


e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicisciences.com">www.medicisciences.com</a>	
--	--	---

## **Pertussis infection in infants and children: etiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention**

**Karolina Meyer<sup>1</sup>, Kamilė Žilinskienė<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup> Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

### **Abstract**

Pertussis (known as „whooping cough“) – is a highly contagious respiratory tract disease caused by *Bordetella pertussis* which affects children and other people with risk factors. In the prevaccination era before the 1940s, thousands of infants and children were getting infected by pertussis. The incubation period of pertussis can be 1 to 3 weeks but usually is 7 to 10 days. Pertussis is also called “the cough of 100 days” and is usually diagnosed to a patient with over 2 weeks lasting paroxysmal cough, inspiratory whoop and posttussive vomiting. To confirm the diagnosis additional laboratory tests are typically performed. Apnea, pneumonia, weight loss due to an eating disorder and vomiting are the most common complications of whooping cough. If the symptoms are mild, patients can be treated at home. The antimicrobial therapy of macrolide antibiotics is usually used for pertussis treatment. The same therapy can be used for people who were in contact with pertussis infected person. The most important prevention of whooping cough is a routine immunization according to vaccination schemes and booster shots later on. Isolation for infected people is recommended until 5 days of the start of an effective antimicrobial therapy or 21 days from the onset of the symptoms for the untreated patients.

**Keywords:** pertussis, paroxysmal cough, inspiratory whoop, infants.

# Kokliušas kūdikiams ir vaikams: etiologija, klinikiniai požymiai, diagnostika, gydymas bei prevencija

Karolina Meyer<sup>1</sup>, Kamilė Žilinskienė<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Lietuvos sveikatos mokslų universitet, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

## Santrauka

Kokliušas – tai *Bordetella pertussis* sukeliama kvėpavimo takų liga, labiausiai pažeidžianti vaikus bei rizikos grupės asmenis. Iki vakcinacijos sukūrimo 1940 metais, liga sirgdavo šimtai tūkstančių kūdikių ir vaikų visame pasaulyje. Inkubacinis periodas trunka 1-3 savaites, tačiau dažniausiai 7-10 dienų. Kokliušas, dar vadinamas „100 dienų kosuliu“, diagnozuojamas nustatant bent 2 savaites trunkantį paroksizminį kosulį, kuriam būdingi reprimai bei vėmimas. Diagnozei patvirtinti atliekami papildomi laboratoriniai tyrimai. Dažniausios kokliušo komplikacijos yra apnėja, pneumonija bei svorio netekimas dėl valgymo sutrikimo ir vėmimo. Ne visi kokliušo atvejai reikalauja hospitalizacijos – lengvesnės eigos ligą galima gydyti namuose. Gydymui taikoma antibiotikoterapija makrolidų grupės antibiotikais. Antibiotikoterapija taip pat taikoma kaip profilaktikos priemonė asmenims, turėjusiems artimą kontaktą su patvirtintu kokliušo atveju. Pati svarbiausia prevencijos nuo kokliušo priemonė yra savalaikė imunizacija, išpildant skiepavimo schemą, o vėliau skiriant stiprinamąsias vakcinacijos dozes. Izoliacija reikalinga ne mažiau 5 dienų nuo antibiotikoterapijos pradžios gydomiems asmenims, o negydytiems asmenims – mažiausiai 21 diena nuo simptomų pasireiškimo pradžios.

**Raktažodžiai:** kokliušas, paroksizminis kosulys, reprimai, kūdikiai.

## Įvadas

Kokliušas yra labai užkrečiama, kvėpavimo takus pažeidžianti liga, kurią sukelia *Bordetella pertussis* mikroorganizmai. Priešvakcinacinės eros metu, ši liga labiausiai paveikdavo vaikus iki 10 metų [1] ir taip pat buvo viena dažniausių kūdikių sergamumo bei mirtingumo priežasčių [2,3]. Nuo to laiko, kai buvo sukurta vakcina vėlyvais 1940 metais, epidemiologija ir paskelbti užsikrėtimo atvejai labai pasikeitė. Jungtinės Amerikos Valstijos 1990 – aisiais paskelbė, kad daugiau nei pusė užsikrėtusiųjų kokliušo infekcija buvo suaugusieji [4]. Klinikiniai požymiai gali varijuoti priklausomai nuo amžiaus bei vakcinacijos ar jau persirgtos infekcijos [5], tačiau tipiškai liga pasireiškia paroksizminio kosulio epizodais, reprizais (taip vadinami gilūs įkvėpimai, po ilgo kosėjimo), bei vėmimu [5,6]. Ligų kontrolės ir prevencijos centro duomenimis, kokliušo diagnozė daugiausia remiasi klinika bei kartu esančiu bent vienu laboratoriniu ar epidemiologiniu rodikliu, patvirtinančiu diagnozę [7]. Geriausia ligos prevencija yra DTaP vakcina, kuri pirmą kartą Lietuvoje atliekama vaikams 2 mėnesių amžiuje [8], o gydymui arba prevencijai po kontakto su sergančiuoju dažniausiai pasirenkami makrolidiniai antibiotikai [9].

## Etiologija

*Bordetella pertussis* yra patogeninis mikroorganizmas žmogui, tačiau nėra žinoma jokių šio patogeno gyvūnų ar aplinkos rezervuarų [10]. Tai yra labai išranki gramneigiama kokobakterija, kuri kvėpavimo takų sekrete išgyvena tik kelias valandas. Kitos *Bordetella* rūšys, tokios kaip *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica* bei *Bordetella holmesii* taip pat gali

sukelti į kokliušą panašų klinikinį sindromą, tačiau simptomai dažniausiai yra ne tokie sunkūs [11,12].

## Epidemiologija

Inkubacinis periodas kokliušo infekcijai gali būti nuo 1 iki 3 savaičių, tačiau dažniausiai būna 7- 10 dienos. Kokliušo bakterijos plinta oro lašeliniu būdu, per kvėpavimo takų paskleidžiamus lašelius paroksizminio kosulio metu [13].

Prieš atsirandant vakcinoms, kokliušas buvo labai stipriai paveikianti liga, su gana dideliu kūdikių mirtingumo dažniu. Vėlyvaisiais 1940 – aisiais Jungtinėse Amerikos Valstijose atsiradus vakcinoms, vaikų sergamumo kokliušu skaičiai krito nuo 250,000 atvejų 1934 metais iki 1010 atvejų 1976 – aisiais [4]. Tačiau kokliušo epidemijos vis dar pasitaiko kas du – penkis metus [14]. Štai 2010 metais JAV buvo nustatyta 27,550 atvejų (protrūkiai buvo keliose valstijose) ir daugiau nei 48,000 atvejų pranešta 2012 metais [15,16]. Priežastys, dėl kurių kokliušo atvejų skaičiai yra augantys – nežinomi [17].

## Klinikiniai požymiai

Klasikiniai kokliušo požymiai yra paroksizminis kosulys, reprizai bei vėmimas, tačiau jie paprastai pasireiškia esant pirminiam užsikrėtimui nevakcinuotiems vaikams iki 10 metų amžiaus [18].

Klasikinis kokliušas (“100 dienų kosulys“) yra skiriamas į tris stadijas:

Katarinė stadija – jos metu dažniausiai pasireiškia į virusinę viršutinių kvėpavimo takų infekciją panašūs simptomai, tokie kaip kosulys bei sloga. Karščiavimas dažniausiai nepasireiškia arba yra nedidelis [19].

Katariniai reiškiniai dažniausiai trunka nuo vienos iki dviejų savaičių [20].

Paroksizminė stadija – jos metu atsiranda paroksizminis kosulys, kuris sparčiai intensyvėja. Kosulio epizodai yra saviti – būna ilga serija kosulių, tarp kurių yra labai nedideli arba visai nėra įkvėpimų [18]. Triukšmingas įkvėpimas po serijos kosulių (vadinamasis reprizas) gali pasitaikyti ne visada. 2010 metais kokliušo protrūkio metu (sirgo daugiausiai vakcinuoti vaikai), reprizai buvo nustatyti 22 – 44 proc. atvejų ir buvo dažnesni vaikams iki 1 metų amžiaus [21]. Paroksizminė stadija trunka nuo dviejų iki aštuonių savaičių [20].

Sveikimo stadija – šios stadijos metu kosulys išnyksta per kelias savaites ar netgi mėnesius [19]. Epizodinis kosulys gali pasitaikyti ar suintensyvėti susirgus virusinėmis viršutinių kvėpavimo takų infekcijomis [20]. Atipiniai klinikiniai požymiai dažniausiai pasitaiko labai mažiems kūdikiams arba tiems pacientams, kurie buvo vakcinuoti, tačiau gali pasitaikyti ir nevakcinuotiems vaikams [22,23]. Atipiniai simptomai varijuoja priklausomai nuo amžiaus bei laiko, kuris praėjo po vakcinacijos [20].

## Diagnostika

Diagnostika pirmiausia apima ligos įtarimą remiantis klinikiniais simptomais. Dažniausiai klinikinei diagnozei patvirtinti reikia bent dvi savaites trunkančio kosulio bei bent vieno šalia esančio simptomo (paroksizmai, reprizai ar vėmimas) [18].

Laboratorinė diagnostika apima nespecifinius radinius, tokius kaip leukocitozė – leukocitų padidėjimas (kuri dažniausiai yra lemiamą limfocitozės – limfocitų

padidėjimo) [24]. Kūdikiams leukocitų skaičiaus didėjimas yra tiesiogiai siejamas su ligos sunkumu [25]. Nors laboratorinis kokliušo infekcijos patvirtinimas nėra būtinas, jis dažniausiai atliekamas kai norima įsitikinti ar profilaktika kontaktavusiems asmenims yra reikalinga [7]. Mikrobiologiniai tyrimai, kurie gali patvirtinti kokliušo diagnozę įtraukia bakterijų kultūrą, PGR testą bei serologiją [26]. Reikia paminėti, kad laboratorinių tyrimų jautrumas bei specifiskumas priklauso nuo amžiaus, laiko nuo simptomų pradžios, vakcinacijos bei prieš tai buvusio kontakto su sukėlėju [20].

Radiologiniai radiniai – jei kokliušas yra nekomplikuotas, krūtinės rentgenogramose pakitimų dažniausiai nerandama arba randami nespecifiniai pakitimai, tokie kaip peribronchinė infiltracija ar atelektazė [24].

Remiantis Ligų kontrolės ir prevencijos centro informacija kokliušo diagnozė patvirtinama klinikiniais atvejais, nurodytais 1 lentelėje.

1 lentelė. Ligų kontrolės ir prevencijos centro kokliušo diagnozės apibrėžimas [27].

<b>Klinikiniai kriterijai</b>
<p>Kosulio epizodai, trunkantys <input type="checkbox"/> 2 savaites, atmetus kitas diagnozes ir bent vienas iš šių požymių:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kosulio paroksizmai</li> <li>• Reprizai</li> <li>• Vėmimas</li> <li>• Kūdikiams, &lt;1 metų amžiaus – apnėja (su ar be cianozės)</li> </ul>
<b>Laboratoriniai kriterijai</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Bordetella pertussis</i> išauginimas iš tiriamosios medžiagos</li> <li>• Teigiamas PGR testas</li> </ul>
<b>Epidemiologinė grandis</b>
Kontaktas su pacientu, kuriam laboratoriškai patvirtinta kokliušo diagnozė*
<b>Atvejų klasifikacija</b>
NEABEJOTINA
<p>Ūmus susirgimas su neribotą laiką trunkančiais kosulio epizodais bei išauginta <i>B. pertussis</i> iš tiriamosios medžiagos, <b>arba</b></p> <p>Klinikinis kriterijus (vienas iš minėtų) bei teigiamu PGR testu, <b>arba</b></p> <p>Klinikinis kriterijus (vienas iš minėtų) bei buvęs kontaktas su pacientu, kuriam laboratoriškai patvirtinta kokliušo diagnozė</p>
GALIMA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinikinis kriterijus (vienas iš minėtų) bei laboratorinių kriterijų ar epidemiologinės grandies nebuvimo, <b>arba</b></li> <li>• Kūdikiams &lt;1 metų, ūmus susirgimas su <u>neribotą laiką</u> trunkančiu kosuliu bei bent vienu iš šių požymių: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paroksizminis kosulys</li> <li>- Reprizai</li> <li>- Vėmimas</li> <li>- Apnėja ( su ar be cianozės)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>IR :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Teigiamas PGR testas, <b>arba</b></li> <li>- Kontaktas su pacientu, kuriam laboratoriškai patvirtinta kokliušo diagnozė</li> </ul>

\* Kontaktas su pacientu turėtų būti klasifikuojamas kaip “galimas”, o ne “neabejotinas” diagnozės patvirtinimas, ypač jei buvo kontaktuota su pacientu, kuris yra <1 metų kūdikis, kuriam nustatytas teigiamas PGR testas ir kuris turi ≥1 požymį ar simptomą ir kosulio trukmė yra <14 dienos.

## Komplikacijos

Pačios dažniausios kokliušo komplikacijos yra apnėja, pneumonija bei svorio netekimas dėl valgymo sutrikimo ir vėmimo [19,20, 28]. Šios komplikacijos yra dažniausios kūdikystėje. Kitos galimos komplikacijos, tokios kaip traukuliai, encefalopatija, mirtis, miego sutrikimai, pneumotoraksas, kraujavimas iš nosies, pojungininė kraujosruva, subdūrinė hematoma, tiesiosios žarnos prolapsas, šlapimo nelaikymas bei šonkaulių lūžimas [20, 28, 29]. Apnėja – ji pasitaiko išimtinai kūdikiams, dažniausiai jaunesniems nei 6 mėnesių amžiaus [19,21]. Apnėja paprastai yra siejama su kosulio paroksizmais, bet taip pat gali būti spontaniinė, galbūt susijusi su vegetacine stimuliacija [30].

Pneumonija – plaučių parenchimos infekcija – yra viena iš dažniausių kokliušo komplikacijų [19, 29]. Pirminė *B. pertussis* pneumonija yra susijusi su stipria leukocitoze, plaučių hipertenzija, padidėjusiu mirtingumu, ypatingai mažesniems kūdikiams [31].

Traukuliai ir encefalopatija – pirmas traukulių epizodas pasitaiko 1 – 2 proc. kūdikių bei mažų vaikų, o encefalopatijos dažnis yra <1 proc. [32].

Mirtis – daugiausia mirčių atvejų pasitaiko kūdikiams iki 6 mėnesių amžiaus, kurie yra dar per maži ir nėra vakcinuoti visomis pirminėmis kokliušo vakcinomis [29].

## Gydymas

Hospitalizacijos indikacijos kūdikiams bei vaikams su patvirtinta ar įtariama kokliušo diagnoze yra šios [33] :

- Respiracinis distresas, pasireiškiantis tachipnėja, šonkaulių retrakcijomis, nosies sparnelių plėtimusi ir pagalbinių kvėpavimo raumenų darbu;
- Pneumonijos pasireiškimu;
- Valgymo sutrikimai;
- Cianozė ar apnėja, su ar be kosulio;
- Traukuliai;
- Amžius <4 mėnesiai.

Izoliacija – standartinės saugumo priemonės (pvz., veido kaukė), rekomenduojamos visiems vaikams, kurie pateko į ligoninę dėl kokliušo [34]. Šios apsaugojimo priemonės turėtų būti naudojamos iki 5 dienų nuo efektyvios gydymo terapijos pradžios arba 21 dieną po simptomų pradžios negydytiems pacientams [35].

Antibiotikoterapija – laiku pradėjus skirti antibiotikus (per septynias dienas nuo simptomų pradžios), galima sutrumpinti simptomų trukmę bei sumažinti užkrato tikimybę aplinkiniams [36]. Gydymas yra ypatingai svarbus kūdikiams iki 6 mėnesių amžiaus, nes jie turi didesnę komplikacijų riziką. Taip pat, jei negydytiems, jiems ilgesnį laiką galima išskirti teigiamą bakterijų kultūrą nei vyresniems vaikams [37].

Pasirenkant antibiotikus, kokliušo gydymui pirmenybė teikiama makrolidiniams preparatams – eritromicinui, azitromicinui bei klaritromicinui [34, 38]. Makrolidams atsparios *B.pertussis* pasitaiko retai, nors buvo pranešta apie atvejus Kinijoje bei Irane [39]. Antibiotiko pasirinkimas priklauso nuo amžiaus – tai parodyta 2 lentelėje.

2 lentelė. Peroralinių antibiotikų rekomendacijos kokliušo gydymui bei profilaktikai po kontakto pagal amžiaus grupes [34].

	Pirmo pasirinkimo antibiotikai			Alternatyvūs antibiotikai
Amžiaus grupė	AZITROMICINAS	ERITROMICINAS	KLARITROMICINAS	TMP-SMX
<1 mėnuo	<b>Rekomenduojamas</b> , 10 mg/kg per dieną po vieną kartą 5 dienas	Nėra pageidaujamas; jis yra siejamas su infantiline hipertrofine pylorostenoze; naudoti tik kai azitromicinas neprieinamas; 40 mg/kg per dieną (padalinta į 4 dozes) 14 dienų	<b>Nerekomenduojamas</b>	<b>Kontraindikuoti</b> nas kūdikiams <2 mėnesių amžiaus (sukelia kernicterus)
1 – 5 mėnesiai	10 mg/kg per dieną po vieną kartą 5 dienas	40 mg/kg per dieną (padalinta į 4 dozes) 14 dienų	15 mg/kg per dieną (padalinta į 2 dozes) 7 dienas	<b>Kontraindikuoti</b> nas kūdikiams <2 mėnesių amžiaus. Kūdikiams ≥2 mėnesių amžiaus TMP 8 mg/kg per dieną, SMX 40

				mg/kg per dieną i(padalinta į 2 doze) 14 dienų
Kūdikiai (≥6 mėnesių) bei vaikai	10 mg/kg per dieną po vieną kartą pirmą dieną (maksimali dozė 500mg). tada 5mg/kg per dieną (maksimali dozė 250 mg) 2 - 5 dienas	40 mg/kg per dieną (padalinta į 4 dozes) 7 - 14 dienų (maksimali dozė 2g/d)	15 mg/kg per dieną (padalinta į 2 dozes) 7 dienas (maksimali dozė 1g/d)	TMP 8 mg/kg per dieną, SMX 40 mg/kg per dieną i(padalinta į 2 doze) 14 dienų (maksimali dozė TMP 320 mg, SMX 1600 mg per dieną)

Gydymo antibiotikais trukmė priklauso nuo to, koks antibiokas pasirenkamas. Rekomenduojama gydymo trukmė azitromicinu yra 5 dienos, eritromicinu – 14 dienų, klaritromicinu – 7 dienos bei trimetoprimo – metoksazolo deriniu – 14 dienų [36].

Kai kurie autoriai rekomenduoja, kad kvėpavimo dažnis, pulsas, deguonies saturacija bei leukocitų skaičius turi būti stebimas kūdikiams, patekusiems į ligoninę dėl kokliušo [40]

### Profilaktika

Poekspozicinė profilaktika – antibiotikoterapija rekomenduojama visiems asmenims, turėjusiems artimą kontaktą su patvirtintu ūmiu ar komplikuoju kokliušo atveju, nepaisant to, kad asmuo yra buvęs paskiepytas, taip pat visiems aukštos rizikos grupės (kūdikiai, nėščios moterys, sergantys imunodeficitinėmis ligomis, turintys artimą kontaktą su kūdikiais) asmenims. Poekspozicinė profilaktika efektyviausia pradėjus taikyti per 21 dieną po kontakto su užkrėstuoju, skaičiuojant nuo kosulio

epizodų pradžios [38]. Tyrimai rodo, kad ankstyva chemoprofilaktika sumažina sukėlėjo perdavimo riziką, tačiau prieš skiriant profilaktinį gydymą derėtų atidžiai pasverti naudą su galimais šalutiniais poveikiais ir chemoprofilaktikos būtinumą [41-43]. Profilaktinio gydymo schema sutampa su ligonių gydymu.

Imunizacija – pati svarbiausia yra rutininė vaikų, paauglių ir suaugusiųjų (ypač nėščių moterų) imunizacija. Artimi atvejo kontaktai, kurie anksčiau nebuvo skiepyti ar nėra pilnai išpildyta skiepavimo schema, privalo būti paskiepyti pagal galiojančias kokliušo skiepavimo rekomendacijas [34]. Po imunizacijos susidariusio imuniteto trukmė nėra tiksliai žinoma, todėl Amerikos Pediatrijos Akademija (*American Academy of Pediatrics*) rekomenduoja pilnai išpildyti skiepavimo planą, skiepijant DtaP ar Tdap vakcinomis [3]. Tačiau net skiepo efektyvumui siekiant 80-90%, patikimai apsaugai labai reikalingos stiprinamosios skiepo dozės [44-46].



## Ligos išėity

Simptominiai pacientai ir artimą kontaktą turėję asmenys turėtų vengti tęstinio kontakto su rizikos grupės asmenimis bent 5 dienas po antibiotikoterapijos pradžios. Asimptomiams asmenims, kuriems yra taikoma antibiotikoterapija, izoliacija nėra būtina [47].

Dėl didelio ligos užkrečiamumo, vaikai, sergantys kokliušu turėtų nelankyti kolektyvo ir mokyklos bent 5 dienas nuo antibiotikoterapijos pradžios arba 21 dieną nuo simptomų pradžios, jei gydymas nėra skirtas. Su sergančiu vaiku buvę artimieji ar kiti kontaktai privalo būti atidžiai stebimi dėl ligos manifestacijos bent 21 dieną po paskutinio artimo kontakto su sergančiuoju [34].

## Literatūros sąrašas

1. Güriş D, Strebel PM, Bardenheier B, et al. Changing epidemiology of pertussis in the United States: increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1230.
2. Leong RNF, Wood JG, Turner RM, Newall AT. Estimating seasonal variation in Australian pertussis notifications from 1991 to 2016: evidence of spring to summer peaks. *Epidemiol. Infect.* 2019 Jan;147:e155.
3. Xu J, Liu S, Liu Q, Rong R, Tang W, Wang Q, Kuang S, Zhou C. The effectiveness and safety of pertussis booster vaccination for adolescents and adults: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). 2019 Apr;98(16):e15281.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis--United States, 1997-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:73.
5. Long SS, Edwards KM, Mersola J. *Bordetella pertussis* and other species. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed. Ch. 162. Philadelphia, PA: WB Saunders, An Imprint of Elsevier; 2012. pp. 865-73.e5.
6. American Academy of Pediatrics. Pertussis. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editors. *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. pp. 553-566.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis (whooping cough). *Surveillance & Reporting*. <http://www.cdc.gov/pertussis/surveillance-reporting.html> (Accessed on September 29, 2016).
8. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija, Įsakymas Nr. V-322, 2019-03-13, paskelbta TAR 2019-03-13, i. k. 2019-04049
9. American Academy of Pediatrics. Pertussis. In Pickering LK, editor. *Red book 2003. Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village (IL): The Academy; 2003. p. 472-86.
10. Cotter PA, Miller JF. Bordetella. In: *Principles of bacterial pathogenesis*, Groisman EA (Ed), Academic Press, Ltd, London 2001. p.619.
11. Cherry JD, Seaton BL. Patterns of Bordetella parapertussis respiratory illnesses: 2008-2010. *Clin Infect Dis* 2012; 54:534.
12. Koepke R, Bartholomew ML, Eickhoff JC, et al. Widespread Bordetella parapertussis Infections--Wisconsin, 2011-2012: Clinical and Epidemiologic Features and Antibiotic Use for

- Treatment and Prevention. *Clin Infect Dis* 2015; 61:1421.
13. Warfel JM, Beren J, Merkel TJ. Airborne transmission of *Bordetella pertussis*. *J Infect Dis* 2012; 206:902.
  14. Mink CM, Cherry JD, Christenson P, et al. A search for *Bordetella pertussis* infection in university students. *Clin Infect Dis* 1992; 14:464.
  15. Winter K, Harriman K, Schechter R, et al. Notes from the field: Pertussis--California, January-June 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59:817.
  16. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis (Whooping cough): Pertussis cases by year (1922-2015). <https://www.cdc.gov/pertussis/surv-reporting/cases-by-year.html> (Accessed on August 15, 2017).
  17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis epidemic--Washington, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61:517.
  18. 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; 54:1756.
  19. Heininger U, Klich K, Stehr K, Cherry JD. Clinical findings in *Bordetella pertussis* infections: results of a prospective multicenter surveillance study. *Pediatrics* 1997; 100:E10.
  20. 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; 18:326.
  21. Chan MH, Ma L, Sidelinger D, et al. The California Pertussis Epidemic 2010: A Review of 986 Pediatric Case Reports From San Diego County. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2012; 1:47.
  22. Crowcroft NS, Booy R, Harrison T, et al. Severe and unrecognised: pertussis in UK infants. *Arch Dis Child* 2003; 88:802.
  23. Hoppe JE. Neonatal pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:244.
  24. Cherry JD, Heininger U. Pertussis and other *Bordetella* infections. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th ed, Cherry JD, Harrison G, Kaplan SL, et al (Eds), Elsevier, Philadelphia 2018. p.1159.
  25. Murray EL, Nieves D, Bradley JS, et al. Characteristics of severe *Bordetella pertussis* infection among infants  $\leq 90$  days of age admitted to pediatric intensive care units - Southern California, September 2009-June 2011. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2013; 2:1.
  26. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis (whooping cough). Diagnosis confirmation. Available at: <http://www.cdc.gov/pertussis/clinical/diagnostic-testing/diagnosis-confirmation.html> (Accessed on June 28, 2018).
  27. National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDS). Pertussis (Whooping Cough) (*Bordetella pertussis*): 2014 Case Definition. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <http://www.cdc.gov/nndss/conditions/pertussis/case-definition/2014/> (Accessed on June 28, 2018).

28. Mbayei SA, Faulkner A, Miner C, et al. Severe Pertussis Infections in the United States, 2011-2015. *Clin Infect Dis* 2019; 69:218.
29. Winter K, Harriman K, Zipprich J, et al. California pertussis epidemic, 2010. *J Pediatr* 2012; 161:1091.
30. Surridge J, Segedin ER, Grant CC. Pertussis requiring intensive care. *Arch Dis Child* 2007; 92:970.
31. Mikelova LK, Halperin SA, Scheifele D, et al. Predictors of death in infants hospitalized with pertussis: a case-control study of 16 pertussis deaths in Canada. *J Pediatr* 2003; 143:576.
32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis--United States, 2001-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54:1283.
33. Cherry JD, Harrison R, Bradley JS, et al. Pertussis in young infants -- Guidance for clinicians. May 2010, updated June 2011.
34. American Academy of Pediatrics. Pertussis (whooping cough). In: *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 31st ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2018. p.620.
35. United States Center for Disease Control and Prevention. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/isolation-guidelines.pdf> (Accessed on August 01, 2018).
36. Altunajji S, Kukuruzovic R, Curtis N, Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database Syst Rev* 2007; :CD004404.
37. Riitta H. The effect of early erythromycin treatment on the infectiousness of whooping cough patients. *Acta Paediatr Scand* 1982; 298:10.
38. Tiwari T, Murphy TV, Moran J, National Immunization Program, CDC. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54:1.
39. Liu X, Wang Z, Zhang J, et al. Pertussis Outbreak in a Primary School in China: Infection and Transmission of the Macrolide-resistant *Bordetella pertussis*. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37:e145.
40. Cherry JD, Wendorf K, Bregman B, et al. An Observational Study of Severe Pertussis in 100 Infants  $\leq 120$  Days of Age. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37:202.
41. Dodhia H, Miller E. Review of the evidence for the use of erythromycin in the management of persons exposed to pertussis. *Epidemiol Infect.* 1998;120(2):143.
42. De Serres G, Boulianne N, Duval B. Field effectiveness of erythromycin prophylaxis to prevent pertussis within families. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14(11):969.
43. Yeh SH. Pertussis: persistent pathogen, imperfect vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2003;2(1):113.
44. Centers for Disease Control and Prevention (2017) Pertussis frequently asked questions. Available: <https://www.cdc.gov/pertussis/about/faqs.html>. Accessed: 10 February 2019.

45. World Health Organization (2010) The immunological basis for immunization series: module 4: Pertussis, Update 2009. Available: <http://www.who.int/iris/handle/10665/44311>. Accessed: 10 February 2019
46. Chen Z, He Q (2017) Immune persistence after pertussis vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 13: 744-756.
47. Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Immunization of health-care personnel: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2011;60(RR-7):1.