

# Erişkinlerde Gözlenen 51 Difteri Olgusunun İrdelenmesi

Azer Nağıyev<sup>1</sup>, Hakan Erdem<sup>2</sup>, Can Polat Eyigün<sup>2</sup>, Alaaddin Pahsa<sup>2</sup>

**Özet:** Çalışmamızda Ocak 2000-Aralık 2002 tarihleri arasında Azerbaycan'ın Gence bölgesinde saptanan 51 erişkin difteri olgusu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalardan 22'sinde kültür sonucunda *Corynebacterium diphtheriae* üretilerek klinik tanı onaylanmış, diğer hastalara ise tanı klinik bulguların varlığı ve difterik membranın incelenmesi ile konulmuştur. Olguların 25'inde hastalık şiddetli seyretmiş, boyun ve çene altında ödem görülmüştür. Uygulanan tedaviye rağmen 3 hastada myokardit ve 6 hastada ise polinöropati gelişmiş, myokardit ve larinks felçli bir hasta hayatını kaybetmiştir. Tedavide hastalara başlıca antibiyotik ve antitoksin uygulanmış, 48 hastaya penisilin ve 3 hastaya ise eritromisin verilmiştir. Ölen hasta dışında hastaların tamamında tedavi sonrası taşıyıcılık saptanmamıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Difteri, *Corynebacterium diphtheriae*.

**Summary:** *Diphtheria in adults. An analysis of 51 cases.* In our study, 51 cases of adult diphtheria have been evaluated in Gence region of Azerbaijan between January 2000 and December 2003. In 22 patients the diagnosis was performed due to recovery of *Corynebacterium diphtheriae* in culture, and in the remaining patients the diagnosis was established by the presence of clinical findings and the nature of the diphtheric membrane. The disease was seen to be serious in 25 cases and edema was seen in the neck of these patients. Despite the treatment three patients experienced myocarditis and six cases presented polyneuropathy. One patient died due to myocarditis and laryngeal paralysis. In the treatment the patients were administered both the antibiotics and the antitoxin, that is, 48 patients were treated with penicillin and 3 patients were given erythromycin. None of the cases were detected to have carrier state after the treatment excluding dying one.

**Key Words:** *Diphtheria, Corynebacterium diphtheriae.*

## Giriş

Difteri, *Corynebacterium diphtheriae*'nin etken olduğu bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalıkta tonsiller, farinks ve larinks üzerinde membranlar oluşmaktadır. Hastalığın patogenezinde difteri basilinin oluşturduğu ekzotoksinin lokal ve jeneralize etkisi rol oynamaktadır (1,2). Difteri toksini dokular ve sinirlerle birleşim yaparak nekroz ve paralizilere neden olur (3). Ortaya çıkan kardiyak ve nörolojik toksisite ölümlere neden olabilmektedir. Hastalık daha çok soğuk mevsimlerde ve ilköğretim çağındaki çocuklarda görülmektedir. Bununla birlikte, çocukluk yaşlarında aşılınmayan erişkinler difteri açısından risk altındadırlar (1,4).

Difteri bugün gelişmekte olan birçok ülkede yaygın ve önemli bir hastalıktır (1,5). Difteri aşısının 1923 yılında geliştirilmesi ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmasından sonra hastalık neredeyse silinmişken, son yıllarda bazı gelişmiş ülkelerde difteri salgınlarının tekrar görülmeye başlaması sorunu güncelleştirmiştir (6). Difteriden ölüm oranları salgından salgına değişmekle beraber, aşılınmamışlarda mortalitenin %7'lere kadar ulaşabileceği bildirilmektedir (7).

## Yöntemler

Çalışmamızda Ocak 2000-Aralık 2002 tarihleri arasında Azerbaycan'ın Gence Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları

Servisine başvuran 51 erişkin difteri olgusunun klinik özellikleri, laboratuvar ve tedavi sonuçları retrospektif olarak irdelenmiştir. Azerbaycan'da difterinin klinik ön tanısı Enfeksiyon Hastalıkları ve Kulak Burun Boğaz Hastalıkları uzmanının eşzamanlı onayı ile konulmaktadır (8). Hastalığın kesin tanısı ise bu 2 hekimin klinik tanısının kültür pozitifliği ile onaylanması ile gerçekleşmektedir.

Difterinin klinik tanısının konulmasında, membran oluşumu dikkatle incelendi. Tonsiller üzerinde yama tarzında başlayarak yayılan, her iki tonsili, uvulayı, yumuşak damağı ve farinksi tamamen kaplayan membran formasyonu ile gelen hastalara difteri ön tanısı konuldu. Membranın ilk önce parlak ve beyaz, daha sonra gri renkte olmasına dikkat edildi (1,9). Zarın orta kısmı yoğun, kenarlara doğru ise yumuşak olması, mukoza üzerine sıkı yapışması ve eküviyon ile silindiğinde temizlenmesi difteri lehine değerlendirildi. Zorlanarak kaldırıldığında altındaki mukozanın kanaması ve zarı kaldırılmış mukozanın üzerinde bir sonraki gün yeniden zar oluşması anlamlı olarak kabul edildi. Zarın serum fizyolojik içerisine atıldığında erimemesi de difteri bulgusu olarak kabul edildi (3).

Mikrobiyoloji laboratuvarı difterinin kesin tanısını koydurur (1). Bu amaçla, kültür için klinik inceleme ile difteri düşünülen vakalardan, olası difterik zarın altından veya zarla sağlam doku sınırından eküviyon ile materyal alındı (10) ve telüritli besiyerine ekim yapıldı. Telüritli agarda oluşan koyu siyah koloniler şüpheli izolat olarak kabul edildi. Neisser boyaması ile metakromatik granüllerin görüldüğü, Gram-pozitif basil formunda boyanan, Löffler yeşili ile orta kısımlarında şişlikler gösteren, hafif eğri ya da kıvrık görümlü, sporsuz, kapsülsüz,

(1) Gence Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü, Gence, Azerbaycan

(2) Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Etilik-Ankara

**Tablo 1. Erişkin Difteri Vakalarında Klinik Sunum**

Yıllar	Komplikasyonlar				Klinik Tablo				
	MT	PN	LF	T	NT	ST	I	II	III
2000 (n=25)	2	1	2	5	13	4	3	4	1
2001 (n=15)		1	1	2	8	3	1	3	
2002 (n=11)	1		1	2	5	1	2	2	1
Toplam (n=51)	3	2	4	9	26	8	6	9	2

MT: Myokardit, PN: Periferik nörit, LF: Larinks felci, T: Toplam, NT: Nontoksik form, ST: Subtoksik form, I: I.derece toksik form, II: II.derece toksik form, III: III.derece toksik form.

filamentöz dallanmalar göstermeyen, pleomorfik ve katalaz reaksiyonu olumlu koloniler işleme alındı (11,12). Toksin varlığının saptanmasında ise difüz presipitasyon yöntemi uygulandı. Bu metod toksinle antitoksinin kültür plağında karşılaşması ile daire şeklinde reaksiyon hattının oluşması esasına dayanmaktadır. Hem presipitasyon testi olumlu, hem de karakteristik üreme özellikleri olan suşlar *C.diphtheriae* olarak tanımlandı (2,13).

Azerbaycan'ın dahil olduğu Rus tıp ekolünde difteri toksik ve nontoksik olarak sınıflandırılmaktadır. Bu nedenle vakalarımız Rus ekolü doğrultusunda irdelenmiştir. Klinik bulguları sınırlı olan vakalar nontoksik difteri başlığı altında değerlendirilmiştir. Hastalarda sistemik bulguların olduğu şiddetli tablo ise toksik difteri olarak tanımlanmıştır. Toksik form bulguların şiddetine ve boyundaki ödemin derecesine göre 4'e ayrılır (5):

- Subtoksik form: Ateş, baş ağrısı, kırıklık gibi yakınmaların hafif olması ve hastaya karşidan bakıldığında larinksin üst kenarına uzanan ödem olması.
- I. derece toksik form: 38°C'ye ulaşan ateş, takikardi, baş ağrısı yanında diğer yakınmaların belirginleşmesi ve larinksin alt kenarına erişen ödem.
- II. derece toksik form: Şiddetli klinik belirti ve bulgulara ek olarak klavikula seviyesinde ödem varlığı.
- III. derece toksik form: Şiddetli klinik belirti ve bulguların varlığı, boğa boynu görüntüsünün ve organ yetmezliklerinin oluşması.

Hastalara laboratuvar onayı beklenmeksizin ampirik tedavi başlandı. Tedavide antibiyotikler ve difteri antitoksini (DAT) kullanıldı. Nontoksik difteride 20 000-40 000 İÜ, subtoksik formda 30 000-50 000 İÜ, I. derece toksik formda 50 000-70 000 İÜ, II. derece toksik formda 70 000-100 000 İÜ, III. derecede ise 90 000-120 000 İÜ DAT uygulandı (5,8). Penisilin 6-12 milyon ünite ve eritromisin 2 gr/gün dozunda 2 hafta süre ile sağaltımda kullanılan antibiyotiklerdi.

Tüm hastalara yatışının ilk günü, üçüncü gününde ve haftada bir kez elektrokardiyografi (EKG) kontrolleri yapıldı. EKG değişikliklerinin sürekliliği ve destekleyici klinik belirtilerin de varlığıyla myokardit tanısı konuldu. Komplikasyon tedavisinde hem karditli, hem de nöropatili hastalarda 30-120 mg/gün dozunda prednizolon kullanıldı. Bir hastada ise larinks tutulumu nedeniyle trakeostomi yapıldı. Tüm hastalardan tedavi sonrası 3. ve 14. günlerde boğaz kültürü alındı.

## Sonuçlar

Değerlendirilen 51 hasta 18-35 yaş arasında idi. Hastalıkların yıllara göre dağılımı, komplikasyonlar ve klinik formların rastlanma sıklığı Tablo 1'deki gibidir.

Başvuran hastaların yatışı ve tedavinin başlanması, hastalığın başlangıcından itibaren ortalama 2.3'ncü günde gerçekleşmiştir. Olguların 7'sinde (%13.7) hastalar hastalığın birinci günü, 29'unda (%56.9) ikinci günü, 11'inde (%21.6) üçüncü günü ve 4'ünde ise ilk haftada başvurmuşlardır. Muayene esnasında hastaların 49'unda (%96.1) orofaringeal bölgede karakteristik membran görülmüştür. Membrandan alınan sürüntü yaymalarının mikrobiyolojik incelemesinde 2000 yılında 11 vakada, 2001 yılında 7 vakada, 2002 yılında ise 4 vakada, toplam 22 vakada (%43.1) *C. diphtheriae* üretilmiştir. Bu suşların tamamının presipitasyon testi ile toksin ürettiği gösterilmiştir. Karakteristik difterik membran kültür-negatif, Neisser boyaması pozitif 29 hastanın tümünde görülürken, çene altı ve boyun ödemi bu grupta 13 vakada, kültür-pozitif hastalardan da 12'sinde olmak üzere toplam 25 vakada saptanmıştır.

Vakalarımız içinde lökosit değeri 10 000/ml ve üzerinde olan 12 hasta saptanmış, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ise 19 olguda 20-45 mm/saat arasında bulunmuştur. Olguların 5'nde hastalığın ikinci haftasında EKG'de değişiklikler saptanmasına rağmen destekleyici klinik bulgular nedeniyle yalnız 3 hastaya myokardit tanısı konulmuştur. Hastalardan birinde yatışın birinci ve 3'ünde ise 4-6. haftalarında larinks felci ortaya çıkmıştır. Tedavi sonrası myokarditli 2 hastada tam bir şifa ve bir hastada ölüm oluşmuştur. Ölen bu vakada eşzamanlı olarak larinks felci, pnömoni ve cilt altı amfizemi de saptanmıştır. Antibiyoterapide 48 hastaya penisilin, 3 hastaya eritromisin uygulanmış ve tedavi sonrası alınan kültürlerde taşıyıcılık saptanmamıştır.

## İrdeleme

Difteri aşı öncesi dönemde salgınlar yapmış ve ölümlere neden olmuş bir infeksiyon hastalığıdır (6). Dünyada 1920'lerde başlayan difteri bağışıklaması günümüzde de toksoid aşı uygulaması olarak sürmektedir. Bununla birlikte, 1990'lı yılların başında Rusya ve Ukrayna başta olmak üzere eski Sovyetler Birliği ülkelerinde difteri yeniden epidemiler şeklinde görülmeye başlamış, yüz binlerce olgu ve binlerce ölüm meydana gelmiştir (14,15). Difteri epidemilerinin en önemli iki nedeninden birinin, aşılama görülen eksiklikler ve bir diğerinin de daha az difteri toksoidi içeren erişkin aşılarının çocuklarda kullanılması olduğu ileri sürülmüştür (16,17). Yaklaşık yarısı kentsel yaşam süren 8 milyon nüfuslu Azerbaycan da bu salgınlardan etkilenmiştir (18). Bu dönemde, ülkenin farklı bölgelerinde de değişik yaş gruplarında difteri epidemileri oluşmuştur. Çocuklardaki aşılama eksiklikleri hastalığın erişkinlerde sıkça görülmesinin nedenidir ve hastalık erişkinlerde klinik olarak hem şiddetli, hem de komplikasyonlarla seyretmektedir (8). Gerçi, Azerbaycan'da 1995 yılından başlayan difteri aşılama yaygınlaşması ile salgınlarda ve hastalığa bağlı ölüm oranlarında belirgin bir azalma sağlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre Azerbaycan'da hastalık artık kont-

rol altına alınmış ve hastalık insidansı düşük düzeylere çekilebilmiştir (16). Ancak, Gence şehrinde 2000 yılının başından itibaren üç yıl süre ile takip ettiğimiz ve 18 yaşın üzerinde 51 erişkinde saptanan difteri vakaları, sorunun Azerbaycan'da henüz aşılanmadığının bir göstergesidir.

Difteri 3 klinik formda karşımıza çıkmaktadır. Boğaz difterisi, difteri krupu (larinks difterisi) ve diğerleri (cilt, kulak, konjunktiva difterisi) (6) Hastalık oldukça hızla gelişmekte olup, bakteri alındıktan sonra beş gün içinde belirtiler ortaya çıkar ve bir hafta içinde de ölüm gözlenebilir (17). Hastalığın erken tanı ve tedavisi prognoz üzerinde oldukça etkilidir (1). Bizim tüm vakalarımız boğaz bölgesinde yerleşimi difteri tanısı almış olup toksik 3. derece olarak tanımladığımız 2 vakadan biri hastaneye yatışının 2., hastalığın başlangıcının ise 8. gününde hayatını yitirmiştir. Bu haliyle erişkin difterisinde bölgemizde mortalite %2 civarında seyretmektedir ve bu oran tedaviye rağmen oluşması nedeniyle aslında çok düşük de değildir. Tedavinin gecikmesinin infeksiyonun seyri üzerine olumsuz etki oluşturduğu ve özellikle 48-72 saatlik bir gecikmenin komplikasyon gelişimini artırdığı bilinmektedir (10). Ayrıca, hastalığın ilk iki gününde, antitoksin verilenlerde mortalitenin belirgin şekilde düştüğü de gösterilmiştir (19). Batı literatüründe, ilk 48 saatte faringeal ve laringeal hastalığa 20 000-40 000, nazofaringeal lezyonlarda 40 000-60 000 ve 3 günü aşmış, yayılmış hastalıkta 80 000-120 000 ünite antitoksin uygulanması önerilmektedir (2). Rus literatüründe ise hastalık klinik bulgularına göre toksik ve nontoksik olarak ayrılmakta ve bu sınıflama doğrultusunda bizim uyguladığımız gibi antitoksin verilmektedir (5). Hastalığın yaygınlığı ve semptomların şiddetinin de orantılı olduğu dikkate alındığında, Rus ekolünce uygulanan antitoksin uygulaması ile Batı Avrupa kaynaklı uygulamaların kabaca örtüştüğü söylenebilir.

Vakalarımızdan toksik seyirli olarak tanımladığımız 25 tanesi baskın klinik bulgular ve ödem ile seyretmiş, bunlardan 1.,2. ve 3. derece toksik seyirli olan 17'sinin klinik tabloları gerçekten ağır olmuştur. Dahası, hastalarımızın ortalama (2.3 gün) 54. saatte tedaviye ulaşmış olmaları nedeniyle, komplikasyonlarla karşılaşmaya başlamış olmamız beklenen bir gelişmedir ve değerlendirdiğimiz 51 hastadan 9'unda (%17.6) komplikasyon gözlenmiştir. Ancak, hastalarımızın önemli bir kısmının uzak kırsal bölgelerden geldiği dikkate alındığında, başlanan tedavinin çok da geç olmadığı, komplikasyonları ve mortaliteyi önemli ölçüde sınırlandırdığı düşünülebilir.

Difteride vakaların yaklaşık 2/3'ünde myokard tutulumunun izine rastlanabildiği, ancak, vakaların %10-25 inde belirgin myokardit tablosunun olduğu bildirilmiştir. Yine komplikasyonsuz seyreden vakalarla kıyaslandığında myokardit oluşumunun mortaliteyi 3-4 kat artırdığı da bilinmektedir (1,2). Bizim vakalarımızda ise 5 (%10) vakada EKG değişiklikleri olmakla birlikte, sadece 3 (%6) erişkinde myokardit tanısı konulmuştur. Nörolojik toksisite de primer infeksiyonun şiddeti ile orantılı olarak ortaya çıkan bir komplikasyondur (1,2). Nörotoksisite bizim 6 vakamızda (%12) saptanmıştır. Bunlardan 4'ünde larinks felci, 2'sinde ise periferik nörit mevcuttur. Bu komplikasyonların tedavisinde prednizolon başarıyla uygulanmıştır. Ölen tek hastamız myokardit ve eş zamanlı larinks felcinin ardından cilt altı amfizemi ve pnömoninin de tabloya eklenmesiyle kaybedilmiştir. Yani, komplikasyon gelişen 6 hastamızdan 1'i (%17) ölümcül seyir göstermiştir.

Difteride klinik irdeleme büyük önem taşımaktadır. Hastanın klinik durumuna bakılarak gerektiğinde laboratuvar sonuçları beklenmeden ampirik olarak antibiyotik ve DAT kullanılmaya başlanılabilir (8). Vakalarımız içinde 51 vakadan sadece 22'sinin kültüründe *C.diphtheriae* izole edilmiştir. Bu nedenle, (a) membran formasyonu ile seyreden tonsillit ve farenjit, (b) membranöz farenjit veya sistemik toksisite bulguları ile birlikte gözlenen adenopati ve servikal şişmeler, (c) ses kalınlaşması ve stridor, (d) palatum felci, (e) mukozal membran varlığına eşlik eden serösanginöz burun akıntısı ile (f) hafif ateş varlığında öne çıkacak hipotetik yaklaşıma göre ampirik tedaviye başlanması çok önem taşımaktadır (2). Bu nedenle kültür-negatif olan 29 hastamızın tanısı klinik bulgular ve zarın karakteristik özelliklerinin irdelenmesi sonucu konulmuştur. Karakteristik difterik membran (spesifik renk, biçim, eküvyon ile kaldırıldığında temizlenmemesi, zorlanarak kaldırıldığında ise alttaki mukozanın kanaması, ertesi gün membranın yeniden oluşması ve serum fizyolojik içinde membranın erimemesi) diğer 29 hastanın tümünde görülürken, boyun ödemi ise sadece kültürde üreme saptanamayan 13 vakada ortaya çıkmıştır. Yine, vakalarımız içinde sadece 12 vakada lökositoz ve 19 vakada ise eritrosit sedimantasyon yüksekliği saptanmıştır. Bunun dışında, Azerbaycan'da ne yazık ki, düzenli olarak antibiyotik duyarlılık deneyleri yapılamamaktadır ve değerlendirdiğimiz hastalardan izole edilmiş basillerin antibiyotik duyarlılıkları belli değildir. Bununla birlikte, penisilin eksenli yürüttüğümüz tedavinin klinik açıdan etkin olduğunu, Azerbaycan-Gence bölgesinde penisilin ile difteri sağaltımında tedavi yetmezliğinin oluşmadığını söyleyebiliriz. Kültür ile onanmış 22 vakamızın tamamında tedavi bittikten sonra 3. ve 14. günlerde alınan kültürlerde üreme olmaması ve hastalarımızda tam bir iyilik halinin oluşması bu çıkarımın kanıtlarıdır.

Azerbaycan infeksiyon pratiğinin oldukça yoğun yaşandığı bir ülkedir. Erişkin difteri vakalarını bu açıdan değerlendirmek yerinde olacaktır ve bu vakalar Türkiye tıp kamuoyuna da ışık tutabilir. Dünyada hemen her ülkede *C.diphtheriae* sirkülasyonunun sürüyor olması ve difteri bağışıklaması ile ilgili yaklaşık yüz yıllık birikim bizim deneyimizle birlikte irdelendiğinde, bağışıklamanın ve sağlık alt yapısının önemi daha açık ortaya çıkabilir (20,21).

## Kaynaklar

1. Bitirgen M. Corynebacterium diphtheriae ve diğer Corynebacterium türleri. In: Topçu AW, Soyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002: 1516-22
2. Macgregor RR. Corynebacterium diphtheriae. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2190-7
3. Onul B. *İnfeksiyon Hastalıkları*. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi, 1980: 675-97
4. Nosov SD. *Detskie Infeksiyonnie Bolezni* (Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları). Moskova: Meditsina Basımevi, 1982: 62-97
5. Şuvalova EP. *İnfeksiyonnie Bolezni* (İnfeksiyon Hastalıkları). Moskova: Meditsina Basımevi, 1990: 348-58
6. Topçu AW. Difteri (kuşpalazı). Ders Kitapları. <http://www.infeksiyon.org>
7. Unat EK. *Tıp Bakteriolojisi ve Virolojisi*. İstanbul: Dergah Yayınları, 1982: 396-408
8. Lobzin YV, Kazantsev AP. *Rukovodstvo po Infeksiionnum Boleznyam* (İnfeksiyon Hastalıkları Rehberi). Rostov-Don: Feniks Kitabevi

- vi, 1997: 215-29
9. Bilgehan H. *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*. İzmir: Fakülteler Kitabevi, 1995: 549-53
  10. Feigin RD. Diphtheria. In: Behrman RE, Kliegman, RM, Nelson WE, Vaughan VC, eds, *Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1992: 720-4
  11. Bilgehan H. *Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları*, 9. baskı, İzmir: Barış Yayınları, 1995:363-96
  12. Parker TM, Duerden BI, eds. Topley and Wilson's *Principles of Bacteriology, Virology and Immunity*. Eight ed. 1990: 104-19
  13. Pyatkin KD. *Mikrobiyologiya* (Mikrobiyoloji). Moskova: Meditsina Kitabevi, 1980: 335-41
  14. World Health Organization. Expanded Programme on Immunization EPI. From the Expanded Programme on Immunization (EPI) database: diphtheria. *Vaccine Immun News* 1998; (6):10
  15. Do PH, Caumes E, Bricaire F. Emerging and re-emerging infectious diseases-a challenge for public health. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2000; 89(4):125-32
  16. WHO. Vaccines & Biologicals Annual Report 1998, 1999
  17. Hardy IR. Current situation and control strategies for resurgence of diphtheria in newly independent states of the former Soviet Union. *Lancet* 1996; 347: 1739-44
  18. Quliyeva DP, Huseynov SA. Primary health care revitalization in Azerbaijan. *Croat Med J* 1999; 40(2): 210-5
  19. Wharton M. Diphtheria. In: Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ, eds. *Krugman's Infectious Diseases of Children*. St. Louis: Mosby Year Book Inc, 1998:57
  20. Kristine M. Respiratory diphtheria in the United States, 1980 through 1995. *Am J Public Health* 1998; 88(5): 787-91
  21. Mathei C. Diphtheria immunity in Flanders. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 631-6