu sağlık çalışanlarında, klinik bulguları maskeleyerek ve tanı metodlarının duyarlılığını düşürerek boğmaca tanısı konulamamasına sebep olduğu düşünülmüştür. Bu bulgu, toplumdaki hastalık yükünü belirlemek ve hastalığın bulaşını önlemek adına erişkin yaş grubunda kronik öksürük yakınması ile gelen olgularda boğmaca tanısının akla getirilmesinin ve tanıda serolojik yöntemlere başvurulmasının önemine dikkat çekmektedir[62]. Ayrıca makrolid grubu antibiyotik kullanımı ile bu sağlık çalışanlarının bulaştırıcılığının azaldığı ve

hastanemizde olası bir nozokomiyal boğmaca salgınının önüne geçmiş olabileceği düşünülmüştür.

5.6. Antikor titresi 100 IU/ml'nin üzerinde olan sağlık çalışanlarının tartışılması

Son bir yıl içerisinde boğmaca aşısı yaptıрма öyküsü olmayan üç (%2,4) sağlık çalışanının Anti-PT IgG titrelerinin 100 IU/ml'nin üzerinde olduğu görülmüş ve akut enfeksiyon olarak kabul edilmiştir. Sağlık çalışanlarında yapılan diğer çalışmalarda akut enfeksiyon ile ilişkilendirilenlerin antikor titreleri ve oranları Tablo-17'de sunuldu.

Tablo-17: Sağlık çalışanlarında yapılan diğer çalışmalarda akut enfeksiyon ile ilişkilendirilenlerin antikor titreleri ve oranları*

Yazar, yıl, çalışma merkezi, kaynak	İlişkilendirilen Anti-PT IgG düzeyleri	Akut enfeksiyon düşünülen %, (n)
Higa ve ark., 2008, Japonya, [89]	>94 IU/ml	%2 (n:1)
Urbiztondo ve ark., 2008-2010, İspanya, [58]	≥100 IU/ml	% 4,5 (n:10)
Koivisto ve ark., 2015, Finlandiya, [60]	>100 IU/ml	%1,3 (n:2)
Fraj ve ark., 2017-2018, Tunus, [92]	>100 IU/ml	%2,5 (n:6)

* Tablodaki çalışmaların ayrıntıları sayfa-79, Tablo-14'te sunuldu.

Çalışmamızda, antikor titreleri akut enfeksiyon ile uyumlu olan sağlık çalışanlarının oranının diğer çalışmalardan daha düşük olduğu görülmüştür. Bu durum, yüksek düzey pozitiflikte olduğu gibi çalışmaların yapıldığı toplumlardaki boğmaca yükü ve aşı stratejilerinin değişken olması ile ilişkilendirilmiştir.

Antikor titreleri akut enfeksiyon ile uyumlu olan üç sağlık çalışanı da boğmaca tanısı veya şüphesi ile takip edilmediklerini belirtirken, ikisi son bir yıl içerisinde kronik öksürük yakınması olduğunu belirtmiştir. Benzer şekilde, Lee ve ark. da 936 erişkin

konfirme boğmaca olgusunun tamamında uzamış öksürük görüldüğünü belirtmişlerdir[105].

Antikor titreleri akut enfeksiyon ile uyumlu olan üç sağlık çalışanının da doğurganlık çağında kadın olduğu ve ikisi hemşire iken birinin uzman doktor olduğu görülmüştür. Hastaları ve aile bireyleri için rezervuar rolü oynayan bu sağlık çalışanlarının doğurganlık çağında kadın olmaları, sağlık çalışanlarının bağışıklanmasının halk sağlığı açısından önemini vurgulamaktadır. Baugh ve ark. nozokomiyal bir boğmaca salgınından etkilenen bir hemşirenin primer bağışıklanması tamamlanmış, adölesan çağıdaki çocuğunun da salgından etkilendiğini serolojik yöntemlerle göstermişler ve bu gurubun önemine dikkat çekmişlerdir[62].

Boğmaca olgularında tedavinin beşinci günü tamamlanana kadar solunum yolu izolasyonu önerilmektedir[53]. Son yıllarda görülen nozokomiyal boğmaca salgınlarında da, salgının kontrolünde boğmaca enfeksiyonu geçirmekte olan sağlık çalışanlarının izolasyonunun önemine dikkat çekildiği görülmüştür[59]. İzolasyonu gereken bu üç sağlık çalışanı bulaştırmacı oldukları dönemde boğmaca enfeksiyonu düşünülmemesi nedeniyle izole edilememiştir. Boğmacanın asemptomatik ve nonspesifik klinik bulgular ile seyrettiği bu üç sağlık çalışanının hastanemizde rezervuar rolü oynayabileceği düşünülmüştür. Koivisto ve ark. ile Higa ve ark. da benzer şekilde çalışmalarında Anti-PT IgG titresi 100 IU/ml'nin üzerinde olan sağlık çalışanlarının asemptomatik olması nedeniyle boğmaca düşünülmediğini ve bu sağlık çalışanlarının rezervuar rolü oynadıklarını vurgulamışlardır[60, 89]. Ayrıca bu sağlık çalışanlarından birinin yenidoğan yoğun bakımda çalışıyor olması da oldukça endişe vericidir. Bu bulgular, asemptomatik erişkin bireylerin hastalığın yayılmasındaki rolünü ve uygun aşı stratejileri geliştirilmedikçe nozokomiyal salgınların kaçınılmaz olduğunu göstermektedir[106].

5.7. Erişkin dönem boğmaca aşısı pekiştirme dozunu yaptıran sağlık çalışanlarının tartışılması

Çalışma grubunun %74,0'nün boğmaca aşısı pekiştirme dozunun gerekli ve güvenilir bulduklarını belirtmesine rağmen sadece %1,8'inin boğmaca aşısı pekiştirme dozu yaptırdığı görülmüştür. Benzer şekilde, Top ve ark. Kanada'da yaptıkları çalışmada çocuk hastanesinde çalışan 529 sağlık çalışanından %76'sı boğmaca aşısı

pekiştirme dozunu yaptıracaklarını belirtmiş, fakat pekiştirme dozunun ücretsiz olarak yapıldığı kliniğe sadece %15'i başvurmuştur[77]. Urbiztondo ve ark. çalışmalarında sağlık çalışanlarının hiçbirinin çocukluk çağından sonra boğmaca aşısı yaptırmadıklarını belirtirken[58]; Faruque ve ark. ise 22 (%23) sağlık çalışanının boğmaca aşısı pekiştirme dozunu yaptırmış olduğunu belirtmiştir[76]. Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise, 19-64 yaş arası erişkinlerin sadece %8,2'sinin erişkin dönemde boğmaca aşısı yaptırdığı belirtilmiştir[71].

Erişkin dönemde boğmaca aşısı pekiştirme dozu yaptırma oranlarının değişken olması, ülkelerdeki aşı stratejilerinden ve farkındalık düzeyinden etkilenmektedir. ABD, Kanada, Almanya, İngiltere, Hollanda ve Avusturalya gibi ülkelerde sağlık çalışanlarının bağışıklanmasının zorunlu ve ücretsiz olmasına rağmen boğmaca aşısı yaptıran sağlık çalışanlarının oranının oldukça az olduğu bilinmektedir[107]. Aşı yaptıranların üçünün uzman doktor olması boğmaca hakkında bu grubun daha bilinçli olduğunu düşündürse de; çalışmamızda ayrıca iki uzman doktor da erişkin dönemde boğmaca aşısı pekiştirme dozunun gereksiz olduğunu düşündüğünü belirtmiştir. Aşı yaptıran sağlık çalışanlarına aşı yaptırma nedeni sorulduğunda ikisinin gebeliğinde ve birinin de eşinin gebeliğinde yaptırdığı öğrenilmiştir. Çalışma grubumuzun % 80,4'ünün doğurganlık çağında kadın sağlık çalışanlarından oluştuğu göz önüne alındığında oldukça düşük olan aşılanma oranları göze çarpmaktadır. Çalışmamızda pek çok ülkede maternal aşılama programları mevcut iken ülkemizde sağlık çalışanı olanlarda bile etkin bir maternal bağışıklamanın olmadığı görülmüştür.

Aşı yaptıranların aşı yaptırma zamanları ve antikor titreleri değerlendirildiğinde, aşı yaptırdıktan sonra geçen sürenin üç yıl ve daha fazla olmasına rağmen üçünün de antikor titrelerinin koruyucu kabul edilen 10 IU/ml nin üzerinde olduğu görülmüştür. Benzer şekilde, Littmann ve ark. da sağlık çalışanlarında yaptıkları aşı çalışmasında sağlık çalışanlarının %97,1'inde Anti-PT IgG yanıtı oluştuğunu ve dördüncü yılın sonunda ortalama antikor titrelerinin 63 IU/ml olduğunu belirtmişlerdir[25]. Çalışmamızda ise aşı yaptıran sağlık çalışanlarının antikor titrelerinin 55,5 IU/ml, 41,9 IU/ml ve 10,8 IU/ml olduğu, sağlık çalışanlarından en düşük antikor titresine sahip olan sağlık çalışanının kardiyak hastalığı olduğu görülmüştür. Kronik hastalık sahibi olma ile antikor titresinde hızlı azalma daha önce başka çalışmalarda da belirtilmiş olup,

çalışmamızdaki antikor titrelerindeki farklılığın da bununla ilişkili olabileceği düşünülmüştür[71].

5.8. Kronik öksürük yakınması olan tüm sağlık çalışanlarının tartışılması

Çalışma grubunun %36'sı son bir yıl içerisinde kronik öksürük yakınması olduğunu belirtmiştir. Yıldırım ve ark. iki haftadan uzun öksürük şikayeti olan, 0-16 yaş aralığındaki hastalarda yapılan bir çalışmada, hastaların 12'sinde PCR ile, 9'unda serolojik yöntemlerle boğmaca tanısı konulduğu ve toplamda %16,9'unda *B.pertussis* enfeksiyonu saptandığı belirtilmiştir[108]. Aksakal ve ark. ise iki haftadan uzun süredir öksürük yakınması olan 6-14 yaş grubunda 307 çocuğun seroloji sonuçlarını değerlendirmişler ve %16,6'sında Anti-PT IgG düzeyinin akut enfeksiyon ile uyumlu (>100IU/ml) olduğunu belirtmişlerdir[83]. Çalışmamızda da benzer şekilde kronik öksürük yakınması olanların %25,8'inin antikor titresinin yüksek düzey pozitif olduğu görülmüştür. Boğmacanın kadınlarda erkeklerden daha sık bildirildiği bilinmekte olup çalışmamızda da sağlık çalışanları cinsiyet dağılımları açısından karşılaştırıldığında, kadınlarda erkeklere göre uzun süren öksürük yakınmasının daha yüksek oranda olduğu (p:0,01) görülmüştür[28].

Ayrıca son bir yılda üç haftadan uzun süren öksürük yakınması olan hasta ile karşılaşan sağlık çalışanlarında bu hasta grubu ile karşılaşmadığını belirtenlere göre daha yüksek oranda kronik öksürük yakınması olduğu (p:0,03) tespit edilmiştir. Boğmacanın yüksek düzey bulaştırıcılığı göz önünde bulundurulduğunda bu bulgu şaşırtıcı değildir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuç

1- Boğmacada, erişkinler infantlar için rezervuar rolü oynamaktadır. Çalışmamızda, DEUTF Çocuk Hastalıkları Hastanesinde çalışan sağlık çalışanlarının %39,6'sının seronegatif ve boğmaca duyarlı olduğu görülmüştür. Ayrıca doğurganlık çağındaki kadın sağlık çalışanlarının da %76,4'ünün antikor titresinin koruyucu kabul edilen maternal antikor düzeyinin altında olduğu görülmüştür. Bu bulgu, sağlık çalışanlarında boğmaca aşısı pekiştirme dozunun gerekliliğini vurgulamaktadır.

2- Haftanın ortalama %25-50'sini hastanede çalışarak geçiren sağlık çalışanlarında seropozitiflik, diğer sağlık çalışanlarından istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.(p:0.03)

3- Serolojik metodlar erişkin yaş grubunda tanıda ve surveyansta kullanılacak en uygun metoddur. Çalışmamızda seropozitif sağlık çalışanlarının % 35,2'sinin antikor titrelerinin yüksek düzey pozitif olduğu ve son bir yıl içerisinde boğmaca suşlarına maruz kaldığı görülmüştür. Bu bulgu ülkemizde dolaşan *B.pertussis* suşlarının yoğunluğuna dikkat çekmektedir. *B.pertussis* suşları ile yakın zamanlı maruziyeti olan sağlık çalışanlarının neredeyse tamamının infant ve immunsuprese hastalarla sıklıkla karşılaştığı da göz önünde bulundurulduğunda; bu bulgu sağlık çalışanlarında boğmaca aşısı pekiştirme dozunun gerekliliğini vurgulamaktadır.

4- Çalışmamızda tüm birimler içerisinde, istatistiksel anlamlı olmasa da acil servis çalışanlarında yüksek düzey pozitifliğin en yüksek oranda olduğu görülmüştür. Boğmacanın kataral döneminde olan veya solunum sıkıntısı ile başvuran henüz boğmaca tanısı almamış hastalarla sıklıkla izolasyon önlemleri olmaksızın karşılaşılan bu grup, ayrıca dikkate değerdir ve boğmaca aşısı pekiştirme dozu yapılırken öncelik verilmelidir.

5- Kronik öksürük yakınması nedeniyle makrolid grubu antibiyotik kullananlarda yüksek düzey pozitifliğin istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür . (p:0.002) Bu bulgu boğmacanın, kronik öksürük yakınması olan erişkin hastalarda da ayırıcı tanıda akılda tutulması ve uygun laboratuvar metodlarıyla tanıya gidilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

6- Çalışmamızda üç sağlık çalışanının Anti-PT IgG düzeyinin akut enfeksiyon ile uyumlu olduğu görülmüştür. Bu sağlık çalışanları boğmaca şüphesiyle takip edilmediklerini, antibiyotik tedavisi almadıklarını ve izole edilmediklerini belirtmişlerdir. Bu bulgu sağlık çalışanlarının rezervuar olabileceğini vurgulamaktadır.

7- Çalışma grubunun %74'ünün boğmaca aşısı pekiştirme dozunu gerekli ve güvenilir bulduğunu belirtmesine rağmen; sadece üç sağlık çalışanının boğmaca aşısı pekiştirme dozu yaptırdığı görülmüştür. Çalışma grubunun %80,4'ünün doğurganlık çağındaki sağlık çalışanlarından oluştuğu da göz önünde bulundurulduğunda; ülkemizde sağlık çalışanı olanlarda bile etkin bir maternal bağışıklamanın olmadığı görülmüştür.

8- Çalışmamızda sağlık çalışanlarının %36'sı son bir yıl içerisinde kronik öksürük yakınması olduğunu belirtmiştir. Ayrıca, kronik öksürük yakınması olan hasta ile karşılaşan sağlık çalışanlarında uzun süren öksürük yakınması, bu hasta grubu ile karşılaşmadığını belirtenlere göre daha yüksek oranda olduğu görülmüştür. Çalışma grubunda sadece bir sağlık çalışanının boğmaca şüphesiyle takip edildiğini belirtmesi erişkin yaş grubunda boğmacanın klinisyenler tarafından akla getirilmediğini göstermektedir.

6.2. Öneriler

- 1-** Özellikle infantlarla teması olan sağlık çalışanlarına boğmaca aşısı pekiştirme dozu uygulanmalıdır.
- 2-** Toplumdaki boğmaca yükünün tespiti ve kullanılmakta olan bağışıklama programlarının etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla etkin boğmaca surveyansı yapılmalıdır.
- 3-** Boğmacanın yüksek düzey bulaştırıcılığı nedeniyle solunum sistemi enfeksiyonu bulguları ile başvuran her olguda temas izolasyon önlemlerine uyulmalıdır.
- 4-** Uzun süreli öksürük yakınması ile gelen sağlık çalışanlarında, boğmaca ayırıcı tanıda mutlaka yer almalı ve uygun laboratuvar metodlarıyla tanıya gidilmelidir.
- 5-** Sadece kliniğe dayalı tanı konulamaması nedeniyle klinisyenlerin uygun laboratuvar metodlarına erişimi sağlanmalıdır.
- 6-** Sağlık çalışanlarının boğmaca aşısı pekiştirme dozu ile ilgili bilgi düzeyleri ve farkındalıkları artırılmalıdır.

7. EKLER

EK-1: DEÜ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BOF)

Boğmaca hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmamızın ismi 'Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Çocuk Hastalıkları Hastanesi Sağlık Çalışanlarında Boğmaca Seroprevalansı'dır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, sağlık çalışanlarında boğmaca hastalığı bağışıklık durumunun belirlenmesidir. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir. Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr.Selcen Bilgin veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından demografik verileriniz ve boğmaca bağışıklığı ile ilgili sorulardan oluşan anket formu doldurulacaktır. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 ml (1-2 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kan örneğinde anti Bordetella Pertussis IgG düzeyi ölçülecektir.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Selcen Bilgin tarafından Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimalla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Selcen Bilgin'i 02324124329 (iş) veya 05063523407 (cep) no'lu telefonlardan ve DEÜTF Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel. / İmza

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

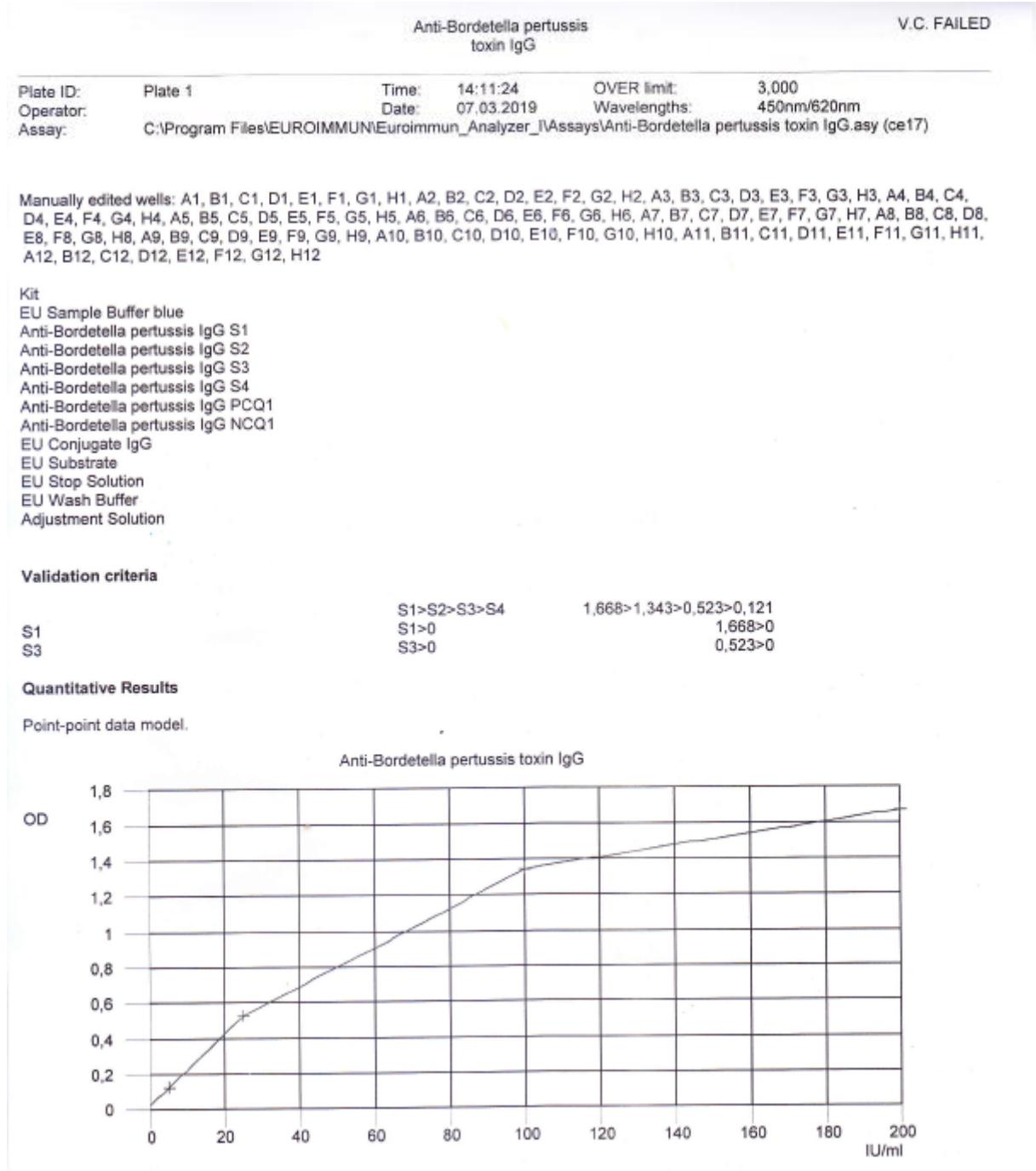
Adres:

Tel./ İmza

EK-2: Veri Kayıt Formu

Form no / tarih			
Adı-soyadı			
Yaşı, cinsiyet			
Komorbid hastalıklar	DM HT- KAH KBY KOA Malignite Kortikosteroid kullanımı Diğer immunsupresyon Diğer komorbid:		
Gebelik	Var	Yok	
Çocuk sahibi olma	Var	Yok	Var ise, sayısı ve yaşları
İmmunsuprese birey ile ev içi temas	Var	Yok	
Çalışmakta olduğu birim ve görevi			
Mevcut görevinde çalışma yılı			
1 haftada hastanede geçirdiği süre			
1 yaş altı infant hasta ile karşılaşma	Var	Yok	
İmmunsuprese hasta ile karşılaşma	Var	Yok	
Çocukluk çağı boğmaca aşısı	Tam olduğunu belirtiyor, fakat aşı kartı yok	Tam olduğunu belirtiyor, aşı kartı var	Bilmiyor/ Yok
Erişkin döneminde kamçılayıcı boğmaca aşısı yaptırma	Var	Yok	Var ise, zamanı
Erişkin döneminde kamçılayıcı boğmaca aşısı yaptırma ile ilgili görüş ve nedeni	Yaptırırım	Gereksiz bulduğum için yaptırmam/ Yan etkileri nedeniyle yaptırmam	Gereksiz bulduğum için kararsızım/ Yan etkileri nedeniyle kararsızım
SON 1 YILDA			
3 haftadan uzun süren öksürüğü olan hasta ile karşılaşma	Var	Yok	
Boğmaca tanıılı/ şüpheli hasta ile karşılaşma	Var	Yok	
Boğmaca hastalığı geçirme öyküsü	Var	Yok	Var ise zamanı
Kendisinde 3 haftadan uzun süren öksürük yakınması	Var	Yok	
Öksürük nedeniyle makrolid grubu antibiyotik kullanımı	Var	Yok	

EK-3: Elde edilen standart bilgisayar eğrileri ve serum örneklerinin optik dansitlerine karşılık gelen IU/ml değerleri



Anti-Bordetella pertussis
toxin IgG

V.C. FAILED

Plate ID: Plate 1 Time: 14:11:24 OVER limit: 3,000
Operator: Date: 07.03.2019 Wavelengths: 450nm/620nm
Assay: C:\Program Files\EUROIMMUN\Euroimmun_Analyzer_I\Assays\Anti-Bordetella pertussis toxin IgG.asy (ce17)

Manually edited wells: A1, B1, C1, D1, E1, F1, G1, H1, A2, B2, C2, D2, E2, F2, G2, H2, A3, B3, C3, D3, E3, F3, G3, H3, A4, B4, C4, D4, E4, F4, G4, H4, A5, B5, C5, D5, E5, F5, G5, H5, A6, B6, C6, D6, E6, F6, G6, H6, A7, B7, C7, D7, E7, F7, G7, H7, A8, B8, C8, D8, E8, F8, G8, H8, A9, B9, C9, D9, E9, F9, G9, H9, A10, B10, C10, D10, E10, F10, G10, H10, A11, B11, C11, D11, E11, F11, G11, H11, A12, B12, C12, D12, E12, F12, G12, H12

Validation criteria

PCQ1 0<PCQ1<0 0<47,8659<0 FAILED
NCQ1 0<NCQ1<0 0<2,9602<0 FAILED

Qualitative Results

If 'Sample>0' Then Result:=""
Default result := *

+ Indicates a positive result
? Indicates an equivocal result
- Indicates a negative result
* No evaluation possible
***** No calculation possible
MP Manual pipetting
9,999 OD>3,500
OD<0,000 PLATE VERIFICATION RECOMMENDED!
Results are age dependent. Please refer to test instruction for more information!

Combined Report

Anti-Bordetella pertussis toxin IgG

Patient ID	O.D. Reader value	Quant. 1 value	IU/ml	Well Location	Flag
S1	1,668	200,00		A1	
S2	1,343	100,00		B1	
S3	0,523	25,00		C1	
S4	0,121	5,00		D1	

Patient ID	O.D. Reader value	Quant. 1 value	IU/ml	Well Location	Flag
PCQ1	0,773	47,87		E1	

Patient ID	O.D. Reader value	Quant. 1 value	IU/ml	Well Location	Flag
NCQ1	0,080	<5		F1	

Patient ID	O.D. Reader value	Quant. 1 value	IU/ml	Well Location	Flag
1	0,188	8,33		G1	
2	0,080	<5		H1	
3	0,211	9,48		A2	
4	0,179	7,89		B2	
5	0,340	15,90		C2	
6	0,064	<5		D2	
7	0,135	5,70		E2	
8	0,114	<5		F2	
9	0,074	<5		G2	
10	0,229	10,37		H2	
11	0,234	10,62		A3	
12	0,091	<5		B3	
13	0,261	11,97		C3	
14	0,393	18,53		D3	
15	0,224	10,12		E3	
16	0,092	<5		F3	
17	0,120	<5		G3	
18	0,204	9,13		H3	
19	0,122	5,05		A4	

EUROIMMUN Analyzer I Version 1.95.3
Plate 1.res

V160415

Analyzer I:
Page 2 of 4

Anti-Bordetella pertussis toxin IgG				V.C. FAILED
20	0,272	12,51	B4	
21	1,225	89,21	C4	
22	1,127	80,24	D4	
23	0,221	9,98	E4	
24	0,409	19,33	F4	
25	0,087	<5	G4	
26	0,115	<5	H4	
27	0,200	8,93	A5	
28	0,186	8,23	B5	
29	0,526	25,27	C5	
30	0,317	14,75	D5	
31	0,117	<5	E5	
32	0,203	9,08	F5	
33	0,385	18,13	G5	
34	0,176	7,74	H5	
35	0,473	22,51	A6	
36	0,072	<5	B6	
37	0,254	11,62	C6	
38	0,055	<5	D6	
39	0,149	6,39	E6	
40	0,181	7,99	F6	
41	0,239	10,87	G6	
42	0,154	6,64	H6	
43	0,092	<5	A7	
44	0,133	5,60	B7	
45	0,137	5,80	C7	
46	0,159	6,89	D7	
47	0,938	62,96	E7	
48	0,485	23,11	F7	
49	0,194	8,63	G7	
50	0,966	65,52	H7	
51	0,188	8,33	A8	
52	0,301	13,96	B8	
53	0,185	8,18	C8	
54	0,306	14,20	D8	
55	0,195	8,68	E8	
56	0,169	7,39	F8	
57	0,153	6,59	G8	
58	0,313	14,55	H8	
59	0,363	17,04	A9	
60	0,118	<5	B9	
61	0,313	14,55	C9	
62	0,305	14,15	D9	
63	1,118	79,42	E9	
64	0,311	14,45	F9	
65	1,085	76,40	G9	
66	0,246	11,22	H9	
67	0,399	18,83	A10	
68	0,190	8,43	B10	
69	0,277	12,76	C10	
70	0,101	<5	D10	
71	0,110	<5	E10	
72	0,380	17,89	F10	
73	0,839	53,90	G10	
74	0,654	36,98	H10	
75	1,020	70,46	A11	
76	0,076	<5	B11	
77	0,287	13,26	C11	
78	1,085	76,40	D11	
79	0,320	14,90	E11	
80	0,268	12,31	F11	
81	0,166	7,24	G11	
82	0,219	9,88	H11	
83	0,430	20,37	A12	
84	0,478	22,76	B12	
85	0,159	6,89	C12	
86	0,190	8,43	D12	
87	0,509	24,30	E12	
88	0,048	<5	F12	

Anti-Bordetella pertussis toxin IgG				V.C. FAILED
89	0,257	11,77	G12	
90	0,918	61,13	H12	



Anti-Bordetella pertussis
toxin IgG

V.C. FAILED

Plate ID: bordetella 190306 Time: 15:25:51 OVER limit: 3,000
Operator: Date: 07.03.2019 Wavelengths: 450nm/620nm
Assay: C:\Program Files\EUROIMMUN\Euroimmun_Analyzer_J\Assays\Anti-Bordetella pertussis toxin IgG.asy (6715)

Manually edited wells: A1, B1, C1, D1, E1, F1, G1, H1, A2, B2, C2, D2, E2, F2, G2, H2, A3, B3, C3, D3, E3, F3, G3, H3, A4, B4, C4, D4, E4, F4, G4, H4, A5, B5, C5, D5, E5, F5, G5, H5, A6, B6, C6, D6, E6, F6, G6, H6, A7, B7, C7, D7, E7, F7, G7, H7, A8, B8, C8, D8, E8, F8, G8, H8, A9, B9, C9, D9, E9, F9, G9, H9, A10, B10, C10, D10, E10, F10, G10, H10, A11, B11, C11, D11, E11, F11

Kit

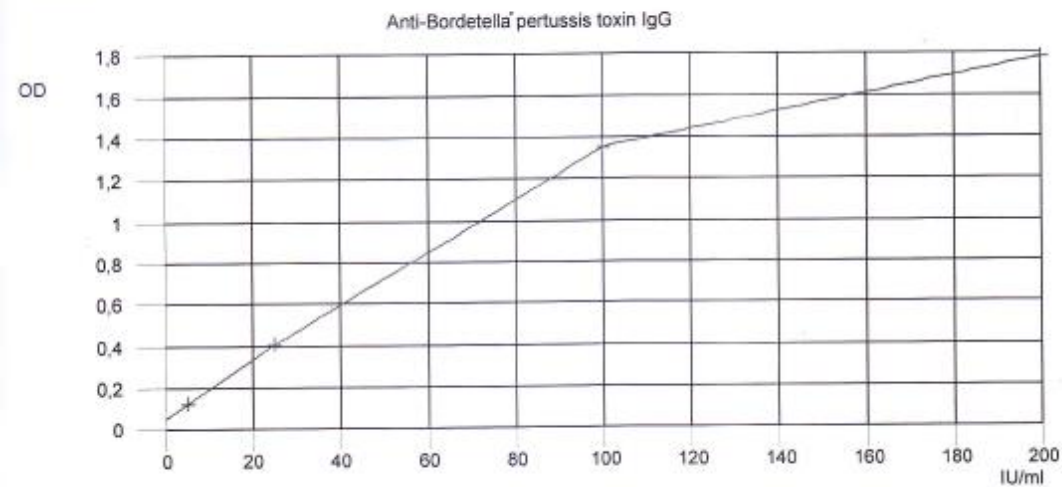
EU Sample Buffer blue
Anti-Bordetella pertussis IgG S1
Anti-Bordetella pertussis IgG S2
Anti-Bordetella pertussis IgG S3
Anti-Bordetella pertussis IgG S4
Anti-Bordetella pertussis IgG PCQ1
Anti-Bordetella pertussis IgG NCQ1
EU Conjugate IgG
EU Substrate
EU Stop Solution
EU Wash Buffer
Adjustment Solution

Validation criteria

	S1>S2>S3>S4	1,782>1,351>0,402>0,12
S1	S1>0	1,782>0
S3	S3>0	0,402>0

Quantitative Results

Point-point data model.



Anti-Bordetella pertussis
toxin IgG

V.C. FAILED

Plate ID: bordetella 190306 Time: 15:25:51 OVER limit: 3,000
Operator: Date: 07.03.2019 Wavelengths: 450nm/620nm
Assay: C:\Program Files\EUROIMMUN\Euroimmun_Analyzer_I\Assays\Anti-Bordetella pertussis toxin IgG.asy (6715)

Manually edited wells: A1, B1, C1, D1, E1, F1, G1, H1, A2, B2, C2, D2, E2, F2, G2, H2, A3, B3, C3, D3, E3, F3, G3, H3, A4, B4, C4, D4, E4, F4, G4, H4, A5, B5, C5, D5, E5, F5, G5, H5, A6, B6, C6, D6, E6, F6, G6, H6, A7, B7, C7, D7, E7, F7, G7, H7, A8, B8, C8, D8, E8, F8, G8, H8, A9, B9, C9, D9, E9, F9, G9, H9, A10, B10, C10, D10, E10, F10, G10, H10, A11, B11, C11, D11, E11, F11

Validation criteria

PCQ1 0<PCQ1<0 0<70,9168<0 FAILED
NCQ1 0<NCQ1<0 0<2,0922<0 FAILED

Qualitative Results

If 'Sample>0' Then Result:=""
Default result := *

+ Indicates a positive result
? Indicates an equivocal result
- Indicates a negative result
* No evaluation possible
***** No calculation possible

MP Manual pipetting
9,999 OD>3,500

OD<0,000 PLATE VERIFICATION RECOMMENDED!

Results are age dependent. Please refer to test instruction for more information!

Combined Report

Anti-Bordetella pertussis toxin IgG

Patient ID	O.D. Reader value	IU/ml Quant. 1 value	Well Location	Flag
S1	1,782	200,00	A1	
S2	1,351	100,00	B1	
S3	0,402	25,00	C1	
S4	0,120	5,00	D1	

Patient ID	O.D. Reader value	IU/ml Quant. 1 value	Well Location	Flag
PCQ1	0,983	70,92	E1	

Patient ID	O.D. Reader value	IU/ml Quant. 1 value	Well Location	Flag
NCQ1	0,079	<5	F1	

Patient ID	O.D. Reader value	IU/ml Quant. 1 value	Well Location	Flag
1	0,345	20,96	G1	
2	0,692	47,92	H1	
3	0,144	6,70	A2	
4	0,467	30,14	B2	
5	1,861	>200	C2	
6	0,849	60,33	D2	
7	0,313	18,69	E2	
8	0,922	66,10	F2	
9	0,343	20,82	G2	
10	0,755	52,90	H2	
11	0,171	8,62	A3	
12	0,607	41,20	B3	
13	0,082	<5	C3	
14	0,184	9,54	D3	
15	0,219	12,02	E3	
16	0,395	24,50	F3	
17	0,146	6,84	G3	
18	0,861	61,28	H3	
19	0,926	66,41	A4	
20	0,513	33,77	B4	

EUROIMMUN Analyzer I Version 1.95.3
bordetella 190306.res

V160415

Analyzer I:
Page 2 of 3

Anti-Bordetella pertussis toxin IgG				V.C. FAILED
21	0,825	58,43	C4	
22	0,143	6,63	D4	
23	0,325	19,54	E4	
24	0,896	64,04	F4	
25	0,095	<5	G4	
26	1,237	90,99	H4	
27	0,120	5,00	A5	
28	1,419	115,78	B5	
29	0,713	49,58	C5	
30	1,037	75,18	D5	
31	0,137	6,21	E5	
32	0,212	11,52	F5	
33	0,057	<5	G5	
34	0,621	42,31	H5	
35	0,107	<5	A6	
36	0,263	15,14	B6	
37	0,435	27,61	C6	
38	0,789	55,58	D6	
39	0,532	35,27	E6	
40	0,330	19,89	F6	
41	0,192	10,11	G6	
42	0,617	41,99	H6	
43	0,308	18,33	A7	
44	0,119	<5	B7	
45	0,735	51,32	C7	
46	0,161	7,91	D7	
47	0,416	26,11	E7	
48	1,344	99,45	F7	
49	0,489	31,88	G7	
50	0,901	64,44	H7	
51	0,097	<5	A8	
52	0,997	72,02	B8	
53	0,441	28,08	C8	
54	0,224	12,38	D8	
55	0,209	11,31	E8	
56	0,316	18,90	F8	
57	1,037	75,18	G8	
58	0,202	10,82	H8	
59	0,241	13,58	A9	
60	0,345	20,96	B9	
61	0,731	51,00	C9	
62	0,622	42,39	D9	
63	0,333	20,11	E9	
64	0,093	<5	F9	
65	0,211	11,45	G9	
66	2,255	>200	H9	
67	0,159	7,77	A10	
68	0,347	21,10	B10	
69	0,267	15,43	C10	
70	0,670	46,18	D10	
71	0,140	6,42	E10	
72	0,085	<5	F10	
73	0,157	7,62	G10	
74	0,160	7,84	H10	
75	0,173	8,76	A11	
76	0,394	24,43	B11	
77	0,368	22,59	C11	
78	0,253	14,43	D11	
79	0,124	5,28	E11	
80	0,263	15,14	F11	

7. KAYNAKLAR

1. ECDC. *Expert consultation on pertussis*. 2012, November 20 19.09.2019]; Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/pertussis-meeting-2012.pdf>.
2. WHO. *Immunological Basis for Immunization Series Module 4: Pertussis*. 2017 [cited 21.08.2019; Available from: <https://apps.who.int/iris/>.
3. WHO. *European Health Information Gateway*. 19.09.2019]; Available from: https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa_325-2071-number-of-new-pertussis-cases/visualizations/#id=19256&tab=table.
4. CDC. *About Pertussis Outbreaks*. 19.09.2019]; Available from: <https://www.cdc.gov/pertussis/outbreaks/about.html>.
5. WHO, *Pertussis vaccines: WHO position paper, August 2015--Recommendations*. Vaccine, 2016. **34**(12): p. 1423-5.
6. *European Centre for Disease Prevention and Control, Pertussis - Annual Epidemiological Report*. 2015 19.09.2019]; Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/pertussis-annual-epidemiological-report-2015>.
7. WHO. *SAGE pertussis working group Background paper SAGE*. April 2014 20.08.2019]; Available from: https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_Pertussis_background_FIN_AL4_web.pdf.
8. WHO. *Monitoring and surveillance*. 19.09.2019]; Available from: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/pertussis/en/.
9. Sealey, K.L., T. Belcher, and A. Preston, *Bordetella pertussis epidemiology and evolution in the light of pertussis resurgence*. Infect Genet Evol, 2016. **40**: p. 136-143.
10. Dilli, D., et al., *Recent findings on pertussis epidemiology in Turkey*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008. **27**(5): p. 335-41.
11. Sandora, T.J., C.A. Gidengil, and G.M. Lee, *Pertussis vaccination for health care workers*. Clin Microbiol Rev, 2008. **21**(3): p. 426-34.
12. T.C. Sağlık Bakanlığı Çocukluk Dönemi Aşı Takvimi. 19.09.2019]; Available from: <https://asi.saglik.gov.tr/asi-takvimi/>.
13. (MMWR-CDC), M.a.M.W.R. *Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria Among Pregnant and Postpartum Women and Their Infants, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. 2008, May 30; Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5704a1.htm>.
14. Christie, C., et al., *Containment of pertussis in the regional pediatric hospital during the Greater Cincinnati epidemic of 1993*. Infect Control Hosp Epidemiol., 1995 Oct. **16**(10): p. 556-63.
15. CDC. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), Immunization of Health-Care Personnel: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. November 25, 2011 21.08.2019]; Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6007a1.htm>.
16. Kurugol, Z., *Türkiye’de Boğmaca Epidemiyolojisi: Pekiştirme Aşı Dozları Gerekli mi?* Çocuk Enf Derg 2009, 2009, february 16. **3**.

17. Mattoo, S. and J. Cherry, *Molecular Pathogenesis, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Respiratory Infections Due to Bordetella pertussis and Other Bordetella Subspecies*. Clin Microbiol Rev., 2005 Apr. **18**(2): p. 326-82.
18. Wood, N. and P. McIntyre, *Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention*. Paediatr Respir Rev, 2008 Sep. **9**(3): p. 201-11.
19. Huang, D., et al., *Pertussis toxin-induced reversible encephalopathy dependent on monocyte chemoattractant protein-1 overexpression in mice*. J Neurosci, 2002 Dec. **15**(22): p. 10633-42.
20. Higgs, R., et al., *Immunity to the respiratory pathogen Bordetella pertussis*. Mucosal Immunol, 2012 Sep. **5**: p. 485-500.
21. Argondizo-Correia, C., A. Rodrigues, and C. de Brito, *Neonatal Immunity to Bordetella pertussis Infection and Current Prevention Strategies*. J Immunol Res, 2019 Feb.
22. Wirsing von Koenig, C., et al., *Pertussis in adults: frequency of transmission after household contact*. Lancet, 1995. **346**: p. 1326-9.
23. Miller, E. and N. Gay, *Epidemiological determinants of pertussis*. Dev Biol Stand., 1997. **89**: p. 15-23.
24. Versteegh, F., et al., *Laboratory-confirmed reinfection with Bordetella pertussis*. Acta Paediatrica, 2002. **91**(1): p. 95-7.
25. Littmann, M., et al., *Long-term immunogenicity of a single dose of acellular pertussis vaccine in paediatric health-care workers*. Vaccine, 2008 May **26**(19): p. 2344-9.
26. Ward, J., et al., *Bordetella Pertussis infections in vaccinated and unvaccinated adolescents and adults, as assessed in a national prospective randomized Acellular Pertussis Vaccine Trial (APERT)*. Clin Infect Dis, 2006 Jul **15**(43).
27. Elliott, E., et al., *National study of infants hospitalized with pertussis in the acellular era*. Pediatr Infect Dis J, 2004. **23**(246).
28. T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI BOĞMACA HASTALIĞININ KONTROLÜ İÇİN SAHA REHBERİ. 2003.
29. Güriş, D., et al., *Changing epidemiology of pertussis in the United States: increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996*. Clin Infect Dis, 1999 Jun. **28**(6).
30. WHO. Vaccine-preventable diseases: monitoring system, 2009 global summary. 19.09.2019]; Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70149/WHO_IVB_2009_eng.pdf.
31. CDC. Pertussis in Other Countries. 19.09.2019]; Available from: <https://www.cdc.gov/pertussis/countries/index.html>.
32. Winter, K., et al., *California pertussis epidemic, 2010*. J Pediatr, 2012 Dec. **161**(6): p. 1091-6.
33. CDC. Pertussis, Fast Facts. Available from: <https://www.cdc.gov/pertussis/fast-facts.html>.
34. Litt, D., S. Neal, and N. Fry, *Changes in genetic diversity of the Bordetella pertussis population in the United Kingdom between 1920 and 2006 reflect vaccination coverage and emergence of a single dominant clonal type*. J Clin Microbiol., 2009. **47**: p. 680-688.
35. Wright, S., et al., *Pertussis infection in adults with persistent cough*. JAMA, 1995 Apr **273**(13).
36. Cherry, J., et al., *Defining pertussis epidemiology: clinical, microbiologic and serologic perspectives*. Pediatr Infect Dis J., 2005. **24**(5).
37. Bakanlığı, T.S., *Boğmaca Hastalığının Kontrolü İçin Saha Rehberi*. ANKARA: Sağlık Bakanlığı Genelgeleri. 2003.
38. Guiso, N., *How to fight pertussis?* Ther Adv Vaccines, 2013 Jul. **1**(2): p. 59-66.
39. Wiley, K.E., et al., *Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy*. Vaccine, 2013. **31**(4): p. 618-25.
40. Wirsing von Koenig, C., et al., *Pertussis of adults and infants*. Lancet Infect Dis. , 2002. **2**(12).
41. WHO. Vaccine-Preventable Diseases Surveillance Standards. 22.08.2019]; Available from: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_16_Pertussis_R1.pdf?ua=1.

42. CDC. *Pertussis / Whooping Cough (Bordetella pertussis), 2014 Case Definition*. 20.09.2019]; Available from: <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/pertussis/case-definition/2014/>.
43. van der Zee, A., J. Schellekens, and F. Mooi, *Laboratory Diagnosis of Pertussis*. Clin Microbiol Rev, 2015. **28**(4): p. 1005-26.
44. CDC. *Pertussis (Whooping Cough), Diagnosis Confirmation*. 20.09.2019]; Available from: <https://www.cdc.gov/pertussis/clinical/diagnostic-testing/diagnosis-confirmation.html>.
45. E-CDC. *Pertussis - Annual Epidemiological Report for 2016*. 16 Jul 2018 22.08.2019]; Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/pertussis-annual-epidemiological-report-2016-2014-data>.
46. Riffelmann, M., et al., *Nucleic Acid amplification tests for diagnosis of Bordetella infections*. J Clin Microbiol. , 2005 Oct. **43**(10).
47. Guiso, N., et al., *What to do and what not to do in serological diagnosis of pertussis: recommendations from EU reference laboratories*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis., 2011 Ma. **30**(3): p. 307-12.
48. Rodríguez de la Pinta, M., et al., *Seroprevalence of pertussis amongst healthcare professionals in Spain*. Vaccine, 2016 Feb. **34**(8): p. 1109-14.
49. Konda, T., et al., *Distribution of pertussis antibodies among different agegroups in Japan*. Vaccine, 2002 **20**(13-14): p. 1711-1717.
50. JM., B., *Neurological complications of pertussis immunization*. . BMJ, 1958. **2**: p. 24-27.
51. Medicine., I.O., *Adverse Effects of Pertussis and Rubella Vaccines: A Report of the Committee to Review the Adverse Consequences of Pertussis and Rubella Vaccines*. Washington, DC. National Academy Press, 1991.
52. Otari, G., A. Kılıç, and I. Yıldız, *Boğmaca Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi*. Çocuk Dergisi, 2014. **14**(2).
53. EKMUD, *ERİŞKİN BAĞIŞIKLAMA REHBERİ*. 2016.
54. Van Rie, A. and H. Hethcote *Adolescent and adult pertussis vaccination: computer simulations of five new strategies*. Vaccine, 2004. **22**.
55. Edwards, K.M., *Pertussis: an important target for maternal immunization*. Vaccine, 2003. **21**(24): p. 3483-6.
56. Esen, B., et al., *Prevalence of high antibody titers of pertussis in Turkey: reflection of circulating microorganism and a threat to infants*. J Clin Lab Anal, 2007. **21**(3): p. 154-61.
57. Calugar, A., et al., *Nosocomial pertussis: costs of an outbreak and benefits of vaccinating health care workers*. Clin Infect Dis., 2006 Apr. **42**(7).
58. Urbiztondo, L., et al., *Seroprevalence study of B. pertussis infection in health care workers in Catalonia, Spain*. Hum Vaccin Immunother, 2015. **11**(1): p. 293–297.
59. Bonmarin, I., I. Poujol, and D. Levy-Bruhl, *Nosocomial infections and community clusters of pertussis in France, 2000-2005*. Euro Surveill, 2007 Nov. **12**(11): p. 11-2.
60. Koivisto, K., et al., *Immunity against vaccine-preventable diseases in Finnish pediatric healthcare workers in 2015*. Vaccine, 2017. **35**(12): p. 1608-1614.
61. Greer, A. and D. Fisman, *Keeping Vulnerable Children Safe from Pertussis: Preventing Nosocomial Pertussis Transmission in the Neonatal Intensive Care Unit* Infect Control Hosp Epidemiol. , 2009 Nov. **30**(11).
62. Baugh, V. and N. McCarthy, *Outbreak of Bordetella pertussis among oncology nurse specialists*. Occup Med (Lond), 2010 Aug. **60**(5): p. 401-5.
63. Baggett, H., et al., *Two nosocomial pertussis outbreaks and their associated costs - King County, Washington, 2004*. Infect Control Hosp Epidemiol., 2007 May. **28**(5).
64. Daskalaki, I., P. Hennessey, and R. Hubler, *Resource consumption in the infection control management of pertussis exposure among healthcare workers in pediatrics*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2007. **28**.

65. Euroimmun. *Antibodies against Bordetella pertussis*. 24.09.2019]; Available from: https://www.euroimmun.com/documents/Indications/Infections/Bordetella/EI_2050_D_UK_A.pdf.
66. Wendelboe, A.M., et al., *Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination*. *Pediatr Infect Dis J*, 2005. **24**(5 Suppl): p. S58-61.
67. Hoffait, M., et al., *Pertussis knowledge, attitude and practices among European health care professionals in charge of adult vaccination*. *Hum Vaccin*, 2011. **7**(2): p. 197-201.
68. Spearing NM, H.R., McCormack JG, *Pertussis: adults as a source in healthcare settings*. *Med J Aust*, 2002 Nov 18. **Volume177**(Issue10): p. 568-569.
69. Cherry, J., *The epidemiology of pertussis: a comparison of the epidemiology of the disease pertussis with the epidemiology of Bordetella pertussis infection*. *Pediatrics.*, 2005 May. **115**(5).
70. Turkoglu, E., et al., *Pertussis serosurveillance study in Izmir, Turkey*. *J Trop Pediatr*, 2015. **61**(1): p. 32-6.
71. Tanriover, M., et al., *Low seroprevalance of diphtheria, tetanus and pertussis in ambulatory adult patients: the need for lifelong vaccination*. *Eur J Intern Med.* , 2014 Jul. **25**(6): p. 528-32.
72. Ercan, T.E., et al., *Seroprevalance of pertussis antibodies in maternal and cord blood of preterm and term infants*. *Vaccine*, 2013. **31**(38): p. 4172-6.
73. Cevik, M., et al., *Seroprevalence of IgG antibodies against Bordetella pertussis in healthy individuals aged 4-24 years in Turkey*. *Clin Microbiol Infect*, 2008. **14**(4): p. 388-90.
74. Vatansever, U., et al., *Seroprevalance of Bordetella pertussis antibodies among healthy adolescent girls in Edirne*. *SWISS MED WKLY*, 2005. **135**: p. 531-536.
75. TC Sağlık Bakanlığı Faaliyet Raporu. 2018 [cited 21.08.2019; Available from: <https://sgb.saglik.gov.tr/Dkmanlar/TC%20Sa%C4%9Fl%C4%B1k%20Bakanl%C4%B1%C4%9F%C4%B1%20Faaliyet%20Raporu%202018.pdf>.
76. Faruque, M., et al., *Emergency department staff and susceptibility to pertussis: a seroprevalence study*. *Emerg Med Australas*, 2008 Feb. **20**(1): p. 45-50.
77. Top, K.A., et al., *Pertussis immunization in paediatric healthcare workers: knowledge, attitudes, beliefs, and behaviour*. *Vaccine*, 2010. **28**(10): p. 2169-2173.
78. Barkoff, A., K. Gröndahl-Yli-Hannuksela, and Q. He, *Seroprevalence studies of pertussis: what have we learned from different immunized populations*. *Pathog Dis*, 2015 Oct. **73**(7).
79. Mink, C., et al., *A search for Bordetella pertussis infection in university students*. *Clin Infect Dis*, 1992 Feb. **141**(2): p. 464-71.
80. Kuno-Sakai, H., et al., *A simple and sensitive ELISA of antibodies to pertussis antigens*. *Vaccine*, 1992. **10**(5): p. 350-2.
81. Aoyama, T., et al., *Efficacy and immunogenicity of acellular pertussis vaccine by manufacturer and patient age*. *Am J Dis Child*, 1989. **143**: p. 655-9.
82. Kimura, M., H. Kuno-Sakai, and H. Kamiya, *Immunogenicity and reactogenicity of the component acellular pertussis vaccine produced by a combination of column purified pertussis toxin and filamentous haemagglutinin*. *Acta Paediatr Jpn*, 1995. **37**: p. 562-74.
83. Aksakal, F., et al., *High incidence of pertussis among schoolchildren with prolonged cough in Turkey*. *Tohoku J Exp Med*, 2007 Apr. **211**(4): p. 353-8.
84. Coplū, N., et al., *A field survey carried out on the confirmation of a pertussis case in a village of Kirikkale Province, Turkey*. *Mikrobiyol Bul*, 2007 Apr. **41**(2): p. 175-83.
85. Duranoglu, L., et al., *Evaluation of pertussis immunity status in schoolchildren immunized with whole-cell vaccine*. *Epidemiol Infect*, 2010. **138**(2): p. 299-303.
86. Riffelmann, M., et al., *Antibodies to pertussis antigens in pediatric health care workers*. *Pediatr Infect Dis J*, 2002. **21**(5): p. 381-3.
87. Hashemi, S., et al., *Seroprevalence of Immunoglobulin G antibodies against pertussis toxin among asymptomatic medical students in the west of Iran: across sectional study*. *BMC Infect Dis*, 2009 May 9. **9**(58).

88. Kim, S., et al., *Susceptibility and factors of pertussis vaccination adherence in Korean health care workers*. Am J Health Behav, 2010. **34**(1): p. 45-53.
89. Higa, F., et al., *Assessment of serum anti-Bordetella pertussis antibody titers among medical staff members*. Jpn J Infect Dis. , 2008 Sep. **61**(5).
90. Cunegundes, K., et al., *Bordetella pertussis infection in paediatric healthcare workers*. J Hosp Infect, 2015 Jun. **90**(2): p. 163-6.
91. Naeini, A., et al., *Does working in hospital increases seroprevalence and carrier state against Bordetella pertussis?* Adv Biomed Res., 2015 Sep 28. **4**(194).
92. Fraj, B., et al., *Seroprevalence of pertussis among healthcare workers: A cross-sectional study from Tunisia*. Vaccine, 2019 Jan **37**(1): p. 109-112.
93. Choi, W., S. Kim, and D. Park, *Seroprevalence of Pertussis in Healthcare Workers without Adult Pertussis Vaccine Use at a University Hospital in Korea*. J Korean Med Sci., 2018 Nov 19. **33**(50).
94. Baughman, A., et al., *Establishment of diagnostic cutoff points for levels of serum antibodies to pertussis toxin, filamentous hemagglutinin, and fimbriae in adolescents and adults in the United States*. Clin Diagn Lab Immunol., 2004 Nov. **11**(6): p. 1045-53.
95. Vitek, C., et al., *Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States in the 1990s*. . Pediatr Infect Dis J, 2003 Jul. **22**(7): p. 628-34.
96. Nelson, J., *The changing epidemiology of pertussis in young infants. The role of adults as reservoirs of infection*. 1978 Apr. **132**(4).
97. Heininger, U., J. Cherry, and K. Stehr, *Serologic response and antibody-titer decay in adults with pertussis*. Clin Infect Dis, 2004 Feb 15. **38**(4): p. 591-4.
98. Vincent, J., et al., *Prolonged afebrile nonproductive cough illnesses in American soldiers in Korea: a serological search for causation*. Clin Infect Dis, 2000 Mar. **30**(3).
99. Tomoda, T., H. Ogura, and T. Kurashige, *Immune responses to Bordetella pertussis infection and vaccination*. J Infect Dis, 1991. **163**(3): p. 559-63.
100. de Melker, H.E., et al., *Specificity and sensitivity of high levels of immunoglobulin G antibodies against pertussis toxin in a single serum sample for diagnosis of infection with Bordetella pertussis*. J Clin Microbiol, 2000. **38**(2): p. 800-6.
101. Hodder, S.L., et al., *Antibody responses to Bordetella pertussis antigens and clinical correlations in elderly community residents*. Clin Infect Dis, 2000. **31**(1): p. 7-14.
102. Appak, O., et al., *Viral respiratory infections diagnosed by multiplex polymerase chain reaction in pediatric patients*. J Med Virol, 2019. **91**(5): p. 731-737.
103. Acar, A. *Boğmaca*. 2018; Available from: <https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2018/05/Bo%C4%9Fmaca-Ali-Acar.pdf>.
104. Bechini A, T.E., Boccalini S, Levi M, Bonanni P., *Acellular pertussis vaccine use in risk groups (adolescents, pregnant women, newborns and health care workers): A review of evidences and recommendations*. Vaccine, 2012, July 27. **30**(35): p. 5179-5190.
105. Lee, G., et al., *Societal costs and morbidity of pertussis in adolescents and adults*. Clin Infect Dis., 2004 Dec. **39**(11): p. 1572-80.
106. Althouse, B. and S. Scarpino, *Asymptomatic transmission and the resurgence of Bordetella pertussis*. BMC Med, 2015 Jun 24. **13**(146).
107. Maltezou, H.C. and G.A. Poland, *Vaccination policies for healthcare workers in Europe*. Vaccine, 2014. **32**(38): p. 4876-80.
108. Yildirim, I., et al., *Frequency of pertussis in children with prolonged cough*. Scand J Infect Dis, 2008. **40**(4): p. 314-9.