

# Läkaköha nüüdisaegne diagnostika

Piia Jõgi<sup>1</sup>, Marje Oona<sup>2</sup>, Eda Tamm<sup>1</sup>, Irja Lutsar<sup>3</sup>

Läkaköha täpne ja õigeaegne diagnoosimine on ka praegu väljakutse igale arstile, sest läkaköhaavastane vaktsineerimine on oluliselt muutnud läkaköha epidemioloogiat ja sümptomatoloogiat. Seetõttu võib läkaköha teismelistel, täiskasvanutel ja vaktsineeritud lastel kulgeda ebatüüpiliselt vaid 1–2 nädalat kestva kõhana. Seega peaks läkaköha diagnoos põhinema alati laboratoorsetel uuringutel. *Bordetella pertussis*'e isoleerimine ninaneelu materjali külvil ja/või PCRil (polümeraasahelreaktsioon) on väga tundlikud meetodid haiguse varases staadiumis. Seroloogilised meetodid sobivad enam läkaköha hiliseks diagnoosimiseks.

Läkaköha on väga nakkav gramnegatiivse bakteri *Bordetella pertussis*'e põhjustatud hingamisteede infektsioon. Eestis on haigestumine läkaköhasse püsinud pidevalt kõrgemana kui enamikus Euroopa riikides (1) ning vaatamata suhteliselt suurele vaktsineerimisega hõlmatusele (aastatel 2000–2009 oli esimeseks eluaastaks vaktsineeritud > 95% lastest) haigestumine sageneb (vt joonis 1). Haigestumise sagenemise põhjuseid on mitu, sealhulgas esineb tõenäoliselt ka hüperdiagnostikat (3).

Läkaköha täpne ja õigeaegne diagnoosimine on ka nüüdisajal väljakutse igale arstile. Enne vaktsineerimisajastu algust diagnoositi läkaköha peamiselt tüüpiliste sümptomite põhjal nagu paroksüsmaalne köha, köhahoojärgne oksendamine ja kõõksuv sissehingamine köhahoo lõpus (inspiratoorne repriis). Tänapäeval, kui läkaköha vastu on vaktsineeritud juba üle 50 aasta, puuduvad haigestunutel sageli läkaköha tüüpilised sümptomid. Samas võivad tugeva pikaajalise köhaga kulgeda mitmed teised haigused peale läkaköha. Seega ei saa ainult kliinilise pildi alusel läkaköha diagnoosida (4, 5) ning sellest tulenevalt peaks läkaköha diagnoos kindlasti põhinema laboratoorsetel uuringutel.

## LÄKAKÖHA DEFINITSIOON

Nii WHO (6), CDC (haiguste kontrolli ja ennetamise keskus Ameerika Ühendriikides) (7) kui ka Euroopa Liidu komisjon (8) on defineerinud läkaköha ühte moodi.

## Läkaköha definitsioon kliinilise pildi alusel

Läkaköha on üle kahe nädala kestev köhaga kulgev haigestumine, millel korral esineb vähemalt üks järgmistest sümptomitest: paroksüsmaalsed köhahood, inspiratoorsed repriisid ja köhahoojärgne oksendamine. Köhahoojõud ei ole teist teadaolevat põhjust (7).

## Läkaköha laboratoorse diagnoosimise kriteeriumid

Läkaköha diagnoosi kinnitavad kas *B. pertussis*'e isoleerimine ninaneelu limast või *B. pertussis*'e iseloomulik antikehade tekkimine vereseerumis. *B. pertussis*'e ninaneelu limast isoleerimise all mõistetakse kas haigustekitaja väljakülvamist või tema DNA tuvastamist polümeraasahelreaktsiooni (PCR) abil (6–8).

WHO soovitude kohaselt tuleks läkaköha seroloogiliseks diagnoosimiseks kasu-

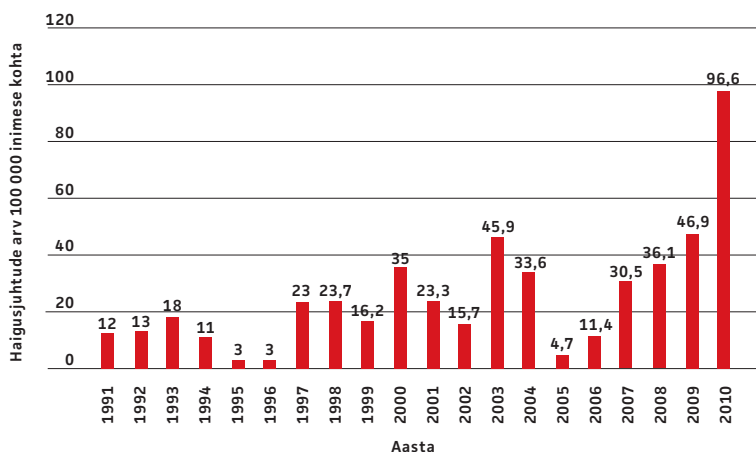
Eesti Arst 2012; 91(1):19–25

Saabunud toimetusse: 28.04.2011  
Avaldatud internetis: 31.01.2012

<sup>1</sup> TÜ Kliinikumi lastekliinik;  
<sup>2</sup> TÜ peremeditsiini õppetool;  
<sup>3</sup> TÜ mikrobioloogia instituut

Korrespondeeriv autor:  
Piia Jõgi  
Piia.Jõgi@kliinikum.ee

Võtmesõnad:  
läkaköha, *Bordetella pertussis*, respiratoorsed nakkused



Joonis 1. Läkaköha haigestumus 100 000 inimese kohta aastatel 1991–2010 Eestis (2).

tada ainult paarisserumeid. CDC seevastu aga ei tunnista seroloogilisi meetodeid läkaköha laboratoorse kinnituseks, sest need meetodid ei ole standarditud (6, 7).

## Haigusjuhtude klassifikatsioon

WHO haigusjuhtude klassifikatsioonis eristatakse läkaköha kaht vormi (6):

- kliiniline vorm – haigusjuht, mis vastab läkaköha kliinilisele definitsioonile, aga ei ole laboratoorselt kinnitatud;
- laboratoorselt kinnitatud vorm – haigusjuht, mis vastab läkaköha kliinilisele definitsioonile ja on laboratoorselt kinnitatud.

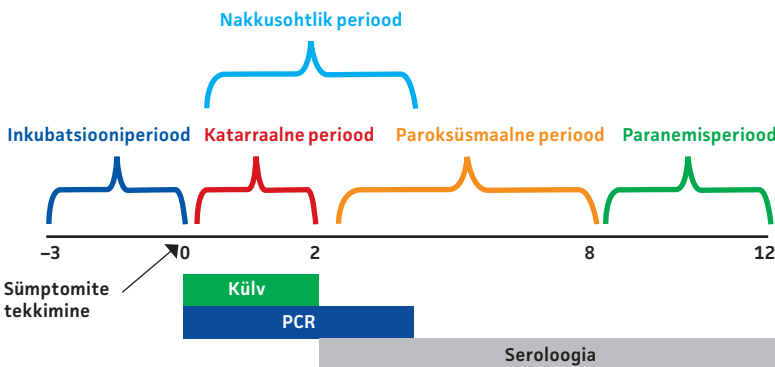
Euroopa Ühenduste Komisjoni haigusjuhtude klassifikatsioonis (8) on lisaks eelneva teile välja toodud ka tõenäoline haigusjuht ehk epidemioloogiliselt seotud haigusjuht – haigusjuht, mis vastab läkaköha kliinilisele definitsioonile ja on epidemioloogiliselt seotud laboratoorselt kinnitatud haigusjuhuga.

## KLIINILINE PILT

Läkaköha kliiniline pilt võib varieeruda asümptomaatilisest vormist teismelistel ja täiskasvanutel kuni eluohtliku seisundini vastündinutel ja väikelastel (4).

Haiguse kulus eristatakse nelja perioodi (9, vt joonis 2):

1. Inkubatsiooniperiood, mis kestab tavaliselt umbes ühe nädala, kuid võib ulatuda kuni 21 päevani (10).
2. Katarraalne periood kestab ligikaudu 1–2 nädalat. Sellel ajal on haige kõige nakkusohtlikum. Katarraalses perioodis esinevad sümptomid (nohu, subfebriilne palavik ja kerge mitteproduktiivne köha) sarnanevad ülemiste hingamisteede kergete infektsioonidega (9). Febriilse



Joonis 2. Läkaköha klassikalise kulu perioodid, nende kestus nädalates ning diagnoosimiseks kasutatavad spetsiifilised läkaköhatestid (42).

palaviku esinemine pole läkaköhale iseloomulik, kuna tegemist on hingamisteede epiteeli haarava lokaalse põletikuga. Katarraalse perioodi jooksul köhahood sagenevad ja muutuvad raskemaks (11).

3. Läkaköha hakatakse tavaliselt kahtlustama alles haiguse paroksüsmaalses perioodis, kui tekivad läkaköhale tüüpilised tõsised paroksüsmaalsed köhahood koos inspiratoorsete repriiside ja köhahoojärgse oksendamisega. Periood kestab tavaliselt 2–3 nädalat, kuid võib kesta ka kuni 10 nädalat (9).
4. Paranemisperioodil, mis kestab tavaliselt 2–3 nädalat (9), kuid mõnikord ka mitu kuud (11), muutub köha kergemaks ja taandub.

Haigussümptomite raskust mõjutavad patsiendi vanus, eelnev kokkupuude *B. pertussis*'e antigeenidega (kas seoses vaktsineerimisega või haiguse eelneva läbipõdemise tagajärjel), antibiootikumide tarvitamine ja kaasuvate infektsioonide esinemine (4). Läkaköha kulgeb tüüpiliste sümptomitega peamiselt vaid mittevaktsineeritud lastel, seega alates vaktsineerimisajastu algusest on esinenud läkaköha klassikalist kulgu üha harvem (4). Vanematel lastel, teismelistel ja täiskasvanutel, kes on kas seoses vaktsineerimisega või haiguse eelneva läbipõdemisega läkaköha antigeenidega kokku puutunud, avaldub haigus enamasti ebatüüpiliselt (1–2 nädalat kestva köhana) (4, 12). Vastsündinutel ja imikutel võivad perioodilised apnoed olla ainukeseks haiguse sümptomiks (14), lisaks on kirjeldatud neil ka korduvaidsüanoosi- ja bradükardiaepisoode (11, 14).

Kuni 67% juhtudest võib läkaköha kulgeda ka sümptomiteta, kuid vaatamata sellele on inimene nakkusohtlik (15).

Läkaköha diagnoosimine tüüpiliste sümptomite järgi ei ole võimalik, kuna sarnast kliinilist pilti võivad anda ka mitmete teiste mikroorganismide nagu adenoviirus, paragripiviirus, RS-viirus (respiratoorne süntsütaalviirus), *Mycoplasma pneumoniae* ja *Chlamydia pneumoniae* põhjustatud infektsioonid (16). Ka mitteinfektsioosid haigusi, näiteks astmat, võib olla raske läkaköhist ainult kliinilise pildi järgi eristada (4).

## TÜSISTUSED

Kõige sagedasemaks läkaköha tüsistuseks lastel on kopsupõletik, mis võib olla põhjustatud nii *B. pertussis*'e kui ka sekundaarselt

teiste respiratoorsete patogeenide poolt. Imikutel on 5–33%-l juhtudest diagnoositud koos läkakõhaga RS-virusinfektsiooni (17, 18). Harvem esineb sinuiiti, keskkõrvapõletikku ning korduva oksendamise tõttu tekkinud dehüdratatsiooni ja toitainete defitsiiti (12). Läkakõha tüsistusena võib imikutel ja vaksineerimata haigetel tekkida kesknärvisüsteemi kahjustus. Entsefalopaatia ja krampid tekivad nii tugevast köhimisest põhjustatud apnoede tõttu (19, 20) kui ka *B. pertussis*'e antigeenide otsest toimest kesknärvisüsteemile (21).

Elkõige võib imikutel läkakõha tüsistusena tekkida ka ravile allumatu pulmaalne hüpertensioon (22), mille tulemusena võib haigus ka tänapäevaste intensiivravivõimaluste juures lõppeda surmaga (23). Alla 1 aasta vanustel lastel on kirjeldatud äkksurma juhte (24).

## DIAGNOOSIMINE JA LABORATOORSED ANALÜÜSID

### Vere üldanalüüs

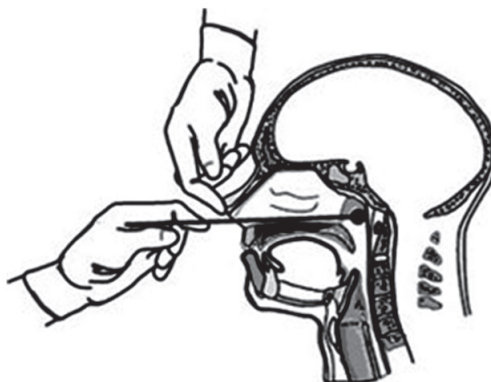
Katarraalses perioodis võib esineda lümfotsütaarne leukotsütoos. Mitmetes uurin-gutes on leitud, et läkakõha põdevatel imikutel on lümfotsütaarne leukotsütoos seotud suurema suremusega läkakõhasse (11). Täiskasvanutel ja ka vaksineeritud lastel ei pruugi lümfotsütoosi tekkida (14).

### Proovi võtmine ninaneelust ja edasine käitlemine

Läkakõha kliinilise haigusjuhu kinnitamine laboratoorsete meetoditega eeldab juba analüüsi võtmisel ja selle transpordil laborisse täpsete reeglite järgimist, kuna *B. pertussis* on väga tundlik väliskeskkonna tingimuste ja nõudlik söötmete suhtes.

Läkakõha diagnoosi laboratoorne kinnitamine külvi- või PCR-meetodiga eeldab uuritava materjali kogumist kas tampooniga ninaneelust (9, vt joonis 3) või aspireerides ninaneelu lima. Ideaalsel juhul jäetakse tampoon umbes 10 sekundiks ninaneelu (25).

Ninaneelu materjali võtmine külviks. Tänapäeval ei pea patsient enam kõhima Petri tassil olevale söötmele: selle asemel kasutatakse spetsiaalseid transportsöötmeid, mis tagavad mikroobi ellujäämise. Haigustekitaja isoleerimiseks tuleb ninaneelust proovi võtmisel kasutada sünteetilisi kalitsiumalginaadist või polüestrist (Darcon) fiibertampoone, mitte puuvillatampoone,



Joonis 3. Analüüsi võtmine ninaneelust (7).

mis pärsivad bakterite kasvu (9). Materjal tuleb külvata kohe selektiivsele söötmele või kasutada transpordiks Regani-Lowe'i agarit (25). Viimast tuleks hoida kuni proovi laborisse jõudmiseni külmkapis temperatuuril +4 °C. Külvid transportida laborisse 4–6 tunni jooksul (4).

Materjali võtmine PCR-analüüsiks. Proovi võtmisel PCRiks tuleb samuti kasutada polüestertampooni (26), mis asetatakse pärast proovi võtmist kuiva steriilsesse proovinõusse ja säilitatakse kuni laborisse jõudmiseni külmkapis temperatuuril +4 °C. Materjal peaks jõudma laborisse 48 tunni jooksul (4).

## SPETSIIFILISTE LÄKAKÕHATESTIDE ISELOOMUSTUS JA VÕRDLUS (vt joonis 2, tabel 1)

### 1. Ninaneelu materjali külvamine

Ninaneelu materjali külvamist peetakse nn kuldseks standardiks, kuna see on ainuke 100% spetsiifilisusega meetod haigustekitaja samastamiseks. *B. pertussis*'e külvamise meetodi võtsid kasutusele Bordet ja Gengou 1906. aastal (27). Meetod on kõige informatiivsem haiguse esimese kahe nädala jooksul (katarraalses perioodis) (7).

Laboris külvatakse proovid enamasti Regani-Lowe'i agarile, mis on süsiagar, kuhu on lisatud 10% hobuseverd ja konkureeriva mikrofloora mahasurumiseks antibiootikumi tsefaleksiini (26), ning mida inkubeeritakse aeroobses, suhteliselt niiskes keskkonnas 35–36 °C juures keskmiselt 5 kuni 7 päeva (25, 28).

### 2. PCR-test

Alates 1990. aastatest on läkakõha diagnoosimiseks nii teadusuuringutes kui ka

Tabel 1. Spetsiifiliste läkaköhatestide kokkuvõte (29)

Test	Tundlikkus*	Spetsiifilisus*	Testi tegemise aeg	Testi eelised	Testi puudused
Külv	12–60%	~ 100%	kuni 2 nädala jooksul köha algusest	<ul style="list-style-type: none"> <li>• suur spetsiifilisus (29);</li> <li>• võimalus määrata antibiootikumtundlikkust (9);</li> <li>• võimalus eristada <i>Bordetella</i> perekonna alaliike (43)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vähene tundlikkus (9), valenegatiivse vastuse võib anda analüüsi mittekorrektne võtmine ja käitlemine, tundlikkus väheneb aja jooksul haiguse algusest ning antibiootikumravi foonil (40);</li> <li>• diagnoosi kinnituse saab 7–10 päeva pärast analüüsi võtmist (10)</li> </ul>
PCR	70–99%	86–100%	kuni 4 nädala jooksul köha algusest	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnoosi kinnituse saab kiiresti, 2–24 t jooksul (44);</li> <li>• tundlikkus suurem kui külvil, kuid väheneb haiguse kulu kestel, saab kasutada kuni 4 nädala jooksul pärast köha algust (9);</li> <li>• bakterid ei pea olema elus (40);</li> <li>• võimalik kasutada kuni 5päevase antibiootikumravi foonil (32)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• väiksem spetsiifilisus kui külvidel, sõltub laborist (86–100%) (9);</li> <li>• võimalik DNA-ristkontaminatsioon (29);</li> <li>• kontaminatsioonioht proovi käitlemisel (25);</li> <li>• puuduvad standarditud primer'id (25)</li> </ul>
Paaris-seerumid	90–92%	72–100%	sümptomite tekkimisel ja 4–6 nädalat pärast esimest proovi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jälgitav antikehade tiitri tõus;</li> <li>• sobib hilisdiagnoosimiseks, sest meetodi tundlikkus suureneb aja jooksul pärast haigestumist (9);</li> <li>• sobib hiliseks diagnoosimiseks, kui PCR ja külv tõenäoliselt ei anna enam positiivset vastust (9);</li> <li>• antibiootikumravi ei mõjuta analüüsi tulemusi (29)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hiline diagnoos</li> <li>• meetod pole standarditud (29);</li> <li>• hiljutine vaksineerimine segab testi interpreteerimist (9)</li> </ul>
Ühekordne seroloogia	36–76%	99%	vähemalt 2 nädalat pärast köha algust, ideaalselt 4–8 nädala jooksul pärast köha algust	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sobib hilisdiagnoosimiseks, kuna meetodi tundlikkus suureneb aja jooksul pärast haigestumist (9);</li> <li>• sobib hiliseks diagnoosimiseks, kui PCR ja külv tõenäoliselt ei anna enam positiivset vastust (9);</li> <li>• antibiootikumravi ei mõjuta analüüsi tulemusi (29)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hiljutine vaksineerimine segab testi interpreteerimist (9);</li> <li>• diagnostilised väärtused pole kinnitatud (34);</li> <li>• meetod pole standarditud (29)</li> </ul>

\* Tundlikkuse ja spetsiifilisuse väärtused Wendelboe and Van Rie järgi, 2006 (9).

igapäevapraktikas kasutusel PCR-test. Selle meetodi peamiseks eeliseks külvi ees on kiirus ja suur tundlikkus (29). Enam kasutatud on IS481, läkaköha toksini (PT) promootorpiirkonna (ptxA-Pr) ja pertaktiini geeni *primer* (13).

Enamik laboreid kasutab IS481 geeni *primer*'it, millel on küll suurim tundlikkus, kuid mille spetsiifilisus ristreaktsioonide tõttu *Bordetella holmesii*'ga on vähenenud. Kliinilises praktikas on see leid aga tõenäoliselt väheoluline, kuna *B. holmesii* põhjustatud infektsioonid on harvad (9, 13). *B. pertussis*'e ja *B. parapertussis*'e eristamiseks tuleb lisaks IS481 geeni *primer*'ile kasutada IS1001 geeni *primer*'it (13). Kui kahele eelnevale lisada veel hiljuti välja arendatud IS1002 geeni *primer*, siis on võimalik eristada nii *B. pertussis*'e, *B. parapertussis*'e, *B. holmesii* kui ka *B. bronchioseptica* põhjustatud infektsioone (30).

Võrreldes IS481 *primer*'iga on ptxA-Pr *primer*'i spetsiifilisus *B. pertussis*'e suhtes suurem (100%), kuid samas on tundlikkus väiksem (9). Pertaktiini geeni

*primer*'il on kirjeldatud ristreaktsioone *B. bronchioseptica*'ga, mis vähendab *primer*'i spetsiifilisust (31). Seega võivad sõltuvalt kasutatavast *primer*'ist analüüsi spetsiifilisus ja tundlikkus erineda (7).

Valepositiivse vastuse võib saada ristreaktsioonide tõttu erinevate *Bordetella* perekonnaliikmetega, kuid võimalik on ka proovi kontaminatsioon (9). Valenegatiivse vastuse võib saada mittekorrektset võetud proovi korral. Siiski on PCRi tundlikkus oluliselt suurem kui külvil, kuna positiivse PCR-vastuse saamiseks ei pea bakter enam elus olema. Seega võib PCRiks läkaköha-proovi võtta ka kuni 4 nädala jooksul alates haiguse algusest ja kuni 5päevase antibiootikumravi foonil (9, 32).

### 3. Seroloogilised uuringud

Tänapäeval kasutatakse *B. pertussis*'e antikehade kindlakstegemiseks peamiselt ELISA-meetodit (ensüümikaudne immunosorptsioonimeetod). Läkaköha põdemise järel tekivad antikehad järgmiste *B. pertussis*'e virulentsusfaktorite suhtes:

filamentoose hemagglutiini (FHA), pertaktiini (PRN), fimbriate (FIM) ja PT suhtes (33). Kuna vaid PT antikehad on spetsiifilised *B. pertussis*'e suhtes, peaks kliinilises praktikas rutiinselt mõõtma ainult PT antikehi ja vastuse väljastama kvantitatiivselt rahvusvahelistes ühikutes: IU/ml (34, 35). Teised ülal nimetatud antikehad võivad anda ristreaktsioone nii *Bordetella* kui ka mitte-*Bordetella* perekonna liikmetega (nt *Haemophilus*'e perekond, *Mycoplasma pneumoniae*, *Escherichia coli*) (34).

IgG-antikehad tekivad umbes 3 nädalat pärast haiguse algust ja saavutavad maksimumi umbes 4,5 nädala jooksul (27). Antikehade tiiter langeb madalale tasemele tavaliselt 1–2 aasta jooksul pärast haiguse põdemist (36).

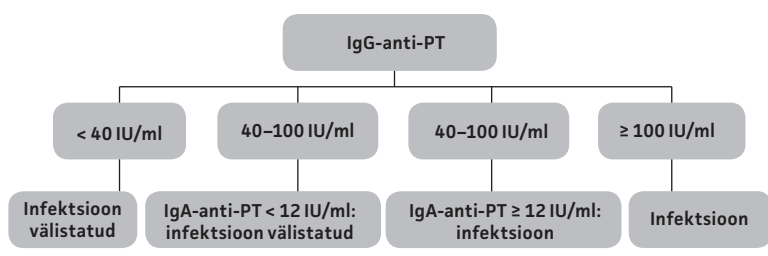
Nii täisrakulised kui ka atsellulaarsed läkaköHAVAKTSIINID sisaldavad eespool mainitud *B. pertussis*'e virulentsusfaktoreid, mille tulemusena tekivad ka vaksineerimise järel IgG-tüüpi antikehad. Kahjuks ei ole võimalik eristada, kas tõusnud IgG antikehade tiiter on tingitud hiljutisest vaksineerimisest või läkaköhanakkusest (9). Laialt on levinud arvamus, et IgA antikehade tiitri tõus vereseerumis on tingitud ägedast läkaköha infektsioonist (37, 38), kuid IgA antikehade kontsentratsioon vereseerumis võib suurened ka hiljutise vaksineerimise tõttu (39).

Seetõttu ei saa antikehade määramist pidada usaldusväärseks, kui viimasest läkaköhavastasest vaksineerimisest on möödas vähem kui 1 aasta (34, 40). Alla 3 kuu vanused imikud ei ole võimelised tootma mõõdetavas koguses antikehasid (40).

**Paarisseerumite meetodit** peeti veel hiljuti läkaköha diagnoosimisel standardiks, mille järgi kogutakse ühelt patsiendilt

kaks analüüsi eri ajahetkel: esimene ägeda perioodi seerum kogutakse kohe haigestumise järel ja teine paranemisperioodi seerum kogutakse 4–6 nädala pärast (9). Kui analüüsid on kogutud korrekselt ja isikut ei ole hiljuti läkaköha vastu vaksineeritud, siis on IgG-anti-PT kontsentratsiooni tõus  $\geq 100\%$  või  $\geq 50\%$  langus piisava tundlikkuse ja spetsiifilisusega, et kinnitada läkaköha diagnoos (34). Tavaliselt on ägeda faasi seerumi kogumine raske, sest just siis võivad klassikalised sümptomid puududa ja läkaköha veel ei kahtlustata (9).

**Ühekordse seroloogia meetodi** kasutamine muutus kliinilises praktikas populaarseks 1980.–1990. aastatel. Selle meetodi kasutamisel tuleks mõõta nii IgG-anti-PT kui ka IgA-anti-PT kontsentratsiooni. Samas on IgG-anti-PT jaoks kirjanduses välja pakutud erinevaid referentsväärtusi (34, vt tabel 2). Paljudes riikides on tehtud populatsiooni seroepidemioloogilised uuringud ning määratud kohalikud referentsväärtused. Eestis aga sellist uuringut siiani tehtud ei ole. IgA-anti-PT referentsväärtused pole aga veel üheselt aktsepteeritud (34). Üks võimalikest diagnoosimise algoritmidest ühekordse seroloogia meetodi puhul on toodud joonisel 4 (41).



**Joonis 4.** Diagnostiline algoritm selle kohta, kuidas määrata anti-PT antikehade taset patsiendi veres (41).

**Tabel 2.** Täiskasvanute ja teismeliste IgG-anti-PT antikehade referentsväärtused (34)

Autor	Riik	Uuringutüüp	Referentsväärtus, IU/ml	Tundlikkus, %	Spetsiifilisus, %
Marchant jt	USA	Populatsiooniuuring	~ 100	78	98
YiH jt	USA	Populatsiooniuuring	~ 200	67	99,9
De Melker jt	Holland	Populatsiooniuuring	125	70	90
Wirsing von König jt	Saksamaa	Populatsiooniuuring	40	–	–
Pebody jt	Euroopa Liidu riigid	Epidemioloogiline uuring	125	–	–
Baughman jt	USA	Epidemioloogiline uuring/mudel	94 46	–	–
Horby jt	Austraalia	Kliiniline hinnang	50		



Tänapäeval on mõnedes laborites (ka Eestis) *B. pertussis*'e antikehade määramiseks kasutusel mitme antigeeniga või kogu *B. pertussis*'e rakku sisaldavad ELISA-kitid, mille kasutamisel ei ole vastust võimalik rahvusvahelistes ühikutes anda. Ristreaktsioonide tekkimise tõttu teiste tekitajatega on nende kittide spetsiifilisus väike ning seetõttu pole nad piisavalt usaldusväärsed (34, 41).

## LÄKAKÖHA DIAGNOOSIMISE VÕIMALUSED EESTIS

Eestis tehakse ninaneelu materjali külvamist *B. pertussis*'e söötmele Terviseameti ja Quattromed HTI laborites. PCR-analüüsi läkaköha diagnoosimiseks kasutatakse TÜ Kliinikumi ühendlaboris, Terviseameti kesk-laboris Tallinnas, Pärnu haigla laboris ja ka Quattromed HTI laborites. Praegu kasutatakse kõikides laborites erinevaid *primer*'eid, mistõttu võib nende testide spetsiifilisus, nagu juba ülal mainitud, olla erinev.

Seroloogilisi uuringuid *B. pertussis*'e vastaste antikehade tuvastamiseks tehakse mitmes laboris. Kasutusel on erinevad kommertsiaalsed mitme antigeeniga või kogu *B. pertussis*'e rakku sisaldavad kitid. Antikehade kvantitatiivset tiitrit rahvusvahelistes ühikutes ühestki laborist ei väljastata, kuigi ilma selleta adekvaatselt läkaköha seroloogilist diagnostikat teha ei saa.

## SOOVITUSED LÄKAKÖHA DIAGNOOSIMISEKS EESTIS

### Alla 1-aastased lapsed

PCR-analüüs tuleb teha ninakaapest või ninaneelu aspiratsiooni materjalist nii ruttu kui võimalik pärast sümptomite tekkimist, kuid mitte hiljem kui haiguse esimese nelja nädala jooksul. Võimaluse korral tehakse lisaks ninaneelu materjali külvamine, kui haigus on kestnud kuni kaks nädalat (7, 34, 41, 44).

### Ülejäänud isikud (vt joonis 2)

Kui köha on kestnud alla 2 nädala, tehakse PCR-analüüs ninakaapest või ninaneelu aspiratsiooni materjalist. Võimaluse korral tehakse lisaks ninaneelu materjali külvamine.

Kui köha on kestnud 2–4 nädalat, tehakse PCR ninakaapest või ninaneelu aspiratsiooni materjalist ja määratakse Ig-anti-PT tiiter.

Kui köha on väldanud üle 4 nädala, määratakse Ig-anti-PT tiiter.

Seroloogiliste meetodite kasutamisel (s.t Ig-anti-PT määramisel) peab viimasest läkaköhavastasest vaksineerimisest olema möödas rohkem kui 12 kuud, kusjuures paarisseeumite meetodite kasutamise korral tuleb määrata IgG-anti-PT kontsentratsioon ning ühekordse seroloogia meetodi korral määratakse IgG-anti-PT ja IgA-anti-PT antikehade tiiter (7, 34, 40–42).

## KOKKUVÕTE

Kuigi tänapäeval peetakse *B. pertussis*'e isoleerimist külvil läkaköha diagnoosimise kuldseks standardiks, on meetodi suurimateks puudusteks uuritava materjali käitlemine ja sellest tingitud vähene tundlikkus ning vastuse saamise pikk periood. Seetõttu on lisaks välja arendatud alternatiivsed diagnoosimeetodid. PCR-analüüs, mille kasutamine kliinilises praktikas vastuse kiire saamise tõttu on üha populaarsem, on väga spetsiifiline ja tundlikum kui külv, kuid siiani pole meetod standarditud. Seroloogilised meetodid sobivad väga hästi läkaköha hiliseks diagnoosimiseks, kuid tulemuste tõlgendamine on raskendatud, kui isikut on hiljuti läkaköha vastu vaksineeritud. Kliinilises praktikas peaks kasutama kvantitatiivset antikehade tiitri hindamist ja mitte piirduma kvalitatiivsete testidega.

## SUMMARY

### Diagnosis of pertussis

Piia Jõgi<sup>1</sup>, Marje Oona<sup>2</sup>, Eda Tamm<sup>1</sup>, Irja Lutsar<sup>3</sup>

Accurate and timely diagnosis of pertussis continues to be challenging. The use of pertussis vaccine in Estonia since 1957 has dramatically altered the epidemiology and clinical presentation of pertussis disease. The clinical presentation in adolescents, adults and vaccinated children may be atypical without paroxysmal cough, post-tussive vomiting and inspiratory whoop. Because of this, the diagnosis of pertussis should be confirmed with laboratory methods. Culture and PCR (polymerase chain reaction) may be used to identify *Bordetella pertussis* infection, but the sensitivity of these methods is high only

<sup>1</sup> Children's Clinic of Tartu University Hospital, Tartu, Estonia;

<sup>2</sup> Department of Family Medicine, Tartu University, Tartu, Estonia;

<sup>3</sup> Department of Microbiology, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to:  
Piia Jõgi  
Piia.Jogi@kliinikum.ee

Keywords:  
*Bordetella pertussis*,  
whooping cough, diagnosis

in the early phase of the disease. Serologic tests are more useful for late diagnosis, but quantitative tests should be employed instead of qualitative tests.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Lutsar I, Anca I, Bakir M, et al. Central European Vaccination Advisory Group. Epidemiological characteristics of pertussis in Estonia, Lithuania, Romania, the Czech Republic, Poland and Turkey-1945 to 2005. *Eur J Pediatr* 2009;168:407-15.
2. Terviseamet. Nakkushaigused Eestis. Teabebüü 23.03.2011.
3. Wood N, McIntyre P. Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention. *Paediatr Respir Rev* 2008;9:201-11.
4. Cherry JD, Grimprel E, Guiso N, Heininger U, Mertsola J. Defining pertussis epidemiology: clinical, microbiologic and serologic perspectives. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:25-34.
5. Ghanaie RM, Karimi A, Sadeghi H, et al. Sensitivity and specificity of the World Health Organization pertussis clinical case definition. *Int J Infect Dis* 2010;14:1072-5.
6. World Health Organization. WHO-recommended standards for surveillance selected vaccine-preventable diseases, 2003. WHO/vjab/03.01. <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF06/843.pdf>.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases 4th Edition, 2008-2009. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/>.
8. Euroopa Ühenduste Komisjon. KOMISJONI OTSUS, 28/IV/2008, millega muudetakse otsust 2002/253/EÜ, millega nähakse ette haigusjuhtude määratlused ühenduse võrgustiku teavitamiseks nakkushaigustest vastavalt Euroopa Parlamendi ja nõukogu otsusele 2119/98/EÜ, 2008. [http://ec.europa.eu/health/ph\\_threats/com/docs/1589\\_2008\\_et.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_threats/com/docs/1589_2008_et.pdf).
9. Wendelboe AM, Van Rie A. Diagnosis of pertussis: a historical review and recent developments. *Expert Rev Mol Diagn* 2006;6:857-64.
10. Hewlett E. *Bordetella species. Principles and practice of infectious diseases*, 5th ed. Mandel GL, Bennett JE, Dolin R. Churchill Livingstone. 2000.
11. Tozzi AE, Celentano LP, Ciofi degli Atti ML, Salmaso S. Diagnosis and management of pertussis. *CMAJ* 2005;172:509-15.
12. De Serres G, Shadmani R, Duval B, et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J Infect Dis* 2000;182:174-9.
13. Riffelmann M, Wirsing von König CH, Caro V, Guiso N; Pertussis PCR Consensus Group. Nucleic acid amplification tests for diagnosis of Bordetella infections. *J Clin Microbiol* 2005;43:4925-9.
14. Long SS. Pertussis. In: Behrman R, Kliegman R, Jenson H, Nelson (eds). *Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Pennsylvania; Elsevier Science; 2003. p.908-12.
15. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, et al. APERT Study Group. Bordetella pertussis infections in vaccinated and unvaccinated adolescents and adults, as assessed in a national prospective randomized Acellular Pertussis Vaccine Trial (APERT). *Clin Infect Dis* 2006;43:151-7.
16. Heininger U. Update on pertussis in children. *Expert Rev. Anti Infect Ther* 2010;8:163-73.
17. Cortese MM, Baughman AL, Zhang R, Srivastava PU, Wallace GS. Pertussis hospitalizations among infants in the United States, 1993 to 2004. *Pediatrics* 2008;121:484-92.
18. Crowcroft NS, Booy R, Harrison T, et al. Severe and unrecognised: pertussis in UK infants. *Arch Dis Child* 2003;88:802-6.
19. Heininger U, Klich K, Stehr K, Cherry JD. Clinical findings in Bordetella pertussis infections: results of a prospective multicenter surveillance study. *Pediatrics* 1997;100:10.
20. von König CH, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis* 2002;2:744-50.
21. Grant CC, McKay EJ, Simpson A, Buckley D. Pertussis encephalopathy with high cerebrospinal fluid antibody titers to pertussis toxin and filamentous hemagglutinin. *Pediatrics* 1998;102:986-90.
22. Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, et al. Pathology and pathogenesis of fatal Bordetella pertussis infection in infants. *CID* 2008;47:328-38.
23. Haberling DL, Holman RC, Paddock CD, Murphy TV. Infant and maternal risk factors for pertussis-related infant mortality in the United States, 1999 to 2004. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:194-8.
24. Heininger U, Kleemann WJ, Cherry JD; Sudden Infant Death Syndrome Study Group. A controlled study of the relationship between Bordetella pertussis infections and sudden unexpected deaths among German infants. *Pediatrics* 2004;114:9-15.
25. Murphy T, Bisgard K, Sanden G. Diagnosis and laboratory methods. In: *Centres for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services. Guidelines for the control of pertussis outbreaks*. Atlanta, GA: 2000. [http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pertussis-guide/downloads/chapter2\\_amended.pdf](http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pertussis-guide/downloads/chapter2_amended.pdf).
26. Wirsing von König CH, Campins-Marti M, Finn A, Guiso N, Mertsola J, Liese J. Pertussis immunization in the other pertussis initiative European region: recommended strategies and implementation considerations. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:87-92.
27. Versteegh, FGA, Schellekens JFP, Fleer A, Roord JJ. Pertussis: a concise historical review including diagnosis, incidence, clinical manifestations and the role of treatment and vaccination in management. *Rev Med Microbiol* 2005;16:79-89.
28. Katzko G, Hofmeister M, Church D. Extended incubation of culture plates improves recovery of Bordetella spp. *J Clin Microbiol* 1996;34:1563-4.
29. Association of Public Health Laboratories (APHL). APHL brochure - summary of pertussis diagnostics. [http://www.aphl.org/aphlprograms/Infectious/Documents/Pertussis\\_Brochure-Final3.pdf](http://www.aphl.org/aphlprograms/Infectious/Documents/Pertussis_Brochure-Final3.pdf).
30. Roorda L, Buitenwerf J, Ossewaarde JM, van der Zee A. A real-time PCR assay with improved specificity for detection and discrimination of all clinically relevant Bordetella species by the presence and distribution of three Insertion Sequence elements. *BMC Res Notes* 2011;4:11.
31. Vincart B, Hallin M, Struelens MJ, Denis O. Authors' reply to 'Misidentification of Bordetella bronchiseptica as Bordetella pertussis using a newly described RT-PCR targeting the pertactin gene'. *J Med Microbiol* 2008;57:399-400.
32. Centers for Disease Control and Prevention. Best Practices for health care professionals on the use of polymerase chain reaction (PCR) for diagnosing pertussis. <http://www.cdc.gov/pertussis/clinical/downloads/diagnosis-pcr-bestpractices.pdf>.
33. Englund JA, Decker MD, Edwards KM, Pichichero ME, Steinhoff MC, Anderson EL. Acellular and whole-cell pertussis vaccines as booster doses: a multicenter study. *Pediatrics* 1994;93:37-43.
34. Guiso N, Berbers G, Fry NK, He Q, Riffelmann M, Wirsing von König CH; E Pertstrain group. What to do and what not to do in serological diagnosis of pertussis: recommendations from EU reference laboratories. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;30:307-12.
35. Müller FM, Hoppe JE, Wirsing von König CH. Laboratory diagnosis of pertussis: state of the art in 1997. *J Clin Microbiol* 1997;35:2435-43.
36. Versteegh FG, Mertens PL, de Melker HE, Roord JJ, Schellekens JF, Teunis PF. Age-specific long-term course of IgG antibodies to pertussis toxin after symptomatic infection with Bordetella pertussis. *Epidemiol Infect* 2005;133:737-48.
37. Mattoo S, Cherry J. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to Bordetella pertussis and other Bordetella subspecies. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:326-82.
38. Le T, Cherry JD, Chang SJ, et al. Immune responses and antibody decay after immunization of adolescents and adults with an acellular pertussis vaccine: the APERT Study. *J Infect Dis* 2004;190:535-44.
39. Knuf M, Zepp F, Meyer C, et al. Immunogenicity of a single dose of reduced-antigen acellular pertussis vaccine in a non-vaccinated adolescent population. *Vaccine* 2006;24:2043-8.
40. Health Protection Agency. HPA guidelines for the public health management of pertussis. October 2010. [http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1287142671506](http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1287142671506).
41. Riffelmann M, Thiel K, Schmetz J, Wirsing von Koenig CH. Performance of commercial enzyme-linked immunosorbent assays for detection of antibodies to bordetella pertussis. *J Clin Microbiol* 2010; 48:4459-63.
42. CDC: pertussis homepages, pertussis diagnosis confirmation. <http://www.cdc.gov/pertussis/clinical/diagnostic-testing/diagnosis-confirmation.html>.
43. Ewanowich CA, Chui LW, Paranchych MG, Peppler MS, Marusyk RG, Albritton WL. Major outbreak of pertussis in northern Alberta, Canada: analysis of discrepant direct fluorescent-antibody and culture results by using polymerase chain reaction methodology. *J Clin Microbiol* 1993;31:1715-25.
44. 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;174:89-96.