

Review

A review on Pertussis and pertussis like illnesses

Shaghayegh Rezaei¹, Mahboubeh Jafari Sarouei², Mina Ekrami Noghabi², Fatemeh Hosseinzadeh³, Mohammad Sadegh Rezaei^{4*}

1. MSc of Microbiology, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

2. Resident of Pediatrics, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

3. MA in General Psychology, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

4. Professor of Pediatric Infectious Diseases, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

*. Corresponding Author: E-mail: drmsrezai@yahoo.com

(Received 7 January 2019; Accepted 19 April 2019)

Abstract

Pertussis is a severe life-threatening respiratory infectious disease caused by the gram-negative *Bordetella pertussis* bacteria and is categorized into two typical and atypical types. Despite the relatively high coverage of the pertussis vaccine, the disease has reappeared periodically in recent years. In typical form, the patient has prolonged bronchiolitis along with lymphocytosis or whoop (long rasping indrawn breath). The atypical form usually occurs in younger infants and has no whoop and in these patients vomiting occurs following coughing. The severity of the disease ranges from mild to severe. Diagnosis in these patients is due to exposure to parents or adults with pertussis or chronic cough. The incubation period of the disease is 7-10 days ranging from 3 to 21 days, divided into three catarrhal, paroxysmal, and convalescent stages. Pertussis should be suspected in any person with prominent symptom or chief complaint of cough, especially in absence of fever, lethargy or muscle aches, exanthem or enanthem, sore throat, hoarseness, tachypnea, wheezing and rales. Infants under 3 months of age who are suspected of having pertussis are usually referred to hospital. Also, infants 3 to 6 months of age with severe paroxysms and other children with significant complications should be hospitalized. For the treatment, macrolides can be prescribed and Azithromycin is an optional in neonates. Until 5 days of treatment and 21 days if the patient is not treated, respiratory droplet isolation is necessary. Pertussis complications are common in younger infants, especially apnea. Although 3 first doses vaccination until 6 months of age is common in many countries, but booster doses varies in different countries based on the types of acellular vaccines.

Keywords: Pertussis, Vaccine, *Bordetella pertussis*, whoop, Tdap.

Clin Exc 2019; 9(25-35) (Persian).

مروری بر بیماری سیاه‌سرفه و بیماری‌های مشابه آن

شقایق رضائی^۱، محبوبه جعفری ساروئی^۱، مینا اکرامی نوقابی^۱، فاطمه حسین‌زاده^۲، محمدصادق رضائی^۳*

چکیده

سیاه‌سرفه یک بیماری عفونی شدید تنفسی تهدیدکننده زندگی است که توسط باکتری گرم منفی بوردتلا پرتوسیسی ایجاد شده و به دو نوع تپیک و آتپیک دسته‌بندی می‌شود. با وجود پوشش نسبتاً بالای واکسن، این بیماری در سال‌های اخیر به صورت دوره‌ای بازپدید شده است. در سیاه‌سرفه تپیک، بیمار برونشولیت طول کشیده به همراه لنفوسیتوز یا دم صدادار بعد از سرفه (Whoop) دارد. فرم آتپیک معمولاً در شیرخواران کوچک رخ می‌دهد که ممکن است بدون Whoop باشد و در این بیماران به دنبال سرفه، استفراغ به وجود می‌آید. شدت بیماری می‌تواند از خفیف تا شدید باشد. تشخیص بالینی در این بیماران به سبب مواجهه با والدین و یا بالغینی که سیاه‌سرفه یا سرفه‌های مزمن دارند داده می‌شود. دوره کمون این بیماری ۱۰-۷ روز با محدوده ۲۱-۳ روز بوده و به سه مرحله کاتارال، حمله و نقاهت تقسیم می‌شود. سیاه‌سرفه در هر بیماری که با شکایت غالب سرفه‌های حمله‌ای مراجعه می‌کند باید حدس زده شود به ویژه اگر بدون تب، بی‌حالی یا درد عضله، اگزانتهم یا انانتهم، گلودرد، گرفتگی و خشونت صدا، تاکی‌پنه، خس‌خس و رال باشد. شیرخواران زیر ۳ ماه که مشکوک به سیاه‌سرفه هستند معمولاً به بیمارستان ارجاع داده می‌شوند. همچنین شیرخواران ۶-۳ ماهه با حمله شدید و سایر کودکان در صورت وجود عوارض قابل توجه باید به بیمارستان ارجاع داده شوند. برای درمان بیماری ماکرولیدها تجویز شده و آزیترومایسین برای نوزادان انتخابی است. بیمار تا ۵ روز بعد از شروع درمان و در صورت عدم درمان، باید تا ۲۱ روز باید ایزوله قطرات تنفسی شود. عوارض سیاه‌سرفه در شیرخواران کوچک‌تر شایع‌ترند بخصوص آپنه. هرچند واکسیناسیون ۳ دوز اول تا ۶ ماهگی در اغلب کشورها رایج است ولی در مجموع برنامه دوزهای یادآور در کشورهای مختلف با توجه به انواع واکسن بدون سلول، تفاوت دارد.

واژه‌های کلیدی: سیاه‌سرفه، واکسن، بوردتلا پرتوسیسی، دم صدادار بعد از سرفه، Tdap.

مقدمه

بوردتلا پرتوسیسی و بوردتلا پاراپرتوسیسی (Bordetella parapertussis) علائم مشابه ایجاد می‌کنند. بوردتلا پاراپرتوسیسی ممکن است سبب ایجاد بیماری در حیوانات خانگی از جمله گوسفند و خوک شود (۳-۴).

سیاه‌سرفه (Pertussis) یک بیماری عفونی شدید تنفسی قابل پیشگیری با واکسن، به شدت مسری و به‌طور بالقوه تهدیدکننده زندگی بیماران است که توسط کوکوباسیل گرم منفی بوردتلا پرتوسیسی (Bordetella pertussis) ایجاد می‌شود (۱-۲). بوردتلا ۱۰ گونه متمایز ژنتیکی دارد و تحت خانواده آلکالیژناسه (Alcaligenaceae) طبقه‌بندی شده است (۳).

۱. کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مازندران، ساری، ایران.
 ۲. دستیار کودکان، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مازندران، ساری، ایران.
 ۳. کارشناسی ارشد روانشناسی، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مازندران، ساری، ایران.
 ۴. فوق تخصص عفونی اطفال، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مازندران، ساری، ایران.
- * نویسنده مسئول: مازندران، ساری، مرکز تحقیقات عفونی اطفال.

E-mail: drmsrezai@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۲/۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۸/۴/۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۴/۲۹

۴ ماه افزایش یافته که نیاز به بررسی اپیدمیولوژیک، توصیه به جوامع پزشکی و آموزش مردم دارد (۱۰).

سیاهسرفه بسیار مسری است و می‌تواند به سرعت از طریق تماس فرد به فرد و قطرات هوا پخش شود (۱۱). تقریباً در افراد مستعد که در معرض ترشحات آئروسولی در فاصله نزدیک بوده‌اند این بیماری رخ می‌دهد و نازوفارنکس انسان می‌تواند با باکتری و پاتوژن‌ها از جمله بوردتلا پرتوسیس کلونیزه شود. افراد مبتلا با سرفه و یا عطسه کردن قطرات حاوی سیاهسرفه را در هوا پخش می‌کنند (۱۱). دوره کمون این بیماری ۱۰-۷ روز با محدوده ۳-۲۱ روز است (برعکس ویروس‌ها که دوره کمون ۳-۱ روزه دارند) (۱۲). سرفه‌های سیاهسرفه برعکس عفونت دستگاه تنفسی فوقانی که به تدریج در حال کم شدن است، رو به افزایش می‌رود، سرفه با ترشحات زلال برعکس عفونت دستگاه تنفسی فوقانی که به تدریج بهبود پیدا می‌کند باقی می‌ماند و این سه وضعیت در تشخیص سرماخوردگی از مراحل اولیه سیاهسرفه کمک‌کننده است. بوردتلا پرتوسیس به مدت زیادی در محیط زنده نمی‌ماند و حامل مزمن در انسان اثبات نشده است (۱۳) (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: خصوصیات افتراقی گونه‌های بوردتلا مسبب بیماری تنفسی در انسان (۱۴)

ارگانسیم	خصوصیات			
	کاتالاز	اکسیداز	کاهش نیترات	تولید اووره آز
بوردتلا پرتوسیس	+	+	-	-
بوردتلا پاراپرتوسیس	+	-	-	+
بوردتلا برونشی سپتیکا	+	+	+	+
بوردتلا هولمسی	+	-	-	-

* نتایج ۸۹-۱۰ درصد گونه‌ها مثبت است.

علائم بالینی سیاهسرفه

به صورت کلاسیک سیاهسرفه یک بیماری طولانی است و به مراحل کاتارال، پاروکسیسمال (حمله) و نقاهت^۴ تقسیم می‌شود. مرحله کاتارال (۲-۱ هفته) به آرامی بعد از

بوردتلا برونشی سپتیکا^۱ عفونت در افراد با نقص ایمنی ایجاد می‌کند و بقیه گونه‌های بوردتلا از اهمیت آن‌چنانی برخوردار نیستند و سبب آلودگی انسان و حیوانات می‌شوند (۵-۴).

سیاهسرفه به دو نوع تپیک و آتپیک دسته‌بندی می‌شود. در سیاهسرفه تپیک، بیمار برونشولیت طول کشیده به همراه لنفوسیتوز یا دم صدادار بعد از سرفه^۲ دارد (۶). فرم آتپیک معمولاً در شیرخواران رخ می‌دهد که بدون whoop است و در این بیماران به دنبال سرفه، استفراغ به وجود می‌آید. شدت بیماری می‌تواند از خفیف تا شدید باشد. تشخیص در این بیماران به سبب مواجهه با والدین و یا بالغینی که سیاهسرفه یا سرفه‌های مزمن دارند داده می‌شود (۱، ۸-۷).

کودکان بزرگ‌تر، نوجوانان و یا بالغین، ممکن است تا حدی ایمنی نسبت به سیاهسرفه داشته باشند که می‌تواند به دلیل واکسیناسیون یا عفونت قبلی یا هردو باشد و به همین علت این افراد معمولاً علائم کلاسیک سیاهسرفه را بروز نمی‌دهند (۶). در نوجوانان و جوانان، بیماری سیاهسرفه معمولاً بیماری بسیار شدید نبوده و با عوارض جدی و خطرناکی همراه نمی‌گردد اما این گروه سنی به عنوان مهم‌ترین منبع حفظ عامل بیماری‌زا در جامعه و انتقال آن به دیگر افراد به خصوص شیرخواران نقش مهمی ایفا می‌کنند (۹). با وجود پوشش نسبتاً بالای واکسن، این بیماری در سال‌های اخیر به صورت دوره‌ای بازپدید شده است (۷). ظهور مجدد سیاهسرفه به فاکتورهای متعددی نسبت داده شده که شامل کنترل نسبی سیاهسرفه که منجر به مواجهه مداوم کمتر شده، بهبود روش‌های تشخیصی، واکسن‌های نامطلوب، ایمنی ضعیف القا شده ناشی از واکسن و تطابق پاتوژن^۳ است. هر ۵-۲ سال به صورت دوره‌ای اپیدمی سیاهسرفه رخ می‌دهد و این روزها سرفه‌های شبه سیاهسرفه در جامعه بخصوص در شیرخواران زیر

۱. Bordetella bronchiseptica

۲. Whoop

۳. Pathogen adaptation

4. Catarrhal, Paroxysmal and Convalescent

دوره کمون که ۱۲-۳ روز طول کشیده، با علائم غیراختصاصی احتقان و رینوره همراه با تب پائین و عطسه، آبریزش و احتقان ملتحمه آغاز می‌شود (۱۵،۱۰). بعد از اینکه علائم اولیه از بین رفت سرفه مشخصه آغاز مراحل حمله است (۶-۲ هفته). سرفه به صورت خشک و متناوب و به صورت تحریکی آغاز می‌شود و بعد به صورت حملات رام‌نشدنی که مشخصه سیاه‌سرفه است درمی‌آید. یک کودک نوپا و سالم بدون تحریک قابل توجه ناگهان اضطراب از خود نشان می‌دهد و والدین خود را قبل از اینکه سرفه‌های مسلسل‌وار در یک بازدم آغاز گردد، بغل می‌کند. در این مرحله، گونه و قفسه سینه به جلو نگه‌داشته می‌شود. زبان به بیرون رانده شده، چشم‌ها حلقه زده و بیرون می‌زند و دائم از چشم‌ها اشک می‌آید، چهره بنفش‌رنگ می‌شود و تا زمانی که سرفه متوقف شود یک صدای whoop به دنبال حرکت هوای دمی از راه هوایی نسبتاً بسته عبور می‌کند. استفراغ بعد از سرفه زیاد است. تعداد و شدت حملات بعد از چند روز تا هفته به صورت پلکانی بالا می‌رود و برای چند روز تا هفته‌ها به صورت ثابت باقی می‌ماند (۱۰). در مرحله اوج حمله، بیماران ممکن است بیشتر از یک حمله در ساعت داشته باشند. همچنان که مرحله حمله رو به کاهش می‌رود، در مرحله بهبودی (بیشتر مساوی ۲ هفته) تعداد، شدت و مدت اپیزود کاهش می‌یابد (۱۵،۱۰) (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲: تفاوت سیاه‌سرفه و شبه سیاه‌سرفه (۶)

ویژگی	سیاه‌سرفه	شبه سیاه‌سرفه
علائم	سرفه طول کشیده	سرفه طول کشیده
دوره	بسیار شدید	شدید
میزان عوارض	بالاتر	پائین‌تر
ایمنی با واکنس سیاه‌سرفه	بله	خیر
ارتباط با طغیان	شایع	نادر
درمان با آنتی‌بیوتیک	بله (ماکروئید)	بله (ماکروئید)
محدودیت فعالیت روزانه، کار یا مدرسه	بله (تا ۵ روز از درمان مؤثر)	خیر
پروفیلاکسی پس از مواجهه	بله	خیر

شیرخواران کمتر از ۳ ماهه علائم کلاسیک نشان نمی‌دهند. فاز کاتارال فقط چند روز طول کشیده و یا قابل توجه نیست و پس از گذراندن مراحل پیش‌زمینه، نور، صدا، مکیدن یا کشش، ناگهان شیرخوار سالم دچار خفگی،

نفس نفس زدن، شبیه عقی زدن، فلج شدن انتهاها و قرمز شدن صورت می‌شود. سرفه مشخص و برجسته نیست به‌ویژه در مراحل اولیه واضح نمی‌باشد. حالت whoop در سن کمتر از ۳ ماه رخ نمی‌دهد زیرا جثه و قدرت عضلانی کافی برای ایجاد فشار ناگهانی داخل قفسه سینه را ندارند (۱۶). آپنه و سیانوز به دنبال حمله سرفه می‌تواند رخ دهد و حتی آپنه و سیانوز بدون وجود سرفه روی می‌دهد. آپنه ممکن است تنها علامت باشد. آپنه و سیانوز در سیاه‌سرفه نسبت به عفونت‌های ویروسی نوزادی شامل ویروس سن سی شیال تنفسی^۵ شایع‌تر است. دوره حمله و مرحله نقاهت در نوزادان کم سن طولانی است. برعکس، در شیرخواران سرفه و whoop در مرحله بهبودی ممکن است بلندتر بوده و بیشتر شکل کلاسیک به خود بگیرد. در مرحله نقاهت که مرحله بهبود بیماری است تعداد، شدت و مدت سرفه‌ها کمتر شده و علائم بهبود می‌یابد (۱۰).

این بیماری در کودکان به صورت سرفه‌های حمله‌ای، whoop و متعاقب آن استفراغ و در بزرگسالان به صورت آتیپیک و تنها با سرفه‌های طولانی مشخص می‌شود (۱۷). در نوجوانان و کودکان ایمن شده تمام مراحل سیاه‌سرفه کوتاه می‌شوند. بزرگسالان مراحل مجزا ندارند. به صورت کلاسیک، نوجوانان و بالغین توصیف می‌کنند که به صورت ناگهانی دچار خفگی شده و به دنبال آن سرفه‌های مداوم، احساس خفه‌شدگی، سردرد ناگهانی، کاهش سطح هوشیاری و بعد تنفس همراه با وقفه و معمولاً بدون whoop می‌شوند (۱۸). در بزرگسالان و نوجوانان علائم خفیف‌تر هستند، طوری که با بیماری برونشیت اشتباه گرفته می‌شود. استفراغ بعد از سرفه و تناوب حملات و ساعت‌های بهبودی از علائم کلیدی تشخیص سیاه‌سرفه در نوجوانان و بزرگسالان است. حدود ۳۰ درصد افراد با سن بالاتر مبتلا به سیاه‌سرفه، علائم غیراختصاصی دارند که فقط با سرفه بیشتر از ۲۱ روز می‌توان آن را متمایز کرد (۱۹،۱۰).

5. RSV

در معاینه فیزیکی بیمار علائم بیماری دستگاه تنفسی تحتانی را نمی‌توان انتظار داشت مگر آنکه عوارض ثانویه پنومونی باکتریال وجود داشته باشد. خونریزی ملتحمه و پتشی در قسمت بالای بدن شایع است (۱۰، ۱۵).

تشخیص

سیاه‌سرفه در هر بیماری که با شکایت غالب سرفه‌های حمله‌ای مراجعه می‌کند باید حدس زده شود به‌ویژه اگر بدون تب، بی‌حالی یا درد عضله، آگرانتم یا انانتم، گلودرد، گرفتگی و خشونت صدا، تاکی‌پنه، خس‌خس و رال باشد (۲۰). سرفه‌های بیش از دو هفته با یک یا چند مورد از علائم استفراغ، آپنه، whoop، حمله و سیانوز بخصوص در کودکان زیر یک سال در صورتی که فرد با مورد شناخته‌شده سیاه‌سرفه قبلاً در تماس بوده باشد مورد تأیید اپیدمیولوژیک حساب‌شده و نیاز به کشت، سرولوژی و یا PCR برای اثبات ندارد (۱، ۱۰). برای بیماری که هر یک از موارد زیر را داشته باشند، بررسی سیاه‌سرفه توصیه می‌شود: سرفه بدون خلط که بیش از دو هفته طول بکشد؛ بیمار با سرفه حمله‌ای با هر مدتی که طول بکشد؛ استفراغ بعد از سرفه، whoop یا آپنه، بیمار با سرفه که طی سه هفته گذشته با بیمار مبتلا به سیاه‌سرفه مواجهه داشته‌اند؛ بیمار با سرفه در طغیان سیاه‌سرفه محلی (۶).

در بررسی سرولوژیک کودکان با سرفه بیش از ۷ روز که هیچ شواهدی مبنی بر عفونت بوردتلا پرتوسیس ندارند، آدنووایروس شایع‌ترین پاتوژن یافته شده بود و بعد از آن پارائفلوانزا و ویروس، مایکوپلازما پنومونی و RSV است (۶). آدنووایروس به‌اندازه سیاه‌سرفه سبب سرفه‌های طولانی نمی‌شود اما ۸۰ درصد موارد، این بیمار با سرفه‌های بیش از ۲ هفته همراه با حمله، whoop و استفراغ بعد از سرفه را می‌تواند داشته باشند بدون اینکه دلیل دیگری برای این بیمار پیدا شود (۶). بوردتلا پرتوسیس نیز یک علت نسبتاً شایع ایجادکننده بیماری‌های مشابه سیاه‌سرفه می‌باشد. این عامل اغلب با PCR در بیماری که مشکوک به سیاه‌سرفه هستند تشخیص داده می‌شود.

بیمارانی که برونشیت حاد دارند و سرفه‌هایشان بیش از دو هفته طول کشیده باشد، نه نیاز به تصویربرداری دارند و نه بررسی آزمایشگاهی. اما اگر سرفه بیش از دو هفته طول بکشد، ممکن است به تصویربرداری یا بررسی آزمایشگاهی در کنار درمان تجربی نیاز داشته باشند (۶).

از تشخیص‌های افتراقی دیگر این بیماران می‌توان به آسم، سینوبرونشیت و سیستیک فیبروزیس اشاره کرد (۶). شک به سیاه‌سرفه در هر کودکی که سرفه وی در عرض ۱۰-۷ روز به‌صورت پلکانی افزایش یافته و دوره‌های سرفه دائمی نباشد باید مدنظر قرار گیرد. سیاه‌سرفه باید در شیرخواران زیر ۳ ماه همراه با خفگی، تشنگی تنفسی و آپنه، سیانوز یا یک حادثه تهدیدکننده حیات مورد شک قرار گیرد. مرگ ناگهانی نوزاد گاهی به علت بوردتلا پرتوسیس می‌باشد.

علائم بالینی همراه با PCR مثبت و IgG pt یعنی پرتوسیس توکسین بیشتر از ۱۰۰ IU در صورتی که بیش از یک سال از ایمن‌سازی گذشته باشد نیز سبب تأیید سیاه‌سرفه می‌شود (۱۰). IgA و IgM حساسیت و ویژگی کافی برای تشخیص سیاه‌سرفه را ندارند. لذا جهت بررسی اپیدمیولوژیک آن از IgG استفاده می‌شود (۱۲). همچنین تست PCR نمونه‌های نازوفارنکس حساسیتی شبیه به کشت دارد و مشکلات ایزولاسیون را ندارد (۱۰). حساس‌ترین تست تشخیصی PCR می‌باشد و کشت حساسیت کمتری دارد اما همچنان استاندارد طلایی است (۱۲). علائم بالینی با PCR و یا سرولوژی مثبت محتمل حساب می‌شود. غیر از یافته‌های معمولی و تپیک، یافته‌های غیرکلاسیک که ما را به فکر سیاه‌سرفه می‌اندازند عبارت‌اند از: سرفه‌های با و یا بدون حمله همراه با برادی‌کاردی، آپنه با یا بدون سرفه، انسفالوپاتی، شوک و افزایش فشارخون ریوی همراه با سرفه‌های شبه پرتوسیس، سرفه همراه با خونریزی زیر ملتحمه، تعریق بین حمله‌های سرفه یا سرفه همراه با اختلال خواب، سرفه و ترشحات زلال از بینی که ادامه‌دار باشد و همچنین سرفه طول کشیده بدون تب با هر شدتی و لکوسیتوز بالای

۲۰۰۰۰ و لنفوسیت بالای ۱۰۰۰۰ باید ما را به فکر سیاه‌سرفه بیندازد (۱۰).

اندیکاسیون بستری

شیرخواران کمتر از ۳ ماه که مشکوک به سیاه‌سرفه هستند معمولاً به بیمارستان ارجاع داده می‌شوند. همچنین شیرخواران ۳-۶ ماهه با حمله شدید و سایر کودکان در صورت وجود عوارض قابل توجه باید به بیمارستان ارجاع داده شوند. شیرخوارانی که نارس به دنیا آمده‌اند دارای خطر بالائی برای بیماری شدید بالقوه کشنده هستند و بیماری زمینه‌ای قلبی، ریوی، عضلانی یا اختلالات نورولوژیک، دارای خطر بالا و پیامد بد برای شیرخوارگی هستند (۱۰).

هر بیمار مشکوک به سیاه‌سرفه که قادر به خوردن نباشد، شواهدی از پنومونی و درگیری ریه داشته باشد، آبنه، سیانوز و یا تشنج داشته باشد، زیر ۴ ماه سن داشته باشد و لکوسیتوز و لنفوسیتوز داشته باشد باید بستری شده و در ایزوله باشد. لازم به یادآوری است که در بیماران با لنفوسیتوز شدید، احتمال افزایش فشارخون ریوی ناشی از پرتوسیس، پنومونی ناشی از پرتوسیس و یا خونریزی داخل آلوئولی^۶، برونشولیت نکروزان^۷ و ادم فیبرینوز^۸ وجود دارد و در صورت وجود لکوسیتوز، قبل از ترخیص باید مراقب این مسائل بود (۲۱).

درمان دارویی

برای درمان، دریافت مایعات به اندازه کافی باشد و اگر لازم بود از NG feeding و یا داخل وریدی استفاده شود. از تحریک با سرما و ساکشن اجتناب شود. برای درمان بیماری ماکرولیدها تجویز شده و آزیترومایسین برای نوزادان انتخابی است. از میان سه ماکرولید رایج، آزیترومایسین تنها آنتی‌بیوتیک توصیه شده برای نوزادان زیر یک ماه است (۲۲) اما ممکن است سبب افزایش فاصله

QT طولانی و آریتمی شود. همچنین مصرف طولانی مدت اریترومایسین و آزیترومایسین ممکن است سبب استنوز هیپرتروفیک پیلور در شیرخواران شود. کوتریموکسازول به عنوان جایگزین ماکرولید می‌تواند استفاده شود اما در کودکان زیر ۲ ماه نباید تجویز شود زیرا سبب کرن ایکتروس می‌شود (۱۲) (جدول شماره ۳). بالای دو ماهگی کوتریموکسازول می‌توان تجویز کرد. استفاده از داکسی‌سایکلین و کینولون‌ها در کودکان توصیه نمی‌شود (۲۳، ۱). بتالاکتام‌ها نیز هرچند تا اندازه‌ای روی بوردتلا پرتوسیس مؤثرند ولی استفاده از آن‌ها بدین منظور توصیه نمی‌شود. در طول بستری باید تعداد تنفس، ضربان قلب، اشباع اکسیژن، WBC و CBC diff بیمار پایش شود و در صورت افزایش و وجود آبنه، بهتر است در بخش مراقبت‌های ویژه بستری شوند. در صورت نارسایی تنفسی، افزایش فشارخون ریوی، نارسایی احتقانی قلب^۹ و یا اختلال عملکرد چند ارگان، تعویض خون و یا لکوفورز کمک می‌کند. اگر WBC بالای ۳۰۰۰۰ باشد، پنومونی، نارسایی احتقانی قلب و یا ضربان قلب بیشتر از ۱۸۰ داشته باشند و رو به بدتر شدن بروند، double exchange هم کمک می‌کند و اگر بهبودی حاصل نشد از اکسیژن‌رسانی غشائی^{۱۰} استفاده می‌شود (۱۰، ۲۴).

در زمان ترخیص باید مطمئن باشیم که بیمار می‌تواند تغذیه مناسب برای وزن‌گیری داشته باشد، به پزشک دسترسی دارد، مراقب بیمار قابل اعتماد است و از عهده مراقبت بیمار برمی‌آید و سرفه‌ها بدون سیانوز، برادی کاردی و هیپوکسی هستند.

ایزوله سازی

غربالگری بیماران از نظر سرفه در هنگام ورود به بخش اورژانس، مطب‌ها و کلینیک‌ها باید صورت گیرد تا بلافاصله بیمار ایزوله گردد و تا ۵ روز بعد از مصرف ماکرولیدها ادامه داشته باشد. کودکان و کارمندان دارای

^۶. Intraalveolar hemorrhage

^۷. Necrotizing bronchiolitis

^۸. Fibrinos edema

^۹. CHF

^{۱۰}. ECMO: Extracorporeal membrane oxygenation

بررسی شوند. کارکنان بهداشتی که سرفه دارند نیز باید به سرعت برای سیاهسرفه بررسی شوند (۱۰).

عوارض سیاهسرفه

همه عوارض سیاهسرفه در شیرخواران کوچک تر شایع هستند بخصوص آینه. نوزادان مبتلا به سیاهسرفه طول مدت بستری بیشتر، نیاز به اکسیژن بیشتر و دوره شدیدتر بیماری در مقایسه با نوزادان مبتلا به بیماری تنفسی حاد بدون سیاهسرفه داشتند (۲۶، ۱۲). آینه و برادی کاردی در سیاهسرفه شدید شایع هستند و ممکن است مربوط به تولید توکسین توسط این ارگانسیم باشند. آینه می تواند بدون حملات سرفه رخ دهد (۶). گاهی اوقات بیماران سیاهسرفه ممکن است با استافیلوکوک اورئوس، سودومونا اثرورژینوزا و جرم های شایع دیگر دچار پنومونی باکتریال ثانویه گردند. اگر درگیری ریوی صرفاً با سیاهسرفه باشد، در گرافی قفسه سینه نامنظمی حاشیه سمت راست قلب دیده می شود که به آن Shagy heart گفته می شود (۲۷). آتلکتازی در سیاهسرفه شایع است و محل آن در لوب میانی و فوقانی ریه راست می باشد. در حال حاضر برونشکتازی در بیماران مبتلا به سیاهسرفه نادر است. آنسفالوپاتی یک عارضه ناشایع سیاهسرفه است که می تواند به علت هیپوکسی یا توکسین سیاهسرفه اتفاق افتد. تشنج در ۴-۱ شیرخواران مبتلا به سیاهسرفه که دچار آنسفالوپاتی می شوند ممکن است رخ دهد (۲۷). همه بیمارانی که زیر ۲ سال دچار سیاهسرفه می شوند ممکن است دچار نقص در عملکرد ریه در بزرگسالی شوند (۶، ۲۷).

عمده ترین عوارض سیاهسرفه عبارت اند از آینه، عفونت ثانویه (اوتیت میانی و پنومونی) و عوارض فیزیکی سرفه شدید. تب، تاکی پنه، دیسترس تنفسی بین حملات بیماری و نوتروفیلی مطلق نشانه های تشخیصی پنومونی هستند. پاتوژن های مورد انتظار پنومونی استاف طلائی، استرپتوکوک پنومونی و باکتری های فلور اوروفارنکس می باشند (۱۰). کودکانی که به سیاهسرفه قبل از سن دو سالگی دچار شده اند اختلال در عملکرد تنفسی دارند که تا بزرگسالی ادامه پیدا می کند (۲۷).

سیاهسرفه در مراکز مراقب کودک یا مدارس باید تا ۵ روز بعد از شروع درمان پروفیلاکسی و در صورت عدم درمان، باید تا ۲۱ روز باید ایزوله قطرات تنفسی شوند (۱۰، ۱۲).

پروفیلاکسی یا پیشگیری پس از تماس

زندگی زیر یک سقف، تماس چهره به چهره با فاصله حدود یک متر، تماس مستقیم با ترشحات ریوی، دهانی و بینی بیماران مبتلا به سیاهسرفه، استفاده مشارکتی از یک فضای محدود با فرد علامت دار برای بیش از یک ساعت، تماس نزدیک محسوب شده و در افراد پرخطر باید پروفیلاکسی پس از مواجهه به کار برده شود (۲۲).

انتخاب عوامل ضد میکروبی باید بر اساس ملاحظات زیر انجام شود: سن بیمار، عوارض جانبی ناشی از دارو یا تداخلات دارویی، تحمل پذیری، رعایت رژیم دارویی و هزینه. تعداد محدودی از عوامل آنتی بیوتیکی برای مدیریت سیاهسرفه در دسترس هستند، از جمله پروفیلاکسی پس از مواجهه در افرادی که در تماس با بیمار مبتلا به سیاهسرفه بوده اند (۲۲، ۲۵).

یک ماکرولید باید به تمامی موارد تماس خانگی و دیگر انواع تماس های نزدیک از جمله تماس در مراکز مراقبت روزانه بدون در نظر گرفتن سن، سابقه ایمونیزاسیون و علائم بیمار، به فوریت داده شود. ملاقات و تردد اعضای خانواده بیمار سرفه دار در بیمارستان باید با کنترل جدی تا زمانی که ۵ روز از مصرف ایترومایسین بگذرد، ادامه داشته باشد. در تماس نزدیک کودکان زیر ۷ ساله که کمتر از ۴ دوز واکسن سیاهسرفه را دریافت کرده باشند، باید واکسیناسیون DTP کامل گردد. کودکان زیر ۷ سال که ۳ دوز را بیشتر از ۶ ماه قبل از مواجهه مجدد دریافت کرده اند و یا چهارمین دوز خود را بیش از ۳ سال قبل از مواجهه دریافت کرده اند باید یک دوز یادآور DTP دریافت کنند. افرادی که سن ۹ سال یا بالاتر دارند باید اگر در گذشته Tdap دریافت نکرده اند باید یک دوز Tdap دریافت کنند. کارکنان بهداشتی که ماسک نداشته و در معرض بیمار درمان نشده قرار گرفته اند باید برای پروفیلاکسی پیگیری و

۱۱-۱۲ سالگی است. افراد زیر یک سال، افراد در تماس با شیرخواران، مادران باردار، افراد با بیماری زمینه‌ای ریوی مثل آسم، بیماری مزمن ریوی، CF و یا نارسایی تنفسی و یا افراد دچار نقص ایمنی و آن‌ها که چاق هستند پرخطر محسوب می‌شوند و اگر در جامعه به این نتیجه برسیم که vaccine waning زیاد است، در این افراد می‌توان از یک دوز اضافی dTap یعنی واکسن سلولار سیاه‌سرفه هم استفاده نمود (۱۰). در غیر این صورت بعضی از جوامع پیشنهاد می‌کنند که در ۱۱-۱۲ سالگی از این واکسن استفاده شود (۱۰). DTaP یا Tdap در ۱۰-۶ ساله‌ها ممکن است براساس شرایط واکسیناسیون قبلی افراد تلقیح شود (۲). در ایران پس از به‌کارگیری همگانی واکسن سیاه‌سرفه از سال ۱۳۶۳ تا ۱۳۶۸ موارد بروز بیماری کاهش جدی یافت (۲۹). در برنامه ایمن‌سازی کودکان با توجه به شرایط اپیدمیولوژیک کشور، واکسیناسیون سیاه‌سرفه در سن ۲ ماهگی، ۴ ماهگی و ۶ ماهگی با استفاده از واکسن پنج‌گانه و در سن ۱۸ ماهگی و ۶-۴ سالگی واکسن سه‌گانه صورت می‌گیرد (۳۲).

پیش‌آگهی سیاه‌سرفه

معمولاً پیش‌آگهی سیاه‌سرفه خوب است اما در نوزادان نارس و افرادی که بیماری زمینه‌ای قلبی-ریوی، نقص ایمنی و سن کمتر از سه ماه هنگام ابتلا دارند ممکن است عوارض و مرگ‌ومیر بیشتری داشته باشند.

پیشگیری از سیاه‌سرفه

سازمان جهانی بهداشت از سال ۱۷۹۰ میلادی واکسیناسیون علیه سه بیماری دیفتری، کزاز، سیاه‌سرفه (سه‌گانه) را جزء برنامه گسترده ایمن‌سازی قرار داده که اکثر کشورها از این برنامه تبعیت می‌کنند (۲۸). واکسیناسیون روتین به‌گونه‌ای مؤثر باعث کاهش مرگ‌ومیر و عوارض این بیماری در کودکان شده و علیرغم میزان پوشش واکسیناسیون بالا در اکثریت کشورها وجود برنامه واکسیناسیون گسترده، اما موجب حذف بوردتلا پرتوزیس در گردش نشده و آمارها نشان‌دهنده افزایش روزافزون ابتلای کودکان به سیاه‌سرفه در دهه اخیر در مناطق با کودکان واکسینه شده می‌باشند (۲۹). افزایش موارد سیاه‌سرفه در نوزادان، نوجوانان و بزرگسالان در چند سال اخیر توجه کشورهای زیادی را جلب نموده و به‌عنوان یک بیماری بازپدید و تهدیدکننده بهداشت عمومی مطرح است (۱۷، ۳۰) (جدول شماره ۴).

شروع واکسیناسیون سیاه‌سرفه پس از مواجهه نمی‌تواند از ابتلای آن جلوگیری کند اما جدول واکسیناسیون تسریع شده در شیرخواران ضرورت دارد. هیچ شواهدی دال بر واکسیناسیون اضافی برای کسی که واکسیناسیونش کامل است در طغیان وجود ندارد (۲). هرچند واکسیناسیون ۳ دوز اول تا ۶ ماهگی در بین غالب کشورها عمومیت دارد ولی در مجموع برنامه دوزهای یادآور در بین کشورها خیلی متنوع است (۳۱). بهترین سن برای واکسیناسیون Tdap،

جدول شماره ۳: آنتی‌بیوتیک درمانی توصیه‌شده و پروفیلاکسی پس از مواجهه سیاه‌سرفه برای شیرخواران، کودکان، نوجوانان و بالغین (۲۲)			
جایگزین	داروهای توصیه‌شده		
	کلاریترومایسین	آزیترومایسین	سن
توصیه نشده	۴۰ mg/kg/day در ۴ دوز منقسم به مدت ۲ هفته	۱۰ mg/kg/day به مدت ۵ روز**	زیر یک ماه
۱۵ mg/kg/day در ۲ دوز منقسم به مدت ۷ روز	۴۰ mg/kg/day در ۴ دوز منقسم به مدت ۲ هفته	۱۰ mg/kg/day به مدت ۵ روز	۱-۵ ماه
۱۵ mg/kg/day در ۲ دوز منقسم به مدت ۷ روز (حداکثر ۱ g/day)	۴۰ mg/kg/day در ۴ دوز منقسم به مدت ۱۴-۷ روز (حداکثر ۱-۲ g/day)	۵ mg/kg/day سپس (حداکثر ۵۰۰ mg/day)، به‌صورت تک‌دوز در روزهای ۵-۲ (حداکثر ۲۵۰ mg/day)****	بالای ۶ ماه و کودکان
۱ g/day در دو دوز منقسم به مدت ۷ روز	۲ g/day در ۴ دوز منقسم برای ۱۴-۷ روز	۵۰۰ mg در روز اول، سپس تک‌دوز ۲۵۰ mg در روزهای ۲-۵	نوجوانان و بالغین

* Trimethoprim/sulfamethoxazole
 **آزیترومایسین در افراد با فاصله QT طولانی و شرایط پروآریتمی خاص باید با احتیاط مصرف شود.
 *** ماکرولید ارجح برای این سن به دلیل خطر استنوز هیپرتروفیک پیلور ایدیوپاتیک مرتبط با اریترومایسین می‌باشد.
 **** یک دوره سه‌روزه آزیترومایسین برای پروفیلاکسی پس از مواجهه یا درمان تأیید نشده

جدول شماره ۴: آنتی‌بیوتیک درمانی توصیه‌شده و پروفیلاکسی پس از مواجهه سیاه‌سرفه برای شیرخواران، کودکان، نوجوانان و بالغین (۲۲)			
واکسن DTaP برای کودکان زیر ۷ سال			
واکسن	سازنده	آنتی‌ژن‌های سیاه‌سرفه	کاربرد توصیه‌شده
DTaP (Infanrix)	GlaxoSmithKline Biologicals	PT, FHA, Pertacin	هر ۵ دوز، کودکان ۶ هفته تا ۶ سال
DTaP (Daptacel)	Sanofi Pasteur	PT, FHA, Pertacin, fimbriae type 2 and 3	هر ۵ دوز، کودکان ۶ هفته تا ۶ سال
DTaP-hepatitis B-IPV (Pediatrix)	GlaxoSmithKline Biologicals	PT, FHA, Pertacin	۳ دوز اول، کودکان ۶ هفته تا ۶ سال؛ استفاده معمول در فواصل ۶-۸ هفته و شروع از ۲ ماهگی سپس دو دوز DTaP برای تکمیل ۵ دوز قبل از ۷ سالگی
DTaP-IPV/Hib (Pentacel)	Sanofi Pasteur	PT, FHA, Pertacin, fimbriae type 2 and 3	۴ دوز اول، کودکان ۶ هفته تا ۴ سال؛ استفاده معمول در ۲، ۴، ۶ و ۱۵ تا ۱۸ ماهگی؛ سپس یک دوز DTaP برای تکمیل ۵ دوز قبل از ۷ سالگی
DTaP-IPV (Kinrix)	GlaxoSmithKline Biologicals	PT, FHA, Pertacin	دوز بوستر برای پنجمین دوز DTaP و چهارمین دوز IPV در ۴-۶ سالگی
DTaP-IPV (Quadracel)	Sanofi Pasteur	PT, FHA, Pertacin, fimbriae type 2 and 3	دوز بوستر برای پنجمین دوز DTaP و چهارمین دوز IPV در ۴-۶ سالگی
DTaP (Infanrix)	GlaxoSmithKline Biologicals	PT, FHA, Pertacin	هر ۵ دوز، کودکان ۶ هفته تا ۶ سال
واکسن‌های Tdap برای بالغین			
واکسن	سازنده	آنتی‌ژن‌های سیاه‌سرفه	کاربرد توصیه‌شده
Tdap(Boostrix)	GlaxoSmithKline Biologicals	PT, FHA, Pertacin	تک‌دوز در ۱۲-۱۱ سالگی
Tdap(Adacel)	Sanofi Pasteur	PT, FHA, Pertacin, fimbriae type 2 and 3	تک‌دوز در ۱۲-۱۱ سالگی

DTaP: فرمولاسیون اطفال توکسوئید دیفتیری، کزاز و سیاه‌سرفه
 PT: توکسوئید سیاه‌سرفه
 FHA: فیلامنتوس هماگلوتینین
 Hib: واکسن هموفیلوس آنفلوانزا نوع b
 IPV: پولیو ویروس غیرفعال شده
 Tdap: فرمولاسیون بالغین توکسوئید کزاز، توکسوئید دیفتیری ضعیف شده و واکسن سیاه‌سرفه آسولار
 Td: توکسوئید کزاز و توکسوئید دیفتیری ضعیف شده (برای کودکان ۷ ساله و بالاتر و بالغین)
 * برنامه توصیه‌شده DTaP شامل؛ ۲، ۴، ۶، ۱۵-۱۸ ماهگی و ۴-۶ سالگی است. چهارمین دوز را می‌توان زودتر و در سن ۱۲ ماهگی با فاصله ۶ ماه از تزریق دوز سوم تلقیح نمود. در صورتی که دوز چهارم حین یا بعد ۴ سالگی تزریق شود، پنجمین دوز لازم نیست.

References

- Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt H-J. Pertussis: microbiology, disease, treatment, and prevention. *Clinical microbiology reviews*. 2016;29(3):449-486.
- Plotkin S, Orenstein W, Offit P, Edwards K. Plotkin's vaccines. Elsevier Amsterdam. 2017: 711-761.
- Leber AL. Pertussis. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2014;34(2):237-255.
- 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. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011;49(12):4347-4348.
- Mooi FR, Bruisten S, Linde I, Reubsat F, Heuvelman K, van der Lee S, et al. Characterization of *Bordetella holmesii* isolates from patients with pertussis-like illness in the Netherlands. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2011;64(2):289-291.
- Fisher RG, Boyce TG, Moffet HL. Middle respiratory syndromes. In: *Moffet's pediatric infectious diseases: a problem-oriented approach*. 5th Ed: Lippincott Williams & Wilkins. 2005:127-132.
- Rumbo M, Hozbor D. Development of improved pertussis vaccine. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2014;10(8):2450-2453.
- Saffar MJ, Ghorbani G, Hashemi A, Rezai MS. Pertussis resurgence in a highly vaccinated population, Mazandaran, North of Iran 2008–2011: an epidemiological analysis. *The Indian*

- Journal of Pediatrics. 2014;81(12):1332-1326.
9. Saffar MJ, Ajami A, Moslemizadeh N, Khalilian A, Saffar H, Shojai J. Pertussis Seroimmunity and One Year Immunogenicity of Combined Adult Type Pertussis Vaccine in Pre marriage Girls, 2009-2011. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. 2013;23(98):190-198.
 10. Roberts I. Pertussis. In: Nelson's textbook of pediatrics (20th Ed), by R. Kliegman, B. Stanton, J. St. Geme, N. Schor (eds). Springer. 2017: 1377-1381.
 11. Yesmin K, Shamsuzzaman S, Chowdhury A, Khatun K, Alam J. Isolation Of Potential Pathogenic Bacteria From Nasopharynx From Patients Having Cough For More Than Two Weeks. Bangladesh Journal of Medical Microbiology. 2010;4(2):13-18.
 12. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Red book: report of the Committee on Infectious Diseases: American Academy of Pediatrics. 28th Ed. 2018: 504-520.
 13. Bahari M, Rezai M, Ghorbani G. Clinical Manifestations of Pertussis in Pediatrics Admitted to Sari Boalisina Hospital, 2008-2012. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. 2013;23(101):2-9.
 14. Von König C-HW, Riffelmann M, Coenye T. Bordetella and related genera. Manual of Clinical Microbiology, 10th Edition: American Society of Microbiology. 2011: 739-750.
 15. Gopal DP, Barber J, Toeg D. Pertussis (whooping cough). BMJ. 2019;364:l401.
 16. Agrawal A, Singh S, Kolhapure S, Kandeil W, Pai R, Singhal T. Neonatal Pertussis, an Under-Recognized Health Burden and Rationale for Maternal Immunization: A Systematic Review of South and South-East Asian Countries. Infectious diseases and therapy. 2019;8(2):139-153.
 17. Ghorbani G, Zahraei S, Doosti F, Moosazadeh M. Epidemiological pattern of bordetella pertussis in Iran, 2011-2013. J Mil Med. 2016;17(4):215-222
 18. Decker MD, Greenberg DP, Johnson DR, Pool V. Randomized study of immune responses to two Tdap vaccines among adolescents primed with DTaP and comparison with results among adolescents primed with DTwP. Vaccine. 2019;37(35):5003-5008.
 19. Krishnan SG, Fun WH, Ramadras MD, Yunus R, Lye YF, Sararaks S. Pertussis clinical case definition: Time for change in developing countries? PloS one. 2019;14(7):e0219534.
 20. Shojaei J, Saffar M, Hashemi A, Ghorbani G, Rezai M, Shahmohammadi S. Clinical and laboratory features of pertussis in hospitalized infants with confirmed versus probable pertussis cases. Annals of medical and health sciences research. 2014;4(6):910-914.
 21. Johnson DI. Bordetella spp. In: Bacterial Pathogens and their virulence Factors, Springer, Burlington, USA, 1st Ed. 2018: 183-190.
 22. Tiwari T, Murphy TV, Moran J. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines. Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports. 2005;54(14):1-16.
 23. Hoppe J, Haug A. Treatment and prevention of pertussis by antimicrobial agents (part II). Infection. 1988;16(3):148-152.
 24. Kuperman A, Hoffmann Y, Glikman D, Dabbah H, Zonis Z. Severe pertussis and hyperleukocytosis: is it time to change for exchange? Transfusion. 2014;54(6):1630-1633.
 25. Altunajji SM, Kukuruzovic RH, Curtis NC, Massie J. Cochrane Review: Antibiotics for whooping cough (pertussis). Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal. 2012;7(3):893-956.
 26. Castagnini LA, Munoz FM. Clinical characteristics and outcomes of neonatal pertussis: a comparative study. The Journal of pediatrics. 2010;156(3):498-500.
 27. Sobanjo-ter Meulen A, Duclos P, McIntyre P, Lewis KD, Van Damme P, O'Brien KL, et al. Assessing the evidence for maternal pertussis immunization: a report from the Bill & Melinda Gates Foundation symposium on pertussis infant disease burden in low-and lower-middle-income countries. Clinical Infectious Diseases. 2016;63(4):123-33.
 28. Centers for Disease Control Prevention. Vaccine preventable deaths and the Global Immunization Vision and Strategy, 2006-2015. MMWR

- Morbidity and mortality weekly report. 2006;55(18):511.
29. Hosseninasab A, Ebrahimpour M, Dehaghani A, Noormandi MM. Evaluating the Immunogenicity of the Pertussis Component of the DPT Vaccine in 12-month old Infants in Kerman City, 2015. *Journal of Health and Development*. 2017;6(3):228-235.
 30. Heininger U. Pertussis immunisation in adolescents and adults. *Hot Topics in Infection and Immunity in Children IV*: Springer. 2008: 72-97.
 31. Tan T, Trindade E, Skowronski D. Epidemiology of pertussis. *The Pediatric infectious disease journal*. 2005;24(5): 10-18.
 32. National immunization technical advisory group. Schedule and guideline of immunization in Iran. Ministry of Health of Iran. 2015, 8th Ed.