

DİFTERİ

HASTALIĞININ KONTROLÜ İÇİN

SAHA REHBERİ



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI

Ocak 2003-ANKARA

REFİK SAYDAM
HIFZISSİHHA MERKEZİ BAŞKANLIĞI,
SALGIN HASTALIKLAR
ARAŞTIRMA MÜDÜRLÜĞÜ

TEMEL SAĞLIK HİZMETLERİ
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
BULAŞICI HASTALIKLAR
DAİRE BAŞKANLIĞI

MART 2003-ANKARA

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
1. Genel bilgi	
1.1. Giriş	1
1.2. Sürveyans.....	1
1.2.1. İnsidans	
1.2.2. Eliminasyon hedefleri	
1.2.3. Toplumsal bağışıklık	
1.2.4. Dolaşan toksijenik <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
1.2.5. Bildirim sistemi	
1.2.6. Salgın araştırması	
1.2.7. Kontrol önlemleri	
1.2.8. Bağışıklama	
2. Uygulama bilgisi	
2.1. Etken, kaynak, bulaşma yolu.....	7
2.2. Klinik	7
2.2.1. Klinik özellikler ve ayırıcı tanı	
2.2.2. Vaka tanımları	
2.3. Vaka ile ilgili yapılacak çalışmalar	8
2.4. Vaka ile ilgili yapılacak çalışmalar	9
2.4.1. Öykü alınması ve muayene	
2.4.2. Örneklerin alınması ve laboratuvarda incelenmesi	
2.4.3. Tedavi	
2.4.4. Bildirim	
2.4.5. İzolasyon	
2.4.6. Bağışıklama	
2.5. Yakın temaslının araştırılması	14
2.5.1. Yakın temaslının saptanması	
2.5.2. Temaslının klinik sürveyansı	
2.5.3. Temaslılar için laboratuvar incelemeleri	
2.5.4. Yakın temaslının antibiyotik profilaksisi	
2.5.5. Yakın temaslının bağışıklanması	
2.6. Difteri vaka ve yakın temaslı araştırması için akış diyagramı...	16
3. Resimler	17
4. Ekler	
Ek-1 : Difteri Temaslıları Araştırma Formu	19
Ek-3: Örnek alınması ve transportu için akış diyagramı.....	20
Ek-4: Klinik örneklerin alınması prosedürü.....	21
Ek-5 : Örneklerin laboratuvara gönderilmesi prosedürü	22
Ek-6: Üçlü paketlenme.....	23

ÖNSÖZ

Enfeksiyon hastalıklarında mikroorganizmaların rolünün aydınlandığı 1800'li yıllara gelinceye kadar klinisyen, yalnızca gözlemleri ve sahip olduğu tecrübenin olanakları ile sınırlı idi. Günümüzde enfeksiyon hastalıklarının kontrolünde klinisyen-laboratuvar işbirliği anahtar bir rol oynamaktadır. Difteri; aşı ile önlenabilir bir hastalık olarak başta koruyucu sağlık programlarının önemli bir konusu olmasının yanısıra; hastalığın tanısı ve temasluların araştırılmasında klinisyenin laboratuvar ile yakın işbirliği yapmasını gerektiren tipik örneklerden biridir.

Hastalığın görülme sıklığı çok azalmış olsa da, erişkin popülasyonda duyarlılığın göreceli olarak yüksek olması yada aşılama hedeflerine ülkenin her yerinde istenen oranlarda ulaşamaması; difteriyi potansiyel bir sorun olarak gündemde tutmaktadır. Bu gerekçe ile; ülkemizde hekimlerimizin yararlanabileceği bu rehber geliştirilmiştir. Rehberin hazırlanmasında; Rusya ve diğer bölge ülkelerinde 1990'lı yıllarda patlak veren difteri salgınının kontrolünde kullanılmak üzere Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yayınlanan el kitabı [WHO/ICP/EPI/038B, Copenhagen 1994] model alınmış; standart vaka tanımı için DSÖ sürveyans standartlarının son versiyonu [WHO/CDS/CSR ISR/99.2] kullanılmış ve diğer kaynaklardan yararlanılmıştır. Bildirim sistemlerindeki temel kabullerden biri "vaka tanımları" olduğundan; standart bir uygulama için hekimlerimizin vaka tanımlarında belirtilen kriterleri gözönüne alması özellikle önem taşımaktadır. Hastalığın klinik görünümleri ve tedavisinde ihtiyaç duyulan diğer ayrıntıların uzmanlık kitaplarında yer aldığı akılda tutularak bu rehberde öncelikle; vaka tanımına uygun olguların ilgili makamlara bildirilmesi ve klinik örneklerin uygun bir şekilde alınıp laboratuvara gönderilmesi hakkındaki prosedürlere yer verilmiştir.

Özetle, elinizdeki rehber; hastalığın saptanması, tedavisi, bildirilmesi, örneklerin laboratuvara gönderilmesi ve gerekli koruyucu önlemlerin alınması hakkındaki temel bilgileri içermektedir.

Herşey 21. Yüzyılda daha sağlıklı bir Türkiye için...

*Prof.Dr. Recep AKDAĞ
Sağlık Bakanı*

DİFTERİ HASTALIĞININ KONTROLÜ İÇİN SAHA REHBERİ

1. GENEL BİLGİ

1.1 GİRİŞ

Hipokrat zamanından beri bilinen, belki de insanlık tarihi kadar eski bir hastalık olan difteri; başta tonsiller, farinks, larinks ve burun olmak üzere üst solunum yolları, deri ve bazen de konjunktivalar ile genital bölgede yerleşim gösterebilen akut bakteriyel bir enfeksiyondur. Onaltıncı ve onyedinci yüzyıllarda İspanya’da, onsekizinci yüzyılda New England’da ve ondokuzuncu yüzyılda İngiltere, Avusturya, Almanya ve Danimarka’da epidemiler kaydedilmiştir. Ancak bir klinik fenomen olarak tarifi ilk kez 1826’da Bretonneau tarafından yapılmış ve enfeksiyonun seyri esnasında membran oluşumundan dolayı hastalığa Yunanca’da deri/kaplama anlamına gelen **diphthérite** adı verilmiştir.

Organizma ilk kez 1884’de Loeffler tarafından kültürlerde üretilmiştir. Takibeden birkaç yıl içinde, von Behring, Kitasato ve diğerlerinin çalışmaları hastalıktan ölümleri önemli ölçüde azaltan tedavi amaçlı bir antitoksinin üretimiyle sonuçlanmıştır. Hastalığın elimine edilebileceğini müjdeleyen en önemli adım ise 1930’lu yıllar boyunca difteri toksoidi ile aktif immünizasyonun geliştirilmesidir.

1.2 SÜRVEYANS

Difteri hastalığına ait sürveyans verilerinden; indikatör (i) hastalığın görülme sıklığı (insidans), (ii) aşılama ulaşılan düzeyler, (iii) toplumun bağışıklık düzeyi, (iv) dolaşan toksijenik *C.diphtheriae* ’lerin belirlenmesinde yararlanır.

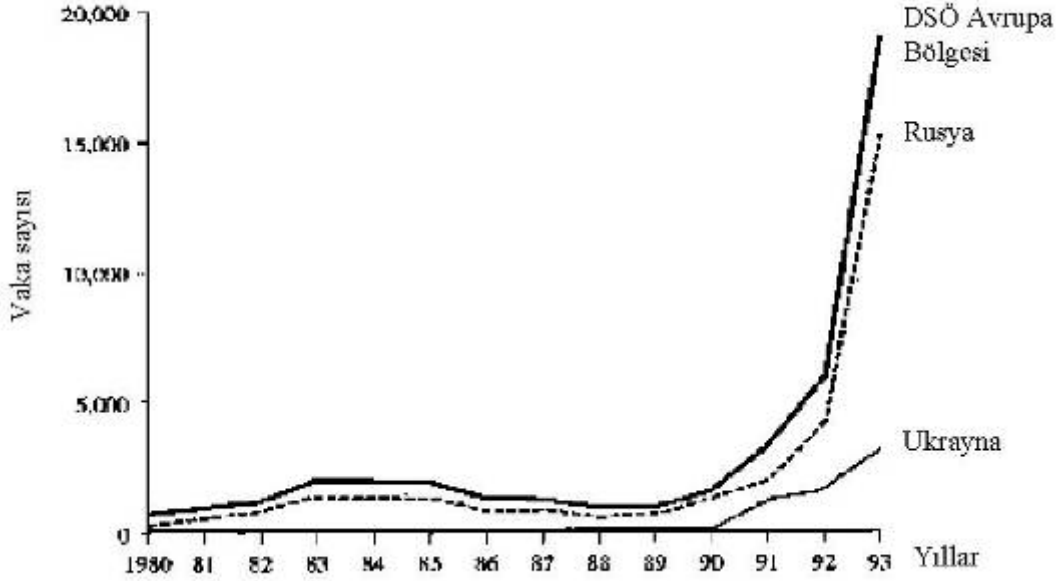
Difteri hastalığının dünyada ve ülkemizdeki durumunun bilinmesi kontrol önlemlerinin alınmasında izlenecek yolun belirlenmesine ışık tutar.

1.2.1 İNSİDANS

Difteri halen dünyanın hemen her yerinde görülen bir hastalıktır, ancak difteri toksoidi ile rutin immünizasyonun başlamasını takiben pek çok bölgede hastalığın görülme sıklığında belirgin azalma olmuştur. Avrupa’da 1940’larda başlayan yaygın immünizasyon programları ile bir çok ülkede hemen hemen eliminasyon noktasına gelinmiştir. 1980’de tüm zamanların en düşük vaka sayısına ulaşılmış ve Avrupa’dan yalnızca toplam 683 vaka rapor edilmiştir. Takip eden süreçte ise; birincisi 1982-85 arasında diğeri ise 1990-95 arasında iki epidemi yaşanmıştır. Bu epidemiler Rusya ve Ukrayna başta olmak üzere özellikle eski Sovyet Cumhuriyetleri’nde etkisini göstermiştir (Şekil 1). Aynı dönemde bir çok Avrupa ülkesinden bildirilen vakaların %95’ini de Rusya ve Ukrayna kökenli olgular oluşturmaktadır.

Rusya’daki epideminin gelişimi incelendiğinde vaka sayılarının 1991’den 1993’e hızlı bir artış gösterdiği; insidansın her 100.000 popülasyonda 10.2’ye ulaştığı anlaşılmaktadır. Epideminin bir diğer özelliği de bütün yaş gruplarının etkilenmiş

olmasıdır. Yine bu epidemide sağlık personelinin, toplu taşımacılık personelinin, evsizlerin ve alkoliklerin daha yüksek risk altında oldukları ortaya çıkmıştır.

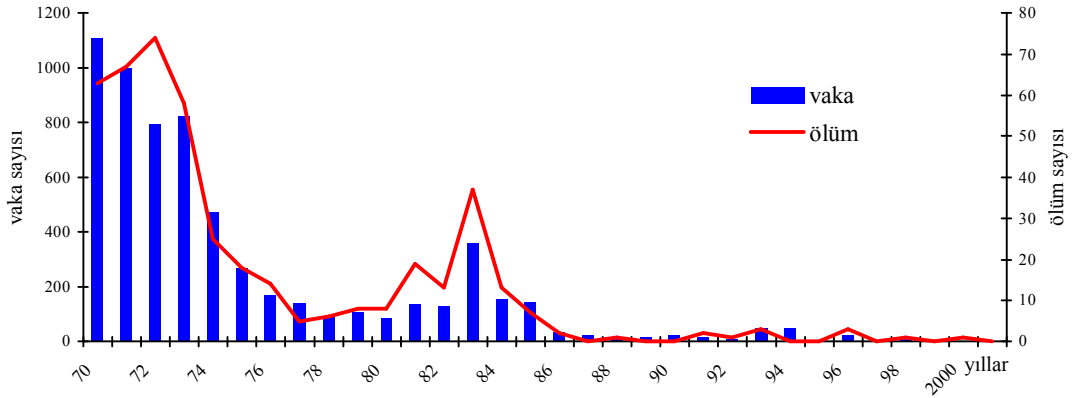


Şekil 1: DSÖ Avrupa Bölgesi, Rusya ve Ukrayna'dan 1980-1993 yılları arasında bildirilen difteri vakaları

Doğu Avrupa'da patlak veren bu son epidemi için başlıca nedenler arasında; bebek ve çocuklarda aşılama oranlarının düşmesi, erişkinlerde immünite azalması, göçmen hareketinde ve risk gruplarında (alkolikler, evsizler...) artış, pediatristler ve diğer hekimlerin hastalığın ciddiyetinden, vakaların uygun tanısı için gerekli bilgiden ve yakın temaslı takibinden yeterince haberdar olmayışları, gösterilmektedir.

Diğer Avrupa ülkelerinde difteri daha çok erişkinlerin sporadik hastalığı şeklinde ortaya çıkar. Olguların çoğu tropikal bölgelere seyahat ile ilişkilidir. Zaman zaman sınırlı yerel yayılım gözlenebilmektedir. 1980'lerde İsveç, Almanya ve Portekiz'den küçük salgınlar bildirilmiştir.

Ülkemizdeki duruma bakıldığında; 1960'ların başlarında difteri morbiditesinin 100.000'de 20 dolayında olduğu, 1999 itibarıyla ise 100.000'de 0.01'e kadar gerilediği görülmektedir. Her ne kadar Türkiye'de difteriye karşı aşılamanın başlangıcı tek doz ile 1937 yılına dayanıyorsa da sistematik bir aşılama programının uygulamaya konması 1960'ların ortalarına karşılık gelmektedir ve bu tarihten itibaren de difteri insidansında çok hızlı bir düşüş izlenmiştir. Tıpkı Avrupa örneğinde olduğu gibi ülkemizde de 1980 yılında 86 vaka ile en düşük sayıya ulaşılmıştır. Bu tarihten sonra ise Avrupa'da kaydedilmiş olan her iki epideminin (1982-85 ve 1990-95) Türkiye'yi de etkilediği; önceki yıllarla kıyaslandığında, belirgin vaka artışı olduğu gözlenmektedir (Şekil 2). Geleceğe dönük tahminlerde bulunmak için eldeki veriler yeterli olmamakla birlikte; ülkemizin bazı bölgelerinde bağışıklama ve bağışıklık düzeylerinin öngörülen hedeflerin altında kalması, duyarlı bir populasyonun varlığına işaret eder ki; difterinin yeniden güncellik kazanması olasılık dahilindedir.



Şekil 2: Türkiye'de 1970-99 yılları arasında bildirilen difteri vaka ve ölüm sayıları

1.2.2 ELİMİNASYON HEDEFLERİ

DSÖ Avrupa Bölgesi'nde 2000 yılına kadar *yemel* (indigenous) difteri vakalarının **eliminasyonu** hedeflenmekte idi. Bu; bir ülkede toksijenik *C.diphtheriae*'nin neden olduğu *yemel* vaka bulunmayışı anlamına gelmektedir. Bugünün teknolojik ve bilimsel olanaklarına rağmen difterinin **eradikasyonu** (etiyojik ajanın yeryüzünden yok edilmesi) henüz hedeflenememektedir. Bunun nedeni; toksoid aşı ile aşılamanın hastalığı önlemesine rağmen taşıyıcılık durumunu ortadan kaldıramamasıdır.

Difterinin eliminasyonu mümkündür; tek kaynak insandır, hastalık mevsimseldir ve bu salgın kontrolüne katkıda bulunur; aşı olarak kullanılan difteri toksoidi güvenli ve etkindir. Buna karşın eliminasyonda bazı güçlükler vardır; aşılama ile kazanılan bağışıklık yaşam boyu sürmemekte, destek (*booster*) doz yapılmadığında bağışıklık kaybedilmektedir. Serolojik araştırmalar difteriye karşı, özellikle erişkin popülasyonda bir *immünite azalması* olduğunu ortaya koymaktadır. Toplum aşılanmış olduğunda bile *asemptomatik taşıyıcılık* durumu ortaya çıkabilmektedir. Öte yandan, hastalığın düşük insidans gösterdiği ülkelerde vakalara kolayca yanlış tanı konabilmektedir.

1.2.3 TOPLUMSAL BAĞIŞIKLIK

Eliminasyon hedefine ulaşılabilmesi için bağışıklık düzeyinin çocuklarda en az %90, erişkinlerde ise %75 olması öngörülmektedir. Periyodik serolojik araştırmalardan elde edilecek sonuçlar çok önemli olup, doğal infeksiyonun azalması sonucu doğal yoldan bağışıklığı desteklenmeyen 30 yaşın üzerindeki erişkinlere özellikle dikkat edilmelidir.

Epidemiyolojik amaçlar için bir serum örneğinde difteri antitoksininin minimum koruyucu düzeyi, 0.01 IU/mL olarak kabul edilmiştir. Kişinin yeterince korunabilmesi için 0.1 IU/mL veya daha yüksek antikor düzeylerine ulaşılması arzu edilir. Bununla birlikte pek çok kişide bu düzey elde edilemeyebilir.

1.2.4 DOLAŞAN TOKSİJENİK *C.DIPHThERIAE*

Bir ülkede toksijenik *C.diphtheriae*'nin neden olduğu *yemel* olguların bulunmayışı, eliminasyon hedefine ulaşıldığının bir göstergesi niteliğindedir. Bu nedenle hastaların klinik örneklerinden toksijenik *C.diphtheriae* izole edilmesi; yürütülen sürveyans programının etkinliğinin değerlendirilmesi açısından önemli bir bulgudur. İhtimaller sıralanacak olursa;

-
- (a) kişi aşılanmamış olabilir,
 - (b) aşılanmış ancak yeterli immün yanıt gelişmemiş olabilir,
 - (c) soğuk zincir bozulmuş, uygulanan aşı etkinliğini kaybetmiş olabilir, veya
 - (d) aşının potansı yetersiz olabilir.

Bir olgudan toksijenik *C.diphtheriae* izole edilmesi halinde o bölgede potansiyel bir duyarlı populasyonun varlığı göz önüne alınarak; başka hastaların da olabileceği yada taşıyıcılık durumunun araştırılması gerekir. Aşılamanın taşıyıcılık durumunu ortadan kaldırmadığı bilindiği için asemptomatik bireylerden yapılan incelemelerde toksijenik *C.diphtheriae* saptanması sürpriz değildir. Ancak bu kökenlerin vakalardan elde edilen izolatlarla epidemiyolojik olarak bağlantılı olup olmadığının araştırılması bir sürveyans programının önemli bir aktivitesidir.

1.2.5 BİLDİRİM SİSTEMİ

Sürveyans kapsamında

Difteri hemen her ülkede bildirim zorunlu bir hastalıktır. *Bütün* kuşkulu difteri olgularının hızla saptanması ve yeterince incelenmesi esastır. Her ülkenin Sağlık Bakanlığı; epidemiyolojik duruma da bağlı olarak, sağlık sisteminin farklı düzeyleri arasında bildirim için kuralların nasıl olacağına karar verir (olası ve/veya kesin olguları içeren, hemen/haftalık/aylık bildirim gibi...).

Sürveyansa ek olarak rapor etme

Dünyanın hemen her yerinde çoğu hekim, difterinin nadir görülmesinin bir sonucu olarak **bildirim** gereken önemi vermemektedir. Bu nedenle mevcut bildirim sistemi bütün olguların saptanabilmesi için mutlaka aktif sürveyans ile desteklenir.

- Teyid edilmesi ve toksijenite araştırması amacıyla izolatların Ulusal Referans Laboratuvarı'na gönderildiğinden emin olunması için ülkedeki *C.diphtheriae* çalışan laboratuvar raporlarının sistematik olarak gözden geçirilmesi,
- Gözden kaçan olguların saptanması için hastane kayıtlarının düzenli gözden geçirilmesi,
- Ölüm raporlarının gözden geçirilmesi.

1.2.6 SALGIN ARAŞTIRMASI

Bir difteri salgını söz konusu olduğunda hiç bir vakanın atlanmadığından emin olacak şekilde *aktif vaka bulma çalışması* yapılır. Bu hastanelerle, laboratuvarlarla ve okullarla günlük telefon bağlantısı kurmak ve herhangi bir kuşkulu olguyu aktif bir şekilde takibe almak şeklinde yapılabilir.

Olgular *olası* veya *kesin* vakalar olarak sınıflandırılır ve yaş-cinsiyet özelliklerine, hastalığın başlangıç tarihine ve coğrafik dağılıma göre analiz edilir. İndeks vaka(lar) *yerel* veya *yerel olmayan* şeklinde sınıflandırılır.

Aşı etkinliği araştırması salgın araştırmasının önemli bir faaliyetidir. Eğer etkinlik düşük ise ileri analitik çalışmalar, örneğin; vaka-kontrol veya kohort araştırmalar planlanır ve düşük etkinlik nedeni saptanır (potensi düşük aşı kullanımı, yetersiz soğuk zincir..).

Serolojik araştırma gerekip gerekmediğine de karar verilmelidir.

1.2.7 KONTROL ÖNLEMLERİ

Difteri salgın kontrolü için temel prensipler şu alt başlıklarda özetlenir;

Etkilenen toplumda yüksek aşılama düzeylerine ulaşılması:

1992'de DSÖ uzman grubunun önerdiği hedefler (Tablo 1) baştan benimsenmeli ve gerçekleştirilmelidir.

Bu hedefler başlıca; her bölgede 2 yaşına kadar %95 *primer* aşılama (DBT3) oranına ulaşılması, her bölgede okul çağı çocuklara difteri toksoidi içeren bir aşı ile bir *booster* doz uygulanması ve bu doz ile %95 oranına ulaşılmasıdır. Ek olarak okullarda ve okul-öncesi çağda, bütün çocuklarda difteriye karşı iyi bir koruma sağlandığından emin olacak şekilde kitlesel bağışıklama yapılmalıdır; bağışıklanmamış veya kısmi bağışıklanmış çocuklarda *primer* immünizasyon tamamlanmalı ve tam aşılanmış çocuklarda eğer son doz 5 yıldan daha önce uygulanmış ise bir *booster* doz uygulanmalıdır.

Yüksek risk gruplarının aşılması:

Sağlık çalışanları, askerler, toplumla teması yüksek olan kamu çalışanları, öğretmenler, alkolikler ve evsizler *yüksek risk gruplarına* girer. Yüksek risk gruplarına giren 25 yaşın üzerindeki bireylerde, difteri-toksoid içeren bir aşı ile (tercihen Td) erişkin tipi kitlesel immünizasyon uygulanmalıdır. Bu grupların bazılarının immünizasyonu için özel geliştirilmiş programlar gerekir. Eğer epidemiyolojik durum gerektiriyorsa tüm erişkin popülasyon kitlesel aşılama dahil edilir.

Yöntem olarak aşılama *günleri*, aşılama *merkezleri* ve *mobil* aşılama *ekipleri* kullanılır. Ev ev dolaşarak aşılama özellikle küçük yerleşimlerde en etkili yoldur. Yerel kurumlar ve basınla iyi bir iş birliği, başarının anahtarıdır.

Tablo 1: 1992 yılında bir DSÖ uzman grubunun eliminasyonda başarı için saptadığı uygulama hedefleri

- Her ülkede, **hayatın ilk 2 yılı içinde** DBT aşısı için *primer* aşılama (DBT3) oranı **%95'e** ulaşmalı hiç bir bölgede, **2 yaşın altında** *primer* aşılama %90'ın altında kalmamalıdır.
- Her ülke, 5-14 yaş arası okul çağı çocuklarda difteri içeren bir aşı ile destek doz (*booster*) uygulamalı ve bu doz ile **%95 aşılama oranı** hedefine **yada** uygun bir serolojik test ile saptanacak en az **%90'lık bağışıklık** hedefine ulaşmalıdır.
- Her ülkede, her olgunun saptanabileceği etkin bir **difteri sürveyansı** başlatılmalı ve en az bir laboratuvar toksijenik suşları, toksijenik olmayan suşlardan ayırdedebilir hale getirilmelidir.
- Bütün rapor edilen olgular *yerel* veya *yerel olmayan* (başka ülke ile ilişkili) olgu şeklinde sınıflandırılabilir.
- Her ülkede, erişkin popülasyonda difteri **bağışıklık durumu**, uygun serolojik çalışmalar ile saptanmış olmalı veya saptanması programa alınmalıdır.
- **Tek vaka** saptandığında, vakanın izolasyonu ve tedavisi, temaslıların aşılması ve kemoprofilaksisi gibi acil kontrol önlemleri alınmalıdır. Bir **salgın** söz konusu olduğunda ise kitlesel immünizasyon gibi daha özel önlemler alınması gerekir.

Difteri olgularının tanısının hemen konulabilmesi:

Difteri olgularının tanısının en kısa zamanda konulabilmesi için izlenecek yol hakkında detaylı bilgi Bölüm-2.2 ve 2.3'de verilmiştir. Hekimlerin difteriye yönelik dikkatinin yeniden canlandırılması bunun en önemli aşamasıdır. Vaka tanımına uygun, *olası* vakaların klinik örneklerinin alınarak laboratuvara gönderilmesi alışkanlığı yeniden yerleşmelidir. Tedaviye başlamak için laboratuvar sonucunun beklenmesine gerek olmadığı da bilinmelidir. Öte yandan çoğu laboratuvar difteri bakterisinin izolasyon ve identifikasyonunda yeterli deneyime sahip değildir. Bir program çerçevesinde daha fazla laboratuvarın bu konuda geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Kısa dönemde ise örnek

transportu için kurulan sistem ile örneklerin kültür yapılmak üzere Merkez Difteri Laboratuvarı'na gönderilmesi mümkündür.

Hasta yakın temaslılarının hızla araştırılması ve yönlendirilmesi:

Yeni vakaların çıkması; toplumdaki taşıyıcı bireylerin saptanması ve kontrol altına alınması ile önlenebilir. Bu konuda izlenecek yol hakkında detaylı bilgi Bölüm-2.4'de verilmiştir.

1.2.8 BAĞIŞIKLAMA

Ülkemizde uygulamada olan standart aşı şeması; bebeklerde ikinci, üçüncü ve dördüncü ayın bitiminde olmak üzere toplam 3 doz ve 16-24 ay arasında bir rapel doz olacak şekilde DBT aşısının uygulanmasını önerir. Okul aşılama döneminde ise ilköğretim birinci ve beşinci sınıfta olmak üzere iki doz Td (erişkin tip difteri-tetanoz aşısı) yapılır.

Erişkinler için *booster* doz gereksinimi serolojik araştırmalarla kararlaştırılır. Eğer bağışıklık düzeyi herhangi bir yaş grubu, etnik veya sosyal grupta düşük bulduysa bağışıklık oranlarının yükseltilmesi için stratejiler geliştirilmelidir. Potansiyel stratejiler; periyodik aralıklarla *booster* uygulama, kitlesel aşılama veya oportunistik aşılama (örneğin; endemik bölgelere seyahat öncesi aşılama veya diğer aşılarla kombinasyon v.b.) olabilir.

DİFTERİ HASTALIĞININ KONTROLÜ İÇİN SAHA REHBERİ

2. UYGULAMA BİLGİSİ

2.1 ETKEN, KAYNAK, BULAŞMA YOLU

Hastalık; aerobik, gram-pozitif bakteri *Corynebacterium diphtheriae*'nin toksijenik *gravis*, *mitis* veya *intermedius* biyotiplerinden biri ile ortaya çıkar. Diğer bazı *Corynebacterium* türlerinin de (*C.pseudotuberculosis*, *C.ulcerans*) toksin üretebildiği ve difteri kliniğinden sorumlu olabileceği gösterilmiştir.

Difteri etkeninin doğadaki yegane rezervuarı **insandır**. Hastalık başlıca boğaz ve burun kaynaklı solunum yolu damlacıkları ile yayılır. Deri difterisi ise, enfekte lezyonların akıntılarıyla kirlenmiş eşyalarla temas sonucu bulaşır. Bulaşmanın olabilmesi için genellikle bir hasta veya taşıyıcı ile yakın, yüz yüze temas gereklidir. Tedavi edilmemiş hastalar 2-3 hafta boyunca bulaştırıcı (enfeksiyöz) olurlar ve bulaştırıcılık genellikle antibiyotik tedavisi başladıktan sonraki 24 saat içinde sona erer.

2.2. KLİNİK

Difteri günümüzde o kadar nadir bir hastalıktır ki, hekimlerin pek çoğu hiç olgu ile karşılaşmamıştır. Hastalığın akla getirilmesinde klinik özelliklerin iyi bilinmesi önem taşır; bunun yanısıra ve belki daha etkili bir yol, sık karşılaşılan ve ayırıcı tanıda gözönüne alınacak olan enfeksiyonlarla ilgilenirken difterinin hatırlanmasıdır.

2.2.1 KLİNİK ÖZELLİKLER

Klinik olarak hastalığı anatomik lokalizasyonuna göre sınıflandırmak kolaylık sağlar. Buna göre difteri şu formlarda görülebilir: (a) **solunum sistemi yerleşimli**; tonsiller difteri, farinks difterisi, larinks difterisi veya laringo-trakeal difteri, burun (nazal) difterisi, ve (b) **solunum sistemi dışı yerleşimli**; deri/kulak difterisi, konjunktival difteri, genital lezyonlar.

Klasik **solunum yolu yerleşimli** difteride inkübasyon periyodu genellikle 2-5 gündür, ancak bazan daha uzun olabilir. Klinik tablo bir membranöz farenjit ve düşük ateş ile sinsi başlangıçlıdır. Her zaman bulunmamakla birlikte, membran tipik olarak gri veya beyaz, düz, kalın, fibrinöz ve kuvvetlice mukozaya yapışmış haldedir. Membran; bir tonsil üzerinde küçücük bir leke kadar olabileceği gibi, her iki tonsili, uvulayı, yumuşak damağı ve faringeal duvarı tümü ile kaplayan büyüklükte de olabilir. Boğaz difterisi yada faringo-tonsiller difteride, büyümüş ve hassas servikal lenf nodları ile birlikte orta şiddette bir boğaz ağrısı olur; ağır olgularda ise boyunda anlamlı derecede şişlik ve ödem gelişir. Larinks difterisi ise giderek artan ses kısıklığı ve solunum güçlüğü (stridor) ile karakterlidir ve en sık çocuklarda farinks enfeksiyonunun larinkse yayılımı ile ortaya çıkar.

Burun difterisi, genellikle ılımlı ve kroniktir; tek taraflı veya iki taraflı, başlangıçta seröz, giderek seröz-anjinöz olan burun akıntısı ile dikkati çeker. **sdndaki d**, cilt ve Klasik **solunum yolu** difterisinde ön tanı; özellikle tonsillit, farenjit veya servikal lenfadenopatiyle birlikte uvula ve yumuşak damağa yayılmış veya bir seröz-anjinöz burun akıntısıyla ilişkili **membranın görülmesi** ile konur.

Difterinin geç etkileri 2-6 hafta sonra ortaya çıkar. Bunlar; kranial ve periferal sinir tutulumları ve miyokardit şeklinde olup genellikle şiddetlidir. **Kardiyak belirtiler;** olguların çoğunda, hastalığın ikinci haftasında gelişir. Lokal lezyon ne kadar ağır ve antitoksin tedavisi ne kadar gecikmiş olursa miyokardit görülme olasılığı o kadar artar. Miyokardit, geç dönemde olduğu kadar erken dönemde de görülebilen bir komplikasyondur. **Sinir sistemi belirtileri;** duysal sinirlerden ziyade motor sinirlerde bilateral tutulumla karakterize olup, değişken bir *latent* dönemden sonra görülür ve genellikle tamamen iyileşirler. En yaygını yumuşak damak paralizisidir. Hastalığın üçüncü haftasında oluşur; nazal regürjitasyon ve nazone konuşma ile karakterizedir. Diğer sinir sistemi belirtileri olarak gözün akomodasyon kaslarında paralizi sonucu görmede bulanıklık, diyafram ve dudaklarda paralizi (sıklıkla Guillain-Barré sendromundan ayırdedilemez) sayılabilir.

Difteri hastalığında vaka-ölüm oranları son 50 yılda çok az değişmiştir ve %5-10'dur.

2.2.2 AYIRICI TANI

Bakteriyel ve viral farenjitler, Vincent anjini, enfeksiyöz mononükleoz, oral sifiliz ve kandidiazisin **ayırıcı tanısında** difteriden mutlaka şüphelenilmelidir. Kesin tanı lezyonlardan alınan klinik örneklerin bakteriyolojik incelemesi ile konur.

2.3 VAKA TANIMLARI

Hastalar; *olası vaka* ve *kesin vaka* olarak sınıflandırılır (Tablo 2).

Tablo 2: Difteri vaka tanımları.

Olası vaka:	<ul style="list-style-type: none">• larenjit <i>veya</i> nazofarenjit <i>veya</i> tonsillit ile birlikte• psödomembran (tonsiller, farinks ve/veya burunda yapışkan membran)
Kesin vaka:	<ul style="list-style-type: none">• olası vaka kriterleri ile birlikte• klinik örneklerin kültürlerinden toksijenik <i>C.diphtheriae</i> izole edilmesi ^{†, §, #} <i>veya</i>• laboratuvar tarafından konfirme edilmiş bir vaka ile epidemiyolojik olarak ilişkili vaka

[†] Klinik örneklerden direkt mikroskopik inceleme kültür yerine geçmez; güvenilir ve doğru değildir.

[§] Kültürlerinden *C.diphtheriae* izole edilmiş ancak klinik tanıma uymayan kişiler (örneğin; asemptomatik taşıyıcılar...) *olası* veya *kesin difteri vakası* olarak rapor edilmez.

[#] *C.ulcerans* ve non-toksijenik *C.diphtheriae* kökenlerinin neden olduğu hastalıklar bu vaka tanımlarının dışında tutulmaktadır.

Buna göre; hekim larenjit *veya* nazofarenjit *veya* tonsillit ile birlikte psödomembran saptadığı olguları *olası* vaka olarak rapor ederken hastalığın kesin tanısının konulması için gerekli örnekleri de laboratuvara göndermek üzere hastadan almalıdır.

2.4 VAKA İLE İLGİLİ YAPILACAK ÇALIŞMALAR

2.4.1 ÖYKÜ ALINMASI ve MUAYENE

Difteri hastalığının izlenmesinde epidemiyolojik çalışmaların başarılı olabilmesi için her olgudan ayrıntılı bilgi alınmalıdır (Tablo 3). Söz konusu bilgiler hastalığın ülkemizdeki durumunun anlaşılması için önemli olduğu gibi laboratuvar da bakterinin izole edilmesi ve organizmanın epidemiyolojik davranış modeline dair analizlerin yapılabilmesi bakımından da önem taşımaktadır.

Tablo 3: Difteri olgularının laboratuvar, klinik ve epidemiyolojik amaçlar için değerlendirilmesinde sorulması gereken başlıca sorular.

Hastaya ait bilgiler :	adı, yaşı, cinsiyeti yatmakta olduğu hastane hastayı takip eden hekimin adı-telefonu
Laboratuvar bilgisi :	alınan örnek(ler)in cinsi alındığı tarih(ler)
Klinik bilgiler :	semptomlar başlangıç tarihi tedavi rejimi (antibiyotikler/antitoksin)
Epidemiyolojik bilgi:	aşılama hikayesi seyahat hikayesi temaslı listesi

Bu kayıtlar için geliştirilmiş “**Difteri Vaka Bildirim ve Temaslı Sürveyans Formu**” **Ek-2**'de örnek olarak verilmiştir. *Olası* hasta saptandığında hekim tarafından doldurulur; hastadan alınan örneklerle birlikte bir nüshası laboratuvara ve bir nüshası da Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğüne gönderilir. Aynı form üzerinde yer alan Difteri Temaslı Sürveyans Formu (Ek-2) ise hastanın temaslılarının araştırılması ve *C.diphtheriae* için taşıyıcılık saptanmasına dönük toplum taramalarında toplanan örneklerle birlikte gönderilmesi gereken formdur.

Olası vaka kriterlerine uygun hasta saptandığında **hekim tarafından** alınan klinik örneklerin, bu bilgileri içeren bir formla birlikte laboratuvara gönderilmesi gerekir. Form iki nüsha olarak düzenlenmeli ve bir nüshası da İl Sağlık Müdürlüğü'ne gönderilmelidir. Vakaların laboratuvar tanısı için doldurulması gereken bilgileri içeren “**Difteri Vaka Bildirim Formu**”nun bir örneği **Ek-1**'de verilmiştir.

Burada hatırlanması gereken nokta; söz konusu işlemin **bildirim** yerine geçmeyeceğidir. Vaka (*olası* veya *kesin*) tespit edildiğinde *ayrıca* Form 014 ile İl Sağlık Müdürlüğü'ne **bildirim** yapılır. Sağlık ocaklarından da aylık olarak Form 017 ile bildirim yapılır.

Klinik incelemede mutlaka ateş ölçülmeli, servikal lenf nodları palpe edilmeli, farinks duvarı, tonsiller, uvula ve burun delikleri, bir membranın var olup olmadığı yönünden incelenmelidir. Hastanın difteri olabileceğine dair değerlendirmede *olası vaka* için tanı kriterlerinin yanısıra son iki hafta içinde bir *kesin vaka* ile temas öyküsü veya o dönemde bir difteri epidemisinin olup olmadığı, solunum güçlüğü (stridor), boyunda şişme/ödem, submukozada veya deride peteşiyal hemorajiler, toksik dolaşım yetmezliği, akut renal yetmezlik, şikayetlerin başlangıcından 1-6 hafta sonrasında miyokardit ve/veya motor paraliziler yol gösterici olabilir. Yaralar ve diğer deri lezyonları bazen infeksiyonun yayılmasından sorumlu olabileceği için dikkatle aranmalıdır.

2.4.2 ÖRNEKLERİN ALINMASI ve LABORATUVARDA İNCELENMESİ

Olası difteri vakalarının laboratuvar ile doğrulanması kliniğin desteklenmesi kadar hastalığın sürveyansında, epidemiyolojik yorumların yapılmasında ve kontrol çalışmalarının yürütülmesinde anahtar bir rol oynar.

Difteride *kesin* vaka tanısının konulabilmesinde henüz KÜLTÜR yönteminden başka araç yoktur. *C.diphtheriae*'nin kültürlerden başarılı bir şekilde izolasyonu; iyi alınması ve uygun şartlarda laboratuvara iletilmesi ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle, **antibiyotik tedavisi başlanmadan** önce hastadan **kültür için** boğaz sürüntüsü ve burun

sürüntüsü örnekleri alınmalıdır. Bir membran varsa, membran kaldırılarak alt kısmından ve membrandan mutlaka örnek alınmalıdır. Hastanın vücudunda herhangi bir yara veya deri lezyonu saptanıyorsa bunlardan da örnek alınmalıdır. **Boğaz sürüntüsü, psödomembran** veya **deri sürüntüsü** gibi örnekleri almak için *mümkünse* polyester uçlu, plastik şaftlı eküvyonlar kullanılmalıdır (Resim 1). Pamuk uçlu ve tahta şaftlı eküvyonlar transport veya bekleme esnasında bakterinin olumsuz etkilenmesine neden olabilmektedir. Eğer kısa süre içinde (~1 saat içinde) ekim yapılacaksa tahta şaftlı, pamuk eküvyonlar kullanılabilir. Ölüm nedeni olarak difteriden kuşkulandığında, otopsi sırasında alınacak *post-mortem* psödomembran, solunum yolu örnekleri ve diğer vital organ örnekleri de tanı amacıyla incelenebilir.

Bu şekilde alınan örneklerin laboratuvara nasıl iletileceği sorusunun, İl'de difteri kültürü yapabilen bir laboratuvar olup olmadığına göre değişik yanıtları vardır.

- A) Yerel laboratuvarlarda **difteri kültürü yapılabiliyorsa** örnek eküvyonları;
- Hasta başında bir adet %5 koyun kanlı besiyerine ve bir adet sistin-tellürit-koyun veya at kanı içeren bir özel difteri besiyerine (Cystine-Tellurite-Blood Agar, Hoyle's tellurite Medium) ekilir, *veya*
 - Steril boş bir tüp içinde hemen Kurum/Hastane laboratuvarına götürülür ve laboratuvarda bir adet koyun kanlı besiyerine ve bir adet sistin-tellürit-koyun veya at kanı içeren bir özel difteri besiyerine (CTBA, Hoyle's) ekilir.¹
- B) Yerel laboratuvarlarda **difteri kültürü yapılamıyorsa** örnek eküvyonları;
- Hasta başında (İl Halk Sağlığı veya Hastane Lab.dan temin edilen) en az iki adet %5 koyun veya insan kanlı besiyerine ekilir; plaklar bir gece, 37⁰C etüvde inkübe edilir ve ertesi gün transport prosedürlerine uygun olarak (Bkz.Ek-3) ambalajlanıp diğer şehirdeki laboratuvara gönderilir, *veya*
 - Bir transport ortamına (tercihen Amies Transport Medium) daldırılır ve 24 saat içinde transport prosedürlerine uygun olarak (Bkz.Ek-3) ambalajlanıp diğer şehirdeki laboratuvara gönderilir, *veya*
 - Silica-gels* transport sisteme daldırılarak diğer şehirdeki laboratuvara gönderilir.²

¹ İzolasyon ve identifikasyon basamakları (laboratuvar imkanları elverdiği ölçüde) yerel laboratuvarda gerçekleştirilir. Difteri kesin tanısı için toksin saptanması esas olduğu için yerel laboratuvarda toksin saptanamıyorsa, kültürlerden elde edilen izolatlar referans laboratuvarına gönderilir (Refik Saydam Hıfızssıhha Merkezi Başkanlığı, Difteri Referans Laboratuvarı)

² *Silica-gels* transport sistemi difteri kuşkulu klinik örneklerin şehirlerarası transportunda en ideal sistemdir. 24 saatten daha uzun süre gerektiren durumlarda da bakterinin başarı ile korunmasını sağlar ve kültürlerden izolasyon şansı artır. Rusya epidemisi sırasında CDC tarafından hazırlanmış *silica-gels* poşetleri yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Mikrobiyolojide *silica-gels* transport kullanımı ile ilgili yaygın bir alışkanlık bulunmadığından büyük bir olasılıkla malzemesi el altında hazırda değildir ve ticari poşet formu yoktur. Ancak tüp içinde hazırlamak kolaydır. Burada yerel laboratuvarların *silica-gels* transport tüplerini hazırlayabilmesi için gerekli prosedür kısaca tarif edilmektedir.

- 50 adet burğu kapaklı cam tüpün kapakları ayrılır, kapaklar paketlenir ve otoklavda steril edilir (pastör fırını ısılarına dayanıksız oldukları için).
- Tüplerin herbirine 1.0-1.5 cm yüksekliğinde olacak şekilde *Silica-gels* (Type III, Indicating; Sigma, Cat.No: S-7625) konur. Tüpler kapakları açık olarak, dik pozisyonda pastör fırınına konur ve 180⁰C'da 1 saat steril edilir. Bu işlem *silica-gels*'in tümü ile nem kaybetmesini ve steril hale gelmesini sağlar. Pastör fırından çıkarıldıktan hemen sonra tüp kapakları steriliteye dikkat edilerek ve sıkıca kapatılır. (NOT: Kuru iken mavi renkli olan *silica-gels*, nem aldığı anda pembeye döner.*Silica-gels* kuru tutulması gerektiğinden ağzı pamuklu tüpler bu amaçla kullanılmaz!)

Nazofaringeal sürüntü örneği de difteri kültürü için tercih edilebilir. Bu tür örneklerde bakterinin izole edilme şansı oldukça yüksektir. Eğer *olası* difteri vakasından nazofarinks örneği alınması düşünülüyorsa özel **nazofarinks eküvyonu** kullanılmalıdır (Resim 2). Bu eküvyon; kolayca esneyebilen, çok ince alüminyum bir şaftın ucunda küçük bir polyeşter kısımdan oluşur ve steril paketleri içinde ticari olarak temin edilebilir bir malzemedir. Hekim örneği aldıktan sonra taşıma besiyerine (eküvyonla beraber verilmiş olan Amies Transport Medium tüpü içine) daldırılmalıdır.

Örnek alınırken; tarif edilen özel eküvyon burundan posterior nazofarinkse yavaşça itilir ve bu anatomik lokalizasyonda 5 saniye süreyle tutulup, hafifçe rotasyon yaptırdıktan sonra geriye çekilir (Resim 3). Bu işlem esnasında hastayı travmatize etmemeye özen gösterilmelidir.

Örnekler mutlaka Ek-2'de verilen örnekleme prosedürüne uyularak alınmalıdır. Amies transport besiyeri bakteriyi 24 saate kadar koruyabilir. Örnekleri laboratuvara ulaştırma süresi 24 saati aşarsa, bir *slica-gels* transport sistemin kullanılması önerilir. Örneklerin güvenli bir şekilde laboratuvara gönderilmesi de önem taşır; bu nedenle Ek-3'de verilen prosedür kullanılmalıdır.

Difterinin tanısında “altın standart” halen kültür yöntemidir. Örneklerden direkt mikroskopik inceleme temelinde difteri tanısı; yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranlarının yüksek olması nedeniyle önerilmez. Taşıyıcılardan, temaslılardan ve nekahat dönemi hastalardan alınan örnekler az sayıda *C.diphtheriae* içerebileceğinden ve seçici olmayan vasatlarda diğer bakterilerin aşırı üremesi ile *C.diphtheriae* baskılanabileceğinden dolayı; seçici besiyeri kullanımı özellikle önem taşımaktadır. Bu nedenle, geçmiş zamanlarda yaygın bir şekilde başvurulduğunun aksine, Loeffler's serum besiyeri de primer izolasyonda önerilmez.

Kültürlerde üremenin değerlendirilmesi en az 4 günde tamamlanır. Biyotiplendirme sonucunda kuşku kolonilerin *C.diphtheriae* olduğu saptandığında, toksijenik olup olmadığının da araştırılması gerekir. Toksin araştırmasında günümüzde en yaygın olarak iki yöntem kullanılmaktadır; Elek testi ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR).

Bakterinin toksin üretip üretmediği Elek toksijenite testi ile ortaya konur. PCR ise bakterinin toksin genine sahip olup olmadığını gösterir. Nadir de olsa toksin geni bulunduğu halde toksin üretmeyen (PCR+, Elek test -) suşlar olabileceğinden, mümkün olduğunca bu iki yöntemin birlikte kullanılması önerilir. Bir diğer ifade ile, bu iki yöntem birbirine alternatif değildir. Toksin saptanmasında laboratuvarın deneyimli olması büyük önem taşır. Bu nedenlerle yerel bir laboratuvar kuşku olguların kültürlerinden bakteriyi elde ettiğinde eğer toksin araştırması yapamıyorsa izolatları referans laboratuvara göndermelidir. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi (RSHM), Difteri Referans Laboratuvarında Elek toksijenite testi ve PCR'ın yanı sıra hücre kültürlerinde toksijenite ve nötralizasyon, ELISA ve gerektiğinde hayvan deneyleri ile toksin araştırmaları da gerçekleştirilmektedir.

Toksijenite tayini hem hastalığın tanısında hem de epidemiyolojik yorum için büyük önem taşır. Öte yandan; RSHM Referans Laboratuvarı'nda ribotiplendirme, pulsed field gel electrophoresis (PFGE) gibi moleküler yöntemler ile, eş zamanlı veya belirli bir dönemde elde edilen izolatların epidemiyolojik olarak birbiri ile ilişkili olup olmadığı ortaya konabilir ki; bu özellikle hastalığın kontrolüne yönelik programlara yön verici niteliktedir.

-
- Bu şekilde hazırlanmış *slica-gels* tüpleri nem almadığı (indikatör boya renk değiştirmediği) sürece kullanılır. Nem almış tüplerde yukarıdaki işlemler tekrar edilir. Bu durumda tüplerin içindeki *slica-gels* tekrar kullanılır.

Difterinin laboratuvar tanısında serolojik incelemenin değeri sınırlıdır. Serolojik olarak tanı konabilmesi için en az iki hafta aralıkla alınmış çift serum örneğinde dört kat titre artışı aranmalıdır. Bu pratik olarak mümkün değildir. Çünkü her iki serum örneği de antitoksin tedavisi veya toksoid aşı uygulamasından önce alınmış olmalıdır. Antitoksin tedavisi ise; vaka tanımına uygun, difteri olduğu düşünülen olgularda hayati önem taşır, geciktirilemez. Buna karşın (tedavi başlanmadan önce alınacak) bir serum örneği, kişinin hastalığa yakalandığı andaki bağışıklık durumunu ortaya koyması bakımından değerli olabilir. Özellikle kültürlerde bakterinin izole edilemediği durumlarda hastanın antikorlarının koruyucu düzeyin altında (<0.01 IU/ml) olduğunun gösterilmesi klinik tanıyı destekleyebilir.

2.4.3 TEDAVİ

Bakteriyolojik inceleme günlerce sürebilir. Bu nedenle difteriden güçlü bir şekilde kuşkulandığı hallerde, bakteriyolojik inceleme için örnekler alınır alınmaz, *hemen* antibiyotik ve antitoksin ile spesifik tedavi başlanmalıdır. Antitoksin uygulaması halen tedavide en ciddi destektir; antibiyotik verilmesi ise bakterinin yerleştiği anatomik bölgeden uzaklaştırılmasını sağlar ve dolayısı ile hastalığın yayılmasını önler.

Difteri antitoksini uygulaması

Difteri antitoksini atlarda üretilen bir hiperimmün serumdur. Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı'nca 3000 ünite ve 10.000 ünite şeklinde iki ayrı dozda üretilen ve periferik sevk edilen difteri antiserumu, sahada Sağlık Müdürlüklerinden temin edilerek kullanılmaktadır. Antitoksin yalnızca, henüz dokulara bağlanmamış dolaşan/serbest toksini nötralize eder ki bundan dolayı *hemen* uygulanması kritik öneme sahiptir. Uygulanacak antitoksinin dozu; difteritik membranın yeri ve yaygınlığına, toksisitenin düzeyine ve hastalığın süresine bağlı olarak belirlenir. Tablo 4'de çeşitli klinik durumlara göre önerilen dozlar verilmiştir.

Antitoksin uygulamasında anafilaksi gelişebileceği dikkate alınarak hazırlıklı olunmalıdır (anafilaksi gelişirse hemen 1:1000'lik epinefrin, 0.2-0.5 ml, IV uygulanır).

Deri difterisinde antitoksin uygulamasının muhtemelen bir değeri yoktur. Bununla birlikte bazı uzmanlar tarafından deri difterisinde de toksik komplikasyonların görülebildiği, bu nedenle bu tür olgulara 20.000-40.000 ünite antitoksin verilmesi gerektiği rapor edilmiştir[6]. Deri difterisinin tedavisinde yaranın su ve sabunla olabildiğince derinlemesine temizlenmesi ve ardından antibiyotik uygulanması önerilmektedir [bkz. Antibiyotik tedavisi].

Tablo 4: Difterinin çeşitli klinik görünümleri için antitoksin dozları

Difteri tipi	Doz (ünite)	Veriliş yolu
Nazal difteri	10.000-20.000	İntramuskuler
Tonsiller difteri	15.000-25.000	İntramuskuler veya intravenöz
Faringeal/laringeal difteri	20.000-40.000	İntramuskuler veya intravenöz
Karışık tip/gecikmiş tanı	40.000-60.000	İntravenöz
d	..	

Antibiyotik tedavisi

Antibiyotik tedavisi; organizmanın yerleştiği bölgeden uzaklaştırılması ve yayılımının önlenmesi için, vazgeçilmezdir. **Antitoksin tedavisinin alternatifi değildir** ve yerine geçmez. Tedavide seçenek olan antibiyotikler eritromisin veya penisilindir. Önerilen dozlar Tablo 5’de verilmiştir.

Hasta rahatlıkla yutkunabilir hale gelinceye kadar intramuskuler prokain penisilin G uygulanır; daha sonra oral eritromisin veya oral penisilin V ile devam edilerek toplam tedavi süresi 14 güne tamamlanır. Antibiyotik tedavisi 14 günden kısa olmamalıdır.

Tablo 5: Difterinin tedavisinde antibiyotik dozları

Antibiyotik	Doz	Veriliş yolu
Penisilin-G (Prokain penisilin)		
çocuklarda	25 000-50 000 ünite/kg/gün (iki eşit doz)	intramuskuler
erişkinlerde	1 200 000 ünite/gün (iki eşit doz)	intramuskuler
Penisilin-V	500-1 000 mg/gün (dört eşit doz)	peroral
Eritromisin	40-50mg/kg/gün (maks. 2g/gün) (dört eşit doz)	parenteral*

* Eritromisin için parenteral form ülkemizde mevcut değildir.

2.4.4 BİLDİRİM

Olası veya kesin bütün olgular *hemen* İl Sağlık Müdürlüğü’ne (mümkünse telefonla) bildirilmelidir. Bu amaçla ayrıca standart bildirim formu (Form 014) doldurulmalı ve Sağlık Müdürlüğü’ne iletilmelidir. S.B. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü ve Merkez Difteri Laboratuvarı da durumdan haberdar edilmelidir.

2.4.5 İZOLASYON

Hastalar; tedavinin tamamlanmasından en erken 24 saat sonrasında alınan nazofarinks ve boğaz kültürü sonuçları ile bakterinin elimine edildiği kanıtlanıncaya kadar **kesinlikle** sağlıklı bireylerden ayrı tutulmalıdır. Hastanın temas ettiği ve hastanın çıkartıları ile kirlenmiş bütün eşyalar bu izolasyon esnasında dezenfekte edilmelidir.

2.4.6 BAĞIŞIKLAMA

Klinik difteri enfeksiyonu koruyucu düzeyde doğal immünite bırakmaz. Bu nedenle difteri olguları hastaneden taburcu edilmeden önce aşılmalıdır. Önceden aşılanmamış bireylere hemen bir doz, difteri-toksoidi içeren bir aşı (yaşa göre DBT veya Td) yapılmalıdır ve daha sonra üç dozdan az olmamak üzere *primer* aşılama şeması tamamlanmalıdır.

Kısmen aşılanmış kişilerde *primer* şema , ulusal aşı şemasına göre tamamlanmalıdır. Tam aşılanmış kişilere ise eğer son dozdan sonra beş yıldan uzun bir süre geçmişse bir destek dozu (booster) uygulanmalıdır.

2.5 YAKIN TEMASLILARIN ARAŞTIRILMASI

2.5.1 TEMASLILARIN SAPTANMASI

Toksijenik *C.diphtheriae* ile enfekte bir difteri olgusu ile son *yedi* gün içinde her kim yakın temasta bulundu ise risk altında olduğu kabul edilir (Tablo 6). Non-toksijenik

C.diphtheriae veya *C.ulcerans*'ın (toksikjenik *C.ulcerans*'da dahildir) izole edildiği olguların yakın temaslıları risk altında değildir.

Tablo 6: Difteri vakası saptandığında araştırılması gereken yakın temaslılar

- Ev halkı
- Arkadaşlar, akrabalar ve evi düzenli ziyaret eden kişiler (bakıcı kadın v.b.)
- Öpüşme/seksüel ilişki
- Okulda aynı sınıfta bulunanlar
- İşyerinde aynı odayı paylaşanlar
- Vakanın orofaringeal sekresyonlarına maruz kalan sağlık çalışanları

2.5.2 TEMASLILARIN KLİNİK SÜRVEYANSI

Bütün yakın temaslılar difterinin klinik semptom ve bulgularını gösterip göstermedikleri yönünden sorgulanmalı, olgu ile en son temas tarihinden sonraki yedi gün boyunca günlük takibe alınmalıdır. Günlük takipte boğazda membran varlığı araştırılmalıdır. Bütün temaslıların bağışıklanma durumları sorgulanmalıdır.

Yakın temaslılara profilaktik amaçla, tercihen tek doz IM benzatin penisilin G verilir (profilaksi ve bağışıklama için bkz. 2.5.4 ve 2.5.5).

2.5.3 TEMASLILAR İÇİN LABORATUVAR İNCELEMELERİ

Olguların ev halkı temaslıları arasında taşıyıcılık oranları %25 kadar yüksek düzeylerde olabilmektedir. Asemptomatik taşıyıcılar organizmanın yayılmasından sorumlu olabileceği için saptanmaları önemlidir. Ek olarak; hastanın bakteriyolojik olarak konfirme edilemediği durumlarda yakın temaslılar arasında bir taşıyıcının bulunması tanıyı destekleyebilir. Olguların ve taşıyıcıların araştırılmasında bütün yakın temaslılardan burun ve boğaz sürüntü örnekleri alınmalıdır. Temaslılar ayrıca vücutlarında herhangi bir yara veya deri lezyonu varlığı yönünden de incelenmelidir. Böyle bir lezyon varsa enfeksiyon kaynağı olabileceği akla getirilmeli ve örnek alınmalıdır. Hasta temaslılarının araştırılması için yapılacak taramalarda toplanan örneklerle birlikte laboratuvara gönderilmesi gereken form (Difteri Temaslı Araştırma Formu) Ek-2'de verilmiştir.

Enfeksiyon riski; yakınlığın derecesi ve temasın süresi ile doğrudan ilişkilidir. Enfekte temaslıların araştırılmasında, araştırılacak kişiler; solunum yoluyla veya fiziksel teması olanlar ile sınırlandırılmalıdır. Taşıyıcılık için daha geniş tutulan araştırmalar zaman alıcı ve pahalı olup, beklenen verimlilikte değildir.

Laboratuvar incelemesi sonucunda toksijenik *C.diphtheriae* taşıyıcısı olduğu saptanan yakın temaslılar için izlenecek yol Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7: Bir temaslıdan pozitif kültür sonucu elde edildiğinde alınacak önlemler.

- Taşıyıcı kişi; yetersiz aşı ve aşısız kişilerden uzak tutulmalıdır,
- Taşıyıcının yakın temaslıları da saptanmalı, tıpkı difteri hasta temaslıları için olduğu gibi koruyucu önlemler uygulanmalıdır. Taşıyıcı yakın temaslıları için koruyucu önlemler önemlidir ancak hasta yakın temaslıları için olduğu kadar acil değildir.
- Bakterinin yayılmasını önlemek için taşıyıcılar da tedavi edilmelidir. Tedavide birinci seçenek 7-10 gün ağızdan eritromisin verilmesidir. Eğer taşıyıcının ağızdan tedaviyi düzenli uygulayacağından kuşku duyuluyorsa tek doz IM benzatin penisilin G (<6 yaş için 600.000 U, ≥6 yaş için 1.2 milyon U) yapılır.
- Organizmanın elimine olduğundan emin olmak için antibiyotik tedavisinin tamamlanmasından en az iki hafta sonra kültür tekrarlanmalıdır.
- Penisilin veya eritromisin tedavisine rağmen organizma için taşıyıcılık durumu devam eden kişilere 10 günlük ilave bir oral eritromisin kürü daha verilmeli ve yine kültürlerde negatiflik saptanana kadar takip edilmelidir.

2.5.4 YAKIN TEMASLILARIN ANTİBİYOTİK PROFİLAKSİSİ

Yakın temaslıların profilaksisi için önerilen tedavi rejimi; tek doz IM benzatin penisilin G (<6 yaş için 600.000 U, ≥6 yaş için 1.2 milyon U) veya 7-10 gün ağızdan eritromisin (çocuklar için 40 mg/kg/gün, erişkinler için 1g/gün) verilmesi şeklindedir. Ağızdan tedaviye uyum sorunu olabileceği akılda tutulmalıdır.

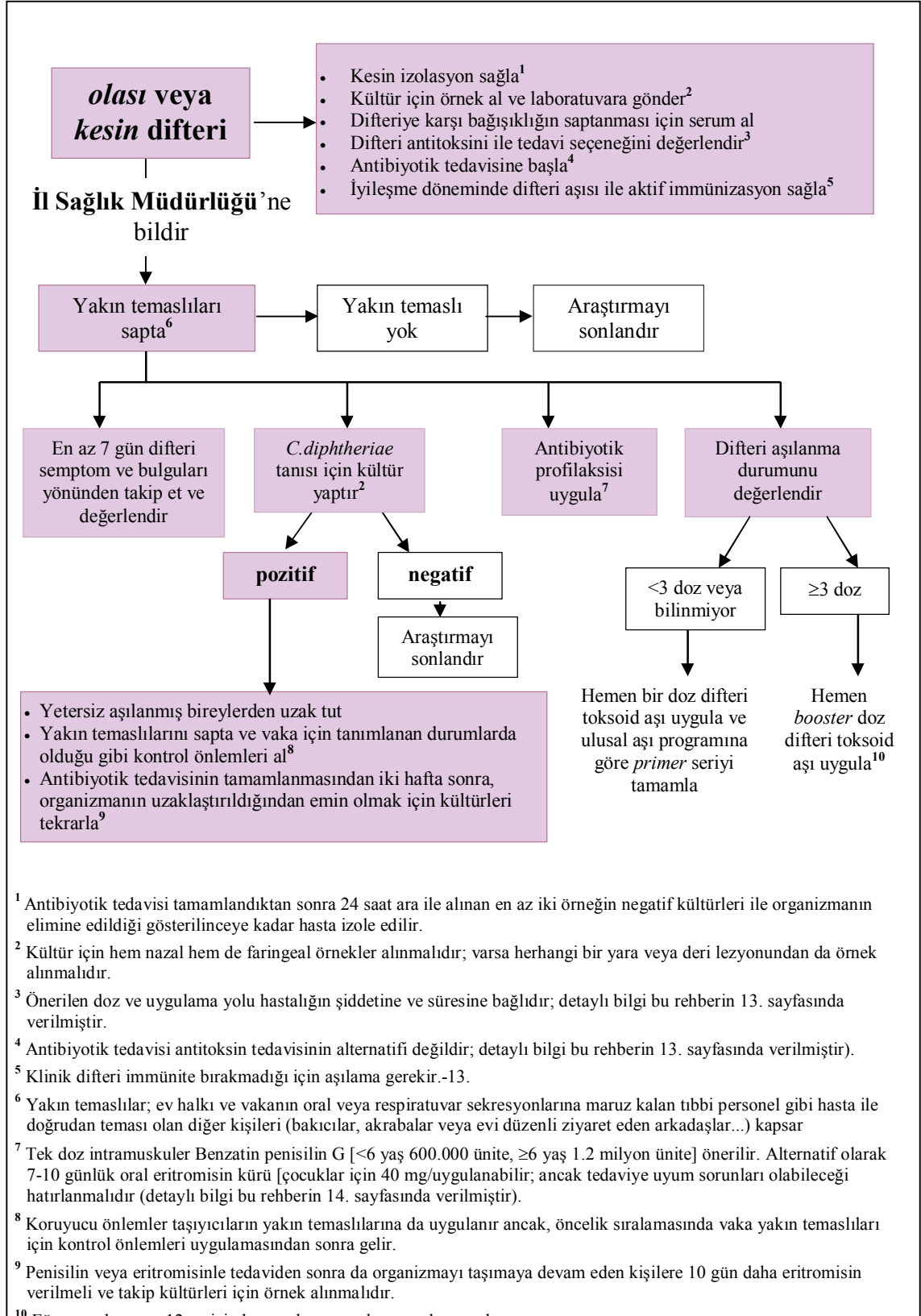
2.5.5 YAKIN TEMASLILARIN BAĞIŞIKLANMASI

Geçmişte üç dozdan daha az difteri toksoidi ile aşılanmış bütün yakın temaslılara veya aşılanma durumu bilinmeyen her kişiye hemen bir doz aşı uygulanmalı, ve sonra ülkemizde önerilen aşı şemasına göre immünizasyon tamamlanmalıdır. Geçmişte üç doz aşılanma yapılmış olan temaslılara da, eğer son 12 ay içinde bir dördüncü doz uygulanmamış ise, hemen bir *booster* uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

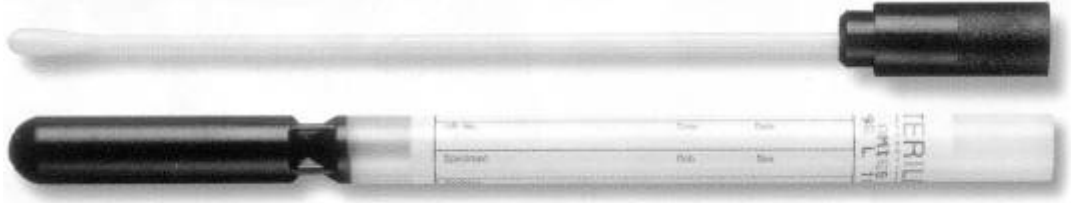
1. Rappuoli R, Peragini M, Falsen E. Molecular epidemiology of the 1984-1986 outbreak of diphtheria in Sweden. *N Eng J Med* 1988; 318:12-14
2. Simonsen O, Kjeldsen K, Bentzon MW, Heron I. Susceptibility to diphtheria in populations vaccinated before and after elimination of indigenous diphtheria in Denmark. *Acta Path Microbiol Immunol Scand* 1987; 95: 225-31
3. Christenson B, Bottiger M. Serological immunity to diphtheria in Sweden in 1978 and 1984. *Scand J Infect Dis* 1986; 18:227-33
4. Galazka A, Kardymowicz B. Immunity against diphtheria in adults in Poland. *Epidem Infect* 1989; 103: 587-93
5. Krugman S, et al. Diphtheria. Infectious disease of children. Mosby Year Book. 9th ed. 1992.
6. American Academia of Pediatrics. Report of the Committee on infectious diseases. 23rd ed. Illinois, 1994

2.6. DİFTERİ VAKA VE YAKIN TEMASLI ARAŞTIRMASI İÇİN AKIŞ DİYAGRAMI*

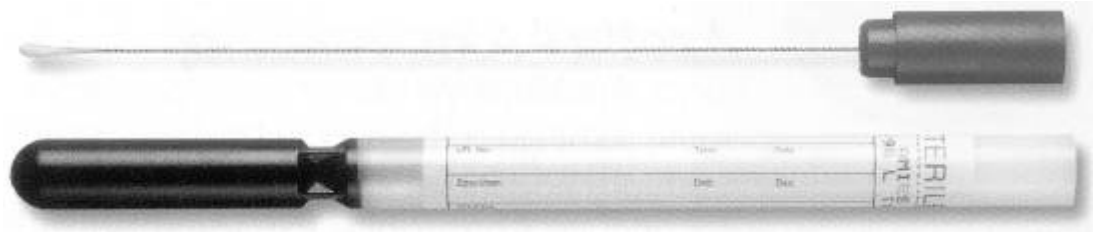


* Farizo KM et al. Clin Infect Dis 1993; 16: 59-68

3. RESİMLER

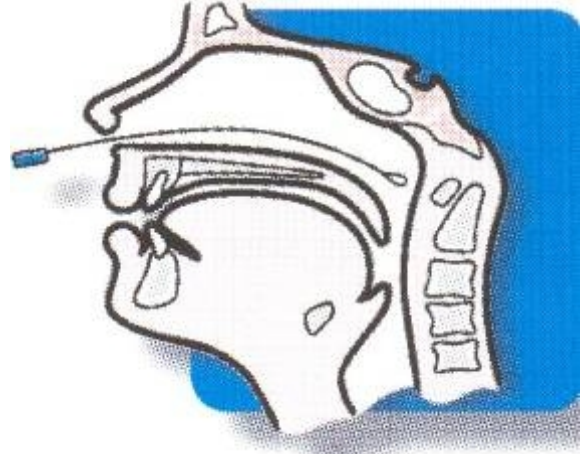


Resim 1: Polyester uçlu, plastik şaftlı eküvyon çubuğu, Amies Transport Medium tüpü ile birlikte görülmekte.



Resim 2: İnce polyester uçlu, burgulu alüminyum şaftlı eküvyon çubuğu, Amies Transport Medium tüpü ile birlikte görülmekte.

Resim 3: Hastadan nazofarinks sürüntü örneği alınması için şematik resim (sağda)



Resim 4: Toksikjenik *C.diphtheriae* enfeksiyonu sonucu tonsiller üzerinde tipik psödomembran görünümü (sağda)



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
DİFTERİ LABORATUVAR İNCELEME İSTEK FORMU

(Örnek alınan her hasta için doldurulur ve numune ile birlikte laboratuvara ulaştırılır.)

HASTANIN MUAYENE EDİLDİĞİ/YATIRILDIĞI KURUMA AİT BİLGİLER

Sağlık Kuruluşunun Adı: _____

İl/İlçe : _____ Hasta Kayıt-Dosya no : _____

Doktorun Adı-Soyadı : _____ Tel/Fax/ E-Posta: _____

Hastalığın başlangıç tarihi: ___/___/___

HASTAYA AİT BİLGİLER:

1- Kimlik ve ev halkı bilgileri:

Hastanın Adı Soyadı : _____

Doğum Tarihi : ___/___/___ Cinsiyeti : E () K ()

Baba Adı : _____ Tel. No : _____

İkamet Adresi : _____

Toplam hane halkı sayısı : _____ Hanede 10 yaş altı çocuk sayısı : _____

2-Aşı Durumu: (DBT)

Aşı Tarihleri

	Kart	Aile	012	1.Doz: / /	Rapel : / /
Yapılmış				2.Doz: / /	En son aşı: / /
Yapılmamış				3.Doz: / /	

Bilinmiyor:

Aldığı toplam doz sayısı: _____

3- Klinik semptom ve bulgular:

	Var	Yok
Larenjit veya farenjit veya tonsillit		
Oro-farinks veya burunda psödomembran		
Boyun ödemi		
Kardiyak/nörolojik bulgular		

Diğer _____

4- Uygulanan Tedavi :

Tedavi başlama tarihi: ___/___/___

a-Antibiyotik tedavisi aldı :

(antib. adı: _____)

b-Antitoksin tedavisi aldı:

c- Tedavi uygulanmadı :

5- Vaka dağılımı

a- Tek vaka

b- Birden fazla vaka :

- aynı aileden

- aynı okuldan

- aynı kışladan

- aynı işyerinden

- Diğer _____

6- Laboratuvara gönderilmek üzere hastadan alınan örnek(ler):

a- Boğaz sürüntüsü

b- Burun sürüntüsü

c- Nazofarinks sürüntü

d- Yara sürüntüsü

e- Diğer _____

7. Hastanın son 1 ay içinde seyahat öyküsü:

Var _____

Yok

Düşünceler/ öneriler:

.....
.....

Örnekleri Gönderen

Hastanın doktoru :

İmza :

Tarih: ___/___/___

İl Sağlık Müdürlüğü Görevlisi :

Adı,Soyadı:

İmza:

Tarih: ___/___/___

T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI
DİFTERİ TEMASLI ARAŞTIRMA FORMU

(Vaka temaslıları için doldurulur ve numunelerle birlikte laboratuvara ulaştırılır.)

TEMASLININ				Alınan Örnek Cinsi ^S	Adresi (kısaca temaslının ikamet adresi)
Adı Soyadı	Yaş/ Cins	Yakınlık derecesi*	DBT Aşı Öyküsü [#]		
			Aşılı () Aşısız () Eksik () Bilmiyor ()	Boğaz. () Yar a () Burun () Serum ()	
			Aşılı () Aşısız () Eksik () Bilmiyor ()	Boğaz. () Yar a () Burun () Serum ()	
			Aşılı () Aşısız () Eksik () Bilmiyor ()	Boğaz. () Yar a () Burun () Serum ()	
			Aşılı () Aşısız () Eksik () Bilmiyor ()	Boğaz. () Yar a () Burun () Serum ()	
			Aşılı () Aşısız () Eksik () Bilmiyor ()	Boğaz. () Yar a () Burun () Serum ()	
			Aşılı () Aşısız () Eksik () Bilmiyor ()	Boğaz. () Yar a () Burun () Serum ()	
			Aşılı () Aşısız () Eksik () Bilmiyor ()	Boğaz. () Yar a () Burun () Serum ()	
			Aşılı () Aşısız () Eksik () Bilmiyor ()	Boğaz. () Yar a () Burun () Serum ()	
			Aşılı () Aşısız () Eksik () Bilmiyor ()	Boğaz. () Yar a () Burun () Serum ()	
			Aşılı () Aşısız () Eksik () Bilmiyor ()	Boğaz. () Yar a () Burun () Serum ()	
			Aşılı () Aşısız () Eksik () Bilmiyor ()	Boğaz. () Yar a () Burun () Serum ()	
			Aşılı () Aşısız () Eksik () Bilmiyor ()	Boğaz. () Yar a () Burun () Serum ()	
			Aşılı () Aşısız () Eksik () Bilmiyor ()	Boğaz. () Yar a () Burun () Serum ()	
			Aşılı () Aşısız () Eksik () Bilmiyor ()	Boğaz. () Yar a () Burun () Serum ()	
			Aşılı () Aşısız () Eksik () Bilmiyor ()	Boğaz. () Yar a () Burun () Serum ()	
			Aşılı () Aşısız () Eksik () Bilmiyor ()	Boğaz. () Yar a () Burun () Serum ()	

Gerekirse ikinci forma geçiniz →

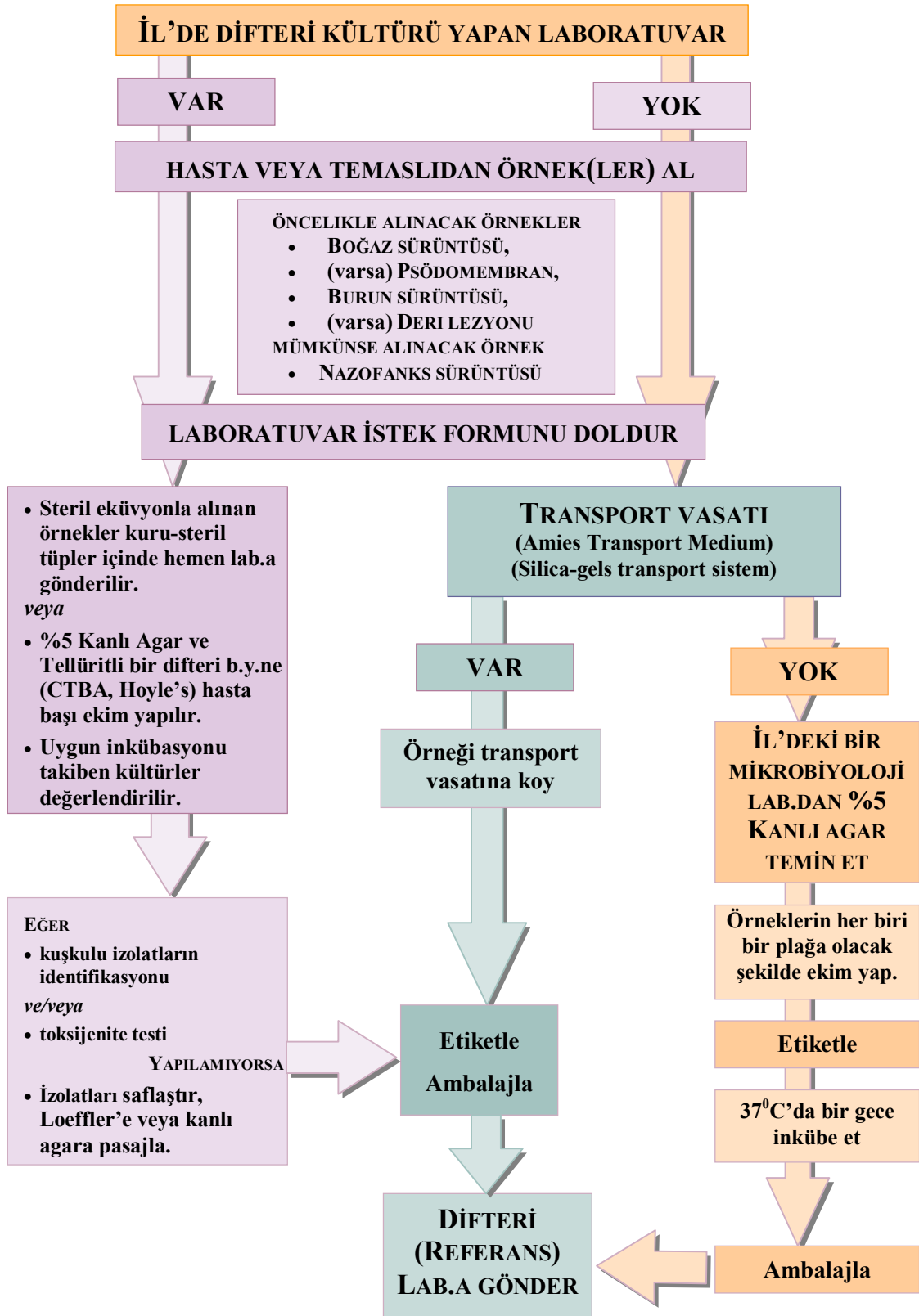
* Anne, baba, kardeş, diğer aile fertleri (hala, teyze v.b.), komşu, arkadaş, hastanın doktoru, hemşiresi... bu sütuna yazılır

Uygun seçeneği işaretleyiniz

^S Temaslılardan da birden fazla çeşit örnek alınabilir. Uygun seçenekleri işaretleyiniz

<p>Örnekleri Alan Görevlinin :</p> <p>Adı, Soyadı:</p> <p>İmza :</p> <p>Tarih: ____/____/____</p>	<p>Örnekleri LaboratuvaraGönderen İl Sağlık Müdürlüğü Görevlisinin :</p> <p>Adı, Soyadı:</p> <p>İmza:</p> <p>Tarih: ____/____/____</p> <p>Haberleşme için Tel: _____</p>
--	---

ÖRNEK ALINMASI VE TRANSPORTU İÇİN AKIŞ DİYAGRAMI



C.DIPHThERIAE ARAşTIRMASI İÇİN KLİNİK ÖRNEKLERİN ALINMASI

ÖRNEKLEME İÇİN GEREKLİ MATERYAL

1. Güçlü bir ışık kaynağı (farinksin aydınlatılması için)
2. Steril eküvyon çubukları (varsa polyester-dacron uçlu olanlar tercih edilir)
3. Dil basacağı
4. Deri lezyonu için steril serum fizyolojik
5. Vasatlar:
 - (a) Örnekler Şehir dışı lab.a gönderilecekse
 - i) Taşıma besiyeri (Amies transport medium, *Silica-gels* transport sistemi) veya
 - ii) %5 Kanlı Agar plakları
 - (b) Şehir içi bir laboratuvar da kültür yapılacaksa
 - i) %5 Kanlı Agar ve bir spesifik difteri vasatı (CTBA, Hoyle's) veya
 - ii) Steril boş tüp
6. Hasta/temaşı kayıt formları
7. Buz kabı (şehir dışı transport için)

BOĞAZ SÜRÜNTÜSÜ ÖRNEĞİ ALINMASI

1. Ağız içi ve farinks net olarak görülecek şekilde aydınlatılır.
2. Dil; dil basacağı ile bastırılır ve steril eküvyon tonsillalar üzerine döndürerek sürtülür [bu işlem sırasında eküvyon yanak iç kısımlarına ve dile değdirilmemelidir].
3. Tonsillalar üzerinde membran, beyaz noktalar veya hiperemik alanlar görülüyorsa eküvyon özellikle bu kısımlara, hafifce bastırılıp döndürerek sürtülür.
4. Psödomembran varsa kenarından kaldırılır; eküvyon membranın altına itilerek derinde yerleşim gösteren bakterilerin alınması sağlanır.

NAZOFARİNK SÜRÜNTÜSÜ ÖRNEĞİ ALINMASI

Bu işlem uygun nazofarinks eküvyonu (ince alüminyum şaftlı ve kolayca esneyebilir özellikte) (Resim 2) bulunduğu şartlarda ve hekim tarafından yapılır.

1. Eküvyon bir burun deliğinden sokularak anterior burun boşluğunun ötesine doğru itilir.
2. Nazal kavitenin tabanından nazikçe geçirilir ve farinks duvarına kadar ulaşılır [herhangi bir engel ile karşılaşılıyorsa güç uygulanmamalıdır].
3. Farinks duvarı hissedildiğinde hafif döndürülürken 5 saniye kadar beklenir ve geri çekilir.

DERİ DİFTERİSİ VE DİĞER LEZYONLARDAN ÖRNEK ALINMASI

1. Lezyon steril serum fizyolojik ile temizlenir, kabuklanma uzaklaştırılır.
2. Eküvyon lezyon üstüne hafifce bastırılıp döndürülerek örnek alınır.

ÖRNEKLER ALINDIKTAN SONRA EKÜVYON ÇUBUĞU;

1. Transport sistemi tüpüne konur, veya
2. Boş tüpe konur, veya
3. Plak besiyerlerine sürülür ve laboratuvar da azaltma ekimi yapılır.

KAN ÖRNEĞİ (SERUM) ÖRNEK ALINMASI

Hastalık kuşkusunu olduğu durumda hemen antitoksin tedavisi başlanması gerektiğinden, difteri tanısında serolojinin değeri yoktur. Ancak; tedavi başlanmadan önce diğer örneklerle birlikte alınacak bir serum örneği, kişinin hastalığa yakalandığı andaki bağışıklık durumunu ortaya koyması bakımından değerli olabilir.

1. Sitratsız steril bir tüpe 5 ml kan örneği alınır.
2. İkinci serum örneği alınmaz-gönderilmez!.

C.DIPHThERIAE ARAŞTIRMASI İÇİN ÖRNEKLERİN LABORATUVARA GÖNDERİLMESİ*

* DİFTERİ KUŞKULU OLGULARDAN ÖRNEK ALINDIĞINDA, KURUM'UN KENDİ LABORATUVARINDA İNCELEME YAPILAMIYORSA ÖRNEKLERİN DİFTERİ KÜLTÜRÜ YAPTIĞI BİLİNEBİR MERKEZE VEYA REFİK SAYDAM HİFZISSİHHA MERKEZİ BAŞKANLIĞI, DİFTERİ REFERANS LABORATUVARI'NA GÖNDERİLMESİ GEREKİR!

BUNA GÖRE;

1. HER ÖRNEK TÜPÜ VEYA PLAĞININ ÜZERİNE ETİKET YAPIŞTIRILIR VE ÖRNEĞİ ALINAN KİŞİNİN ADI YAZILIR.
2. HEKİM TARAFINDAN **DİFTERİ LABORATUVAR İNCELEME İSTEK FORMU**'NDA İSTENEN BİLGİLER **DOLDURULUR**.
3. ÖRNEKLER GÜVENLİ BİR ŞEKİLDE AMBALAJLANIR. BUNUN İÇİN;
 - A. TÜPLERİN AĞZI VE PLAKLARIN ÇEVRESİ SIZDIRMAZLIK SAĞLANACAK ŞEKİLDE BANTLANIR (**PARAFİLM** KULLANILMASI İDEALDIR)
 - B. TÜPLER VE/YA PLAKLAR *OLABİLDİĞİNCE* '**ÜÇLÜ PAKETLEME**' ESASLARINA GÖRE AMBALAJLANMALIDIR (BKZ. EK-6). SAĞLIK MÜDÜRLÜKLERİNDE MEVCUT **AŞI NAKİL KABI**, EN DIŞTA YER ALAN KAP (ÜÇÜNCÜ KAP) OLARAK KULLANILABİLİR. ÖRNEKLER BUNUN İÇİNE BUZ KALIPLARI İLE BİRLİKTE YERLEŞTİRİLİR.
 - C. DOLDURULAN FORMLAR DA KUTUNUN İÇİNE YERLEŞTİRİLİR.
 - D. DIŞTA YER ALAN KABIN ÜZERİNE; **GÖNDERİCİ** VE **ALICI** KURUMUN **ADRESLERİ/TELEFON NUMARALARI** YAZILIR.
4. ÖRNEK AMBALAJI **KURYE** ARACILIĞI İLE *VEYA* **KARGO** İLE 24 SAAT İÇİNDE SOĞUK ZİNCİRDE LABORATUVARA ULAŞTIRILIR.

KLİNİK ÖRNEKLERİN TRANSPORTU İÇİN “ÜÇLÜ PAKETLEME” YÖNTEMİ

(ULUSLARARASI BİYOLOJİK TEHLİKELİ MATERYALİN POSTALANMASI KURALLARINA GÖRE)

