

DİFTERİ*

Corynebacterium diphtheriae ve *Corynebacterium ulcerans*

ICD-10 A36

* Difteri ülkemizde GBP kapsamında izlenen bildirimi zorunlu bir hastalıktır. Vakaların kayıt ve bildirim için, Sağlık Bakanlığının yayınlamış olduğu "Difteri Saha Rehberi-2003"ne ve "Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi, Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi"ne bakınız.

EPİDEMİYOLOJİSİ

ve

SÜRVEYANS GEREKÇESİ

Difteri; *Corynebacterium diphtheriae*'nin toksijenik kökenlerinin neden olduğu ciddi bir enfeksiyon hastalığıdır. *Corynebacterium ulcerans*'ın toksijenik kökenleri de difteri-benzeri hastalığa neden olur. Toksine karşı bağışıklık sağlayan aşı ile yaygın aşılama tüm dünyada hastalığın belirgin gerilemesine neden olduysa da 1990'ların başında, dağılan Sovyetler Birliğinden bağımsızlaşan ülkelerde ortaya çıkan salgında 150.000'den fazla kişi etkilenmiş; dikkatler yeniden hastalığa ve sürveyansın gerekliliğine yönelmiştir. Aşılama oranları düşük bölgeler (Doğu Avrupa, Orta Doğu, Orta Asya, Güney-Doğu Asya, ve Güney Amerika) halen difteri için endemik bölgelerdir. Toplumların sosyoekonomik düzeyi düşük kesimleri, alkolikler, evsizler, immün baskılı bireyler ciddi risk altındadır.

C.diphtheriae yalnızca insanda hastalık yapar; kişiden kişiye bulaş solunum sekresyonları ile ya da deri lezyonlarına doğrudan temas ile olur. Özellikle sıcak iklimli ülkelerde hastalığın yayılmasında deri lezyonları önemlidir. *C.ulcerans*'ın ise evcil veya çiftlik hayvanları ile temas ve çiğ süt tüketimi gibi yollarla yayılabileceği akıld tutulmalıdır.

Gelişmekte olan ülkelerde difteri bir çocukluk çağı hastalığı iken gelişmiş ülkelerde hastalık ileri yaşlarda ortaya çıkma eğilimi göstermektedir. Bu durum aşı ile kazanılmış bağışıklığın yaşla azalmasının bir sonucudur. Bağışıklama oranları yüksek toplumlarda da toksijenik kökenlerin dolaşımında olduğu gösterilmiştir. Öte yandan bağışık bireyler arasında bile asemptomatik taşıyıcılık görülebilmektedir. Dolayısıyla hastalığın patlak vermesini önlemenin yolu olarak on yılda bir rapel doz uygulaması önerilmektedir. Birçok Avrupa ülkesinde bu nedenlerle erişkin aşılması uygulamasına geçilmiştir.

Nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle birçok hekimin aklına difteri gelmediğinden, epidemiyolojik verilerin gerçeği yansıtmadığı, vakaların atlandığı tahmin edilmektedir. Ülkemizde, en son 2011 yılında kaydedilmiş bir erişkin difteri vakası hariç, 2002'den bu yana hiç vaka görülmemiştir. Ancak toplumda dolaşan toksijenik kökenlerin mevcudiyeti bilinmektedir ve duyarlı bireyleri etkileyebileceği düşünüldüğünden laboratuvar tanısı ve sürveyans önem kazanmaktadır.

KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Klasik difteride inkübasyon 2-5 gündür; fakat daha uzun olabilir. Bademcikler, farinks ya da burunda yapışık psödomembranlar ve düşük dereceli ateş ile bir boğaz yangısı gibi ortaya çıkar. Ağır olgularda genellikle boyunda şişme mevcuttur. Miyokardit, polinevrit ve solunum yolunda tıkanma sıklıkla gözlenen komplikasyonlardır; %5-10 ölüm görülür. Burun difterisinde vakalar genelde asemptomatiktir veya yalnızca hafif kanlı olabilen bir burun akıntısı görülür. Kutanöz difteri enfekte cilt lezyonları şeklinde olup karakteristik bir görünüme sahip değildir. Kutanöz difteri olgularında komplikasyon ve ölüm daha az sıklıkla görülür.

Difteri geçmişte klinik özellikleri ile tanı konulabilen bir hastalık iken günümüzde bu neredeyse mümkün değildir. Ilımlı vakalarda, özellikle aşılı bireylerde hastalık streptokok farenjitini taklit eder ve farinkste klasik psödomembran gelişmez. Endemik bölgeye seyahat, risk grubundan bir birey olma, çiğ süt tüketimi veya evcil hayvanlarla temas gibi epidemiyolojik faktörlere dair öykü hastalığın akla getirilmesinde yararlı olabilir.

STANDART VAKA TANIMI

Klinik tanımlama:

Bir kişide; larenjit veya farenjit veya tonsillit ve tonsil, farinks ve/veya burunda yapışkan membranların (psödomembran) görülmesi ile karakterize hastalık.

Tanı için laboratuvar kriterleri:

- Boğaz sürüntüsü, burun sürüntüsü, psödomembran gibi klinik örneklerin kültürlerinden toksijenik *C.diphtheriae*'nin izolasyonu

Vaka sınıflaması:

Olası vaka: Klinik tanımlamaya uyan vaka.

Kesin vaka: (a) Laboratuvar tarafından doğrulanmış *olası vaka veya* (b) Bir *kesin vaka* ile epidemiyolojik bağlantısı olan *olası vaka*

DİFTERİ TANISI İÇİN LABORATUVAR İNCELEMESİ

<p>Laboratuvara ne tür klinik örnekler gönderebilirim?</p>	<p>Vaka araştırmasında; bir hastadan alınan örnek sayısı ne kadar çok ve <i>çeşitli</i> olursa bakterinin izole edilme şansı o kadar artar.</p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>solunum yolu difterisi için</i> - boğaz sürüntüsü, psödomembran, nazofarinks sürüntüsü, otopsi materyali – <i>diğer bir yerleşim yerinin varlığını araştırmak için</i> - burun sürüntüsü, konjonktiva sürüntüsü, dış kulak yolu sürüntüsü, deri lezyonu sürüntüsü, vajinal akıntı <p>Temaslı veya taşıyıcılık araştırmasında;</p> <ul style="list-style-type: none"> – her bireyden boğaz <i>sürüntüsü</i> ile birlikte mutlaka burun sürüntüsü de alınmalıdır. – ayrıca deri lezyonu olup olmadığına bakılmalı ve <i>varsa</i> deri lezyon örnekleri de alınıp laboratuvara gönderilmelidir. – <i>salgın durumunda</i> – temaslıların serum örnekleri de gönderilmelidir. 		
<p>Örnek almak için en uygun zaman nedir?</p>	<p>Kültür için örnekler; <i>mümkünse</i> hastaya antibiyotik başlamadan önce alınmalıdır.</p> <p><i>Serolojik inceleme için</i> – serum, <i>mümkünse</i> hastaya antiserum başlanmadan önce alınır. Serum örneği –<i>tanı amacıyla değil</i>- vakanın hastalığa yakalanmadan önceki bağışıklık düzeyini belirlemek amacıyla kullanılır.</p>		
<p>Örneklerle birlikte göndermem gereken özel bir form var mı?</p>	<p>Difteri şüpheli vakaların örnekleri İl Halk Sağlığı Müdürlüğü kanalıyla laboratuvara gönderilir! Hemen bağlantı kurunuz!</p> <p>Ek-4'de verilen veya benzeri bir "Laboratuvar Bilgi Formu" <i>mutlaka</i> ve <i>eksiksiz olarak</i> doldurulmalı ve örneklerle birlikte laboratuvara gönderilmelidir. Formda ön tanı mutlaka yazılmalı; ayrıca ailede, okulda <i>benzer vaka</i> öyküsü sorgulanmalı, <i>varsa</i> endemik bölgeye seyahat, risk grubundan bir birey olma, çiğ süt tüketimi veya evcil hayvanlarla temas gibi epidemiyolojik faktörlere dair öykü mutlaka not edilmelidir.</p> <p>NOT: Örnekleri göndereceğiniz laboratuvar ile iletişim kurmanız ve gerekiyorsa amaca özel form temin edip doldurmanız tavsiye edilir.</p>		
<p>Örnek almak için gerekli malzemeler nelerdir? Nasıl temin edebilirim?*</p>	<p>Klinik örnekleri hastadan nasıl almalıyım? Gerekliyse, hangi işlemleri uygulamalıyım?</p> <p>Boğaz sürüntüsü: Klasik solunum yolu difterisinde <i>birinci seçenektir</i>. Örnek hekim tarafından alınmalıdır. Boğaz iyice aydınlatılıp, dil bastırıldıktan sonra tonsiller ve uvulanın üzerine silgiç çubuğunun kuvvetlice sürülmesi ile örnek alınır (<i>bkz. Şekil 1</i>). Varsa psödomembran yavaşça kaldırılıp silgiç ile altına girilerek örnek alınmalıdır. Bu tür örnekler en değerli klinik materyaldir.</p> <p>Laboratuvara ulaşma süresi; ≤3 saat ise <i>silgiçler</i> steril boş tüpe, >3 saat ise Amies TM'ye konur (<i>bkz. Çok Önemli Not</i>).</p> <p>Burun sürüntüsü: Hekim tarafından alınmalıdır. Örnek steril eküvyonla bir burun deliğinden girilerek alınır. Burun boşluğuna girildiğinde içerde silgiç döndürülerek burun duvarına sürülür ve geri çekilir. Diğer bir silgiç ile diğer burun boşluğundan da örnek alınmalıdır (<i>ayrıca aşağıda bkz. Çok Önemli Not</i>).</p> <p>Nazofarinks sürüntüsü: Difteri tanısı için nazofarinks örneği almak isteniyorsa yöntem için "Boğmaca" modülüne bakınız.</p> <p>Konjonktival örnek: Hekim tarafından alınmalıdır. İki ayrı silgiç önce SF ile ıslatılır. Konjonktiva kısmında silgiç çevrilerek, her iki gözden ayrı ayrı örnek alınır (<i>ayrıca aşağıda bkz. Çok Önemli Not</i>).</p>	<p>Şehir içi (kısa mesafe) taşıma süre-sıcaklık</p> <p>≤3 s; OS Kuru tüpte</p> <p>>3 s; OS Amies TM</p> <p>Boğaz sürüntüsü ile aynı</p> <p>Boğaz sürüntüsü ile aynı</p> <p>Boğaz sürüntüsü ile aynı</p> <p>Boğaz sürüntüsü ile aynı</p>	<p>Şehirlerarası (uzun mesafe) taşıma süre-sıcaklık</p> <p>≤48 s; OS Amies TM</p> <p>>48 s; +4°C Silika-jelde</p> <p>Boğaz sürüntüsü ile aynı</p> <p>Boğaz sürüntüsü ile aynı</p> <p>Boğaz sürüntüsü ile aynı</p> <p>Boğaz sürüntüsü ile aynı</p>

Örnek almak için gerekli malzemeler nelerdir? Nasıl temin edebiliriz?*	Klinik örnekleri hastadan nasıl almalıyım? Gerekliyse, hangi işlemleri uygulamalıyım?	Şehir içi (kısa mesafe) taşıma süre-sıcaklık	Şehirlerarası (uzun mesafe) taşıma süre-sıcaklık
"Boğaz sürüntüsü" için sayılan ile aynı malzeme	Diğer sürüntü örnekleri: Dış kulak yolu, yara veya vajen difterisi düşünüldüğünde veya klasik difteride bakterinin solunum yolundan başka bir yerleşim yerinin olup olmadığının araştırılmasında bu anatomik bölgelerden de silgiçle sürüntü örnekleri alınır (bkz. Çok Önemli Not).	Boğaz sürüntüsü ile aynı	Boğaz sürüntüsü ile aynı
Steril, geniş ağızlı, vida kapaklı plastik kap, Steril SF	Otopsi materyali: Postmortem psödomembran, farinks, larinks, trakea, örnekleri tanıda değerlidir. Her bir dokudan 2-3 gr örnek alınmalı; steril, sızdırmaz kapaklı kaplara ayrı ayrı konmalıdır. Kurumayı önlemek için örneklerin üzerine 1-2 ml steril SF eklenmelidir. Örnek formalin içermemelidir!	<3 s; OS	<24 s; +4°C
Antikoagülansız, jelli vakumlu, serum tüpü DİKKAT: ağız pamuk tıkaçlı veya flasterli bir tüp, asla kullanılmaz!	Serum: Hastadan önerilen tüpe ~5 ml kan alınır; 5-6 kez yavaşça alt üst edilerek karıştırılır. Çalkalama işleminden kesinlikle kaçınılmalıdır. 15-20 dk bekledikten sonra santrifüj edilir ve laboratuvara gönderilir. <i>Laboratuvara ulaşma süresi >48 saat ise (ya da jel içermeyen kan tüpü kullanılmış ise) serum kısmı santrifüj sonrası hemen steril bir tüpe ayrılmalıdır. Bu serum en fazla 5 güne kadar buzdolabında saklanabilir; örneğin gönderilmesi daha uzun sürecek ise örnek -20°C'ye veya -70°C'ye kaldırılmalı; çözülmeden kuru buzda laboratuvara ulaştırılmalıdır.</i>	≤1 s; OS >1 s; +4°C	≤48 s; +4°C >48 s; kuru buzda (-70°C)

Kısaltmalar - s: saat; dk: dakika; OS: oda sıcaklığı; SF: serum fizyolojik

* Tabloda önerilen örnekleme malzemesini -ayrıca belirtilmedikçe- hastanenizin laboratuvarından temin edebilirsiniz.

‡ Kültür için pamuk uçlu silgiçler kullanılabilirse de, dacron veya rayon uçlu silgiç tercih edilmektedir; böylece, aynı örneklerden direkt PCR testi de çalışılabilir.

Örneklerin taşınması koşulları için ÇOK ÖNEMLİ NOT!	Tüm silgiç örnekleri için, örneklerin laboratuvara ulaşma süresi; <ul style="list-style-type: none"> - ≤3 saat ise; silgiç steril tüp içine (koruyucusuz) konur ve oda sıcaklığında gönderilir; - >3 saat ise; <ul style="list-style-type: none"> a. Silgiç Amies TM'ye konur ve oda sıcaklığında gönderilir veya b. %5 Koyun Kanlı Agara pasaj yapılır ve bir gece 35°C'de inkübe edilir; kanlı agar plağı ertesi gün (tam sızdırmaz ambalaj yapılarak) oda sıcaklığında gönderilir. - >48 saat ise; silgiç steril silika-jel içeren tüpe konarak +4°C'de gönderilmelidir.
---	--

Güvenlik önlemleri nelerdir? Kendimi nasıl koruyabilirim?	Solunum yolu örneği almak, potansiyel enfeksiyöz damlacıklar oluşturan ve hastaya yakın mesafede durulmasını gerektiren bir işlem olması nedeniyle tehlikelidir . Sağlık personeli solunum yolu örneklerini alırken mutlaka eldiven giymeli, maske kullanılmalı; örnekleri alan, elleyen, taşıyan bireyler el hijyeni kurallarını sıkı sıkıya uygulamalıdır. <i>Laboratuvar güvenliği:</i> Difteri kültürleri kesinlikle Sınıf IIA biyogüvenlik kabini içinde yapılmalıdır. Laboratuvarında difteri izolasyon ve identifikasyonu ile uğraşan personelin bağışıklık düzeyleri ölçülmeli; antikor titresi <0.1IU/ml ise personel aşılmalıdır!
--	--

Örnekleri hangi laboratuvara gönderebilirim?	Difteri ihbarı zorunlu bir hastalıktır. Difteri şüpheli vaka söz konusu olduğunda İl Halk Sağlığı Müdürlüğü ile iletişim kurulmalıdır! Şüpheli vakadan alınan örnekler Müdürlük kanalıyla Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ulusal Difteri-Boğmaca Referans Laboratuvarı'na gönderilir (adres ve iletişim bilgileri için bkz. E.ğ.5) NOT: Nadir görülen bir hastalık haline gelmesi nedeniyle difteri tanısı için kültür ve diğer incelemeler rutin laboratuvar çalışması içinde yer almaz. Endemik olmayan bölgelerde bugün doğru ve güvenilir bir tanı yalnızca hastalığa özel deneyim ve birikime sahip az sayıda merkezde gerçekleştirilmektedir. Mikroskopik incelemenin tanı değeri yoktur! Hasta örneklerinin mutlaka kültüre alınması; biyokimyasal özelliklerinin, türünün tayin edilmesi, izolatlardan da toksin üretiminin gösterilmesi zorunludur. Ayrıca hastadan izole edilen suşun yerli veya ithal bir köken olup olmadığının anlaşılması amacıyla moleküler epidemiyolojik inceleme yapılabilmesi için bu çalışmayı yürüten uluslararası referans laboratuvara gönderilmesi gerekmektedir. Bu nedenle primer kültürler bir Üniversite veya Eğitim Araştırma Hastanesinde yapılsa bile şüpheli izolatlar doğrulanmak amacıyla mutlaka ulusal referans laboratuvarına gönderilmelidir.
--	--

<p>Hangi durumlarda örnekler laboratuvara kabul edilmez?</p>	<p>Şu örnekler laboratuvara kabul edilmez:</p> <ul style="list-style-type: none"> – PCR çalışması istendiği halde <i>pamuk eküvyon ile alınmış</i> örnekler; – hastaya antiserum uygulandıktan sonra alınmış serum örnekleri; – taşıma kabı hasar gördüğü için kabın dışına sızmış örnekler; – önerilen sürede ve/veya uygun sıcaklıkta gönderilmemiş örnekler; – örneği içeren tüp/kap üzerinde hasta bilgileri yazılı olmayan örnekler; – hastaya ait uygun bir istek formu düzenlenmemiş örnekler 													
<p>Hangi laboratuvar incelemelerini isteyebilirim?</p>	<p>Sonuçları ne kadar zamanda alabilirim?</p>	<p>Sonuçları nasıl yorumlamalıyım?</p>												
<p>Kültür, bakteriyel identifikasyon ve toksijenite araştırması (modifiye Elek test, hücre kültürü veya PCR ile)</p>	<p>5-7 gün*</p>	<p>Difteri tanısında 'altın standart' kültür yöntemidir.[‡]</p> <p>Laboratuvar sonuç raporunda:</p> <p>Kültürde <i>C.diphtheriae</i>, veya <i>C.ulcerans</i> <i>C.pseudotuberculosis</i> ürettiği yazıyor, ancak toksin üretimi belirtilmiyorsa; laboratuvarından izolatan toksin üretme yeteneğini araştırması veya bu araştırmayı yapabilen laboratuvara örneği göndermesi istenir. Toksin üretimi modifiye Elek test, hücre kültürü veya PCR ile gösterilir.</p> <p>Kültürde <i>C.diphtheriae</i>, <i>C.ulcerans</i> veya <i>C.pseudotuberculosis</i> kökenlerinden birinin ürettiği ve toksin ürettiği (toksijenik) yazıyor ise; bu durum difteri için "kesin tanı" bulgusudur. Hasta, İl Halk Sağlığı Müdürlüğüne "kesin vaka" olarak rapor edilmelidir.[§]</p> <p>Difteri şüpheli vakanın klinik örneklerinden herhangi bir izolasyon gerçekleştirilemediğinde yakın temaslarından toksijenik <i>Corynebacterium</i> izole edilmesi vaka yönetimi açısından anlamlıdır.</p>												
<p>Seroloji – ELISA (Difteri ELISA IgG) Hücre kültüründe toksin nötralizasyon testi; CCM (Doku kültüründe <i>in vitro</i> toksin testleri)</p>	<p>3-7 gün*</p>	<p>Serolojik incelemenin tanı değeri yoktur; ancak hastalığın ortaya çıktığı esnada kişinin difteriye karşı koruyucu antikor düzeylerinin durumuna dair fikir vermesi açısından değerli olabilir.</p> <p>Ölçülen antikor düzeyi ≥ 0.1 IU/ml ise - bireyin difteriye karşı bağışık olduğunun göstergesidir. Antikor düzeyi < 0.1 IU/ml ise – birey difteriye duyarlıdır ve aşılanmalıdır.</p> <table border="1" data-bbox="635 1301 1305 1485"> <thead> <tr> <th>Ölçülen antikor (antitoksin) düzeyi</th> <th>Yorum</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>> 1.0 IU/ml</td> <td>Uzun süreli korunma</td> </tr> <tr> <td>0.1 IU/ml</td> <td>Tam korunma</td> </tr> <tr> <td>$0.01-0.09$ IU/ml</td> <td>Kısmi korunma</td> </tr> <tr> <td>0.01 IU/ml</td> <td>Kısmi korunma sağlayan en düşük antitoksin titres</td> </tr> <tr> <td>< 0.01 IU/ml</td> <td>Birey korunmuyor, duyarlı</td> </tr> </tbody> </table> <p>Kaynak: Efstratiou A, George RC. <i>Commun Dis Pub Health</i> 1999; 2; 250-7</p> <p>Serolojik inceleme ayrıca seroepidemiolojik surveyans amaçları için; toplumdaki bireylerin difteriye karşı korunma düzeylerinin belirlenmesi ve aşılama etkinliğinin değerlendirilmesine yönelik olarak yapılır.</p>	Ölçülen antikor (antitoksin) düzeyi	Yorum	> 1.0 IU/ml	Uzun süreli korunma	0.1 IU/ml	Tam korunma	$0.01-0.09$ IU/ml	Kısmi korunma	0.01 IU/ml	Kısmi korunma sağlayan en düşük antitoksin titres	< 0.01 IU/ml	Birey korunmuyor, duyarlı
Ölçülen antikor (antitoksin) düzeyi	Yorum													
> 1.0 IU/ml	Uzun süreli korunma													
0.1 IU/ml	Tam korunma													
$0.01-0.09$ IU/ml	Kısmi korunma													
0.01 IU/ml	Kısmi korunma sağlayan en düşük antitoksin titres													
< 0.01 IU/ml	Birey korunmuyor, duyarlı													
<p>PCR</p>	<p>½ gün*</p>	<p>PCR, difteri toksin genlerinin amplifikasyonu temelinde doğrudan klinik örneklerle uygulanabilir veya kültür izolatlarında toksin genlerini göstermek için kullanılabilir.</p> <p>Doğrudan klinik örneklerden PCR ile pozitif sonuç – vakada hızlı bir şekilde toksijenik kökenlerin kolonizasyonuna dair fikir verir. Klinik bulgularla birlikte tanıya yardımcıdır.</p>												

* Sonucun çıkış süresi için laboratuvar ile bağlantı kurunuz!

‡ Difteri tanısında (klasik protokollerde yer aldığına aksine) klinik örneklerden boyalı yaymaların mikroskopik incelemesinin tanı değeri yoktur. **Kesin tanı** için, bakterinin yalnızca kültürde ürediğinin değil, toksijenik olduğunun da kanıtlanması **zorunludur**.

§ Temaslı araştırması çerçevesinde vakanın yakın temaslarından örnekler alınıp laboratuvara gönderilmelidir.

Daha fazla bilgi için önerilen kaynaklar:

1. Difteri Saha Rehberi. Sağlık Bakanlığı, Ankara-2003.
2. Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi, Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi, Sağlık Bakanlığı 2005, Ankara. <http://www.saglik.gov.tr/extras/dokuman/Data/index.htm> [erişim tarihi: 15.10.2011]
3. Bonnet JM, Begg NT. Control of diphtheria: guidance for consultants in communicable disease control. *Commun Dis Public Health* 1999; 2: 242-9.
4. Akbas E, Tumay S, Torunoglu MA, Nar S, Buyurgan V, Sarac A, Esen B. Diphtheria in Turkey: update on laboratory methods and notification by introducing new guidelines. *8th International Meeting of the European Laboratory Working Group on Diphtheria*, Copenhagen, 16-18 June 2004.
5. Akbas E. Diphtheria in Turkey: current status. *1st Annual Meeting Diphtheria Surveillance Network (DIPNET)*, Athens, 13-14 Nov 2006.
6. Farizo KM, Strebel PM, Chen RT, Kimbler A, Cleary TJ, Cochi SL. Fatal respiratory disease due to *Corynebacterium diphtheriae*: case report and review of guidelines for management, investigation, and control. *Clin Infect Dis*. 1993; 16(1): 59-68.
7. Galazka A. The changing epidemiology of diphtheria in the vaccine era. *J Infect Dis*. 2000; 181: Suppl 1: S2-9.
8. Kretsinger K, Broder KR, Cortese MM, Joyce MP, Ortega-Sanchez I, Lee GM, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among health-care personnel. *MMWR Recomm Rep*. 2006 Dec 15; 55(RR-17): 1-37.
9. World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases monitoring system: 2009 global summary. Geneva: WHO; 2009. http://www.who.int/immunization/documents/WHO_IVB_2009/en/index.html [erişim tarihi: 15.10.2011]

