

Uzamış Öksürüğü Olan Erişkinlerde *Bordetella pertussis* Enfeksiyonunun Serolojik Olarak Değerlendirilmesi

Serological Evaluation of *Bordetella pertussis* Infection In Adults With Prolonged Cough

Cemile SÖNMEZ¹, Nilay ÇÖPLÜ², Ayşegül GÖZALAN³, Ülkü YILMAZ⁴, Selen BİLEKLİ⁵, Nilgün Yılmaz DEMİRCİ⁶, Çiğdem BİBER⁴, Yurdanur ERDOĞAN⁴, Berrin ESEN⁷, Lütfi ÇÖPLÜ⁵

¹ Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Ankara.

¹ Public Health Agency of Turkey, Department of Microbiology Reference Laboratories, Ankara, Turkey.

² Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara.

² Diskapi Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Clinical Microbiology Laboratory, Ankara, Turkey.

³ Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara.

³ Ankara Ataturk Training and Research Hospital, Medical Microbiology Laboratory, Ankara, Turkey.

⁴ Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Ankara.

⁴ Ataturk Chest Disease and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Department of Chest Diseases, Ankara, Turkey.

⁵ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

⁵ Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Ankara, Turkey.

⁶ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

⁶ Gazi University Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Ankara, Turkey.

⁷ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara.

⁷ Ankara Training and Research Hospital, Medical Microbiology Laboratory, Ankara, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 21.03.2016 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 19.06.2016

ÖZ

Aşı ile önlenebilen bir hastalık olan boğmaca, enfekte bireylerden duyarlı kişilere solunum yolu ile bulaşmaktadır. *Bordetella pertussis* enfeksiyonuna karşı, aşı veya doğal enfeksiyon sonucu gelişen immün yanıt ömür boyu koruyucu olmadığı için hastalık her yaşta ortaya çıkabilmektedir. Bu çalışmada, enfeksiyonun erişkinlerdeki varlığının serolojik olarak gösterilmesi ve böylece klinisyenler arasında farkındalık yaratılması ve duyarlı yenidoğanları koruyacak stratejilerin geliştirilmesi için veri sağlanması amaçlanmıştır. Çalışmaya, iki haftadan uzun öksürüğü olan 18-87 yaş aralığında toplam 538 hasta (345 kadın, 193 erkek) dahil edilmiştir. Tek serum örneğinden, anti-pertusis toksin (PT) IgG ve anti-filamentöz hemagglütinin (FH) IgG düzeyleri daha önce standardize edilen ve etkin olduğu gösterilen "in house" ELISA yöntemi kullanılarak araştırılmış; anti-PT IgG antikor düzeyinin ≥ 100 EU/ml olması akut/son zamanlarda geçirilmiş *B.pertussis* enfeksiyonu olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, olguların %9.7'sinde

İletişim (Correspondence): Uzm. Dr. Cemile Sönmez, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Sıhhiye 06100, Ankara, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 312 565 5459, **E-posta (E-mail):** cemilesonmez2004@yahoo.com

(52/538) anti-PT IgG düzeyi yüksek (≥ 100 EU/ml) olarak saptanmış ve bu olguların 43'ünde (43/52; %82.7) anti-FHA IgG antikor düzeyleri de yüksek (≥ 100 EU/ml) bulunmuştur. Yüksek düzey antikora sahip olgular ($n= 52$) arasında yaş, cinsiyet, eğitim durumu, DBT (difteri-boğmaca-tetanoz) aşılama öyküsü, sigara içme öyküsü veya ortalama günlük sigara tüketimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$). Semptomlar değerlendirildiğinde, iç çekmeli öksürüğü olanların %24.1'inde anti-PT IgG düzeylerinin yüksek olduğu; bunun dışında yüksek düzey antikora sahip kişilerde diğer boğmaca semptomlarının varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Anti-PT düzeyinin ≥ 100 EU/ml olması ile risk faktörlerine sahip olan [sigara içimi (21/200; %10.5), kronik öksürüğe ve/veya ilaç kullanımına yol açan hastalık varlığı (19/171; %11.1), kronik öksürük nedenlerinin tümüne sahip olma (32/306; %10.5)] ve olmayan olgular arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (sırasıyla, $p= 0.581$; $p= 0.357$; $p= 0.249$). Yaş gruplarına göre anti-PT IgG geometrik ortalama düzey (GOD) değerlerinin dağılımı, 18-30 yaş için 32.41; 31-50 yaş için 36.28; 51-70 yaş için 36.82 ve ≥ 71 yaş için 31.15 olarak belirlenmiştir. Verilerimiz, erişkinlerde de boğmacanın varlığı ve hatta sıklığının küçümsenmeyecek düzeyde (%9.7) olduğunu göstermiş; tipik boğmaca semptomlarının erişkinlerde görülemeyebileceğini ve uzamış öksürüğü olan erişkinlerde, alta yatan başka öksürük nedenleri olsa dahi, boğmaca ayırıcı tanısının yapılması gerektiğini vurgulamıştır. Bulgularımızın ayrıca, henüz aşı şemasını tamamlamamış olan bebeklerin korunmasına yönelik erişkin aşı politikalarının geliştirilmesinde de yararlı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: *Bordetella pertussis*; boğmaca; erişkin enfeksiyonu; seroloji; ELISA.

ABSTRACT

Pertussis is a vaccine-preventable disease that is transmitted from infected to susceptible individuals by respiratory route. *Bordetella pertussis* infection may occur at any age as neither vaccine nor natural infection induced immunity lasts life-long. This study was planned to demonstrate the serological evidence of infection among adults, to raise awareness among clinicians and to provide data for the development of strategies to protect vulnerable infants. A total of 538 patients (345 female, 193 male) ages between 18-87 years who had a complain of prolonged cough for more than two weeks were included in the study. Anti-pertussis toxin (PT) IgG and anti-filamentous hemagglutinin (FH) IgG levels from single serum samples were measured by an in-house ELISA test which was standardized and shown to be efficient previously. Anti-PT IgG antibody levels of ≥ 100 EU/ml were considered as acute/recent infection with *B.pertussis*. In our study, 9.7% (52/538) of the patients had high levels of anti-PT IgG (≥ 100 EU/ml) and among those patients 43 (43/52; 82.7%) also had high (≥ 100 EU/ml) anti-FHA IgG levels. There were no statistically significant differences in terms of age, gender, education level, DPT (diphtheria-pertussis-tetanus) vaccination history, smoking history or average daily cigarette consumption ($p > 0.05$) between the cases with high antibody levels ($n= 52$). When the symptoms and the presence of cases with high antibody levels were evaluated, it was detected that no one parameter was significantly different from others, except that 24.1% of the cases with inspiratory whooping had high anti-PT levels. There was also no statistically significant difference between high anti-PT levels ≥ 100 EU/ml and the patients with risk factors [smoking (21/200; 10.5%), presence of disease that cause chronic cough and/or drug usage (19/171; %11.1), and whole factors which cause chronic cough (32/306; %10.5)] and without risk factors ($p= 0.581$; $p= 0.357$; $p= 0.249$, respectively). The distribution of anti-PT IgG geometric mean titer (GMT) according to the age groups, was as follows; 32.41 in 18-30 years; 36.28 in 31-50 years; 36.82 in 51-70 years and 31.15 in ≥ 71 years. Our results indicated that *B.pertussis* infections are also present among adult population with a frequency not to be underestimated (9.7%) and the results also emphasized that since typical whooping cough symptoms may not be seen in adults, pertussis infection should be considered as a differential diagnosis in adults with prolonged cough, even if there are some other underlying factors of cough. The data obtained from this study was also considered to be helpful in the development of adult vaccination policies for the protection of infants who have not completed the vaccination schedule yet.

Key words: *Bordetella pertussis*; whooping cough; adult infection; serology; ELISA.

GİRİŞ

Aşı ile önlenebilir bir hastalık olan boğmaca, enfekte bireylerden duyarlı kişilere solunum yolu ile bulaşmaktadır¹. Aşılama ve hastalık sonrası gelişen immün yanıt ömür boyu koruyucu olmadığı için, etkili aşılardan yaygın kullanımına rağmen enfeksiyon her yaşta görülebilmekte ve önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir^{2,3}. Hastalık erişkinlerde sıklıkla asemptomatik ya da atipik seyretmekte ve çoğunlukla çocukluk çağı enfeksiyonu olarak görüldüğü için klinisyenler arasında akla gelmemektedir^{4,5}. Diğer yandan, *Bordetella pertussis* enfeksiyonu erişkinlerde de ciddi seyredilebilmekte, ancak hastalık akla gelmediği için hastalar kronik öksürüğe neden olan diğer öksürük nedenleri açısından araştırılmakta, bu amaçla yapılan tanı testleri zaman almakta ve gereksiz maliyetlere yol açmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda, semptomlu erişkinlerin, maternal antikoların yetersiz kaldığı korunmayan ve henüz aşı şemasını tamamlamamış 12 aydan küçük bebekler için enfeksiyon kaynağı olabileceği rapor edilmektedir^{5,6}. Boğmaca enfeksiyonunda erken ve doğru tanı, tedavinin başlaması ve hastalık bulaşının kontrolü için önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre boğmacanın tanısı; kültür, moleküler yöntemler ve çift serum örneğinde serokonversiyonun saptanmasının dışında, tek serum örneğinden serolojik testler ile de konabilmektedir⁷. Bu çalışma, erişkinlerde boğmaca enfeksiyonunu serolojik olarak göstermek, klinisyenler arasında farkındalık yaratmak ve duyarlı bebekleri koruyacak stratejiler geliştirebilmeye yönelik veri sağlamak amacıyla planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Popülasyonu

Çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 2011/359 sayılı ve 07/06/2011 tarihli etik kurul onayı alındı. Bu çalışmaya, Kasım 2011 ve Ocak 2013 tarihleri arasında Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniklerine başvuran ve 14 günden uzun öksürüğü olan 18-87 yaş aralığında 538 gönüllü erişkin dahil edildi. Katılımcılara sosyodemografik özellikler, DBT (difteri-boğmaca-tetanoz) aşılama durumu, hastalık hikayesi ve öksürük süresi gibi bilgileri içeren bir anket uygulandı. Her gönüllüden 5 ml kan örneği alındı; 1500 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi ve ayrılan serumlar test gününe kadar -20°C'de saklandı.

Laboratuvar Testleri

Pertusis toksin (PT) IgG ve filamentöz hemagglütinin (FHA) IgG antikoları, "in-house" kantitatif indirekt ELISA testi ile Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Aşı ile Önlenebilir Bakteriyel Hastalıklar Seroloji Laboratuvarında çalışıldı. Daha önce geliştirilmiş olan ve en düşük 1.0 EU/ml antikor düzeyini saptayabilen, "in-house" ELISA testi bu amaç için kullanıldı⁸. Test 96 çukurlu düz tabanlı mikropaklar (Greiner, 655001, Germany) kullanılarak gerçekleştirildi. Saflaştırılmış PT 10 µg PN/ampül (JNIIH-5, Biken, Japan) ve FHA 10 µg PN/ampül (JNIIH-4, Biken, Japan) plakların kaplanması aşamasında kullanıldı. 100 µl kaplama solüsyonunda PT ve FHA

antijen konsantrasyonu sırasıyla 0.1 µg PN/ml ve 0.04 µg PN/ml şeklinde ayarlandı. Test günü plaklar 125 µl bloklayıcı solüsyonu eklenerek bloklandı (%0.5 sığır serum albumini (BSA) içeren PBS) ve inkübatör çalkalayıcıda inkübe edildi (Labsystem iEMS, Finland). Hasta serumları ve referans serumun (Anti-pertussis reference human sera IgG [anti-PT IgG için 250 ELISA Unit (EU), anti-FHA IgG için 400 EU], Biken, Japan) %0.5 BSA ve %0.05 Tween 80 içeren PBS solüsyonunda sekiz kez çift kat seri dilüsyonu yapıldı ve antijen kaplı plaklara aktarıldı. 37°C'de 1 saat inkübasyonun ardından plaklar PBS-Tween 20 ile üç kez yıkandı. Konjugat olarak "Fc-specific alkaline phosphatase-conjugated goat anti-human IgG" (Seikagaku, Kogyo, Japan) kullanılarak 22°C'de 1 saat inkübe edildi. Bu aşamanın ardından dört kez yıkama yapılarak substrat olarak dietanolamin solüsyonu içinde sulandırılan P-Nitrofenil fosfat (Sigma) (1 mg/ml, pH: 9.6) kullanıldı. 22°C'de 1 saatlik inkübasyonun ardından 3M NaOH eklenerek reaksiyon durduruldu. Plaklar 405/630 nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda (Labsystem, Multi Skan EX, Finland) okundu.

Anti-PT ve anti-FHA IgG antikor düzeyleri, "parallel line assay" (p= 0.05) istatistik analiz programı kullanılarak değerlendirildi. Kalite kontrol amacıyla, referans serum ile geçerli sonuç alındığında test geçerli kabul edildi. Anti-PT için ≥ 100 EU/ml antikor düzeyi, akut/son zamanlarda geçirilmiş *B.pertussis* enfeksiyonu olarak değerlendirildi.^{5,7,9}

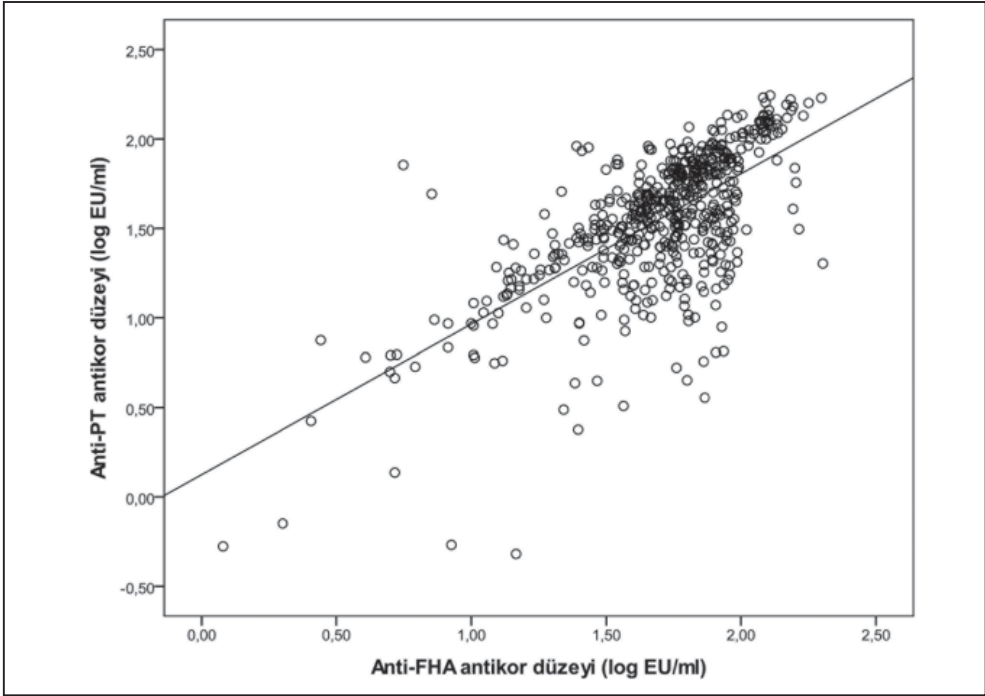
İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS yazılımı (IBM, USA, 2011) kullanılarak gerçekleştirildi. Anti-PT ve anti-FHA IgG antikor düzeylerinin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram, olasılık grafikleri) ve analitik (Kolmogorov-Smirnov) metodlar kullanılarak araştırıldı. Anti-PT ve anti-FHA IgG antikor düzeyleri ve logaritmik değerlerinin normal dağılıma uymadığı belirlendiğinden bu parametreler Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı. Korelasyon katsayısı Spearman testi kullanılarak hesaplandı. Anti-PT antikor düzeyi ≥ 100 EU/ml olanlar akut/son zamanlarda geçirilmiş enfeksiyon (seropozitif) olarak kabul edilerek gruplar arası karşılaştırma için Ki-kare ve Fisher's exact test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için toplam tip-1 hata düzeyi %5 olarak belirlendi.

BULGULAR

Çalışmamızda toplam 538 serum örneği ELISA testi ile çalışılmış ve anti-PT IgG düzeyleri ≥ 100 EU/ml olan 52 hasta (%9.7), akut/yeni geçirilmiş boğmaca enfeksiyonu olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma grubunda, yaş medyanı 50 yıl (Çeyreklerarası aralık [ÇAA]: 38-60), erkek/kadın cinsiyet oranı 0.56 olarak hesaplanmıştır. Anti-PT IgG logaritmik düzey değerleri medyanı (1.59; ÇAA= 1.34-1.83) ile anti-FHA IgG logaritmik düzey değerleri medyanı (1.76; ÇAA= 1.57-1.90) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p= 0.001, Wilcoxon test). Spearman korelasyon testi ile anti-PT IgG ve anti-FHA IgG logaritmik düzey değerleri arasında (r= 0.614, p= 0.001) pozitif korelasyon saptanmıştır (Şekil 1). Anti-PT IgG geometrik ortalama düzeyi (GOD) dağılımı; 18-30, 31-50, 51-70 ve ≥ 71 yaş grupları için sırasıyla 32.41; 36.28; 36.82 ve 31.15 olarak bulunmuştur (Tablo 1, Şekil 2).



Şekil 1. Anti-PT ve anti-FHA IgG antikor düzeyleri (logEU/ml) arasındaki korelasyon.

Tablo 1. Farklı yaş gruplarında anti-PT IgG geometrik ortalama düzeyleri ve %95 güven aralığı

Yaş grupları (yıl)	Geometrik ortalama düzey	%95 Güven aralığı
18-30	32.412	26.074-40.281
31-50	36.283	32.100-41.011
51-70	36.821	32.576-41.610
≥ 71	31.153	24.446-39.7001

Benzer şekilde anti-PT IgG GOD değeri erkeklerde 36.27 (%95 güven aralığı= 32.51-40.92), kadınlarda da 34.99 (%95 güven aralığı= 31.75-38.53) olarak hesaplanmıştır.

Anti-PT IgG düzeyleri ≥ 100 EU/ml olan ve akut/yeni geçirilmiş boğmaca enfeksiyonu olarak kabul edilen 52 hastanın 43'ünde (%82.7) anti-FHA IgG antikor düzeyleri de ≥ 100 EU/ml olarak saptanmıştır. Anti-PT IgG antikor düzeyleri ≥ 100 EU/ml olan hastaların yaş medyanı 53.0 (ÇAA= 38.25-63.50), < 100 EU/ml olan grubun yaş medyanı ise 50.0 (IQR= 38-60) ($p= 0.415$) olarak belirlenmiştir.

Anti-PT IgG antikor düzeyleri ≥ 100 EU/ml olan grubun %71.2'si kadındır. Seropozitiflik ile cinsiyet ($p= 0.266$), eğitim ($p= 0.809$) ve DBT aşısı ($p= 0.921$) arasında istatistiksel

Tablo II. Anti-PT IgG ELISA sonuçlarına göre bazı demografik verilerin dağılımı

	Toplam sayı	Anti-PT IgG \geq 100 EU/ml olan olgu sayısı (%)	P değeri
Cinsiyet			
Erkek	193	15 (7.7)	0.266
Kadın	345	37 (10.8)	
Eğitim durumu			
Okuma yazma bilmiyor	54	5 (9.3)	0.809
İlköğretim ve dengi	213	21 (9.9)	
Lise veya üniversite	81	6 (7.4)	
DBT aşılama öyküsü ¹			
Yok	172	16 (9.3)	0.921
Var	277	25 (9.0)	
Sigara öyküsü			
Yok	321	29 (9.0)	0.581
Var	200	21 (10.5)	
Altta yatan hastalık ² ve/veya ilaç kullanımı ³			
Yok	277	19 (8.4)	0.357
Var	171	19 (11.1)	
Kronik öksürük nedenleri ⁴			
Yok	142	10 (7.0)	0.249
Var	306	32 (10.5)	

¹ DBT aşı öyküsü beyana dayalı olarak alınmış olup, 47 kişi "bilmiyorum" cevabı vermiş; bu kişiler analize dahil edilmemiştir.
² Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, bronşiyal astım, bronşektazi, intersitsiyel akciğer hastalığı, rinosinüzit, reflü
³ ACE inhibitörü, beta-bloker.
⁴ Bir veya daha fazla nedenin varlığı: sigara içme, altta yatan hastalık, ilaç kullanımı.

olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo II). Anti-PT IgG düzeyi \geq 100 EU/ml olan grupta sigara kullanım medyanı (20, ÇAA= 19-20) ile anti-PT IgG düzeyi $<$ 100 EU/ml olan grupta sigara kullanım medyanı (20, ÇAA= 7.5-20) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p= 0.146$).

Seropozitif kişilerde iç çekmeli öksürük oranı (%11.5) antikor düzeyi $<$ 100 EU/ml olan gruptaki kişilerden (%24.1) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Bununla birlikte, seropozitiflik ile olgu tanımında bulunan paroksizmal öksürük ($p= 0.843$) ve öksürük sonrası kusma ($p= 0.330$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (Tablo III). Seropozitif kişilerde öksürük süresi medyanı (30 gün, ÇAA= 20-63.75) ile antikor düzeyi $<$ 100 EU/ml olan grubun öksürük süresi medyanı (30 gün, ÇAA= 20.25-60) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p= 0.526$).

Tablo III. Anti-PT antikor düzeylerine göre boğmaca semptomlarının dağılımı

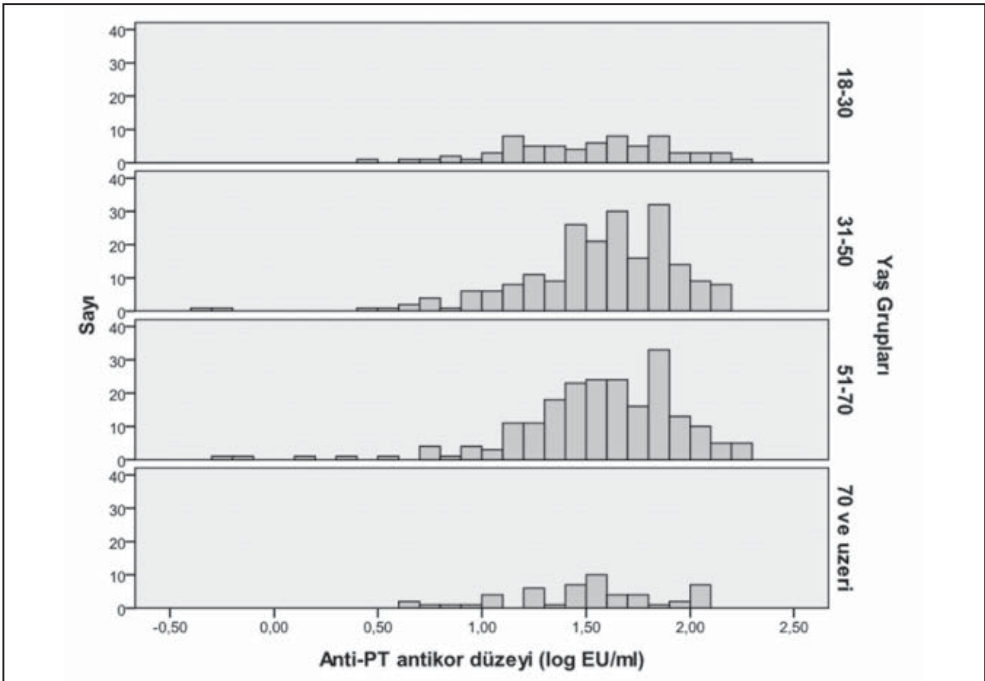
Semptomlar	Anti-PT antikor düzeyi		P değeri
	≥ 100 EU/ml (n= 52)	< 100 EU/ml (n= 477)	
Paroksizmal öksürük*	30 (57.7)	282 (59.1)	0.843
Öksürük sonrası kusma*	9 (17.3)	111 (23.3)	0.330
İç çekmeli öksürük*	6 (11.5)	115 (24.1)	0.040
Hırıltılı solunum	33 (63.5)	263 (55.1)	0.251
Mide şikayeti	17 (32.7)	180 (37.7)	0.475
Nazofarengeal akıntı	23 (45.1)	230 (48.2)	0.672

*Olgu tanımına göre boğmaca semptomları.

TARTIŞMA

B.pertussis ile karşılaşma sıklığı ve bakteriye karşı gelişen antikor düzeyleri coğrafik farklılıklar gösterebildiğinden, enfeksiyon kriteri olarak kabul edilen antikor eşik değerlerinin bölgelere göre belirlenmesi gerekebilmektedir. Çalışmamızda, boğmaca açısından ülkemizdeki duruma bakıldığında, anti-PT antikoru için geometrik ortalama düzeylerinin 31.15-36.28 EU/ml arasında değişim gösterdiği saptanmıştır. Ülkemizde boğmaca antikorlarının, DSÖ'ye göre akut/son zamanlarda geçirilmiş *B.pertussis* enfeksiyonu kriteri olan ≥ 100 EU/ml'ye göre düşük olması, bu kriterin ülkemizde de geçerli olacağını düşündürmektedir. Bu çalışmada, iki haftadan uzun öksürüğü olan erişkinlerin %9.7'sinde anti-PT IgG düzeyleri ≥ 100 EU/ml olarak bulunmuştur. Ülkemizde erişkin DBT aşılması henüz uygulanmamaktadır. Bu nedenle ve ayrıca hastaların çocukluk çağı aşılarının üzerinden uzun zaman geçtiği için, anti-PT antikor düzeylerinin, doğal enfeksiyona bağlı olarak yükseldiği düşünülmüştür. Bu hastalarda, DSÖ boğmaca olgu tanımında bulunan semptomlardan yalnızca iç çekmeli öksürüğün istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği, buna karşılık diğer semptomlarda farkın anlamlı olmadığı gözlenmiştir. Bu durum literatürde de belirtildiğinden¹⁰, erişkinlerde klinik olarak boğmaca enfeksiyonunun düşünülmesi için tipik semptomların beklenmemesi ve 14 günden uzun süren öksürük olması durumunda boğmacanın akla getirilmesi gerekmektedir. Buna karşılık erişkinlerde kronik öksürüğe yol açan pek çok farklı sebep bulunmaktadır. Bu çalışmada, boğmaca dışında kronik öksürüğe yol açan diğer faktörlere sahip olan hastalarda da, serolojik olarak boğmaca varlığı gösterilmiş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Dolayısıyla, başka sebeplerle öksürüğü olan hastalarda da boğmacanın tabloya eşlik edebildiği akılda tutulmalı ve *B.pertussis* yönünden araştırılmalıdır. Yapılan diğer çalışmalara göre, uzamış öksürüğü olan hastaların yaklaşık %15'inde *B.pertussis* enfeksiyonu olduğu; yıllık enfeksiyon oranının yaklaşık %6 olduğu ve klinik bulguları olanlarda enfeksiyon oranının $> 500/100.000$ olduğu gösterilmiş; tek serum örneğinden serolojik tanının rutin olarak yapılması durumunda, erişkin olgularda belirgin olarak artış görüleceği ifade edilmiştir¹¹.

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ve DSÖ standartlarına göre, boğmacanın tanısı kültür, moleküler (PCR) veya serolojik testlerle yapılabilir¹²⁻¹⁴. Kültür, öksürük başlangıcından sonraki ilk iki hafta içinde yapıldığı takdirde %12-60 duyarlılık ve %100 özgüllüğe sahiptir. Aynı şekilde ilk dört hafta içinde uygulandığında, PCR testinin duyarlılığı %70-99 ve özgüllüğü %86-100'dir. Buna karşılık süre uzadığında, bakteri sayısı azaldığı için duyarlılık ve özgüllük her iki test için de düşmektedir^{7,12-14}. Erişkinlerde, genellikle boğmacayı akla getirecek özgül semptomlar olmadığından tanı için geç kalınmakta ve bu da kültür ve PCR testlerini dezavantajlı kılmaktadır. Buna karşılık serolojik tanı, ileriki aşamalarda daha avantajlı bir metod olup, çift ve tek serum örneği için duyarlılık oranları sırasıyla, %90-92 ve %36-76; özgüllük oranları ise sırasıyla, %72-100 ve %99'dur. Çift serum örneği için, ilk örnek öksürük başladığında, ikinci örnek ise 4-6 hafta sonra alınarak çalışılırsa, antikor düzeyinde beklenen artış saptanabilir. Tek serum örneği, çift serum örneğinin aksine tek bir test ile değerlendirildiği için avantajlıdır. Ayrıca öksürük başlangıcından en az iki hafta sonra ve ideal olarak 4-8 hafta sonra alındığında tanı koydurucudur. Serolojik yöntemler geç dönem boğmaca tanısına ek olarak antibiyotik kullanımından sonra da uygulanabilmesi açısından avantajlıdır¹². DSÖ, boğmaca serolojisi için ELISA yöntemini önermekte ve anti-PT antikorları için ≥ 100 EU/ml değerini akut/son zamanlarda geçirilmiş enfeksiyon için eşik değer olarak kabul etmektedir^{7,9,14,15}. Çalışmamızda, daha önce standardize edilen ve etkin olduğu gösterilen "in-house" ELISA yöntemi kullanılmış⁸, anti-PT IgG antikorlarına ek olarak anti-FHA IgG antikor düzeylerine de bakılmış ve sonuçların güçlü bir pozitif korelasyon göstererek *B.pertussis* serolojik tanısını desteklediği gösterilmiştir (Şekil 1).



Şekil 2. Farklı yaş gruplarında anti-PT IgG antikor düzeylerine ait sıklık.

Boğmaca için laboratuvar tanısı, hem hastanın tedavisini yönlendirmekte, hem de enfeksiyon geliştirme riski olan temaslıların takip edilmesini sağlamaktadır. Türkiye’de yapılan bir çalışmada, 126 *B.pertussis* izolatının eritromisin, azitromisin, klaritromisin ve trimetoprim/sülfametoksazole duyarlı olduğu belirtilmiştir^{16,17}. Bununla birlikte, paroksizmal dönemden sonra antimikrobiyal tedaviye başlamanın faydalı olmadığını belirten yayınlar vardır¹⁸. Erişkinlerde tanı konulduğunda bakteri sayısı azaldığı için antimikrobiyal tedaviden faydalanmak için genellikle geç kalınmaktadır. Buna karşılık az sayıda da olsa, var olan bakterinin elimine edilmesi, hastanın prognozuna katkıda bulunacak ve daha da önemlisi bulaşın engellenmesini sağlayacaktır. Tedavi almayan kişilerde 2-4 hafta veya daha fazla olan bulaş süresini eritromisin tedavisinin azalttığı bildirilmektedir¹⁸. Ek olarak semptomlar bakteriyel virülan faktörlerine, adezin ve toksinlere bağlı geliştiğinden, destek tedavinin de mutlaka verilmesi gerekir¹⁸. Boğmaca ile ilişkili en önemli halk sağlığı sorunu, enfekte erişkinlerin henüz aşılammış bebeklere hastalığı bulaştırabilmeleridir¹⁹. Ülkemizde yenidoğanlarda primer immünizasyon başlayana kadar, anneden geçen boğmaca antikor düzeylerinin yeterli koruma sağlamadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır^{15,20,21}. Bu açıdan bakıldığında, erişkinlerde boğmaca tanısı temaslılar açısından da uyanık olmayı sağlayacak, semptomlar geliştiğinde zamanında tanı konabilecek ve uygun antimikrobiyal tedaviye zamanında başlamak için fırsat sağlanmış olacaktır. Hastalığın kataral döneminde eritromisin tedavisinin başlanması ile, semptomların süresinin kısaldığını ve beş gün içinde organizmanın üst solunum yolundan eliminasyonunun sağlandığını belirten çalışmalar bulunmaktadır¹⁸. Bütün bunlara ek olarak, boğmaca tanı testlerinin uygun zamanda yapılması, erişkin hastalarda sebebi bilinmeyen öksürüğe yönelik tanı ve tedavi için gereksiz test ve ilaçların kullanılmasına bağlı hem zaman hem de ekonomik kayıpların önlenmesini sağlayacaktır.

Çalışmamızda, seropozitif olgular arasında kadınların daha fazla olduğu izlenmiş (37/52; %71.2), ancak cinsiyetler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (%10.8’e karşı %7.7; p= 0.266). Erkekler göre çocuklarla daha yakın temas içinde olduklarından, kadınlarda boğmacanın daha sık görüldüğünü belirten çalışmalar²² olsa da, bizim çalışmamızda böyle bir sonuç elde edilmemiştir. Verilerimiz, erişkinlerde de boğmacanın varlığı ve hatta sıklığının küçümsemeyecek düzeyde (%9.7) olduğunu göstermiş; tipik boğmaca semptomlarının erişkinlerde görülemeyebileceğini, buna karşılık uzamış öksürüğü olan erişkinlerde altta yatan başka öksürük nedenleri olsa dahi, boğmaca ayırıcı tanısının yapılması gerektiğini vurgulamıştır. Çalışmamızın bulguları ayrıca, henüz aşı şemasını tamamlamamış olan bebeklerin korunmasına yönelik stratejilerin geliştirilmesi için, erişkinlerde de boğmaca aşı planlaması yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

TEŞEKKÜR

Çalışmaya verdiği katkıdan dolayı DSÖ danışmanı Dr. Varalakshmi Elango’ya teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Cherry JD, Tan T, Wirsing von König CH, et al. Clinical definitions of pertussis: Summary of a Global Pertussis Initiative roundtable meeting, February 2011. Clin Infect Dis 2012; 54(12): 1756-64.
2. Guiso N. How to fight pertussis? Ther Adv Vaccines 2013; 1(2): 59-66.
3. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. Pediatr Infect Dis J 2005; 24 (5 Suppl): S58-61.
4. Rossi-Foulkes RM, Ambalam S, Wright KH, et al. Pertussis knowledge gaps among physicians. J Pediatr Infect Dis 2010; 5(3): 221-5.
5. Zepp F, Heininger U, Mertsola J, et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. Lancet Infect Dis 2011; 11(7): 557-70
6. Guiso N. *Bordetella pertussis*: why is it still circulating? J Infect 2014; 68 (Suppl 1): S119-24.
7. World Health Organization. The Immunological Basis for Immunization Series. Module 4: Pertussis Update 2009. Immunization, Vaccines and Biologicals. WHO, Geneva, Switzerland. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44311/1/9789241599337_eng.pdf
8. Cöplü N, Esen B, Kurtoğlu D, Gözalan A, Miyamura K, Yoshida I. Standardization of an in-house ELISA for pertussis serology and its application in a seroepidemiological study. Mikrobiyol Bul 2005; 39(3): 281-9.
9. Mertens PL, Stals FS, Steyerberg EW, Richardus JH. Sensitivity and specificity of single IgA and IgG antibody concentrations for early diagnosis of pertussis in adults: an evaluation for outbreak management in public health practice. BMC Infect Dis 2007; 7: 53.
10. Faulkner A, Skoff T, Martin S, Cassiday P, Tondella ML, Liang J. Chapter 10: Pertussis. In: Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. CDC, Atlanta. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt10-pertussis.html>
11. Cherry JD, Paddock CD. Pathogenesis and histopathology of pertussis: implications for immunization. Expert Rev Vaccines 2014; 13(9): 1115-23.
12. Association of Public Health Laboratories (APHL). What's all the whoop about? Available at: http://www.aphl.org/programs/infectious_disease/Documents/ID_2010May_Pertussis-Diagnostics-Brochure.pdf
13. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Boğmacanın Mikrobiyolojik Tanısı. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları, Bulaşıcı Hastalıklar Laboratuvar Tanı Rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 934, 2014, Ankara. Erişim: <http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/tani-rehberi/bakteriyoloji/UMS-B-MT-01-Bogmaca.pdf>
14. Guillot S, Guiso N, Riffelmann M, Wirsing von König CH. Laboratory manual for the diagnosis of whooping cough caused by *Bordetella pertussis*/*Bordetella parapertussis*. World Health Organization Document, Geneva. Available at: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/2_Laboratory_manual_WHO_2013_Update.pdf
15. Vatansever U, Cöplü N, Oner N et al. Seroprevalance of *Bordetella pertussis* antibodies among healthy adolescent girls in Edirne. Swiss Med Wkly 2005; 135(35-36): 531-6.
16. Nar Otgun S, Acar B, Alev C, Esen B. *Bordetella pertussis* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. XXXV. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 3-7 Kasım 2011, Kuşadası, Aydın. Kongre Kitabı, s: 287, Poster no. 136.
17. Heininger U. Update on pertussis in children. Expert Rev Anti Infect Ther 2010; 8(2): 163-73.
18. Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. Clin Microbiol Rev 2005; 18(2): 326-82.
19. Bentley J, Pinfield J, Rouse J. Whooping cough: identification, assessment and management. Nurs Stand 2013; 28(11): 50-7.
20. Esen B, Cöplü N, Kurtoglu D, Gozalan A, Akin L. Prevalence of high antibody titers of pertussis in Turkey: reflection of circulating microorganism and a threat to infants. J Clin Lab Anal 2007; 21(3): 154-61.
21. Ercan TE, Sonmez C, Vural M, Erginoz E, Torunoğlu MA, Perk Y. Seroprevalence of pertussis antibodies in maternal and cord blood of preterm and term infants. Vaccine 2013; 31(38): 4172-6.
22. Hellenbrand W, Beier D, Jensen E, et al. The epidemiology of pertussis in Germany: past and present. BMC Infect Dis 2009; 9:22.