



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET NOVI SAD
AKADEMSKE DOKTORSKE STUDIJE
JAVNO ZDRAVLJE

SENZITIVNOST I SPECIFIČNOST DEFINICIJE SLUČAJA VELIKOG KAŠLJA

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor: Prof. dr Vladimir Petrović

Kandidat: Asist. dr Mioljub Ristić

Novi Sad, 2015. godine

УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
MEDICINSKI FAKULTET

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Miljub Ristić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof.dr Vladimir Petrović
Naslov rada: NR	Senzitivnost i specifičnost definicije slučaja velikog kašlja
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2015.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Hajduka Veljkova 3, Srbija

Fizički opis rada: FO	(7 poglavlja / 144 stranice / 86 tabela / 3 grafikona / 186 referenci / 1 prilog)
Naučna oblast: NO	Medicinske nauke
Naučna disciplina: ND	Epidemiologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Veliki kašalj; epidemiološki nadzor; incidencija; senzitivnost i specifičnost; znaci i simptomi
UDK	616.921.8-036.22
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, Srbija
Važna napomena: VN	Nema
Izvod: IZ	<p>Uprkos rezultatima postignutih imunizacijom, veliki kašalj je i danas vodeći uzrok smrti među zaraznim bolestima protiv kojih se sprovodi imunizacija. Postojanje različitih vrsta nadzora, prisutnih nedostataka laboratorijske dijagnostike oboljenja, slabosti u dostupnim definicijama slučaja velikog kašlja i neprepoznavanje oboljenja, otežavaju realno sagledavanje opterećenja velikim kašljem i poređenje postignutih rezultata u različitim zemljama. Postojeće definicije slučaja velikog kašlja nisu prihvatljive u svim uzrastima.</p> <p>Cilj istraživanja je bio da se na reprezentativnom uzorku Grada Novog Sada utvrdi: stopa incidencije velikog kašlja tokom jedne godine savremenog nadzora; senzitivnost i specifičnost definicija slučaja velikog kašlja, datih od strane Globalne pertusis inicijative za tri uzrasne grupe. U istraživanje je uključeno 213 ispitanika pacijenata iz sentinelnog nadzora nad velikim kašljem Doma zdravlja Novi Sad i 107 ispitanika pacijenata iz hospitalnog nadzora sa iste teritorije koji su ispunjavali predložene definicije slučaja za tri uzrasne grupe (0-3 meseca; 4 meseca-9 godina života; 10 godina i stariji). Podaci za istraživanje dobijeni su popunjavanjem anketnog upitnika. Laboratorijsko testiranje sumnji na veliki kašalj sprovedeno je u Centru za mikrobiologiju Instituta za javno zdravlje Vojvodine. Kod pacijenata sa kašljem u trajanju do 21 dan testiranje je vršeno upotrebom PCR metoda, a kod pacijenata sa kašljem u trajanju više od 21 dan, dokazivanje oboljenja vršeno je upotrebom ELISA IgA i IgG</p>

	<p>seroloških testova. Potvrđenim slučajem velikog kašlja smatran je pacijent sa ispunjenom definicijom slučaja oboljenja i laboratorijskom potvrdom oboljenja, PCR ili ELISA testom. Procenjena stopa incidencije velikog kašlja u Novom Sadu je 237,7/100.000, a stopa incidencije hospitalizovanih u Novom Sadu je 16,4/100.000. Najviše stope incidencije velikog kašlja u sentinelnom nadzoru registruju se u uzrastu 10-14, a u hospitalnom u uzrastu od 7 do 9 godina. Senzitivnost, specifičnost i stepen verovatnoće pozitivnog rezultata testiranog simptoma/znaka iz predloženih definicija slučaja se razlikuju po uzrastima i po pojedinim simptomima/znacima. Predložene definicije slučaja u uzrastima od 4 meseca do 9 godina i u uzrastu od 10 godina i starijih imaju veću verovatnoću otkrivanja obolelih u hospitalnom u odnosu na sentinelni nadzor za pojedine simptome/znakove. Budući da je tokom istraživanja u sentinelnom nadzoru oboljenje potvrđeno kod svakog petog, a u hospitalnom kod svakog drugog testiranog pacijenta, predložene definicije slučaja se mogu koristiti u nadzoru nad velikim kašljem.</p>
Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	24.04.2013.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: dr Marica Miladinov Mikov, redovni profesor član: dr Aleksandra Stojadinović, vanredni profesor član: dr Zora Jelesić, redovni profesor član: dr Biljana Zvezdin, vanredni profesor član: dr Zoran Veličković, vanredni profesor rezervni član 1: dr Predrag Minić, redovni profesor rezervni član 2: dr Zorica Šeguljev, redovni profesor

University of Novi Sad
ACIMSI
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD thesis
Author: AU	Mioljub Ristić
Mentor: MN	Assoc. prof. Vladimir Petrović
Title: TI	Sensitivity and specificity of case definition for pertussis
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2015.
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, Serbia

Physical description: PD	7 chapters, 144 pages, 86 tables, 3 graphs, 186 references, 1 anex
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Epidemiology
Subject, Key words SKW	Whooping Cough; Epidemiological Monitoring; Incidence; Sensitivity and Specificity; Signs and Symptoms
UC	616.921.8-036.22
Holding data: HD	Library of the Medical Faculty University Novi Sad, 21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, Serbia
Note: N	None
Abstract: AB	<p>Despite all results achieved by immunization, pertussis is still the leading cause of death among vaccine preventable diseases. Different types of surveillance and laboratory confirmation of pertussis, weakness of existing case definitions for pertussis and broad spectrum clinical manifestation of disease, complicate overview of disease and result comparison of surveillance in different countries. The current pertussis case definition is not acceptable for all age groups of patients.</p> <p>The aim of this research was to determine: the pertussis incidence rate in population of Novi Sad during one year of modern surveillance; the sensitivity and specificity of clinical case definition for pertussis, given by the Global Pertussis Initiative for three age groups, with a representative sample of population in the City of Novi Sad.</p> <p>213 patients from sentinel surveillance of pertussis Novi Sad Health Centre and 107 hospitalized patients from Novi Sad, who fulfilled criteria of case definition proposed for the three age groups (0-3 months, 4 months-9 years; 10 years of age and older), were included in the research.</p> <p>Research data obtained from a questionnaire. Laboratory testing of suspected cases were conducted at the Centre for Microbiology, Institute of Public Health of Vojvodina. For patients with coughing less than 21 days PCR method was used, and for patients with cough lasting more than 21 days, laboratory confirmation</p>

	<p>of disease was performed using ELISA IgA and IgG serological tests. Confirmed case of pertussis consider to be a patient with symptoms/signs according to proposed case definition and with laboratory confirmation of the pertussis, PCR or ELISA.</p> <p>Estimated incidence rate of pertussis for population in the city of Novi Sad was 237.7/100,000, and the pertussis incidence rate in hospitalized patient in Novi Sad was 16.4/100,000. The highest incidence rate of pertussis in the sentinel surveillance was registered in the age group 10-14 and in the hospital surveillance in the group 7 to 9 years of age. The values of sensitivity, specificity and positive likelihood ratio of symptoms/signs from the proposed case definition were calculated and they different by age and by certain symptoms/signs from proposed case definition. Certain symptoms/signs of the proposed case definition have a higher probability of detection among patients aged 4 months to nine, and at the age of ten year and older, in the hospital versus those in sentinel surveillance for pertussis.</p> <p>During research from the patients who were tested in sentinel surveillance every fifth was laboratory confirmed case and in the hospital surveillance every second patient was confirmed case, so the proposed case definitions can be used in the surveillance of pertussis.</p>
Accepted on Scientific Board on: AS	24.04.2013.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	<p>president: Marica Miladinov Mikov, Ph.D., Full Professor</p> <p>member: Aleksandra Stojadinović, Ph.D., Associate Professor</p> <p>member: Zora Jelesić, Ph.D., Full Profesor</p> <p>member: Biljana Zvedin, Ph.D., Associate Professor</p> <p>member: Zoran Veličković, Ph.D., Associate Professor</p> <p>Substitute member 1: Predrag Minić, Ph.D., Full Profesor</p> <p>Substitute member 2: Zorica Šeguljev, Ph.D., Full Profesor</p>

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. ZNAČAJ OBOLEVANJA I UMIRANJA OD VELIKOG KAŠLJA.....	2
1.1.1. Epidemiološke karakteristike velikog kašlja.....	2
1.1.2. Epidemiološka situacija velikog kašlja u svetu.....	3
1.1.3. Epidemiološka situacija velikog kašlja u našoj zemlji.....	5
1.2. NADZOR NAD VELIKIM KAŠLJEM.....	7
1.2.1. Savremeni nadzor nad velikim kašljem.....	8
1.3. DEFINICIJA SLUČAJA VELIKOG KAŠLJA.....	10
1.4. LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA VELIKOG KAŠLJA.....	14
1.4.1. Dokazivanje infekcije izazvane B. pertussis izolacijom u kulturi.....	14
1.4.2. Primena PCR metode za dokazivanje infekcije izazvane B. pertussis.....	15
1.4.3. Primena seroloških metoda za dokazivanje obolevanja od velikog kašlja.....	16
1.5. MERE SPREČAVANJA I SUZBIJANJA VELIKOG KAŠLJA.....	17
1.5.1. Imunizacija protiv velikog kašlja.....	17
1.5.1.1. Vakcine protiv velikog kašlja i njihova imunogenost i efikasnost.....	18
1.5.1.2. Kalendar imunizacije protiv velikog kašlja.....	21
1.5.2. Hemioprofilaksa i terapija velikog kašlja.....	23
1.5.3. Perspektive u kontroli i prevenciji velikog kašlja.....	24
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE.....	27
3. MATERIJAL I METODI RADA.....	28
3.1. Mesto i vreme sprovođenja istraživanja.....	28
3.2. Osnovni instrument istraživanja i prikupljanja podataka.....	28
3.3. Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka.....	28
3.4. Klinička definicija slučaja.....	29
3.5. Kriterijumi za uključivanje u istraživanje.....	31
3.6. Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja.....	32
3.7. Uzorkovanje i laboratorijsko ispitivanje bolesničkog materijala.....	32

3.8. Obrada i analiza podataka.....	34
4. REZULTATI.....	36
4.1. REZULTATI SPROVEDENOG ISPITIVANJA PACIJENATA SA SUMNJOM NA VELIKI KAŠALJ U ODNOSU NA VRSTU NADZORA I PRIMENJENU METODU LABORATORIJSKOG ISPITIVANJA.....	36
4.2. UČESTALOST VELIKOG KAŠLJA PO UZRASTU I VRSTAMA KONTAKTA I HRONOLOŠKA DISTRIBUCIJA OBOLJENJA U SENTINELNOM I HOSPITALNOM NADZORU.....	37
4.2.1. Uzrasno specifična distribucija velikog kašlja u sentinelnom nadzoru.....	37
4.2.2. Uzrasno specifična distribucija velikog kašlja u hospitalnom nadzoru.....	38
4.2.3. Uzrasno specifična distribucija velikog kašlja u sentinelnom nadzoru u zavisnosti od primenjene definicije slučaja.....	39
4.2.4. Propušteni slučajevi velikog kašlja u sentinelnom nadzoru.....	39
4.2.5. Odnos potvrđenih slučajeva velikog kašlja u sentinelnom i hospitalnom nadzoru prema vrstama kontakata.....	40
4.2.6. Hronološka distribucija po mesecima obolevanja od velikog kašlja u sentinelnom i hospitalnom nadzoru.....	42
4.3. POKAZATELJI VALIDNOSTI (VALJANOSTI) DEFINICIJE SLUČAJA KAO DIJAGNOSTIČKOG TESTA U ODNOSU NA UZRAST OBOLELIH U SENTINELNOM I HOSPITALNOM NADZORU.....	43
4.3.1. Pokazatelji validnosti simptoma/znakova iz definicije slučaja kao dijagnostičkog testa u sentinelnom i hospitalnom nadzoru u uzrastu 0-3 meseca.....	43
4.3.1.1. Validnost inspiratornog stridora kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja.....	43
4.3.1.2. Validnost apnee kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja.....	44
4.3.1.3. Validnost povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja.....	44
4.3.1.4. Validnost cijanoze kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja.....	45
4.3.1.5. Validnost konvulzija kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja.....	46
4.3.1.6. Validnost pneumonije kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja.....	46

4.3.1.7. Validnost podatka o kontaktu sa slično obolelim kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja.....	47
4.3.1.8. Validnost inspiratornog stridora i apnee kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja.....	47
4.3.2. Pokazatelji validnosti simptoma/znakova iz definicije slučaja kao dijagnostičkog testa u sentinelnom i hospitalnom nadzoru u uzrastu od 4 meseca do 9 godina.....	48
4.3.2.1. Validnost inspiratornog stridora kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	48
4.3.2.2. Validnost inspiratornog stridora kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	49
4.3.2.3. Validnost apnee kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	50
4.3.2.4. Validnost apnee kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	50
4.3.2.5. Validnost povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	51
4.3.2.6. Validnost povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	51
4.3.2.7. Validnost pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	52
4.3.2.8. Validnost pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	53
4.3.2.9. Validnost pneumonije kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	53
4.3.2.10. Validnost pneumonije kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	54
4.3.2.11. Validnost podatka o kontaktu sa slično obolelim kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	55
4.3.2.12. Validnost podatka o kontaktu sa slično obolelim kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	55

4.3.2.13. Validnost inspiratornog stridora i apnee kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	56
4.3.2.14. Validnost inspiratornog stridora i apnee kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	56
4.3.2.15. Validnost inspiratornog stridora i povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	57
4.3.2.16. Validnost inspiratornog stridora i povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	58
4.3.2.17. Validnost inspiratornog stridora i pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	58
4.3.2.18. Validnost inspiratornog stridora i pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	59
4.3.2.19. Validnost inspiratornog stridora i podatka o kontaktu sa slično obolelim kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	60
4.3.2.20. Validnost inspiratornog stridora i podatka o kontaktu sa slično obolelim kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	60
4.3.2.21. Validnost povraćanja i pogoršanje simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	61
4.3.2.22. Validnost povraćanja i pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	62
4.3.2.23. Validnost povraćanja nakon kašlja i podatka o kontaktu sa slično obolelim kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	62
4.3.2.24. Validnost povraćanja nakon kašlja i podatka o kontaktu sa slično obolelim kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	63
4.3.2.25. Validnost pogoršanja simptoma tokom noći i podatka o kontaktu sa slično obolelim kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	64
4.3.2.26. Validnost pogoršanja simptoma tokom noći i podatka o kontaktu sa slično obolelim kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	65

4.3.2.27. Validnost inspiratornog stridora, povraćanja nakon kašlja i pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	65
4.3.2.28. Validnost inspiratornog stridora, povraćanja nakon kašlja i pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	66
4.3.2.29. Validnost inspiratornog stridora, povraćanja nakon kašlja, pogoršanja simptoma tokom noći i podatka o kontaktu sa slično obolelim kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	67
4.3.2.30. Validnost inspiratornog stridora, povraćanja nakon kašlja, pogoršanja simptoma tokom noći i podatka o kontaktu sa slično obolelim kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	68
4.3.3. Pokazatelji validnosti simptoma/znakova iz definicije slučaja kao dijagnostičkog testa u sentinelnom i hospitalnom nadzoru u uzrastu od 10 godina života i starijih.....	69
4.3.3.1. Validnost inspiratornog stridora kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	69
4.3.3.2. Validnost inspiratornog stridora kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	69
4.3.3.3. Validnost apnee kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	70
4.3.3.4. Validnost apnee kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	71
4.3.3.5. Validnost preznojavanja između napada paroksizama kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	71
4.3.3.6. Validnost preznojavanja između napada paroksizama kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	72
4.3.3.7. Validnost povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	72
4.3.3.8. Validnost povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	73

4.3.3.9. Validnost pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	74
4.3.3.10. Validnost pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	74
4.3.3.11. Validnost inspiratornog stridora i apnee kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	75
4.3.3.12. Validnost inspiratornog stridora i apnee kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	76
4.3.3.13. Validnost inspiratornog stridora i preznojavanja između epizoda paroksizama kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	76
4.3.3.14. Validnost inspiratornog stridora i preznojavanja između epizoda paroksizama kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	77
4.3.3.15. Validnost inspiratornog stridora i pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	78
4.3.3.16. Validnost inspiratornog stridora i pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	78
4.3.3.17. Validnost inspiratornog stridora i povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	79
4.3.3.18. Validnost inspiratornog stridora i povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	80
4.3.3.19. Validnost preznojavanja i povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	80
4.3.3.20. Validnost preznojavanja i povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	81
4.3.3.21. Validnost preznojavanja i pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	82
4.3.3.22. Validnost preznojavanja i pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	82

4.3.3.23. Validnost povraćanja nakon kašlja i pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	83
4.3.3.24. Validnost povraćanja nakon kašlja i pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	84
4.3.3.25. Validnost apnee i povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	84
4.3.3.26. Validnost apnee i povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	85
4.3.3.27. Validnost apnee i preznojavanja između paroksizama kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	86
4.3.3.28. Validnost apnee i preznojavanja između paroksizama kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	86
4.3.3.29. Validnost apnee i pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	87
4.3.3.30. Validnost apnee i pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	87
4.3.3.31. Validnost inspiratornog stridora, preznojavanja između paroksizama i povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	88
4.3.3.32. Validnost inspiratornog stridora, preznojavanja između paroksizama i povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	89
4.3.3.33. Validnost inspiratornog stridora, pogoršanja simptoma tokom noći i povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	89
4.3.3.34. Validnost inspiratornog stridora, pogoršanja simptoma tokom noći i povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	90
4.3.3.35. Validnost apnee, pogoršanja simptoma tokom noći i povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru.....	91

4.3.3.36. Validnost apnee, pogoršanja simptoma tokom noći i povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru.....	91
4.4. UTVRĐENE RAZLIKE U UČESTALOSTI POJEDINIH SIMPTOMA/ZNAKOVA IZ PREDLOŽENIH DEFINICIJA SLUČAJA VELIKOG KAŠLJA U HOSPITALNOM I SENTINELNOM NADZORU.....	92
4.4.1. Razlike u učestalosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa jednim simptomom/znakom među ispitanicima uzrasta od 4 meseca do 9 godina sa i bez laboratorijske potvrde velikog kašlja u hospitalnom i sentinelnom nadzoru.....	92
4.4.2. Razlike u učestalosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa dva ili više simptoma/znakova iz definicije slučaja među ispitanicima u hospitalnom i sentinelnom nadzoru uzrasta od 4 meseca do 9 godina.....	94
4.4.3. Razlike u učestalosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa jednim simptomom/znakom među ispitanicima uzrasta 10 godina i starijih sa i bez laboratorijske potvrde velikog kašlja u hospitalnom i sentinelnom nadzoru.....	95
4.4.4. Razlike u učestalosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa dva simptoma/znaka iz definicije slučaja među ispitanicima u hospitalnom i sentinelnom nadzoru uzrasta 10 godina i starijih.....	96
5. DISKUSIJA.....	99
6. ZAKLJUČAK.....	127
7. LITERATURA.....	129
Prilog.....	143

1. UVOD

Veliki kašalj (pertussis) je akutna infektivna bolest koju izaziva bakterija *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*). Ovo oboljenje se prvi put pominje između 1414. i 1540. godine. Prvi opis epidemije velikog kašlja potiče iz 1578. godine. U opisu epidemije oboljenje je nazvano Peti („*Quinte*”), što predstavlja onomatopejski izraz koji ukazuje na karakterističan zvuk tokom paroksizmalnih napada kašlja koji se smenjuju na 5 sati. Obolevali su najmlađi sa visokim letalitetom (1,2,3). *Sydenham* je 1679. godine prvi put detaljnije opisao oboljenje i u skladu sa intenzivnim kašljem nazvao ga pertusis (4).

Izolacija *B. pertussis* prvi put je izvedena 1906. godine (*Bordet and Gengou*), (5).

Ubrzo nakon otkrića uzročnika oboljenja, počeo je razvoj vakcine. Primena vakcine opisana je u epidemijama velikog kašlja u Sjedinjenim američkim državama (SAD), 40-ih i 50-ih godina XX veka (6). Porast obuhvata imunizacijom 50-ih i 60-ih godina XX veka doveo je do značajnog smanjenja obolevanja i umiranja od velikog kašlja u razvijenim zemljama. Vakcina protiv velikog kašlja uključena je u Prošireni program imunizacije Svetske zdravstvene organizacije (SZO) od 1974. godine. Prema podacima SZO, tokom 2008. godine, oko 82% novorođenčadi u svetu imunizovano je sa tri doze vakcine protiv velikog kašlja (7).

Uprkos rezultatima postignutih imunizacijom, veliki kašalj je i danas vodeći uzrok smrti među zaraznim bolestima protiv kojih se sprovodi imunizacija. Prema procenama SZO, godišnje u svetu od velikog kašlja oboli 20 do 40 miliona ljudi, a umre između 200.000 do 400.000 osoba (8).

Od 2011. godine registruje se porast obolevanja od velikog kašlja u različitim delovima sveta, uključujući i razvijene zemlje. Porast broja obolelih se tumači posledicom dostupnije dijagnostike oboljenja i ograničenog trajanja vakcinom indukovano imuniteta, ali i aktuelnim antigenskim promenama na *B. pertussis*. Sagledavanje aktuelne epidemiološke situacije, učestalosti i distribucije velikog kašlja, kao i uticaja imunizacije na kretanje ovog oboljenja i dalje su nezadovoljavajući, uključujući i zemlje sa uspostavljenim nadzorom. Realno sagledavanje opterećenosti velikim kašljem i poređenje postignutih rezultata u različitim zemljama otežani su postojanjem različitih vrsta nadzora, nedostacima laboratorijske dijagnostike oboljenja, slabostima u dostupnim definicijama slučaja velikog kašlja i neprepoznavanjem oboljenja (8,9).

U tipičnoj kliničkoj slici velikog kašlja prepoznaju se tri stadijuma oboljenja. Nakon inkubacije, u trajanju od najmanje 5 dana, a najviše 21 dan (prosečno 7-10 dana), sledi prvi, kataralni stadijum bolesti, u kome su dominantni simptomi i znaci slični prehladi. Ovaj stadijum traje 1-2 nedelje. U drugom, paroksizmalnom stadijumu, sa pojačavanjem simptoma i znakova oboljenja iz prvog stadijuma (kijanje, curenje iz nosa, blago povišena ili odsustvo porasta telesne temperature, blag kašalj), dolazi do značajnog pogoršanja tegoba u smislu intenziteta i učestalosti kašlja sa paroksizmima, naročito tokom noći. Drugi stadijum traje 1 do 6 nedelja. U poslednjem, rekonvalescentom stadijumu, koji traje nedeljama i mesecima nakon početka bolesti, postepeno dolazi do povlačenja tegoba i potpunog oporavka obolelih (6-8).

1.1. ZNAČAJ OBOLEVANJA I UMIRANJA OD VELIKOG KAŠLJA

1.1.1. Epidemiološke karakteristike velikog kašlja

Kliničke forme velikog kašlja su različite, a bitni faktori koji utiču na ispoljavanje kliničke forme oboljenja su prethodni vakcinalni status i uzrast obolelog. Prethodno imunizovana osoba, zavisno od vremena koje protekne od imunizacije, ne mora oboleti od velikog kašlja, a u slučaju obolevanja, klinička slika je blaža u odnosu na neimunizovane pacijente. U zemljama sa visokim obuhvatima imunizacijom (Australija, Kanada, Nemačka, Italija, Novi Zeland i SAD), oboljenje se najčešće registruje kod odojčadi koja, prema važećim zakonskim propisima, nisu mogla biti vakcinisana ili su nepotpuno vakcinisana protiv velikog kašlja. Međutim, oboljenje se registruje i među starijom decom, adolescentima i među odraslima, ali zbog nekarakteristične kliničke slike oboljenja, kod prethodno imunizovanih, bolest često ostaje neprepoznata. Aktivnim nadzorom nad velikim kašljem, u periodu od 1980. do 2000. godine, u SAD utvrđen je trend porasta obolevanja od velikog kašlja kod starije školske dece (10-14 godina) i adolescenata, što se objašnjava posledicom uvođenja aktivnog nadzora u ovoj populaciji i primeni protokola istraživanja epidemija velikog kašlja u školskim kolektivima. U zemljama u kojima se imunizacija sprovodi sa visokim obuhvatom, smrtni ishodi usled obolevanja od velikog kašlja su najčešći kod odojčadi, a u zemljama sa niskim obuhvatom imunizacijom, smrtni ishodi se registruju kako kod odojčadi tako i kod dece starije od godinu dana (10-18).

U prevakcinalnoj i ranoj vakcinalnoj eri nisu uočene razlike u sezonskom javljanju epidemija velikog kašlja. Nakon uvođenja vakcinacije, veći broj slučajeva registruje se u drugoj nego u prvoj polovini godine, najmanje u mesecu januaru, a najviše tokom meseca avgusta, septembra i oktobra (19).

Veliki kašalj je veoma kontagiozno oboljenje. Prenos infekcije se vrši direktnim kontaktom, respiratornim putem, ređe indirektno preko kontaminiranih predmeta, iz okoline obolelog. Najefikasniji prenos infekcije ostvaruje se u ranoj, kataralnoj fazi bolesti, kada su simptomi oboljenja blagi ili su nekarakteristični. Stope prenosa infekcije sa obolelog na osetljivu populaciju su najviše među porodičnim kontaktima (30-87%) i u kolektivima obolelih (50-80%), (20,21).

U istraživanju kojim su obuhvaćeni kontakti dece mlađe od 6 meseci obolele od velikog kašlja, sprovedenom u Francuskoj, utvrđeno je da je prosečna starost pacijenata iz okoline obolele dece 1996. godine bila 19,6 godina, a 2007. godine 31,9 godina (22).

Najznačajniji rezervoari infekcije za odojčad su majke, sa učešćem od preko 30%. U slučaju kada je, osim majke, infekcija prisutna kod još jednog člana porodice, oboleva 43% izložene odojčadi (23).

Problem neprepoznavanja infekcije u porodici je značajan. Prema podacima SZO, u porodicama je stopa obolevanja od velikog kašlja 50%, ali samo 37,5% obolelih u porodicama ispunjava aktuelnu definiciju slučaja velikog kašlja, preporučenu od strane SZO (17).

Zahvaljujući kruženju uzročnika među starijom populacijom, veliki kašalj je oboljenje sa epidemijskim potencijalom, a ciklični porast stopa incidencije se registruje svakih 2 do 5 godina (24).

1.1.2. Epidemiološka situacija velikog kašlja u svetu

Veliki kašalj je oboljenje prisutno širom sveta. Odnos stvarnog broja obolelih i registrovanih slučajeva je nesrazmeran (25).

Najteže kliničke forme oboljenja i smrtni ishodi najčešće se registruju kod novorođenčadi i nevakcinisane dece. Međutim, smatra se da je infekcija, iako neprepoznata, češća među adolescentima i odraslima. Prema rezultatima dostupnih istraživanja, kod 12-26% odraslih osoba, sa produženim kašljem, moguće je dobiti serološku potvrdu oboljenja (26,27).

Pre uvođenja vakcinacije, veliki kašalj je bio značajan uzrok smrti, a 95% obolelih registrovano je među decom mlađom od 10 godina. Oboljenje je češće registrovano kod žena,

a stopa mortaliteta bila je veća kod devojčica. Ova pojava tumači se činjenicom da u prvih 6 meseci, muška deca, zbog znatno veće koncentracije testosterona, u slučaju obolevanja imaju manju stopu komplikacija (19,28). Prema rezultatima istraživanja *Forest* i saradnika (29), kojim je obuhvaćeno 143 prethodno zdrava novorođenčeta u pedijatrijskoj bolnici u Lionu, utvrđeno je da viši nivo testosterona kod dečaka doprinosi povećanju širine laringealnog puta, čime se smanjuje stepen opstrukcije disajnog puta u slučaju obolevanja, u odnosu na devojčice.

Krajem XX veka, veliki kašalj je zadržao javno zdravstveni značaj jer je bio oboljenje koje se registrovalo i u razvijenim zemljama sa visokim obuhvatima imunizacijom (17).

Prema podacima SZO za 2008. godinu, u svetu je od posledica obolevanja od velikog kašlja umrlo 195.000 dece mlađe od 5 godina. Globalno posmatrano, broj registrovanih slučajeva velikog kašlja u značajnom je opadanju u odnosu na početak nadzora (1980. godine), kada je registrovano 1.982.355 obolelih u 151 državi, koje su obuhvaćene nadzorom, a 2009. godine je registrovano 106.207 slučajeva u 169 država pod nadzorom (30). Međutim, prema pokazateljima nadzora, veliki kašalj je jedina vakcinom preventabilna zarazna bolest sa porastom učestalosti u SAD-u (31,32).

Uprkos slabostima nadzora nad velikim kašljem, prema dostupnim rezultatima, stopa incidencije velikog kašlja u SAD, krajem XX veka, za obolele uzrasta od 10 do 49 godina, bila je čak 507 na 100.000 stanovnika (13,33).

U opisanim epidemijama velikog kašlja najčešće obolevaju neimunizovana deca uzrasta do 6 meseci, a najveći letalitet beleži se u uzrastu do 3 meseca. Zbog opadanja vakcinom indukovano imuniteta, visoke stope incidencije velikog kašlja u epidemijama registruju se već u uzrastu od 10 godina. Pojavom epidemija velikog kašlja, oboleli se registruju tokom cele godine, a ne samo tokom pojedinih meseci (34).

U državi Kalifornija (SAD), broj registrovanih slučajeva velikog kašlja 2005. godine bio je veći od 3.000, a 2010. godine, u epidemiji velikog kašlja, registrovano je preko 9.000 slučajeva, što je više nego bilo koje godine unazad 60 godina, od kada se vrši prijavljivanje oboljenja u ovoj zemlji. Najveći broj obolelih registrovan je u mesecu julu. Procenat hospitalizovanih u epidemijama velikog kašlja nije veliki (do 10%), ali je najveće učešće hospitalizovanih među mlađima od 3 meseca (55%), (35).

U epidemiji velikog kašlja u državi Vašington (SAD) sa 2.520 obolelih, najveće vrednosti uzrasno specifičnih stopa incidencije velikog kašlja registrovane su u uzrastu do godinu dana i u uzrastima od 10, 13 i 14 godina (36).

U Evropskom regionu, tokom 2009. godine, procenjena prosečna vrednost stope incidencije velikog kašlja je 4,9/100.000, sa značajnim razlikama u učestalosti među pojedinim zemljama. Stopa incidencije velikog kašlja u Norveškoj je 115,2/100.000, a u Italiji 1/100.000 i Austriji 0,02/100.000. I u ovim državama, razlike u učestalosti velikog kašlja posledica su primene različitih vrsta nadzora, subregistracije oboljenja i primene različitih preporuka za sprovođenje imunizacije protiv velikog kašlja. Najviše procenjene prosečne vrednosti specifične stope incidencije velikog kašlja su u uzrastu od 5 do 14 godina (17/100.000), (9,37).

Poređenjem učestalosti obolevanja od velikog kašlja u periodima pre i nakon uvođenja vakcine, u Evropskom regionu, tokom 1980. godine registrovano je 90.546 slučajeva (obuhvat sa tri doze vakcine protiv pertusisa bio je 64%), a 2009. godine 29.229 obolelih (obuhvat je bio 96%). Najmanji prosečan broj obolelih od velikog kašlja u posmatranom periodu registrovan je 2002. godine (25.176 obolelih). U SAD, u 1980. godini, registrovano je 123.734 slučaja oboljenja (obuhvat sa tri doze vakcine protiv pertusisa bio je 50%), a u 2009. godini 7.338 obolelih (obuhvat je bio 92%).

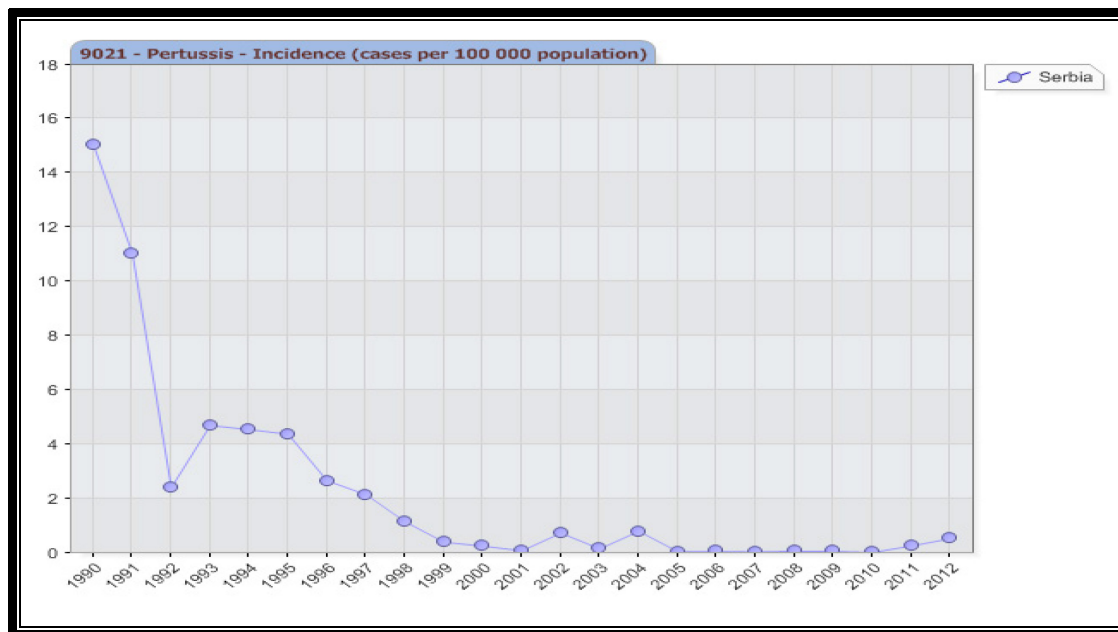
U nekim razvijenim zemljama (Švedska, Japan), pojava velikog kašlja u epidemijskoj formi objašnjava se padom obuhvata imunizacijom, zbog odbijanja vakcinacije od strane roditelja, a zbog straha od neželjenih efekata nakon vakcinacije. Aktivnosti antivakcinalnih pokreta u Švedskoj, Japanu, Velikoj Britaniji i Rusiji, koji su putem različitih medija upućivali javnost na poruke protiv vakcinacije korpuskularnom pertusis vakcinom, imali su za posledicu pad obuhvata imunizacijom, čime su se stvorili uslovi za nastanak epidemija velikog kašlja (38-40).

U drugim zemljama, do održavanja ili ponovnog javljanja velikog kašlja dolazi, osim zbog već postojećeg problema pada obuhvata imunizacijom i nepostojanja ili neadekvatnog sprovođenja nadzora nad velikim kašljem, i zbog opadanja vakcinom indukovano imuniteta (41-44).

1.1.3. Epidemiološka situacija velikog kašlja u našoj zemlji

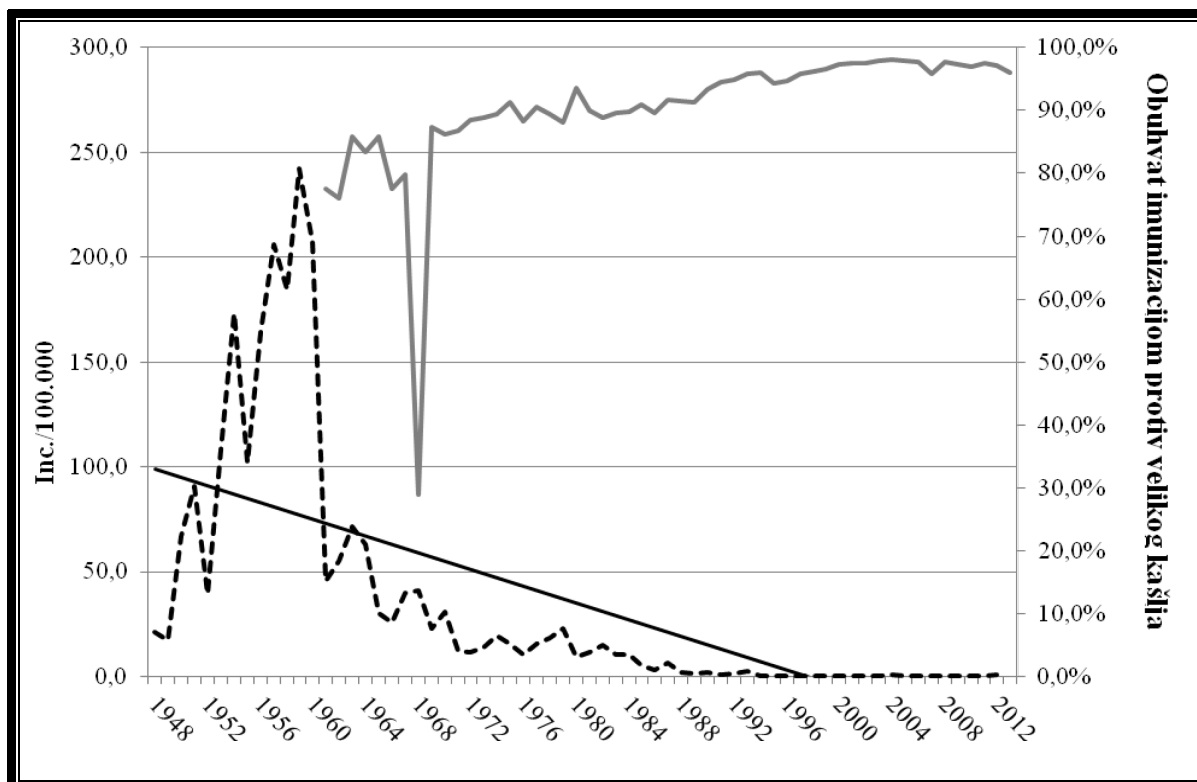
U Republici Srbiji, u periodu od 1990. do 2012. godine, trend obolevanja od velikog kašlja je u opadanju (grafikon 1). Pre navedenog perioda, stopa incidencije velikog kašlja u Srbiji bila je najveća 1983. godine (39,7/100.000). Prema dostupnim podacima, registrovane stope mortaliteta velikog kašlja, za period od 1981. do 1998. godine, su u intervalu od 0,07 do

0,38 na 100.000 stanovnika, a najviša vrednost letaliteta od 1,98% registrovana je tokom 1991. godine. Imunizacija protiv velikog kašlja u Srbiji uvedena je 1961. godine (45).



Grafikon 1. Učestalost velikog kašlja u Srbiji u periodu od 1990. do 2012. godine (WHO. Centralized information system for infectious diseases (CISID). Available from: <http://www.data.euro.who.int/cisid/>. 2014.)

Pre uvođenja vakcinacije, veliki kašalj u Vojvodini je bio jedno od najčešćih respiratornih oboljenja (46). Nakon uvođenja nadzora nad velikim kašljem, 1948. godine, do uvođenja imunizacije (1960. godine), stopa incidencije velikog kašlja dostizala je vrednost 242,1 na 100.000 stanovnika. Uvođenjem imunizacije, učestalost velikog kašlja kontinuirano opada, a tokom 2001. godine u Vojvodini prvi put od uvođenja nadzora nije registrovan nijedan slučaj oboljenja. U posmatranom periodu, registrovan je povoljan, opadajući trend incidencije velikog kašlja u Vojvodini. Do 2012. godine, prijavljivani su pacijenti tek nakon prijema na bolničko lečenje, kod kojih je dijagnoza postavljena isključivo na osnovu kliničke slike, bez laboratorijske potvrde uzročnika. Svi slučajevi velikog kašlja su registrovani kod dece do 5 godina, a oko 70% obolelih bilo je mlađe od 24 meseca. Zbog razvoja komplikacija u ovim uzrastima, ova bolest se često registruje u hospitalnim ustanovama (47,48). Uvođenjem aktivnog nadzora nad velikim kašljem od 2012. godine, kroz sentinelni nadzor na nivou doma zdravlja i hospitalni nadzor, trend oboljenja poprima uzlazni karakter (grafikon 2).



Grafikon 2. Trend incidencije i obuhvat imunizacijom protiv velikog kašlja u Vojvodini u periodu od 1948. do 2012. godine (Institut za javno zdravlje Vojvodine. Zarazne bolesti u AP Vojvodini 2012. godina, Novi Sad; 2013.)

Pre uvođenja imunizacije, do 1960. godine, u Vojvodini je registrovano 125 smrtnih ishoda usled obolevanja od velikog kašlja, a u postvakcinalnom periodu 13 slučajeva. Poslednji smrtni ishod registrovan je 1970. godine. Nakon uvođenja imunizacije, oboljenje je registrovano u obliku pojedinačnih slučajeva, u uzrastu do 20 godina, i to najčešće kod male dece, kod koje se, u skladu sa uzrastom, kasnilo sa započinjanjem imunizacije, i kod školske dece, zbog opadanja vakcinom stečenog imuniteta (48).

1.2. NADZOR NAD VELIKIM KAŠLJEM

Najčešća podela nadzora nad nekom pojavom (bolešću, sindromom, događajem) je na pasivni i aktivni. Pasivni nadzor, iako je po pravilu u primeni jeftiniji i širi od aktivnog nadzora, zbog toga što zavisi od osoba koje nisu motivisane za nadzor, pruža lažnu sliku o učestalosti predmeta nadzora (49).

Globalno posmatrano, određeni oblici aktivnog nadzora nad velikim kašljem se sprovode samo u nekim zemljama. U velikoj većini zemalja u svetu ne postoji nijedan oblik nadzora nad velikim kašljem, a među zemljama u kojima je uveden, pasivni nadzor je češći.

Neadekvatan nadzor nad velikim kašljem direktno onemogućava procenu učestalosti oboljenja u svetu, procenu efikasnosti imunizacije i uticaja primene aktuelnih kalendara imunizacije na smanjenje učestalosti oboljenja (17).

1.2.1. Savremeni nadzor nad velikim kašljem

Jedan od najefikasnijih vidova aktivnog nadzora nad velikim kašljem je sentinelni nadzor (*sentinel surveillance*) ili predostrožni nadzor. On predstavlja vrstu epidemiološkog nadzora koji je zasnovan na prikupljanju podataka iz uzorka (dela) populacije u određenom geografskom području, kohorti, a može poslužiti kao pokazatelj trendova određenog poremećaja zdravlja za populaciju čitave teritorije. Za nosioce ove aktivnosti obično se biraju posebno motivisani lekari, koji, koristeći određenu „definiciju slučaja“, prepoznaju i prijavljuju slučajevne bolesti. Sentinelnim nadzorom se obično obuhvataju osobe koje su u povećanom riziku za obolevanje ili osobe koje su izložene nekom faktoru rizika za obolevanje (50,51).

Hospitalni nadzor nad velikim kašljem podrazumeva uključivanje određenih bolnica u nadzor. Najčešće su to dečije bolnice. Ovom vrstom nadzora registruju se uglavnom teže forme oboljenja sa komplikacijama (52).

Seroepidemiološka istraživanja pružaju najpouzdanije podatke o prokuženosti populacije nekim uzročnikom. Značaj primene seroepidemiologije kod velikog kašlja je utoliko veći, jer se radi o oboljenju koje, zbog heterogenosti kliničkog ispoljavanja u različitim uzrastima, ne može uvek biti prepoznato (53).

U zdravstvenim sistemima razvijenih zemalja, ulažu se ogromni napor u edukaciji zdravstvenih radnika i društva u celini o značaju prepoznavanja i adekvatnog reagovanja u slučaju pojave sumnje na veliki kašalj, pogotovo među starijom populacijom (23,33).

Savremeni oblici nadzora nad velikim kašljem, iako metodološki različiti, uspostavljeni su uglavnom u razvijenim zemljama.

U Kanadi, nadzor nad velikim kašljem se sprovodi kroz pasivan (*Notifiable Diseases Surveillance System-NDSS*) i aktivan nadzor (*Immunization Monitoring Program Active-IMPACT*). U aktivan nadzor nad velikim kašljem, koji je uveden 1991. godine, uključeno je 12 pedijatrijskih bolnica, u kojima se leči oko 50% populacije Kanade, uzrasta do 16 godina (oko 75.000 dece). Nedostatak ovog nadzora je što njime nisu obuhvaćene bolničke ustanove u kojima se leče osobe starije od 16 godina. Infekcija među starijom populacijom otkriva se epidemiološkim ispitivanjem među kontaktima obolele i hospitalizovane dece. Dijagnoza

bolesti se postavlja na osnovu utvrđenih kriterijuma nacionalne definicije slučaja iz 2009. godine, a za laboratorijsku potvrdu oboljenja se koriste PCR metoda ili kultura uzročnika (54).

U Francuskoj, nadzor nad velikim kašljem se sprovodi kroz dva sistema nadzora (fr. *Renacoq* i *Sentinelle*). *Renacoq* sistem nadzora je uveden 1996. godine i sprovodi se u 43 pedijatrijske klinike. *Sentinelle* sistemom, od 2008. godine, uključeni su lekari koji leče pacijente starijeg uzrasta. Dijagnoza bolesti se postavlja na osnovu utvrđenih kriterijuma nacionalne definicije slučaja iz 2009. godine, a laboratorijska potvrda dijagnoze se dobija PCR metodom, kulturom uzročnika ili dokazivanjem specifičnih antitela (ELISA), (55,56).

U Nemačkoj, kroz primenu nacionalne definicije slučaja u sentinelnom nadzoru u dva grada, jednog iz istočnog, a drugog iz zapadnog dela Nemačke, vrši se procena učestalosti velikog kašlja za teritoriju cele zemlje. Laboratorijska potvrda dijagnoze se dobija PCR metodom, kulturom uzročnika ili dokazivanjem specifičnih antitela (ELISA), (54).

U Holandiji, veliki kašalj se prijavljuje od 1976. godine, a procena opterećenja velikim kašljem se vrši kroz nacionalni registar hospitalizovanih i umrlih od velikog kašlja. Rezultatima velikih seroloških studija, sprovedenih tokom 1995-1996. i 2006-2007. godine, utvrđeno je da je prevalencija velikog kašlja najveća kod adolescenata i odraslih. Veliki kašalj u Holandiji je endemski prisutan, sa cikličnom pojavom epidemija na svakih 2 do 3 godine (57).

Nacionalni sistem nadzora u Švedskoj se ocenjuje kao sveobuhvatan, odnosno kao pasivni i populacioni nadzor. Od 1997. godine, u skoro celoj zemlji, u dokazivanju infekcije *B. pertussis* koristi se kultura ili PCR metoda, ali i serološke metode potvrde oboljenja (54, 58).

U Švajcarskoj se sprovodi sentinelni nadzor nad velikim kašljem, koji je uveden 1991. godine. U nadzor je uključeno oko 200 lekara iz privatnog sektora (opšta medicina, pedijatrija i internistička medicina), koji, u skladu sa nacionalnom definicijom slučaja oboljenja, prijavljuju svaku sumnju na veliki kašalj. U periodu od 1991. do 2006. godine, sentinelnim nadzorom registrovano je 4.992 slučaja velikog kašlja. Broj obolelih od velikog kašlja u Švajcarskoj bi mogao biti i veći, jer se za dokazivanje obolevanja koristi samo PCR metoda (54).

Veliki kašalj se prijavljuje u svim državama SAD-a, ali se efikasan sentinelni nadzor nad velikim kašljem sprovodi na teritoriji samo tri države: Masačusets, Minesota i Oregon (54).

1.3. DEFINICIJA SLUČAJA VELIKOG KAŠLJA

Definicija slučaja je skup jedinstvenih kriterijuma, koji se koriste za definisanje i prepoznavanje bolesti od značaja za javno zdravlje. Definicije slučaja omogućavaju klasifikaciju bolesti prema kliničkim, epidemiološkim i laboratorijskim kriterijumima, čime se postiže uniformnost podataka, što daje mogućnost poređenje rezultata nadzora na različitim teritorijama (59).

Senzitivnost definicije slučaja određenog poremećaja zdravlja ili stanja ima značaj u prepoznavanju svih osoba sa nekim poremećajem zdravlja ili stanjem, koji se označavaju kao pozitivni, i utoliko je viša ukoliko je manje lažno negativnih osoba.

Specifičnost definicije slučaja podrazumeva da se njenom upotrebom prepoznaju svi zdravi i označe kao negativni, a utoliko je viša što je manje lažno pozitivnih osoba (50).

U prevakinalnoj eri, u definiciji slučaja velikog kašlja za pedijatrijski uzrast, neophodni kriterijumi za postavljanje sumnje na veliki kašalj bili su prisustvo paroksizmalnog kašlja, u trajanju od najmanje 28 dana do najviše 3 meseca, sa povraćanjem posle epizode kašlja i *whoop*-om (inspiratorni stridor), (60,61). Kasnije, širokom primenom imunizacije, kriterijumi definicije slučaja su izmenjeni, zbog toga što je inspiratorni stridor često odsutan kod obolelih, a i zbog toga što kašalj kod obolelih ne mora da traje 1 do 3 meseca (10,62,63).

Prva predložena definicija slučaja velikog kašlja, od strane Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (*Centers for Disease Control and Prevention-CDC*), primenjena je u državi Masačusets i to 1992. godine, do kada se slučaj sumnje na veliki kašalj prijavljivao ukoliko je pacijent sa sumnjom na oboljenje u kliničkoj slici imao paroksizmalni kašalj, u trajanju od najmanje 7 dana, ili povraćanje nakon epizode kašlja. Od 1993. godine, definicija slučaja CDC-a je proširena i obuhvata kašalj u trajanju od najmanje 2 nedelje sa jednim od navedenih simptoma/znakova: paroksizmi, inspiratorni stridor ili povraćanje nakon kašlja. Poslednja revizija definicije slučaja, iz 2010. godine, predviđa iste simptome/znakove kao prethodna, iz 1993. godine (54,64).

U periodu od 1990. godine do 2014. godine, kriterijumi u definiciji slučaja velikog kašlja, dati od strane CDC-a, pretrpeli su neznatne izmene. Na svakih 5 godina predlagane su određene definicije slučaja velikog kašlja, ali sve do 2014. godine, definicija slučaja velikog kašlja je bila ista kao definicija koja datira još iz 1993. godine. Tek 2014. godine, CDC preporučuje definiciju slučaja koja je slična prethodnim, ali sa dodatkom kliničkog znaka

apnea (sa ili bez cijanoze) za postavljanje sumnje na veliki kašalj u uzrastu pacijenata mlađih od godinu dana (17,65).

Tokom 2000. godine, SZO daje definiciju slučaja velikog kašlja koja se postavlja kod osoba sa kašljem u trajanju od najmanje 14 dana i jednim od simptoma i/ili znakova:

1. paroksizmi,
2. inspiratorni stridor,
3. povraćanje neposredno nakon kašljanja, bez prisustva drugog uzroka.

Prema preporukama SZO, laboratorijski kriterijum za dokazivanje etiološke dijagnoze velikog kašlja podrazumeva izolaciju *B. pertussis* u kulturi ili primenom PCR metoda ili serološku potvrdu infekcije u parnim serumima obolelih, dok je epidemiološki kriterijum ispunjen kod pacijenata sa kliničkom definicijom slučaja velikog kašlja, bez laboratorijske potvrde oboljenja, ali sa podatkom o kontaktu sa prethodno laboratorijski potvrđenim slučajem oboljenja (17).

Prema Odluci, usvojenoj od strane Evropskog saveta i Parlamenta, iz 2008. godine, a prema preporuci Evropskog Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (*European Centre for Disease Prevention and Control-ECDC*), usvojeni su i preporučeni određeni kriterijumi sa svrhom sprovođenja nadzora i kontrole zaraznih bolesti. Klinički kriterijumi uključuju uobičajene znake i simptome određene bolesti koji upućuju na kliničku sliku oboljenja. Klinički kriterijumi pomažu u postavljanju sumnje na oboljenje i ne uključuju, neophodno, sve znake i simptome kod pojedinačnog pacijenta. Laboratorijski kriterijumi predstavljeni su sa više laboratorijskih metoda, kojima se potvrđuje etiološka dijagnoza bolesti i preporučena je specifična vrsta uzorka koji treba uzeti za sprovođenje laboratorijskog testiranja. Epidemiološki kriterijumi ispunjeni su kada je utvrđena epidemiološka povezanost obolelog i kontakta. Osoba se smatra epidemiološki povezanom sa potvrđenim slučajem kada bar jedna osoba u lancu prenosa infekcije ima prethodnu laboratorijsku potvrdu oboljenja.

Na osnovu utvrđenih kriterijuma za potrebe izveštavanja vrši se klasifikacija slučaja na sumnjiv, verovatan i potvrđen.

Slučaj **sumnje** definiše se kao slučaj sa kliničkim kriterijumima, u skladu sa definicijom, bez epidemioloških ili laboratorijskih dokaza. Definicija slučaja sumnje ima visoku senzitivnost i malu specifičnost. Ona omogućava otkrivanje većine slučajeva, ali često uključuje i lažno pozitivne u ovoj kategoriji.

Slučaj koji je za potrebe izveštavanja klasifikovan kao **verovatan** je obično slučaj sa ispunjenim kliničkim kriterijumima bolesti i epidemiološkom povezanošću, odnosno postoji

povezanost između prethodno laboratorijski potvrđenog slučaja oboljenja i novog (verovatnog) slučaja, sumnjivog na oboljenje.

Potvrđen slučaj ima laboratorijsku potvrdu oboljenja, a ne mora obavezno ispunjavati kliničke kriterijume utvrđene u definiciji slučaja (66).

Prema preporukama ECDC-a, u cilju efikasnog sprovođenja nadzora nad velikim kašljem, klinički kriterijum (slučaj **sumnje**) za veliki kašalj ispunjen je kod svih osoba sa kašljem u trajanju od najmanje 2 nedelje i osoba koje imaju najmanje još jedan od znakova:

1. paroksizmalni kašalj ili
2. inspiratorni stridor ili
3. povraćanje

ili svaka osoba sa postavljenom sumnjom na veliki kašalj od strane lekara ili prisustvo epizoda apnee kod novorođenčeta.

Prema istim preporukama, laboratorijski kriterijumi (**potvrđen** slučaj) su ispunjeni kod osobe kod koje je potvrda dijagnoze sprovedena izolacijom *B. pertussis* u kulturi ili dokazivanjem uzročnika PCR metodom, odnosno dokazivanjem specifičnih antitela na *B. pertussis* u krvi obolelog.

Epidemiološki kriterijum (**verovatan** slučaj) je ispunjen kod osoba sa kliničkom slikom velikog kašlja i podatkom o kontaktu u periodu trajanja maksimalne inkubacije sa prethodno laboratorijski potvrđenim slučajem oboljenja (66).

Definicije slučaja velikog kašlja nisu iste u periodu izvan i u vreme trajanja epidemije oboljenja. U slučaju pojave epidemije, **potvrđenim** slučajem velikog kašlja smatra se svaki pacijent sa najmanje jednim od znakova:

- inspiratorni stridor ili
- paroksizmalni kašalj ili
- povraćanje nakon kašlja ili
- pogoršanje simptoma tokom noći ili
- osoba sa potvrdom infekcije *B. pertussis* PCR metodom ili dokazivanjem specifičnih antitela.

Slučaj **sumnje** na veliki kašalj u epidemiji je svaka osoba sa najmanje jednim od znakova:

- inspiratorni stridor ili
- paroksizmalni kašalj ili
- povraćanje nakon kašlja ili
- pogoršanje simptoma tokom noći ili

-osoba kod koje je dijagnoza postavljena od strane lekara bez laboratorijske potvrde infekcije *B. pertussis*.

Verovatan slučaj velikog kašlja u epidemiji je svaki pacijent sa najmanje jednim od znakova:

- inspiratorni stridor ili
- paroksizmalni kašalj ili
- povraćanje nakon kašlja ili
- pogoršanje simptoma tokom noći,

-osoba bez laboratorijske potvrde infekcije *B. pertussis*, ali sa podatkom o bliskom kontaktu sa bar jednim prethodno potvrđenim slučajem velikog kašlja u periodu od 3 nedelje pre početka bolesti (67).

Zbog izrazite heterogenosti kriterijuma za postavljanje sumnje na veliki kašalj i primene različitih laboratorijskih tehnika za postavljanje definitivne dijagnoze oboljenja, 2001. godine, grupa stručnjaka je formirala Globalnu pertusis inicijativu (GPI), sa ciljem uvođenja standardizovanog sistema nadzora nad velikim kašljem, na svetskom nivou. Takav nadzor podrazumeva postojanje jasnih kliničkih definicija slučaja velikog kašlja u skladu sa određenim uzrastima pacijenata, kao i postojanje adekvatnih protokola za uzorkovanje, transport i obradu bolesničkog materijala radi potvrde dijagnoze oboljenja (kultura, PCR, ELISA), (54,68).

U cilju pokretanja sprovođenja mera sprečavanja i suzbijanja pojave velikog kašlja, najznačajnija preporuka GPI je kontinuirana edukacija lekara i pacijenata. Edukacija stručnjaka podrazumeva podizanje svesti o prisustvu velikog kašlja u populaciji i prepoznavanju oboljenja među starijom populacijom. Kroz naučne i stručne skupove i objavljivanjem radova u domaćim časopisima, lekari se najlakše edukuju o mogućnostima dijagnostičkih procedura i značaju revakcinacije protiv velikog kašlja u skladu sa aktuelnom epidemiološkom situacijom.

Prema zaključcima GPI, postojeće definicije slučaja u nadzoru nad velikim kašljem primenjive su za postavljanje sumnje na oboljenje uglavnom u dečijem uzrastu. Kod odraslih, kod kojih se oboljenje uglavnom klinički ispoljava kao neproduktivan i dugotrajan kašalj bez povišene telesne temperature, postojeće definicije su široke. U cilju unapređenja nadzora nad velikim kašljem, preporuka je usmerena ka uvođenju novih ili modifikaciji starih definicija slučaja, naročito u zemljama sa ograničenim mogućnostima laboratorijske potvrde dijagnoze. Nove definicije slučaja velikog kašlja bi trebalo da budu rezultat testiranja senzitivnosti i specifičnosti definicija slučaja koje su predložene od strane GPI.

Unapređenje nadzora kod odraslih može se postići i sprovođenjem seroloških studija, kojima se utvrđuje prevalencija infekcije i daju procene distribucije velikog kašlja u različitim uzrastima. U zemljama sa ograničenim ekonomskim potencijalima, ciljna grupa u nadzoru nad velikim kašljem je najmlađa populacija, a na osnovu broja sekundarnih slučajeva iz kontakata dece procenjuje se učestalost oboljenja među starijima (68).

1.4. LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA VELIKOG KAŠLJA

Prema važećim standardima u nadzoru nad velikim kašljem, kod svih pacijenata sa sumnjom na oboljenje, u cilju definitivne potvrde dijagnoze, potrebno je sprovesti laboratorijsko ispitivanje. Za dokazivanje infekcije *B. pertussis* dostupni su direktni i indirektni laboratorijski testovi. U direktne testove spada PCR metoda i izolacija uzročnika u kulturi na posebnim podlogama, dok testovi detekcije specifičnih antitela spadaju u indirektno metode dokazivanja oboljenja.

Iako je izolacija uzročnika u kulturi sa 100% specifičnošću zlatni standard za laboratorijsku potvrdu dijagnoze velikog kašlja, zbog niske senzitivnosti i mogućnosti dobijanja lažno negativnih rezultata, za potvrdu dijagnoze oboljenja češće su u upotrebi PCR metoda ili dokazivanje infekcije nalazom specifičnih antitela (serološke tehnike), (69). Ukoliko se potvrda dijagnoze velikog kašlja sprovodi primenom direktnih laboratorijskih metoda, kako bi se izbeglo dobijanje lažno negativnih rezultata, od velikog značaja je pravilno uzorkovanje nazofaringealnog aspirata ili brisa nazofarinksa (54).

1.4.1. Dokazivanje infekcije izazvane *B. pertussis* izolacijom u kulturi

Ukoliko se u cilju potvrde dijagnoze velikog kašlja koristi metoda izolacije *B. pertussis* u kulturi, preporučuju se *Regan-Lowe* ili *Bordet-Gengou* tečni medijumi, uz dodatak specifičnih antibiotika. Senzitivnost navedene metode je 30-60%, a specifičnost 100%. Preporučuje se da se uzorkovanje biološkog materijala sprovede tokom prve dve nedelje od pojave kašlja. Senzitivnost metode opada sa dužinom trajanja simptoma i znakova bolesti i prethodnom primenom antimikrobnih lekova kod obolelog, ali raste sa uzrastom pacijenta. Pogodna je za potvrdu dijagnoze u epidemijama velikog kašlja (70,71).

Za laboratorijsku potvrdu *B. pertussis* u kulturi adekvatan uzorak je nazofaringealni bris ili nazofaringealni aspirat, uzet sa zadnjeg zida nazofarinksa. Za uzorkovanje biološkog

materijala kod pacijenata sa sumnjom na veliki kašalj preporučuju se fleksibilni brisevi od dakrona. Uzorkovanje biološkog materijala kod osoba sa sumnjom na veliki kašalj je jednostavno. Prema preporukama Instituta "Pasteure" iz Pariza (Francuska), nakon blagog podizanja prstom vrha nosa pacijenta, pod uglom od 90 stepeni u odnosu na liniju čela i oka, ulazi se u nosnu šupljinu do nivoa nazofarinksa. Prema preporukama CDC-a, tokom sprovođenja radnje uzorkovanja, neophodna je primena svih mera predostrožnosti širenja infekcije vazduhom (rukavice, maske i zaštitne naočare), (72).

1.4.2. Primena PCR metode za dokazivanje infekcije izazvane *B. pertussis*

Zbog brzine dobijanja rezultata testiranja i to na osnovu prepoznavanja prisustva i najmanje sekvence DNK *B. pertussis* u biološkom materijalu obolelog, PCR metoda predstavlja zlatni standard u etiološkoj potvrdi velikog kašlja. Uzorkovanje materijala u svrhu dokazivanja infekcije *B. pertussis* PCR metodom je isto kao za dokazivanje uzročnika u kulturi (72).

Senzitivnost navedene metode je 70-99%, a specifičnost 86-100%. Preporučuje se da se uzorkovanje biološkog materijala za testiranje PCR tehnikom kod obolelog sprovede tokom prve 3 nedelje od pojave kašlja, a najkasnije do 4 nedelje od pojave kašlja (71).

Za potrebe rutinske molekularne dijagnostike velikog kašlja u radu, koriste se insercione sekvence *IS481*. Zbog neadekvatnog načina uzorkovanja, problem u procesu dokazivanja infekcije predstavlja mogućnost dobijanja lažno negativnih rezultata *B. pertussis*, iako oboleli mogu imati kliničku sliku koja odgovara različitim definicijama slučaja velikog kašlja (73).

Od 2011. godine, ECDC koordinira projektom, koji se sprovodi u 30 zemalja Evropskog ekonomskog područja (EEA), sa glavnim ciljem usvajanja jedinstvenog protokola za laboratorijsku PCR potvrdu velikog kašlja u uzorcima biološkog materijala (72).

Prema preporukama GPI, PCR testiranju, u cilju potvrde dijagnoze oboljenja, podležu svi pacijenti koji ispunjavaju kriterijume definicije slučaja velikog kašlja svih uzrasta, kod kojih je od početka kašlja do dana uzorkovanja prošlo manje od 3 nedelje, a u uzrastu do 3 meseca, uzorkovanje nazofaringelanog brisa za PCR metodu vrši se bez obzira na prethodnu dužinu trajanja kašlja (68).

1.4.3. Primena seroloških metoda za dokazivanje obolevanja od velikog kašlja

Iako se dokazivanje prisustva specifičnih antitela na *B. pertussis* može vršiti iz različitih uzoraka (minimalna količina je 50 μ l) biološkog materijala (kapilarna krv, plazma), u laboratorijskoj praksi dokazivanja specifičnih antitela najčešće su korišćeni serumi pacijenata, kao najpodesniji materijal za analizu.

Laboratorijska potvrda oboljenja iz seruma može se vršiti u jednom ili u dva uzorka seruma pacijenata, uzetih u razmaku od 2 nedelje. Testiranje parnih seruma vrši se istovremeno. U serološkoj dijagnostici velikog kašlja dostupni su komercijalni anti-pertusis IgG (*anti-PT IgG ELISA*) testovi, za čiju upotrebu je neophodno prethodno obučeno osoblje i adekvatna aparatura, a u skladu sa određenim protokolima i standardima, preporučenim od strane ECDC-a (*EN/ISO 15189*), (72).

Prema preporukama i protokolima dobre laboratorijske prakse nekih evropskih zemalja, laboratorijski potvrđen slučaj velikog kašlja, kod pacijenata kod kojih je testiranje vršeno upotrebom IgG antipertusis toksin seroloških komercijalnih testova, je onaj čije su vrednosti *anti-PT IgG* titra ≥ 100 IU/mL. Ukoliko se dobijene vrednosti titrova antitela nalaze u rasponu između 25 i 100 IU/mL, rezultat laboratorijskog testiranja se tumači kao neodređen, a u cilju postavljanja definitivne laboratorijske dijagnoze preporučuje se upotreba parnih seruma ili pojedinačnih (*singl*) IgA anti-PT seroloških testova (18,72).

Serološki ELISA testovi imaju značajnu ulogu u dokazivanju velikog kašlja u kasnijim stadijumima oboljenja. Preporučuje se da se uzorkovanje seruma, za dokazivanje specifičnih antitela, vrši kod onih pacijenata sa sumnjom na veliki kašalj kod kojih kašalj traje najmanje 2 nedelje, a najviše 8 nedelja. Posle navedenog perioda, opada senzitivnost primenjene serološke tehnike. Senzitivnost dostupnih pojedinačnih seroloških testova na veliki kašalj nalazi se u rasponu 36-76%, ali je specifičnost znatno veća (99%). Senzitivnost parnih seruma je 90-92%, a specifičnost 72-100% (71).

Dokazivanje specifičnih antitela najčešće se vrši upotrebom prečišćenog pertusis toksina (PT) *B. pertussis*. Iako je za dokazivanje velikog kašlja serološkim testovima poželjno uzorkovanje parnih seruma, smatra se da je i IgG ili IgA rezultat iznad graničnih (*cut-off*) vrednosti u jednom uzorku dovoljan za postavljanje laboratorijske potvrde dijagnoze (74,75).

Vrednosti *cut-off*-a (*decision point* ili *decision level* ili *decision threshold*) označavaju vrednost testa iznad koje se svrstavaju oboleli, a ispod koje se svrstavaju osobe koje su, najverovatnije, zdrave. Nijedan test nema vrednosti *cut-off*-a kojim se registruju svi oboleli ili svi zdravi. Međutim, vrednosti *cut-off*-a u serološkim testovima određuju se tako da se teži

otkrivanju što većeg broja stvarno obolelih ili zdravih, odnosno dobijanju što manjeg broja lažno pozitivnih ili lažno negativnih rezultata (76).

Zbog činjenice da je pertusis toksin u obliku antigena sadržan u vakcinama protiv velikog kašlja, razlikovanje pozitivnih seroloških rezultata antitela, koji potiču od prethodne prirodne infekcije u odnosu na antitela stečena nakon imunizacije, može biti otežano. Zato se smatra da serološko testiranje prethodno imunizovane odojčadi nema stručnog opravdanja, ali je pogodno za testiranje sumnji na veliki kašalj među adolescentima i starijim osobama. Međutim, prema preporukama GPI, osnovni preduslov za pouzdano tumačenje laboratorijske potvrde dijagnoze serološkim testovima je da osoba nije vakcinisana protiv velikog kašlja najmanje godinu dana pre serološkog testiranja. Ukoliko se sumnja na veliki kašalj postavi kod deteta mlađeg od godinu dana, prethodno imunizovanog protiv velikog kašlja, u cilju potvrde dijagnoze primenom PCR metoda, potrebno je težiti sprovođenju uzorkovanja nazofaringealnog brisa unutar 3 do 4 nedelje od početka kašlja (68,71).

1.5. MERE SPREČAVANJA I SUZBIJANJA VELIKOG KAŠLJA

1.5.1. Imunizacija protiv velikog kašlja

Aktuelni programi imunizacije širom sveta i dalje ne doprinose eliminaciji velikog kašlja, već samo smanjenju stope incidencije oboljenja, jer uzročnik stalno kruži u populaciji. Osnovni ciljevi smanjivanja učestalosti obolevanja, hospitalizacije, invaliditeta i smrtnih ishoda mogu se postići povećanjem obuhvata primarnom imunizacijom u prvoj godini života od preko 95%, uz preporuku da se prva doza DTP/DTaP vakcine daje u što ranijem uzrastu (77). Prema proračunima sprovedenim u SAD, zahvaljujući sprovođenju imunizacije protiv velikog kašlja, u kohorti od 4.261.494 dece rođene 2009. godine, do uzrasta od 19 godina života, prevenirace se 2.950.836 slučajeva obolevanja od velikog kašlja i 1.062 smrtna ishoda (78).

Najveći broj smrtnih ishoda od velikog kašlja registruje se u uzrastu do 3 meseca, pre vakcinacije prvom dozom DTP/DTaP vakcine. Tridesetih godina XX veka, u istraživanju u kome su ispitivane vrednosti specifičnih titrova antitela protiv velikog kašlja među decom prethodno vakcinisanih majki, utvrđeno je prisustvo određenog titra antitela, za koji se nije znalo da li je zaštitni. Kasnije, u drugom istraživanju je utvrđeno da je nakon vakcinacije majki pomenuti titar dovoljan da štiti odojčce od infekcije. Nijedna zemlja ne preporučuje

rutinsku imunizaciju trudnica. Međutim, u nekim zemljama postoje preporuke za vakcinaciju ili revakcinaciju trudnica protiv velikog kašlja sa po jednom dozom vakcine u poslednjem trimestru trudnoće (7,79,80).

1.5.1.1 Vakcine protiv velikog kašlja i njihova imunogenost i efikasnost

U cilju sprečavanja obolevanja od velikog kašlja imunizacijom, dostupne su dve vrste inaktivisane vakcine, vakcina od celog uzročnika (korpuskularna vakcina) i vakcina od izdvojenog i prečišćenog dela bakterije (podjedinična, acelularna vakcina), (81).

Korpuskularna vakcina protiv velikog kašlja (DTP), prvi put proizvedena 1930. godine, dobija se na standardnim selektovanim podlogama, a nakon inaktivacije toplotom, tretira se formalinom. Većina korpuskularnih vakcina, koje su dostupne u kombinaciji sa toksoidima difterije i tetanusa, prvi put su proizvedene 1940. godine.

Uz napomenu da efikasnost vakcinacije korpuskularnim vakcinama zavisi od vrste korpuskularne vakcine, rezultati 49 kliničkih i 3 kohortne studije pokazuju da je efikasnost vakcinacije korpuskularnom pertusis vakcinom prosečno 78%. Međutim, efikasnost vakcinacije samo korpuskularnom vakcinom je 61%-89%, a vakcinacija korpuskularnom vakcinom u kombinaciji sa difteričnim i tetanusnom toksoidom (DTP vakcina) je 46%-92%. Efikasnost vakcinacije opada sa uzrastom (82).

Hospitalizacija, usled obolevanja od velikog kašlja, prevenira se kod 36-44% vakcinisanih jednom dozom korpuskularne vakcine i kod 87% vakcinisanih sa tri doze, dok se kod 80% vakcinisanih sa 4 doze preveniraju paroksizmalni napadi kašlja (83,84).

Efikasnost kopruskularne vakcine i nivo imuniteta koji se stvara su visoki samo za određeni, ograničeni period. Godinu dana nakon primarne serije od tri doze vakcine dolazi do značajnog pada nivoa vakcinom indukovanoog imuniteta (1).

U zavisnosti od aktuelnog kalendara imunizacije, broja doza vakcine i učestalosti *B. pertussis* u cirkulaciji, u periodu od 6 do 12 godina nakon imunizacije DTP vakcinom, 50% vakcinisanih ostaje bez zaštitnog titra antitela (85,86).

Nakon višegodišnje primene korpuskularne vakcine u nekim Evropskim zemljama registrovan je pad procenta zaštićene dece. Prema rezultatima nadzora nad velikim kašljem u Poljskoj, u poslednjih pet godina XX veka, efikasnost vakcinacije korpuskularnom vakcinom dece uzrasta 2 do 5 godina opala je sa 97% na 73%, odnosno kod dece uzrasta 6 do 9 godina sa 84% na 69% (87).

Prvenstveno zbog manje reaktogenosti, u većini razvijenih zemalja, primena korpuskularne vakcina je potisnuta acelularnom pertusis vakcinom (DTaP), (7,8,88).

Prva podjedinična, acelularna vakcina protiv velikog kašlja, u kombinaciji sa tetanusnim i difteričnim toksoidom, dobijena je u Japanu, 1981. godine (89). Po ugledu na ovu vakcinu, kasnije su proizvedene nove acelularne pertusis vakcine, koje su našle primenu u celom svetu. U različitim zemljama, zavisno od vrste kombinacije vakcine (DTaP, Tdap), acelularne vakcine protiv velikog kašlja sadrže 3 (pertusis toksin, filamentozni hemaglutinin i pertaktin) do 5 antigena *B. pertussis* (pertusis toksin, filamentozni hemaglutinin, pertaktin, fimbrijalni aglutinogen 2 i fimbrijalni aglutinogen 3), (90,91).

DTaP se preporučuje za vakcinaciju i revakcinaciju dece u uzrastu od 6 nedelja do 7. godina, dok se Tdap vakcinom sprovodi imunizacija kod osoba uzrasta od 10 do 64 godine života (92).

Efikasnost vakcinacije acelularnom vakcinom protiv velikog kašlja, ispitivana krajem XX veka, različita je i, kao i kod korpuskularne vakcine, zavisi od kombinacija vakcina koje se primenjuju. Efikasnost vakcinacije acelularnom vakcinom u kombinaciji sa difteričnim i tetanusnim toksoidima je 84%-88,7% (93,94).

U istraživanju kojim je sprovedeno testiranje imunogenosti acelularne vakcine protiv velikog kašlja (kombinovana DTaP/IPV/Hib vakcina protiv difterije, tetanusa, velikog kašlja, dečije paralize i oboljenja izazvanih hemofilusom influence tipa b), registrovan je zaštitni titar antitela kod 90,8% vakcinisanih za filamentozni hemaglutinin, odnosno kod 82,5% vakcinisanih za pertusis toksin. Godinu dana nakon primarne serije i nakon sprovedene revakcinacije istom vakcinom, zaštitni titar antitela za filamentozni hemaglutinin registrovan je kod 91,7% revakcinisanih, a za pertusis toksin kod 96,8% revakcinisane dece (95).

Smatra se da jedna doza acelularne pertusis vakcine, kod odraslih, pruža zaštitu do 10 godina, ukoliko su kao deca bili uredno imunizovani (96).

Povećanjem broja doza u imunizaciji protiv velikog kašlja povećava se i efikasnost vakcinacije protiv ovog oboljenja. Prema indirektnim pokazateljima, iz rezultata nacionalne studije u Švedskoj, sprovedene u periodu od 2001. do 2004. godine, utvrđeno je da je stopa incidencije velikog kašlja posle jedne doze acelularne DTaP vakcine bila 212/100.000, posle dve doze vakcine 31/100.000, a posle 4 doze 8/100.000 (58).

Vakcinalni, kao i postinfektivni, prirodno stečeni imunitet su ograničenog trajanja.

Prema rezultatima dva istraživanja, koja su sprovedena u razvijenim zemljama, zaštita protiv velikog kašlja nakon imunizacije traje 4 do 12 godina, odnosno 6 do 10 godina (97,98).

Prema rezultatima istraživanja u Velikoj Britaniji, zaštita protiv velikog kašlja godinu dana nakon vakcinacije korpuskularnom vakcinom je 100%, dok procenat zaštićenih imunizovanih obveznika nakon četiri godine opada na 84%. Nakon pet godina od vakcinacije zaštićeno je 52% vakcinisanih, a nakon sedam godina samo 46% prethodno vakcinisane dece (85).

Visok stepen zaštite acelularnom pertusis vakcinom postoji praktično samo dve godine nakon vakcinacije sa 4 doze vakcine (99).

Rezultatima istraživanja sprovedenog u Italiji, kod dece 6 godina nakon imunizacije acelularnom pertusis vakcinom, utvrđeno je da je procenat zaštićenih bio 76-85%. Različitosti u procentima zaštićenih tumače se kao rezultat različite primene kliničke definicije slučaja velikog kašlja kod sumnjivih na oboljenje (100).

Prema analizi rezultata istraživanja sprovedenih na teritorijama Nemačke, Francuske, Engleske, Finske i Italije, u periodu od 1988. do 2002. godine, imunitet nakon imunizacije acelularnom inaktivisanom pertusis vakcinom trajao je nešto više od 6 godina, posle imunizacije inaktivisanom korpuskularnom vakcinom najviše 8 godina, dok je postinfektivni, prirodno stečeni imunitet protiv velikog kašlja trajao najviše 15 godina (11).

Rezultati istraživanja efikasnosti vakcinacije sprovedenih na miševima i majmunima pokazuju da nakon imunizacije korpuskularnom vakcinom dolazi do aktivacije Th1 i Th2 imunog odgovora, a nakon vakcinacije acelularnom vakcinom aktivira se uglavnom Th2 imuni odgovor vakcinisane osobe. Poznato je i da se efikasnija zaštita protiv velikog kašlja postiže i samo 1 dozom korpuskularne vakcine protiv velikog kašlja u odnosu na osobu koja je dobila sve doze acelularne vakcine predviđene za uzrast. U skladu sa navedenim, neke od aktuelnih strategija kontrole velikog kašlja predviđaju vraćanje na raniju upotrebu korpuskularne vakcine u kalendare imunizacije protiv velikog kašlja i/ili uz proizvodnju manje reaktogenih korpuskularnih vakcina ili povećanje dodatnih (*buster*) doza acelularnom vakcinom, što je skuplje i teže izvodljivo (99).

Iskustva u nadzoru nad velikim kašljem u Danskoj pokazuju da je učestalost oboljenja manja nego u državama iz njenog okruženja. Imunizacija protiv velikog kašlja sprovodi se monokomponentnom acelularnom vakcinom (proizvedena u Danskom Nacionalnom Institutu), koja sadrži samo pertusis toksin, ali u koncentraciji koja je najmanje 2 puta veća u odnosu na aktuelni sastav acelularne vakcine u drugim zemljama. Za razliku od zemalja u okruženju, od 2002. godine, u Danskoj nije registrovana nijedna epidemija velikog kašlja. Ova monokomponentna vakcina može se primeniti u bilo kom uzrastu, a smatra se da njena široka primena u populaciji značajno prevenira epidemijsku pojavu velikog kašlja (101).

1.5.1.2. Kalendar imunizacije protiv velikog kašlja

Vakcine se primenjuju u skladu sa kalendarom imunizacije, koji predstavlja redosled davanja određenih vakcina u odnosu na uzrast deteta (102).

Preporuke za započinjanje imunizacije protiv velikog kašlja na određenoj teritoriji zavise od epidemiološke situacije i ekonomske razvijenosti i različite su od zemlje do zemlje. Prema važećim preporukama, započinjanje imunizacije protiv velikog kašlja sprovodi se u intervalu uzrasta od 6 do 12 nedelja za prvu dozu vakcine, a primarna serija vakcinacije se nastavlja sa još dve doze vakcine, sa minimalnim razmacima od najmanje 4 nedelje u primarnoj seriji. Nakon primarne serije od tri doze vakcine, godinu dana od treće date doze vakcine, davanjem četvrte doze vakcine sprovedena je i revakcinacija protiv velikog kašlja. U skladu sa preporukama Svetodavnog tela za imunizaciju SZO, od 2006. godine, usvojena je strategija za imunizaciju protiv velikog kašlja. Nakon široke primene vakcinacije, tokom 50-ih i 60-ih godina XX veka, stope obolevanja i smrtnosti od velikog kašlja redukovane su za 90% u razvijenim zemljama. U okviru proširenog programa imunizacije (PPI), pokrenutog od strane SZO, 1974. godine, predviđeno je i uvođenje vakcinacije protiv velikog kašlja, u kombinovanoj vakcini protiv difterije i tetanusa (DTP), (7).

Na osnovu rezultata nadzora i utvrđene stope incidencije velikog kašlja u Kanadi, utvrđen je kalendar imunizacije. Primarna imunizacija se sprovodi u prvoj godini sa 3 doze vakcine (2, 4 i 6 meseci). Revakcinacije protiv velikog kašlja se sprovode sa 18 meseci, zatim u uzrastu od 4 do 6 godina i kod adolescenata u uzrastu od 12 do 16 godina (54).

Primarna imunizacija protiv velikog kašlja u Francuskoj se sprovodi u prvoj godini sa 3 doze vakcine (2, 3 i 4 meseca). Revakcinacije se sprovode u uzrastu od 16 do 18 meseci i u uzrastu od 11 do 13 godina. Preporučena je revakcinacija svih kontakata obolelih, starijih od deset godina života, svih zdravstvenih radnika i osoba koje planiraju proširivanje porodice (67,103).

Primarna imunizacija protiv velikog kašlja u Nemačkoj se sprovodi u prvoj godini sa 3 doze vakcine (2, 3 i 4 meseca). Revakcinacije se sprovode u uzrastu 11 do 14 meseci, u uzrastu od 4 do 6 i uzrastu od 9 do 17 godina (54). U studiji *Hellenbrand* i saradnika, sprovedenoj od 2002. do 2007. godine, u kojoj je korišćena nacionalna definicija slučaja velikog kašlja Nemačke, utvrđeno je da se oboljenje najčešće registruje kod dece školskog uzrasta i u uzrastu kasne adolescencije, zbog čega je kalendarom imunizacije u ovoj zemlji i predviđena revakcinacija protiv velikog kašlja među adolescentima (104).

U Švedskoj, primarna imunizacija sprovodi se sa 3, 5 i 12 meseci života deteta. Zahvaljujući rezultatima seroloških ispitivanja u kohorti dece vakcinisane protiv velikog kašlja i utvrđenom opadanju zaštitnog titra antitela indukovano vakcinacijom posle 5 do 7 godina, u cilju prevencije obolevanja u Švedskoj, osim revakcinacije protiv velikog kašlja u uzrastu od 15 do 24 meseca, revakcinacija se sprovodi i u uzrastu od 5 do 7 godina (58).

Primarna imunizacija protiv velikog kašlja u Švajcarskoj se sprovodi u prvoj godini sa 3 doze vakcine (2, 4 i 6 meseci). Revakcinacije se sprovode u uzrastu od 15 do 24 meseca i u uzrastu od 4 do 7 godina. Nema preporuka za revakcinaciju u starijim uzrastima (54).

Primarna imunizacija protiv velikog kašlja u SAD se sprovodi u prvoj godini sa 3 doze vakcine (2, 4 i 6 meseci). Revakcinacije se sprovode u uzrastu od 15 do 18 meseci i u uzrastu od 4 do 6 godina (54,64).

Imunizacija protiv velikog kašlja u Srbiji sprovodi se u uzrastu od 2 meseca do 5 godina, sa tri doze vakcine u prvoj godini i revakcinacijom jednom dozom vakcine, godinu dana nakon završene primarne serije vakcina (48,105).

U cilju dostizanja i održavanja povoljnije epidemiološke situacije velikog kašlja, a u uslovima razvijenog nadzora, osim postojećih preporuka za revakcinaciju protiv velikog kašlja, u drugoj godini i među predškolskom decom, u mnogim zemljama su uvedene ili se razmatra mogućnost uvođenja revakcinacije i u starijim uzrastima. Uvođenjem revakcinacije u navedenim uzrastima podiže se kolektivni imunitet u starijim uzrastima i indirektno sprečava širenje infekcije među najosetljivijom, najmlađom populacijom (106).

Prepoznavanje rezervoara infekcije velikog kašlja i procena učestalosti oboljenja prema uzrastima obolelih, uz poštovanje ekonomske isplativosti, doprinose razvoju strategije za proširivanje kalendara imunizacije prema odgovarajućim uzrastima (107).

Revakcinacija vakcinama protiv velikog kašlja među adolescentima primenjuje se u Australiji, Austriji, Kanadi, Francuskoj i Nemačkoj. U Austriji i Kanadi postoje preporuke za revakcinaciju i starijih uzrasta (108-110).

Na neophodnost uvođenja imunizacije kontakata obolelih ukazuje činjenica da je za 60% slučajeva dece mlađe od 5 meseci, koja su zbog komplikacija obolevanja hospitalizovana u jedinicama intenzivne nege, rezervoar infekcije velikog kašlja utvrđen u porodici deteta (111).

U cilju prevencije obolevanja novorođenčadi, koja u skladu sa uzrastom nisu imunizovana protiv velikog kašlja, u razvijenim zemljama se primenjuje tzv. strategija konzervacije (*engl. cocooning strategy*), po kojoj se vakcinacija protiv velikog kašlja sprovodi među bliskim kontaktima novorođenčeta odgovarajućom vakcinom protiv velikog kašlja

(DTaP, Tdap). U cilju obezbeđivanja tzv. zaštitnog prstena oko deteta, u kontakte novorođenčeta, za koje se preporučuje vakcinacija, ubrajaju se članovi porodice, bliski srodnici, osobe koje se bave negom i čuvanjem dece i zdravstveni radnici u kontaktu sa decom najmlađeg uzrasta (33,112).

Zbog posebnog rizika od obolevanja i mogućnosti prenosa infekcije na novorođenčad, u nekim zemljama se vakcinacija protiv velikog kašlja sprovodi i kod trudnica u poslednjem trimestru trudnoće (7,113).

Osim navedenih grupa, u okviru strategije konzervacije podrazumeva se imunizacija Tdap vakcinama i svih osoba koja planiraju proširivanje porodice (67).

1.5.2. Hemiprofilaksa i terapija velikog kašlja

Iako je prenos *B. pertussis* infekcije najefikasniji u kataralnom stadijumu i tokom prve dve nedelje paroksizmalnog stadijuma bolesti, oboleli može preneti infekciju na osetljivu osobu i u kasnijim fazama bolesti. Postekspoziciona hemiprofilaksa kontakata se preporučuje unutar 3 nedelje od izloženosti obolelom od velikog kašlja. Lekovi izbora za hemiprofilaksu velikog kašlja su makrolidni antibiotici. Prema preporukama CDC-a, uvođenje hemiprofilakse kontakata se preporučuje kod dece mlađe od godinu dana, kod trudnica u trećem trimestru trudnoće, zbog kontakta sa budućim novorođenčetom i rizika za nastanak komplikacija, kod osoba sa imunodeficijencijom i drugih osoba iz neposredne okoline novorođenčadi (114, 115). Američka Agencija za hranu i lekove (FDA), od 2001. godine, daje preporuku kojom je lek azitromicin svrstan u kategoriju B lekova za primenu u trudnoći. Nakon istraživanja sprovedenih na miševima i pacovima, nije dokazana toksičnost leka, ali zbog odsustva iskustava u istraživanjima na trudnicama, lek se tokom trudnoće preporučuje u odnosu na prethodno izvedenu procenu rizika obolevanja novorođenčeta (116).

Kod 80-90% nelečenih pacijenata dolazi do spontanog ozdravljenja nakon 3-4 nedelje od početka bolesti. Međutim, izlučivanje uzročnika kod ovih pacijenata i nevakcinisane novorođenčadi može biti produženo i trajati više od 6 nedelja (117-119). Primena makrolidnih antibiotika u ranoj fazi bolesti može redukovati trajanje i težinu bolesti i smanjiti period zaraznosti obolelog (70).

Izbor makrolidnog antibiotika u hemiprofilaksi ili terapiji velikog kašlja određuju efektivnost leka, sigurnost davanja sa minimalnim neželjenim reakcijama leka, tolerancija leka od strane obolelog i cena leka. Preporuke za primenu makrolidnih antibiotika u hemiprofilaksi kontakata i terapiji obolelih od velikog kašlja su iste. Hemiprofilaksa

kontakata sprovodi se nakon utvrđivanja odsustva kontraindikacija za primenu ovih antibiotika, a u slučaju da kontraindikacije postoje, primena hemioprofilakse se sprovodi nakon procene koristi i štete kod izloženih.

U odsustvu dokaza o bezbednosti leka, kod novorođenčadi (uzrast od rođenja do 28 dana), za profilaksu ili terapiju velikog kašlja preporučuje se azitromicin, dok se eritromicin i klaritromicin ne preporučuju. Kod odojčadi uzrasta 1-5 meseci, osim azitromicina, može se dati eritromicin i klaritromicin, a kod starijih od 5 meseci, osim navedenih, kao alternativni lek makrolidnim antibioticima dostupan je trimetoprim sulfametoksazol (115).

Eritromicin, u uzrastu obolelih iznad 6 meseci, manje je efikasan, slabije se podnosi, a u terapiji daje više uzgrednih pojava u odnosu na azitromicin i klaritromicin. Azitromicin i klaritromicin, u navedenom uzrastu, retko uzrokuju gastrične tegobe, dostižu veću koncentraciju u tkivima i duže se zadržavaju u organizmu obolelog. Osim toga, prednost upotrebe ovih lekova je i u kraćem lečenju ili profilaksi (5 do 7 dana), ali i u primeni u jednoj ili dve dnevne doze, za razliku od eritromicina, koji se primenjuje u četiri dnevne doze. (115).

1.5.3. Perspektive u kontroli i prevenciji velikog kašlja

Veliki kašalj je ponovo aktuelan epidemiološki problem širom sveta, a noviji podaci iz literature sve više ukazuju da se aktuelan broj registrovanih slučajeva ne može objasniti samo dostupnijom dijagnostikom i unapređenjem nadzora (120). U literaturi se prepoznaje 5 faktora (razloga) u objašnjenju aktuelne epidemiološke situacije velikog kašlja. Podeljenja su mišljenja o tome koji od navedenih faktora ima odlučujuću ulogu. Prvi faktor je nepodudaranje vakcinalnog soja i soja *B. pertussis* koji cirkuliše u populaciji. Drugi razlog je porast broja nevakcinisane dece protiv velikog kašlja u nekim sredinama, a treći razlog je dokazano niži stepen zaštite imunizovanih acelularnom pertusis vakcinom, koja je u širokoj upotrebi u svetu u odnosu na korpuskularnu vakcinu. Kao četvrti faktor se navodi kratkotrajni imunitet nakon vakcinacije acelularnom pertusis vakcinom, a kao peti razlog pokretanje praktično samo Th2 imunog odgovora primaoca vakcine, bez aktivacije Th1 odgovora nakon vakcinacije acelularnom vakcinom (99).

Jedna od aktuelnih preporuka u kontroli velikog kašlja je imunizacija majki u poslednjem trimestru trudnoće. Navedena preporuka je selektivna, jer iako se sprovođenjem ove preporuke omogućava prenos vakcinalnih antitela na novorođenče, njome se ne utiče

značajno na smanjenje učestalosti obolevanja kod starije dece, naročito školskog uzrasta, gde se beleže značajne stope obolevanja (99,113,121).

Jedno od objašnjenja aktuelne epidemiološke situacije je da zbog promene na nivou alela *B. pertussis*, povećanje broja doza, odnosno revakcinacija, raspoloživim acelularnim pertusis vakcinama ne dovodi do značajnijeg smanjenja oboljevanja. Međutim, dobar primer politike imunizacije u Danskoj, gde se primenjuje monokomponentna acelularna pertusis vakcina, u kojoj je stopa incidencije velikog kašlja niska u svim uzrastima, može poslužiti kao vodič i za ostale zemlje (99,101).

Još jedna od strategija unapređenja sprovođenja imunizacije je rad na dobijanju acelularnih pertusis vakcina čijom upotrebom bi se obezbedio bolji i dugotrajniji imuni odgovor vakcinisanih, ali bi to zahtevalo vreme i značajna finansijska sredstva u obimnim kliničkim istraživanjima (122).

U fazi ispitivanja je i oslabljena (atenuisana), živa vakcina protiv velikog kašlja za intranazalnu aplikaciju, ali zbog malog broja podataka o efikasnosti, njena primena, bar u početku, bi se mogla ograničiti na decu starijeg uzrasta (123).

Tzv. „strategija konzervacije“ ili vakcinacija starijih u porodici, u cilju sprečavanja transmisije velikog kašlja na mlađu populaciju, veoma je značajna, ali i teško primenjiva u praksi, naročito ukoliko joj ne prethode ozbiljne edukativne aktivnosti trudnica, pre svih, preko kojih se može uticati na povećanje svesti o značaju preventivne imunizacije i kod ostalih ukućana (124).

Za stavljanje velikog kašlja pod kontrolu, najbolja mera bi bila razvoj nove vakcine, ali, s obzirom na iskustva iz 1990. godine, kada je razvijena acelularna pertusis vakcina i posle koliko pritisaka stručne javnosti i vlada moćnih država se to desilo, na razvoj nove, imunogenije vakcine će se još čekati (99).

U aktuelnoj situaciji, ponovno uvođenje korpuskularne vakcine protiv velikog kašlja, sa manje neželjenih reakcija nakon primene, može predstavljati rešenje. Vakcinacija korpuskularnom vakcinom se ipak sprovodi u većini svetskih zemalja, ali je u razvijenim zemljama, zbog visoke reaktogenosti zamenjena acelularnom vakcinom i teško je zamisliti vraćanje na staru politiku imunizacije u ovim područjima sveta (125).

Pronalaženje rešenja mora biti imperativ, naročito što je očigledno da je porast obolevanja od velikog kašlja, od 1990. godine, u visoko razvijenim zemljama sa visokim obuhvatima imunizacijom, rezultat nastanka novog soja bakterije koji produkuje dvostruko veće koncentracije pertusis toksina nego što je njegova koncentracija u sastavu aktuelnih acelularnih vakcina (125-127).

U aktuelnoj epidemiološkoj situaciji pertusisa, određivanje sveobuhvatne kliničke definicije slučaja velikog kašlja je izuzetno teško. Prisustvo paroksizama, kao indikatora u postavljanju sumnje na oboljenje, kod pacijenata sa dugotrajnim kašljem, ima veliku senzitivnost, ali zbog manje specifičnosti ima ograničenu dijagnostičko prognostičku vrednost. Prisustvo inspiratornog stridora i povraćanja nakon kašlja imaju veći dijagnostički značaj, naročito kada su prisutni istovremeno. Međutim, ono što dodatno komplikuje problem prepoznavanja oboljenja je prisustvo dugotrajnog, nespecifičnog kašlja, kao najčešćeg simptoma kod obolelih (128).

Osim intenziviranja aktivnosti u pravcu unapređenja nacionalnog nadzora kroz dostupniju laboratorijsku dijagnostiku, za sticanje uvida u opterećenost bolešću, potrebna su i sveobuhvatna serološka epidemiološka istraživanja u različitim uzrastima populacije. Takođe, neophodno je povećati svesnost među lekarima i među pacijentima o prisustvu oboljenja, naročito među adolescentima, odraslom populacijom i roditeljima dece (129).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE

Cilj ovog istraživanja je da utvrdi:

1. Stopu incidencije velikog kašlja u populaciji Grada Novog Sada tokom jedne godine.
2. Senzitivnost definicije slučaja velikog kašlja, date od strane Globalne pertusis inicijative za tri uzrasne grupe, na reprezentativnom uzorku populacije Grada Novog Sada.
3. Specifičnost definicije slučaja velikog kašlja, date od strane Globalne pertusis inicijative za tri uzrasne grupe, na reprezentativnom uzorku populacije Grada Novog Sada.

Hipoteze

Očekivana stopa incidencije velikog kašlja u Gradu Novom Sadu je veća od 5 na 100.000 stanovnika.

Postoji značajna razlika u senzitivnosti različitih simptoma iz definicija slučaja velikog kašlja, date od strane eksperata Globalne pertusis inicijative, za različite uzrasne grupe.

Postoji značajna razlika u specifičnosti različitih simptoma iz definicija slučaja velikog kašlja, date od strane eksperata Globalne pertusis inicijative, za različite uzrasne grupe.

3. MATERIJAL I METODI RADA

3.1. Mesto i vreme sprovođenja istraživanja

Istraživanje je sprovedeno u Institutu za javno zdravlje Vojvodine, Centar za kontrolu i prevenciju bolesti i Centar za mikrobiologiju, korišćenjem raspoložive opreme i materijalnih sredstava Instituta.

Prospektivno epidemiološko istraživanje sprovedeno je na teritoriji Grada Novog Sada.

U istraživanje su uključeni lekari Doma zdravlja Novi Sad (10 lekara opšte medicine i 5 pedijatar), koji su sprovodili sentinelni nadzor, 2 lekara iz Instituta za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici i 1 lekar iz Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine (IZZZDiO) Vojvodine, koji su sprovodili hospitalni nadzor. U saradnji sa lekarima, uključenim u istraživanje, prikupljeni su podaci od značaja za istraživanje.

Istraživanje je sprovedeno u periodu od 30.09.2013. do 28.09.2014. godine (52 nedelje nadzora).

3.2. Osnovni instrument istraživanja i prikupljanja podataka

Svi podaci od značaja za istraživanje prikupljeni su upitnikom, kao osnovnim instrumentom istraživanja. Upitnici, popunjeni od strane lekara uključenih u istraživanje, praćeni su uzorcima bolesničkog materijala ispitanika, takođe sakupljeni od strane lekara i istraživača. Podaci u istraživanju unošeni su u posebno konstruisanu bazu u Institutu za javno zdravlje Vojvodine, Centar za kontrolu i prevenciju bolesti.

Osim podataka dobijenih upitnikom, u bazu su uneti i rezultati sprovedenog laboratorijskog testiranja na osnovu kojih je izvršena klasifikacija ispitanika na ispitanike sa i na one bez laboratorijske potvrde velikog kašlja.

3.3. Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka

Planiran je uzorak od najmanje 300 ispitanika, raspoređenih u dve grupe, u zavisnosti od vrste nadzora. Prvu grupu (n=213) su činili ispitanici obuhvaćeni sentinelnim nadzorom na nivou Doma zdravlja Novi Sad. Drugoj grupi (n=107), takođe su pripadali ispitanici sa

teritorije Grada Novog Sada, a u istraživanje su uključeni u Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici i IZZZDiO Vojvodine, koji su praćeni hospitalnim nadzorom.

U cilju sprovođenja sentinelnog nadzora nad velikim kašljem na teritoriji Grada Novog Sada, sprovedeno je raspoređivanje pacijenata koji pripadaju sentinelnom lekaru prema uzrastu i na taj način je obezbeđena populacija pod nadzorom koja predstavlja imenilac za izračunavanje stope incidencije i specifičnih stopa incidencije u skladu sa uzrastom.

Sentinelnim nadzorom je obuhvaćena populacija od 22.713 korisnika zdravstvene zaštite (6,6% populacije Grada Novog Sada iz 2011. godine), a ispitanici su raspoređeni u uzrasne grupe: od 0 do 3 meseca, od 4 meseca do 12 meseci, od 13 do 24 meseca, od 25 meseci do 6 godina, od 7 do 9 godina, od 10 do 14 godina, od 15 do 19, od 20 do 29, od 30 do 39, od 40 do 49, od 50 do 59 i u uzrastu od 60 godina i starijih (tabela 1).

Tabela 1. Populacija u sentinelnom nadzoru na teritoriji Grada Novog Sada u odnosu na uzrast

Uzrast pacijenata	Populacija pod nadzorom
0-3 meseca	362*
4-12 meseci	404
13-24 meseca	586
25 meseci-6 godina	2550
7-9 godina	854
10-14 godina	1236
15-19 godina	1045
20-29 godina	1813
30-39 godina	3411
40-49 godina	2516
50-59 godina	2333
≥ 60 godina	5603
Ukupno	22713

**populacija predstavlja 4 kohorte dece uzrasta 0-3 meseca posmatrane tokom godine dana*

3.4. Klinička definicija slučaja

U istraživanju, odnosno tokom sprovođenja sentinelnog i hospitalnog nadzora, korišćene su kliničke definicije slučaja velikog kašlja date od strane Globalne pertusis inicijative. Kliničke definicije slučaja su različite u odnosu na tri uzrasne grupe.

Klinička definicija slučaja za uzrast 0 do 3 meseca bila je:

Kašalj i sekrecija iz nosa sa minimalno povišenom temperaturom ili bez povišene temperature udružen sa:

- ❖ snažnim, dugim inspirijumom uz vrlo glasan, karakterističan zvuk, sličan oglašavanju magarca (inspiratorni stridor) **ili**
- ❖ apneom **ili**
- ❖ povraćanjem nakon kašlja **ili**
- ❖ cijanozom **ili**

I JEDNOM OD SLEDEĆIH KARAKTERISTIKA:

- *konvulzije*
- *pneumonija*
- *blizak kontakt sa adolescentom ili odraslom osobom (obično članom porodice) koja ima prolongiran kašalj, bez povišene temperature.*

Klinička definicija slučaja za uzrast od 4 meseca do 9 godina bila je:

Paroksizmalni kašalj bez povišene temperature ili sa minimalno povišenom temperaturom udružen sa:

- ❖ snažnim, dugim inspirijumom uz vrlo glasan, karakterističan zvuk, sličan oglašavanju magarca (inspiratorni stridor) **ili**
- ❖ apneom **ili**

I JEDNOM OD SLEDEĆIH KARAKTERISTIKA:

- *povraćanje nakon kašlja*
- *konvulzije*
- *pogoršanje simptoma tokom noći*
- *pneumonija*
- *blizak kontakt sa adolescentom ili odraslom osobom (obično članom porodice) koja ima prolongiran kašalj, bez povišene temperature.*

Klinička definicija slučaja za uzrast od 10 godina i starije bila je:

Neproductivan, paroksizmalan kašalj koji traje 2 nedelje ili duže, bez povišene temperature udružen sa:

- ❖ snažnim, dugim inspirijumom uz vrlo glasan, karakterističan zvuk, sličan oglašavanju magarca (inspiratorni stridor) **ili**

- ❖ apneom **ili**

I JEDNOM OD SLEDEĆIH KARAKTERISTIKA:

- *epizodama preznojavanja između paroksizama*
- *povraćanje nakon kašlja*
- *pogoršanje simptoma tokom noći*

3.5. Kriterijumi za uključivanje u istraživanje

Saglasnost za učestvovanje u istraživanju davali su roditelji ili staratelji, odnosno osobe iz pratnje deteta mlađeg od 18 godina. Ispitanici su zadržavali pravo da u svakom momentu odustanu od učestvovanja u istraživanju.

Na osnovu procene prethodno edukovanih lekara uključenih u istraživanje i dobijanja saglasnosti za učestvovanje u istraživanju, vršeno je popunjavanje upitnika i uzorkovanje bolesničkog materijala kod ispitanika koji pripadaju izabranom lekaru i ispunjavaju predložene kriterijume kliničkih definicija slučaja u skladu sa uzrastom obolelog.

Ispitanici su uključivani u istraživanje na dan posete izabranom sentinelnom lekaru Doma zdravlja Novi Sad, odnosno pedijatru pulmologu IZZZDiO Vojvodine ili pulmologu Instituta u Sremskoj Kamenici. Uključivanje u istraživanje ispitanika mlađih od 18 godina vršili su pedijatri, a ispitanika starijih od 18 godina života lekari opšte medicine Doma zdravlja Novi Sad i pulmolozi Instituta u Sremskoj Kamenici.

Osim uključivanja ispitanika na navedenim punktovima, sprovedeno je epidemiološko ispitivanje kontakata sumnji na oboljenje u porodici i kolektivu obolelog. U slučaju dobijanja informacije o postojanju slično obolelih u porodici ili kolektivu obolelog, registrovanog u dva nadzora, u Domu zdravlja i Institutu za javno zdravlje Vojvodine, uz pristanak nakon informisanja, u istraživanje su uključivane i osobe koje su bile u kontaktu sa obolelim. Potencijalnim rezervoarima infekcije smatrane su osobe kod kojih su se tegobe javile u

intervalu 5-21 dan pre, a sekundarnim slučajevima u intervalu 5-21 dan posle datuma obolevanja prvobitno uključenih ispitanika, kroz dva nadzora. Zavisno od dužine trajanja kašlja, vršeno je uzorkovanje za PCR ili ELISU laboratorijsko testiranje. Radi blagovremenog postavljanja etiološke dijagnoze propuštenih slučajeva, laboratorijsko ispitivanje kontakata obolelih vršeno je bez obzira na ispunjenost kriterijuma predloženih kliničkih definicija slučaja. Članovi porodice/kolektiva obolelog zadržavali su pravo da odbiju da učestvuju u istraživanju.

3.6. Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja

Kriterijum za isključivanje iz istraživanja, u sentinelnom i hospitalnom nadzoru, bio je izostanak kriterijuma iz predloženih kliničkih definicija slučaja datih od strane Globalne pertusis inicijative za tri uzrasne grupe. Kriterijum u sentinelnom nadzoru je bio i da ispitanici na dan istraživanja nisu posetili svog izabranog lekara već lekara koji prethodno nije predviđen za učestvovanje u istraživanju. Iako u analizi podataka za ovo istraživanje nisu uključivani pacijenti koji ne pripadaju sentinelnom lekaru, i ovim pacijentima je obezbeđena odgovarajuća laboratorijska dijagnostika.

Zbog mogućnosti dobijanja lažno pozitivnih rezultata serološkog testiranja, u istraživanje nije predviđeno uključivanje ispitanika uzrasta 4 meseca i starijih kod kojih je od pojave kašlja prošlo više od 3 nedelje i kod kojih je od aplikacije poslednje doze DTP/DTaP vakcine prošlo manje od jedne godine.

3.7. Uzorkovanje i laboratorijsko ispitivanje bolesničkog materijala

Za laboratorijsku potvrdu sumnje na veliki kašalj vršeno je uzorkovanje nazofaringealnog brisa (PCR metoda), odnosno seruma ispitanika (ELISA) obolelog koji pripada sentinelnoj populaciji pod nadzorom ili je na bolničkom lečenju. Osim ispitanika u domu zdravlja i bolničkim ustanovama, sprovedeno je i uzorkovanje bolesničkog materijala kod osoba iz okoline (kontakti) u porodici ili kolektivu obolelih.

Uzorak se, do transporta ka Institutu za javno zdravlje Vojvodine, Centru za mikrobiologiju, čuvao u frižideru na mestu uzorkovanja i transportovao se, zajedno sa upitnicima, ka Institutu najkasnije 48 sati nakon uzorkovanja.

Svi uzorci bolesničkog materijala, do početka laboratorijske obrade, odlagani su u Centru za mikrobiologiju Instituta za javno zdravlje Vojvodine, u adekvatnim temperaturnim uslovima.

Testiranje uzoraka bolesničkog materijala sprovedeno je u Centru za mikrobiologiju Instituta za javno zdravlje Vojvodine. Rezultati sprovedenog laboratorijskog testiranja svakog ispitanika su prosleđivani lekarima koji su indikovali uzorkovanje bolesničkog materijala.

Izbor laboratorijske metode izvršen je u odnosu na dužinu trajanja kašlja i uzrast ispitanika uključenih u istraživanje.

Kod ispitanika svih uzrasta kod kojih je od početka kašlja prošlo manje od 3 nedelje, a za uzrast od 0 do 3 meseca bez obzira na dužinu trajanja kašlja, testiranje iz nazofaringealnog brisa vršeno je PCR tehnikom na *B. pertussis*, *B. parapertussis* i *B. bronchiseptica*. Korišćeni su sledeći komercijalni kompleti testova: *Bordetella R-geneTM* (ARGENE, BioMerieux, France) i *Bordetella pertussis /B. parapertussis/B. bronchiseptica Real-TM* (Sacace, Italy). Rezultati laboratorijskog testiranja su interpretirani kao pozitivni ili negativni u skladu sa uputstvom proizvođača PCR testova.

Kod ispitanika uzrasta 4 meseca i starijih kod kojih je od pojave kašlja prošlo više od 3 nedelje i kod kojih je od aplikacije poslednje doze DTP/DTaP vakcine prošlo više od jedne godine, testiranje uzoraka bolesničkog materijala na veliki kašalj vršeno je serološkim testovima (ELISA IgG i IgA test). Korišćeni su sledeći komercijalni kompleti seroloških testova: *Anti-Bordetella pertussis toxin* ELISA (IgG) sa 4 kalibratora 5IU/ml, 25IU/ml, 100IU/ml and 200IU/ml; *Anti-Bordetella pertussis toxin* ELISA (IgA) sa 4 kalibratora 2IU/ml, 10IU/ml, 25IU/ml and 50IU/ml (*Euroimmun, Germany*). Rezultati laboratorijskog testiranja su interpretirani kao pozitivni ili negativni u skladu sa uputstvom proizvođača seroloških testova. U slučaju dobijanja neodređenog rezultata ELISA IgG serološkog testa, u cilju konačne laboratorijske klasifikacije, vršeno je testiranje seruma ELISA IgA serološkim testom.

Tokom sprovođenja istraživanja u sentinelnom i hospitalnom nadzoru nisu registrovani ispitanici sa sumnjom na veliki kašalj uzrasta 4 meseca i starijih kod kojih je od pojave kašlja prošlo više od 3 nedelje, a od aplikacije poslednje doze DTP/DTaP vakcine manje od jedne godine, a za koje bi tumačenje laboratorijskih rezultata zahtevalo dodatna laboratorijska ispitivanja.

3.8. Obrada i analiza podataka

Obrada i analiza podataka su sprovedeni u Institutu za javno zdravlje Vojvodine u Novom Sadu u Centru za kontrolu i prevenciju bolesti.

Prikupljeni podaci su kodirani i uneseni u bazu podataka u programu *Excel*-u, posebno kreiranu za potrebe istraživanja. Statistička obrada podataka vršena je primenom softverskog paketa *SPSS Statistics 17*.

Obrada i prezentacija podataka (tabele i grafikoni) izvršena je primenom programa *Microsoft Word for Windows 2007*, *Microsoft Excel 2007* i *Power Point 2007*.

Analiza podataka sprovedena je na klasifikovanim slučajevima nakon laboratorijskog testiranja po isteku perioda trajanja istraživanja. Potvrđeni slučajevi oboljenja su grupisani u odnosu na navedene uzraste nakon čega su, u odnosu na broj pacijenata pod nadzorom (populacija), izračunate stopa incidencije i specifične stope incidencije velikog kašlja.

Ukupna stopa incidencije velikog kašlja u sentinelnoj populaciji je izračunata tako što je broj svih potvrđenih slučajeva podeljen brojem koji čini populaciju pod nadzorom i pomnožen sa 100.000.

Uzrasno specifične stope incidencije velikog kašlja dobijene su deljenjem broja potvrđenih slučajeva velikog kašlja određenog uzrasta brojem pacijenata u prethodno definisanim uzrasnim grupama i pomnožen sa 100.000.

Prilikom statističke obrade podataka, za određivanje senzitivnosti i specifičnosti definicije slučaja, u odnosu na rezultate laboratorijskog testiranja, izračunate su vrednosti, (procenti), kao i 95% intervali pouzdanosti - 95%CI, koji nisu računati ukoliko su apsolutne vrednosti bile 0 ili 100.

U proračunima značajnosti simptoma/znakova iz definicije slučaja velikog kašlja, osim pokazatelja valjanosti (validnosti) definicije slučaja senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne (PPV) i negativne prediktivne vrednosti (NPV), korišćen je i stepen verovatnoće pozitivnog rezultata testiranog simptoma/znaka (*Positive likelihood ratio-LR+*), koji predstavlja odnos verovatnoće prisustva simptoma/znaka iz predložene definicije među ispitanicima sa pozitivnim rezultatom testiranja u odnosu na ispitanike sa negativnim rezultatom laboratorijskog testiranja na oboljenje. LR+ se ne prikazuje u situaciji kada u istraživanju postoje ispitanici sa određenim simptomom/znakom iz definicije slučaja bez laboratorijske potvrde oboljenja ili u situaciji kada nema ispitanika sa simptomom/znakom iz definicije i bez laboratorijske potvrde (tabela 2).

Tabela 2. Pokazatelji validnosti definicije slučaja velikog kašlja kao dijagnostičkog testa primenjeni za testiranje simptoma/znakova

a	b
(prisutan simptom/znak sa laboratorijskom potvrdom infekcije)	(prisutan simptom/znak bez laboratorijske potvrde infekcije)
c	d
(odsutan simptom/znak uz laboratorijsku potvrdu infekcije)	(odsutan simptom/znak uz odsustvo laboratorijske potvrde infekcije)

Za određivanje pokazatelja validnosti simptoma/znakova iz definicije slučaja, kao dijagnostičkog testa, korišćene su sledeće formule:

SENZITIVNOST: $a/a+c*100$

SPECIFIČNOST: $d/b+d*100$

LR+: $senzitivnost/100-specifičnost$

POZITIVNA PREDIKTIVNA VREDNOST (PPV): $a/a+b*100$

NEGATIVNA PREDIKTIVNA VREDNOST (NPV): $d/c+d*100$

Poređenje i utvrđivanje postojanja statističke značajnosti za atributivna obeležja vršeno je primenom Fišerovog egzaktnog testa i unakrsnog odnosa.

Statistička značajnost pri poređenju prisustva simptoma/znaka među potvrđenim i odbačenim slučajevima velikog kašlja testirana je primenom unakrsnog odnosa sa 95% intervalima pouzdanosti - 95%CI (130) i Fišerovog egzaktnog testa.

Statistički značajnom razlikom smatrana je vrednost $p<0,05$.

4. REZULTATI

4.1. REZULTATI SPROVEDENOG ISPITIVANJA PACIJENATA SA SUMNJOM NA VELIKI KAŠALJ U ODNOSU NA VRSTU NADZORA I PRIMENJENU METODU LABORATORIJSKOG ISPITIVANJA

U posmatranom periodu, u istraživanje je, u skladu sa definicijom slučaja, uključeno 383 ispitanika, od kojih je u sentinelnom nadzoru uključeno 213 ispitanika, u hospitalnom 107 ispitanika, a u okviru epidemiološkog nadzora kontakata potvrđenih slučajeva velikog kašlja sa teritorije Grada Novog Sada uključeno je 63 ispitanika.

Oboljenje je laboratorijski potvrđeno kod 135 (35,2%) obolelih, od kojih je u sentinelnom nadzoru laboratorijska potvrda velikog kašlja dobijena kod 47 (22,1%) ispitanih, a u hospitalnom kod 56 (52,3%), dok je u epidemiološkom ispitivanju kontakata bolest potvrđena kod 32 (50,8%) slučaja. U okviru sve tri vrste nadzora, laboratorijsko ispitivanje primenom PCR metode sprovedeno je u 133 uzorka bolesničkog materijala, a infekcija je dokazana kod 28,6% (38/133) ispitanih. Dokazivanje specifičnih antitela na toksin B. pertussis sprovedeno je kod 250 ispitanika, a oboljenje je potvrđeno u 38,8% (97/250) slučajeva (tabela 3).

Tabela 3. Broj ispitanika u tri vrste nadzora u odnosu na vrstu laboratorijskog testiranja na veliki kašalj

Vrsta nadzora	Vrsta laboratorijskog testa				Ukupno potvrđeni/odbačeni (%)
	PCR metoda		ELISA test		
	Broj testiranih/potvrđenih	Procenat potvrđenih	Broj testiranih/potvrđenih	Procenat potvrđenih	
Sentinelni nadzor	76/17	22,4	137/30	21,9	213/47 (22,1)
Hospitalni nadzor	41/14	34,1	66/42	63,6	107/56 (52,3)
Epidemiološki nadzor	16/7	43,8	47/25	53,2	63/32 (50,8)
Ukupno	133/38	28,6	250/97	38,8	383/135 (35,2)

4.2. UČESTALOST VELIKOG KAŠLJA PO UZRASTU I VRSTAMA KONTAKATA I HRONOLOŠKA DISTRIBUCIJA OBOLJENJA U SENTINELNOM I HOSPITALNOM NADZORU

4.2.1. Uzasno specifična distribucija velikog kašlja u sentinelnom nadzoru

Procenjena stopa incidencije velikog kašlja u Gradu Novom Sadu je 206,9/100.000 stanovnika. Najviše vrednosti uzrasno specifičnih stopa incidencije velikog kašlja registruju se među ispitanicima u uzrastu 10-14 godina (1618,1/100.000), potom u uzrastu 7-9 godina (702,6/100.000) i u srednješkoljskom uzrastu (478,5/100.000).

Slično uzrasno specifičnoj distribuciji oboljenja, najveće procentulano učešće među obolelima, registruje se u uzrastu 10-14 godina (42,6%). U uzrastu do 2 godine registrovano je 4 pacijenta, što čini 8,5% svih potvrđenih slučajeva velikog kašlja. U uzrastima 20-29 i 30-39 godina nisu registrovani slučajevi obolevanja od velikog kašlja, dok je u uzrastu starijih od 40 godina registrovano ukupno 6 obolelih (12,8%)

Tabela 4. Distribucija obolelih od velikog kašlja po uzrastu u sentinelnom nadzoru

Uzrast pacijenata	Populacija pod nadzorom	Broj obolelih	Procentulano učešće obolelih po uzrastu	Inc./100.000 stanovnika	OR (95%CI)	p vrednost
0-3 meseca	362	1	2,1	276,2	1,3 (0,18-9,71)	0,7747
4-12 meseci	404	1	2,1	247,5	1,2 (0,16-8,70)	0,8592
13-24 meseca	586	2	4,3	341,3	1,7 (0,40-6,82)	0,4878
25 meseci-6 godina	2550	6	12,8	235,3	1,1 (0,49-2,66)	0,7668
7-9 godina	854	6	12,8	702,6	3,4 (1,45-8,00)	0,0048
10-14 godina	1236	20	42,6	1618,1	7,9 (4,69-13,43)	<0,0001
15-19 godina	1045	5	10,6	478,5	2,3 (0,92-5,84)	0,0745
20-29 godina	1813	0	0,0	-	-	-
30-39 godina	3411	0	0,0	-	-	-
40-49 godina	2516	4	8,5	159,0	0,8 (0,28-2,13)	0,6124
50-59 godina	2333	1	2,1	42,9	0,2 (0,03-1,50)	0,1190
≥ 60 godina	5603	1	2,1	17,8	0,1 (0,01-0,62)	0,0152
Ukupno	22713	47	100,0	206,9	-	-

Poređenjem učestalosti velikog kašlja u različitim uzrasnim grupama, utvrđena je statistički značajna razlika u broju obolelih u uzrastu 10-14 godina (OR=7,9; 95%CI: 4,69-13,43; p<0,0001) i u uzrastu 7-9 godina (OR=3,4; 95%CI: 1,45-8,00; p=0,0048). Pacijenti uzrasta 15-19 godina su imali 2 puta veću šansu obolevanja od velikog kašlja u odnosu na sve ostale uzraste, ali utvrđena razlika u odnosu na ostale pacijente nije statistički značajna (OR=2,3; 95%CI: 0,92-5,84; p=0,0745). Oboleli uzrasta starijih od 60 godina su imali značajno manje šanse obolevanja u odnosu na ostale registrovane slučajeve velikog kašlja (OR=0,1; 95%CI: 0,01-0,62; p=0,0152), (tabela 4).

4.2.2. Uzrasno specifična distribucija velikog kašlja u hospitalnom nadzoru

Zbog komplikacija usled obolevanja od velikog kašlja sa teritorije Novog Sada hospitalizovano je 56 pacijenata, a stopa incidencije hospitalizovanih u odnosu na Popis stanovnika iz 2011. godine je 16,4/100.000. Izuzev u uzrastu 13-24 meseca i u uzrastu 20-29 godina, hospitalizovani su pacijenti svih uzrasta, a najviše vrednosti stopa incidencije registruju se u uzrastu 7-9 godina (137,1/100.000) i u uzrastu do godine dana (131,8/100.000) Izraženo u procentima, polovina hospitalizovanih pripada uzrastu 7-14 godina (28/56), (tabela 5).

Tabela 5. Distribucija obolelih od velikog kašlja po uzrastu u hospitalnom nadzoru

Uzrast pacijenata	Populacija pod nadzorom	Broj obolelih	Procentulano učešće obolelih po uzrastu	Inc./100.000 stanovnika	OR (95%CI)	p vrednost
do 12 meseci	3795	5	8,9	131,8	8,1 (3,23-20,13)	<0,0001
13-24 meseca	7466	0	0,0	-	-	-
25 meseci-6 godina	14111	4	7,0	28,3	1,7 (0,63-4,78)	0,2885
7-9 godina	10209	14	25,0	137,1	8,4 (4,67-15,07)	<0,0001
10-14 godina	15845	14	25,0	88,4	5,4 (3,01-9,71)	<0,0001
15-19 godina	18347	9	16,1	49,1	3,0 (1,48-6,06)	0,0022
20-29 godina	51938	0	0,0	-	-	-
30-39 godina	55665	3	5,4	5,4	0,3 (0,10-1,03)	0,0568
40-49 godina	46106	3	5,4	6,5	0,4 (0,12-1,27)	0,1196
50-59 godina	47716	2	3,6	4,2	0,3 (0,06-1,05)	0,0584
≥ 60 godina	70967	2	3,6	2,8	0,2 (0,04-0,71)	0,0145
Ukupno	342165	56	100,0	16,4	-	-

Poređenjem učestalosti velikog kašlja u različitim uzrasnim grupama, utvrđena je statistički značajna razlika u broju hospitalizovanih u uzrastima mlađih od 1 godine (OR=8,1; 95%CI: 3,23-20,13; p<0,0001), uzrastu 7-9 godina (OR=8,4; 95%CI: 4,67-15,07; p<0,0001), uzrastu 10-14 godina (OR=5,4; 95%CI: 3,01-9,71; p<0,0001) i među pacijentima uzrasta 15-19 godina (OR=3,0; 95%CI: 1,48-6,06; p=0,0022). Oboleli uzrasta starijih od 60 godina su imali značajno manju šansu za hospitalizaciju u odnosu na ostale registrovane slučajeve velikog kašlja (OR=0,2; 95%CI: 0,04-0,71; p=0,0145).

4.2.3. Uzrasno specifična distribucija velikog kašlja u sentinelnom nadzoru u zavisnosti od primenjene definicije slučaja

U odnosu na uzrasne grupe koje su od značaja za testiranje definicija slučaja velikog kašlja, najveće procentualno učešće od 66% (31/47) obolelih registruje se u uzrastu od 10 i više godina, ali je vrednost uzrasno specifične stope incidencije viša u oba mlađa posmatrana uzrasta, a najviša u uzrastu od 4 meseca do 9 godina (172,6/100.000), (tabela 6).

Tabela 6. Uzrasno specifične stope incidencije obolelih u sentinelnom nadzoru u skladu sa definicijama slučaja velikog kašlja

Uzrast pacijenata	Populacija pod nadzorom	Broj obolelih	Procentualno učešće obolelih po uzrastu	Inc./100.000 stanovnika
0-3 meseca	362	1	2,1	276,2
4 meseca - 9 godina	4394	15	31,9	341,4
10 i više godina	17957	31	66,0	172,6
Ukupno	22713	47	100,0	206,9

4.2.4. Propušteni slučajevi velikog kašlja u sentinelnom nadzoru

Tokom sprovođenja istraživanja, registrovano je još 6 propuštenih slučajeva u okviru nadzora nad kontaktima i 1 pacijent u hospitalnoj ustanovi predviđenoj za nadzor, a čiji su lekari iz sentinelnog nadzora nad velikim kašljem. Pridruživanjem propuštenih slučajeva ukupnom broju prethodno potvrđenih slučajeva u sentinelnom nadzoru nad velikim kašljem, dobijena raspodela frekvencija oboljenja u odnosu na uzrast pacijenata, ne utiče značajno na strukturu, ali je ukupna stopa incidencije veća (237,7/100.000 prema 206,9/100.000). Dodavanjem propuštenih slučajeva, razlike su utvrđene u uzrastu 13-24 meseca života (sa 341,3 na 682,6/100.000), u uzrastu 7-9 godina života (sa 702,6 na 819,7/100.000), u uzrastu 10-14 godina (sa 1618,1 na 1779,9/100.000) i u uzrastu 50-59 godina života (sa 42,9 na

128,6/100.000), (tabela 7). U analizi senzitivnosti i specifičnosti definicije slučaja svi ispitanici su grupisani u odnosu na mesto gde su prepoznati kao sumnja na oboljenje.

Tabela 7. Uzrasno specifična distribucija velikog kašlja nakon priključivanja propuštenih slučajeva oboljenja

Uzrast pacijenata	Populacija pod nadzorom	Broj obolelih	Inc./100.000 stanovnika (%)
0-3 meseca	362	1	276,2 (1,9)
4-12 meseci	404	1	247,5 (1,9)
13-24 meseca	586	4	682,6 (7,3)
25 meseci-6 godina	2550	6	235,3 (11,1)
7-9 godina	854	7	819,7 (13,0)
10-14 godina	1236	22	1779,9 (40,7)
15-19 godina	1045	5	478,5 (9,3)
20-29 godina	1813	0	-
30-39 godina	3411	0	-
40-49 godina	2516	4	159,0 (7,3)
50-59 godina	2333	3	128,6 (5,6)
≥ 60 godina	5603	1	17,8 (1,9)
Ukupno	22713	54	237,7

4.2.5. Odnos potvrđenih slučajeva velikog kašlja u sentinelnom i hospitalnom nadzoru prema vrstama kontakata

Nakon anketiranja laboratorijski potvrđenih slučajeva velikog kašlja, sumnja na slično obolele iz okoline ispitanika (kontakata) postavljena je kod 63 osobe. Od ispitanika sa laboratorijskom potvrdom velikog kašlja u sentinelnom nadzoru, sumnja na oboljenje među kontaktima postavljena je kod 38, a kod potvrđenih slučajeva u hospitalnom nadzoru među 25 osoba.

Nakon laboratorijskog ispitivanja kontakata, potvrda velikog kašlja je dobijena kod 17 osoba iz sentinelnog nadzora (45%) i kod 15 osoba (60%) iz kontakata obolelih u hospitalnom nadzoru.

Prosečan uzrast svih osoba koji su epidemiološkim ispitivanjem svrstani u kontakte obolelih je 20 godina (medijana 11,5 godina). Najmlađa osoba iz kontakata sa laboratorijskom potvrdom velikog kašlja je ispitanik uzrasta 2 godine, a najstariji uzrasta 77 godina. Medijana uzrasta kontakata u sentinelnom nadzoru je 11, a u hospitalnom 12 godina. Prosečno vreme trajanje kašlja kod potvrđenih slučajeva iz kontakata obolelih pre postavljanja sumnje na oboljenje je 31,8 dana, a medijana 26,5 dana.

Tabela 8. Odnos potvrđenih slučajeva velikog kašlja prema vrstama kontakata

Veza kontakta sa obolelim	Status kontakta	Sentinelni nadzor Rezervoar/sekund.sl.*	Ukupno Sentinelni nadzor	Hospitalni nadzor Rezervoar/sekund.sl.*	Ukupno Hospitalni nadzor	Sentinelni i hospitalni nadzor Rezervoar/sekund.sl.*	Sentinelni i hospitalni nadzor % Rezervoar/sekund.sl.*	Ukupno % učešće prema vrsti kontakta
Majka	Rezervoar	2	2	2	3	5	80,0	15,6
	Sekund.sl.	0		1			20,0	
Otac	Rezervoar	4	4	2	2	6	100,0	18,8
	Sekund.sl.	0		0			0,0	
Brat ili sestra	Rezervoar	0	5	1	7	12	8,3	37,5
	Sekund.sl.	5		6			91,7	
Baba ili deda	Rezervoar	0	0	1	1	1	100,0	3,1
	Sekund.sl.	0		0			0,0	
Suprug ili supruga	Rezervoar	1	1	0	1	2	50,0	6,3
	Sekund.sl.	0		1			50,0	
Članovi predškolskog ili školskog kolektiva	Rezervoar	1	4	1	1	5	40,0	15,6
	Sekund.sl.	3		0			60,0	
Članovi radnog kolektiva	Rezervoar	0	1	0	0	1	0,0	3,1
	Sekund.sl.	1		0			100,0	
Ukupno		8/9	17	7/8	15	32 (15/17)	46,9 53,1	100,0

* sekund.sl. – sekundarni slučaj

U odnosu na vrstu veze obolelog i kontakta, i u sentinelnom i u hospitalnom nadzoru, najveći broj obolelih kontakata otkriven je u krugu porodice. U sentinelnom nadzoru, od 17 potvrđenih slučajeva, 12 (70,6%) je u porodici, a u hospitalnom je procenat potvrđenih kontakata u porodici i veći (93,3%; 14/15). Posmatrano za oba nadzora zajedno, procenat potvrđenih slučajeva među kontaktima iz kruga porodice je 81,3% (26/32).

Odnos broja rezervoara infekcije prema broju sekundarnih slučajeva, kao osoba iz kontakata je skoro identičan u obe vrste nadzora. U sentinelnom nadzoru odnos rezervoara i sekundarnih slučajeva oboljenja je 8:9, a u hospitalnom je 7:8.

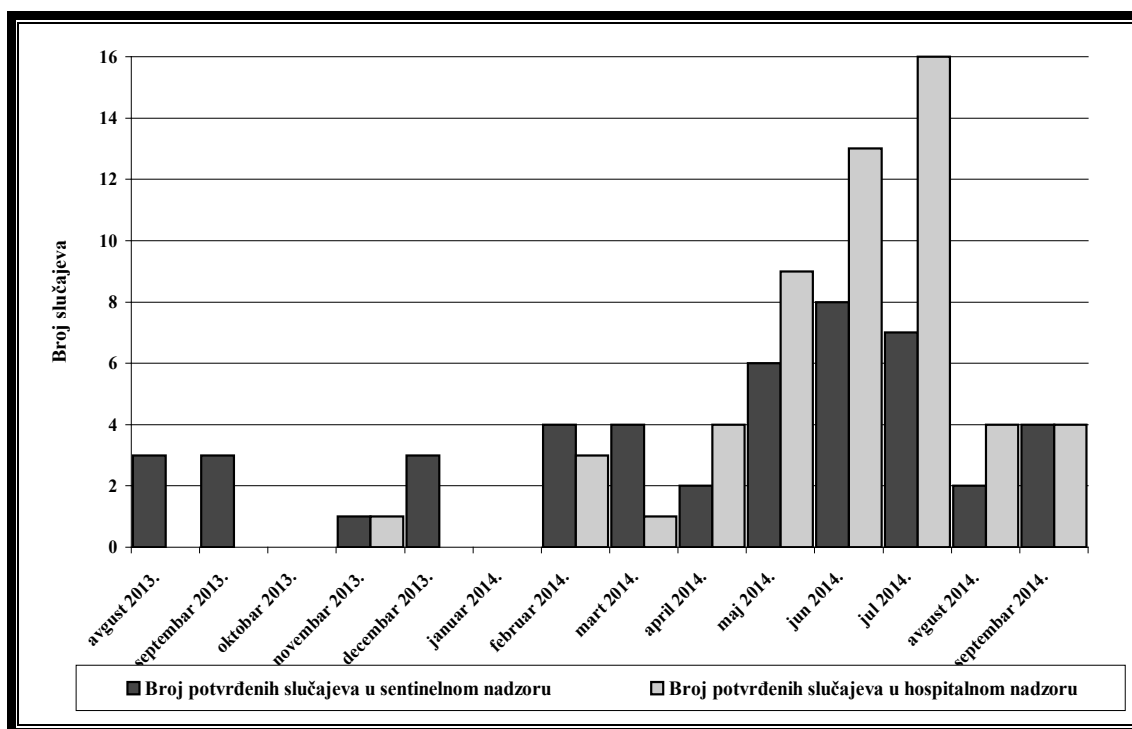
Najveće procentualno učešće od svih vrsta veza (kontakata) sa prethodno potvrđenim slučajem velikog kašlja imaju brat ili sestra iz porodice obolelog (37,5%), zatim otac obolele

dece (18,8), majka (15,6%) i kontakti iz predškolskih ili školskih kolektiva (15,6%). Međutim, u kategoriji brat/sestra kod 91,7% slučajeva otkriveni kontakti su registrovani kao sekundarni slučajevi obolevanja od velikog kašlja. Učešće oca, kao kategorije kontakta, u svim slučajevima je registrovano kao rezervoar infekcije za osetljivu decu. Majka obolele dece je kao rezervoar infekcije registrovana kod 80% potvrđenih slučajeva (tabela 8).

4.2.6. Hronološka distribucija po mesecima obolevanja od velikog kašlja u sentinelnom i hospitalnom nadzoru

Posmatrano po mesecima obolevanja, a budući da je datum početka bolesti ispitanika prethodio vremenu predviđenom za otpočinjanje istraživanja, najveći broj potvrđenih slučajeva velikog kašlja u oba nadzora registruje se u periodu od meseca maja do kraja meseca jula 2014. godine.

U sentinelnom nadzoru, od ukupnog broja potvrđenih slučajeva, u ovom periodu obolelo je 47,7% (21/47) pacijenata, a u hospitalnom 69,1% (38/55). Izuzev oktobra meseca 2013. godine i meseca januara 2014. godine, obolevanje od velikog kašlja se registruje tokom čitave godine (grafikon 3).



Grafikon 3. Hronološka distribucija obolevanja od velikog kašlja po mesecima obolevanja u sentinelnom i hospitalnom nadzoru

4.3. POKAZATELJI VALIDNOSTI (VALJANOSTI) DEFINICIJE SLUČAJA KAO DIJAGNOSTIČKOG TESTA U ODNOSU NA UZRAST OBOLELIH U SENTINELNOM I HOSPITALNOM NADZORU

Rezultati validnosti definicije slučaja u uzrastu 0-3 meseca, prikazani su zajedno za sentinelni i hospitalni nadzor nad velikim kašljem. U sentinelnom nadzoru registrovan je samo 1 pacijent.

4.3.1. Pokazatelji validnosti simptoma/znakova iz definicije slučaja kao dijagnostičkog testa u sentinelnom i hospitalnom nadzoru u uzrastu 0-3 meseca

4.3.1.1. Validnost inspiratornog stridora kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja

Kašalj i sekrecija iz nosa sa minimalno povišenom temperaturom ili bez povišene temperature udruženi sa inspiratornim stridorom registrovani su kod 2 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 5 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 9. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom

<i>Inspiratorni stridor</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	2	5	PPV (95%CI) 28,6 (4,52-70,73)
Odsutan klinički simptom/znak	3	6	NPV (95%CI) 66,7 (30,07-92,12)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 40,0 (6,49-84,60)	Specifičnost (95%CI) 54,6 (23,50-83,08)	LR+ (95%CI) 0,9 (0,25-3,08)

Senzitivnost testiranog simptoma/znaka je 40,0%, a specifičnost 54,6%, dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata 0,9. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu inspiratornog stridora je mala (28,6%), dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ovog kliničkog znaka znatno viša (66,7%), (tabela 9).

4.3.1.2. Validnost apnee kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja

Kašalj i sekrecija iz nosa sa minimalno povišenom temperaturom ili bez povišene temperature udruženi sa apneom registrovani su kod 3 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa.

Tabela 10. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa apneom

<i>Apnea</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	3	0	PPV (95%CI) 100,0 (-)
Odsutan klinički simptom/znak	2	11	NPV (95%CI) 84,6 (54,54-97,63)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 60,0 (15,40-93,51)	Specifičnost (95%CI) 100,0 (-)	LR+ (95%CI) 0,0 (-)

Senzitivnost testiranog simptoma/znaka je 60,0%. Pošto u istraživanju među ispitanicima bez apnee nije dobijena laboratorijska potvrda velikog kašlja, specifičnost i PPV imaju najviše vrednosti (100,0%). Verovatnoća da je test negativan u odsustvu ovog kliničkog znaka je 84,6% (tabela 10).

4.3.1.3. Validnost povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja

Kašalj i sekrecija iz nosa sa minimalno povišenom temperaturom ili bez povišene temperature udruženi sa povraćanjem nakon kašlja registrovani su kod 1 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 6 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 11. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa povraćanjem nakon kašlja

Povraćanje nakon kašlja	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	1	6	PPV (95%CI) 14,3 (2,37-57,77)
Odsutan klinički simptom/znak	4	5	NPV (95%CI) 55,6 (21,40-86,03)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 20,0 (3,30-71,19)	Specifičnost (95%CI) 45,5 (16,92-76,50)	LR+ (95%CI) 0,4 (0,06-2,30)

Senzitivnost testiranog simptoma/znaka je 20,0%, a specifičnost 45,5%, dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata 0,4. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu povraćanja nakon kašlja je mala (14,3%), dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ovog kliničkog znaka znatno viša (55,6%), (tabela 11).

4.3.1.4. Validnost cijanoze kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja

Kašalj i sekrecija iz nosa sa minimalno povišenom temperaturom ili bez povišene temperature udruženi sa cijanozom registrovani su kod 1 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 4 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 12. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa cijanozom

Cijanoza	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	1	4	PPV (95%CI) 20,0 (3,30-71,19)
Odsutan klinički simptom/znak	4	7	NPV (95%CI) 63,6 (30,88-88,85)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 20,0 (3,30-71,19)	Specifičnost (95%CI) 63,6 (30,88-88,85)	LR+ (95%CI) 0,6 (0,08-3,75)

Vrednosti senzitivnosti testiranog simptoma/znaka i PPV su identične (20,0%), kao i vrednosti specifičnosti i NPV (63,6%), dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata 0,6 (tabela 12).

4.3.1.5. Validnost konvulzija kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja

Kašalj i sekrecija iz nosa sa minimalno povišenom temperaturom ili bez povišene temperature udruženi sa konvulzijama registrovani su samo kod 1 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa na veliki kašalj.

Tabela 13. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa konvulzijama

Konvulzije	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	1	0	PPV (95%CI) 100,0 (-)
Odsutan klinički simptom/znak	4	11	NPV (95%CI) 73,3 (44,91-92,05)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 20,0 (3,30-71,19)	Specifičnost (95%CI) 100,0 (-)	LR+ (95%CI) 0,0 (-)

Senzitivnost testiranog simptoma/znaka je 20,0%. Budući da su konvulzije registrovane samo kod 1 potvrđenog slučaja oboljenja, specifičnost i PPV imaju najviše vrednosti (100,0%). Verovatnoća da je test negativan u odsustvu ovog kliničkog znaka je 73,3% (tabela 13).

4.3.1.6. Validnost pneumonije kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja

Kašalj i sekrecija iz nosa sa minimalno povišenom temperaturom ili bez povišene temperature udruženi sa pneumonijom registrovani su kod 3 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 2 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 14. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa pneumonijom

Pneumonija	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	3	2	PPV (95%CI) 60,0 (15,40-93,51)
Odsutan klinički simptom/znak	2	9	NPV (95%CI) 81,8 (48,24-97,18)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 60,0 (15,40-93,51)	Specifičnost (95%CI) 81,8 (48,24-97,18)	LR+ (95%CI) 3,3 (0,78-13,98)

Senzitivnost testiranog simptoma/znaka je 60,0%, a specifičnost 81,8%, dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata 3,3. PPV ima identičnu vrednost kao senzitivnost (60,0%), a NPV kao specifičnost (81,8%), (tabela 14).

4.3.1.7. Validnost podatka o kontaktu sa slično obolelim kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja

Kašalj i sekrecija iz nosa sa minimalno povišenom temperaturom ili bez povišene temperature udruženi sa podatkom o kontaktu sa slično obolelim registrovani su kod 1 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 1 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 15. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa kontaktom sa slično obolelim

Kontakt sa slično obolelim	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	1	1	PPV (95%CI) 50,0 (8,17-91,83)
Odsutan klinički simptom/znak	4	10	NPV (95%CI) 71,4 (41,92-91,43)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 20,0 (3,30-71,19)	Specifičnost (95%CI) 90,9 (58,67-98,49)	LR+ (95%CI) 2,2 (0,17-28,53)

Senzitivnost testiranog simptoma/znaka je 20,0%, a specifičnost znatno viša (90,9%), dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata 2,2. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu podatka o kontaktu sa slično obolelim je 50,0%, dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ovog kliničkog znaka znatno viša (71,4%), (tabela 15).

4.3.1.8. Validnost inspiratornog stridora i apnee kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja

Kašalj i sekrecija iz nosa sa minimalno povišenom temperaturom ili bez povišene temperature udruženi sa inspiratornim stridorom i apneom registrovani su samo kod 1 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa.

Tabela 16. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom i apneom

<i>Inspiratorni stridor i apnea</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	1	0	PPV (95%CI) 100,0 (-)
Odsutan klinički simptom/znak	4	11	NPV (95%CI) 73,3 (44,91-92,05)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 20,0 (3,30-71,19)	Specifičnost (95%CI) 100,0 (-)	LR+ (95%CI) 0,0 (-)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je 20,0%. Budući da je kombinacija simptoma inspiratornog stridora i apnee registrovana samo kod potvrđenog slučaja oboljenja, specifičnost i PPV imaju najviše vrednosti (100,0%). Verovatnoća da je test negativan u odsustvu ovog kliničkog znaka je 73,3% (tabela 16).

U ostalim kombinacijama simptoma/znakova, zbog malog broja ispitanika u uzrastu u 0-3 meseca, registrovane su manje frekvencije pozitivnih rezultata bez značaja u prikazivanju.

4.3.2. Pokazatelji validnosti simptoma/znakova iz definicije slučaja kao dijagnostičkog testa u sentinelnom i hospitalnom nadzoru u uzrastu od 4 meseca do 9 godina

4.3.2.1. Validnost inspiratornog stridora kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika inspiratorni stridor je registrovan kod 11 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 21 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 17. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom

<i>Inspiratorni stridor</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	11	21	PPV (95%CI) 34,4 (18,59-53,19)
Odsutan klinički simptom/znak	4	37	NPV (95%CI) 90,2 (76,85-97,22)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 73,3 (44,91-92,05)	Specifičnost (95%CI) 63,8 (50,12-76,00)	LR+ (95%CI) 2,0 (1,28-3,20)

Senzitivnost testiranog simptoma/znaka je 73,3%, a specifičnost 63,8%, dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata 2,0. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu inspiratornog stridora je mala (34,4%), dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ovog kliničkog znaka znatno viša (90,2%), (tabela 17).

4.3.2.2. Validnost inspiratornog stridora kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika inspiratorni stridor je registrovan kod 12 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 11 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 18. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom

<i>Inspiratorni stridor</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	12	11	PPV (95%CI) 52,2 (30,61-73,15)
Odsutan klinički simptom/znak	7	21	NPV (95%CI) 75,0 (55,12-89,26)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 63,2 (38,38-83,65)	Specifičnost (95%CI) 65,6 (46,81-81,41)	LR+ (95%CI) 1,8 (1,02-3,31)

Senzitivnost testiranog simptoma/znaka je 63,2%, a specifičnost 65,6%, dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata 1,8. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu inspiratornog stridora je 52,2%, dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ovog kliničkog znaka znatno viša (75,0%), (tabela 18).

4.3.2.3. Validnost apnee kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika apnea je registrovana kod 1 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 3 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 19. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa apneom

<i>Apnea</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	1	3	PPV (95%CI) 25,0 (4,12-79,66)
Odsutan klinički simptom/znak	14	55	NPV (95%CI) 79,7 (68,30-88,43)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 6,7 (1,11-32,02)	Specifičnost (95%CI) 94,8 (85,60-98,86)	LR+ (95%CI) 1,3 (0,14-11,53)

Senzitivnost testiranog simptoma/znaka je 6,7%, a specifičnost je izrazito visoka (94,8%), dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata 1,3. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu apnee je mala (25,0%), dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ovog kliničkog znaka znatno viša (79,7%), (tabela 19).

4.3.2.4. Validnost apnee kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika apnea je registrovana kod 8 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod samo 1 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 20. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa apneom

<i>Apnea</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	8	1	PPV (95%CI) 88,9 (51,74-98,16)
Odsutan klinički simptom/znak	11	31	NPV (95%CI) 73,8 (57,96-86,12)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 42,1 (20,30-66,47)	Specifičnost (95%CI) 96,9 (83,73-99,48)	LR+ (95%CI) 13,5 (1,82-99,55)

Senzitivnost testiranog simptoma/znaka je 42,1%, a specifičnost je izrazito visoka (96,9%), dok je stepen verovatnoće značajno visok 13,5. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu apnee je takođe visoka (88,9%), dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ovog kliničkog znaka nešto niža (73,8%), (tabela 20).

4.3.2.5. Validnost povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika povraćanje nakon kašlja je registrovano kod 9 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 13 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 21. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa povraćanjem nakon kašlja

Povraćanje nakon kašlja	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	9	13	PPV (95%CI) 40,9 (20,75-63,63)
Odsutan klinički simptom/znak	6	45	NPV (95%CI) 88,2 (76,12-95,53)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 60,0 (32,33-83,57)	Specifičnost (95%CI) 77,6 (64,72-87,48)	LR+ (95%CI) 2,7 (1,42-5,04)

Senzitivnost testiranog simptoma/znaka je 60,0%, a specifičnost 77,6%, dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata 2,7. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu povraćanja nakon kašlja je 40,9%, dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ovog kliničkog znaka znatno viša (88,2%), (tabela 21).

4.3.2.6. Validnost povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika, povraćanje nakon kašlja je registrovano kod 12 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 18 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 22. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa povraćanjem nakon kašlja

<i>Povraćanje nakon kašlja</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	12	18	PPV (95%CI) 40,0 (22,68-59,39)
Odsutan klinički simptom/znak	7	14	NPV (95%CI) 66,7 (43,04-85,35)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 63,2 (38,38-83,65)	Specifičnost (95%CI) 43,8 (26,38-62,33)	LR+ (95%CI) 1,1 (0,71-1,78)

Senzitivnost testiranog simptoma/znaka je 63,2%, a specifičnost 43,8%, dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata 1,1. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu povraćanja nakon kašlja je 40,0%, dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ovog kliničkog znaka viša (66,7%), (tabela 22).

4.3.2.7. Validnost pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika pogoršanje simptoma tokom noći registrovano je kod 10 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 26 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 23. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa pogoršanjem simptoma tokom noći

<i>Pogoršanje simptoma tokom noći</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	10	26	PPV (95%CI) 27,8 (14,22-45,19)
Odsutan klinički simptom/znak	5	32	NPV (95%CI) 86,5 (71,21-95,41)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 66,7 (38,41-88,05)	Specifičnost (95%CI) 55,2 (41,54-68,25)	LR+ (95%CI) 1,5 (0,94-2,35)

Senzitivnost testiranog simptoma/znaka je 66,7%, a specifičnost 55,2%, dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata 1,5. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu pogoršanja simptoma tokom noći je 27,8%, dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ovog kliničkog znaka znatno viša (86,5%), (tabela 23).

4.3.2.8. Validnost pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika pogoršanje simptoma tokom noći registrovano je kod 11 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod istog broja ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 24. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa pogoršanjem simptoma tokom noći

Pogoršanje simptoma tokom noći	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	11	11	PPV (95%CI) 50,0 (28,25-71,75)
Odsutan klinički simptom/znak	8	21	NPV (95%CI) 72,4 (52,76-87,23)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 57,9 (33,53-79,70)	Specifičnost (95%CI) 65,6 (46,81-81,41)	LR+ (95%CI) 1,7 (0,91-3,11)

Senzitivnost testiranog simptoma/znaka je 57,9%, a specifičnost 65,6%, dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata 1,7. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu pogoršanja simptoma tokom noći je 50,0%, dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ovog kliničkog znaka viša (72,4%), (tabela 24).

4.3.2.9. Validnost pneumonije kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

U uzrastu od 4 meseca do 9 godina života pneumonija je registrovana kod 5 ispitanika sa negativnim laboratorijskim testom na veliki kašalj, a 15 ispitanika sa pozitivnim testom nisu imali pneumoniju.

Tabela 25. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa pneumonijom

Pneumonija	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	0	5	PPV (95%CI) 0,0 (-)
Odsutan klinički simptom/znak	15	53	NPV (95%CI) 77,9 (66,24-87,09)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 0,0 (-)	Specifičnost (95%CI) 91,4 (81,01-97,11)	LR+ (95%CI) 0,0 (-)

Budući da tokom istraživanja nisu registrovani ispitanici sa pneumonijom i pozitivnim rezultatom laboratorijskog testiranja na veliki kašalj, senzitivnost testiranog simptoma/znaka, stepen verovatnoće pozitivnog rezultata i PPV su jednaki nuli, dok je specifičnost 91,4%, a NPV 77,9% (tabela 25).

4.3.2.10. Validnost pneumonije kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

U uzrastu od 4 meseca do 9 godina života pneumonija je registrovana kod 1 ispitanika sa pozitivnim laboratorijskim testom na veliki kašalj i kod 2 ispitanika sa negativnim testom.

Tabela 26. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa pneumonijom

Pneumonija	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	1	2	PPV (95%CI) 33,3 (5,47-88,45)
Odsutan klinički simptom/znak	18	30	NPV (95%CI) 62,5 (47,35-76,04)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 5,3 (0,88-26,10)	Specifičnost (95%CI) 93,8 (79,16-99,05)	LR+ (95%CI) 0,8 (0,08-8,68)

Senzitivnost testiranog simptoma/znaka je mala (5,3%), a specifičnost izrazito visoka (93,8%), dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata 0,8. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu pogoršanja simptoma tokom noći je 33,3%, dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ovog kliničkog znaka viša (62,5%), (tabela 26).

4.3.2.11. Validnost podatka o kontaktu sa slično obolelim kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika podatak o kontaktu sa slično obolelim dobijen je od 6 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i 6 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 27. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa kontaktom sa slično obolelim

Kontakt sa slično obolelim	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	6	6	PPV (95%CI) 50,0 (21,21-78,79)
Odsutan klinički simptom/znak	9	52	NPV (95%CI) 85,3 (73,83-93,01)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 40,0 (16,43-67,67)	Specifičnost (95%CI) 89,7 (78,82-96,08)	LR+ (95%CI) 3,9 (1,45-10,29)

Senzitivnost testiranog simptoma/znaka je 40,0%, a specifičnost 89,7%, a stepen verovatnoće pozitivnog rezultata iznosi 3,9. Verovatnoća da je test pozitivan kod pacijenata sa podatkom o kontaktu sa slično obolelima je 50,0%, dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ovog podatka viša (85,3%), (tabela 27).

4.3.2.12. Validnost podatka o kontaktu sa slično obolelim kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika podatak o kontaktu sa slično obolelim dobijen je od 4 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i istog broja ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 28. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa kontaktom sa slično obolelim

Kontakt sa slično obolelim	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	4	4	PPV (95%CI) 50,0 (16,01-83,99)
Odsutan klinički simptom/znak	15	28	NPV (95%CI) 65,1 (49,07-78,98)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 21,1 (6,18-45,57)	Specifičnost (95%CI) 87,5 (70,99-96,41)	LR+ (95%CI) 1,7 (0,48-5,96)

Senzitivnost testiranog simptoma/znaka je 21,1%, a specifičnost 87,5%, dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata 1,7. Verovatnoća da je test pozitivan kod pacijenata sa podatkom o kontaktu sa slično obolelima je 50,0%, dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ovog podatka 65,1%, (tabela 28).

4.3.2.13. Validnost inspiratornog stridora i apnee kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika istovremeno prisustvo inspiratornog stridora i apnee registrovano je kod 1 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 3 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 29. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom i apneom

Inspiratorni stridor i apnea	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	1	3	PPV (95%CI) 25,0 (4,12-79,66)
Odsutan klinički simptom/znak	14	55	NPV (95%CI) 79,7 (68,30-88,43)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 6,7 (1,11-32,02)	Specifičnost (95%CI) 94,8 (85,60-98,86)	LR+ (95%CI) 1,3 (0,14-11,53)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je 6,7%, a specifičnost izrazito visoka i iznosi 94,8%. Stepenn verovatnoće pozitivnog rezultata je 1,3. Verovatnoća da je test pozitivan kod pacijenata sa inspiratornim stridorom i apneom je 25,0%, dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu posmatranih simptoma/znakova viša (79,7%), (tabela 29).

4.3.2.14. Validnost inspiratornog stridora i apnee kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika istovremeno prisustvo inspiratornog stridora i apnee registrovano je kod 6 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod samo 1 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 30. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom i apneom

<i>Inspiratorni stridor i apnea</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	6	1	PPV (95%CI) 85,7 (42,23-97,6)
Odsutan klinički simptom/znak	13	31	NPV (95%CI) 70,5 (54,80-83,22)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 31,6 (12,65-56,54)	Specifičnost (95%CI) 96,9 (83,73-99,48)	LR+ (95%CI) 10,1 (1,31-77,68)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je 31,6%, a specifičnost izrazito visoka i iznosi 96,9%. Stepenn verovatnoće pozitivnog rezultata je visok (10,1). Verovatnoća da je test pozitivan kod pacijenata sa inspiratornim stridorom i apneom je 85,7%, dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu posmatranih simptoma/znakova nešto niža (70,5%), (tabela 30).

4.3.2.15. Validnost inspiratornog stridora i povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika istovremeno prisustvo inspiratornog stridora i povraćanja nakon kašlja registrovano je kod 7 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 4 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 31. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom i povraćanjem nakon kašlja

<i>Inspiratorni stridor i povraćanje nakon kašlja</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	7	4	PPV (95%CI) 63,6 (30,88-88,85)
Odsutan klinički simptom/znak	8	54	NPV (95%CI) 87,1 (76,14-94,24)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 46,7 (21,34-73,35)	Specifičnost (95%CI) 93,1 (83,26-98,05)	LR+ (95%CI) 6,8 (2,28-20,11)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je 46,7%, a specifičnost izrazito visoka i iznosi 93,1%. Stepenn verovatnoće pozitivnog rezultata je visok i iznosi 6,8. Verovatnoća da je test pozitivan kod pacijenata sa inspiratornim stridorom i povraćanjem nakon kašlja je 63,6%,

dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu posmatranih simptoma/znakova viša (87,1%), (tabela 31).

4.3.2.16. Validnost inspiratornog stridora i povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika istovremeno prisustvo inspiratornog stridora i povraćanja nakon kašlja registrovano je kod 7 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 6 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 32. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom i povraćanjem nakon kašlja

Inspiratorni stridor i povraćanje nakon kašlja	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	7	6	PPV (95%CI) 53,9 (25,22-80,67)
Odsutan klinički simptom/znak	12	26	NPV (95%CI) 68,4 (51,35-82,48)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 36,8 (16,35-61,62)	Specifičnost (95%CI) 81,3 (63,55-92,75)	LR+ (95%CI) 2,0 (0,77-4,99)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je 36,8%, a specifičnost je 81,3%. Stepenn verovatnoće pozitivnog rezultata je 2,0. Verovatnoća da je test pozitivan kod pacijenata sa inspiratornim stridorom i povraćanjem nakon kašlja je 53,9%, dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu posmatranih simptoma/znakova nešto viša (68,4%), (tabela 32).

4.3.2.17. Validnost inspiratornog stridora i pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika istovremeno prisustvo inspiratornog stridora i pogoršanja simptoma tokom noći nakon kašlja registrovano je kod 6 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 10 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 33. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom i pogoršanjem simptoma tokom noći

<i>Inspiratorni stridor i pogoršanje simptoma tokom noći</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	6	10	PPV (95%CI) 37,5 (15,29-64,53)
Odsutan klinički simptom/znak	9	48	NPV (95%CI) 84,2 (72,13-92,50)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 40,0 (16,43-67,67)	Specifičnost (95%CI) 82,8 (70,56-91,40)	LR+ (95%CI) 2,3 (1,00-5,36)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je 40,0%, a specifičnost 82,8%. Stepenn verovatnoće pozitivnog rezultata iznosi 2,3. Verovatnoća da je test pozitivan kod pacijenata sa inspiratornim stridorom i pogoršanjem simptoma tokom noći je mala (37,5%), dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu posmatranih simptoma/znakova znatno viša (84,2%), (tabela 33).

4.3.2.18. Validnost inspiratornog stridora i pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika istovremeno prisustvo inspiratornog stridora i pogoršanja simptoma tokom noći nakon kašlja registrovano je kod 6 ispitanika sa pozitivnim rezultatom.

Tabela 34. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom i pogoršanjem simptoma tokom noći

<i>Inspiratorni stridor i pogoršanje simptoma tokom noći</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	6	5	PPV (95%CI) 54,6 (23,50-83,08)
Odsutan klinički simptom/znak	13	27	NPV (95%CI) 67,5 (50,87-81,41)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 31,6 (12,65-56,54)	Specifičnost (95%CI) 84,4 (67,20-94,67)	LR+ (95%CI) 2,0 (0,71-5,73)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je 31,6%, a specifičnost 84,4%. Stepenn verovatnoće pozitivnog rezultata iznosi 2,0. Verovatnoća da je test pozitivan kod pacijenata sa

inspiratornim stridorom i pogoršanjem simptoma tokom noći je 54,6%, dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu posmatranih simptoma/znakova nešto viša (67,5%), (tabela 34).

4.3.2.19. Validnost inspiratornog stridora i podatka o kontaktu sa slično obolelim kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika istovremeno prisustvo inspiratornog stridora i podatka o kontaktu sa slično obolelim registrovano je kod 5 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 2 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 35. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom i kontaktom sa slično obolelim

<i>Inspiratorni stridor i kontakt sa slično obolelim</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	5	2	PPV (95%CI) 71,4 (29,27-95,48)
Odsutan klinički simptom/znak	10	56	NPV (95%CI) 84,9 (73,89-92,47)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 33,3 (11,95-61,59)	Specifičnost (95%CI) 96,6 (88,07-99,48)	LR+ (95%CI) 9,7 (2,08-45,02)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je 33,3%, a specifičnost čak 96,6%. Stepenn verovatnoće pozitivnog rezultata je izrazito visok (9,7). Verovatnoća da je test pozitivan kod pacijenata sa inspiratornim stridorom i podatkom o kontaktu sa slično obolelim je 71,4%, dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu posmatranih simptoma/znakova nešto viša (84,9%), (tabela 35).

4.3.2.20. Validnost inspiratornog stridora i podatka o kontaktu sa slično obolelim kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika istovremeno prisustvo inspiratornog stridora i podatka o kontaktu sa slično obolelim registrovano je kod 2 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod istog broja ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 36. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom i kontaktom sa slično obolelim

<i>Inspiratorni stridor i kontakt sa slično obolelim</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	2	2	PPV (95%CI) 50,0 (8,30-91,70)
Odsutan klinički simptom/znak	17	30	NPV (95%CI) 63,8 (48,52-77,32)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 10,5 (1,61-33,18)	Specifičnost (95%CI) 93,8 (79,16-99,05)	LR+ (95%CI) 1,7 (0,26-10,99)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je mala (10,5%), a specifičnost čak 93,8%. Stepenn verovatnoće pozitivnog rezultata iznosi 1,7. PPV kod pacijenata sa inspiratornim stridorom i podatkom o kontaktu sa slično obolelim je 50,0%, dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu posmatranih simptoma/znakova nešto viša (63,8%), (tabela 36).

4.3.2.21. Validnost povraćanja i pogoršanje simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika istovremeno prisustvo povraćanja i pogoršanja simptoma tokom noći registrovano je kod 8 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 6 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 37. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa povraćanjem i pogoršanjem simptoma tokom noći

<i>Povraćanje i pogoršanje simptoma tokom noći</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	8	6	PPV (95%CI) 57,1 (28,92-82,24)
Odsutan klinički simptom/znak	7	52	NPV (95%CI) 88,1 (77,06-95,07)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 53,3 (26,65-78,66)	Specifičnost (95%CI) 89,7 (78,82-96,08)	LR+ (95%CI) 5,2 (2,11-12,60)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je 53,3%, a specifičnost 89,7%. Stepenn verovatnoće pozitivnog rezultata je visok i iznosi 5,2. Verovatnoća da je test pozitivan kod

pacijenata sa povraćanjem i pogoršanjem simptoma tokom noći je 57,1%, dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu posmatranih simptoma/znakova viša (88,1%), (tabela 37).

4.3.2.22. Validnost povraćanja i pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika istovremeno prisustvo povraćanja i pogoršanja simptoma tokom noći registrovano je kod 7 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod istog broja ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 38. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa povraćanjem i pogoršanjem simptoma tokom noći

Povraćanje i pogoršanje simptoma tokom noći	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	7	7	PPV (95%CI) 50,0 (23,12-76,88)
Odsutan klinički simptom/znak	12	25	NPV (95%CI) 67,6 (50,21-81,97)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 36,8 (16,35-61,62)	Specifičnost (95%CI) 78,1 (60,02-90,68)	LR+ (95%CI) 1,7 (0,70-4,06)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je 36,8%, a specifičnost 78,1%. Step en verovatnoće pozitivnog rezultata iznosi 1,7. Verovatnoća da je test pozitivan kod pacijenata sa povraćanjem i pogoršanjem simptoma tokom noći je 50,0%, dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu posmatranih simptoma/znakova viša (67,6%), (tabela 38).

4.3.2.23. Validnost povraćanja nakon kašlja i podatka o kontaktu sa slično obolelim kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika istovremeno prisustvo povraćanja nakon kašlja i podatka o kontaktu sa slično obolelim registrovano je kod 3 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa, dok kod ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja nije registrovana navedena kombinacija simptoma/znakova.

Tabela 39. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa povraćanjem nakon kašlja i podatkom o kontaktu sa slično obolelim

Povraćanje i kontakt sa slično obolelim	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	3	0	PPV (95%CI) 100,0 (-)
Odsutan klinički simptom/znak	12	58	NPV (95%CI) 82,9 (71,97-90,81)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 20,0 (4,57-48,09)	Specifičnost (95%CI) 100,0 (-)	LR+ (95%CI) 0,0 (-)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je 20,0%, a specifičnost čak 100,0%. Zbog izostanka pacijenata sa posmatranom kombinacijom simptoma/znakova u grupi sa negativnim rezultatom laboratorijskog testa na veliki kašalj, stepen verovatnoće pozitivnog rezultata nije moguće izraziti. Verovatnoća da je test pozitivan kod pacijenata sa povraćanjem nakon kašlja i podatkom o kontaktu sa slično obolelim ima maksimalnu vrednost, dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu posmatranih simptoma/znakova niža (82,9%), (tabela 39).

4.3.2.24. Validnost povraćanja nakon kašlja i podatka o kontaktu sa slično obolelim kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika istovremeno prisustvo povraćanja nakon kašlja i podatka o kontaktu sa slično obolelim registrovano je kod 4 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa, odnosno kod 3 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 40. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa povraćanjem nakon kašlja i podatkom o kontaktu sa slično obolelim

Povraćanje i kontakt sa slično obolelim	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	4	3	PPV (95%CI) 57,1 (18,75-89,58)
Odsutan klinički simptom/znak	15	29	NPV (95%CI) 65,9 (50,08-79,50)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 21,1 (6,18-45,57)	Specifičnost (95%CI) 90,6 (74,95-97,91)	LR+ (95%CI) 2,3 (0,56-8,97)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je 21,1%, a specifičnost čak 90,6%, dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata 2,3. Verovatnoća da je test pozitivan kod pacijenata sa povraćanjem nakon kašlja i podatkom o kontaktu sa slično obolelim ima vrednost od 57,1%, dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu posmatranih simptoma/znakova nešto viša (65,9%), (tabela 40).

4.3.2.25. Validnost pogoršanja simptoma tokom noći i podatka o kontaktu sa slično obolelim kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika istovremeno prisustvo pogoršanja simptoma tokom noći i podatka o kontaktu sa slično obolelim registrovano je kod 3 ispitanika sa pozitivnim rezultatom testa i kod 2 ispitanika sa negativnim rezultatom laboratorijskog testa.

Tabela 41. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa pogoršanjem simptoma tokom noći i podatkom o kontaktu sa slično obolelim

Pogoršanje simptoma tokom noći i kontakt sa slično obolelim	pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	3	2	PPV (95%CI) 60,0 (15,40-93,51)
Odsutan klinički simptom/znak	12	56	NPV (95%CI) 82,4 (71,20-90,53)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 20,0 (4,57-48,09)	Specifičnost (95%CI) 96,6 (88,07-99,48)	LR+ (95%CI) 5,8 (1,06-31,65)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je mala (20,0%), dok je vrednost specifičnosti visoka (96,6%). Stepenn verovatnoće pozitivnog rezultata je visok i iznosi 5,8. Verovatnoća da je test pozitivan kod pacijenata sa pogoršanjem simptoma tokom noći i podatkom o kontaktu je 60,0%, dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu posmatranih simptoma/znakova viša (82,4%), (tabela 41).

4.3.2.26. Validnost pogoršanja simptoma tokom noći i podatka o kontaktu sa slično obolelim kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika istovremeno prisustvo pogoršanja simptoma tokom noći i podatka o kontaktu sa slično obolelim registrovano je kod 3 ispitanika sa pozitivnim rezultatom testa i kod 1 ispitanika sa negativnim rezultatom laboratorijskog testa.

Tabela 42. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa pogoršanjem simptoma tokom noći i podatkom o kontaktu sa slično obolelim

<i>Pogoršanje simptoma tokom noći i kontakt sa slično obolelim</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	3	1	PPV (95%CI) 75,0 (20,34-95,88)
Odsutan klinički simptom/znak	16	31	NPV (95%CI) 66,0 (50,69-79,13)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 15,8 (3,57-39,60)	Specifičnost (95%CI) 96,9 (83,73-99,48)	LR+ (95%CI) 5,1 (0,56-45,19)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je 15,8%, a specifičnost čak 96,9%. Stepenn verovatnoće pozitivnog rezultata je visok i iznosi 5,1. Verovatnoća da je test pozitivan kod pacijenata sa pogoršanjem simptoma tokom noći i podatkom o kontaktu je 75,0%, dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu posmatranih simptoma/znakova niža (66,0%), (tabela 42).

4.3.2.27. Validnost inspiratornog stridora, povraćanja nakon kašlja i pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika istovremeno prisustvo inspiratornog stridora, povraćanja nakon kašlja i pogoršanja simptoma tokom noći registrovano je kod 6 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 2 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 43. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom, povraćanjem i pogoršanjem simptoma tokom noći

<i>Inspiratorni stridor, povraćanje i pogoršanje simptoma tokom noći</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	6	2	PPV (95%CI) 75,0 (35,05-96,07)
Odsutan klinički simptom/znak	9	56	NPV (95%CI) 86,2 (75,33-93,45)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 40,0 (16,43-67,67)	Specifičnost (95%CI) 96,6 (88,07-99,48)	LR+ (95%CI) 11,6 (2,60-51,79)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je 40,0%, a specifičnost čak 96,6%. Stepenn verovatnoće pozitivnog rezultata je izrazito visok i iznosi 11,6. Verovatnoća da je test pozitivan kod pacijenata sa istovremenim prisustvom inspiratornog stridora, povraćanja nakon kašlja i pogoršanjem simptoma tokom noći je 75,0%, dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu posmatranih simptoma/znakova nešto viša (86,2%), (tabela 43).

4.3.2.28. Validnost inspiratornog stridora, povraćanja nakon kašlja i pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika istovremeno prisustvo inspiratornog stridora, povraćanja nakon kašlja i pogoršanja simptoma tokom noći registrovano je kod 4 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod istog broja ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 44. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom, povraćanjem i pogoršanjem simptoma tokom noći

<i>Inspiratorni stridor, povraćanje i pogoršanje simptoma tokom noći</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	4	4	PPV (95%CI) 50,0 (16,01-83,99)
Odsutan klinički simptom/znak	15	28	NPV (95%CI) 65,1 (49,07-78,98)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 21,1 (6,18-45,57)	Specifičnost (95%CI) 87,5 (70,99-96,41)	LR+ (95%CI) 1,7 (0,48-5,96)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je 21,1%, a specifičnost 87,5%. Stepenn verovatnoće pozitivnog rezultata iznosi 1,7. Verovatnoća da je test pozitivan kod pacijenata sa istovremenim prisustvom inspiratornog stridora, povraćanjem nakon kašlja i pogoršanjem simptoma tokom noći je 50,0%, dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu posmatranih simptoma/znakova nešto viša (65,1%), (tabela 44).

4.3.2.29. Validnost inspiratornog stridora, povraćanja nakon kašlja, pogoršanja simptoma tokom noći i podatka o kontaktu sa slično obolelim kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika istovremeno prisustvo navedene kombinacije simptoma/znakova registrovano je samo kod 2 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 1 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 45. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom, povraćanjem, pogoršanjem simptoma tokom noći i kontaktom sa slično obolelim

<i>Inspiratorni stridor, povraćanje, pogoršanje simptoma tokom noći i kontakt</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	2	1	PPV (95%CI) 66,7 (11,55-94,53)
Odsutan klinički simptom/znak	13	57	NPV (95%CI) 81,4 (70,33-89,72)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 13,3 (2,05-40,49)	Specifičnost (95%CI) 98,3 (90,73-99,71)	LR+ (95%CI) 7,7 (0,75-79,67)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je 13,3%, a specifičnost čak 98,3%. Stepenn verovatnoće pozitivnog rezultata je visok i iznosi 7,7. Verovatnoća da je test pozitivan kod pacijenata sa istovremenim prisustvom svih simptoma/znakova iz navedene kombinacije je 66,7%, dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu posmatranih simptoma/znakova nešto viša (81,4%), (tabela 45).

4.3.2.30. Validnost inspiratornog stridora, povraćanja nakon kašlja, pogoršanja simptoma tokom noći i podatka o kontaktu sa slično obolelim kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika u hospitalnom nadzoru istovremeno prisustvo inspiratornog stridora, povraćanja nakon kašlja, pogoršanja simptoma tokom noći i podatka o kontaktu sa slično obolelim registrovano je kod samo kod 2 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa.

Tabela 46. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom, povraćanjem, pogoršanjem simptoma tokom noći i kontaktom sa slično obolelim

<i>Inspiratorni stridor, povraćanje, pogoršanje simptoma tokom noći i kontakt</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	2	0	PPV (95%CI) 100,0 (-)
Odsutan klinički simptom/znak	17	32	NPV (95%CI) 65,3 (50,36-78,32)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 10,5 (1,61-33,18)	Specifičnost (95%CI) 100,0 (-)	LR+ (95%CI) 0,0 (-)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je 10,5%, a specifičnost čak 100,0%. Verovatnoća da je test pozitivan kod pacijenata sa istovremenim prisustvom inspiratornog stridora, povraćanja nakon kašlja, pogoršanja simptoma tokom noći i podatka o kontaktu ima vrednost kao specifičnost posmatranih simptoma/znakova (100,0%), dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu posmatranih simptoma/znakova niža (65,3%), (tabela 46).

Tokom sprovođenja istraživanja, u sentinelnom i hospitalnom nadzoru nad velikim kašljem, nisu registrovani ispitanici sa istovremenim prisustvom svih simptoma/znakova iz predložene definicije slučaja u uzrastu od 4 meseca do 9 godina.

4.3.3. Pokazatelji validnosti simptoma/znakova iz definicije slučaja kao dijagnostičkog testa u sentinelnom i hospitalnom nadzoru u uzrastu od 10 godina i starijih

4.3.3.1. Validnost inspiratornog stridora kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika inspiratorni stridor u sentinelnom nadzoru je registrovan kod 22 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 27 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 47. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom

<i>Inspiratorni stridor</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	22	27	PPV (95%CI) 44,9 (30,67-59,77)
Odsutan klinički simptom/znak	9	77	NPV (95%CI) 89,5 (81,06-95,09)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 71,0 (51,96-85,75)	Specifičnost (95%CI) 74,0 (64,52-82,14)	LR+ (95%CI) 2,7 (1,84-4,06)

Senzitivnost testiranog simptoma/znaka je 71,0%, a specifičnost 74,0%, dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata 2,7. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu inspiratornog stridora je mala (44,9%), dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ovog kliničkog znaka znatno viša (89,5%), (tabela 47).

4.3.3.2. Validnost inspiratornog stridora kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika inspiratorni stridor je registrovan kod 22 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 5 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 48. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom

<i>Inspiratorni stridor</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	22	5	PPV (95%CI) 81,5 (61,90-93,63)
Odsutan klinički simptom/znak	11	6	NPV (95%CI) 35,3 (14,30-61,65)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 66,7 (48,17-82,02)	Specifičnost (95%CI) 54,6 (23,50-83,08)	LR+ (95%CI) 1,5 (0,74-2,93)

Senzitivnost testiranog simptoma/znaka je 66,7%, a specifičnost 54,6%, dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata 1,5. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu inspiratornog stridora je 81,5%, dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ovog kliničkog znaka znatno niža (35,3%), (tabela 48).

4.3.3.3. Validnost apnee kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika apnea je registrovana kod 5 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 3 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 49. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa apneom

<i>Apnea</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	5	3	PPV (95%CI) 62,5 (24,70-91,03)
Odsutan klinički simptom/znak	26	101	NPV (95%CI) 79,5 (71,46-86,17)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 16,1 (5,51-33,74)	Specifičnost (95%CI) 97,1 (91,79-99,37)	LR+ (95%CI) 5,6 (1,42-22,09)

Senzitivnost testiranog simptoma/znaka je 16,1%, a specifičnost je izrazito visoka (97,1%), kao i stepen verovatnoće pozitivnog rezultata (5,6). Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu apnee je 62,5%, dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ovog kliničkog znaka viša (79,5%), (tabela 49).

4.3.3.4. Validnost apnee kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika u hospitalnom nadzoru apnea je registrovana kod 9 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa.

Tabela 50. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa apneom

<i>Apnea</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	9	0	PPV (95%CI) 100,0 (-)
Odsutan klinički simptom/znak	24	11	NPV (95%CI) 31,4 (16,87-49,29)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 27,3 (13,33-45,53)	Specifičnost (95%CI) 100,0 (-)	LR+ (95%CI) 0,0 (-)

Senzitivnost testiranog simptoma/znaka je 27,3%, a specifičnost i PPV imaju maksimalne vrednosti (100,0%). Verovatnoća da je test negativan u odsustvu ovog kliničkog znaka je 31,4% (tabela 50).

4.3.3.5. Validnost preznojavanja između napada paroksizama kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika simptom preznojavanja između paroksizama je registrovana kod 11 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 50 ispitanika sa negativnim rezultatom nakon testiranja.

Tabela 51. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa preznojavanjem između napada paroksizama

<i>Preznojavanje između napada paroksizama</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	11	50	PPV (95%CI) 18,0 (9,37-29,98)
Odsutan klinički simptom/znak	20	54	NPV (95%CI) 73,0 (61,39-82,64)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 35,5 (19,25-54,63)	Specifičnost (95%CI) 51,9 (41,91- 61,83)	LR+ (95%CI) 0,7 (0,44-1,24)

Senzitivnost testiranog simptoma/znaka je 35,5%, a specifičnost 51,9%, dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata nizak (0,7). Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu preznajavanja između paroksizama je 18,0%, dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ovog kliničkog znaka znatno viša (73,0%), (tabela 51).

4.3.3.6. Validnost preznajavanja između napada paroksizama kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika u hospitalnom nadzoru simptom preznajavanja između paroksizama je registrovana kod 13 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 5 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 52. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa preznajavanjem između napada paroksizama

<i>Preznajavanje između napada paroksizama</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	13	5	PPV (95%CI) 72,2 (46,53-90,20)
Odsutan klinički simptom/znak	20	6	NPV (95%CI) 23,1 (9,03-43,65)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 39,4 (22,92-57,86)	Specifičnost (95%CI) 54,6 (23,50-83,08)	LR+ (95%CI) 0,9 (0,40-1,88)

Senzitivnost testiranog simptoma/znaka je 39,4%, a specifičnost 54,6%, dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata nizak (0,9). Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu preznajavanja između paroksizama je 72,2%, dok je vrednost verovatnoće da je test negativan u odsustvu ovog kliničkog znaka niža (23,1%), (tabela 52).

4.3.3.7. Validnost povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika povraćanje nakon kašlja je registrovano kod 19 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod istog broja ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 53. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa povraćanjem nakon kašlja

Povraćanje nakon kašlja	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	19	19	PPV (95%CI) 50,0 (33,39-66,61)
Odsutan klinički simptom/znak	12	85	NPV (95%CI) 87,6 (79,38-93,43)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 61,3 (42,19-78,13)	Specifičnost (95%CI) 81,7 (72,95-88,62)	LR+ (95%CI) 3,4 (2,05-5,50)

Senzitivnost testiranog simptoma/znaka je 61,3%, a specifičnost 81,7%, dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata 3,4. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu povraćanja nakon kašlja je 50,0%, dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ovog kliničkog znaka znatno viša (87,6%), (tabela 53).

4.3.3.8. Validnost povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika obuhvaćenih hospitalnim nadzorom povraćanje nakon kašlja je registrovano kod 9 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 4 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 54. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa povraćanjem nakon kašlja

Povraćanje nakon kašlja	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	9	4	PPV (95%CI) 69,2 (38,61-90,72)
Odsutan klinički simptom/znak	24	7	NPV (95%CI) 22,6 (9,63-41,10)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 27,3 (13,33-45,53)	Specifičnost (95%CI) 63,6 (30,88-88,85)	LR+ (95%CI) 0,8 (0,29-1,96)

Senzitivnost testiranog simptoma/znaka je 27,3%, a specifičnost 63,6%, dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata 0,8. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu povraćanja nakon kašlja je 69,2%, dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ovog kliničkog znaka niža (22,6%), (tabela 54).

4.3.3.9. Validnost pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika pogoršanje simptoma tokom noći je registrovano kod 19 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 51 ispitanika sa negativnim rezultatom nakon testiranja.

Tabela 55. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa pogoršanjem simptoma tokom noći

<i>Pogoršanje simptoma tokom noći</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	19	51	PPV (95%CI) 27,1 (17,20-39,10)
Odsutan klinički simptom/znak	12	53	NPV (95%CI) 81,5 (69,97-90,07)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 61,3 (42,19-78,13)	Specifičnost (95%CI) 51,0 (40,97-60,90)	LR+ (95%CI) 1,3 (0,89-1,76)

Senzitivnost testiranog simptoma/znaka je 61,3%, a specifičnost 51,0%, dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata 1,3. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu pogoršanja simptoma tokom noći je 27,1%, dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ovog kliničkog znaka znatno viša (81,5%), (tabela 55).

4.3.3.10. Validnost pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika u hospitalnom nadzoru pogoršanje simptoma tokom noći je registrovano kod 28 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 7 ispitanika sa negativnim rezultatom nakon testiranja.

Tabela 56. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa pogoršanjem simptoma tokom noći

<i>Pogoršanje simptoma tokom noći</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	28	7	PPV (95%CI) 80,0 (63,05-91,52)
Odsutan klinički simptom/znak	5	4	NPV (95%CI) 44,4 (13,97-78,60)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 84,9 (68,09-94,83)	Specifičnost (95%CI) 36,4 (11,15-69,12)	LR+ (95%CI) 1,3 (0,83-2,13)

Senzitivnost testiranog simptoma/znaka je 84,9%, a specifičnost 36,4%, dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata 1,3. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu pogoršanja simptoma tokom noći je 80,0%, dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ovog kliničkog znaka znatno niža (44,4%), (tabela 56).

4.3.3.11. Validnost inspiratornog stridora i apnee kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika paroksizmalni kašalj, udružen sa inspiratornim stridorom i apneom registrovan je kod 4 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 1 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 57. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom i apneom

<i>Inspiratorni stridor i apnea</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	4	1	PPV (95%CI) 80,0 (28,81-96,70)
Odsutan klinički simptom/znak	27	103	NPV (95%CI) 79,2 (71,24-85,84)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 12,9 (3,71-29,85)	Specifičnost (95%CI) 99,0 (94,74-99,84)	LR+ (95%CI) 13,4 (1,56-115,70)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je mala (12,9%), a specifičnost (99,0%) i stepen verovatnoće pozitivnog rezultata (13,4) su izrazito visoki. Verovatnoća da je test

pozitivan u prisustvu navedene kombinacije simptoma/znakova je 80,0% dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ove kombinacije nešto niža (79,2%), (tabela 57).

4.3.3.12. Validnost inspiratornog stridora i apnee kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika paroksizmalni kašalj, udružen sa inspiratornim stridorom i apneom registrovan je kod 7 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa.

Tabela 58. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom i apneom

<i>Inspiratorni stridor i apnea</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	7	0	PPV (95%CI) 100,0 (-)
Odsutan klinički simptom/znak	26	11	NPV (95%CI) 29,7 (15,89-46,98)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 21,2 (9,02-38,92)	Specifičnost (95%CI) 100,0 (-)	LR+ (95%CI) 0,0 (-)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je mala (21,1%), specifičnost i PPV imaju maksimalne vrednosti (100,0%), a verovatnoća da je test negativan u odsustvu ove kombinacije kod ispitanika znatno je niža (29,7%), (tabela 58).

4.3.3.13. Validnost inspiratornog stridora i preznojavanja između epizoda paroksizama kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika prisustvo paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom i preznojavanjem između epizoda paroksizama registrovano je kod 8 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 13 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 59. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom i preznojavanjem

<i>Inspiratorni stridor i preznojavanje</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	8	13	PPV (95%CI) 38,1 (18,16-61,55)
Odsutan klinički simptom/znak	23	91	NPV (95%CI) 79,8 (71,28-86,76)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 25,8 (11,89-44,62)	Specifičnost (95%CI) 87,5 (79,57-93,17)	LR+ (95%CI) 2,1 (0,94-4,52)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je 25,8%, a specifičnost 87,5%, dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata 2,1. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu navedene kombinacije simptoma/znakova je 38,1% dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ove kombinacije viša (79,8%), (tabela 59).

4.3.3.14. Validnost inspiratornog stridora i preznojavanja između epizoda paroksizama kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika u hospitalnom nadzoru prisustvo paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom i preznojavanjem između epizoda paroksizama registrovano je kod 7 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 2 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 60. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom i preznojavanjem

<i>Inspiratorni stridor i preznojavanje</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	7	2	PPV (95%CI) 77,8 (40,06-96,53)
Odsutan klinički simptom/znak	26	9	NPV (95%CI) 25,7 (12,52-43,26)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 21,2 (9,02-38,92)	Specifičnost (95%CI) 81,8 (48,24-97,18)	LR+ (95%CI) 1,2 (0,28-4,81)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je 21,2%, a specifičnost 81,8%, dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata 1,2. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu

navedene kombinacije simptoma/znakova je 77,8% dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ove kombinacije niža (25,7%), (tabela 60).

4.3.3.15. Validnost inspiratornog stridora i pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika prisustvo paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom i pogoršanjem simptoma tokom noći registrovano je kod 13 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa.

Tabela 61. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom i pogoršanjem simptoma tokom noći

<i>Inspiratorni stridor i pogoršanje simptoma tokom noći</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	13	12	PPV (95%CI) 52,0 (31,32-72,18)
Odsutan klinički simptom/znak	18	92	NPV (95%CI) 83,6 (75,37-90,00)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 41,9 (24,56-60,92)	Specifičnost (95%CI) 88,5 (80,71-93,89)	LR+ (95%CI) 3,6 (1,85-7,13)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je 41,9%, a specifičnost 88,5%, dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata 3,6. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu inspiratornog stridora i pogoršanja simptoma tokom noći je 52,0% dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ovih kliničkih simptoma/znakova viša (83,6%), (tabela 61).

4.3.3.16. Validnost inspiratornog stridora i pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika prisustvo paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom i pogoršanjem simptoma tokom noći registrovano je kod 19 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 3 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 62. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom i pogoršanjem simptoma tokom noći

<i>Inspiratorni stridor i pogoršanje simptoma tokom noći</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	19	3	PPV (95%CI) 86,4 (65,06-96,94)
Odsutan klinički simptom/znak	14	8	NPV (95%CI) 36,4 (17,24-59,33)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 57,6 (39,22-74,51)	Specifičnost (95%CI) 72,7 (39,08-93,65)	LR+ (95%CI) 2,1 (0,77-5,79)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je 57,6%, a specifičnost 72,7%, dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata 2,1. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu inspiratornog stridora i pogoršanja simptoma tokom noći je 86,4% dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ovih kliničkih simptoma/znakova niža (36,4%), (tabela 62).

4.3.3.17. Validnost inspiratornog stridora i povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika prisustvo paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom i povraćanjem nakon kašlja registrovano je kod 12 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i samo kod 3 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 63. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom i povraćanjem nakon kašlja

<i>Inspiratorni stridor i povraćanje nakon kašlja</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	12	3	PPV (95%CI) 80,0 (51,91-95,43)
Odsutan klinički simptom/znak	19	101	NPV (95%CI) 84,2 (76,38-90,19)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 38,7 (21,87-57,81)	Specifičnost (95%CI) 97,1 (91,79-99,37)	LR+ (95%CI) 13,4 (4,04-44,55)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je 38,7%, a specifičnost (97,1%) i stepen verovatnoće pozitivnog rezultata (13,4) su izrazito visoki. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu navedene kombinacije simptoma/znakova je 80,0% dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ove kombinacije i viša (84,2%), (tabela 63).

4.3.3.18. Validnost inspiratornog stridora i povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika prisustvo paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom i povraćanjem nakon kašlja registrovano je kod 6 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i samo kod 2 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 64. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom i povraćanjem nakon kašlja

<i>Inspiratorni stridor i povraćanje nakon kašlja</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	6	2	PPV (95%CI) 75,0 (35,05-96,07)
Odsutan klinički simptom/znak	27	9	NPV (95%CI) 25,0 (12,15-42,21)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 18,2 (7,02-35,47)	Specifičnost (95%CI) 81,8 (48,24-97,18)	LR+ (95%CI) 1,0 (0,24-4,25)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je 18,2%, a specifičnost (81,8%), dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata 1,0. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu navedene kombinacije simptoma/znakova je 75,0% dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ove kombinacije niža (25,0%), (tabela 64).

4.3.3.19. Validnost preznajavanja i povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika prisustvo paroksizmalnog kašlja udruženog sa preznajavanjem i povraćanjem nakon kašlja registrovano je kod 7 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 7 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 65. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa preznjavanjem i povraćanjem nakon kašlja

<i>Preznjavanje i povraćanje nakon kašlja</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	7	7	PPV (95%CI) 50,0 (23,12-76,88)
Odsutan klinički simptom/znak	24	97	NPV (95%CI) 80,2 (71,94-86,86)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 22,6 (9,63-41,10)	Specifičnost (95%CI) 93,3 (86,62-97,24)	LR+ (95%CI) 3,4 (1,27-8,83)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je 22,6%, specifičnost 93,3%, a stepen verovatnoće pozitivnog rezultata 3,4. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu preznjavanja i povraćanja nakon kašlja je 50,0% dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ovih simptoma/znakova i viša (80,2%), (tabela 65).

4.3.3.20. Validnost preznjavanja i povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika prisustvo paroksizmalnog kašlja udruženog sa preznjavanjem i povraćanjem nakon kašlja registrovano je kod 3 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 1 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 66. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa preznjavanjem i povraćanjem nakon kašlja

<i>Preznjavanje i povraćanje nakon kašlja</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	3	1	PPV (95%CI) 75,0 (20,34-95,88)
Odsutan klinički simptom/znak	30	10	NPV (95%CI) 25,0 (12,71-41,20)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 9,1 (2,02-24,36)	Specifičnost (95%CI) 90,9 (58,67-98,49)	LR+ (95%CI) 1,0 (0,12-8,65)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je mala (9,1%), a specifičnost (90,9%), dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata 1,0. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu

preznojavanja i povraćanja nakon kašlja je 75,0% dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ovih simptoma/znakova niža (25,0%), (tabela 66).

4.3.3.21. Validnost preznojavanja i pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika prisustvo paroksizmalnog kašlja udruženog sa preznojavanjem i pogoršanjem simptoma tokom noći registrovano je kod 5 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 20 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 67. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa preznojavanjem i pogoršanjem simptoma tokom noći

Preznojavanje i pogoršanje simptoma tokom noći	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	5	20	PPV (95%CI) 20,0 (6,91-40,71)
Odsutan klinički simptom/znak	26	84	NPV (95%CI) 76,4 (67,31-83,94)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 16,1 (5,51-33,74)	Specifičnost (95%CI) 80,8 (71,87-87,84)	LR+ (95%CI) 0,8 (0,34-2,05)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je mala (16,1%), a specifičnost je 80,8%, dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata samo 0,8. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu navedene kombinacije simptoma/znakova je 20,0% dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ove kombinacije simptoma/znakova viša (76,4%), (tabela 67).

4.3.3.22. Validnost preznojavanja i pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika prisustvo paroksizmalnog kašlja udruženog sa preznojavanjem i pogoršanjem simptoma tokom noći registrovano je kod 12 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 2 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 68. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa preznjavanjem i pogoršanjem simptoma tokom noći

Preznjavanje i pogoršanje simptoma tokom noći	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	12	2	PPV (95%CI) 85,7 (57,16-97,80)
Odsutan klinički simptom/znak	21	9	NPV (95%CI) 30,0 (14,76-49,40)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 36,4 (20,42-54,87)	Specifičnost (95%CI) 81,8 (48,24-97,18)	LR+ (95%CI) 2,0 (0,53-7,58)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je 36,4%, a specifičnost je 81,8%, dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata 2,0. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu navedene kombinacije simptoma/znakova je 85,7% dok je vrednost verovatnoće da je test negativan u odsustvu ove kombinacije simptoma/znakova 30,0% (tabela 68).

4.3.3.23. Validnost povraćanja nakon kašlja i pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika prisustvo paroksizmalnog kašlja udruženog sa povraćanjem nakon kašlja i pogoršanjem simptoma tokom noći registrovano je kod 10 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 10 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 69. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa povraćanjem nakon kašlja i pogoršanjem simptoma tokom noći

Povraćanje nakon kašlja i pogoršanje simptoma tokom noći	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	10	10	PPV (95%CI) 50,0 (27,23-72,77)
Odsutan klinički simptom/znak	21	94	NPV (95%CI) 81,7 (73,45-88,32)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 32,3 (16,71-51,37)	Specifičnost (95%CI) 90,4 (83,02-95,28)	LR+ (95%CI) 3,4 (1,54-7,31)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je 32,3%, a specifičnost je 90,4%, dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata 3,4. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu posmatrane kombinacije simptoma/znakova je 50,0% dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ove kombinacije viša (81,7%), (tabela 69).

4.3.3.24. Validnost povraćanja nakon kašlja i pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika prisustvo paroksizmalnog kašlja udruženog sa povraćanjem nakon kašlja i pogoršanjem simptoma tokom noći registrovano je kod 8 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 3 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 70. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa povraćanjem nakon kašlja i pogoršanjem simptoma tokom noći

<i>Povraćanje nakon kašlja i pogoršanje simptoma tokom noći</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	8	3	PPV (95%CI) 72,7 (39,08-93,65)
Odsutan klinički simptom/znak	25	8	NPV (95%CI) 24,2 (11,12-42,26)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 24,2 (11,12-42,26)	Specifičnost (95%CI) 72,7 (39,08-93,65)	LR+ (95%CI) 0,9 (0,28-2,77)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je 24,2%, a specifičnost je 72,7%, dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata 0,9. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu posmatrane kombinacije simptoma/znakova je identična sa vrednostima specifičnosti, a verovatnoća da je test negativan u odsustvu ove kombinacije je iste vrednosti kao senzitivnost (tabela 70).

4.3.3.25. Validnost apnee i povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika prisustvo paroksizmalnog kašlja udruženog sa apneom i povraćanjem nakon kašlja registrovano je kod 5 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 1 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 71. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa apneom i povraćanjem nakon kašlja

<i>Apnea i povraćanje nakon kašlja</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	5	1	PPV (95%CI) 83,3 (36,10-97,24)
Odsutan klinički simptom/znak	26	103	NPV (95%CI) 79,8 (71,88-86,39)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 16,1 (5,51-33,74)	Specifičnost (95%CI) 99,0 (94,74-99,84)	LR+ (95%CI) 16,8 (2,04-138,26)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je mala (16,1%), ali su specifičnost (99,0%) i stepen verovatnoće pozitivnog rezultata (16,8) izrazito visokih vrednosti. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu posmatrane kombinacije simptoma/znakova je 83,3% dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ove kombinacije nešto niža (79,8%), (tabela 71).

4.3.3.26. Validnost apnee i povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika prisustvo paroksizmalnog kašlja udruženog sa apneom i povraćanjem nakon kašlja registrovano je kod 2 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa.

Tabela 72. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa apneom i povraćanjem nakon kašlja

<i>Apnea i povraćanje nakon kašlja</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	2	0	PPV (95%CI) 100,0 (-)
Odsutan klinički simptom/znak	31	11	NPV (95%CI) 26,2 (13,88-42,04)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 6,1 (0,92-20,26)	Specifičnost (95%CI) 100,0 (-)	LR+ (95%CI) 0,0 (-)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je mala (6,1%), ali su specifičnost i PPV najviših vrednosti (100,0%), dok je vrednost NPV 26,2% (tabela 72).

4.3.3.27. Validnost apnee i preznojavanja između paroksizama kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika prisustvo paroksizmalnog kašlja udruženog sa apneom i preznojavanjem između epizoda paroksizama registrovano je kod 1 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 3 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 73. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa apneom i preznojavanjem

<i>Apnea i preznojavanje</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	1	3	PPV (95%CI) 25,0 (4,12-79,66)
Odsutan klinički simptom/znak	30	101	NPV (95%CI) 77,1 (68,95-83,98)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 3,2 (0,54-16,76)	Specifičnost (95%CI) 97,1 (91,79-99,37)	LR+ (95%CI) 1,1 (0,12-10,37)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je izrazito mala (3,2%), a specifičnost je visoka (97,1%), dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata (1,1). Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu posmatrane kombinacije simptoma/znakova je 25,0% dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ove kombinacije viša (77,1%), (tabela 73).

4.3.3.28. Validnost apnee i preznojavanja između paroksizama kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika u hospitalnom nadzoru prisustvo paroksizmalnog kašlja udruženog sa apneom i preznojavanjem između epizoda paroksizama registrovano je kod 1 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa.

Tabela 74. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa apneom i preznojavanjem

<i>Apnea i preznojavanje</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	1	0	PPV (95%CI) 100,0 (-)
Odsutan klinički simptom/znak	32	11	NPV (95%CI) 25,6 (13,54-41,17)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 3,0 (0,51-15,82)	Specifičnost (95%CI) 100,0 (-)	LR+ (95%CI) 0,0 (-)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je izrazito mala (3,0%), a specifičnost i PPV imaju najviše vrednosti (100,0%). Vrednost NPV je 25,6% (tabela 74).

4.3.3.29. Validnost apnee i pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika prisustvo paroksizmalnog kašlja udruženog sa apneom i pogoršanjem simptoma tokom noći registrovano je kod 3 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 3 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 75. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa apneom i pogoršanjem simptoma tokom noći

<i>Apnea i pogoršanje simptoma tokom noći</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	3	3	PPV (95%CI) 50,0 (12,42-87,58)
Odsutan klinički simptom/znak	28	101	NPV (95%CI) 78,3 (70,18-85,06)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 9,7 (2,15-25,78)	Specifičnost (95%CI) 97,1 (91,79-99,37)	LR+ (95%CI) 3,4 (0,71-15,79)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je izrazito mala (9,7%), a specifičnost (97,1%) i stepen verovatnoće pozitivnog rezultata (3,4) su visokih vrednosti. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu posmatrane kombinacije simptoma/znakova je 50,0% dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ove kombinacije viša (78,3%), (tabela 75).

4.3.3.30. Validnost apnee i pogoršanja simptoma tokom noći kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika prisustvo paroksizmalnog kašlja udruženog sa apneom i pogoršanjem simptoma tokom noći registrovano je kod 6 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa.

Tabela 76. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa apneom i pogoršanjem simptoma tokom noći

<i>Apnea i pogoršanje simptoma tokom noći</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	6	0	PPV (95%CI) 100,0 (-)
Odsutan klinički simptom/znak	27	11	NPV (95%CI) 29,0 (15,44-45,91)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 18,2 (7,02-35,47)	Specifičnost (95%CI) 100,0 (-)	LR+ (95%CI) 0,0 (-)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je izrazito mala (18,2%), a specifičnost i PPV imaju najviše vrednosti (100,0%). Vrednost NPV je 29,0% (tabela 76).

4.3.3.31. Validnost inspiratornog stridora, preznjavanja između paroksizama i povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika prisustvo paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom, preznjavanjem između epizoda paroksizama i povraćanjem nakon kašlja registrovano je kod 5 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 1 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 77. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom, preznjavanjem i povraćanjem

<i>Inspiratorni stridor, preznjavanje između paroksizama i povraćanje nakon kašlja</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	5	1	PPV (95%CI) 83,3 (36,10-97,24)
Odsutan klinički simptom/znak	26	103	NPV (95%CI) 79,8 (71,88-86,39)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 16,1 (5,51-33,74)	Specifičnost (95%CI) 99,0 (94,74-99,84)	LR+ (95%CI) 16,8 (2,04-138,26)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je mala (16,1%), a specifičnost (99,0%) i stepen verovatnoće pozitivnog rezultata (16,8) su izrazito visokih vrednosti. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu posmatrane kombinacije simptoma/znakova je 83,3% dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ove kombinacije 79,8%, (tabela 77).

4.3.3.32. Validnost inspiratornog stridora, preznojanja između paroksizama i povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika prisustvo paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom, preznojavanjem između epizoda paroksizama i povraćanjem nakon kašlja registrovano je kod 2 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 1 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 78. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom, preznojavanjem i povraćanjem

<i>Inspiratorni stridor, preznojavanje između paroksizama i povraćanje nakon kašlja</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	2	1	PPV (95%CI) 66,7 (11,55-94,53)
Odsutan klinički simptom/znak	31	10	NPV (95%CI) 24,4 (12,38-40,31)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 6,1 (0,92-20,26)	Specifičnost (95%CI) 90,9 (58,67-98,49)	LR+ (95%CI) 0,7 (0,07-6,66)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je mala (6,1%), a specifičnost (90,9%) i stepen verovatnoće pozitivnog rezultata (0,7). Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu posmatrane kombinacije simptoma/znakova je 66,7% dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ove kombinacije 24,4%, (tabela 78).

4.3.3.33. Validnost inspiratornog stridora, pogoršanja simptoma tokom noći i povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika prisustvo paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom, pogoršanjem simptoma tokom noći i povraćanjem nakon kašlja registrovano je kod 6 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 2 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 79. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom, pogoršanje simptoma tokom noći i povraćanjem

<i>Inspiratorni stridor, pogoršanje simptoma tokom noći i povraćanje nakon kašlja</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	6	2	PPV (95%CI) 75,0 (35,05-96,07)
Odsutan klinički simptom/znak	25	102	NPV (95%CI) 80,3 (72,33-86,83)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 19,4 (7,50-37,48)	Specifičnost (95%CI) 98,1 (93,21-99,71)	LR+ (95%CI) 10,1 (2,14-47,38)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je mala (19,4%), a specifičnost (98,1%) i stepen verovatnoće pozitivnog rezultata (10,1) su izrazito visokih vrednosti. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu posmatrane kombinacije simptoma/znakova je 75,0% dok je verovatnoća da je test negativan u odsustvu ove kombinacije nešto viša (80,3%), (tabela 79).

4.3.3.34. Validnost inspiratornog stridora, pogoršanja simptoma tokom noći i povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika prisustvo paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom, pogoršanjem simptoma tokom noći i povraćanjem nakon kašlja registrovano je kod 6 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa i kod 1 ispitanika sa negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 80. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom, pogoršanjem simptoma tokom noći i povraćanjem

<i>Inspiratorni stridor, pogoršanje simptoma tokom noći i povraćanje nakon kašlja</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	6	1	PPV (95%CI) 85,7 (42,23-97,63)
Odsutan klinički simptom/znak	27	10	NPV (95%CI) 27,0 (13,81-44,12)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 18,2 (7,02-35,47)	Specifičnost (95%CI) 90,9 (58,67-98,49)	LR+ (95%CI) 2,0 (0,27-14,84)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je 18,2%, specifičnost 90,9%, dok je stepen verovatnoće pozitivnog rezultata 2,0. Verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu posmatrane kombinacije simptoma/znakova je 85,7%, dok je verovatnoća dobijanja negativnog testa u odsustvu ove kombinacije niža (27,0%), (tabela 80).

4.3.3.35. Validnost apnee, pogoršanja simptoma tokom noći i povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u sentinelnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika prisustvo paroksizmalnog kašlja udruženog sa apneom, pogoršanjem simptoma tokom noći i povraćanjem nakon kašlja registrovano je kod 3 ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa. U istraživanju nisu registrovani ispitanici sa navedenom kombinacijom simptoma/znakova i negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 81. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa apneom, pogoršanjem simptoma tokom noći i povraćanjem

<i>Apnea, pogoršanje simptoma tokom noći i povraćanje nakon kašlja</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	3	0	PPV (95%CI) 100,0 (-)
Odsutan klinički simptom/znak	28	104	NPV (95%CI) 78,8 (70,82-85,42)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 9,7 (2,15-25,78)	Specifičnost (95%CI) 100,0 (-)	LR+ (95%CI) 0,0 (-)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je mala (9,7%), ali je specifičnost i verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu posmatrane kombinacije simptoma/znakova, zbog postojanja samo ispitanika koji u kategoriji negativnog testa nisu imali navedenu kombinaciju simptoma/znakova oboljenja, najviša moguća (100,0%). Verovatnoća da je test negativan u odsustvu ove kombinacije je 78,8%, (tabela 81).

4.3.3.36. Validnost apnee, pogoršanja simptoma tokom noći i povraćanja nakon kašlja kao dijagnostičkog testa u definiciji slučaja u hospitalnom nadzoru

Od ukupnog broja ispitanika prisustvo paroksizmalnog kašlja udruženog sa apneom, pogoršanjem simptoma tokom noći i povraćanjem nakon kašlja registrovano je kod 1

ispitanika sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testa. U istraživanju nisu registrovani ispitanici sa navedenom kombinacijom simptoma/znakova i negativnim rezultatom testiranja.

Tabela 82. Pokazatelji validnosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa apneom, pogoršanjem simptoma tokom noći i povraćanjem

<i>Apnea, pogoršanje simptoma tokom noći i povraćanje nakon kašlja</i>	Pozitivan test	Negativan test	Pokazatelji
Prisutan klinički simptom/znak	1	0	PPV (95%CI) 100,0 (-)
Odsutan klinički simptom/znak	32	11	NPV (95%CI) 25,6 (13,54-41,17)
Pokazatelji	Senzitivnost (95%CI) 3,0 (0,51-15,82)	Specifičnost (95%CI) 100,0 (-)	LR+ (95%CI) 0,0 (-)

Senzitivnost testiranih simptoma/znakova je mala (3,0%), ali je specifičnost i verovatnoća da je test pozitivan u prisustvu posmatrane kombinacije simptoma/znakova, zbog postojanja samo ispitanika koji u kategoriji negativnog testa nisu imali navedenu kombinaciju simptoma/znakova oboljenja, najviša moguća (100,0%). Verovatnoća da je test negativan u odsustvu ove kombinacije je 25,6%, (tabela 82).

4.4. UTVRĐENE RAZLIKE U UČESTALOSTI POJEDINIH SIMPTOMA/ZNAKOVA IZ PREDLOŽENIH DEFINICIJA SLUČAJA VELIKOG KAŠLJA U HOSPITALNOM I SENTINELNOM NADZORU

Budući da je u uzrastu od 0 do 3 meseca registrovan mali broj obolelih, ovi ispitanici nisu bili predmet poređenja u dva nadzora.

4.4.1. Razlike u učestalosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa jednim simptomom/znakom među ispitanicima uzrasta od 4 meseca do 9 godina sa i bez laboratorijske potvrde velikog kašlja u hospitalnom i sentinelnom nadzoru

U odnosu na sve obavezne simptome i znakove iz kliničke definicije slučaja ispitanika u uzrastu od 4 meseca do 9 godina, najveće procentualno učešće među potvrđenim slučajevima u sentinelnom nadzoru zauzima prisustvo paroksizmalnog kašlja i inspiratornog stridora (73,3%;11/15), a u hospitalnom prisustvo paroksizmalnog kašlja i inspiratornog

stridora, odnosno kombinacije paroksizmalnog kašlja sa povraćanjem nakon kašlja, sa po 63,2% (12/19). Izuzev konvulzija, svi drugi simptomi/znaci bili su prisutni kod jednog ili više ispitanika sa ili bez laboratorijske potvrde na veliki kašalj u obe vrste nadzora (tabela 83).

Tabela 83. Odnos paroksizmalnog kašlja udruženog sa jednim simptomom/znakom među ispitanicima uzrasta 4 meseca-9 godina u hospitalnom i sentinelnom nadzoru

Simptomi/znaci	Hospitalni nadzor		Sentinelni nadzor		OR (95%CI)	p vrednost
	Potvrđeni slučajevi N=19 (%)	Odbačeni slučajevi N=32 (%)	Potvrđeni slučajevi N=15 (%)	Odbačeni slučajevi N=58 (%)		
Paroksizmalni kašalj udružen sa inspiratornim stridorom	12 (63,2)	11 (34,4)	11 (73,3)	21 (36,2)	0,5 (0,16-1,44)	0,1896
Paroksizmalni kašalj udružen sa apneom	8 (42,1)	1 (3,1)	1 (6,7)	3 (5,2)		0,0014*
Paroksizmalni kašalj udružen sa povraćanjem nakon kašlja	12 (63,2)	18 (56,3)	9 (60,0)	13 (22,4)	0,9 (0,31-2,95)	0,9474
Paroksizmalni kašalj udružen sa pogoršanjem simptoma tokom noći	11 (57,9)	11 (34,4)	10 (66,7)	26 (44,8)	0,4 (0,13-1,17)	0,0913
Paroksizmalni kašalj udružen sa pneumonijom	1 (5,3)	2 (6,3)	0 (0,0)	5 (8,6)		0,3750*
Paroksizmalni kašalj udružen sa konvulzijama ili gubitkom svesti	-	-	-	-	-	-
Paroksizmalni kašalj udružen sa kontaktom sa slično obolelim (anamnestički)	4 (21,1)	4 (12,5)	6 (40,0)	6 (10,3)		1,0000*
Dodatni simptom/znak izvan predložene definicije slučaja – iskašljavanje lepljive sluzi	7 (36,8)	13 (40,6)	8 (53,3)	13 (22,4)	0,9 (0,25-3,12)	0,8371

*Fišerov egzaktni test

U uzrastu od 4 meseca do 9 godina, poređenjem učestalosti istih kombinacija simptoma/znakova, Fišerovim egzaktnim testom utvrđena je statistički značajna razlika ($p=0,0014$) u broju pozitivnih u odnosu na negativne rezultate testiranja za kombinaciju simptoma paroksizmalni kašalj udružen sa apneom. Od ukupno 9 laboratorijski testiranih ispitanika sa navedenom kombinacijom simptoma/znakova, u hospitalnom nadzoru oboljenje je potvrđeno kod 8 (88,9%), a u sentinelnom, od ukupno 4 pacijenta sa ovom kombinacijom, veliki kašalj je dokazan kod 1 obolelog (25%).

Nisu utvrđene statistički značajne razlike u učestalosti pozitivnih rezultata za ostale simptome/znakove u dva nadzora ($p>0,05$).

4.4.2. Razlike u učestalosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa dva ili više simptoma/znakova iz definicije slučaja među ispitanicima u hospitalnom i sentinelnom nadzoru uzrasta od 4 meseca do 9 godina

Uključivanjem dva ili više simptoma/znakova iz predložene definicije slučaja u uzrastu od 4 meseca do 9 godina, prevalencija potvrđenih među ispitanim opada, kako u sentinelnom tako i u hospitalnom nadzoru (tabela 84).

Tabela 84. Odnos paroksizmalnog kašlja udruženog sa dva ili više simptoma/znakova među ispitanicima uzrasta 4 meseca-9 godina u sentinelnom i hospitalnom nadzoru

Simptomi/znaci	Hospitalni nadzor		Sentinelni nadzor		OR (95%CI)	p vrednost
	Potvrđeni slučajevi N=19 (%)	Odbačeni slučajevi N=32 (%)	Potvrđeni slučajevi N=15 (%)	Odbačeni slučajevi N=58 (%)		
Paroksizmalni kašalj udružen sa inspiratornim stridorom i apenom	6 (31,6)	1 (3,1)	1 (6,7)	3 (5,2)		0,0879*
Paroksizmalni kašalj udružen sa inspiratornim stridorom i povraćanjem nakon kašlja	7 (36,8)	6 (18,8)	7 (46,7)	4 (6,9)		0,4081*
Paroksizmalni kašalj udružen sa inspiratornim stridorom i pogoršanjem simptoma tokom noći	6 (31,6)	5 (15,6)	6 (40,0)	10 (17,2)	0,5 (0,11-2,38)	0,3838
Paroksizmalni kašalj udružen sa inspiratornim stridorom i kontaktom sa slično obolelim (anamnestički)	2 (10,5)	2 (6,3)	5 (33,3)	2 (3,4)		0,5758*
Paroksizmalni kašalj udružen sa povraćanjem nakon kašlja i pogoršanjem simptoma tokom noći	7 (36,8)	7 (21,9)	8 (53,3)	6 (10,3)	0,8 (0,17-3,33)	0,7050
Paroksizmalni kašalj udružen sa povraćanjem nakon kašlja i kontaktom sa slično obolelim (anamnestički)	4 (21,1)	3 (9,4)	3 (20,0)	0 (-)		0,4750*
Paroksizmalni kašalj udružen sa pogoršanjem simptoma tokom noći i kontaktom sa slično obolelim (anamnestički)	3 (15,8)	1 (3,1)	3 (20,0)	2 (3,4)		0,6377*
Paroksizmalni kašalj udružen sa inspiratornim stridorom, povraćanjem nakon kašlja i pogoršanjem simptoma tokom noći	4 (21,1)	4 (12,5)	6 (40,0)	2 (3,4)		0,6084*
Paroksizmalni kašalj udružen sa inspiratornim stridorom, povraćanjem nakon kašlja, pogoršanjem simptoma tokom noći i kontaktom sa slično obolelim (anamnestički)	2 (10,5)	0 (-)	2 (13,3)	1 (1,7)		1,0000*

*Fišerov egzaktni test

Poređenjem broja pozitivnih u odnosu na negativne rezultate laboratorijskog testiranja na veliki kašalj za pojedinačno testirane simptome/znakove iz definicije slučaja, u uzrastu od 4 meseca do 9 godina, nije utvrđena statistički značajna razlika u dve vrste nadzora nad velikim kašljem ($p>0,05$).

4.4.3. Razlike u učestalosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa jednim simptomom/znakom među ispitanicima uzrasta 10 godina i starijih sa i bez laboratorijske potvrde velikog kašlja u hospitalnom i sentinelnom nadzoru

U odnosu na sve obavezne simptome i znakove iz predložene kliničke definicije slučaja za uzrast ispitanika od 10 godina i starijih, najveće procentualno učešće među potvrđenim slučajevima u hospitalnom nadzoru zauzima kombinacija simptoma paroksizmalni kašalj udružen sa pogoršanjem simptoma tokom noći sa učešćem od 84,8% (28/33), a u sentinelnom nadzoru kombinacija paroksizmalnog kašlja sa inspiratornim stridorom (71,0%;22/31).

Kod ispitanika uzrasta 10 godina i starijih, sa različitom učestalošću u dva nadzora, registrovani su svi predloženi simptomi/znaci iz predložene definicije slučaja velikog kašlja (tabela 85).

Tabela 85. Odnos paroksizmalnog kašlja udruženog sa jednim simptomom/znakom među ispitanicima uzrasta 10 godina i starijih u hospitalnom i sentinelnom nadzoru

Simptomi/znaci	Hospitalni nadzor		Sentinelni nadzor		OR (95%CI)	p vrednost
	Potvrđeni slučajevi N=33 (%)	Odbačeni slučajevi N=11 (%)	Potvrđeni slučajevi N=31 (%)	Odbačeni slučajevi N=104 (%)		
Paroksizmalni kašalj udružen sa inspiratornim stridorom	22 (66,7)	5 (45,5)	22 (71,0)	27 (25,9)	5,4 (1,76-16,59)	0,0032
Paroksizmalni kašalj udružen sa apneom	9 (27,3)	0 (-)	5 (16,1)	3 (2,9)		0,0824*
Paroksizmalni kašalj udružen sa preznojavanjem između epizoda paroksizama	13 (39,4)	5 (45,5)	11 (35,5)	50 (48,1)	11,8 (3,49-40,05)	0,0001
Paroksizmalni kašalj udružen sa povraćanjem posle kašlja	9 (27,3)	4 (36,4)	19 (61,3)	19 (18,3)		0,3355*
Paroksizmalni kašalj udružen sa pogoršanjem simptoma tokom noći	28 (84,8)	7 (63,6)	19 (61,3)	51 (49,0)	10,7 (4,02-28,65)	< 0,0001

*Fišerov egzaktni test

Poređenjem broja pozitivnih u odnosu na negativne rezultate laboratorijskog testa na veliki kašalj u hospitalnom i sentinelnom nadzoru za svaki simptom/znak iz definicije slučaja

utvrđena je statistički značajna razlika u broju potvrđenih slučajeva ispitanika sa paroksizmalnim kašljem udruženim sa inspiratornim stridorom (OR=5,4; 95%CI: 1,76-16,59; p=0,0032). Od ukupno 27 testiranih ispitanika sa ovom kombinacijom simptoma/znakova, u hospitalnom nadzoru, laboratorijska potvrda oboljenja je dobijena kod 22 pacijenta (81,5%), za razliku od iste kombinacije u sentinelnom nadzoru, gde je oboljenje potvrđeno kod 44,9% (22/49).

Kombinaciju simptoma paroksizmalni kašalj udružen sa preznjavanjem između epizoda paroksizama u sentinelnom nadzoru je imalo 18% (11/61) ispitanika sa pozitivnim testom, a u hospitalnom čak 72,2% (13/18). Utvrđena razlika je visoko statistički značajna (OR=11,8; 95%CI: 3,49-40,05; p=0,0001).

Najizraženija razlika u broju pozitivnih u odnosu na ukupan broj testiranih kroz obe vrste nadzora registrovana je kod ispitanika kod kojih je u kliničkoj slici registrovan paroksizmalni kašalj udružen sa pogoršanjem simptoma tokom noći. U sentinelnom nadzoru procenat potvrđenih slučajeva sa ovom kombinacijom je 27,1% (19/70), a u hospitalnom nadzoru procenat potvrde velikog kašlja dobijen je u čak 80,0% (28/35) slučajeva. Utvrđena razlika je visoko statistički signifikantna (OR=10,7; 95%CI: 4,02-28,65; p< 0,0001).

4.4.4. Razlike u učestalosti paroksizmalnog kašlja udruženog sa dva simptoma/znaka iz definicije slučaja među ispitanicima u hospitalnom i sentinelnom nadzoru uzrasta 10 godina i starijih

Uključivanjem dva simptoma/znaka u kombinaciju sa paroksizmalnim kašljem, kod ispitanika uzrasta 10 godina i starijih, opadaju prevalencije simptoma/znakova među potvrđenim slučajevima u dva nadzora. Najveća prevalencija posmatranih kombinacija u sentinelnom nadzoru zabeležena je za kombinaciju paroksizmalnog kašlja udruženog sa apneom i povraćanjem posle kašlja (83,3%;5/6) i kombinaciju paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom i apneom (80,0%;4/5). U hospitalnom nadzoru, najveće vrednosti (100,0%) prevalencija registrovane su za čak 4 različite kombinacije simptoma/znakova među potvrđenim slučajevima (tabela 86).

Tabela 86. Odnos paroksizmalnog kašlja udruženog sa dva simptoma/znaka među ispitanicima uzrasta 10 godina i starijih u hospitalnom i sentinelnom nadzoru

Simptomi/znaci	Hospitalni nadzor		Sentinelni nadzor		P vrednost
	Potvrđeni slučajevi N=33 (%)	Odbačeni slučajevi N=11 (%)	Potvrđeni slučajevi N=31 (%)	Odbačeni slučajevi N=104 (%)	
Paroksizmalni kašalj udružen sa inspiratornim stridorom i apneom	7 (21,2)	0 (-)	4 (12,9)	1 (1,0)	0,4167
Paroksizmalni kašalj udružen sa inspiratornim stridorom i preznajavanjem između epizoda paroksizama	7 (21,2)	2 (18,2)	8 (25,8)	13 (12,5)	0,1086
Paroksizmalni kašalj udružen sa inspiratornim stridorom i pogoršanjem simptoma tokom noći	19 (57,6)	3 (27,3)	13 (41,9)	12 (11,5)	0,0146
Paroksizmalni kašalj udružen sa inspiratornim stridorom i povraćanjem posle kašlja	6 (23,7)	2 (18,2)	12 (38,7)	3 (2,9)	1,0000
Paroksizmalni kašalj udružen sa preznajavanjem između epizoda paroksizama i povraćanjem posle kašlja	3 (9,1)	1 (9,1)	7 (22,6)	7 (6,7)	0,5882
Paroksizmalni kašalj udružen sa preznajavanjem između epizoda paroksizama i pogoršanjem simptoma tokom noći	12 (36,4)	2 (18,2)	5 (16,1)	20 (19,2)	0,0001
Paroksizmalni kašalj udružen sa povraćanjem posle kašlja i pogoršanjem simptoma tokom noći	8 (24,2)	3 (27,3)	10 (32,3)	10 (9,6)	0,2755
Paroksizmalni kašalj udružen sa apneom i povraćanjem posle kašlja	2 (6,1)	0 (-)	5 (16,1)	1 (1,0)	1,0000
Paroksizmalni kašalj udružen sa apneom i preznajavanjem između epizoda paroksizama	1 (3,0)	0 (-)	1 (3,2)	3 (2,9)	0,4002
Paroksizmalni kašalj udružen sa apneom i pogoršanjem simptoma tokom noći	6 (18,2)	0 (-)	3 (9,7)	3 (2,9)	0,1818

Upotrebom Fišerovog egzaktnog testa i poređenjem broja pozitivnih u odnosu na negativne rezultate laboratorijskog testa na veliki kašalj u sentinelnom i hospitalnom nadzoru za svaku kombinaciju simptoma/znakova iz definicije slučaja utvrđena je statistički značajna razlika u broju potvrđenih slučajeva ispitanika sa paroksizmalnim kašljem udruženim sa inspiratornim stridorom i pogoršanjem simptoma tokom noći ($p=0,0146$). Od ukupno 25 pacijenata registrovanih u sentinelnom nadzoru ova kombinacija simptoma/znakova

registrovana je kod 13 obolelih (52,0%), dok je u hospitalnom nadzoru ova kombinacija registrovana kod 19 obolelih sa pozitivnim testom od ukupno 22 testiranih (86,4%).

Kod ispitanika sa prisustvom kombinacije simptoma paroksizmalnog kašlja udruženog sa preznojavanjem između epizoda paroksizama i pogoršanjem simptoma tokom noći, laboratorijska potvrda oboljenja u sentinelnom nadzoru dobijena je kod 20% (5/25) ispitanika, a u hospitalnom kod 85,7% (12/14) obolelih. Fišerovim egzaktnim testom utvrđena je statistički značajna razlika u broju pozitivnih u odnosu na broj negativnih rezultata laboratorijskog testiranja u dva nadzora u odnosu na prisustvo navedene kombinacije simptoma/znakova ($p=0,0001$).

Poređenjem učestalosti svih ostalih kombinacija simptoma/znakova, nije utvrđena statistički značajna razlika u broju pozitivnih u odnosu na negativne rezultate testiranja u dva nadzora nad velikim kašljem ($p>0,05$).

5. DISKUSIJA

Veliki kašalj danas predstavlja jedinu vakcinom preventabilnu zaraznu bolest koja se nakon višedecenijske globalne primene vakcinacije ponovo registruje u endemskom ili epidemijskom obliku u razvijenim zemljama. Prema rezultatima istraživanja Centra za kontrolu i prevenciju bolesti u Atlanti, još od 1982. godine, veliki kašalj ponovo postaje značajan epidemiološki problem u SAD, od kada obolevanje od velikog kašlja ima rastući trend, a njegovo javljanje u pojedinim godinama je slično učestalosti u prevakcinalnoj eri (131). Stope incidencije velikog kašlja od zemlje do zemlje su različite, a njihove vrednosti zavise od karakteristika primenjenog nadzora, primene određene definicije slučaja velikog kašlja, dijagnostičke metode pri laboratorijskoj potvrdi oboljenja, konačnoj klasifikaciji slučajeva velikog kašlja i aktuelnih kalendara imunizacije koji se od zemlje do zemlje razlikuju (132).

Procenjena stopa incidencije velikog kašlja u Nemačkoj u 2007. godini je 39,3/100.000 stanovnika (104). U Finskoj, procenjene stope incidencije velikog kašlja tokom 2004, 2005. i 2006. godine imale su vrednosti 31,3/100.000, 10,5/100.000 i 10,2/100.000 stanovnika, dok je u Norveškoj, tokom 2004. godine, zabeležena stopa od čak 168,4/100.000 stanovnika (9,133).

I u drugim Evropskim zemljama registruju se različite stope incidencije velikog kašlja. U periodu od 2001. do 2005. godine, najviše prosečne stope incidencije registrovane su u Estoniji (23,3/100.000) i Poljskoj (5,3/100.000), a najniže u Češkoj Republici (3,4/100.000), Litvaniji (1,4/100.000) i Rumuniji (0,7/100.000), (134).

U Južnoj Americi, procenjene stope incidencije velikog kašlja za Argentinu su 5,7/100.000 u 2005. godini i 4,4/100.000 tokom 2006. godine (44).

U našem istraživanju, procenjena stopa incidencije velikog kašlja u okviru sentinelnog nadzora u Domu zdravlja Novi Sad je 206,9/100.000 stanovnika, a stopa incidencije hospitalizovanih pacijenata za Grad Novi Sad je 16,4/100.000 stanovnika.

Kao posledica neprepoznavanja svih slučajeva sumnji na veliki kašalj u sentinelnom nadzoru, ali naknadnim registrovanjem obolelih u hospitalnom nadzoru ili među kontaktima, procenjena stopa incidencije velikog kašlja je 237,7/100.000. Propušteni slučajevi obolelih iz sentinelnog nadzora, koji su prepoznati tek nakon pogoršanja simptoma i hospitalizacije, registrovani su u 4 uzrasta obolelih (13-24 meseca, 7-9 godina, 10-14 godina i 50-59 godina).

Zbog razvoja teške kliničke slike usled obolevanja od velikog kašlja, značajan broj obolelih se hospitalizuje. U retrospektivnoj studiji sprovedenoj u Engleskoj, za period od 1960. do 2011.god. izvršeno je poređenje učestalosti hospitalizacije u različitim godinama praćenja kod obolelih od velikog kašlja, uzrasta mlađih od 25 godina. U periodu od 1960. do 1973. stopa hospitalizacije je opala sa 12,8 na 4/100.000 stanovnika. U periodu do 1982. godine stopa hospitalizacije ponovo raste i dostiže vrednost od 47,4/100.000. Posle ovog perioda, od 2003. do 2011. godine, registrovane su niske stope hospitalizacije sa 1 do 4/100.000. Najveće vrednosti stope hospitalizacije registrovane su za obolele u uzrastu 0-4 godine, a broj obolelih žena je minimalno veći u odnosu na obolele muškarce. U uzrastima 15-9 godina i 20-24 godine, registrovane stope hospitalizacije nisu prelazile 0,2/100.000 stanovnika (135).

U prevakinalnoj eri, u SAD-u, registrovana stopa incidencije velikog kašlja je 157/100.000 stanovnika, a u Ujedinjenom Britanskom Kraljevstvu (Engleska i Vels) registrovana je stopa od 230/100.000 stanovnika, što je vrednost stope incidencije dobijene u sentinelnom nadzoru Doma zdravlja Novi Sad. Epidemijski talasi velikog kašlja u Engleskoj registrovani su u proseku na svake 3 godine. Uvođenje i široka primena vakcinacije protiv velikog kašlja, između 1940. i 1950. godine, u SAD-u, rezultiralo je smanjenjem učestalosti obolevanja. U periodu od 1976. do 1982. godine, u SAD-u, stope incidencije velikog kašlja su se održavale na vrednostima od 0,5 do 1 oboleli na 100.000 stanovnika (19).

Od 1982. do 2003. godine, kontinuirano se beleži porast registrovanih slučajeva velikog kašlja, a najviše vrednosti stope incidencije u SAD registrovane su 2002. godine (3,1/100.000). Registrovana stopa incidencije velikog kašlja u SAD tokom 2011. godine je bila 6,1/100.000, a u Evropskom regionu 5,6/100.000. Pravi razlozi ponovne pojave obolevanja nisu dovoljno razjašnjeni, iako većina autora kao značajne razloge navode unapređenje nadzora nad velikim kašljem i slabljenje vakcinom indukovano imuniteta, naročito nakon primene DTaP vakcine (29,136,137).

U periodu pre uvođenja vakcinacije, veliki kašalj je bio značajan epidemiološki problem naročito kod dece. Preko 95% slučajeva velikog kašlja registrovano je u uzrastu mlađih od 10 godina (19).

U državi Masačusets (SAD), u periodu od 1933. do 1939. godina, od ukupnog broja obolelih, najveće procentualno učešće je registrovano u uzrastu 5-9 godina (46%) i 1-4 godine (41%), dok je u uzrastu mlađih od 1 godine registrovano 7,5% svih obolelih. Slična distribucija obolelih, u odnosu na uzrast, za prevakinalni period (1945-1949) zabeležena je i u Engleskoj i Velsu, gde je najveći broj obolelih registrovan u uzrastu 1-4 godine (56,9%) i 5-

9 godina (29,2%), dok je u uzrastu dece mlađih od godinu dana registrovano 10,1% svih obolelih. U obe pomenute teritorije, najmanji broj obolelih registrovan je u uzrastu od 15 i više godina (0,9% i 1,4%), (138).

Nakon uvođenja imunizacije globalno je došlo do značajne promene epidemiološke situacije velikog kašlja. U periodu od 1978. do 1981. godine, u SAD, stopa incidencije velikog kašlja je bila manja od 1 na 100.000 stanovnika, a najveći broj obolelih registrovan je u uzrastu mlađih od 1 godine (53,5%), zatim u uzrastu 1-4 godine 26,5%, 5-9 godina 8,2%, 10-14 godina 5,4% i kod starijih od 15 godina 6,5%. Međutim, u periodu od 1997. do 2000. godine, visok procenat obolelih od velikog kašlja u SAD nije registrovan samo u najmlađem uzrastu, nego i među adolescentima i odraslom populacijom. U uzrastu obolelih mlađih od godinu dana i u uzrastu 10-19 godina registrovano je po 29,4% obolelih, a kod pacijenata starijih od 15 godina 20,4% obolelih. Od 2009. godine, izrazito visoke vrednosti uzrasno specifične stope incidencije velikog kašlja ponovo se registruju u uzrastu dece mlađe od godinu dana (70,9/100.000), (19, 136).

Stope mortaliteta velikog kašlja u SAD-u, u prevakcinalnoj eri, takođe su imale veliki značaj u proceni opterećenja obolevanja od velikog kašlja (19).

U periodu od 1926. do 1930. godine, registrovano je 36.013 smrtnih ishoda usled obolevanja od velikog kašlja sa najvećim stopama mortaliteta među najmlađima. Od 1940. do 1948. godine, registrovane uzrasno specifične stope mortaliteta velikog kašlja u SAD za obolele uzrasta mlađih od godinu dana su 64/100.000, a 6,4/100.000 u uzrastu 1-4 godine, dok je u uzrastu 5-14 godina stopa mortaliteta bila 0,2/100.000 stanovnika (139,140).

U periodu od 1997. do 2000. godine, registrovano je 62 slučaja smrti usled obolevanja od velikog kašlja. Izuzev dva smrtna ishoda registrovana među odraslom populacijom, 90% smrtnih ishoda registrovano je kod dece uzrasta do 6 meseci (138,139).

U Vojvodini, pre uvođenja imunizacije, veliki kašalj je bio značajan epidemiološki problem, a oboljenje je, pasivnim nadzorom, najčešće registrovano kod dece. Prosečna stopa incidencije za teritoriju Pokrajine u prevakcinalnom periodu (1948-1960) je bila 122/100.000 stanovnika. Do uvođenja vakcinacije u Pokrajini je registrovano 125 smrtnih ishoda usled obolevanja od velikog kašlja.

Nakon uvođenja imunizacije protiv velikog kašlja, dolazi do pada učestalosti obolevanja od velikog kašlja, a u 2001. godini, prvi put od početka nadzora (1948. godine), nije registrovan nijedan slučaj obolevanja od velikog kašlja. Međutim, veliki kašalj se ponovo registruje od 2003. godine, a u periodu od 1995. do 2004. godine prosečna stopa incidencije velikog kašlja za Vojvodinu je 0,2/100.000 stanovnika. U periodu od 1995. do 2004. godine,

najveći broj obolelih registrovan je u uzrastu do 12 meseci života (59%) i u uzrastu 12 do 24 meseca (15%), a čak 82% obolelih je nevakcinisano pre obolevanja.

Od 2003. godine, veliki kašalj je registrovan samo kod dece mlađe od 2 godine. U periodu nakon uvođenja imunizacije registrovano je 13 smrtnih ishoda usled obolevanja od velikog kašlja (48).

Prema rezultatima našeg istraživanja u Gradu Novom Sadu, prosečan uzrast svih obolelih u sentinelnom nadzoru nad velikim kašljem je 14,5 godina, a u hospitalnom nadzoru 16,4 godine. Polovina hospitalizovanih pacijenata je uzrasta od 7 do 14 godina.

U odnosu na posmatrane dobne grupe u dva nadzora, najveće šanse za obolevanje od velikog kašlja u našem istraživanju imali su pacijenti uzrasta 7-9 i 10-14 godina. U hospitalnom nadzoru registruje se visoka stopa incidencije i među pacijentima uzrasta mlađih od jedne godine života (Inc.131,8/100.000), ali i u uzrastu 15-19 godina (Inc. 49,1/100.000).

Ukoliko se stopa incidencije velikog kašlja poredi u uzrasnim grupama predviđenim za testiranje predloženih definicija slučaja (0-3 meseca, 4 meseca-9 godina, 10 godina i stariji), najviše stope incidencije u sentinelnom nadzoru se registruju u uzrastu od 4 meseca do 9 godina 341,4/100.000, a najmanje u najstarijem uzrastu (172,6/100.000), iako su populacija pod nadzorom i procentualno učešće (66,0%) obolelih najveći kod ispitanika uzrasta 10 godina i starijih. U najmlađem uzrastu od velikog kašlja oboli 276,2 pacijenta na 100.000 stanovnika.

Stopa incidencije velikog kašlja u uzrastu starijih od 60 godina u sentinelnom nadzoru 13 puta je manja od registrovane prosečne incidencije, a 6 puta manja od prosečne stope incidencije u hospitalnom nadzoru.

Slični rezultati hospitalnog nadzora nad velikim kašljem, prethodno su registrovani u istraživanjima sprovedenim u SAD i Engleskoj (136,138).

U istraživanju sprovedenom u Kataloniji (Španija), sa populacijom od 7,5 miliona stanovnika, u periodu od 2004. do 2008. godine, uz upotrebu definicije slučaja: kašalj u trajanju od najmanje dve nedelje i najmanje jedan od simptoma-parkosizmalni kašalj udružen sa inspiratornim stridorom ili sa povraćanjem nakon kašlja ili sa apneom, praćene su komplikacije velikog kašlja u obliku pneumonije i konvulzija. Registrovano je 555 potvrđenih slučajeva velikog kašlja. Registrovana prosečna godišnja stopa incidencije je 1,56/100.000 stanovnika. Posmatrano po uzrastu, tokom 2008. godine, najveće procentualno učešće su imali pacijenti mlađi od godinu dana (52,9%, stopa incidencije 177,9/100.000), od kojih je 71% bilo mlađe od 3 meseca, zatim u uzrastu 1-4 godine je registrovano 13,1% obolelih (stopa incidencije 13,9/100.000), u uzrastu 5-9 godina 8,6% (8,4/100.000), u uzrastu 10-14

godina 10,4% (9,1/100.000) i kod starijih od 14 godina 15% (1,5/100.000) obolelih. Prosečan uzrast obolelih je bio 7,2 godine (standardna devijacija 12,47 godina), a medijana 8 godina. Odnos obolelih žena prema obolelim muškarcima je bio 1,19 (132).

Veće učešće obolelih žena u odnosu na muškarce u nekim istraživanjima se tumači većim brojem žena obuhvaćenih studijom. Iako postoje, razlike u učestalosti velikog kašlja u odnosu na rodnu pripadnost u dostupnim studijama nisu statistički značajne (104,141,142).

U našem istraživanju, u sentinelnom nadzoru uključeno je 129 ispitanica i 84 ispitanika. Nisu utvrđene razlike u učestalosti oboljenja u odnosu na rodnu pripadnost. Učešće hospitalizovanih pacijenata prema rodnoj pripadnosti je identično, ali su vrednosti rodno specifične stope hospitalizacije nešto veće za muškarce (muškarci 17,3/100.000:žene 15,6/100.000).

Veliki kašalj je oboljenje čija registracija na određenoj teritoriji zavisi i od primenjene laboratorijske tehnike za dokazivanje infekcije. Za potvrdu dijagnoze velikog kašlja danas se najčešće koriste molekularne i serološke metode. Dokazivanje oboljenja u kulturi se napušta kao metoda, a metoda izbora dokazivanja infekcije, naročito u prve dve nedelje trajanja kašlja je PCR tehnika, iz nazofaringealnog brisa obolelih. Upotrebom seroloških tehnika za dokazivanje specifičnih antitela, primenjuju se parni serumi, u razmaku od dve nedelje, ili, sve češće, zbog brže dijagnostike, pojedinačni serumi obolelih. Ograničenje u tumačenju rezultata dobijenih upotrebom pojedinačnih uzoraka seruma predstavlja podatak o datumu skorašnje vakcinacije. U laboratorijskoj potvrdi velikog kašlja PCR metod je senzitivniji kod mlađih, a upotreba seroloških testova kod starijih pacijenata (143,144).

U istraživanju sprovedenom u Francuskoj, kojim je vršeno poređenje rezultata testiranja sprovedenih upotrebom seroloških tehnika ili PCR metoda (prajmer *IS481*) predviđeno je uključivanje 404 ispitanika. Obuhvaćeni su svi kontakti od 94 prethodno potvrđena slučaja velikog kašlja, odnosno obolele dece uzrasta mlađih od 6 meseci, koja su hospitalizovana u nekoj od bolnica u Francuskoj. Svi kontakti obolelih su anketirani, a u narednih mesec dana, u slučaju pojave kašlja, laboratorijski testirani na veliki kašalj. Pozitivan pojedinačni serum je smatran onaj čiji je *anti-PT IgG* titar antitela bio ≥ 100 . U studiji je učestvovalo 218 ispitanika. Prosečan uzrast obolelih je bio 27 godina, a 31% obolelih bili su mlađi od 18 godina života. Utvrđeno je da je senzitivnost ELISA IgG testa 64,6%, a specifičnost 92%. Parni serumi su imali senzitivnost od 15,9%, a specifičnost 89,4%. Senzitivnost PCR metoda je bila 45%, a specifičnost 85%. Kombinovanjem i PCR metoda i pojedinačnih seruma *anti-PT IgG* senzitivnost raste na 89%, a specifičnost ima vrednost od 79,6%. Ograničenja ove studije u pravcu visina vrednosti senzitivnosti i

specifičnosti oba laboratorijska testa predstavljena su time što su svi kontakti prethodno laboratorijski potvrđenih slučajeva uključeni u studiju čime su imali veće šanse da budu pozitivni u poređenju sa otkrivanjem drugih obolelih u opštoj populaciji. Međutim, i u ovom slučaju, pokazano je da su upotreba pojedinačnih seroloških testova i primena PCR metoda, u dokazivanju infekcije, metode izbora za laboratorijsku potvrdu velikog kašlja kod dece starije od 7 godina, adolescenata i starijih iz kontakta sa potvrđenim slučajem velikog kašlja (145).

U slično sprovedenom prospektivnom istraživanju u SAD, u 10 hospitalnih ustanova u Minesoti, u koje su uključeni ispitanici uzrasta od 10 do 49 godina, tokom 1995-96. godine, upotrebom PCR metoda, kulture ili seroloških tehnika zajedno, veliki kašalj je potvrđen kod 13% (27/212) pacijenata. U istraživanje su uključivani svi pacijenti sa kašljem u trajanju od 14 dana i jednim ili više od simptoma: paroksizam, inspiratorni stridor, povraćanje posle kašlja. Najveći broj pozitivnih rezultata od svih PCR testiranih registrovan je u uzrastu 10-19 godina, a od svih testiranih *anti-PT IgG* specifičnih antitela pojedinačnih seruma najveći broj je zabeležen u uzrastu 10-19 i 40-49 godina života obolelih (13).

U našem istraživanju, u skladu sa primenjenom definicijom slučaja velikog kašlja i vremena proteklog od početka kašlja do uključivanja u istraživanje, veliki kašalj je potvrđen kod 35,2% svih laboratorijski testiranih ispitanika. Zbog razvoja komplikacija i sledstvene hospitalizacije, kao i zbog sprovođenja ciljanog istraživanja kontakata obolelih, veliki kašalj je češće otkrivan na nivou hospitalnog i epidemiološkog nadzora u odnosu na sentinelni nadzor. Zbog kasnijeg javljanja lekaru ili neprepoznavanja oboljenja među kontaktima pacijenata, zbog čega je kašalj kod obolelih trajao duže od 21. dana, oboljenje je češće potvrđivano ELISA testom u odnosu na PCR laboratorijsku metodu (38,8%:28,6%). Jedino je na nivou sentinelnog nadzora veliki kašalj nešto češće dokazivan primenom PCR metode.

Prenos infekcije *B. pertussis* među kontaktima obolelih je značajan epidemiološki problem. U istraživanju među decom obolelom od pertusisa, uzrasta 1-11 meseci, najveći broj kontakata, odnosno rezervoara infekcije, otkriven je među majkama obolele dece, čija je klinička slika oboljenja bila atipična (146).

U drugom istraživanju, *Bisgard* i saradnika (23), među decom uzrasta do godinu dana, utvrđeno je da je rizik obolevanja od velikog kašlja kod ispitanika bio 2,3 puta veći ukoliko mu je prethodio bar 1 potvrđen slučaj oboljenja iz kontakta. Za obolelu decu uzrasta do 3 meseca, majka je identifikovana kao rezervoar infekcije u 35% slučajeva, a u uzrastu 4-11 meseci u 17% slučajeva obolevanja. Otac je prepoznat kao rezervoar infekcije kod 15% obolele dece, a rođaci obolelih u 20% slučajeva. Najveći broj rezervoara infekcije (35%), pripadao je uzrastu starijih od 30 godina.

U obimnijem istraživanju među obolelom decom prosečnog uzrasta 2,9 meseci u pedijatrijskim hospitalnim ustanovama 4 bolnice u Francuskoj, 4 bolnice u Nemačkoj, 3 hospitalne ustanove u Velikoj Britaniji i 1 bolnice u Kanadi, prevalencija velikog kašlja među bliskim kontaktima je 65,1%, a izvor infekcije potvrđen je kod 48,4% obolele dece. Zajedničko učešće oca i majke, kao rezervoara infekcije za obolelu decu je 55,1%, brata ili sestre 16,3%, a babe ili dede 6,1%. Rezultati istog istraživanja pokazuju da je učešće kontakata koji nisu iz bliskog okruženja obolelih 18-29% (33).

I rezultati drugih istraživanja pokazuju značajna učešća roditelja kao rezervoara infekcije (20-48%) i bliskih rođaka iz najbližeg okruženja dece (19-53%). Međutim, prema rezultatima, u istraživanju kontakata obolelih, rezervoari infekcije obolele dece nisu registrovani u čak 47-60% slučajeva, a ukoliko se i prikazuju, osobe iz kontakta obolele dece najčešće nisu bili laboratorijski potvrđeni slučajevi oboljenja, već su registrovani kao epidemiološki povezani (147-150).

U multinacionalnoj studiji u koju su uključena deca obolela od velikog kašlja, uzrasta mlađih godinu dana, o okviru pedijatrijskih jedinica intenzivne nege u 14 hospitalnih ustanova iz 7 država (Brazil, Kosta Rika, Nemačka, Singapur, Španija, Tajvan i Urugvaj), oboljenje je dokazano kod 36% obolele dece. Dokazivanje velikog kašlja je sprovedeno upotrebom PCR testa ili izolacijom u kulturi ili dokazivanjem specifičnih *anti PT-IgG* antitela čiji je titar morao biti veći od 100 U/mL, uz uslov da je poslednja doza vakcine protiv velikog kašlja data najmanje 6 meseci pre serološkog testiranja. Jedini uslov za postavljanje sumnje među kontaktima dece u bolnicama je bio podatak o početku kašlja najmanje 7 dana pre početka simptoma obolelog. Najmanje 1 potvrđen slučaj u porodici dokazan je kod 27% obolele odojčadi, a najčešće, veliki kašalj je dokazan kod majke odojčeta (50%), (57). Zbog svega navedenog, daju se preporuke za sprovođenje imunizacije majki i osoba iz bliskog kontakta obolelog radi sprečavanja širenja infekcije i smanjenja stopa hospitalizacije među najmlađom, neimunizovanom ili nepotpuno imunizovanom decom (23,33,53,147-150).

U istraživanju kontakata među obolelima u adolescentnom dobu i starijih osoba, zbog atipične kliničke slike, do podataka o potencijalnim ili potvrđenim slučajevima velikog kašlja se teže dolazi. U istraživanju sprovedenom u ovoj populaciji, za 31% obolelih nije se došlo do podataka o potencijalnim rezervoarima infekcije. Među adolescentnom populacijom (12-17 godina), najveće procentualno učešće među prijavljenim izvorima infekcije registruje se u školskim kolektivima (39%), među drugovima (12%) i kućnim kontaktima (9%), dok se kod 34% obolelih nije mogao utvrditi izvor infekcije. Među odraslom populacijom obuhvaćenom istraživanjem (od 18 do preko 50 godina), kontakti u okviru porodice su prijavljeni kod 32%

obolelih. Kontakti se uglavnom lakše prepoznaju u bliskom okruženju, nego istraživanjem u kolektivima. Rezervoari *B. pertussis* kod obolelih adolescenata se najčešće registruju među kontaktima iz njihovih dobnih grupa (51%), a kod odraslih u krugu porodice (151). U epidemiji velikog kašlja u osnovnoj školi u Arizoni (SAD), najveći procenat obolelih registrovan je u osmom razredu, gde je obolevao svaki deseti učenik (152). Iz rezultata navedenih studija proizilazi predlog da specifične mere prevencije protiv velikog kašlja treba usmeriti na revakcinaciju dece pre ulaska u školske, odnosno srednje-školske kolektive, odnosno stariju populaciju, radi sprečavanja širenja infekcije na mlađu, osetljiviju populaciju (151-153).

U našem istraživanju, od ukupnog broja postavljenih sumnji na veliki kašalj među kontaktima obolelih, laboratorijska potvrda oboljenja je dobijena u 50,8% slučajeva, sa nešto većom prevalencijom u hospitalnom nadzoru (60%:45%). Prosečan uzrast svih osoba iz kontakata je 20 godina, a najveći broj obolelih kontakata otkriven je u porodicama obolelih. Prosečno vreme trajanje kašlja kod potvrđenih slučajeva iz kontakata obolelih pre postavljanja sumnje na oboljenje je 31,8 dana (medijana 26,5 dana), što se podudara sa vrednostima registrovanih kod obolelih u hospitalnom nadzoru jer su u proseku trajanja kašlja ušli i sekundarni slučajevi oboljenja.

U kolektivu je registrovano 5 obolelih osoba iz kontakata, a jedan sekundarni slučaj oboljenja u radnom kolektivu registrovan je kod lekara prethodno uključenog u nadzor nad velikim kašljem. Posmatrano kroz obe vrste nadzora zajedno, verovatnoća otkrivanja obolelog među kontaktima je skoro identična kada se radi o registrovanim rezervoarima infekcije ili sekundarnim slučajevima velikog kašlja. Odnos otkrivenih rezervoara prema sekundarnim slučajevima kontakata je 15:17.

Najveće procentualno učešće od svih vrsta veza sa prethodno potvrđenim slučajem velikog kašlja imaju brat ili sestra iz porodice obolelog (37,5%), a najznačajniji rezervoari infekcije na decu u krugu porodice su otac, koji je registrovan samo kao rezervoar, odnosno majka, koja je u 80% slučajeva predstavljala rezervoar, a u 20% slučajeva je bila sekundarni slučaj obolevanja od velikog kašlja.

Prema rezultatima dostupnih istraživanja nisu data objašnjenja za postojeće sezonske karakteristike javljanja velikog kašlja. Rezultati istraživanja sprovedenog u Italiji, u periodu od 1992. do 1993. godine, kojim su obuhvaćena deca uzrasta do 2 meseca, pokazuju da je najveći broj obolelih registrovan u periodu od aprila do jula meseca (154).

U istraživanju sprovedenom u Holandiji, najveći broj obolelih registrovan je u mesecu avgustu i to u svim uzrasnim grupama, osim za pacijente u uzrastu 13-18 godina koji su

najčešće obolevali tokom meseca novembra. Zbog podjednake učestalosti obolevanja u različitim uzrastima, u istraživanju je utvrđeno da učestalost velikog kašlja nije u vezi sa početkom rada školskih kolektiva, već da se prenos infekcije vrši prvenstveno u krugu porodica (155).

Rezultati istraživanja sprovedenog u Kanadi ukazuju da je učestalost velikog kašlja do 2000. godine, bez obzira da li se oboljenje javlja u epidemijskoj formi ili se registruje sporadično, najveća u mesecu avgustu i novembru i konstantno opada do meseca januara. Kada je veliki kašalj registrovan u epidemijskoj formi, porast obolevanja je u martu, pik je dostignut u junu, nakon čega dolazi do naglog pada obolevanja u julu mesecu. Veliki kašalj kod male i dece predškolskog uzrasta ima sezonost sa pikom incidencije u mesecima avgustu u septembru (156).

Prema rezultatima našeg istraživanja, iako se veliki kašalj registruje skoro cele godine, najveći procenat potvrđenih slučajeva registruje se krajem proleća i tokom letnjih meseci kada je registrovano od 47,7% (sentinelni nadzor) do 69,1% (hospitalni nadzor) slučajeva velikog kašlja. Iako je trend potvrđenih slučajeva velikog kašlja u oba nadzora rastao sa vremenom od uvođenja nadzora, što se može tumačiti intenziviranjem aktivnosti koje su kontinuirano sprovedene u cilju unapređenja nadzora tokom godine, aglomeracija obolelih tokom letnjih meseci možda može ići u prilog epidemijskom javljanju velikog kašlja tokom 2014. godine.

Posmatrano prema određenim kliničkim simptomima/znacima velikog kašlja, dva najviše testirana simptoma/znaka među obolelima od velikog kašlja su inspiratorni stridor (eng. *whoop*) i povraćanje nakon kašlja. Njihova učestalost među obolelima od velikog kašlja je različita u različitim istraživanjima. Prevalencija ova dva simptoma/znaka zavisi od uzrasta obolelih i primenjene definicije slučaja u istraživanju. U istraživanju sprovedenom sredinom 90-ih godina XX veka u Nemačkoj, prevalencija inspiratornog stridora, među obolelima uzrasta preko 30 godina, je 8%, ali je učestalost povraćanja nakon kašlja čak 53% (157). U jednom od prvih sličnih istraživanja, sprovedenih u Švedskoj, među ispitanicima koji su oboleli od velikog kašlja i prosečnog uzrasta 35 godina, učestalost inspiratornog stridora je bila 82%, a povraćanja nakon kašlja 50% (158).

U istraživanju sprovedenom u Kanadi, u periodu od 1996. do 1997. godine, učestalost inspiratornog stridora među obolelima od velikog kašlja, prosečnog uzrasta 38 godina, je 28,4%, a povraćanja 46%. Definicija slučaja je podrazumevala prisustvo kašlja u trajanju od 1 do 8 nedelja, a oboljenje je dokazivano u kulturi, PCR metodom ili serološki (159).

Samo godinu dana kasnije, u drugom istraživanju u Kanadi, utvrđena prevalencija inspiratornog stridora i povraćanja među adolescentima i odraslom populacijom je značajno

viša od ranije registrovanih vrednosti (69% i 65%). U istraživanju je primenjena definicija slučaja kojom su obuhvaćeni ispitanici sa kašljem u trajanju od 2 nedelje, a najmanje unazad 7 dana pacijent je morao u kliničkoj slici imati 1 od simptoma/znakova (paroksizmi, apnea, povraćanje ili inspiratorni stridor), a laboratorijska potvrda je dobijena PCR metodom (151).

U istraživanju sprovedenom u SAD-u (1995-1996. godine), na populaciji obolelih od velikog kašlja, prosečnog uzrasta 35 godina, učestalost inspiratornog stridora iznosila je 16%, a povraćanja 35%. Korišćena definicija slučaja među ispitanicima je podrazumevala prisustvo kašlja u trajanju od najmanje 2 nedelje i jedan od 3 simptoma/znaka (paroksizmi, inspiratorni stridor ili povraćanje nakon kašlja), (13).

U Francuskoj, tokom 1999. godine, među odraslom populacijom, prosečnog uzrasta 49 godina života, utvrđena je ista prevalencija inspiratornog stridora kao u prethodnom istraživanju u SAD (16%), dok je učestalost povraćanja među obolelima bila 25%. Jedini uslov za uključivanje pacijenata u ovo istraživanje bio je kašalj u trajanju 7-21 dan, bez podatka o visokoj temperaturi ili prisustvu nekog drugog oboljenja pluća (12).

U pedijatrijskim odeljenjima 11 Kanadskih bolnica, u periodu od 1991. do 1997. godine, među decom obolelom od velikog kašlja, uzrasta do 2 godine, učestalost inspiratornog stridora pre hospitalizacije je 34,3%, a povraćanja 58%, a nakon hospitalizacije prevalencija za inspiratorni stridor raste na 44,5%, dok registrovana prevalencija povraćanja opada na 49% (147).

Prema rezultatima sprovedenih istraživanja, u uzrastu do godinu dana, registrovana prevalencija inspiratornog stridora među pacijentima koji su hospitalizovani usled obolevanja od velikog kašlja u Tunisu je 17%, a povraćanja 20% (146), dok je u Argentini, kod dece u uzrastu do 6 meseci inspiratorni stridor registrovan među 5% dece, a povraćanje kod 38% pacijenata (44).

Među hospitalizovanom decom, obolelom od velikog kašlja, u Brazilu (2009-2012 godina), prosečnog uzrasta 2 meseca, učestalost inspiratornog stridora je iznosila 18%, a povraćanja čak 81,8% (160).

Rezultati nadzora u Južnoj Koreji, u periodu 2010-2011. godine, gde je korišćena definicija slučaja SZO iz 2003. godine, koja je nepromenjena u odnosu na definiciju iz 2001. godine (17), pokazali su najveću prevalenciju inspiratornog stridora među obolelima od velikog kašlja u uzrastu do 3 meseca (64,3%) i među obolelima uzrasta 3-5 meseci (55,6%), dok se među obolelima u uzrastima 5-9 i 10-14 godina inspiratorni stridor nije registrovao. Povraćanje ima najveće prevalencije među obolelima uzrasta 3-5 i 6-11 meseci (po 33%),

među obolelima uzrasta 0-3 meseca svaki peti je povraćao posle kašlja, a ovaj simptom/znak se nije registrovao među obolelima uzrasta 1-4 i 10-14 godina (161).

Upotreba predložene definicije slučaja, date od strane SZO, preporučuje se u nadzoru nad velikim kašljem za uzrast 7-12 godina i starijih. Još je 1994. godine utvrđeno da se klinička slika karakteristična za veliki kašalj značajno češće javlja među decom uzrasta starijih od 7 godina u odnosu na mlađe, a procenat laboratorijske potvrde kod ispitanika je najveći u uzrastu 7-15 godina, a najmanji kod obolelih mlađih od 4 godine (162).

U istraživanju sprovedenom među školskom decom, obolelom od velikog kašlja, u Engleskoj, prosečnog uzrasta 10 godina, inspiratorni stridor je registrovan kod 50%, a povraćanje kod 70,3% obolelih (163). U studiji u Iranu (2007-2008. godina), među ispitanicima slične starosne strukture, prosečnog uzrasta 11 godina, upotrebom predložene definicije slučaja date od strane SZO, učestalost inspiratornog stridora među potvrđenim slučajevima velikog kašlja je čak 71,4%, a povraćanja nakon kašlja 61,9% (129).

U Španiji, u periodu 2004-2008. godina, među registrovanim slučajevima velikog kašlja, prevalencije inspiratornog stridora i povraćanja za uzrast obolelih mlađih od godinu dana su iste (39%), u uzrastu 1-14 godina su približno jednake (stridor 37%, povraćanje 40%), a u uzrastu 15-34 godine prevalencija inspiratornog stridora je 35%, povraćanja 19%, dok su u uzrastu starijih od 35 godina prevalencija inspiratornog stridora i povraćanja 17% i 22% (132).

Rezultati nacionalne studije u Švajcarskoj, iz sentinelnog nadzora nad velikim kašljem, za period od 1991. do 2006. godine, uz upotrebu nacionalne definicije slučaja (kašalj u trajanju od najmanje 14 dana koji je ili epidemiološki povezan sa drugim slučajem oboljenja-slučaj iz epidemije ili je praćen jednim od simptoma: paroksizmalni kašalj, inspiratorni stridor ili povraćanje nakon kašlja-sporadičan slučaj), pokazuju najveću učestalost inspiratornog stridora među obolelima uzrasta 5-19 godina (74,1%) i 1-4 godine (72,3%), a povraćanja nakon kašljanja među obolelima uzrasta 1-4 godine (64,1%) i 5-19 godina (60,4%), (164).

Rezultati našeg istraživanja, u uzrastu 0-3 meseca u oba nadzora zajedno, pokazuju prevalenciju inspiratornog stridora među potvrđenim slučajevima velikog kašlja od 40,0%, što predstavlja približan rezultat dobijen u studiji u Kanadi (147), a povraćanja posle kašlja od 20,0%, što je približna vrednost dobijena u studijama sprovedenim u Tunisu i Južnoj Koreji (146,161). Procentualno učešće inspiratornog stridora u odnosu na ukupan broj pozitivnih rezultata u uzrastu 4 meseca – 9 godina u sentinelnom nadzoru je 73,3%, a u hospitalnom

63,2%, dok su prevalencije povraćanja nakon kašlja u odnosu na ukupan broj potvrđenih slučajeva u dva nadzora slične (60,0%:63,2%).

Procentualno učešće inspiratornog stridora u odnosu na ukupan broj pozitivnih rezultata u uzrastu od 10 godina i starijih u sentinelnom nadzoru je 71,0%, a u hospitalnom nadzoru 66,7%, dok je povraćanje nakon kašlja sa većom prevalencijom među potvrđenim slučajevima u sentinelnom, u odnosu na hospitalni nadzor (61,3%:27,3%).

Slične vrednosti prevalencije ova dva simptoma/znaka registrovane su u studijama sprovedenim na teritorijama Irana i Engleske (129,163).

Učestalost različitih simptoma/znakova, koji upućuju na postavljanje sumnje na veliki kašalj je različita u odnosu na uzrast ispitanika, korišćene definicije slučaja pre ispitivanja, teritorije na kojoj je sprovedeno istraživanje i korišćene laboratorijske metode dokazivanja oboljenja. Za uzrast 0-3 meseca vrednosti prevalencija pojedinih simptoma/znakova od značaja ispitivani su uglavnom među hospitalizovanom decom. U studiji sprovedenoj među hospitalizovanom decom sa sumnjom na veliki kašalj prosečnog uzrasta 2,4 meseca, upotrebom kliničke definicije slučaja velikog kašlja date od strane SZO, prosečna vrednost prevalencije velikog kašlja u ovom uzrastu, za četvorogodišnji period posmatranja, iznosio je 20%. Najveću učestalost među simptomima/znacima kod obolele dece imaju paroksizmi (77%), cijanoza (69%) i apnea (34%). Učestalost inspiratornog stridora i povraćanja su 17% i 20%. Kašalj u trajanju dužem od 7 dana registrovan je kod 70% laboratorijski potvrđenih slučajeva, odnosno kod 23% odbačenih slučajeva velikog kašlja. Značajna razlika za navedene simptome velikog kašlja utvrđena je za kašalj sa trajanjem preko 7 dana, paroksizme, inspiratorni stridor i cijanozu, koji su češće registrovani među ispitanicima sa laboratorijskom potvrdom velikog kašlja u odnosu na ispitanike sa negativnim rezultatom laboratorijskog testiranja. Laboratorijska dijagnostika je uključivala direktne (kultura i PCR) i indirektne (ELISA) laboratorijske tehnike za potvrdu oboljenja (146).

Ukoliko se istraživanja sprovode među ispitanicima najmlađeg uzrasta, koji nisu hospitalizovani ili ukoliko su sprovedena među decom koja se registruju u i izvan bolničke ustanove, uz različite dijagnostičke procedure, učestalost velikog kašlja u najmlađem uzrastu ima širok raspon, od manje od 2% do 52,3% (142,165).

Upotreba definicije slučaja SZO, za sprovođenje nadzora nad velikim kašljem, može doprineti propuštanju slučajeva velikog kašlja u uzrastu 0-3 meseca, pogotovo ukoliko se u definiciju ne uključi apnea, čija učestalost među decom dostiže vrednost i do 89% (166).

U istraživanju među hospitalizovanom decom obolelom od velikog kašlja, u uzrastu do godinu dana, upotrebom definicije slučaja date od strane CDC-a (65), koja je ista kao

definicija slučaja predložena od strane SZO (17), u koje su uključivana i deca bez obzira na dužinu trajanja kašlja pre testiranja, a primenom PCR metoda, apnea je registrovana među 60% dece mlađih od 3 meseca sa pertusisom, značajno više nego kod dece uzrasta od 4 meseca do godinu dana (40%), (23).

U istraživanju, sprovedenom u Brazilu, među hospitalizovanom decom sa sumnjom na oboljenje, upotrebom nacionalne definicije slučaja velikog kašlja koja je u saglasnosti sa predloženom definicijom SZO, u periodu od 2009. do 2012. godine, učestalost velikog kašlja među decom je 38,6%. Laboratorijska potvrda dijagnoze dobijena je upotrebom direktnih testova (kultura i PCR). Kod dece su registrovani i simptomi izvan predložene definicije. Prosečan uzrast dece je bio 2 meseca, prosečna dužina trajanja kašlja 9 dana, a najveće prevalencije simptoma/znakova iz predložene definicije registrovane su za povraćanje nakon kašlja (81,8%) i cijanozu (72,7%). Apnea je registrovana kod 22,7% potvrđenih slučajeva, a inspiratorni stridor kod 18,1% obolelih. Značajno veće učešće simptoma/znakova među potvrđenim u odnosu na odbačene slučajeve velikog kašlja registrovane su samo za cijanozu i inspiratorni stridor, koji nije registrovan među decom sa negativnim laboratorijskim testom na veliki kašalj (160).

U hospitalnom nadzoru nad velikim kašljem u Kanadi, utvrđena prevalencija svih simptoma/znakova koji mogu upućivati na sumnju na oboljenje, takođe je različita. Kod dece uzrasta do jednog meseca, najveće prevalencije se registruju za paroksizme (85,5%), cijanozu (69,6%) i povraćanje nakon kašlja (47,1%), dok su prevalencije inspiratornog stridora i apnee nešto niže (39,5%; 37,7%). U uzrastu 2-3 meseca, u istim ustanovama, rastu vrednosti prevalencija paroksizama (91%), povraćanja nakon kašlja (46,8%) i inspiratornog stridora (49,5%), dok su prevalencije cijanoze i apnee u opadanju u odnosu na obolele mlađeg uzrasta (52,5%; 20,3%). Dijagnoza je potvrđivana u kulturi i PCR metodom (147).

Istraživanja prevalencije velikog kašlja na teritoriji Azije, kroz prikazane rezultate nacionalnog nadzora Južne Koreje, u periodu 2010-2011. godine, pokazuju da se najveći procenat obolelih registuje u uzrastu do 3 meseca (34%). U istom uzrastu, najveće prevalencije simptoma/znakova među potvrđenim slučajevima registrovane su za paroksizme (73,8%) i inspiratorni stridor (64,3%). Prevalencija apnee je 45,2%, cijanoze 35,7%, a povraćanja nakon kašlja 21,4% (161).

U našem istraživanju, u uzrastu 0-3 meseca, prevalencija potvrđenih slučajeva velikog kašlja u odnosu na broj ispitanih je 31,3% (5/16), a prosečna dužina trajanja kašlja među obolelima je 18 dana (medijana 16 dana). U skladu sa korišćenom definicijom slučaja, najviše vrednosti prevalencije simptoma/znakova među obolelima registrovane su za apneu i

pneumoniju (po 60,0%). Svaki ispitanik sa kašljem uduženim sa apneom i konvulzijama imao je i laboratorijsku potvrdu oboljenja. Svako peto dete, koje je u sklopu kliničke slike imalo cijanozu i svako drugo dete, sa podatkom o kontaktu sa slično obolelim, nakon laboratorijskog testiranja imalo je pozitivan rezultat na veliki kašalj. Međutim, kao posledica malog broja ispitanika uključenih u istraživanje ovog uzrasta, nije utvrđivana razlika u broju pozitivnih i negativnih rezultata laboratorijskog testiranja ispitanika, kao ni u učestalosti pojedinih simptoma/znakova među ispitanicima sa pozitivnim rezultatom laboratorijskog testiranja.

Prema rezultatima dostupnih istraživanja učestalosti i karakteristika kliničke slike velikog kašlja, u uzrastu dece starije od 4 meseca, podaci uglavnom potiču iz hospitalnog nadzora nad velikim kašljem. Rezultati nacionalne studije u Argentini (2004-2007. godina) u uzrastu do 6 meseci pokazuju vrednosti prevalencije cijanoze 42%, povraćanja 38%, apnee 20%, a inspiratornog stridora samo 5%. U uzrastu 6-18 meseci najveće vrednosti prevalencije registrovane su za cijanozu 36% i povraćanje posle kašlja (27%), dok su apnea i inspiratorni stridor registrovani kod 20%, odnosno 9% obolelih. U uzrastu od 18 meseci do 6 godina, oboleli od velikog kašlja su najčešće imali povraćanje posle kašlja (42%) i inspiratorni stridor (21%), a najređe apneju (9%), (44). U Španiji, u periodu 2004-2008. godina, među obolelima uzrasta do 12 meseci, apnea je registrovana kod 30,5% obolelih i kod 18,6% pacijenata bez laboratorijske potvrde oboljenja, a razlike u učestalosti u dve pomenute grupe su značajne (132).

Na osnovu rezultata istraživanja u Kanadi, prevalencija povraćanja nakon kašlja pokazuje tendenciju porasta sa uzrastom obolelih. U uzrastu 4-5 meseci, učestalost povraćanja među obolelima od velikog kašlja je 51,1%, u uzrastu 6-11 meseci je 47,9%, ali je u uzrastu 12-24 meseca najveća i iznosi 62%. Inspiratorni stridor, kao značajan simptom/znak iz definicije slučaja ima sličan trend u odnosu na posmatrane uzraste. Najniže prevalencije inspiratornog stridora beleže se u uzrastu 4-5 meseci (41,3%), u uzrastu 6-11 meseci (44,4%), a u uzrastu 12-24 meseca je najveća prevalencija, sa 49,4% među obolelima. Prevalencija apnee među obolelima u tri posmatrane grupe opada sa uzrastom. Najveće prevalencije su kod najmlađih 16,4%, a u uzrastu 6-11 meseci i 12-24 meseca su značajno niže (7,7% i 5,1%), (147).

Rezultati istraživanja *Choe* i saradnika (161) pokazuju drugačije vrednosti prevalencija određenih simptoma/znakova. Posmatrano u 4 različita uzrasta obolelih od velikog kašlja (3-5 meseci, 6-11 meseci, 1-4 godine i 5-9 godina), inspiratorni stridor ima najveće registrovane prevalencije u svim posmatranim uzrastima obolelih, a najveću u

najmlađem uzrastu (55,6%), dok se u uzrastu 5-9 godina ne registruje. Povraćanje posle kašlja i apnea imaju slične prevalencije u najmlađem posmatranom uzrastu (33,3% i 38,9%), u uzrastu 6-11 meseci je identična za ova dva simptoma (33,3%). Povraćanje nije registrovano kod obolelih u uzrastu 1-4 godine, a apnee nije bilo među pacijentima uzrasta 5-9 godina.

Rezultati drugog istraživanja pokazuju da učestalost inspiratornog stridora kod obolelih od velikog kašlja u uzrastu 1-4 godine može dostići vrednost prevalencije i do 72,3%, da prevalencija povraćanja u istom uzrastu ide i do 64,1%, a apnee do 20,1%. U istom istraživanju, čak 90% obolelih je prijavilo probleme sa spavanjem, odnosno pogoršanje simptoma tokom noći (164). Razlike u učestalosti određenih simptoma u različitim istraživanjima potiču od dužine trajanja istraživanja i broja potvrđenih slučajeva. Prvo istraživanje (161) je trajalo godinu dana, a registrovano je ukupno 124 slučaja velikog kašlja, a drugo istraživanje (164) obuhvata period od 1991 do 2006. godine, kojim je obuhvaćen 4991 slučaj obolevanja od velikog kašlja.

U našem istraživanju, prevalencija potvrđenih slučajeva velikog kašlja u uzrastu 4 meseca do 9 godina u sentinelnom nadzoru je 20,5% (15/73), a u hospitalnom 37,3% (19/51). Očekivano, zbog kasnijeg javljanja u bolničku ustanovu, prosečna dužina trajanja kašlja među obolelima u sentinelnom nadzoru je 18,9 (medijana 20 dana), a u hospitalnom 33,0 dana (medijana 30 dana). Kod obolelih u sentinelnom nadzoru, najčešće registrovani simptomi/znaci su inspiratorni stridor (73,3%) i pogoršanje simptoma tokom noći (66,7%), a u hospitalnom inspiratorni stridor i povraćanje nakon kašlja imaju istu učestalost među obolelima od velikog kašlja (po 63,2%). Rezultati dobijeni našim istraživanjem, za navedeni uzrast, približno su jednaki rezultatima dobijenim kroz sentinelni nadzor u Švajcarskoj (164).

Pacijenti sa laboratorijskom potvrdom velikog kašlja kod kojih je preporučena hospitalizacija značajno češće su imali paroksizmalni kašalj udružen sa apneom u odnosu na pacijente istog uzrasta koji su se javili lekaru doma zdravlja.

U istraživanju među odraslom populacijom, prosečnog uzrasta obolelih od 49 godina, prosečna dužina trajanja kašlja pre testiranja je bila 54 dana među obolelima i 50 dana među odbačenim slučajevima velikog kašlja. Kašalj u trajanju od najmanje 14 dana je imalo 89% obolelih, a u trajanju od najmanje 21 dan 81% pacijenata. Prevalencija pogoršanja simptoma tokom noći je identična i među potvrđenim i među odbačenim slučajevima oboljenja (po 87%), povraćanje se registruje kod svakog četvrtog obolelog i svakog petog ispitanika sa negativnim rezultatom laboratorijskog testiranja, dok je inspiratorni stridor čak češće registrovan kod ispitanika sa negativnim (21%), nego kod pacijenata sa pozitivnim laboratorijskim testom na veliki kašalj (16%), (12).

Rezultati drugog istraživanja, u kome je korišćena definicija slučaja velikog kašlja data od strane SZO (17), pokazuju da prevalencije povraćanja posle kašlja i inspiratornog stridora, u uzrastu obolelih starijih od 16 godina, imaju identične vrednosti (po 8%), a apnea samo 4% (44).

Posmatrano u podeljenim uzrasnim intervalima (12-17, 18-29, 30-39, 40-49, stariji od 50 godina), obolelih kroz nadzor u epidemiji velikog kašlja, tokom 1998. godine, učestalost apnee se kreće od 85% do 92%, povraćanja nakon kašlja od 54% do 71%, inspiratornog stridora od 67% do 74%, a preznojavanja nakon kašlja od 24% do 46%. Učestalost svih simptoma/znakova raste sa uzrastom obolelih (151).

U našem istraživanju, prevalencija potvrđenih slučajeva velikog kašlja u uzrastu od 10 godina i starijih u sentinelnom nadzoru je 23% (31/135), a u hospitalnom znatno veća i iznosi 75% (33/44). Prosečna dužina trajanja kašlja među obolelima u sentinelnom nadzoru je 25,5 (medijana 22 dana), a u hospitalnom 33,6 dana (medijana 30 dana). Kod obolelih registrovanih u sentinelnom nadzoru najčešće registrovani simptomi/znaci su: inspiratorni stridor (71,0%), povraćanje i pogoršanje simptoma tokom noći (po 61,3%), a u hospitalnom pogoršanje simptoma tokom noći (84,8%) i inspiratorni stridor (66,7%). Učestalost apnee među obolelima u sentinelnom nadzoru je 16,1%, a u hospitalnom 27,3%. Učestalost paroksizmalnog kašlja udruženog sa apneom i paroksizmalnog kašlja udruženog sa povraćanjem nakon kašlja se značajno ne razlikuju u dva nadzora, ali ostale kombinacije simptoma/znakova ispitanika za uzrast od 10 godina i starijih (paroksizmalni kašalj udružen sa inspiratornim stridorom, paroksizmalni kašalj udružen sa preznojavanjem između epizoda paroksizama i paroksizmalni kašalj udružen sa pogoršanjem simptoma tokom noći) su značajno češće među potvrđenim u odnosu na odbačene slučajeve u hospitalnom nadzoru. Osim navedenih kombinacija dva simptoma/znaka, među hospitalizovanim pacijentima sa laboratorijskom potvrdom, češće nego u sentinelnom nadzoru, registruju se pacijenti sa paroksizmalnim kašljem udruženim sa inspiratornim stridorom i pogoršanjem simptoma tokom noći, odnosno češće se registruju pacijenti sa paroksizmalnim kašljem udruženim sa preznojavanjem između paroksizama i pogoršanjem simptoma tokom noći.

Izuzev apnee, vrednosti prevalencija navedenih simptoma/znakova u posmatranom uzrastu našeg istraživanja, približno su jednaki rezultatima prevalencija za iste simptome dobijenih u istraživanju sprovedenom u Kanadi (151). Prevalencije apnee u našem istraživanju su vidljivo manje.

Zbog teškog prepoznavanja kliničke slike velikog kašlja kod dece školskog uzrasta i njihovog lečenja u sklopu astme, sprovedeno je istraživanje u kojoj su u okviru 18 domova

zdravlja u Londonu laboratorijski testirana sva deca uzrasta 5-16 godina, u periodu od 2001. do 2005. godine. Korišćena je metoda dokazivanja specifičnih antitela (ELISA), a u istraživanje su uključivani ispitanici sa podatkom o kašlju u trajanju od najmanje 14 dana. Oboljenje je laboratorijski potvrđeno kod 37,2% ispitanih. Nije utvrđena razlika u prosečnoj dužini trajanja kašlja među ispitanicima sa pozitivnim (45 dana), odnosno negativnim (44 dana) rezultatom testiranja. Međutim, razlika je utvrđena u podatku o trajanju kašlja, koji je među potvrđenim slučajevima oboljenja trajao duže od 2 meseca kod 85% potvrđenih u odnosu na 49% odbačenih ispitanika. Među obolelima od velikog kašlja, učestalost inspiratornog stridora je 50%, a povraćanja posle kašlja 70%, čija su javljanja značajno češća među potvrđenim u odnosu na odbačene slučajeve oboljenja. Iako nisu značajnije registrovani među obolelima u odnosu na ispitanike sa negativnim testom na veliki kašalj, zabeležene su visoke prevalencije apnee (21,9%) i prenožavanja između napada kašlja (38,1%) među obolelima (163). Navedena vrednost prevalencije apnee dobijena je i u našem istraživanju, posmatrano za oba nadzora zajedno.

Ukoliko bi se prevalencije tipičnih simptoma/znakova posmatrale kod obolelih, uzrasta od 1 do 14 godina, koji imaju podatak o kašlju u trajanju od najmanje 14 dana, utvrdilo bi se da su najveće prevalencije među obolelima u vezi sa povraćanjem posle kašlja (40,1%) i inspiratornim stridorom (37,3%), dok se apnea registruje kod 7% obolelih. Međutim, značajna razlika u učestalosti kod obolelih u odnosu na ispitanike sa negativnim testom dobila bi se samo za povraćanje posle kašlja (132).

Prema nekim stavovima, definicije slučaja za nadzor nad velikim kašljem primenjive su uglavnom za uzrast obolelih starijih od 10 godina. U istraživanju sprovedenom u SAD u skladu sa CDC preporučenom definicijom slučaja, ispitivanje je sprovedeno među pacijentima uzrasta 10-49 godina. Najveće prevalencije obolelih registrovane su u uzrastu 10-19 godina, dok je u svim ostalim posmatranim uzrastima (20-29, 30-39 i 40-49) registrovani broj slučajeva velikog kašlja manji. Međutim, poređenjem broja obolelih i broja odbačenih slučajevima među testiranim ispitanicima, nije utvrđena razlika u odnosu na 4 posmatrane uzrasne grupe. Prosečna dužina trajanja kašlja među obolelima je bila 42 dana, a među odbačenim slučajevima 35 dana, a razlike su značajne. Najveća učestalost simptoma/znakova među obolelima registrovana je za povraćanje posle kašlja (55,6%), a razlika u odnosu na zdrave ispitanike je značajna. Inspiratorni stridor je sa podjednakom učestalošću registrovan i među obolelima i među ispitanicima sa negativnim rezultatom laboratorijskog testa (13).

I rezultati drugih istraživanja pokazuju da je povraćanje posle kašlja simptom/znak sa značajnim učešćem među potvrđenim slučajevima velikog kašlja kod adolescenata, sa

prevalencijama 41-45%, dok se inspiratorni stridor registruje kod 30% do 35% registrovanih slučajeva. Apnea među odraslima, obolelim od velikog kašlja, može dostići prevalenciju i do 37% (167,168). Ukoliko se učestalost apnee, inspiratornog stridora ili povraćanja posle kašlja posmatra kroz nacionalni, pasivni nadzor nad velikim kašljem, među obolelima, potvrđenih PCR metodom, u odnosu na odbačene slučajeve sumnji na veliki kašalj, nema značajne razlike kod ispitanika u uzrastu starijih od 15 godina (132). S druge strane, u istraživanju *Senzilet* i saradnika (159), sprovedenom kroz sentinelni nadzor nad velikim kašljem, među ispitanicima prosečnog uzrasta 37,2 godine, upotrebom iste definicije slučaja kao u prethodnoj studiji, ali korišćenjem šireg spektra laboratorijskih tehnika (kultura, PCR metoda i ELISA testovi), prevalencija povraćanja nakon kašlja kod obolelih (45,5%) je značajno veća u odnosu na ispitanike sa negativnim rezultatom testiranja (28,5%). Učestalost inspiratornog stridora kod obolelih je 28,4%, pogoršanja simptoma tokom noći 84,1%, a apnee 13,6%.

Prema rezultatima sentinelnog nadzora u Švajcarskoj, među potvrđenim slučajevima velikog kašlja, učestalost inspiratornog stridora u uzrastu 5-19 godina je 74,1%, a kod starijih od 20 godina 57,1%. Povraćanje nakon kašlja se ređe registruje i to sa učestalošću od 60,4% (5-19 godina) i 45% (stariji od 20 godina). Međutim, apnea se češće registruje kod obolelih starijeg uzrasta (29,4%) u odnosu na uzrast obolelih 5-19 godina (19,9%). Problemi sa spavanjem se registruju podjednako u oba uzrasta (oko 88%), (164).

Zapaljenje pluća je česta komplikacija u obolevanju od velikog kašlja. U istraživanju *Bisgard* i saradnika (23), među hospitalizovanom odojčadi koja su laboratorijski testirana na veliki kašalj primenom PCR metoda (definicija slučaja je bila: kašalj u trajanju od najmanje 14 dana i 1 od simptoma/znakova: prisustvo paroksizama, povraćanje nakon kašlja i inspiratorni stridor), učestalost zapaljenja pluća se ne razlikuje među decom uzrasta do 3 meseca (14%) i decom uzrasta od 4 do 11 meseci (15%).

Rezultati istraživanja u Kanadi su drugačiji. U okviru aktivnog sentinelnog nadzora nad velikim kašljem u pedijatrijskim odeljenjima 11 kanadskih bolnica, u periodu od 1991. do 1997. godine, komplikacije velikog kašlja u obliku zapaljenja pluća registrovane su kod 9,4% obolele dece uzrasta do 2 godine. Najveće učešće među obolelima pripada deci uzrasta mlađih od 6 meseci, ali je najveće učešće obolelih od velikog kašlja sa ovom komplikacijom u uzrastu do 30 dana (15,2%). Razlike u učestalosti zapaljenja pluća u uzrastu dece do 6 meseci (10,6%) i u uzrastu od 6 meseci do 2 godine (4,6%) su značajne (147).

Slični rezultati dobijeni su nadzorom nad velikim kašljem u Južnoj Koreji, za period 2010-2011. godine. U uzrastu do 3 meseca, među potvrđenim slučajevima oboljenja registrovano je 23,8% obolelih sa zapaljenjem pluća ili bronhiolitisom, a u uzrastu do 6

meseci prevalencija navedenih komplikacija dostiže 25%. Najmanja prevalencija komplikacija zabeležena je kod starijih od 15 godina (5,6%), (161).

Učestalost zapaljenja pluća, kao komplikacije velikog kašlja, u različitim uzrastima ispitivana je i istraživanjem sprovedenim u Kataloniji (Španija), od 2004. do 2008. godine. U istraživanje su uključivani svi ispitanici sa kašljem u trajanju od najmanje dve nedelje i još jednim od simptoma (parosizmalni kašalj udružen sa inspiratornim stridorom, povraćanje posle kašlja i/ili apnea). Registrovane komplikacije obolevanja od velikog kašlja bile su zapaljenje pluća i konvulzije. Oboljenje je dokazivano direktnim metodama (kultura ili PCR metoda). Prosečna stopa hospitalizacije je 0,85/100.000 stanovnika, a najveće učešće u različitim uzrastima hospitalizovanih zbog komplikacija je do 31,5%. Prevalencija zapaljenja pluća nije visoka ni u jednom posmatranom uzrastu među potvrđenim slučajevima velikog kašlja. U grupi obolelih do godinu dana, učestalost zapaljenja pluća među pozitivnim rezultatima velikog kašlja je 1,6%, u uzrastu 1 do 14 godina prevalencija ove komplikacije je iznosila 1,4%, u uzrastu 15-34 godine nije registrovana, a u grupi starijih od 35 godina zapaljenje pluća je imalo 2,4% obolelih. Nisu utvrđene razlike u učestalosti ove komplikacije ni u jednoj uzrasnoj grupi među ispitanicima sa pozitivnim i negativnim rezultatom testiranja na veliki kašalj. Registrovano je 3 slučaja konvulzija, 2 u uzrastu odojčeta i 1 slučaj u uzrastu 1-14 godina (132).

Uprkos najčešće publikovanim rezultatima u kojima se pneumonija, kao komplikacija obolevanja od velikog kašlja, registruje u najmlađem uzrastu, rezultati drugih autora pokazuju da ova komplikacija ima značajno učešće i među adolescentima i kod starijih obolelih osoba. U istraživanju, kojim su obuhvaćeni hospitalizovani ispitanici uzrasta starijih od 12 godina, prevalencija pneumonije kod osoba obolelih od velikog kašlja je 4%. U uzrastu 12-30 godina zabeležena je manja učestalost pneumonije (2%), nego u uzrastu starijih od 30 godina (5-9%), (151).

Prema rezultatima našeg istraživanja, među obolelima od velikog kašlja, registrovano je ukupno 4 slučaja pneumonije (3 u hospitalnom i 1 u sentinelnom nadzoru). Jedan pacijent registrovan je u uzrastu 4 meseca – 9 godina, a ostali u najmlađem posmatranom uzrastu (0-3 meseca). U skladu sa preporukama GPI izostalo je praćenje učestalosti pneumonije u uzrastu ispitanika od 10 godina i starijih.

U većini predloženih kliničkih definicija slučaja velikog kašlja, datih od strane SZO, CDC-a, Ministarstva zdravlje države Masačusets, Evropske unije, Pan Američke zdravstvene organizacije kao regionalnog centra SZO (PAHO) i Ministarstva zdravlja Australije, jasno je istaknuta neophodnost postojanja kašlja u trajanju od najmanje 2 nedelje. U cilju povećanja

specifičnosti definicije slučaja velikog kašlja, neophodno je i postojanje najmanje još jednog dodatnog simptoma/znaka, kao što su paroksizmi ili inspiratorni stridor ili povraćanje nakon kašljanja. Preporuke svake od navedenih institucija su da se nakon postavljanja sumnje na veliki kašalj, sprovede i odgovarajuća laboratorijska dijagnostika, izolacijom uzročnika ili dokazivanjem specifičnih antitela. Jedino CDC ne preporučuje upotrebu seroloških testova u svrhu laboratorijske potvrde dijagnoze velikog kašlja, dok se prema preporukama SZO dokazivanje specifičnih antitela može koristiti, ali samo upotrebom parnih seruma (68).

Smatra se da postojeće definicije slučaja nisu kompletne i da se ne mogu koristiti u celom svetu. Definicije slučaja bi trebalo da budu različite za različite uzrasne grupe, ali i među obolelima u endemskim i neendemskim područjima, kao i u slučaju pojave oboljenja u epidemijskoj formi. U razvijenim zemljama strategije pristupa problemu velikog kašlja odnose se na edukaciju i svesnost lekara u prepoznavanju velikog kašlja među adolescentima i odraslom populacijom u cilju sprečavanja prenošenja infekcije na novorođenčad, kao nezaštićenu populaciju. U nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju, u uslovima izostanka adekvatnih strategija nadzora nad velikim kašljem, nedovoljno razvijene laboratorijske dijagnostike i sledstvenog propuštanja slučajeva oboljenja među adolescentima i starijom populacijom, stope mortaliteta velikog kašlja su i dalje značajne među najmlađom, neimunizovanom ili nepotpuno imunizovanom populacijom (23,33).

Poseban značaj pri uspostavljanju i unapređivanju nadzora nad velikim kašljem potrebno je dati lekarima koji u postvakinalnoj eri diferencijalno dijagnostički ne postavljaju sumnju na veliki kašalj (163).

Zbog činjenice da definicije slučaja velikog kašlja ne mogu biti iste za sve uzraste pacijenata, Globalna pertusis inicijativa, tokom 2011. godine, daje kriterijume definicije slučaja velikog kašlja za tri različite uzrasne grupe pacijenata (0-3 meseca, 4 meseca - 9 godina i ≥ 10 godina života), (68).

U dostupnoj literaturi ne postoji mnogo podataka o testiranju senzitivnosti ili specifičnosti nekih od preporučenih kliničkih definicija slučaja velikog kašlja. Upotreba različitih ili istih definicija u različitim istraživanjima kroz primenu različitih laboratorijskih metoda potvrde oboljenja, moguće koinfekcije drugih mikroorganizama sa *B. pertussis*, aktuelnog kalendara imunizacije i uzrasta ispitanika, doprinose različitosti u testiranju rezultata senzitivnosti i specifičnosti simptoma/znakova velikog kašlja (169-171).

Jedna od prvih studija u kojoj je testirana senzitivnost i specifičnost simptoma i znakova definicije slučaja velikog kašlja, sprovedena je tokom dve epidemije velikog kašlja u SAD. Jedna epidemija je registrovana 1985. godine u *Wisconsinu*, druga tokom 1986. godine

u *Delawaru*. Laboratorijska potvrda oboljenja dobijena je u kulturi ili ELISA testovima. U studiju su uključivani svi ispitanici sa simptomima i znacima gornjeg respiratornog trakta i osobe sa podatkom o kontaktu sa slično obolelima. Prosečna dužina trajanja kašlja pre uključivanja u studiju u obe epidemije je bila 5, odnosno 6,7 dana. Najviše vrednosti senzitivnosti simptoma/znakova registrovane su za kombinaciju: kašalj u trajanju od 14 dana ili paroksizmalni kašalj ili pogoršanje simptoma tokom noći (84%), dok je paroksizmalni kašalj u trajanju od 14 dana samostalno dao senzitivnost od 43,6%. Paroksizmalni kašalj u trajanju od 14 dana sa pogoršanjem simptoma tokom noći imao je senzitivnost od 33%. Za razliku od senzitivnosti, porastom broja simptoma uključenih u definiciju rasla je specifičnost posmatranih znakova, pa je njena vrednost od 83% najveća za kombinaciju paroksizmalni kašalj u trajanju od 14 dana udružen sa pogoršanjem simptoma tokom noći. Najmanja vrednost specifičnosti od 44% beleži se za kombinaciju u kojoj je registrovana najveća senzitivnost (kašalj u trajanju od 14 dana ili paroksizmalni kašalj ili pogoršanje simptoma tokom noći). Razlike u specifičnosti testiranih simptoma/znakova su male u odnosu na uzraste obolelih, a pokazuju tendenciju povećanja sa uzrastom (172).

Rezultati ove studije pokazali su da uključivanje samo jednog simptoma/znaka i kašlja u trajanju od najmanje 14 dana ima senzitivnost 84%-92% i specifičnost 63%-90%, a svoju primenu su našli u slučaju pojave epidemija (129).

Rezultati drugog istraživanja u kome su, među obolelima registrovanim u domovima zdravlja u Francuskoj, testirane definicije slučaja SZO iz 1991. godine (paroksizmalni kašalj u trajanju od najmanje 21 dan) i CDC-a iz 1993. godine (paroksizmalni kašalj u trajanju od najmanje 14 dana udružen sa inspiratornim stridorom ili povraćanjem nakon kašlja, bez drugog vidljivog uzroka), među ispitanicima prosečnog uzrasta 49 godina, pokazuju da 79% obolelih ispunjava definiciju slučaja SZO, a 89% definiciju slučaja koju predlaže CDC (12).

Prema rezultatima publikovanim u Kanadi, gde je u dečijem uzrastu testirana definicija slučaja velikog kašlja predložena od strane CDC-a (paroksizmalni kašalj u trajanju od najmanje 2 nedelje sa inspiratornim stridorom ili povraćanjem ili apneom), najveći broj potvrđenih slučajeva velikog kašlja registrovan je u uzrastu dece starije od 5 godina, a ukupno 51,8% dece sa dijagnozom oboljenja je ispunjavalo predloženu definiciju slučaja. U uzrastu mladih godinu dana potvrđeno je 13,7% slučajeva oboljenja. Paroksizmalni kašalj u trajanju od 2 nedelje je imalo 51,2% potvrđenih slučajeva oboljenja, a povraćanje nakon kašlja 59% obolele dece. Senzitivnost predložene definicije je 50,0%, specifičnost 54,7%. Dijagnoza je potvrđivana u kulturi ili primenom PCR laboratorijske metode (171).

U istraživanju sprovedenom u Teheranu (Iran), testirana je definicija slučaja predložena od strane SZO (173), tokom 2007. i 2008. godine, kojim je obuhvaćeno 6.601 dete školskog uzrasta (6-14 godina). Laboratorijska potvrda oboljenja dobijena je direktnim metodama (kultura i PCR metoda). Ispitanici sa oboljenjima slične kliničke slike velikom kašlju (astma, cistična fibroza, gastroezofagealni refluks) nisu uključeni u studiju. Istraživanje je sprovedeno na nivou škola, slučajnim izborom. Prosečna dužina trajanja kašlja među obolelima je 49 dana. Registrovana prevalencija paroksizama je 81%, inspiratornog stridora 71,4%, a povraćanja nakon kašlja 61,9%. Polazeći od činjenice da je PCR tehnika zlatni standard u dokazivanju infekcije *B. pertussis*, od ukupnog broja pozitivnih, 95,2% pacijenata je prethodno ispunjavalo definiciju slučaja SZO (kašalj u trajanju od najmanje 14 dana sa jednim od simptoma/znakova: paroksizmi ili inspiratorni stridor ili povraćanje posle kašlja, bez drugih vidljivih uzroka). Međutim, 93% pacijenata koji nisu laboratorijski potvrđeni su takođe ispunjavali predloženu definiciju slučaja SZO, što ukazuje na nisku specifičnost definicije. U prilog objašnjenju dobijenih rezultata može ići pristrasnost roditelja kod popunjavanja upitnika obolele dece.

Prisustvo kašlja i najmanje jednog od simptoma iz definicije daje senzitivnost od 95%, a specifičnost samo 15%. Senzitivnost od 81% i specifičnost od 62% ima kašalj u trajanju od 2 nedelje sa najmanje 2 simptoma/znaka iz definicije, dok kašalj u trajanju od 2 nedelje i 3 simptoma/znaka daju najnižu senzitivnost (9,5%) i najvišu specifičnost (91,2%).

Posmatrano pojedinačno po simptomima dobijene vrednosti senzitivnosti i specifičnosti su različite. Kombinacija kašlja i inspiratornog stridora ima senzitivnost od 71,4%, a specifičnost 45,6%, kombinacija kašalj i paroksizam ima najvišu senzitivnost od znakova (81%), a specifičnost od 42,3%, dok kombinacija kašalj i povraćanje posle kašlja ima senzitivnost od 61,9% i najvišu specifičnost (80,5%). Kao najvažniji prediktori velikog kašlja u studiji određeni su inspiratorni stridor i povraćanje posle kašlja, koji se značajno češće registruju među potvrđenim u odnosu na odbačene slučajeve oboljenja (129).

Istraživanjem *Strebel* i saradnika (13), koje je sprovedeno u SAD, a u koje su uključivani ispitanici uzrasta 10-49 godina, uz poštovanje definicije slučaja date od strane CDC-a (kašalj u trajanju od najmanje 2 nedelje sa jednim od simptoma/znakova: paroksizmi, inspiratorni stridor ili povraćanje posle kašlja), sprovedena je naknadna analiza senzitivnosti i specifičnosti korišćene definicije slučaja. Prosečna dužina trajanja kašlja među obolelima je bila 42 dana, među odbačenim slučajevima 35 dana, a razlike su značajne. Senzitivnost i specifičnost 3 navedena znaka/simptoma iz CDC definicije je različita. Najveća senzitivnost (100%) registrovana je za paroksizme, dok je za povraćanje nakon kašlja 56%, a za

inspiratorni stridor 26%. Međutim, vrednost specifičnosti 3 znaka je obrnuto proporcionalna senzitivnosti, pa je najveća za inspiratorni stridor (85%), a najniža za paroksizme (12%). Specifičnost povraćanja nakon kašlja je 68%. Uprkos rezultatima dobijenih vrednosti senzitivnosti testiranih simptoma/znakova, u studiji je pokazano da je stepen verovatnoće dobijanja pozitivnog rezultata testiranog simptoma/znaka ($LR+$) veći za inspiratorni stridor (1,74) i povraćanje nakon kašlja (1,74), u odnosu na paroksizme (1,14). Oboleli od velikog kašlja oko 2 puta češće imaju inspiratorni stridor ili povraćanje nakon kašlja u odnosu na ispitanike sa negativnim testom laboratorijskog testiranja (128).

Na osnovu rezultata istraživanja *Harnden* i saradnika (163), koje je sprovedeno na nivou 18 domova zdravlja u Londonu, među ispitanicima uzrasta 5-16 godina, a u koju su uključivani ispitanici sa podatkom o kašlju u trajanju od najmanje 14 dana, oboljenje je ELISA testovima dokazano kod 37,2% ispitanih. Naknadnom analizom podataka iz ove studije, testiranjem senzitivnosti i specifičnosti simptoma/znakova među ispitanicima sa sumnjom na veliki kašalj, utvrđeno je da je senzitivnost paroksizama 86%, povraćanja nakon kašlja 70%, a inspiratornog stridora 50%. Kao i kod odraslih u prethodno navedenoj studiji, specifičnost je najveća za inspiratorni stridor (74%), nešto manja za povraćanje nakon kašlja (64%), a najmanja za paroksizme (23%). Vrednosti stepena verovatnoće dobijanja pozitivnog rezultata testiranog simptoma/znaka su slične vrednostima kod odraslih u prethodno spomenutoj studiji, ali se njegova vrednost za paroksizmalni kašalj povećava u kombinaciji sa inspiratornim stridorom ($LR+=1,64$), ili ako je udružen sa povraćanjem nakon kašlja ($LR+=1,35$). Najveći dijagnostičko prognostički značaj u predviđanju pozitivnog rezultata laboratorijskog testa, kod dece uzrasta od 5 do 16 godina, odnosno najveće vrednosti ovog pokazatelja ($LR+=3,54$), registruju se kod ispitanika sa istovremenim postojanjem inspiratornog stridora i povraćanja nakon kašlja (128).

Prisustvo apnee među decom uzrasta do godinu dana je značajno češće kod dece sa u odnosu na decu bez laboratorijske potvrde oboljenja (148). Takođe, u ovom uzrastu, kod obolelih od velikog kašlja češće se registruju apnoične krize u odnosu na stariju decu ili obolele u starijem uzrastu (166).

U našem istraživanju, kombinacijom simptoma/znakova iz predložene definicije za uzrast 0-3 meseca u oba nadzora zajedno, najveće vrednosti senzitivnosti registrovane su za prisustvo apnee i pneumonije (po 60,0%). Za iste kombinacije simptoma/znakova registrovane su i visoke vrednosti specifičnosti (100,0% i 81,8%). Osim za prisustvo pneumonije, najveću verovatnoću dobijanja pozitivnog laboratorijskog testa na veliki kašalj imaju ispitanici sa podatkom o kontaktu sa slično obolelima. Oboleli sa pneumonijom imaju 3

puta veću šansu za dobijanje pozitivnog testa, a sa podatkom o kontaktu 2 puta veću šansu za dobijanje pozitivnog testa, u odnosu na ispitanike bez navedenih karakteristika.

U sentinelnom nadzoru za uzrast od 4 meseca do 9 godina, najveću senzitivnost od svih predloženih simptoma/znakova iz definicije slučaja je imao inspiratorni stridor (73,3%), ali je vrednost specifičnosti za inspiratorni stridor nešto niža (63,8%). Sa povećanjem broja simptoma/znakova iz definicije, opada senzitivnost, ali raste specifičnost i stepen verovatnoće dobijanja pozitivnog rezultata testiranog simptoma/znaka ($LR+$).

U hospitalnom nadzoru, u uzrastu od 4 meseca do 9 godina, među obolelima nije bilo konvulzija, a najveći broj ispitanika koji su imali neki od simptoma/znakova iz definicije slučaja i bili pozitivni nakon testiranja na veliki kašalj, registrovani su za kombinaciju paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom i kombinaciju paroksizmalnog kašlja udruženog sa pogoršanjem simptoma tokom noći (63,2%). U kombinaciji tri simptoma/znaka iz definicije slučaja, najviša senzitivnost dobijena je za kombinaciju simptoma/znakova: paroksizmalni kašalj udružen sa inspiratornim stridorom i povraćanjem nakon kašlja (36,8%). Najniža senzitivnost registruje se kod pacijenata sa prisustvom paroksizmalnog kašlja i inspiratornog stridora sa podatkom o kontaktu sa slično obolelima (10,5%). Specifičnost simptoma iz definicije slučaja se povećava uključivanjem više simptoma iz definicije u postavljanju sumnje na veliki kašalj.

U uzrastu od 4 meseca do 9 godina najveća šansa za dobijanje pozitivnog laboratorijskog testa na veliki kašalj registruje se za kombinaciju paroksizmalnog kašlja udruženog sa apneom, čiji je $LR+$ u hospitalnom nadzoru čak 13,5, a za istovremenu pojavu inspiratornog stridora i apnee $LR+$ ima vrednost od 10,1. Oboleli u sentinelnom nadzoru sa paroksizmalnim kašljem koji je udružen sa inspiratornim stridorom i podatkom o kontaktu sa slično obolelim imaju 10 puta veću šansu dobijanja pozitivnog testa u odnosu na ispitanike bez navedene kombinacije simptoma/znakova.

U sentinelnom nadzoru za uzrast od 10 godina i starijih, najveću senzitivnost od svih predloženih simptoma/znakova iz definicije slučaja je imala kombinacija paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornom stridorom (71,0%). Najniža senzitivnost u kombinaciji kašlja i još jednog simptoma iz definicije slučaja registruje se u kombinaciji simptoma paroksizmalni kašalj i apnea i preznojavanje i povraćanje posle kašlja (3,2%). Specifičnost, odnosno broj ispitanika koji nisu imali neki od simptoma/znakova simptoma iz definicije slučaja i bili negativni nakon testiranja na veliki kašalj, je najviša za kombinaciju simptoma paroksizmalnog kašlja udruženog sa apneom, pogoršanjem simptoma tokom noći i povraćanjem nakon kašlja i kombinaciju paroksizmalni kašalj sa inspiratornim stridorom,

preznojavanjem između epizoda paroksizama, povraćanjem nakon kašlja i pogoršanjem simptoma tokom noći. U iste dve kombinacije simptoma/znakova registrovana pozitivna prediktivna vrednost je 100%, što znači da ispitanici koji nemaju ove simptome/znakove nemaju ni mogućnost dobijanja pozitivnog testa na veliki kašalj. Pacijenti u sentinelnom nadzoru su imali najveće šanse za dobijanje pozitivnog rezultata laboratorijskog testiranja ukoliko su imali paroksizmalni kašalj udružen sa apneom i povraćanjem nakon kašlja, odnosno istovremeno prisustvo paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom, povraćanjem nakon kašlja i preznojavanjem između epizoda paroksizama (po 16,8).

U hospitalnom nadzoru, najveća senzitivnost (84,9%) u kombinaciji dva simptoma/znaka, registrovana je za ispitanike sa paroksizmalnim kašljem i pogoršanjem simptoma tokom noći. Dodavanjem inspiratornog stridora ovoj kombinaciji, senzitivnost opada na 57,6%, ali raste specifičnost sa 36,4 na 72,7%. U studiji nije registrovan nijedan pacijent sa prisustvom svih simptoma/znakova iz predložene definicije slučaja sa laboratorijskom potvrdom oboljenja. Vrednosti stepena verovatnoće pozitivnog rezultata testiranog simptoma/znaka u hospitalnom nadzoru, u uzrastu od 10 godina i starijih, su male, a najveće registrovane su kod pacijenata kod kojih je pre testiranja postojala kombinacija simptoma/znakova: paroksizmalni kašalj udružen sa inspiratornim stridorom i pogoršanjem simptoma tokom noći ($LR+=2,1$), odnosno za kombinaciju paroksizmalni kašalj udružen sa preznojavanjem između epizoda paroksizama i pogoršanjem simptoma tokom noći i kombinaciju paroksizmalni kašalj udružen sa inspiratornim stridorom, pogoršanjem simptoma tokom noći i povraćanjem nakon kašlja ($LR+=2,0$).

Rezultati istraživanja u kojima su testirani određeni simptomi/znaci specifični ili nespecifični za veliki kašalj, obuhvaćeni ili neobuhvaćeni definicijama slučaja, u odnosu na različite uzraste, pokazuju određene zakonitosti. Deca obolela od velikog kašlja, češće nego njihovi vršnjaci bez laboratorijske potvrde oboljenja imaju 5 i više puta napade paroksizama u toku dana što je ređe kod odbačenih slučajeva (163). Odrasli sa laboratorijskom potvrdom velikog kašlja imaju duže trajanje paroksizmalnog stadijuma u odnosu na odbačene slučajeve oboljenja (159).

Od velikog značaja je činjenica da se kod obolelih od velikog kašlja u kliničkoj slici registruju simptomi/znakovi koji nisu predviđeni u predloženim definicijama slučaja datih od strane SZO ili CDC. U tom pravcu se pominju gubitak daha i pojava napada panike posle napada paroksizama, ali i gubitak u telesnoj težini usled upornih povraćanja posle kašlja (128).

U našem istraživanju, iskašljavanje lepljive sluzi (simptom izvan predložene definicije slučaja) među obolelima je imalo prevalenciju od 60% u uzrastu 0-3 meseca u oba nadzora, a u uzrastu 4 meseca – 9 godina prevalencija među obolelima u oba nadzora je 44,1%.

Infekcija izazvana *B. pertussis* je često prisutna u kombinaciji sa dugim uzročnicima (koinfekcija), što otežava prepoznavanje pacijenata obolelih od velikog kašlja. U istraživanje, u koje su uključena hospitalizovana deca, prosečnog uzrasta do 21 meseca, sa kašljem u trajanju do 100 i više dana, vršeno je poređenje pozitivnih rezultata testiranja ispitanika sa *B. pertussis* (dokazivanje ELISA testovima i u kulturi) i *B. parapertussis* (u kulturi), *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae* (primenom PCR metode). U grupi dece sa trajanjem kašlja do 100 dana, *B. pertussis* je dokazana kod 56% dece, čiji je kašalj trajao prosečno 51 dan, svako četvrto dete sa prosečnim trajanjem kašlja od 23 dana je imalo pozitivan rezultat na *Mycoplasma pneumoniae*, a *Chlamydia pneumoniae* je dokazana kod 17% dece koja su prosečno kašljala 26 dana, dok je *B. parapertussis* dokazana kod 2% ispitanika sa prosečnom dužinom trajanja kašlja od 22 dana. Među etiološki potvrđenim slučajevima, spazmodičan kašalj je imalo čak 82% ispitanika sa *B. pertussis* infekcijom, po 38% ispitanika sa *B. parapertussis* i *Chlamydia pneumoniae*, a 26% sa *Mycoplasma pneumoniae*. Kod dece čiji je kašalj trajao više od 100 dana, takođe najveće učešće među potvrđenim slučajevima je u grupi infekcija izazvanih *B. pertussis* (83%), koja je potvrđena u 65 od 85 epizoda napada kašlja. Prosečna dužina trajanja kašlja se povećava istovremenim prisustvom dva ili više uzročnika oboljenja. Prosečna dužina trajanja kašlja kod ispitanika sa *B. pertussis* infekcijom je 51 dan, a u slučaju koinfekcije sa svim ostalim ispitivanim uzročnicima je do 62 dana (174).

Osim navedenih uzročnika, slična klinička slika oboljenja sa kašljem, kao dominantnim simptomom, registruje se i u slučaju infekcija izazvanih bakterijama *B. holmesii* i *Moraxella catarrhalis*, kao i virusima influence, parainfluence, adenovirusa ili respiratornog sincicijalnog virusa (RSV), (175-178).

U istraživanju Ferronato i saradnika (160) sprovedenom u hospitalnim ustanovama u Sao Paolu, u kojima su hospitalizovana deca uzrasta do 3 meseca, koja su ispunjavala nacionalnu definiciju slučaja velikog kašlja (suv kašalj u trajanju od najmanje dve nedelje praćen inspiratornim stridorom, parokizmalnim kašljem ili povraćanjem), od ukupnog broja testiranih dobijeno je 43,8% PCR pozitivna *B. pertussis* rezultata, svako četvrto obolelo dete je imalo RSV infekciju, a koinfekcija *B. pertussis* i RSV dokazana je u 12% slučajeva. Dužina trajanja kašlja među potvrđenim slučajevima velikog kašlja je bila od 6 do 20 dana, a kod dece istog uzrasta sa laboratorijskom potvrdom RSV infekcije 5 do 28 dana. Nisu utvrđene

razlike u prosečnom vremenu trajanja hospitalizacije, vremenu provedenom u jedinicama intenzivne nege i vremenu provedenom na mehaničkoj ventilaciji dece sa *B. pertussis* ili RSV infekcijom.

Prema dostupnim podacima, dužina trajanja kašlja, pre postavljanja dijagnoze velikog kašlja, različita je od regiona do regiona i zavisi od uzrasta ispitanika i primenjene definicije slučaja. U jedno istraživanje, sprovedeno u Izraelu, u kome je procenat potvrđenih slučajeva velikog kašlja bio samo 7%, uključivani su svi ispitanici koji su posetili lekara opšte medicine, a imali neki od simptoma akutne respiratorne infekcije (kašalj, visoka temperatura, curenje iz nosa, gušobolju i promuklost). Najveći broj potvrđenih slučajeva imao je virus gripa tipa B (179).

Prema rezultatima dva istraživanja sprovedena u SAD, među studentima (62) i odraslom populacijom tokom 1993. godine (180) i prema rezultatima istraživanja u Francuskoj (12), u kome su testirani svi odrasli ispitanici sa sumnjom na veliki kašalj, utvrđena prevalencija potvrđenih slučajeva velikog kašlja je od 26% (SAD) do 32% (Francuska). Svi ispitanici u navedenim studijama pre testiranja su imali podatak o kašlju u trajanju od najmanje 6 dana.

Rezultati istraživanja u populaciji odraslih sa trajanjem kašlja od najmanje 7 dana, sprovedena u SAD, Kanadi i Nemačkoj, pokazuju prevalenciju potvrđenih slučajeva kod 13%, 20% i 32% ispitanika. Visoka prevalencija potvrđenih slučajeva među ispitanicima u Nemačkoj rezultat je uključivanja i velikog broja kontakata iz porodica obolelih (13,159,181).

Različite prevalencije potvrđenih slučajeva među ispitanicima starijih od 10 godina dobijene su i kod ispitanika sa trajanjem kašlja od najmanje 14 dana. Procenat potvrđenih slučajeva se kreće od 12,4% (SAD), 17% (Danska) i do 21% (SAD), (182,183,26).

U istraživanju sprovedenom u Nemačkoj u koje su, osim obolelih sa kašljem u trajanju od najmanje 21 dan, uključivani i porodični kontakti, uzrasta 19-83 godine, veliki kašalj je potvrđen kod 31% ispitanika sa sumnjom na oboljenje (184).

U istraživanju u Ujedinjenom kraljevstvu Velike Britanije, među odraslim stanovništvom sa podatkom o kašlju u trajanju od najmanje 21 dan, bez uključivanja kontakata obolelih, veliki kašalj je potvrđen kod 28% ispitanika. Velikoj prevalenciji potvrđenih slučajeva u studiji doprinelo je i uključivanje svih pacijenata sa dijagnozama laringitisa ili traheitisa (27).

Konačno, u istraživanju sprovedenom u Australiji, među 218 ispitanika, uzrasta 18-81 godine, sa podatkom o kašlju u trajanju od najmanje 30 dana, prevalencija potvrđenih

slučajeva velikog kašlja je u rangu rezultata dobijenih među ispitanicima sa kašljem od najmanje 28 dana (26%), (185).

Razlike u procentima potvrđenih slučajeva velikog kašlja kod osoba starijih od 10 godina, osim što potiču od razlike u dužini trajanja kašlja pre testiranja, potiču i od različitih dijagnostičkih procedura koje su korišćene za laboratorijsku potvrdu. Za očekivati je da će se mali procenat potvrđenih slučajeva registrovati u istraživanjima gde su testirani ispitanici sa podatkom o kašlju u trajanju manjem od 21 ili 14 dana, a koji su testirani dokazivanjem specifičnih antitela (13,62,159,180).

Kod pacijenata sa pertusiformnim sindromom, problem prepoznavanja velikog kašlja predstavlja i udružena ili izolovana infekcija izazvana *B. holmesii*. U istraživanju u Francuskoj dokazano je da je kod 20% obolelih sa kliničkom slikom velikog kašlja, upotrebom insercionih sekvenci *IS1001*, PCR metodom dokazana infekcija *B. holmesii* (73).

U istraživanju sprovedenom u državi Ohajo (SAD), u epidemiji pertusiformnog sindroma, PCR metodom infekcija *B. holmesii* potvrđena je kod 29% obolelih, a kod 2% obolelih istovremeno je dobijena potvrda infekcije *B. pertussis* i *B. holmesii*. Klinička slika obolelih obe vrste infekcije je bila slična, ali je *B. holmesii* češće registrovana među obolelima uzrasta od 11 do 18 godina (63%). Razlozi veće učestalosti *B. holmesii* među adolescentima u odnosu na *B. pertussis* su nepoznati (175,176).

Iako se nekim istraživanjima nisu dobile značajno veća učešća *B. holmesii* u uzorcima bolesničkog materijala, na osnovu postojećih saznanja i sve većeg prisustva ovog patogena sa potencijalom brze promene epidemiološke situacije, preporučuje se sprovođenje periodičnih laboratorijskih ispitivanja ovog uzročnika u populaciji. Uvođenje rutinskog testiranja na *B. holmesii* u populaciji se, za sada, ne preporučuje (186).

U našem istraživanju, svi ispitanici koji su podvrgnuti PCR laboratorijskom testiranju u skladu sa predloženom definicijom slučaja velikog kašlja, testirani su na *B. pertussis*, *B. parapertussis* i *B. bronchiseptica* infekciju. Osim dva slučaja *B. parapertussis*, svi ostali potvrđeni slučajevi su imali infekciju *B. pertussis*. Najkraći prosečan period trajanja kašlja pre postavljanja sumnje na veliki kašalj kod laboratorijski potvrđenih slučajeva oboljenja registrovan je u uzrastu 0-3 meseca u oba nadzora (prosečno 18 dana, medijana 16 dana), a najduži kod hospitalizovanih ispitanika, uzrasta starijih od 10 godina (prosečno 33,6 dana, medijana 30 dana). Nisu utvrđene razlike u trajanju kašlja među ispitanicima u dva nadzora u tri uzrasne grupe. Dužina trajanja kašlja ispitanika sa *B. parapertussis* infekcijom, koja nije obuhvaćena istraživanjem, pre postavljanja sumnje na veliki kašalj, u sentinelnom nadzoru je 8 dana (uzrast 8 godina), a u hospitalnom nadzoru 10 dana (uzrast 2 godine).

6. ZAKLJUČAK

1. Osnovni preduslov za sagledavanje realne epidemiološke situacije velikog kašlja je postojanje kvalitetnog aktivnog nadzora. Uvođenjem ovog nadzora utvrđeno je da je učestalost velikog kašlja daleko veća u odnosu na onu registrovanu pasivnim nadzorom. Ovaj vid savremenog nadzora doprinosi prepoznavanju propuštenih slučajeva oboljenja u hospitalnom i nadzoru među kontaktima obolelih.
2. Za razliku od pasivnog nadzora, kojim su pojedinačno i povremeno registrovani samo najteži oblici oboljenja u neimunizovanoj, najmlađoj populaciji, sentinelnim nadzorom su utvrđene visoke stope incidencije velikog kašlja kod dece, adolescenata i odraslih.
3. Primenom predloženih definicija slučaja velikog kašlja, najmanji broj obolelih registrovan je u najstarijoj populaciji čemu je verovatno doprinelo prethodno prokužavanje uzročnikom velikog kašlja.
4. Uključivanjem većeg broja simptoma/znakova kod postavljanja sumnje na veliki kašalj, opada senzitivnost, a raste specifičnost definicija slučaja velikog kašlja.
5. U uzrastu 0-3 meseca, najvišu senzitivnost ima apnea i pneumonija, a najvišu specifičnost imaju pojedinačno prisustvo apnee i konvulzija i udruženo prisustvo inspiratornog stridora i apnee.
6. Najvišu senzitivnost u sentinelnom nadzoru nad velikim kašljem u uzrastu od 4 meseca do 9 godina, ima inspiratorni stridor ili pogoršanje simptoma tokom noći, a u uzrastu od 10 godina i starijih, inspiratorni stridor, zatim povraćanje nakon kašlja ili pogoršanje simptoma tokom noći.
Najvišu specifičnost kod ambulantno lečenih pacijenata uzrasta od 4 meseca do 9 godina, imaju podatak o kontaktu sa slično obolelim i povraćanjem nakon kašlja, odnosno podatak o kontaktu sa slično obolelim udruženim sa inspiratornim stridorom, povraćanjem nakon kašlja i pogoršanjem simptoma tokom noći. Najvišu specifičnost, u uzrastu od 10 godina i starijih imaju kombinacije apnea sa pogoršanjem simptoma tokom noći i apnea sa povraćanjem nakon kašlja.
7. Najvišu senzitivnost u hospitalnom nadzoru nad velikim kašljem u uzrastu od 4 meseca do 9 godina, ima inspiratorni stridor ili povraćanje nakon kašlja, a u uzrastu od 10 godina i starijih, najvišu senzitivnost ima pogoršanje simptoma tokom noći.
Najvišu specifičnost kod hospitalizovanih, u uzrastu od 4 meseca do 9 godina, ima podatak o kontaktu sa slično obolelim udružen sa inspiratornim stridorom, povraćanjem nakon kašlja i

pogoršanjem simptoma tokom noći. U uzrastu od 10 godina i starijih, najvišu specifičnost imaju sve kombinacije simptoma udružene sa apneom.

8. Primena predložene definicije slučaja, u uzrastu od 4 meseca do 9 godina, ukazuje da se paroksizmalni kašalj udružen sa apneom češće registruje među hospitalizovanim u odnosu na ambulantno lečene pacijente.

9. Primena predložene definicije slučaja, u uzrastu od 10 godina i starijih, ukazuje da hospitalizovani češće nego ambulantno lečeni pacijenti imaju paroksizmalni kašalj udružen sa jednim ili dva od navedenih simptoma/znakova: inspiratorni stridor, preznojavanje između epizoda paroksizama, pogoršanje simptoma tokom noći.

10. Najveći dijagnostički značaj u predviđanju pozitivnog testa (laboratorijskog nalaza) u sentinelnom nadzoru, u uzrastu od 4 meseca do 9 godina, ima istovremeno prisustvo paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom, povraćanjem nakon kašlja i pogoršanjem simptoma tokom noći. Najveći značaj predviđanja pozitivnog testa u uzrastu od 10 godina i starijih, imaju dve kombinacije simptoma: paroksizmalni kašalj udružen sa apneom i povraćanjem nakon kašlja; paroksizmalni kašalj udružen sa inspiratornim stridorom, povraćanjem nakon kašlja i preznojavanjem između epizoda paroksizama.

11. Najveću dijagnostičku vrednost u predviđanja pozitivnog testa (laboratorijskog nalaza) kod hospitalizovanih, u uzrastu od 4 meseca do 9 godina, ima prisustvo paroksizmalnog kašlja udruženog sa inspiratornim stridorom i/ili apneom. Najveći značaj predviđanja pozitivnog testa u uzrastu od 10 godina i starijih, imaju 3 kombinacije simptoma: paroksizmalni kašalj udružen sa inspiratornim stridorom i pogoršanjem simptoma tokom noći; paroksizmalni kašalj udružen sa preznojavanjem između epizoda paroksizama i pogoršanjem simptoma tokom noći; paroksizmalni kašalj udružen sa inspiratornim stridorom, pogoršanjem simptoma tokom noći i povraćanjem nakon kašlja.

12. Visoko učešće potvrđenih slučajeva oboljenja kod osoba koje su ispunjavale kriterijume kliničke definicije slučaja predložene od Globalne pertusis inicijative (svaki drugi u hospitalnom i svaki peti u sentinelnom nadzoru), ide u prilog korišćenju ovih definicija za sprovođenje nadzora nad velikim kašljem.

13. Za potpunije sagledavanje senzitivnosti i specifičnosti definicije slučaja velikog kašlja u najmlađem uzrastu (0-3 meseca), potreban je duži period praćenja i veća populacija pod nadzorom.

7. LITERATURA

1. WHO. The immunological basis for immunization series Module 4: Pertussis Update 2009.
2. Sandora TJ, Gidengil CA, Lee GM. Pertussis Vaccination for Health Care Workers. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21(3):426–434.
3. Lapin, JH. 1943. Whooping cough. Charles C Thomas, Springfield, Ill. Cone, T. E. J. Whooping cough is first described as a disease sui generis by Baillou in 1640. *Pediatrics.* 1970;46(4):522.
4. Holmes WH. Whooping-cough, or pertussis. In: *Bacillary and rickettsial infection acute and chronic. A textbook. Black death to white plague.* New York: Macmillan:1940.p.394–414.
5. Bordet J, Gengou O. Le microbe de la coqueluche. *Ann. Inst. Pasteur.* 1906;20:48–68.
6. Crowcroft NS, Pebody RG. Recent developments in pertussis. *Lancet.* 2006;367(9526):1926-36.
7. WHO. Pertussis vaccines. WHO position paper. *Weekly Epidemiol Record.* 2010;85(40):385-400.
8. Galiza EP, Heath PT. Pertussis. *Medicine.* 2009;37(12):635-637.
9. WHO. Centralized information system for infectious diseases (CISID). Available from: <http://www.data.euro.who.int/cisid/>. 2014.
10. Mertsola J, Ruuskanen O, Eerola E, Viljanen MK. Intrafamilial spread of pertussis. *J Pediatr.* 1983;103(3):359–363.
11. Wirsing von König CH, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis.* 2002;2(12):744–750.
12. Gilberg S, Njamkepo E, Chatelet IP, Partouche H, Gueirard P, Ghasarossian C, et al. Evidence of *Bordetella pertussis* infection in adults presenting with persistent cough in a French area with very high whole-cell vaccine coverage. *J Infect Dis.* 2002;186(3):415–418.
13. Strebel P, Nordin J, Edwards K, Hunt J, Besser J, Burns S, et al. Population-based incidence of pertussis among adolescents and adults, Minnesota, 1995–1996. *J Infect Dis.* 2001;183(9):1353–1359.
14. Herwaldt LA. Pertussis in adults: what physicians need to know. *Arch Intern Med.* 1991;151(8):1510–1572.
15. CDC. Pertussis Outbreaks: Massachusetts and Maryland, 1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1993;42(11):197–200.
16. Edwards KM. Pertussis in older children and adults. *Adv Pediatr Infect Dis.* 1997;13:49-77.

17. WHO. Department of Vaccines and Biologicals. Pertussis surveillance: a global meeting. WH/V&B/01.19. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001.
18. Bamberger ES, Srugo I. What is new in pertussis? *Eur J Pediatr*. 2008;167(2):133–139.
19. Cherry JD. The epidemiology of pertussis and pertussis immunization in the United Kingdom and the United States: a comparative study. *Curr Probl Pediatr*. 1984;14(2):1–78.
20. Edwards KM, Decker MD. Pertussis vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 471–528.
21. Finger H, von Koenig CHW. Bordetella (Chapter 31). In: *Medical Microbiology*. editor: Baron S. 4th ed. University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
22. Bonmarin I, Bouraoui L, Guiso N, Levy-Bruhl D. [Pertussis: data collection and vaccinal strategy]. *Med Mal Infect*. 2009;39(5):271-277.
23. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, Miller CA, Cianfrini C, Jennings CE, et al. Infant pertussis: who was the source? *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(11):985–989.
24. Cherry JD. The present and future control of pertussis. *Clin Infect Dis*. 2010;51(6):663-667.
25. Cherry, JD. The epidemiology of pertussis: a comparison of the epidemiology of the disease pertussis with the epidemiology of Bordetella pertussis infection. *Pediatrics*. 2005;115(5):1422-1427.
26. Wright SW, Edwards KM, Decker MD, Zeldin MH. Pertussis infection in adults with persistent cough. *JAMA*. 1995;273(13):1044–1046.
27. Miller E, Fleming DM, Ashworth LAE, Mabbett DA, Vurdien JE, Elliott TSJ. Serologic evidence of pertussis in-patients presenting with cough in general practice in Birmingham. *Commun Dis Public Health*. 2000;3(2):132–134.
28. Edwards KM et al. Pertussis vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. *Vaccines*, 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 467–517.
29. Forest MG, Gathiard AM, Bertrand JA. Evidence of testicular activity in early infancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1973;37(1):148-151.
30. WHO. Immunization, Vaccines and Biologicals. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system - 2010 global summary. Section 1: Regional Immunization profiles. 2010.
31. Swamy GK, Garcia-Putnam R. Maternal Immunization to Benefit the Mother, Fetus, and Infant. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014;41(4):521-534.
32. Davis JP. Clinical and economic effects of pertussis outbreaks. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24(6 Suppl.), S109–S116.

33. Wendelboe AM, Njamkep E, Bourillon A, Floret D, Gaudelus J, Gerber M, et al. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(4):293–299.
34. California Department of Public Health. Pertussis Report 10-6-2010. Available from: <http://www.cdph.ca.gov/programs/immunize/Documents/PertussisReport10-6-2010.pdf>.
35. Winter K, Harriman K, Zipprich J, Schechter R, Talarico J, Watt J, et al. California pertussis epidemic, 2010. *J Pediatr*. 2012;161(6):1091-1096.
36. CDC. Pertussis epidemic — Washington, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012; 61(28):517-522.
37. ECDC. Annual epidemiological report. Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data. Stockholm. 2011.
38. Gangarosa EJ, Galazka AM, Wolfe CR, Phillips LM, Gangarosa RE, Miller E, et al. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. *Lancet*. 1998; 351(9099):356-361.
39. Sintchenko VNSW. The re-emergence of pertussis: implications for diagnosis and surveillance. *N S W Public Health Bull*. 2008;19(7-8):143-145.
40. Chistiakova GG, Borisova OI, Lytkina IN, Mazurova IK, Kombarova SI, Petrova MS, et al. Epidemic process of pertussis in Moscow. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2005;5:35-40.
41. Litt DJ, Neal SE, Fry NK. Changes in genetic diversity of the UK *Bordetella pertussis* population between 1920 and 2006 reflect vaccination coverage and the emergence of a single dominant clonal type. *J Clin Microbiol*. 2009;47(3):680-688.
42. He Q, Mertsola J. Factors contributing to pertussis resurgence. *Future Microbiol*. 2008;3(3):329-339.
43. Grgic-Vitek M, Klavs I, Kraigher A. Re-emergence of pertussis in Slovenia: time to change immunization policy. *Vaccine*. 2008;26(15):1874-1878.
44. Hozbor D, Mooi F, Flores D, Weltman G, Bottero D, Fossati S, et al. Pertussis epidemiology in Argentina: trends over 2004-2007. *J Infect*. 2009;59(4):225-231.
45. Đorđević M, Pantović V, Jovanović B, Đorđević G. Epidemiološke karakteristike velikog kašlja u Srbiji i Šumadijskom okrugu. *Acta medica Medianae*. 2009;48(1):31-36.
46. Vuković B, Šeguljev Z, Stefanović S. Epidemiološke karakteristike zaraznih bolesti u Vojvodini. *Čovek i priroda: zdravlje ljudi u Vojvodini*. Novi Sad: Matica Srpska; Univerzitet u Novom Sadu; 2001:255-62.

47. Institut za javno zdravlje Vojvodine. Zarazne bolesti u AP Vojvodini 2013. godina, Novi Sad; 2014.
48. Petrović V, Đurić P, Stefanović S. Epidemiološke karakteristike pertussisa u Vojvodini. *Med Pregl.* 2006;59(1-2):19-23.
49. Nsubuga P, White ME, Thacker SB, Anderson MA, Blount SB, Broome CV, et al. Public Health Surveillance: A Tool for Targeting and Monitoring Interventions. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, et al., editors. *Disease Control Priorities in Developing Countries.* 2nd edition. Washington (DC): World Bank; 2006. (Chapter 53). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11770/>.
50. Radovanović Z, Todorović B. Epidemiološki nadzor. U: Radovanović Z. *Epidemiologija*, III izmenjeno izdanje; Novi Sad: Medicinski fakultet; 2012.p. 113-123.
51. CDC. Sentinel surveillance method. Available from: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/downloads/sentinel-method.pdf>.
52. Rendi-Wagner P, Kundi M, Mikolasek A, Vécsei A, Frühwirth M, Kollaritsch H. Hospital-based active surveillance of childhood pertussis in Austria from 1996 to 2003: Estimates of incidence and vaccine effectiveness of whole-cell and acellular vaccine. *Vaccine.* 2006;24(33-34):5960-5965.
53. Nardone A, Pebody RG, Maple PA, Andrews N, Gay NJ, Miller E. Sero-epidemiology of *Bordetella pertussis* in England and Wales. *Vaccine.* 2004;22(9-10):1314-1319.
54. Guiso N, Wirsing von König CH, Forsyth K, Tan T, Plotkin SA. The Global Pertussis Initiative: report from a round table meeting to discuss the epidemiology and detection of pertussis, Paris, France, 11–12 January 2010. *Vaccine.* 2011; 29(6):1115–1121.
55. Bonmarin I, Levy-Bruhl D, Baron S, Guiso N, Njamkepo E, Caro V. Pertussis surveillance in French hospitals: results from a 10 year period. *Euro Surveill.* 2007;12(1):pii=678. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=678>.
56. Bonmarin I, Poujol I, Levy-Bruhl D. Nosocomial infections and community clusters of pertussis in France, 2000–2005. *Euro Surveill.* 2007;12(11):pii=748. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=748>.
57. de Greeff SC, Mooi FR, Schellekens JF, de Melker HE. Impact of acellular pertussis preschool booster vaccination on disease burden of pertussis in The Netherlands. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(3):218–223.
58. Gustafsson L, Hessel L, Storsaeter J, Olin P. Long-term follow-up of Swedish children vaccinated with acellular pertussis vaccines at 3, 5, and 12 months of age indicates the need for a booster dose at 5 to 7 years of age. *Pediatrics.* 2006;118(3):978–984.

59. CDC. NNDSS Case Definitions Overview.
Available from: <http://wwwn.cdc.gov/nndss/script/casedefDefault.aspx>.
60. Cherry JD, Heininger U. Pertussis. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Saunders: 2003.p. 1094-1097.
61. Cherry JD, Brunell PA, Golden GS. Report of the task force on pertussis and pertussis immunization. Pediatrics. 1988;81(6):939–984.
62. Mink CM, Cherry JD, Christenson P, et al. Search for Bordetella pertussis infection in university students. Clin Infect Dis. 1992;14(2):464–471.
63. Grimprel E, Njamkepo E, Begue P, Guiso N. Rapid diagnosis of pertussis in young infants: comparison of culture, PCR, and infant’s and mother’s serology. Clin Diagn Lab Immunol. 1997;4(6):723–726.
64. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. Morb Mortal Wkly Rep. Available from: <http://wonder.cdc.gov/wonder/prevguid/m0047449/m0047449.asp>.
65. CDC. National notifiable diseases surveillance system (NNDSS). History of Case Definitions. Available from: <http://wwwn.cdc.gov/NNDSS/script/conditionsummary.aspx?CondID=113>.
66. EU case definition Pertussis: Commission Decision of 28 April 2008 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No. 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council, Official Journal of the European Union. Available from: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:159:0046:0090:EN:PDF#page=25>.
67. Lasserre A, Laurent E, Turbelin C, Hanslik T, Blanchon T, Guiso N. Pertussis incidence among adolescents and adults surveyed in general practices in the Paris area, France, May 2008 to March 2009. Euro Surveill. 2011;16(5):pii=19783. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19783>.
68. Cherry JD, Tan T, Wirsing von König CH, Forsyth K, Thisyakorn U, Greenberg D, et al. Clinical Definitions of Pertussis: Summary of a Global Pertussis Initiative Roundtable Meeting, February 2011. Clin Infect Dis. 2012;54(12):1756-1764.
69. Kent A, Heath PT. Bacterial infection: Pertussis. Medicine. 2014;42(1):8-10.
70. Bortolussi R, Miller B, Ledwith M, Halperin S. Clinical course of pertussis in immunized children. Ped Infect Dis J. 1995;14(10):870–874.
71. Wessels MR, Brigham KS, DeMaria A Jr. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 6-2015. A 16-year-old boy with coughing spells. N Engl J Med. 2015;372(8):765-773.

72. ECDC. Guidance and protocol for the use of real-time PCR in laboratory diagnosis of human infection with *Bordetella pertussis* or *Bordetella parapertussis*. Technical document. Labnet surveillance network. 2012.
73. Njamkepo E, Bonacorsi S, Debruyne M, Gibaud SA, Guillot S, Guiso N. Significant finding of *Bordetella holmesii* DNA in nasopharyngeal samples from French patients with suspected pertussis. *J Clin Microbiol*. 2011;49(12):4347–4348.
74. Guiso N, Berbers G, Fry NK, He Q, Riffelmann M, Wirsing von König CH. 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):307–312.
75. Xing D, Wirsing von König CH, Newland P, Riffelmann M, Meade BD, Corbel M et al. Characterization of reference materials for human antiserum to pertussis antigens by an international collaborative study. *Clin Vaccine Immunol*. 2009;16(3):303–311.
76. Shultz EK. Analytical goals and clinical interpretation of laboratory procedures. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. *Tietz textbook of clinical chemistry*. Philadelphia: Saunders: 1994;485-507.
77. Juretzko P, Herrmann M, von Kries R, Wirsing von König CH, Weil J, Giani G. Effectiveness of acellular pertussis vaccines assessed by an active hospital based surveillance system in Germany. *Clin Infect Dis*. 2002;35(2):162-167.
78. Zhou F, Shefer A, Wenger J, Messonnier M, Wang LY, Lopez A, et al. Economic evaluation of the routine childhood immunization program in the United States, 2009. *Pediatrics*. 2014;133(4):577-585.
79. Mooi FR, de Greeff SC. The case for maternal vaccination against pertussis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(9):614-624.
80. Rie AV, Wendelboe AM, Englund JA. Role of Maternal Pertussis Antibodies in Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(5 suppl):S62–S65.
81. Njamkepo E, Rimlinger F, Thiberge S, Guiso N. Thirty-five years' experience with the whole-cell pertussis vaccine in France: vaccine strains analysis and immunogenicity. *Vaccine*. 2002;20(9-10):1290–1294.
82. Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine*. 2003;21(17-18):2003–2014.
83. Onorato IM, Wassilak SG, Meade B. Efficacy of whole-cell pertussis vaccine in preschool children in the United States. *JAMA*. 1992;267(20):2745-2749.
84. Hviid A, Stellfeld M, Andersen PH, Wohlfahrt J, Melbye M. Impact of routine vaccination with a pertussis toxoid vaccine in Denmark. *Vaccine*. 2004;22(27-28):3530–3534.

85. Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296(6622):612-614.
86. Fine PE, Clarkson JA. Reflections on the efficacy of pertussis vaccines. *Rev Infect Dis*. 1987;9(5):866-883.
87. Zielinski A, Rosińska M, Czarkowski M, Rudowska J. The effectiveness of vaccination with whole-cell pertussis vaccine by age group in Poland 1996–2001. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(2):114–118.
88. Department of Health. Pertussis: the green book, 2011. chapter 24. Available from: <http://immunisation.dh.gov.uk/green-book-chapters/chapter-24/>.
89. Sato Y, Kimura M, Fukumi H. Development of a pertussis component vaccine in Japan. *Lancet*. 1984;1(8369):122-126.
90. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-seventh report. Geneva, WHO, 1998 (WHO Technical Report Series No. 878). See Annex 2, Guidelines for the production and control of the acellular pertussis component of monovalent or combined vaccines, p. 57–76.
91. de Carvalho AP, Pereira EM. Acellular pertussis vaccine for adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(3 Suppl):S15-S24.
92. CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book, Course Textbook, updated 13th ed., Washington DC 2015; Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html>
93. Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, Giuliano M, Tozzi AE, Anemona A, et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. Progetto Pertosse Working Group. *N Engl J Med*. 1996;334(6):341–348.
94. Schmitt HJ, Beutel K, Schuind A, Knuf M, Wagner S, Müschenborn S, et al. Reactogenicity and immunogenicity of a booster dose of a combined diphtheria, tetanus, and tricomponent acellular pertussis vaccine at fourteen to twenty-eight months of age. *J Pediatr*. 1997;130(4):616–623.
95. Dutta AK, Verghese VP, Pemde H, Mathew LG, Ortiz E. Immunogenicity and safety of a DTaP-IPV//PRP~T vaccine (Pentaxim) booster dose during the second year of life in Indian children primed with the same vaccine. *Indian Pediatr*. 2012;49(10):793-798.
96. CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book, Course Textbook, updated 10th ed. Washington, DC 2008;

97. Wendelboe AM, Annelies VR, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(Suppl. 5):S58-S61.
98. Wood N, McIntyre P. Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention. *Paediatr Respir Rev.* 2008;9(3):201–211.
99. Plotkin SA. The pertussis problem. *Clin Infect Dis.* 2014;58(6):830-833.
100. Salmaso S, Mastrantonio P, Tozzi AE, Stefanelli P, Anemona A, Ciofi degli Atti ML, et al. Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience. *Pediatrics.* 2001;108(5):E81.
101. Thierry-Carstensen B, Dalby T, Stevner MA, Robbins JB, Schneerson R, Trollfors B. Experience with monocomponent acellular pertussis combination vaccines for infants, children, adolescents and adults—a review of safety, immunogenicity, efficacy and effectiveness studies and 15 years of field experience. *Vaccine.* 2013;31(45):5178-5191.
102. Galazka AM. The Immunological Basis for Immunization Series/Module 1:General Immunology. World Health Organization, Global Programme For Vaccines And Immunization, Expanded Programme On Immunization, 1993.
103. Institut de veille sanitaire. Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2010 selon l'avis du Haut conseil de la santé publique. *Bull Epidemiol Heb.* 2010;123:14–15.
104. Hellenbrand W, Beier D, Jensen E, Littmann M, Meyer C, Oppermann H, et al. The epidemiology of pertussis in Germany: past and present. *BMC Infect Dis.* 2009;9:22.
105. Institut za zaštitu zdravlja Srbije. Izveštaj o realizaciji programa zdravstvene zaštite stanovništva od zaraznih bolesti u 2003. godini na teritoriji Republike Srbije, Beograd; 2004.
106. Plotkin S. The Global Pertussis Initiative, *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(5 Suppl):S7–S9.
107. Tan T. Epidemiology of Pertussis. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(5 Suppl):S35–S38.
108. Wirsing von König CH, Mertsola J, Liese J, Campins-Marti M, Guiso N, Finn A. Pertussis immunization in the Global Pertussis Initiative European region: recommended strategies and implementation considerations. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;24(suppl):S87-S92.
109. Tan T, Halperin S, Cherry JD, Edwards K, Englund JA, Glezen P, et al. Pertussis immunization in the Global Pertussis Initiative North American region: recommended strategies and implementation considerations. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(5 suppl):S83–S86.
110. Forsyth K, Nagai M, Lepetic A, Trindade E. Pertussis immunization in the Global Pertussis Initiative international region: recommended strategies and implementation considerations. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;24(5 suppl):S93–S97.

111. Yeh SH, Mink CM. Shift in the epidemiology of pertussis infection. An indication for pertussis vaccine boosters for adults? *Drugs*. 2006;66(6):731–741.
112. Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Implementation of Cocooning against Pertussis in a High-Risk Population. *Clin Infect Dis*. 2010;52(2):157–162.
113. CDC. Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Pregnant Women — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62:131-135.
114. Frumkin K. Pertussis and persistent cough: practical, clinical and epidemiological issues. *J Emerg Med*. 2013;44(4):889–895.
115. Tiwari T, Murphy TV, Moran J. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines. *MMWR Recomm Rep*. 2005; 54(RR-14):1-16.
116. US Food and Drug Administration. Current categories for drug use in pregnancy. Washington, DC: FDA Consumer 2001;35:3.
117. Kwantes W, Joynson HM, Williams WO. Bordetella pertussis isolation in general practice: 1977–79 whooping cough epidemic in West Glamorgan. *J Hyg Camb*. 1983;90(2):149–158.
118. Henry R, Dorman D, Skinner J, Mellis C. Limitations of erythromycin in whooping cough. *Med J Aust*. 1981;2(2):108–109.
119. Garner JS. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for isolation precautions in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996;17(1):53–80.
120. de Greeff SC, de Melker HE, van Gageldonk PG, Schellekens JF, van der Klis FR, Mollema L, et al. Seroprevalence of pertussis in The Netherlands: evidence for increased circulation of Bordetella pertussis. *PLoS ONE*. 2010;5(12):e14183.
121. Heininger U, Riffelmann M, Bär G, Rudin C, von König CH. The protective role of maternally derived antibodies against Bordetella pertussis in young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(6):695-698.
122. Dunne A, Ross PJ, Pospisilova E, Masin J, Meaney A, Sutton CE, et al. Inflammasome activation by adenylate cyclase toxin directs Th17 responses and protection against Bordetella pertussis. *J Immunol*. 2010;185(3):1711-1719.
123. Kubler-Kielb J, Vinogradov E, Lagergård T, Ginzberg A, King JD, Preston A, et al. Oligosaccharide conjugates of Bordetella pertussis and bronchiseptica induce bactericidal antibodies, an addition to pertussis vaccine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(10):4087-4092.

124. Terranella A, Asay GR, Messonnier ML, Clark TA, Liang JL. Pregnancy dose Tdap and postpartum cocooning to prevent infant pertussis: a decision analysis. *Pediatrics*. 2013;131(6):1748-1756.
125. Plotkin SA. Pertussis: pertussis control strategies and the options for improving current vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13(9):1071-1072.
126. Hewlett EL, Burns DL, Cotter PA, Harvill ET, Merkel TJ, Quinn CP, et al. Pertussis pathogenesis--what we know and what we don't know. *J Infect Dis*. 2014;209(7):982-985.
127. Mooi FR, van Loo IH, van Gent M, He Q, Bart MJ, Heuvelman KJ, et al. Bordetella pertussis strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(8):1206-1213.
128. Wang K, Harnden A. Pertussis-induced cough. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011;24(3):304-307.
129. Ghanaie RM, Karimi A, Sadeghi H, Esteghamti A, Falah F, Armin S, et al. Sensitivity and specificity of the World Health Organization pertussis clinical case definition. *Int J Infect Dis*. 2010;14(12):e1072-e1075.
130. Altman DG, Deeks JJ, Sackett DL. Odds ratios should be avoided when events are common [letter]. *BMJ*. 1998;317:1318.
131. Cherry JD. Epidemic Pertussis in 2012 – The resurgence of a vaccine-preventable disease. *N Engl J Med*. 2012;367(9):785–787.
132. Crespo I, Cardeñosa N, Godoy P, Carmona G, Sala MR, Barrabeig I, et al. Epidemiology of pertussis in a country with high vaccination coverage. *Vaccine*. 2011;29(25):4244-4248.
133. Elomaa A, He Q, Minh NNT, Mertsola J. Pertussis before and after the introduction of acellular pertussis vaccines. *Vaccine*. 2009;27(40):5443–5449.
134. Lutsar I, Anca I, Bakir M, Usonis V, Prymula R, Salman N, et al. Epidemiological characteristics of pertussis in Estonia, Lithuania, Romania, the Czech Republic, Poland and Turkey 1945 to 2005. *Eur J Pediatr*. 2009;168(4):407–415.
135. Haslam N, Hoang U, Goldacre MJ. Trends in hospital admission rates for whooping cough in England across five decades: database studies. *J R Soc Med*. 2014;107(4):157–162.
136. Adams DA, Gallagher KM, Jajosky RA, et al. Summary of Notifiable Diseases - United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;60(53):1-117.
137. ECDC. Annual epidemiological report. Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data. Stockholm. 2013.

138. 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):326-382.
139. CDC. 2002. Pertussis—United States, 1997-2000. Age distribution and incidence of reported cases. Available from: <http://www.cdc.gov/nip/ed/slides/pertussis8p.ppt>.
140. CDC. Fatal case of unsuspected pertussis diagnosed from a blood culture-Minnesota, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;53(6):131-132.
141. Viney K, McAnulty J, Campbell-Lloya S. Pertussis in New South Wales, 1993–2005: the impact of vaccination policy on pertussis epidemiology. *NSW Public Health Bull.* 2007;18(3-4):55–61.
142. Moraga F, Roca J, Méndez C, Rodrigo C, Pineda V, Martinez A, et al. Epidemiology and surveillance of pertussis among infants in Catalonia, Spain, during 1997–2001. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(6):510–513.
143. Pertussis (Also known as Whooping Cough). In: Bureau of Communicable Disease Control, ed. Guide to surveillance, reporting and control. Massachusetts Dept. of Public Health; 2006:581-618.
144. van der Zee A, Agterberg C, Peeters M, Mooi F, Schellekens J. A clinical validation of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* polymerase chain reaction: comparison with culture and serology using samples from patients with suspected whooping cough from a highly immunized population. *J Infect Dis.* 1996;174(1):89-96.
145. André P, Caro V, Njamkepo E, Wendelboe AM, Van Rie A, Guiso N. Comparison of serological and real-time PCR assays to diagnose *Bordetella pertussis* infection in 2007. *J Clin Microbiol.* 2008;46(5):1672-1677.
146. Zouari A, Smaoui H, Brun D, Njamkepo E, Sghaier S, Zouari E, et al. Prevalence of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* infections in Tunisian hospitalized infants: results of a 4-year prospective study. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;72(4):303-317.
147. Halperin SA, Wang EE, Law B, Mills E, Morris R, Déry P, et al. Epidemiological features of pertussis in hospitalized patients in Canada, 1991-1997: report of the Immunization Monitoring Program--Active (IMPACT). *Clin Infect Dis.* 1999;28(6):1238-1243.
148. Crowcroft NS, Booy R, Harrison T, Spicer L, Britto J, Mok Q, et al. Severe and unrecognised: pertussis in UK infants. *Arch Dis Child.* 2003;88(9):802-806.

149. Principales caractéristiques des cas de coqueluche identifiés par le réseau Renacoq, 1996–2004. Available from: http://www.invs.sante.fr/surveillance/coqueluche/donnees_96_04.pdf.
150. Baron S, Njamkepo E, Grimprel E, Begue P, Desenclos JC, Drucker J, et al. Epidemiology of pertussis in French hospitals in 1993 and 1994: thirty years after a routine use of vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(5):412-418.
151. De Serres G, Shadmani R, Duval B, Boulianne N, Déry P, Douville Fradet M, et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J Infect Dis*. 2000;182(1):174-179.
152. CDC. School-associated pertussis outbreak: Yavapai County, Arizona, September 2002–February 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53(10):216–219.
153. Edwards KM. Overview of pertussis: focus on epidemiology, sources of infection, and long term protection after infant vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(6 Suppl):S104-S108.
154. Mastrantonio P, Stefanelli P, Giuliano M, Herrera Rojas Y, Ciofi degli Atti M, Anemona A, et al. Bordetella parapertussis infection in children: epidemiology, clinical symptoms, and molecular characteristics of isolates. *J Clin Microbiol*. 1998;36(4):999-1002.
155. De Greeff SC, Dekkers AL, Teunis P, Rahamat-Langendoen JC, Mooi FR, De Melker HE. Seasonal patterns in time series of pertussis. *Epidemiol Infect*. 2009;137(10):1388-1395.
156. 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):1448-1453.
157. Postels-Multani S, Schmitt HJ, Wirsing von König CH, Bock HL, Bogaerts H. Symptoms and complications of pertussis in adults. *Infection*. 1995;23(3):139-142.
158. Trollfors B, Rabo E. Whooping cough in adults. *Br Med J*. 1981;283(6293):696-697.
159. Senzilet LD, Halperin SA, Spika JS, Alagaratnam M, Morris A, Smith B. Pertussis is a frequent cause of prolonged cough illness in adults and adolescents. *Clin Infect Dis*. 2001;32(12):1691-1697.
160. Ferronato AE, Gilio AE, Vieira SE. Respiratory viral infections in infants with clinically suspected pertussis. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(6):549-553.
161. Choe YJ, Park YJ, Jung C, Bae GR, Lee DH. National pertussis surveillance in South Korea 1955-2011: epidemiological and clinical trends. *Int J Infect Dis*. 2012;16(12):850-854.
162. He Q, Viljanen MK, Nikkari S, Lyytikäinen R, Mertsola J. Outcomes of Bordetella pertussis infection in different age groups of an immunized population. *J Infect Dis*. 1994;170(4):873-877.

163. Harnden A, Grant C, Harrison T, Perera R, Brueggemann AB, Mayon-White R. Whooping cough in school age children with persistent cough: prospective cohort study in primary care. *Br Med J.* 2006;333(7560):174–177.
164. Wymann MN, Richard JL, Vidondo B, Heining U. Prospective pertussis surveillance in Switzerland, 1991-2006. *Vaccine.* 2011;29(11):2058-2065.
165. Lin PY, Chiu CH, Wang YH, Su LH, Chia JH, Huang YC, et al. *Bordetella pertussis* infection in northern Taiwan, 1997-2001. *J Microbiol Immunol Infect.* 2004;37(5):288-294.
166. Shakib JH, Wyman L, Gesteland PH, Staes CJ, Bennion DW, Byington CL. Should the pertussis case definition for public health reporting be refined? *J Public Health Manag Pract.* 2009;15(6):479-484.
167. Yih WK, Lett SM, des Vignes FN, Garrison KM, Sipe PL, Marchant CD. The increasing incidence of pertussis in Massachusetts adolescents and adults, 1989-1998. *J Infect Dis.* 2000;182(5):1409-1416.
168. Marchant CD, Loughlin AM, Lett SM, Todd CW, Wetterlow LH, Bicchieri R, et al. Pertussis in Massachusetts, 1981-1991: incidence, serologic diagnosis, and vaccine effectiveness. *J Infect Dis.* 1994;169(6):1297-1305.
169. Strebel PM, Cochi SL, Farizo KM et al. Pertussis in Missouri: evaluation of nasopharyngeal culture, direct fluorescent antibody testing, and clinical case definition in the diagnosis of pertussis. *Clin Infect Dis.* 1993;16(2):76-85.
170. Davis SF, Sutter RW, Strebel PM et al. Concurrent outbreaks of pertussis and *Mycoplasma pneumoniae* infection: clinical and epidemiological characteristics of illnesses manifested by cough. *Clin Infect Dis.* 1995;20(3):621-628.
171. Health Canada. Canada Communicable Disease Report (CCDR). 2004;30(4):29-34.
172. Patriarca PA, Biellik RJ, Sanden G, Burstyn DG, Mitchell PD, Silverman PR, et al. Sensitivity and specificity of clinical case definitions of pertussis. *Am J Public Health.* 1988;78(7):833–836.
173. Vaccine Assessment and Monitoring team of the Department of Vaccines and Biologicals, World Health Organization. Recommended standards for surveillance of selected vaccine preventable disease. Geneva: World Health Organization; 2003.
174. Hallander HO, Gnärpe J, Gnärpe H, Olin P. *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* and persistent cough in children. *Scand J Infect Dis.* 1999;31(3):281-286.
175. Rodgers L, Martin SW, Cohn A, Budd J, Marcon M, Terranella A, et al. Epidemiologic and laboratory features of a large outbreak of pertussis-like illnesses associated with

- cocirculating *Bordetella holmesii* and *Bordetella pertussis*—Ohio, 2010–2011. *Clin Infect Dis.* 2013;56(3):322–331.
176. Kamiya H, Otsuka N, Ando Y, Odaira F, Yoshino S, Kawano K, et al. Transmission of *Bordetella holmesii* during pertussis outbreak, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(7):1166–1169.
177. Saikku P. Atypical respiratory pathogens. *Clin Microbiol Infect.* 1997;3(6):599–604.
178. McGregor K, Chang BJ, Mee BJ, Riley TV. *Moraxella catarrhalis*: clinical significance, antimicrobial susceptibility and BRO beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1998;17(4):219–234.
179. Lieberman D, Shvartzman P. Etiology of respiratory tract infection in adults in a general practice setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1998;17(10):685–689.
180. Rosenthal S, Strebel P, Cassidy P, Sanden G, Brusuelas K, Wharton M. Pertussis infection among adults during the 1993 outbreak in Chicago. *J Infect Dis.* 1995;171(6):1650–1652.
181. Schmitt-Grohé S, Cherry JD, Heininger U, Uberall MA, Pineda E, Stehr K. Pertussis in German adults. *Clin Infect Dis.* 1995;21(4):860–866.
182. Nennig ME, Shinefield HR, Edwards KM, Black SB, Fireman BH. Prevalence and incidence of adult pertussis in an urban population. *JAMA.* 1996;275(21):1672–1674.
183. Birkebaek NH, Kristiansen M, Seefeldt T, Degn J, Moller A, Heron, et al. *Bordetella pertussis* and chronic cough in adults. *Clin Infect Dis.* 1999;29(5):1239–1242.
184. Wirsing von König CH, Postels-Multani S, Bock HL, Schmitt HJ. Pertussis in adults: frequency of transmission after household exposure. *Lancet.* 1995;346(8986):1326–1329.
185. Robertson PW, Goldberg H, Jarvie BH, Smith DD, Whybin LR. *Bordetella pertussis* infection. *Med J Aust.* 1987;146:522–525.
186. Pittet LF, Emonet S, François P, Bonetti EJ, Schrenzel J, Hug M, et al. Diagnosis of whooping cough in Switzerland: Differentiating *Bordetella pertussis* from *Bordetella holmesii* by Polymerase Chain Reaction. *PLoS One.* 2014;9(2):e88936.

Prilog

PRILOG 1. UPUT ZA LABORATORIJSKO ISPITIVANJE NA PERTUSIS

Zdravstvena ustanova:
 Ime i prezime lekara:
 Kontakt telefon (mobilni):
 Broj protokola

Ime i prezime pacijenta:

Datum rođenja: _____ pol: M

Mesto i adresa stalnog boravka:
 Telefon pacijenta/roditelja/staratelja:
 Zanimanje pacijenta:

Radni status: zaposlen/a nezaposlen/a

Kolektiv: DA NE ako da koji:

Klinička dijagnoza:
Datum javljanja tegoba:

Klinički znaci: kašalj: DA ~~kada~~ **koliko dugo:** _____ **kašalj sa paroksizmima:** DA NE

Snažan, dug inspirijum uz vrlo glasan, karakterističan zvuk, sličan oglašavanju magarca (*eng. whoop*) DA NE

APNEA DA NE **od 3 meseca života) SEKRECIJA IZ NOSA** za uzrast isp

zacenjivanje	DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>	cijanoza	DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>
povraćanje posle kašljanja	DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>	pogoršanje simptoma noću	DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>
preznojavanje između epizoda paroksizama	DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>	iskašljavanje lepljive sluzi	DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>
pneumonija	DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>	konvulzije	DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>

Blizak kontakt sa adolescentom ili odraslom osobom (obično članom porodice) koja ima prolongiran kašalj, bez povišene temperature DA

ako da, ko: _____ srodstvo DA NE

Vrednosti krvne slike:

Leukocitoza: DA NE NIJE RA

Uključena antibiotska terapija: DA NE ako da, kada: _____

Prvi antibiotik: _____ Broj dana primene: _____

Drugi antibiotik: _____ Broj dana primene: _____

Datum uzorkovanja:

Vrsta materijala: Nazofaringealni bris Serum ako da: _____

Datum poslednje doze **DTP/DTaP** vakcine _____, nepoznato

Klinička definicija slučaja pertusisa:

Za uzrast 0 do 3 meseca: Kašalj i sekrecija iz nosa sa minimalno povišenom temperaturom ili bez povišene temperature **udružen sa:** snažnim, dugim inspirijumom uz vrlo glasan, karakterističan zvuk, sličan oglašavanju magarca (*eng. whoop*) ili apneom ili povraćanjem nakon kašlja ili cijanozom ili

JEDNOM OD SLEDEĆIH KARAKTERISTIKA:

- konvulzije
- pneumonija
- blizak kontakt sa adolescentom ili odraslom osobom (obično članom porodice) koja ima prolongiran kašalj, bez povišene temperature.

Za uzrast od 4 meseca do 9 godina života: Paroksizmalni kašalj bez povišene temperature ili sa minimalno povišenom temperaturom **udružen sa:** snažnim, dugim inspirijumom uz vrlo glasan, karakterističan zvuk, sličan oglašavanju magarca (*eng. whoop*) ili apneom ili

JEDNOM OD SLEDEĆIH KARAKTERISTIKA:

- povraćanje nakon kašlja
- konvulzije
- pogoršanje simptoma tokom noći
- pneumonija
- blizak kontakt sa adolescentom ili odraslom osobom (obično članom porodice) koja ima prolongiran kašalj, bez povišene temperature.

Za uzrast od 10 godina života i starije: Neproductivan, paroksizmalan kašalj koji traje 2 nedelje ili duže, bez povišene temperature **udružen sa:** snažnim, dugim inspirijumom uz vrlo glasan, karakterističan zvuk, sličan oglašavanju magarca (*eng. whoop*) ili apneom ili

JEDNOM OD SLEDEĆIH KARAKTERISTIKA:

- epizodama preznojavanja između paroksizama
- povraćanje nakon kašlja
- pogoršanje simptoma tokom noći.

Lekar: _____

Datum: _____

HVALA NA SARADNJI!