



Libya'da Okula Başlayan Çocuklarda Boğmaca Seroprevalansı, Kesitsel Bir Çalışma

Seroprevalence of Pertussis in School-entry Age Children in Libya, a Cross-sectional Study

Suleiman Abusrewil¹(ID), Mohamed Abugalia¹(ID), Ali Almgadmi¹(ID), Abdulla Bashein¹(ID), Abtisam Ahdid¹(ID), Zakaria Shanta¹(ID), Othman Shawesh¹(ID), Hajer Elkout¹(ID), Mysone Abusrewil¹(ID)

¹ Libya Aşılama Bilim Derneği, Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Tripoli, Libya

Makale atfı: Abusrewil S, Abugalia M, Almgadmi A, Bashein A, Ahdid A, Shanta Z, Shawesh O, Elkout H, Abusrewil M. Libya'da okula başlayan çocuklarda boğmaca seroprevalansı, kesitsel bir çalışma. J Pediatr Inf 2019;13(4):183-187.

Öz

Giriş: Libya'da, 18. aydan sonra, boğmaca aşısı pekiştirme dozu uygulanmamaktadır. Aşı ile sağlanan boğmaca bağışıklığının azaldığını gösteren kanıtların ışığında, bu çalışma okula giriş çağındaki aşılanmış çocuklardaki bağışıklıktaki azalmayı, toplumsal seviyede enfeksiyona duyarlılığı ölçerek değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Bunun için IgG ve IgA seviyeleri yakın zamanda gerçekleşen (son 6 ayda) veya yakın zamanda gerçekleşmeyen (son 12 ayda) enfeksiyon göstergeleri olarak ölçülmüştür.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma, Şubat 2015'te Libya Tripoli'de gerçekleştirilen kesitsel bir çalışmadır. Okula giriş çağındaki çocuklar (> 5 ile ≤ 7 yaş) aşı merkezlerinde uygunluk durumuna göre çalışmaya dahil edilmişlerdir. Alınan serumlarda boğmaca antikorları ölçülmüştür.

Bulgular: 791 çocuktan (421 erkek, 370 kız, ortalama yaş 6.5) alınan örnekler test edildi. Tüm çocuklar hayatlarının ilk iki yılında 4 doz tam hücreli boğmaca aşısı ile aşılanmıştı. Yakın zamanda gerçekleşen ve gerçekleşmeyen boğmaca enfeksiyonu sıklığı sırasıyla %4.8 ve %2.5 idi. Çocukların %76.1'i tespit edilemeyecek düzeyde IgG'ye sahipti.

Sonuç: Çalışma boğmaca enfeksiyonunun okula başlayan çocuklar arasında sık olarak geçirildiğini göstermiştir. Bu artış, okula başlama yaşındaki çocukların %76.1'inde serumda boğmacaya karşı antikor düzeyinin tespit edilemeyecek düzeyde olmasının dolaylı bir sonucu olması ile açıklanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Boğmaca, Libya, çocuk, okul, *Bordetella pertussis*

Abstract

Objective: In Libya, no pertussis booster doses are administered to children after 18 months of age. In light of evidence of waning of vaccine-induced immunity to pertussis, this study aimed to evaluate the waning of immunity in vaccinated school-entry age children, as measured by susceptibility to infection at population level. For this purpose, IgG and IgA levels were measured as markers of recent (infection in the last 6 months) and non-recent infections (infection in the last 12 months).

Material and Methods: This was a cross sectional study undertaken in Tripoli, in February 2015. Children of school-entry age (> 5 to ≤ 7 years) were recruited on convenience basis at vaccination centers. Sera were tested for antibodies to pertussis.

Results: Samples from 791 children (421 males and 370 females, mean age 6.50 were tested). All of the participants had received 4 doses of Whole cell pertussis containing vaccine in the first 2 years of life. The prevalence of recent and non-recent pertussis infection were 4.8% and 2.5%, respectively. The proportion of children with undetectable level of IgG was 76.1%.

Conclusion: The findings of this study showed significant circulation of *Bordetella pertussis* among vaccinated children by school-entry age. The circulation of *B. pertussis* in this population may be an indirect sign of waned immunity, which is simply corroborated by the absence of detectable antibodies in 76.1% of the children.

Keywords: Pertussis, Libya, child, school, *Bordetella pertussis*

Yazışma Adresi / Correspondence Address

Suleiman Abusrewil

Libyan Scientific Society for Vaccination
Building of Aldurn center office No: 7 Sport City Road,
City Tripoli-Libya

E-mail: dr_abusrewil@yahoo.co.uk

Geliş Tarihi: 25.12.2018

Kabul Tarihi: 03.02.2019

Giriş

Boğmaca, *Bordetella pertussis* bakterisinin sebep olduğu yüksek oranda bulaşıcı ve aşıyla önlenilebilir bir hastalıktır (1). Hastalık, sıklıkla boğulma sesine benzer bir nefes alımının eşlik ettiği uzun süreli proksimal öksürük ile karakterizedir (1). Hastalık tablosu yaşa göre değişmekle birlikte önceden bakteriyeye veya aşıya maruziyet öyküsü de bu tabloyu etkilemektedir (1). 1940'larda aşının bulunabilirliğinden önce yılda 200.000 olgu rapor edilmiş ama bu rakam ABD'de aşı sonrası dönemde %80'den daha fazla bir oranda azalma göstermiştir (1).

Yüksek oranda aşı ödeme kapsamı olsa da belli başlı ülkelerde boğmaca tekrar canlanmıştır (2). Bu yeniden canlanmanın açıklaması, bağışıklama ya da enfekte kişilere maruziyet (doğal pekiştirme) yoluyla koruyucu bağışıklık için herhangi bir pekiştiricinin bulunmaması olmuştur (2). Dolayısıyla belli bir yaştan sonra primer aşılama sonrası bağışıklamanın azalması önemli bir mesele haline gelmiştir.

İsveç'te yürütülen deneysel bir kohort çalışmadan elde edilen veriler bağışıklamadaki azalmanın okul çağına ortaya çıktığını ve ilk belirtilerin 6-7 yaş aralığında görüldüğünü göstermiştir (3). Türkiye'de yapılan bir çalışmada, neredeyse yarısından fazlasında boğmaca antikorları için yapılan testte negatif sonuç alınan 4-6 yaş grubunda düşük seviyede korunma olduğunu bildirilmiştir (4).

Difteri toksoid, tetanoz toksoid ve boğmaca aşısı (DTP3) için bağışıklama kapsamı Libya'da yüksek olmakla birlikte son 20 yılda %95'in üzerinde tutulmuştur (5). 2013 yılında Libya tüm hücrenden aselüler boğmaca aşılama geçiş yaptı ve Libya'da şu an mevcut olan bağışıklama takvimi primer bağışıklama olarak 2, 4 ve 6. aylarda verilen 3 dozluk aselüler heksavalan boğmaca aşısını (DTaP-HB-IPV-Hib) ve 18. ayda yapılan pekiştirme dozunun içermektedir. Ulusal bildirilmesi zorunlu hastalık sisteminin verilerine göre 2012 yılında bildirilmiş boğmaca olgu sayısı 197'dir (6). Ancak, Libya'dan laboratuvar üzerinden teyit edilen boğmaca olgu sayısına ilişkin veri eksikliği bulunmaktadır. Bu rapor etme işlemlerinin az olmasının ana sebepleri yeterli tanınan olanakların eksikliği, zayıf takip sistemleri ve bu enfeksiyonların yetişkin nüfusta görülmesi hususunda bihaber olan doktorların varlığı sayılabilir. Azalan bağışıklamayı ele almak için okula başlama yaşında bir rapel aşılama uygulanmasının gerekliliğini savunmak adına tahmini 6 yaş olan okul çağına ulaşmış çocuklarda düşük seviyede bağışıklama olduğunu kanıtlamak zorundayız. Uluslararası kanıtlar doğrultusunda Libya'daki mevcut boğmaca aşısı takvimi okul çağına bir rapel aşı konulacak şekilde bir araştırma yapılmasını gerektirmektedir.

Gerekeç

Dolayısıyla bu çalışmayı Libya'da yürütmemizin amacı azalan bağışıklamaya yönelik kanıt sağlamak amacıyla serolojik

belirteçler kullanılarak bu yaş grubunda boğmaca antikorlarının seroprevalansı üzerine veri toplamaktır. *B. pertussis* kaynaklı yakın zamanda görülen enfeksiyonun prevalansının gösterilmesi bakterinin geniş çapta yayıldığı bir göstergesi ve böylece popülasyon seviyesinde bakıldığında bu popülasyonda artmış duyarlılık ve azalmış bağışıklama varlığının bir kanıt niteliğindedir. Şu anda Libya'da çocuklara verilen primer bağışıklama serilerinden sonra aşının ne sürede koruyuculuğunu koruduğunu gösteren veriler bulunmamaktadır. Çalışmanın bulgularının, okul çağındaki çocuklarda boğmaca için bir rapel aşı tanıtılmasını savunmak ve kanıt sağlamak için Libya Ulusal Bağışıklama Danışma Grubuna iletilmesi beklenmektedir.

Çalışmanın Amacı

Bu çalışmanın geniş kapsamlı amacı, boğmaca bağışıklaması için yapılan primer aşı serilerinden sonra okul çağına gelmiş çocuklarda rapel aşı ihtiyacını değerlendirmek amacıyla Libya'da okul çağına ulaşmış çocuklarda bağışıklamanın azaldığına işaret edici şekilde yakın zamanda yüksek oranda enfeksiyon geçirmiş olmalarına ilişkin kanıt sağlamaktır.

Çalışmanın birincil amacı ise Libya'da seçilmiş bir popülasyon örnekleminde (5 yaşından büyük ve ≤ 7 yaşına kadar) yakın zamanda görülen (son 6 ayda enfeksiyon) ve uzak zamanda rastlanılan (son 12 ayda enfeksiyon) enfeksiyon belirteçleri olarak boğmaca toksini (PT) antikorlarının prevalansını ölçmektir. İkincil amaçlar ise okul çağındaki çocuk örnekleminde evdeki düzen gibi demografik ve sosyoekonomik özelliklerine göre bu prevalansın dağılımını tanımlamaktır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmanın Tasarımı

Bu kesitsel serolojik çalışma 1 Şubat ve 31 Mart 2015 tarihleri arasında yürütüldü. Libya, Tripoli'de ikamet eden 5 - ≤ 7 yaş arasındaki çocuklar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri, bu çalışmaya dahil olmadan önceki 12 ay içerisinde boğmaca aşısı yapılmamış okul çağındaki çocuklar ($5 \leq 7$ yaş) ve bağışıklığı baskılanmış olmayan çocuklardı. Örnekler Tripoli'nin farklı yerlerindeki 12 bağışıklama merkezinde çocuklar okula kayıt olmak için zorunlu bir koşul olan bağışıklama kanıtı sebebiyle aşılana gelen çocuklardan alındı. Örnekleme çerçevesi, coğrafik lokasyon ve her bir sağlık merkezinin hizmet alanının büyüklüğü temel alınarak oluşturuldu ve büyüklükle orantılı olasılık kullanılarak seçim yapıldı. Her bir sağlık merkezinden çocuklar, istenilen örneklem büyüklüğüne ulaşıncaya kadar sistematik rastgele örnekleme (örn. her ikinci çocuk okul aşılama program için sağlık kurumuna gelmişti) kullanılarak seçildi.

Örneklem boyutu, < 6 yaşta %30 seroprevalans bulan Türkiye gibi diğer ülkelerde yapılan boğmaca seroprevalans çalışmalarına dayanarak %95 güven aralığı seroprevalans kestirimi

için 0.05 kesinlik derecesine ulaşmak amacıyla hesaplandı (7). Verilerine ulaşabildiğimiz yaklaşık 660 olgu bulundu. Bu rakama, sağlık merkezleri içerisinde örneklemeyle kümeleme de dahildir. Hiç örneklem sonucu olmayan %10 oranında olgu beklenirken, çalışmaya toplamda 730 hasta dahil edilmeli.

Veri ve Örnek Toplama

Anket, pediatri uzmanı tarafından dolduruldu. Her katılımcının vasisi/ebeveyni tarafından ankette elde edilen bilgiler ile sosyodemografik bilgilere ulaşıldı. Her bir örnek için toplanan değişkenler yaş, cinsiyet, ikamet adresi, ebeveynlerin eğitim durumu ve ebeveynlerin mesleklerini içerdi. İyi eğitilmiş pediatri hemşireleri tarafından venöz kan örnekleri (3-5 mL) alındı, buzlu torbada saklandı ve günlük olarak Ulusal Hastalık Kontrol Merkezi'ne (UHKM) gönderildi.

Laboratuvar Yöntemi

Venöz kan örnekleri (3 mL) alındı ve 5 dk boyunca 3000 rpm'de santrifüj edildi. Serum örnekleri -70°C'de muhafaza edildi ve bunu takiben tüm örnekler üreticinin talimatları uyarınca SeroPertussis™ Toxin IgG ve IgA kitleri kullanılarak *B. pertussis* Toxin (PT)'e özel IgG ve IgA antikorları için test edildi. Bu kitler insan serum veya plazmada (Savyon® Diagnostics Ltd, BMD, Marne-la-Vallée, Fransa) nicel Enzyme Linked Immunosorbent Assays (ELISA) sistemidir. Absorbans, ELISA okuyucusu ve 450/620 nm filtre ile ölçüldü (Biotek ELx800). Test sonuçlarının hesaplanması için üretici tarafından sağlanan MS-Excel® bilgisayar yöntemi kullanıldı.

Bu çalışmada, üreticinin talimatları uyarınca ≥ 40 IU/mL'lik IgG konsantrasyonu ile birlikte < 12 IU/mL'lik IgA konsantrasyonu geçtiğimiz 12 ay içerisinde olmayan enfeksiyonun sınıflandırması için ve ≥ 100 IU/mL'lik IgG konsantrasyonu ile birlikte herhangi bir seviyede IgA konsantrasyonu ya da 12 IU/mL'lik IgA konsantrasyonu geçtiğimiz 6 ay içerisinde görülen enfeksiyonun sınıflandırması için tanımlanmıştır (https://www.savyondiagnostic.com/wp-content/uploads/2017/07/SeroPertussis_toxin_IgG_1231-01IS-V.03-10.2013.pdf). Eşik değerler ve yorumlanmaları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Veri Analizi

Bu çalışmanın birincil sonucu, tanımlanan eşikler doğrultusunda pertussis toksin IgG ve IgA antikorlarının nicel değer-

lendirmesi ile ölçülen yakın zamanda görülmüş enfeksiyon prevalansının bir tahminidir. Veriler betimsel olarak analiz edildi. Nicel veriler, merkezi eğilim ölçümleri (ortalama ve ortanca) ve değişkenlik ölçümleri (standart sapma ve kartil arası aralık) kullanılarak bildirildi. Kategorik veriler orantı kullanılarak ifade edildi. Ki-kare testi sosyodemografik değişkenler ve sonuç (son 6/12 ayda enfeksiyon) arasındaki ilişki için kullanıldı. Yaş, cinsiyet, meslek, ebeveynlerin eğitim düzeyi ve aşılama durumu için uyarlanan çok değişkenli regresyon analizleri yapıldı. Son 6 ayda enfeksiyon varlığı ile uyumlu antokirlar referans grubu olarak kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 20 programı kullanıldı (IBM, ABD) ve ≤ 0.05 'lik p değeri istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Etik Kurul Onayı

Çalışmaya başlamadan önce Biyolojik ve Biyomedikal Bilimler Libya Ulusal Etik Komitesinden onay alındı. Tüm katılımcıların bir ebeveyn/vasisinden kan alımı öncesinde yazılı onamları alındı.

Bulgular

Toplamda 791 çocuk test edildi (421 erkek ve 370 kız). Ortalama yaş 6.5 (SS ± 0.29) idi. Tablo 2, çalışma evreninin demografik özelliklerini göstermektedir. Çalışmaya dahil edilen tüm çocuklar, ulusal bağışıklama program uyarınca tam aşılandılar.

Katılımcıların hiçbirinde anti-PT IgG seviyeleri 100 IU/mL'nin üzerinde değildi ve 163 (%20.6) katılımcı nicel seviyesinin altında IgG seviyeleri vardı. Anti-PT IgG seviyeleri 0.5 IU/mL ile 70.5 IU/mL aralığındaydı ve ortalaması 11.6 IU/mL (standart sapma= 1.1) iken anti-PT IgA seviyeleri 0.4-35.7 IU/mL arasındaydı ve ortalaması 5.4 IU/mL (standart sapma= 3.8) idi. Otuz sekiz hastada, son 6 ayda enfeksiyon görüldüğünü belirten anti-PT IgA seviyesi ≥ 12 IU/mL idi (Tablo 3).

Çalışılan katılımcılar arasında cinsiyet temelli boğmaca antikorlarında bir fark bulunmadı ($p= 0.55$). Benzer şekilde, diğer tüm sosyodemografik değişkenler anti-PT antikor seviyelerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki göstermedi. Sosyodemografik değişkenler ve anti-PT seviyeleri arasında yapılan çok değişkenli regresyon analizi anlamlı bir ilişki kanıtlamadı ($p > 0.05$).

Tablo 1. Anti-PT antikorları için eşik değerler ve bulguların yorumlanması

Antikor	Değer (IU/mL)	Yorum
Anti-PT IgG	≥ 100	yeni enfeksiyon
Anti-PT IgA	Herhangi bir düzeyde konsantrasyon	(son 6 ayda enfeksiyon)
Anti-PT IgG	≥ 40	yeni enfeksiyon
Anti-PT IgA	≥ 12	(son 6 ayda enfeksiyon)
Anti-PT IgG	≥ 40 ve < 100	yeni olmayan enfeksiyon
Anti-PT IgA	< 12	(son 12 ayda enfeksiyon)

Tablo 2. Çalışma evreninin demografik özellikleri

	Sayı	Yüzde
Cinsiyet, erkekler	421	%53.2
Ebeveynlerin meslekleri		
Baba		
Sağlık çalışanı	38	%4.8
Sağlık çalışanı olmayan	753	%95.2
Anne		
Sağlık çalışanı	28	%3.5
Sağlık çalışanı olmayan	763	%96.5
Ebeveynlerin eğitim durumu		
Baba		
Üniversite ya da üzeri	736	%93.0
Lise	55	%7.0
Anne		
Üniversite ya da üzeri	282	%35.7
Lise	504	%36.7
İlköğretim	5	%0.6

Tablo 3. Pertussis toksin IgA ve IgG antikorları

Antikor	Değer (IU/mL)	Yorum	N (%)
Anti-PT IgG	< 15	tespit edilemeyen*	581 (%73.4)
Anti-PT IgG	≥ 100	yeni enfeksiyon (son 6 ay)	0
Anti-PT IgA	≥ 12	yeni enfeksiyon (son 6 ay)	38 (%4.8)
Anti-PT IgG	≥ 40 ve < 100	yeni olmayan enfeksiyon (son 12 ay)	20 (%2.5)
Anti-PT IgA	< 12		

Nicelikte alt limitin altında. Anti-PT IgA ≥ 12 ve anti-PT IgG ≥ 40 ve < 100 arasında olan 11 çocuk olduğu için toplam %100 etmeyecek.

Tartışma

Çalışmamızdaki geniş kapsamlı amacı bu yaş grubunda rapel aşı ihtiyacını değerlendirmek için Libya'da okul çağına ulaşmış çocuklarda bağışıklamanın azaldığını kanıtlayıcı veri sunmaktır. Çalışma bulguları boğmaca bağışıklamasına yönelik primer aşı serilerinden sonra 5-7 yaş arasındaki çocuklarda son 6 ay ve 12 ayda görülen enfeksiyon prevalansının artışı olarak %4.8 ve %2.5 olduğunu gösterdi. Bulgular ile çalışmanın evreninin sosyodemografik karakteri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Çalışılan çocukların dörtte üçünde düşük IgG serum seviyeleri < 15 IU/mL bulundu ve bu durum anlamlı derecede büyük çoğunluğunun artan hastalık riski taşıdığını ortaya koydu. Buna ek olarak, aşı kaynaklı bağışıklığın 5-10 yıl arasında sürdüğü ve bağışıklığın azalmasının hem okul çağı çocuklarını hem de daha yaşlı nüfusu hastalığa duyarlı hale getirdiği düşünülmektedir. Ayrıca, bu çocuklar henüz aşı serilerini tamamlamamış olan çocuklarda, uygun olmayan şekilde aşılanmış çocuklarda ve yaşlı duyarlı nüfusta hastalık için başlıca rezervuar olabilir.

Yüksek oranda aşılama yapılan bölgelerde bile okul çocukları, gençler ve yetişkinlerde boğmaca olguları bildiren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (8-10). Birçok çalışma sanayileşmiş ülkelerde boğmaca seroprevalansını açıklamış olsa da sadece

birkaç çalışma gelişmekte olan ülkelerdeki insidansını bildirmiştir. Bu çalışma, Orta Doğu'da yürütülen diğer çalışmalara benzer şekilde 6-7 yaş arasında aşı kaynaklı bağışıklığın düştüğünü gösterdi (4,11,12).

Bu çalışmada, tüm katılımcılar 18 aylıkken tam hücre boğmaca aşısının son dozunu almışlardı. Azalan bağışıklığa ve bakterilerin aşı kaynaklı bağışıklığa uyumuna ek olarak boğmacanın tekrar ortaya çıkışı demografik değişiklikler, aşı kalitesinde farklılık ve aşının ödeme kapsamındaki değişiklikler ile açıklanabilir (13).

Çalışmanın kısıtlılıklarından biri veri toplama yönteminin çalışmanın temsil edilebilirliğini etkileyebilir olmasıdır. Ancak, katılımcılar rastgele atanmıştı ve çocuklar farklı yaş gruplarında değillerdi (örn. 6 yaş öncesi ve yaş sonrası yaş aralıkları). Bir diğer kısıtlama ise enfeksiyon belirteci olarak anti-PT antikorlarının kullanılmasıydı. Ser-epidemiolojik çalışmalar, toplumlarda *B. pertussis* dolaşımını ve nüfusların bağışıklık durumlarını değerlendirmek için önemli çalışmalar arasındadır (14). Ayrıca, yüksek anti-PT titresi akut/yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon belirteci olarak ortaya konmuştur (14,15). Dahası, boğmaca için önerilen serolojik yöntem pertussis toksin'e yönelik IgG antikorlarının ölçülmesini kapsamaktadır (IgG anti-PT). Bu da, boğmaca veya koruyucu bağışıklık tanımı için ortaya konan eşikler kullanılarak ölçülür.

Literatürde seroprevalans üzerine yapılan çalışmalarda ve AB Pertstrain Grubunun tavsiyelerinde çeşitli eşikler kullanılmıştır (16). Ayrıca, boğmaca aşılı boğmaca tanısını engelleyecek yüksek IgG seviyeleri indüklediği için, serum anti-PT IgA seviyeleri çalışmamızda ek tanısız rol üstlendi (17). Aşı kaynaklı bağışıklığın, aşılama sonrası 1-2 yıl içinde tespit edilebilecek seviyenin de altına düştüğü bilinmektedir (18). Çalışma dönemi boyunca Libya'da iki yaş sonrasında boğmaca pekiştirme aşılı uygulanmadığı için okul çağında çocuklarda anti-PT IgG yüksek serum konsantrasyonu görmek mümkün olmayacaktır.

Sonuç

Çalışma boğmaca enfeksiyonunun okula başlayan çocuklar arasında sık olarak geçirildiğini göstermiştir. Daha önceki çalışmalar, kalıcı bağışıklığın görülmediği hastalıkların kontrolünde tekrar aşılamanın mantıklı bir yaklaşım olacağını vurgulamıştır (19). Okula başlama yaşındaki çocukların %76.1'inde serumda boğmacaya karşı antikor düzeyinin tespit edilemeyecek düzeyde olması hastalığın görülmesindeki artışı ortaya koyarken biz boğmaca aşısının bir pekiştirme dozuyla hedeflenen yaş grubunda önleme ve Libya'da *B. pertussis* dolaşımını kontrol etme stratejisi çatısı altında uygulamanın mantıklı olacağını düşünmekteyiz.

Teşekkür

Bu projeye katılan çocuklar ve ebeveynlerinin iş birliği için teşekkürü bir borç biliriz. Bu projedeki büyük yardımları için Tripoli Tıp Merkezi Pediatri Bölümü tıbbi personeline minnettar olduğumuzu belirtmek isteriz. Çalışmanın metodoloji ve tasarım bölümünü geliştirmede, bulguların gözden geçirilmesinde ve yorumlamasında ve ELISA kitlerinin temininde katkılarlarından dolayı özel olarak Sanofi Pasteur'e teşekkür ederiz.

Etik Komite Onayı: Çalışmaya başlamadan önce Biyolojik ve Biyomedikal Bilimler Libya Ulusal Etik Komitesinden onay alındı. Tüm katılımcıların bir ebeveyn/vasisinden kan alımı öncesinde yazılı onamları alındı.

Hasta Onamı: Hasta onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Tüm yazarlar; Tasarım - Tüm yazarlar; Denetleme - Tüm yazarlar; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - Tüm yazarlar; Analiz - Tüm yazarlar; Kaynak Taraması - Tüm yazarlar; Makale Yazımı - Tüm yazarlar; Eleştirel İnceleme - Tüm yazarlar.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

- Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis. In: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S (eds). *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 13th ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2015:261-78.
- Ronn PF, Dalby T, Simonsen J, Jorgensen CS, Linneberg A, Krogfelt KA. Seroepidemiology of pertussis in a cross-sectional study of an adult general population in Denmark. *Epidemiol Infect* 2014;142(4):729-37. [CrossRef]
- Olin P, Gustafsson L, Barreto L, Hessel L, Mast TC, Rie AV, et al. Declining pertussis incidence in Sweden following the introduction of acellular pertussis vaccine. *Vaccine* 2003;21(17-18):2015-21. [CrossRef]
- Cevik M, Beyazova U, Aral AL, Duyan Camurdan A, Ozkan S, Sahin F, et al. Seroprevalence of IgG antibodies against *Bordetella pertussis* in healthy individuals aged 4-24 years in Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(4):388-90. [CrossRef]
- World Health Organization (WHO). Third dose of diphtheria toxoid, tetanus toxoid and pertussis vaccine. Reported estimates of DTP3 coverage. Available from: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tscoveredt3.html Accessed on 13.12.2017. [CrossRef]
- World Health Organization (WHO). Pertussis reported cases Available from: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidencepertussis.html Accessed on 10.12.2017. [CrossRef]
- Inandi T, Guraksin A, Hacıalioglu N. Seroprevalence of pertussis among children in Eastern Turkey. *Public Health* 2005;119(6):550-5. [CrossRef]
- Skowronski DM, De Serres G, MacDonald D, Wu W, Shaw C, Macnabb J, et al. The changing age and seasonal profile of pertussis in Canada. *J Infect Dis* 2002;185(10):1448-53. [CrossRef]
- Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, Kretsinger K, Slade BA, Brown KH, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-3):1-34. [CrossRef]
- Celentano LP, Massari M, Paramatti D, Salmaso S, Tozzi AE; EU-VAC-NET Group. Resurgence of pertussis in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(9):761-5. [CrossRef]
- Duranoglu L, Sönmez C, Vurucu S, Kurtoglu D, Kesik V, Coplu N, et al. Evaluation of pertussis immunity status in schoolchildren immunized with whole-cell vaccine. *Epidemiol Infect* 2010;138(2):299-303. [CrossRef]
- Ozkan S, Aksakal FN, Tuzun H, Aycan S, Maral I, Cirak MY, et al. Bordetella pertussis seroprevalence among vaccinated school children in Ankara, Turkey. *Infection* 2007;35(5):387-9. [CrossRef]
- Mooi FR, van Loo IH, King AJ. Adaptation of *Bordetella pertussis* to vaccination: a cause for its reemergence? *Emerg Infect Dis* 2001;7(3 Suppl):S526-8. [CrossRef]
- Giammanco A, Chiarini A, Maple PA, Andrews N, Pebody R, Gay N, et al. European Sero-Epidemiology Network: standardisation of the assay results for pertussis. *Vaccine* 2003;22(1):112-20. [CrossRef]
- de Melker HE, Versteegh FG, Conyn-Van Spaendonck MA, Elvers LH, Berbers GA, et al. Specificity and sensitivity of high levels of immunoglobulin G antibodies against pertussis toxin in a single serum sample for diagnosis of infection with *Bordetella pertussis*. *J Clin Microbiol* 2000;38(2):800-6. [CrossRef]
- Guiso N, Berbers G, Fry NK, He Q, Riffelmann M, Wirsing von König CH; EU Pertstrain group. 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;30(3):307-12. [CrossRef]
- Hendriks LH, Ozturk K, de Rond LG, de Greeff SC, Sanders EA, Berbers GA, et al. Serum IgA responses against pertussis proteins in infected and Dutch wP or aP vaccinated children: an additional role in pertussis diagnostics. *PLoS One* 2011;6(11):e27681. [CrossRef]
- The immunological basis for immunization series: module 4: pertussis. Geneva: World Health Organization; 2017 (Immunological basis for immunization series; module 4).
- Orenstein WA. Pertussis in adults: epidemiology, signs, symptoms, and implications for vaccination. *Clin Infect Dis* 1999;28(Suppl 2):S147-50. [CrossRef]