

**מחלת השעלת בגליל המערבי – מגמות קליניות
ואפידמיולוגיות בקרב ילדים מאושפזים בעשור האחרון**

**Whooping Cough in Western Galilee - Clinical and
Epidemiological Trends Among Hospitalized Children
During the Last Decade**

עבודת גמר לשם מילוי חלקי של הדרישות לקבלת התואר "דוקטור לרפואה"

מאת:

שרון שורץ
Sharon Schwartz

בהנחיית:

שם המנחה: ד"ר דניאל גליקמן

מחלקה: השרות למחלות זיהומיות בילדים, המרכז הרפואי לגליל

הוגשה לועדת עבודות גמר בתאריך:

תאריך: 13/4/15

הכרות תודה –

ברצוני להודות בראש ובראשונה למנחה שלי ד"ר גליקמן על הסבלנות, האיכפתיות,
הנגישות והעזרה שהעניק לי כמנחה.
למשפחתי היקרה על התמיכה.
לסבתי, ד"ר הדסה שורץ על הסבלנות והאהבה.

תוכן עניינים -

| | |
|---------|----------------------------|
| 4..... | תקציר בעברית |
| 6..... | תקציר באנגלית |
| 7..... | מבוא |
| 9..... | שיטות עבודה וניתוח סטטיסטי |
| 11..... | תוצאות |
| 27..... | סיכום ודיון |
| 31..... | רשימת ספרות |

תקציר –

מחלת השעלת הנגרמת על ידי חיידק ה- *Bordetella pertussis* עשויה להיות מלווה בחולי רב עם סיבוכים קשים ואף תמותה בעיקר בקרב ילדים צעירים ותינוקות. בישראל ישנה עלייה בחומרת מחלת השעלת ובסיבוכי המחלה בשנים האחרונות. קיים מידע מועט על שעלת בצפון הארץ והעדר מידע מבוסס על מגמות קליניות ואפידמיולוגיות בקרב ילדים מאושפזים עקב שעלת באזור.

המטרה: ניתוח נתונים קליניים ודמוגרפיים בקרב מאושפזים עקב שעלת בבית החולים לגליל המערבי בנהריה בעשור האחרון וזאת על מנת להעריך טוב יותר את שיעור המחלה וחומרתה בימינו אנו.

קבוצת המחקר ושיטות: ילדים עד גיל 18 שחלו במחלת השעלת בין השנים 2007-2013 ואושפזו בבית החולים לגליל המערבי בנהריה. המחלה אובחנה בשיטת PCR מאיזור נזופרינגינאלי. מתיקים רפואיים של חולים אילו נאספו נתונים קליניים ודמוגרפיים.

תוצאות: באוכלוסיית המחקר אותרו 42 ילדים. ממוצע גילם היה חודשיים וחצי (טווח גילאים 210-27 ימים). חלוקת המינים היתה שווה וכן לא נצפה הבדל בהתפלגות האתנית של הילדים המאושפזים בהשוואה לנתוני הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה עבור נפת עכו. רק 7% מהילדים חוסנו בשלושה חיסונים כנגד שעלת. מרבית מקרי השעלת הופיעו בשנים 2007, 2008, 2012 ו-2013, בהן גם שכיחות המחלה היתה גבוהה בארץ אך בכול שנה היו תינוקות מאושפזים עקב המחלה. כמחצית מהילדים אושפזו באבחנה שאינה שעלת (בעיקר ברונכיוליטיס, דלקת ריאות ואסטמה). בקבלה בלטו לויקוציטוזיס בכ 50% מהילדים ושיעור גבוה של לימפוציטים ביחס ללויקוציטים ב 95% מהילדים. צילום חזה היה תקין ב 83%. משך האשפוז היה בממוצע 8 ימים (טווח: 2-47 ימים) והיה ארוך יותר בתינוקות בני פחות מחודשיים וכאלו שהיו טכיפנאים ובעלי סטורציית חמצן נמוכה בקבלתם. כ 10% נזקקו לאשפוז בטיפול נמרץ. ב 12% מהילדים נצפו סיבוכים, בעיקר דלקת ריאות, אך לא היתה תמותה.

מסקנות: שעלת גורמת לאשפוז בעיקר של תינוקות צעירים אשר עדיין לא הספיקו לקבל את סדרת החיסון המלאה ועל כן אינם מוגנים מספיק כנגד

המחלה. למרות העליה בשכיחות המחלה, אבחון נכון של שעלת אינו מתבצע בחלק גדול של המקרים, דבר המדגיש את החשיבות של ביצוע מהיר של PCR לחיידק השעלת מיד עם העלאת החשד הקליני למחלה. לויקוציטוזיס ובעיקר לימפוציטוזיס, עשויים להיות רמז מעבדתי לשעלת בעיקר בתינוק צעיר הסובל משיעול. גיל מתחת לחודשיים, טכיפניאה וסטורציית חמצן נמוכה מעלים הסיכון לאשפוז ארוך יותר.

Abstract -

Whooping cough is caused by the bacterium *Bordetella pertussis*. The disease can be severe and occasionally lethal especially in newborns and young children. Pertussis is resurging recently in Israel, however, there is little information on Pertussis in northern Israel and updated clinical and epidemiologic data on hospitalized children are lacking.

Aim: Analysis of clinical and epidemiological data of patients younger than 18 years old hospitalized due to pertussis at the Western Galilee Hospital in Nahariya in the last decade in order to evaluate current clinical and prognostic trends of pertussis.

Patients and methods: Children diagnosed with whooping cough by nasopharyngeal PCR during the years 2007-2013. Collection of demographic and clinical data from medical charts.

Results: We identified 42 children; the average age was 2.5 months (range 27-210 days). Girls and boys were equally represented as was the ethnicity compared with the ethnic composition of the population in the Galilee. Only 7% of children received the 3-dose pertussis vaccine series. There were children admitted with pertussis every year but most pertussis admissions occurred in 2007, 2008, 2012, and 2013 in parallel with the increase of pertussis in Israel during these years. Half of the children were admitted with a diagnosis different from pertussis (mainly bronchiolitis, pneumonia and asthma). Admission laboratory values were notable for leukocytosis in 50% of children and a high ratio of lymphocytes/leukocytes in 95% of children. A normal chest X ray was evident in 83% of children. The mean hospitalization length was 8 days (range 2-47 days); age under 2 months, tachypnea, and low oxygen saturation levels were associated with a longer hospital stay. Almost 10% of children required an admission to the pediatric intensive care unit. Complications, mostly pneumonia, were seen in 12% of children; there was no mortality.

Conclusions: Pertussis caused the hospitalization of young infants who were not eligible yet to receive the full pertussis immunization series and therefore are not completely protected against the disease. Although the disease is on the rise, there are still difficulties in diagnosis of pertussis necessitating the rapid implementation of PCR for pertussis as soon as the diagnosis is considered. Leukocytosis and especially lymphocytosis are important clues in the young infant with cough. Age under 2 months, tachypnea and low oxygen saturation are predictors of longer hospitalization.

KEY WORDS- *Bordetella pertussis*, Whooping cough, Western Galilee, Israel, Epidemiology

מחלת השעלת נגרמת על ידי חיידק גרם שלילי בשם *Bordetella pertussis*, אשר מועבר בין בני אדם, ללא יכולת להתפתח בטבע או במאגר בעלי חיים. החיידק מתרבה במהירות ויכול לשרוד רק שעות ספורות בהפרשות טיפתיות נשימתיות, עובדה הדורשת תנאים מתאימים לגידול החיידק וזיהויו. חיידק השעלת הינו מדבק ביותר, במבוגרים ומתבגרים המחלה יכולה להתבטא בשיעול ממושך ובילדים, ובייחוד בתינוקות, המחלה עשויה להיות קשה מאוד ואף עם תמותה.⁽¹⁾

הסימנים הקליניים הקלאסיים של מחלת השעלת הינם של מחלה ממושכת בדרכי הנשימה עם התקפי שיעול המלווים לעיתים על ידי שאיפה מאומצת, אשר יוצרת את ה"Whoop" האופייני, אך ההסתמנות משתנה בהתאם לגיל והמצב החיסוני של המטופל. תקופת האינקובציה של החיידק נמשכת בין 7 ל-10 ימים בדרך כלל⁽²⁾. מחלת השעלת הקלאסית נקראה בעבר מחלת מאה הימים בסין, כאשר המחלה מחולקת ל-3 שלבים: catarrhal, paroxysmal, and convalescent. שלב ה-Catarrhal, הדומה למחלת שפעת, מלווה בשיעול קל ונזלת. נמשך לרוב כשבועיים, חום איננו אופייני. בשלב ה-Paroxysmal, השיעול גובר והחומרה עולה, מתייצג כהתקפי שיעול חוזרים, בניגוד למחלה בדרכי הנשימה בה לרוב יש הטבה. הילד יפתח התקפי שיעול ממושכים אשר ילוו בחנק וכחלון ועשוי להציג קושי בנשימה. לבסוף, שאיפה מאומצת תהיה אופיינית אך לא תמיד נוכחת. התקפי השיעול יכולים להתחיל בצורה ספונטנית או עקב גירוי חיצוני. השלב נמשך כ-2 שבועות עד 6 שבועות עם סיבוכיים אופייניים לשלב זה כגון דימומים תוך לחמיים, דימומים מוחיים, בקעים מפשעתיים ובטניים, חזה אוויר, דלקות ריאה קשות ואף תמותה. בשלב ה-Convalescent, השיעול מתחיל לקטון בחומרתו. ביילודים, שלב ה-Catarrhal לרוב קצר או לא קיים. סימנים מוקדמים להדבקות הינם קושי בהאכלה, טאכיפניאה ושיעול. בנוסף, כחלון וחנק אופייניים גם כן.^(2,3)

הסימפטומים והסימנים הקליניים במבוגרים ומתבגרים הם לרוב לא ספציפים, עובדה הגורמת לעיכוב בזיהוי החולים בשעלת, טיפול בחולים ומניעת הדבקת הסביבה. בנוסף הסימפטומים בקרב מבוגרים ומתבגרים אינם לפי הקלסיפיקציה המוכרת של שלבי השיעול: (inspiratory whoop, paroxysmal cough, and post-tussive emesis), ולרוב לא ניתן לדעת אם המטופל אכן חולה בשעלת. אף על פי כן, מחלת השעלת הינה שכיחה יותר מהמצופה בקרב קבוצת המבוגרים ובמחקרים אובחנה ב 13-20% מהמקרים כאשר השיעול נמשך מעל שבוע. מרבית החולים בשעלת חוו תקופה ארוכה של שיעול. עם זאת, קבוצת הסיכון הגבוהה ביותר לסיבוכים ממחלת השעלת הינם יילודים ותינוקות עד גיל 6 חודשים, וילדים צעירים שלא חוסנו כראוי. לרוב תינוקות אלו נדבקים בחיידק השעלת ממבוגרים במסגרת ביתם.^(4,5)

אבחון המחלה לרוב הוא על פי קליניקה וכאשר הסימפטומים הקליניים קיימים, חובה לחשוד במחלת השעלת, בעיקר ביילודים ותינוקות צעירים ובכול ילד ומבוגר המשתעל מעל 14 ימים, ללא קשר להיסטוריית החיסונים שלו. במקרים אילו יש לבצע אבחון מעבדתי על בסיס PCR מאזור נאזופרניגיאלי או תרבית מאזור נאזופרניגיאלי. ככלל, בתינוקות לא מסתמכים על בדיקת סרולוגיה לאבחון מחלת השעלת.⁽⁶⁾ בדיקות סרולוגיות בהם משתמשים ב ELISA על מנת לזהות נוגדנים כנגד אנטיגן ה Pertussis toxin הם הבדיקה הרגישה ביותר לאבחון חולים מעל גיל שנה לאחר כשבועיים של מחלה (בתנאי שחלפה שנה לפחות מהחיסון האחרון שקיבלו כנגד שעלת). שימוש בבדיקות סרולוגיות אחרות הוא בעייתי בשל חוסר סטנדרטיזציה וקושי באבחון חולים שחוסנו כנגד החיידק בעבר.⁽⁷⁾

בישראל, בשנת 1957 הוחל חיסון שגרתי נגד שעלת כחלק מהחיסון המשולש (שעלת, דיפתריה, טטנוס). החיסון ניתן החל מגיל חודשיים ועד גיל שנה בארבע מנות. עשור לאחר התחלת החיסון, בשנת 1967, היה שיעור התחלואה בשעלת 48.6 מקרים ל-100,000. שיעור זה ירד ל-2.1 מקרים ל-100,000 בשנת 1972. במהלך שנות השבעים, השמונים והתשעים, שיעורי המחלה היו נמוכים (שיעור ממוצע נמוך מ-2.0 ל-100,000) עם התפרצויות מקומיות. בשנת 2000

נצפתה התפרצות מחודשת של המחלה ובשנת 2007 שיעור ההיארעות הגיע לשיא של 37.2 מקרים ל-100,000. בעקבות התפרצות המחלה נוספו מנות דחף של החיסון בקרב תלמידי בית הספר.

בשנת 2010 אובחנו סך הכל 1,251 מקרי שעלת בישראל (שיעור היארעות של 16.4 מקרים ל-100,000). יש לציין כי השינויים בשיעורי ההיארעות לאורך זמן עלולים לנבוע בחלקם משינויים באופן האבחון והדיווח של המחלה.⁽⁸⁾

דוגמא להתפרצות שעלת מתוארת על ידי מחלקת ילדים בבית החולים בני ציון בחיפה אשר פרסמה מאמר משנת 2010, בנושא התפרצות שעלת בגן ילדים באזור הצפון. במאמר מדווח על 31 ילדים בגילאים 3-5.5 שנבדקו לאחר חשיפה לילד שחלה בחיידק. מהקבוצה, 2 ילדים מתוך 27 ילדים שחוסנו, נדבקו במחלה ולהם הופיעו סימפטומים קלים של המחלה. שאר הילדים בקבוצה שלא חוסנו- 4 ילדים סך הכל, נדבקו במחלה בצורה קשה יותר. האבחנה במחקר זה הסתמכה על PCR מאזור נאזופרנגיאל.⁽⁹⁾

לאור המידע המועט הקיים לגבי מחלת השעלת בצפון הארץ והעדר מידע מבוסס על מגמות קליניות ואפידמיולוגיות עכשוויות, זיהינו צורך עקרוני לאסוף ולנתח נתונים אודות מקרי השעלת באוכלוסיית הילדים המאושפזים באזור הגליל המערבי בעשור האחרון.

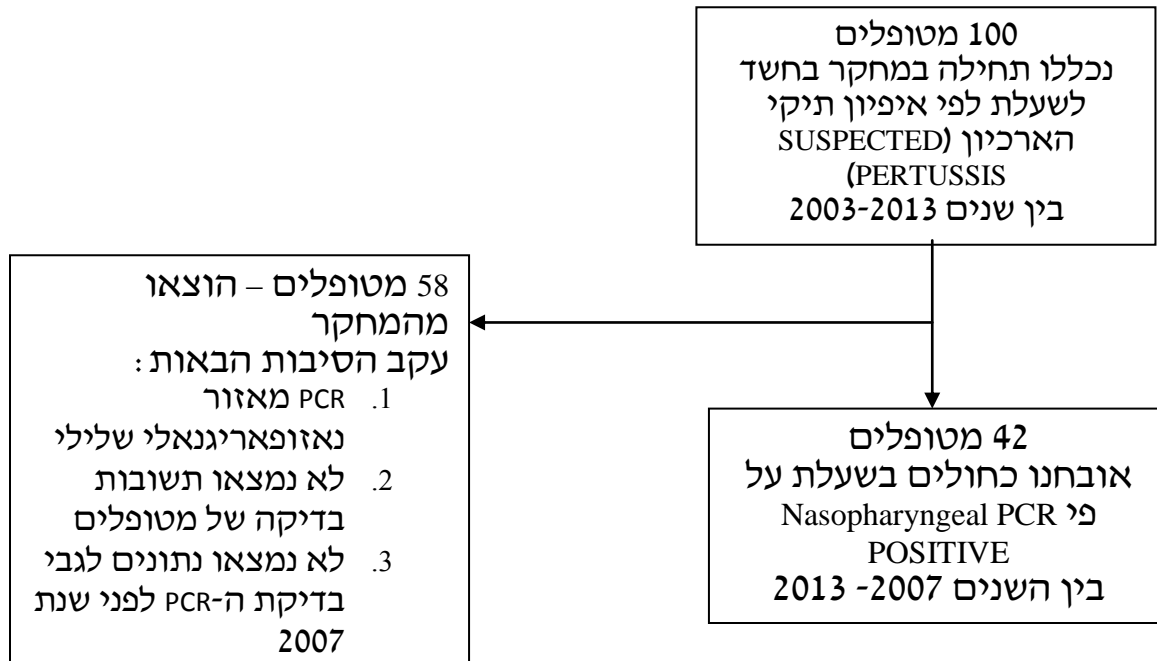
חומרים ושיטות –

המחקר בוצע בצורה תצפיתית (סקר), באופן רטרוספקטיבי, אשר נבנה על מידע רפואי קיים מתיקים של חולים אשר אובחנו באשפוזם כחולים בשעלת בשנים 2007-2013 בבית החולים בנהריה, בית החולים היחידי באזור הגליל המערבי. האוכלוסייה הנבדקת במחקר כללה גילאים 0-18. אבחנת שעלת נעשתה רק על פי בדיקת PCR מהנזופרינקס.

הנתונים שנאספו כללו נתונים דמוגרפיים, נתונים קליניים מהגעת המטופל למיון, אבחנות ראשוניות במיון, מהלך האשפוז ועד שחרור המטופל, נתונים מעבדתיים כגון סימנים חיוניים, ספירה לבנה ולימפוציטים במהלך האשפוז.

נתונים כמותיים תוארו באמצעות ממוצעים וסטיות תקן, חציון וטווח. נתונים איכותיים באמצעות שכיחויות ואחוזים. גרפים מסוג הסטוגרמה שורטטו לתאור משתנים כמותיים. גרפים מסוג Bar Chart שורטטו לצורך תאור תוצאות משתנים איכותיים. השוואות בין קבוצות במשתנים כמותיים בוצעו באמצעות Wilcoxon rank sum test. השוואת נתונים איכותיים בין קבוצות בוצעה באמצעות Fisher's exact test, השוואת נתונים איכותיים לנתונים מנתוני הלמ"ס לגבי הרכב לפי מוצא / מין באזור, בוצעה על ידי Binomial test. $P < 0.05$ נחשב כמובהק סטטיסטית. עיבוד הנתונים נעשה בתוכנת SPSS גרסא 21.

תוצאות:



אוכלוסיית המחקר:

אותרו 42 ילדים עד גיל 18 שסבלו ממחלת השעלת ואושפזו בבית החולים לגליל מערבי בנהריה בשנים 2007-2013.

תאור הילדים במדגם:

נתונים דמוגרפיים ואפידמיולוגיים:

מבין 42 החולים היו:

21 זכרים (50%)

21 בנות (50%)

יחס בין בנים לבנות 1:1.

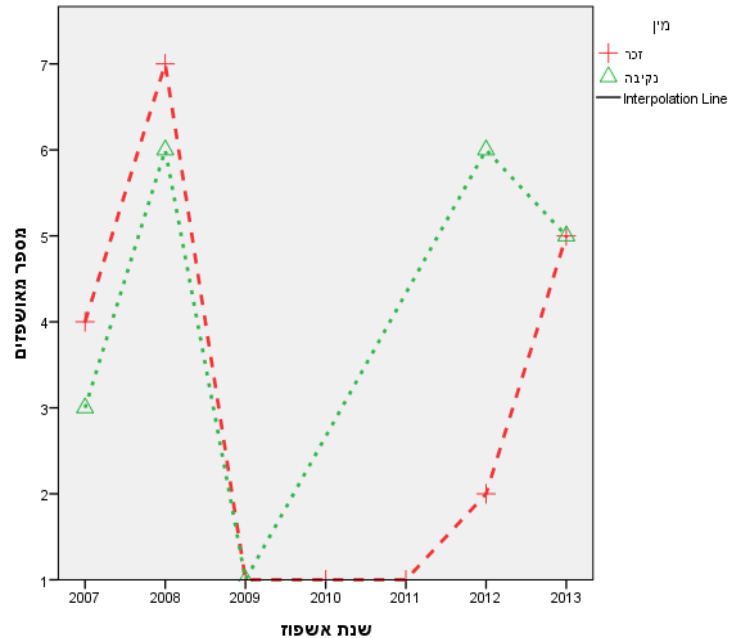
נתונים אלו השוו לנתונים אשר נלקחו מהשנתון הסטטיסטי לישראל 2013 עבור

ילדים עד גיל 19 מנפת עכו⁽¹⁰⁾:

טבלה מספר 1 : התפלגות הילדים באזור לפי מין

| גיל | נקבות | זכרים | סה"כ |
|-------|--------------|--------------|-------------|
| 0-4 | 27,200 | 28,900 | 56,100 |
| 5-14 | 57,000 | 59,600 | 116,600 |
| 15-19 | 26,100 | 27,800 | 53,900 |
| | 48.6% | 51.4% | 100% |

גרף מספר 1 : התפלגות הילדים באזור לפי מין



לפי הגרף ניתן לראות כי ישנה התפלגות דומה בין זכרים ונקבות במהלך השנים פרט לשנים 2010 עד 2013 בה היו יותר נקבות. במדגם נצפו 50% ילדים זכרים החולים במחלה. בקרב האוכלוסייה באזור, ייצוג הזכרים הינו 51.4%. אין הבדל מובהק P value בין שני האחוזים (משמעו, אחוז החולים הזכרים שווה לאחוז שלהם בנפת עכו, $P=0.42$).

טבלה מספר 2 : התפלגות הילדים באזור לפי מוצא אתני

| מוצא אתני | | |
|-------------|------------|------|
| | מספר ילדים | % |
| ערבי מוסלמי | 22 | 52.4 |
| דרוזי | 9 | 21.4 |
| ערבי נוצרי | 0 | 0.0 |
| יהודי | 11 | 26.2 |
| Total | 42 | |

לפי טבלה 2, ניתן להיווכח כי שלושת רבעי מהמטופלים היו לא יהודים.

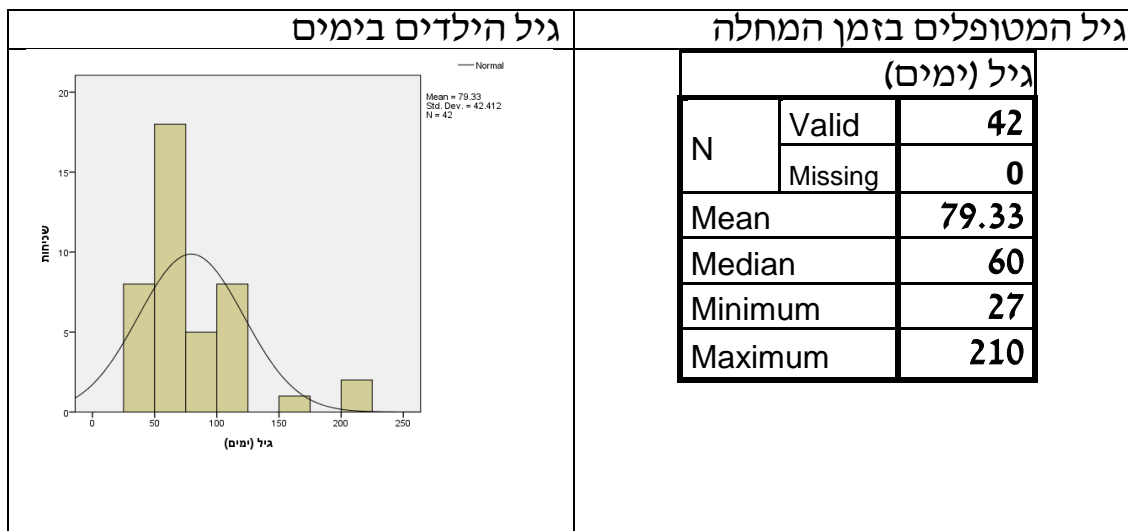
טבלה מספר 3 : התפלגות הילדים באזור לפי מוצא בהשוואה לנתוני הלמ"ס 2013

| מחוז | יהודים | לא יהודים - מוסלמים | לא יהודים - שאינם מוסלמים | סה"כ |
|--------------------|--------|---------------------|---------------------------|---------|
| סה"כ חולים | 11 | 22 | 9 | 42 |
| סה"כ נפה עד גיל 19 | 58,200 | 119,700 | 48,700 | 226,600 |
| אחוזים | 0.0189 | 0.0183 | 0.0184 | 0.0185 |

התפלגות החולים מבחינה אתנית תואמת את ההתפלגות האתנית באזור נפת עכו בין יהודים ללא יהודים - מוסלמים (בהשוואה לנתוני הלמ"ס בנפת עכו עד קבוצת גיל 19 כולל לשנת 2013) ($P=0.936$).

גרף מספר 2 : התפלגות גיל הילדים

טבלה מספר 4 : גיל הילדים החולים



גיל הילדים הממוצע היה חודשיים וחצי. הילד המבוגר ביותר שאושפז היה בן 7 חודשים.

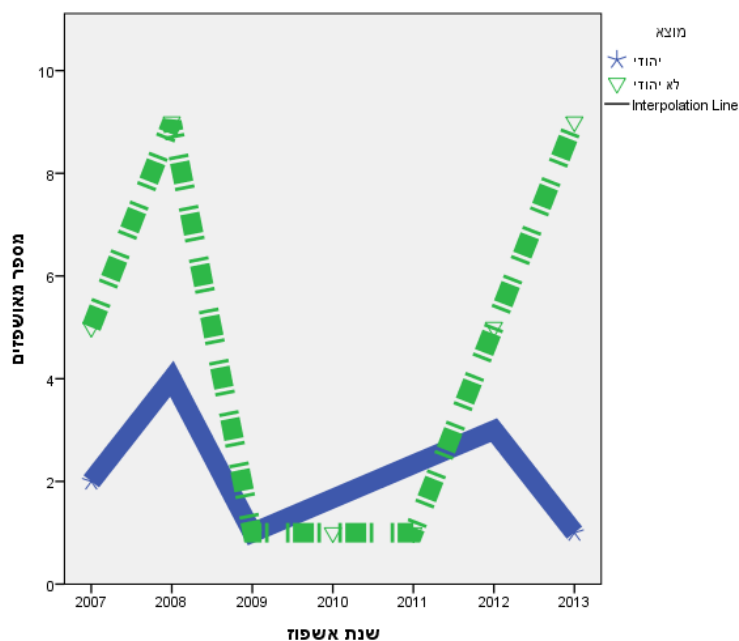
טבלה מספר 5 : התפלגות לפי מקום מגורים

| מקום מגורים | Frequency | Percent | Cumulative Percent |
|-------------|-----------|---------|--------------------|
| אבו סנאן | 3 | 7.1 | 7.1 |
| ג'דיידה | 9 | 21.4 | 28.6 |
| מכר | 1 | 2.4 | 31.0 |
| ג'וליס | 1 | 2.4 | 33.3 |
| גשר הזיו | 3 | 7.1 | 40.5 |
| דיר אל | 3 | 7.1 | 47.6 |
| אסד | 3 | 7.1 | 54.8 |
| יאנוח ג'ת | 1 | 2.4 | 57.1 |
| כפר | 1 | 2.4 | 59.5 |
| סמיע | 1 | 2.4 | 64.3 |
| כרמיאל | 2 | 4.8 | |
| מג'ד אל | | | |
| כרום | | | |

| | | | |
|-------------|----|-------|-------|
| נהריה | 4 | 9.5 | 73.8 |
| נחף | 1 | 2.4 | 76.2 |
| סחנין | 1 | 2.4 | 78.6 |
| עכו | 3 | 7.1 | 85.7 |
| קרית אתא | 1 | 2.4 | 88.1 |
| שילה | 1 | 2.4 | 90.5 |
| שלומי | 1 | 2.4 | 92.9 |
| שלומית | 1 | 2.4 | 95.2 |
| שעב | 1 | 2.4 | 97.6 |
| תרשיחא | 1 | 2.4 | 100.0 |
| Total | 42 | 100.0 | |

לפי טבלה מספר 5, ניתן לראות שהמטופלים שאושפזו היו ממגוון רב של ישובים באזור הגליל המערבי. היו ישובים שבלטו יותר מישובים אחרים, לדוגמא ג'דידה מכר (אך לא היו בהכרח הישובים עם האוכלוסיה הגדולה ביותר). לפי נתונים ממשרד הבריאות, אחוז המתחסנים בג'דידה מכר בין השנים 2007 ל-2011 היה קרוב ל-99% מבין המטופלים שקיבלו חיסון בשנת החיים הראשונה (סה"כ 3 חיסונים) וחיסון מנת דחף בשנת החיים השנייה. לפיכך, לא ניתן לקשר זאת למספר מקרי השעלת באזור.

גרף מספר 3 : מוצא המטופלים לפי שנים



לפי גרף 3, ניתן לקבוע שבכל שנה היה המוצא האתני מגוון בקרב המאושפזים.

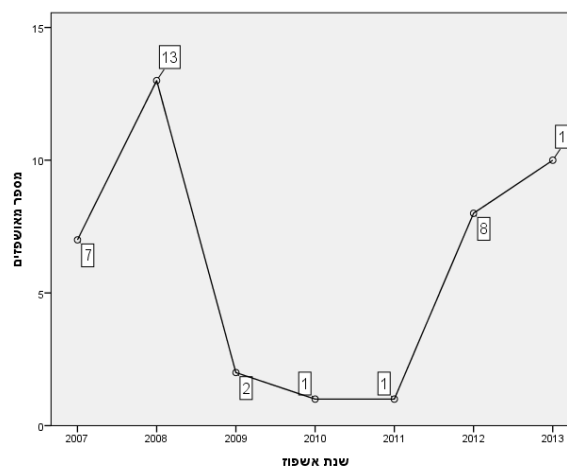
טבלה מספר 6: מספר אשפוזים לאורך השנים

אשפוז לפי שנים

| | Frequency | Percent |
|------------|-----------|---------|
| Valid 2007 | 7 | 16.7 |
| 2008 | 13 | 31.0 |
| 2009 | 2 | 4.8 |
| 2010 | 1 | 2.4 |
| 2011 | 1 | 2.4 |
| 2012 | 8 | 19.0 |
| 2013 | 10 | 23.8 |
| Total | 42 | 100.0 |

טבלה 6 מציגה כי בשנים 2007, 2008, 2012 ו-2013 היו רוב מקרי השעלת באזור הגליל המערבי.

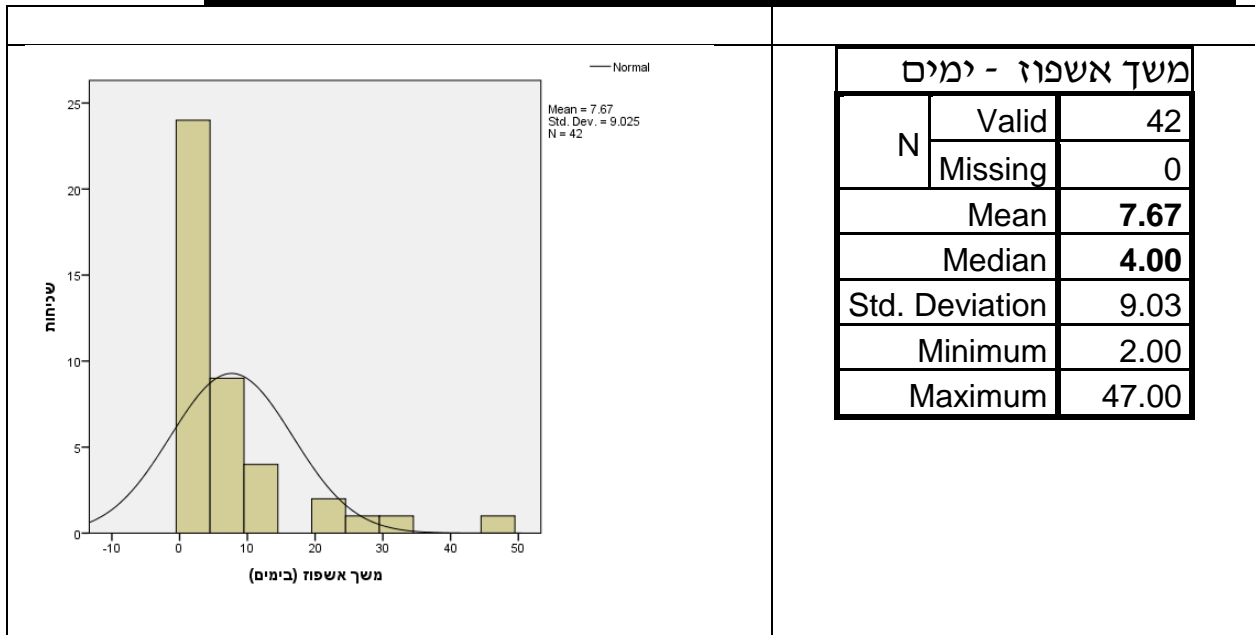
גרף מספר 4: מספר המאושפזים לפי שנים



לפי הגרף ניתן לראות כי היו למעשה 2 עליות של הופעת מחלת השעלת – בשנים 2008 ובשנים 2011. עם זאת, בכל שנה היו מאושפזים עקב שעלת.

נתונים אודות אשפוז החולים :

טבלה מספר 7 : משך האשפוז גרף מספר 5 : התפלגות משך האשפוז



מספר ימי האשפוז הממוצע של המטופלים בבית החולים לגליל המערבי היה 8 ימים. רוב הילדים אושפזו עד כ 5 ימים.

טבלה מספר 8 : מספר ימים סימפטומטיים עד אשפוז בבית החולים

מספר ימים סימפטומטיים עד אשפוז

| Std. Deviation | Mean | Maximum | Minimum | N | |
|----------------|-------|---------|---------|----|---------------------------------|
| 10 | 11.07 | 30 | 2 | 42 | כמה ימים סימפטומטיים לפני אשפוז |
| | | | | 42 | Valid N (listwise) |

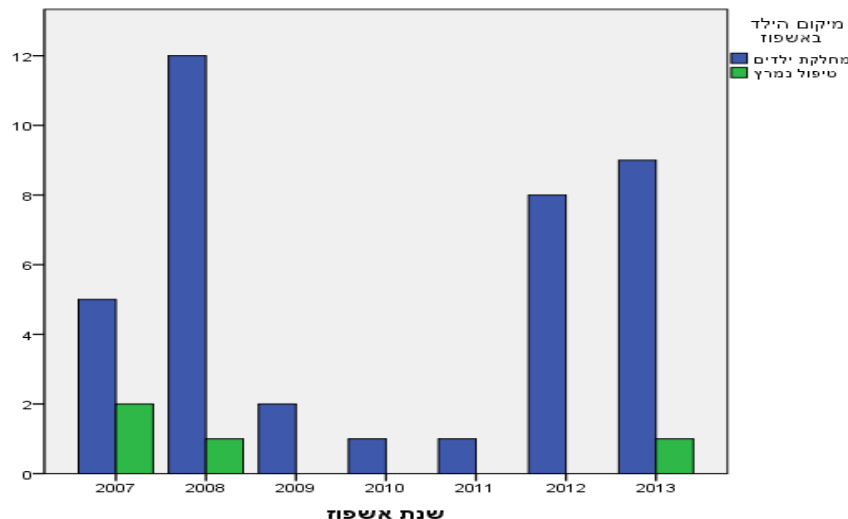
לפי טבלה 8, ממוצע מספר הימים שקדם לאשפוז היה 11, כלומר רוב הילדים היו בשלב הפרוקסימלי כאשר אושפזו.

טבלה מספר 9 : אבחנות ראשוניות בקבלה ושכיחותן

| | Frequency | Percent |
|--------------|-----------|---------|
| זיהום ויראלי | 1 | 2.4 |
| ברונכיוליטיס | 17 | 40.5 |
| דלקת ריאות | 2 | 4.8 |
| שעלת | 20 | 47.6 |
| אסתמה | 2 | 4.8 |
| Total | 42 | 100.0 |

בטבלה זו ניתן לראות כי רוב המאושפזים לא אובחנו כחשודים במחלת השעלת בקבלתם במיון.

גרף מספר 6 : מיקום אשפוז המטופל לפי שנים – מחלקת ילדים / טיפול נמרץ



בגרף מספר 6 ניתן לראות את מספר האשפוזים במחלקת ילדים בהשוואה לאשפוזים בטיפול נמרץ ילדים בכל שנה נתונה. מרבית המטופלים אושפזו במחלקת ילדים (90.5%). במחלקת טיפול נמרץ ילדים אושפזו 9.5% מהמטופלים בכל השנים הנתונות.

טבלה מספר 10 : סטטוס חיסוני לפי גיל המטופל

| Total | מחוסן לגילו | לא קיבל חיסון | | | |
|--------|-------------|---------------|--------------------|----------------------|-------------|
| 1 | 1 | 0 | Count | 0 – גיל עד 2 חודשים | קיבוצות גיל |
| 100.0% | 100.0% | 0.0% | % within קבוצת גיל | | |
| 30 | 27 | 3 | Count | 1 – גיל 2-4 חודשים | |
| 100.0% | 90.0% | 9.9% | % within קבוצת גיל | | |
| 9 | 9 | 0 | Count | 2 – גיל 4-6 חודשים | |
| 100.0% | 100.0% | 0.0% | % within קבוצת גיל | | |
| 2 | 2 | 0 | Count | 3 – גיל מעל 6 חודשים | |
| 100.0% | 100.0% | 0.0% | % within קבוצת גיל | | |
| 42 | 39 | 3 | Count | Total | |
| 100.0% | 92.9% | 7% | % within קבוצת גיל | | |

תינוקות מקבלים את חיסוני השעלת הראשוניים בגילאים חודשיים, ארבעה חודשיים וגיל חצי שנה. לפיכך, בטבלה 10, חילקנו את הילדים לפי קבוצות: קבוצה 0 = ילדים עד גיל חודשיים (סה"כ 1 מטופל), קבוצה 1 = ילדים בין הגילאים 2 עד 4 חודשים (קיבלו את החיסון הראשון, סה"כ 30 מטופלים), קבוצה 2 = ילדים בין הגילאים 4 ל-6 חודשים אשר קיבלו 2 חיסונים לשעלת (סה"כ 9 מטופלים) וקבוצה 3 = ילדים מעל גיל 6 חודשים, אשר קיבלו את שלושת החיסונים לשעלת (סה"כ 2 מטופלים).

ניתן לראות שרוב המטופלים היו בקבוצה מספר 1, בה 30 מטופלים קיבלו חיסון אחד בלבד לפני שחלו בשעלת. 92.9% מהמטופלים היו מחוסנים לגילם (פרט לקבוצה 0 בה המטופל לא קיבל את החיסון לשעלת אך היה מחוסן לגילו). נראה שרוב הילדים שאושפזו עקב מחלת השעלת היו מחוסנים לגילם, עם זאת, נראה שחיסון בודד או 2 חיסונים לא מספקים הגנה טובה. 3 חיסונים סיפקו הגנה טובה יותר (3 ילדים).

טבלה מספר 11: משך האשפוז בממוצע בימים לפי אבחנה ראשונית (חלוקה לפי מעל ומתחת ל-5 ימים)

| אבחנה ראשונית בקבלה, ממוצע ומשך אשפוז | | | | | | | | |
|---------------------------------------|---------------------|-------|------------|--------------|--------------|-------------|-----------------|------------|
| Chi-Square | אבחנה ראשונית בקבלה | | | | | | | |
| | אסתמה | שעלת | דלקת ריאות | ברונכיוליטיס | זיהום ויראלי | | | |
| 4.493 | 8.3% | 45.8% | 8.3% | 33.3% | 4.2% | %מתחת לימים | מתחת ל 5 ימים | משך האשפוז |
| | 0.0% | 50.0% | 0.0% | 50.0% | 0.0% | %מעל לימים | מעל 5 ימים | |
| | 4.00 | 9.80 | 2.50 | 6.53 | 2.00 | | ממוצע ימי אשפוז | |

לפי טבלה 11, מטופלים שאובחנו בשעלת בקבלתם הראשונית אושפזו זמן ממושך יותר בממוצע בהשוואה לאבחנות ראשוניות אחרות כגון: אסתמה, דלקת ריאות, מחלה וירלית וברונכיוליטיס. בנוסף, ניתן לראות שקבוצת משך האשפוז מעל ל-5 ימים כללה 18 מטופלים אשר אובחנו בקבלתם הראשונית כחולים בשעלת או ברונכיוליטיס.

טבלה מספר 12 : משך אשפוז בהשוואה בין שעלת לשאר האבחנות הראשוניות

| Group Statistics | | | | | |
|------------------|----------------|------|----|--------------|-------------------|
| Std. Error Mean | Std. Deviation | Mean | N | אבחנה ראשונה | |
| 1.103 | 5.175 | 5.73 | 22 | כל השאר | משך אשפוז (בימים) |
| 2.617 | 11.705 | 9.80 | 20 | שעלת | |

לפי טבלה מספר 12, נראה כי החולים שאובחנו באבחנתם הראשונית בשעלת אושפזו זמן ממושך יותר לעומת אבחונים אחרים. עם זאת, לא הוכח הבדל בעל מובהקות סטטיסטית ($P=0.144$), יתכן עקב המדגם הקטן של המטופלים.

טבלה מספר 13 : משך האשפוז בהשוואה בין גילאים – מעל ומתחת לגיל 60 יום.

| Group Statistics | | | | | |
|------------------|----------------|------|----|----------------|-------------------|
| Std. Error Mean | Std. Deviation | Mean | N | | |
| 2.147 | 10.949 | 9.27 | 26 | גיל עד 60 יום | משך אשפוז (בימים) |
| .834 | 3.336 | 5.06 | 16 | גיל מעל 60 יום | |

טבלה מספר 13 מציגה את משך האשפוז בהשוואה בין קבוצות הגילאים השונות (מתחת לגיל 60 יום ומעל גיל 60 יום). בקבוצת הגילאים מתחת לגיל 60, ממוצע ימי האשפוז היה ארוך יותר בהשוואה לקבוצת המטופלים מעל גיל 60 יום. לפי מבחן Levene's Test for Equality of Variances לא הוכחה מובהקות סטטיסטית למרות הקשר החזק בין הקבוצות ($P=0.077$), יתכן עקב המדגם הקטן של המטופלים.

בדיקות מעבדה והדמייה:

טבלה מספר 14: פרוט תוצאות בדיקות המעבדה

| | | | | |
|-------|----------------|----------|----------|---|
| 20 | Valid | N | תקינה | ספירת דם לבנה בקבלה (מספר לויקוציטים באלפים (לממ"יק) |
| 0 | Missing | | | |
| 10.6 | Mean | | | |
| 10.8 | Median | | | |
| 2.9 | Std. Deviation | | | |
| 22 | Valid | N | | |
| 0 | Missing | | | |
| 14.6 | Minimum | לא תקינה | | |
| 44.57 | Maximum | | | |
| 24.2 | Mean | | | |
| 22.9 | Median | | | |
| 8.1 | Std. Deviation | | | |
| 2 | Valid | | N | תקינה |
| 0 | Missing | | | |
| 26.5 | Mean | | | |
| 26.5 | Median | | | |
| 8.9 | Std. Deviation | | | |
| 40 | Valid | N | לא תקינה | |
| 0 | Missing | | | |
| 42.1 | Minimum | | | |
| 75.6 | Maximum | | | |
| 62 | Mean | | | |
| 63.7 | Median | | | |
| 10.2 | Std. Deviation | | | |
| 19 | Valid | N | תקינה | ספירת דם לבנה בשיא המחלה (מספר לויקוציטים באלפים (לממ"יק) |
| 0 | Missing | | | |
| 11.4 | Mean | | | |
| 11.1 | Median | | | |
| 3.8 | Std. Deviation | | | |
| 23 | Valid | N | | |
| 0 | Missing | | | |
| 15.72 | Minimum | | | |

| | | | | |
|-------|----------------|-------|---------------------------------|-------------|
| 81.25 | Maximum | | | |
| 25.6 | Mean | | | |
| 23.4 | Median | | | |
| 13.1 | Std. Deviation | | | |
| 1 | Valid | N | לימפוציטים בשיא המחלה (%) | |
| 0 | Missing | | | |
| 32.8 | Mean | תקינה | | |
| 32.8 | Median | | | |
| 41 | Valid | N | | לא תקינה |
| 0 | Missing | | | |
| 36.8 | Minimum | | | |
| 78 | Maximum | | | |
| 62.2 | Mean | | | |
| 65.2 | Median | | | |
| 10 | Std. Deviation | | | |

הספירה הלבנה בהגעה לבית החולים היתה לא תקינה בכמחצית מהילדים. הממצאים שבלטו היו לויקוציטוזיס (14.6 - 44.6) כאשר התאים שהרכיבו אותם היו לימפוציטים (36.8% - 78%). למעט 2 ילדים, מספר הלימפוציטים היה גבוה מהנורמה בכל הילדים.

טבלה מספר 15: ביצוע הדמיית עזר – צילום חזה

| צילום חזה | | | | |
|--------------------|---------------|---------|-----------|------------|
| Cumulative Percent | Valid Percent | Percent | Frequency | |
| 9.5 | 9.5 | 9.5 | 4 | לא בוצע |
| 83.3 | 73.8 | 73.8 | 31 | תקין |
| 100.0 | 16.7 | 16.7 | 7 | לא תקין |
| | 100.0 | 100.0 | 42 | Total |

בטבלה מספר 15 ניתן לראות של- 90.5% מהמטופלים בוצע צילום חזה במסגרת אשפוזם במחלקות השונות, מתוכם 73.8% צילום החזה פורש כתקין. בצילומים הלא תקינים נצפו בעיקר הצללות, איוורור יתר, עיבוי פריהילרי, תסנין או תמט.

סיבוכים ומדדי חומרה באשפוז:

טבלה מספר 16: סיבוכים במסגרת האשפוז

| סיבוכים במסגרת האשפוז | | | | | |
|-----------------------|---------------|---------|-----------|--------------------------------------|-------|
| Cumulative Percent | Valid Percent | Percent | Frequency | | |
| 9.5 | 9.5 | 9.5 | 4 | דלקת ריאות | Valid |
| 11.9 | 2.4 | 2.4 | 1 | דלקת ריאות, פרכוסים, לחץ ריאתי מוגבר | |
| 100.0 | 88 | 88 | 37 | ללא סיבוכים | |
| | 100.0 | 100.0 | 42 | Total | |

בטבלה מספר 16 ניתן לראות ש- 88% מהמטופלים לא חוו סיבוכים במסגרת אשפוזם לטיפול במחלת השעלת. דלקת ריאות היתה הסיבוך העיקרי. מטופל אחד סבל מסיבוכים רבים – דלקת ריאות, פרכוסים ולחץ ריאתי מוגבר במסגרת האשפוז. לא נצפו סיבוכים כדמם מוחי, פנוימוטורקס או מוות.

טבלה מספר 17 : היחס בין מדדי חומרה ומשך אשפוז

| Group Statistics | | | | | |
|------------------|----------------|-------|----|---------------|---|
| P value | Std. Deviation | Mean | N | משך אשפוז | |
| 0.023 | 8.2 | 92.6 | 13 | מעל 7 ימים | סטורציה באוויר חדר (%) |
| | 3.2 | 96.7 | 29 | מתחת ל 7 ימים | |
| 0.695 | 15.8 | 143.8 | 13 | מעל 7 ימים | דופק (מספר לדקה) |
| | 20.1 | 146.3 | 29 | מתחת ל 7 ימים | |
| 0.396 | .4 | 37 | 13 | מעל 7 ימים | חום (בצלזיוס) |
| | .5 | 37.1 | 29 | מתחת ל 7 ימים | |
| 0.003 | 13.1 | 47.8 | 12 | מעל 7 ימים | נשימות לדקה |
| | 6.7 | 33.1 | 26 | מתחת ל 7 ימים | |
| 0.066 | 12.6 | 21.6 | 13 | מעל 7 ימים | ספירת דם לבנה בקבלה |
| | 6.7 | 16.0 | 29 | מתחת ל 7 ימים | |
| 0.985 | 13.3 | 60.3 | 13 | מעל 7 ימים | לימפוציטים בקבלה (%) |
| | 12.5 | 60.3 | 29 | מתחת ל 7 ימים | |
| 0.289 | 9.0 | 13.5 | 13 | מעל 7 ימים | לימפוציטים אבסולוטיים בקבלה (אלפים לממ"ק) |
| | 5.3 | 10.1 | 29 | מתחת ל 7 ימים | |
| 0.053 | 19.0 | 24.6 | 13 | מעל 7 ימים | ספירת דם לבנה בשיא המחלה |
| | 6.7 | 16.7 | 29 | מתחת ל 7 ימים | |
| 0.982 | 13.2 | 61.5 | 13 | מעל 7 ימים | לימפוציטים בשיא המחלה (%) |

| | | | | | |
|-------|------|------|----|---------------|--|
| | 9.9 | 61.5 | 29 | מתחת ל 7 ימים | |
| 0.226 | 15.4 | 16.3 | 13 | מעל 7 ימים | לימפוציטים אבסולוטיים בשיא המחלה (אלפים לממ"ק) |
| | 5.3 | 10.6 | 29 | מתחת ל-7 ימים | |

טבלה 17 משווה בין קריטריונים המעידים על חומרה (סימנים חיוניים ומדדי מעבדה) לבין משך האשפוז (מעל ומתחת ל-7 ימים משך אשפוז). במבחנים סטטיסטיים נמצאה מובהקות בין משך האשפוז בימים לבין סטורציה נמוכה באוויר החדר ובנוסף בין משך האשפוז למספר נשימות בדקה. הספירה הלבנה הגבוהה בקבלה ובשיא המחלה נמצאו קרובות מאוד למשמעות סטטיסטית. לפיכך, ניתן לקבוע כי סטורציה נמוכה באוויר חדר וטכיפניאה מנבאים משך אשפוז ארוך יותר.

סיכום ודיון:

באוכלוסיית המחקר אותרו 42 ילדים עד גיל 18 שסבלו ממחלת השעלת ואושפזו בבית החולים לגליל המערבי בנהריה, בין השנים 2007-2013. גילם הממוצע של המטופלים היה חודשיים וחצי דבר התואם את החומרה הרבה של מחלת השעלת בגיל הינקות הצעיר. לפי הספרות, קבוצת המתבגרים והמבוגרים הם מרבית המטופלים שחולים במחלת השעלת ואילו המדביקים קבוצות אחרות באוכלוסייה. קבוצות אלו לא נכללו במחקר שלנו מכיוון שרק לעיתים רחוקות הינם זקוקים לאשפוז עקב שעלת. מבחינה דמוגרפית, מחצית מהמטופלים היו זכרים ומחצית נקבות, נתון העומד בסתירה לכתוב בספרות בו מצוין כי ישנו רוב בנות לעומת בנים חולים במחלה⁽¹¹⁾. הבדל זה יתכן ונובע מכך שיש ייצוג יתר לזכרים באוכלוסיית הגליל המערבי. מבחינה אתנית, שלושת רבעים מהמטופלים היו לא יהודים, ממצא התואם את התפלגותה האתנית של האוכלוסייה בגליל המערבי. במחקרים אחרים שבוצעו בארץ^(12,13) לא הייתה התייחסות לגבי התפלגות אתנית.

מרבית מקרי השעלת הופיעו בשנים 2007, 2008, 2012 ו-2013, בהן שכיחות המחלה הייתה גבוהה. הופעת גלי השעלת בשנים הללו בגליל המערבי תאמה את גלי ההופעה בארץ⁽⁸⁾. כמעט כל הילדים שאושפזו הספיקו לקבל חיסון אחד או שניים בלבד כנגד מחלת השעלת. ידוע כי חיסון אחד או שניים לא מקנים הגנה טובה כנגד המחלה. לפי ארגון הבריאות העולמי אחוז ההגנה כנגד המחלה לאחר חיסון בודד בין גילאי 6 חודשים עד 23 חודשים הינו 50.5%, בעוד שני חיסונים מהווים כיסוי יעיל יותר כנגד מחלת השעלת (80.1%) באותם הגילאים.⁽¹⁴⁾ זוהי בדיוק הבעייתיות של המחלה בגיל הרך: החולים הקשים ביותר, עדיין לא מוגנים מספיק על ידי החיסון.

כל המטופלים אושפזו בשלב הפרוקסיזמלי של מחלת השעלת והציגו סימפטומים של שיעול וזאת מכיוון שהשלב הקטראלי אינו בעל מאפיינים יחודיים לשעלת. בדומה למופיע בספרות, האבחון הקליני מתבסס על השיעול הפרוקסיזמלי, עם הקאה העשויה להופיע, וללא חום גבוה⁽¹¹⁾. למרות השלב במחלה, מעל 50% מהמטופלים לא אובחנו בקבלתם הראשונית כלוקים בשעלת ואושפזו באבחנה אחרת כגון ברונכיוליטיס. יתכן ומטופלים נוספים במצב דומה אף נשלחו לביתם. בנוסף, מספר מטופלים היו סימפטומטיים זמן ממושך אך לא אובחנו בקהילה בטרם הגעתם לבית החולים. לממצא זה השלכות רבות בקשר לטיפול המונע שלא ניתן ולבידוד בבית החולים שלא תמיד בוצע. לפיכך, ניתן להסיק שיש קושי קליני לאבחן שעלת היכול לנבוע מחוסר מודעות למחלה בקרב רופאים בקהילה ובבית החולים, זמינות נמוכה של בדיקת ה-PCR לאבחון מחלת השעלת במסגרת הרפואה בקהילה, הסתמנויות לא טיפוסיות, כצפופים בריאות וקוצר נשימה, העשויות להתפרש כברונכיוליטיס או אף אפשרות של co-infection בין וירוסים נשימתיים וחיידק השעלת⁽²⁾. לדוגמא, במחקר שבוצע בקרב 142 תינוקות מתחת לגיל 6 חודשים אשר אובחנו כלוקים בברונכיוליטיס, 12 (8.5%) אובחנו כלוקים בשעלת על ידי בדיקת PCR (8 מהם לקו בברונכיוליטיס בשל Respiratory Syncytial Virus – RSV)⁽¹⁵⁾. אבחון של שעלת, אם כן, עשוי להיות בעייתי מסיבות רבות, דבר המדגיש את החשיבות של ביצוע מהיר של PCR לחיידק השעלת מיד עם העלאת חשד קליני למחלה. בנוסף, לויקוציטוזיס ובעיקר לימפוציטוזיס, עשויים להיות רמז מעבדתי לשעלת בקבלה, כפי שנצפה ב-50% מהילדים במחקר שלנו.

מרבית המטופלים לא סבלו מסיבוכים במהלך אשפוזם במחלקות השונות ולא נצפתה תמותה. עם זאת מצאנו כי גיל מתחת לחודשיים, סטורציה נמוכה ונשמת

בקבלה נבאו אשפוז ארוך יותר. הסיבוכים שכן הופיעו במיעוט הילדים במסגרת האשפוזים היו: דלקת ריאות, פרכוסים ולחץ ריאתי מוגבר. לפי הספרות, תינוקות הקטנים מגיל 6 חודשים ובעיקר מגיל חודשיים שחלו במחלת השעלת עלולים לסבול מסיבוכים ותמותה: דלקת ריאות (13-25%), פרכוסים (2-4%), אנצפלופתיה (-) 0.4% (1% ותמותה (0.5-1%)^(6.11). מרבית מקרי התמותה משעלת קשורים בצורה ישירה לרמה הגבוהה של תאים לבנים בדם ובייחוד לימפוציטים. הסבר אחד לכך הוא חסימה של כלי דם ריאתיים על ידי לימפוציטים, היכול להוביל ליצירת יל"ד ריאתי מוגבר. הלימפוציטים עשויים לגרום לחסימת כלי דם לבניים וכלי דם ריאתיים עקב סטאזיס, יצירת צמיגות יתר של הדם ואף תסחיפים העלולים לגרום לסיבוכים קשים במטופל ומוות. במקביל, שיעול הקשור לשלב הפרוקסימלי גם הוא יכול להוביל לאנוקסיה מוחית ומוות⁽¹¹⁾. לאחת מהילדות שנכללו במחקר זה היה מהלך ייחודי למחלה: מטופלת בת חודש התקבלה למיון עקב קוצר נשימה, שיעול, קושי בהאכלה, נזלת וטכיקרדיה. אבחנתה הראשונית היתה ברונכיוליטיס אך אובחנה במקביל כלוקה בשעלת (הבדיקה נשלחה עקב לימפוציטוזיס ניכר). ביום השלישי לאשפוז, חלה התדרדרות במצבה שאופיינה על ידי ברדיקרדיה והפסקות נשימה. בארבעת הימים הבאים בטיפול נמרץ ילדים מצבה התדרדר ונדרש מתן חמצן בלחץ גבוה, הנשמה ואנטיביוטיקה רחבת טווח עקב דלקת ריאות. באקו לב נצפה יל"ד ריאתי ובבדיקות מעבדה טרופונין מוגבר וערכי לויקוציטים 105000 לממ"ק. מצב זה תואר כמוביל לתמותה באחוז גבוה של החולים ועקב כך הוחלט לבצע טיפול ניסיוני (שתואר במספר קטן של ילדים) ובו בוצע עירוי החלפת דם בהצלחה. מצבה של התינוקת השתפר מהר, נצפתה ירידה בערכי הלימפוציטים, טרופונין ויל"ד הריאתי והיא שוחררה ללא חסרים נוירולוגיים.⁽¹⁶⁾

למחקר שלנו מספר חסרונות: היותו רטרוספקטיבי מקשה על איסוף מדויק של כל הנתונים. המחקר בדק רק חלק מהחולים בשעלת, למעשה את הילדים החולים ביותר בקבוצת הגיל הצעירה (הרוב אובחנו בקהילה ולא אושפזו). כמו כן, מספר הילדים שנמצאו הינו קטן יחסית וכן אין בתיקים הרפואיים של הילדים מידע לגבי פרוגנוזה ארוכת טווח. לעומת זאת, נאספו נתונים על ילדים מאושפזים בשל שעלת ממרכז רפואי גדול המטפל באזור גיאוגרפי נרחב. האבחנה של המחלה נעשתה לפי ה-PCR gold standard (8,9,12,14,17) והמחקר משקף את הבעייתיות העכשווית של מחלת השעלת – מחלה קשה בתינוקות אשר למרות שחוסנו כפי גילם, החיסון עדיין לא מספק כדי ליצור תגובה חיסונית מגנה. בספרות הרפואית מישראל לא מצאנו דיווחים עדכניים על אשפוזים ממחלת השעלת וזאת למרות ששכיחות המחלה בהחלט נמצאת בעליה בישראל. (8,9,12,14,17)

לסיכום, שעלת גורמת לאשפוז בעיקר של תינוקות צעירים אשר עדיין לא הספיקו לקבל את סדרת החיסון המלאה ועל כן אינם מוגנים מספיק כנגד המחלה. למרות העליה בשכיחות המחלה, אבחון נכון של שעלת אינו מתבצע בחלק גדול של המקרים, דבר המדגיש את החשיבות של ביצוע מהיר של PCR לחיידק השעלת מיד עם העלאת החשד הקליני למחלה. לויקוציטוזיס ובעיקר לימפוציטוזיס, עשויים להיות רמז מעבדתי לשעלת בעיקר בתינוק צעיר הסובל משיעול. גיל מתחת לחודשיים, טכיפניאה וסטורציית חמצן נמוכה מעלים הסיכון לאשפוז ארוך יותר.

1. Halperin SA. Pertussis and Other *Bordetella*, In; Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J, eds; Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th edition, McGraw Hill, Boston, MA; 2011: p 1241-1245.
2. Long SS. Pertussis (*Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis*), in: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme III JW, Schor NF, Behrman RE, eds; Nelson Textbook of Pediatrics; 19th edition, Elsevier –Saunders, Philadelphia, PA; 2011: p 944-948.
3. Yeh S, Mink CAM, Torchia MD; Clinical features and diagnosis of *Bordetella pertussis* infection in infants and children; In: Rose BD, editor; UpToDate; version 6.0. Waltham, MA: UpToDate; 2013; <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-bordetella-pertussis-infection-in-infants-and-children>; Accessed in: 21/4/2013.
4. Yeh S; Treatment and prevention of *Bordetella pertussis* infection in infants and children; In: Rose BD, editor. UpToDate; version 15.0. Waltham, MA: UpToDate; 2013; <http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-bordetella-pertussis-infection-in-infants-and-children>; Accessed in 21/4/2013
5. Cornia P, Lipsky B; Treatment and prevention of *Bordetella pertussis* infection in adolescents and adults; In: Rose BD, editor. UpToDate; version 32.0. Waltham, MA; UpToDate; 2013; <http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-bordetella-pertussis-infection-in-adolescents-and-adults>; Accessed in 21/4/2013.
6. Long SS., *Bordetella pertussis* (Pertussis) and Other *Bordetella* Species; Long SS, Edwards KM, Mersola J eds; Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease, 4th Edition, Elsevier, 2012; p 865-873.
7. חוזר ראש שירותי בריאות הציבור : הנחיות לניטור ואבחון מחלת השעלת, האגף לאפידמיולוגיה, משרד הבריאות, 2013 :
http://www.mednet.co.il/upload/infocenter/info_images/02433413%5B1%5D.pdf
8. האגף לאפידמיולוגיה שירותי בריאות הציבור : נקודות ציון - מחלות שנגדן מחסנים במסגרת חיסוני השגרה בילדות, המרכז הלאומי לבקרת מחלות

- (ICDC), פרסום 342: מחלות זיהומיות מחייבות הודעה בישראל – 60 שנות ניטור: 1951-2010, מדינת ישראל משרד הבריאות, 2012, עמודים 63, 15.
9. Hochwald O, Bamberger ES, Rubin L, Gershtein R, Srugo I.
A pertussis outbreak among daycare children in Northern Israel: who gets sick?; *Isr Med Assoc J.* 2010;12:283-6.
 10. לשכה מרכזית לסטטיסטיקה (למ"ס) - שנתון סטטיסטי לישראל – אוכלוסיה לפי קבוצת אוכלוסיה, דת, גיל, מין, אחוז ונפה – 2013:
http://www.cbs.gov.il/reader/shnaton/templ_shnaton.html?num_tab=st02_19x&CYear=2013
 11. Cherry JD. Pertussis and Other *Bordetella*, In; Cherry JD, Heininger U eds; Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 7th edition, Saunders, 2013; p 1616-1639.
 12. Shmilovitz M, Preston NW, Zaltser H, Cahana A; Whooping cough in northern Israel; *Isr J Med Sci.* 1972; 8:1936-9;
 13. Weizer S, Wilder A, Heldenberg D.; Pertussis in Hadera County; *Harefuah*; 1988 15; 115: 370-1.
 14. WHO SAGE Pertussis Working Group Background Paper, SAGE; 2014; 24-25,51;
http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_Pertussis_background_FINAL4_web.pdf?ua=1.
 15. Nuolivirta K, Koponen P, He Q, Halkosalo A, Korppi M, Vesikari T, Helminen M.
Bordetella pertussis infection is common in nonvaccinated infants admitted for bronchiolitis; *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29; 1013-5.
 16. Kuperman AA, Hoffmann Y, Glikman D, Dabbah H, Zonis Z. Severe pertussis and hyperleukocytosis – is it time to change for exchange? *Transfusion*, 2014;54:1630-1633.
 17. Moerman L, Leventhal A, Slater PE, Anis E, Yishai R, Marva E. The re-emergence of Pertussis in Israel; *Isr Med Assoc J.* 2006; 8; 308-11.