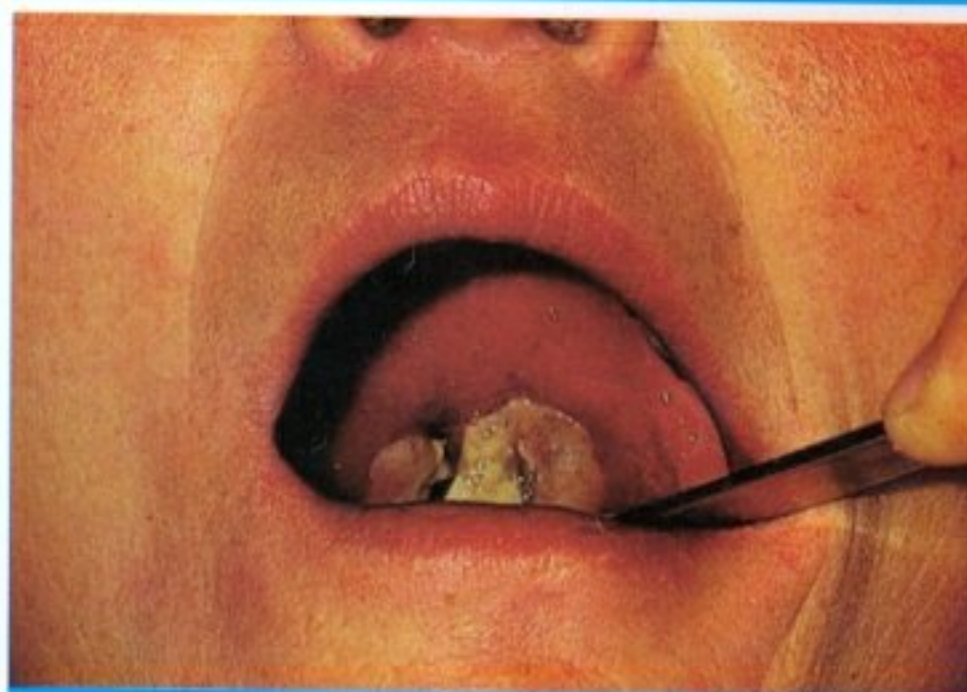


وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
معاونت بهداشت
مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر



راهنمای کشوری مراقبت بیماری دیفتري





راهنمای کشوری

مراقبت بیماری دیابتی

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت بهداشت

مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر

اداره بیماری‌های قابل پیشگیری با واکسن

نام کتاب:	راهنمای کشوری مراقبت بیماری دیفتری
تالیف:	دکتر سید محسن زهرایی - دکتر رکسانا منصور قناعی - دکتر فرشته شاهچراغی - فهیمه دوستی
زیر نظر:	دکتر محمدمهدی گویا
ناشر:	اندیشمند
تاریخ و نوبت چاپ:	اول - بهار ۱۳۹۱
شمارگان:	۶۰۰۰
قیمت:	رایگان

سرشناسه	: زهرایی، سید محسن، ۱۳۴۵
عنوان و نام پدیدآور	: راهنمای کشوری مراقبت بیماری دیفتری، زیر نظر: دکتر محمدمهدی گویا
مشخصات نشر	: تهران: اندیشمند، ۱۳۹۱.
مشخصات ظاهری	: 83 ص، مصور.
شایک	: رایگان : 978-964-519-116-8
یادداشت	: تالیف دکتر سید محسن زهرایی- دکتر رکسانا منصور قناعی- دکتر فرشته شاهچراغی- فهیمه دوستی
موضوع	: دیفتری- ایران- مایه کوبی
موضوع	: سرم دیفتری
شناسه افزوده	: منصور قناعی، رکسانا، ۱۳۴۵- شاهچراغی، فرشته، ۱۳۳۹
شناسه افزوده	: ایران. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی. مرکز مدیریت بیماریهای واگیر/معاونت بهداشتی/اداره بیماریهای قابل پیشگیری با واکسن
رده بندی کنگره	: ۱۳۹۰ ۱۳۸/ز ۹۲ RC
رده بندی دیویی	: ۶۱۶/۹۳۱۳۰۷۵
شماره کتابشناسی ملی	: ۲۶۰۹۳۷۰

انتشارات اندیشمند: تهران - خ دانشگاه - خ روانمهر - پلاک ۴۴ - واحد ۲ - صندوق پستی

۱۹۳۹۵-۷۴۵۵، تلفن ۶۶۹۵۲۶۱۷ و ۶۶۹۶۷۲۷۱-۷۲ Email:Andishmandpress@gmail.com

کلیه حقوق این اثر متعلق به مرکز مدیریت بیماریهای واگیر است

مقدمه ۷

فصل اول.....

تاریخچه بیماری دیفتری ۹

تهیه سرم ضد دیفتری در ایران ۱۱

علت شناسی ۱۲

اپیدمیولوژی بیماری ۱۳

وضعیت بیماری در جهان ۱۴

وضعیت بیماری در ایران ۱۵

پاتولوژی ۱۶

مصونیت ۱۷

علائم بالینی ۱۸

عوارض ۲۲

تست های تشخیصی ۲۳

تشخیص های افتراقی ۲۵

درمان ۲۵

درمان های کمکی ۲۷

پیش آگهی ۲۸

مدیریت ناقلین ۲۹

جداسازی بیماران بستری ۳۰

فصل دوم.....

ضرورت تقویت سیستم مراقبت ۳۰

تعریف مورد بیماری ۳۱

تعریف بالینی مورد بیماری تنفسی	۳۱
معیار اثبات آزمایشگاهی بیماری	۳۱
گروه بندی موارد	۳۲
مورد محتمل	۳۲
مورد قطعی	۳۲
نظام مراقبت بیماری دیفتری	۳۲
اطلاعات لازم برای سیستم مراقبت	۳۳
آنالیز اطلاعات	۳۳
شاخص های اجرایی مراقبت بیماری دیفتری	۳۵
فصل سوم	
سیستم گزارش دهی	۳۶
گزارش فوری تلفنی	۳۶
گزارش ماهیانه	۳۶
فرم لیست خطی موارد	۳۷
گزارش صفر ماهیانه	۳۷
بررسی طغیان	۳۸
نمونه برداری از موارد محتمل و تشخیص آزمایشگاهی	۳۸
دستورالعمل اجرایی برنامه مراقبت آزمایشگاهی بیماری دیفتری	۵۲
اقدامات کنترل عفونت و پیشگیری	۵۳
واکسن ساخت ایران	۵۵
موارد منع مصرف و هشدارها برای واکسیناسیون	۵۶
فصل چهارم	

فرم‌های عملیاتی (ضمیمه ۱).....	۵۹
فرم گزارش ماهانه موارد بیماری‌های قابل پیشگیری با واکسن رده محیطی (ضمیمه ۲).....	۷۱
فرم گزارش ماهانه موارد بیماری‌های قابل پیشگیری با واکسن (ضمیمه ۳).....	۷۲
فرم پیگیری موارد تماس بیمار محتمل به دیفتری (ضمیمه ۴).....	۷۳
فرم گزارش تلفنی موارد محتمل بیماری دیفتری (ضمیمه ۵).....	۷۴
فرم بررسی اپیدمیولوژیک موارد محتمل دیفتری (ضمیمه ۶).....	۷۵
فرم لیست خطی موارد بالینی دیفتری (ضمیمه ۷).....	۷۶
فرم ارسال موارد محتمل به دیفتری (ضمیمه ۸).....	۷۷
فرایند نحوه ارسال نمونه بیمار محتمل به دیفتری به آزمایشگاه (ضمیمه ۹).....	۷۸
فرایند گزارش دهی موارد محتمل به دیفتری (ضمیمه ۱۰).....	۷۹
الگوریتم مدیریت موارد محتمل به دیفتری (ضمیمه ۱۱).....	۸۰
الگوریتم مدیریت موارد تماس بیماری دیفتری (ضمیمه ۱۲).....	۸۱
منابع.....	۸۲

مقدمه

استفاده از واکسن به منظور پیشگیری و کنترل بیماری‌ها در ایران سابقه طولانی دارد به نحوی که تنها در کمتر از ۲ دهه بعد از کشف واکسن آبله، استفاده از این واکسن در کشورمان آغاز شد. با فعالیت مؤسسه واکسن و سرم‌سازی رازی قدم‌های بزرگی در تأمین واکسن‌های مورد نیاز کودکان کشور برداشته شد از جمله واکسن دیفتري به‌عنوان اولین واکسن انسانی که در سال ۱۳۲۰ ساخته شد ولیکن پوشش برنامه ایمن سازی کودکان بسیار محدود بود. از سال ۱۳۶۲ تلاش برای تقویت ایمن‌سازی کودکان با محوریت تقویت تولید داخلی واکسن آغاز گردید و برنامه توسعه ایمن‌سازی (EPI) از سال ۱۳۶۳ رسماً به‌عنوان یک جزء اساسی از فعالیت‌های خدمات بهداشتی اولیه آغاز شد. به‌دنبال اقدامات انجام شده، پوشش ایمن‌سازی کودکان زیر یک‌سال کشور در سال ۱۳۶۹ به ۹۰ درصد و در سال ۱۳۷۹ به بالای ۹۵ درصد رسید.

هر چند که با اقدامات انجام شده برای پیشگیری از بیماری دیفتري، خطر همه‌گیری‌های آن کاملاً رفع شده است ولیکن باید توجه نمود که این بیماری در مرحله کنترل قرار دارد و لذا امکان بروز موارد تک‌گیر بیماری و در موارد خاص احتمال طغیان بیماری نیز وجود دارد. بسیاری از دانشجویان پزشکی و حتی پزشکان ممکن است در طی دوره تحصیلی یا طبابت خود موردی از بیماری را نبینند و این امر سبب می‌شود تا این بیماری کمتر به ذهن همکاران محترم پزشک در تشخیص افتراقی بیمار قرار گیرد. به همین سبب، سازمان جهانی بهداشت بیماری دیفتري را در زمره بیماری‌های فراموش شده (Neglected disease) قرار داده است. لذا در این شرایط آشنا شدن پزشکان جوان با جنبه‌های کلینیکی و همه‌گیرشناسی این بیماری به افزایش هشیاری جامعه پزشکی در مقابل خطر برگشت بیماری دیفتري خواهد افزود. این راهنما به همت مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر به منظور تشریح جنبه‌های مختلف این بیماری خطرناک و چگونگی مقابله با آن و یکسان‌سازی روش‌های تشخیص و دستورالعمل‌های

اجرایی کنترل و مراقبت از بیماری دیفتری در سطح کشور، تهیه گردیده است. همچنین جا دارد از همکاری ریاست محترم بخش میکروب شناسی انستیتو پاستور ایران سرکار خانم دکتر شاهچراغی و همکاران معاونت های بهداشتی دانشگاه های علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کشور که در اجرایی نمودن برنامه مراقبت بیماری دیفتری تلاش می نمایند تشکر و قدردانی نمایم.

دکتر علیرضا مصداقی نیا
معاون بهداشت

تاریخچه بیماری دیفتري^۱

مرحوم استاد زنده یاد پروفیسور حسین میرشمسی بنیانگذار تولید واکسن‌های انسانی در ایران، تاریخچه بیماری دیفتري و تهیه سرم ضد دیفتري را که مرهون سالیان دراز خدمت وی در مؤسسه تحقیقات و سرم سازی رازی و تلاش برای مبارزه با این بیماری مهلک می‌باشد، در چاپ دوم کتاب خویش تحت نام «کلیاتی درباره پیشگیری و درمان با واکسن و سرم» که در سال ۱۳۶۵ منتشر شده، بیان نموده است. آنچه در زیر می‌آید عیناً از کتاب فوق نقل می‌گردد:

«در کشور ما تا سال ۱۳۳۲ که مایه کوبی دسته جمعی به میزان وسیع و بی سابقه آغاز شد دیفتري در تهران و شهرستان‌های دور و نزدیک و قراء و قصبات همه ساله هزاران کودک را نابود می‌ساخت اما به علت فقدان آمار بهداشتی کامل رقم مرگ و میر بر مردم و دولت پوشیده بود. برای درک اهمیت موضوع کافی است یادآور شویم که تنها در انستیتو رازی حصارک که مراجعات تشخیصی آن در آن زمان‌ها محدود به چند قریه اطراف مؤسسه و تا حدی از شهرستان کرج بود در طی هشت ماه اول سال ۱۳۳۱ چهل و دو سویه زهرزای میکرب دیفتري از گلوی کودکان جدا شده است و با این رقم می‌توان حدس زد که بیماری در سراسر کشور چه وسعت و دامنه‌ای داشته است. البته بیماری منحصر به کشور ما نبوده بلکه در همه کشورهای جهان اعم از کوچک یا بزرگ قبل از پیدایش راه‌های جلوگیری از آن، وضع به همین منوال بوده است.

چاره جویی برای مبارزه با دیفتري از قرن هیجدهم میلادی در اروپا آغاز شده و در اواخر قرن نوزدهم به ثمر رسیده است. جرج واشینگتن اولین رئیس جمهور آمریکا، بنا به گفته بسیاری از مورخین در سال ۱۷۹۶ به بیماری دیفتري در گذشته است. برای درمان وی بهترین پزشکان فراخوانده شدند اما نسخه‌ای که تجویز شد عبارت بود از غرغره ملاس، سرکه، کره و خونگیری به مقدار زیاد و در چهار نوبت تا سال ۱۸۵۰ این درمان بویژه خونگیری، متداول بود.

ناپلئون بناپارت در سال ۱۸۰۷ موقعی که در پروس شرقی ضمن جنگ خبر مرگ کودک چهار ساله خود لوئی شارل ناپلئون را از دیفتری یا کروب^I شنید مسابقه مهمی با جوایز متعدد برای کسی که علت بیماری و داروی ضد آنرا پیدا کند ترتیب داد. با اینکه هیچ کدام از شرکت کنندگان در این مسابقه علت حقیقی بیماری را کشف نکردند اما بالغ بر یکصد جلد کتاب در خصوص گلو درد خطرناک به زبان های مختلف به چاپ رسید. برتونو پزشک معروف فرانسوی در سال ۱۸۲۶ به این گلودرد مسری نام دیفتريت داد و برای اولین بار موفق شد با انجام عمل تراکتوتومی و برداشتن مانع مکانیکی که غشاء کاذب دیفتري ایجاد کرده بود کودکی را از مرگ نجات دهد، قضیه این بود که چهار کودک خانواده ای دفعتاً مبتلا به دیفتري شدند و سه تای آنها مردند پدر کودکان اجازه داد گلوی بچه چهارم را باز کنند شاید نجات پیدا کند و همین طور هم شد و با این عمل کودک از مرگ نجات یافت و ۷۱ سال هم عمر کرد. این عمل برای آنروز بسیار شگفت انگیز بود.

روش درمان قطعی با سرم مرهون اکتشافاتی است که در اواخر سده گذشته صورت گرفته است، پس از کشف عامل بیماری به وسیله دو دانشمند آلمانی کلبس^{II} و لوفلر^{III} در سال ۱۸۸۳ و تهیه زهر دیفتري به وسیله دو دانشمند فرانسوی رو^{IV} و یرسن^V در سال ۱۸۸۸ جهان پزشکی منتظر پیدایش تریاقی برای این زهر کشنده بود اما طولی نکشید که دو تن از شاگردان روبرت کخ یعنی بهرینگ^{VI} و کیتازاتو^{VII} در سال ۱۸۹۰ نشان دادند که در خونابه یا سرم حیوانی که به او مقدار کمی زهر تزریق شده خاصیت خنثی کردن زهر پیدا شده است و سرم خاصیت ضد زهر پیدا نموده است. این خاصیت که زاییده های بافت حیوان بود صفت مشخصی است که معلول تزریق زهر می باشد. اگر چنین سرمی به حیوان دیگر یا به انسان تزریق شود، توانایی

^I - Croup

^{II} - Klebs

^{III} - Loeffler

^{IV} - Roux

^V - Yersin

^{VI} - Behring

^{VII} - Kitasato

خنثی سازی زهر نیز به آن حیوان یا انسان منتقل می‌شود و این اساس سرم درمانی یا درمان به وسیله سرم می‌باشد.

تهیه سرم ضد دیفتری در ایران^۱

تهیه سرم ضد دیفتری در ایران عملاً از آبان ماه سال ۱۳۲۰ در انستیتو رازی آغاز شده است. در روزهای تاریک و غم‌انگیز جنگ جهانی دوم و حمله ناجوانمردانه نیروهای بیگانه به کشور ما و به علت عدم دسترسی به بازارهای جهانی، سرم ضد دیفتری در بازار ایران نایاب بود در صورتی که آمار بیمارستان‌ها و گورستان تهران حکایت از تلفات مدهش این بیماری می‌نمود. در این احوال اداره کل بهداری آن موقع که بعداً به وزارت بهداری تبدیل شد مصراً از انستیتو رازی تهیه سرم‌های ضد دیفتری و ضد کزاز و مایه‌های ضد این دو بیماری و ضد سیاه سرفه را درخواست نمود، بنابراین عامل اساسی و مهم دخالت انستیتو رازی، که تا آن وقت یک موسسه صددرصد دامپزشکی بود، در امر تولید مواد زیستی مورد مصرف پزشکی، نیاز شدید کشور بود و حتی وقتی جنگ جهانی دوم پایان پذیرفت و بازار ایران انباشته از انواع داروها و مواد زیستی خارجی شد دولت با تعطیل این قسمت از فعالیت انستیتو رازی موافقت ننمود بلکه برعکس وسائل و نفرات کافی برای تجهیز بهتر انستیتو رازی جهت ادامه این خدمت ملی فراهم آمد. به هر حال در آنروزهای مصیبت بار که امکان هیچ گونه فعالیتی نبود انستیتو رازی با استفاده از امکانات محدود خود، کار تهیه سرم ضد دیفتری و ضد کزاز را آغاز نمود.

البته باید در اینجا یاد آور شویم که مقدمات تهیه سرم ضد دیفتری از سال‌های قبل از جنگ جهانی دوم به همت و با زحمات مستمر و پی‌گیری‌های جناب آقای دکتر رستگار استاد محترم در انستیتو رازی فراهم شده بود و مطالعاتی نیز به توصیه مرحوم پرفسور لگر و رئیس افتخاری انستیتو پاستور تهران که انستیتو رازی را در حصارک (کرج) مناسب برای سرم‌سازی تشخیص داده بود انجام شد و بنا به توصیه دانشمند نامبرده اجازه بنا و تأسیس سروترایی در حصارک صادر شده بود و بنای امروز سرم‌سازی همان است که در سال ۱۳۱۷ ساختمان آن آغاز شد ولی به علت بروز جنگ و وقفه در همه امور عمرانی، این کار هم در بوته فراموشی

افتاد تا سال‌ها پس از جنگ بنای مذکور تکمیل و با کمک اعتبارات مالی سازمان برنامه، تجهیزات لازم سرم‌سازی خریداری و آماده بهره‌برداری گردید. ابتدا برای تهیه سرم ارتش موظف گردید مازاد دواب (اسب‌ها) خود و همچنین کلیه دواب فرسوده را برای تهیه سرم به انستیتو رازی اعزام دارد. این دواب به محض رسیدن به موسسه مورد آزمایش بهداشتی کامل قرار می‌گرفتند و اگر استثنائاً معدودی واکنش مثبت یا مشکوک با مالین نشان می‌دادند بلافاصله معدوم می‌شدند.

علت شناسی

دیفتری توسط سویه‌های سم‌زای کورینه باکتریوم دیفتری^I (باسیل کلبس - لوفلر) و به‌ندرت کورینه باکتریوم اولسرنس^{II} ایجاد می‌شود. کورینه باکتریوم دیفتری باسیل گرم مثبت، باریک، چماقی شکل، بدون حرکت و بدون اسپور است که در رنگ آمیزی به‌طور نامنظم رنگ شده و ۴ بیوتیپ دارد^{۲،۳} (میتیس^{III}، اینترمیدیوس^{IV}، بلفانتی^V، گراویس^{VI}). تمامی این بیوتیپ‌ها می‌توانند سم‌زا (توکسیکوژن) باشند. سم بیشتر توسط باسیل‌های جوانتر و در حال رشد و نمو سریع تولید می‌شود. سم دیفتری از سم‌های قوی است. سم دیفتری حتی در مقادیر ناچیز ۱۳۰ میکروگرم در هر کیلوگرم وزن بدن کشنده است.^۲ اگزوتوکسین باکتری از دو جزء A و B تشکیل شده است که جزء A این توکسین از ساختن پروتئین در تمامی سلول‌ها شامل سلول‌های میوکارد، کلیوی و عصبی محیطی جلوگیری می‌کند و باعث تخریب این سلول‌ها می‌شود. جزء B باعث تسهیل عبور جزء A از غشای سلول می‌شود و امکان دارد اثرات نکروتیک، هیالورونیداز و همولیتیک نیز داشته باشد. توکسین هم عوارض موضعی و هم عوارض عمومی ایجاد می‌کند. علاوه بر توکسین، اجزا دیواره سلولی مثل آنتی ژن O و k نیز

^I - *Corynebacterium diptheriae*

^{II} - *Corynebacterium ulcerans*

^{III} - mitis

^{IV} - intermedius

^V - belfanti

^{VI} - gravis

در بیماری زایی دخالت دارند. آنتی ژن مقاوم به حرارت O در تمام کورینه باکتریوم‌ها مشترک است ولی آنتی ژن حساس به حرارت k باعث تمایز بین سویه‌ها می‌شود. تهاجم باسیل توسط یک گلیکوپتید^۱ تسهیل می‌شود.^۵

باید در نظر داشت در یک بیمار از روی شدت علائم و عوارض بیماری، نمی‌توان در مورد بیوتیپ ایجاد کننده آن قضاوت کرد. ۹۹/۹-۹۴٪ از انواع گراویس و اینترمدیوس و حدود ۸۸-۸۰٪ انواع می‌تیس بیماری‌زا هستند. نمونه‌هایی از باسیل که از استان‌های مختلف ایران گردآوری شده بیشتر گراویس سم‌زا بوده است.^۴ این باسیل به حرارت و اکثر مواد ضد عفونی کننده حساس است. در رنگ آمیزی آلبرت گرانول‌های متاکروماتیک در دو قطب باسیل دیده می‌شود. باسیل دیفتری دارای اشکال مختلف است بنابراین به دشواری از باسیل‌های دیفتروئید متمایز می‌شود. در نمای میکروسکوپی باسیل شبه گرز دیفتری به صورت حروف الفبای چینی دیده می‌شود. باسیل در محیط هوازی و درجه حرارت ۳۷ درجه سانتیگراد بهتر و سریعتر رشد می‌کند. در محیط اختصاصی، گراویس کلنی‌هایی به قطر ۳-۵ میلیمتر به رنگ خاکستری، نسبتاً خشن و شبیه گل مینا ایجاد می‌کند. میتیس، کلنی‌هایی با قطر ۲-۴ میلیمتر، تیره‌تر، محدب و صاف ایجاد می‌کند که شبیه تخم مرغ نیمرو شده است. اینترمدیوس کلنی‌های صاف، کوچک به قطر ۱ میلیمتر با مرکز سیاه ایجاد کرده که شبیه به تخم قورباغه است.^{۲،۴} بیوتیپ بلفانتی سم‌زا نیست. محیط ECST^{II} برای جدا کردن ناقلین بکار می‌رود.^۴ سویه‌های غیر سم‌زا نیز می‌توانند باعث گلودرد و یا سایر عفونت‌های مهاجم شوند.^۴

اپیدمیولوژی بیماری^{۲،۴}

مخزن اصلی کورینه باکتریوم دیفتریه انسان است. افراد بدون علامت به صورت مخزن باسیل عمل می‌کنند. به طور معمول انتشار از طریق قطرات تنفسی و تماس با ترشحات حلق، بینی و پوست از بیمار و یا فرد ناقل انجام می‌شود. در صورت عدم درمان باسیل می‌تواند در ترشحات

^۱ -Cord factor

^{II} -Eggcystine-Serum-Tellurite

بینی یا حلق یا در زخم پوست یا چشم از ۲ تا ۶ هفته بعد از آلودگی زنده بماند. در صورت درمان مناسب، سرایت حداکثر تا ۴ روز امکان پذیر است. انتقال ناشی از تماس نزدیک با بیماران و یا ناقلین بخصوص در حین سفر به مناطق اندمیک و یا تماس با مسافرين مناطق اندمیک است. به ندرت دیفتري از طریق اشیای آلوده، شیرخام و یا سایر لبنیات منتقل می شود. در اثر جوشیدن شیر، باسیل از بین می رود. افرادی که واکسیناسیون کامل دریافت کرده باشند ممکن است به فرم خفیف بیماری به صورت گلو درد مبتلا شوند و یا فقط ناقل بدون علامت بیماری باشند. بیماری شدید اغلب در افرادی که ایمنی ندارند و یا واکسیناسیون ناقص دریافت کرده اند، اتفاق می افتد. دیفتري در تمام مناطق جهان دیده می شود و بروز آن در آب و هوای معتدل بیشتر است. بروز دیفتري تنفسي در پاییز، زمستان و بهار و دیفتري پوستي در تابستان بیشتر است. بیماری در افراد واکسینه نشده، شرایط اقتصادی و اجتماعی پایین و تراکم زیاد جمعیت دیده می شود. سوش های میتيس معمولاً مسبب موارد آندمیک هستند و تعداد مشخصی از موارد ناقلین را در یک جامعه تشکیل می دهند. مسبب موارد اپیدمی سویه های گراویس و اینترمدیوس هستند و باعث افزایش مرگ و میر می شوند. موارد هموراژیک و فلج بیشتر با سوش های گراویس و اینترمدیوس دیده می شود. میزان مرگ و میر در گراویس و اینترمدیوس ۸۵٪ و در میتيس ۲٪ است. حداکثر بروز سنی در مناطق اندمیک ۶-۲ سال است ولی در کشورهای پیشرفته موارد در سنین بالاتر دیده می شود. واکسیناسیون گرچه به طور کامل در برابر بیماری محافظت نمی کند ولی از میزان مرگ و میر می کاهد و در صورت ابتلا، فرم خفیف تر بیماری بروز می کند.^۳

وضعیت بیماری در جهان

دیفتري هنوز در بسیاری از کشورهای در حال توسعه آسیا، آفریقا، آمریکای جنوبی و منطقه مدیترانه، بومی است. همه گیری دیفتري به صورت دوره ای از قرن ۱۶ میلادی وجود داشته است. آخرین همه گیری در سال ۱۹۹۰، به دنبال فروپاشی شوروی سابق و عدم پیگیری برنامه های ایمن سازی و سایر مراقبت های بهداشتی بود و منجر به باز پدیدي دیفتري در ۱۵

کشور تازه استقلال یافته شد و بیش از ۱۲۵۰۰۰ مورد بیماری و ۴۰۰۰ مورد مرگ و میر به دنبال داشت.^۲ در سال ۲۰۰۴ و ۲۰۰۵ مجموعاً ۴۶۴ مورد دیفتری از هائیتی گزارش شد. در کشورهای توسعه یافته بروز دیفتری از سال ۱۹۲۰ سیر نزولی داشته و اکثراً در افراد بالای ۱۵ سال دیده شده که واکسیناسیون کامل دریافت نکرده اند.^۳ میزان کشندگی بیماری در دوره همه گیری در سال ۱۸۸۰ به ۵۰٪ نیز می رسیده است. هنوز در بسیاری کشورها که بیماری بومی است میزان کشندگی مورد به ۱۰٪ می رسد.^۵

در سال ۲۰۰۹ میلادی، ۸۵۷ مورد دیفتری در سرتاسر جهان گزارش شده است. ۸۲٪ از کودکان نوبت سوم واکسن را دریافت کرده اند و به ۲۳/۲ میلیون کودک هنوز نوبت سوم واکسن تزریق نشده است. رقم فوق باید به ۹۰٪ پوشش نوبت سوم واکسن برسد یعنی حداقل ۱۰/۷ میلیون کودک دیگر واکسینه شوند. پوشش واکسیناسیون ۲۸٪ کشورهای جهان برای نوبت سوم واکسن سه گانه بالاتر و یا مساوی ۸۰٪ بوده است.^{۷،۸}

وضعیت بیماری در ایران

در ایران در سال ۱۳۶۹ تعداد ۳۴۷ مورد دیفتری در استان خوزستان پیدا شد که منجر به مرگ و میر ۲۹ نفر گردید که بیشتر به دنبال عوارض جنگ، آوارگی و احتمالاً نقص در واکسیناسیون بوده است.^۹ به دنبال واکسیناسیون مناسب، بروز بیماری دیفتری در ایران از ۰/۲۹ در صد هزار جمعیت در سال ۱۹۹۱ به ۰/۰۵ در صد هزار در سال ۲۰۰۹ میلادی رسیده است.

در سال ۲۰۱۱ میلادی تعداد ۱۳۵ مورد محتمل به دیفتری از ۳۶ دانشگاه علوم پزشکی با میزان بروز ۰/۱ در صد هزار جمعیت و پوشش واکسیناسیون نوبت سوم ثلاث ۹۹٪ گزارش گردید. (ضمیمه ۱) بیشترین گزارش ها مربوط به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ۱۲ مورد، دانشگاه علوم پزشکی چهار محال و بختیاری ۱۰ مورد و دانشگاه های اهواز و اصفهان ۸ مورد می باشد.

بیشترین گزارش‌ها در فصل بهار با ۳۱٪ گزارش‌دهی و ۷۴٪ گزارش‌ها مربوط به منطقه شهری می‌باشد. همچنین بیشترین گزارش‌ها مربوط به گروه‌های سنی ۳۴-۳۰، ۱۶٪، ۲۹-۲۵، ۱۳٪ و ۱۹-۱۵٪ می‌باشد.

۸۴٪ موارد دارای سابقه واکسیناسیون کامل، ۹٪ گزارش‌ها از نظر سابقه واکسن نامشخص، ۵٪ گزارش‌ها فاقد سابقه واکسن و ۲٪ گزارش‌ها زیر سن واکسن بوده است. ۶۹٪ موارد با توجه به تعریف بالینی بیماری گزارش شده است و ۳۶٪ موارد بلافاصله به مرکز بهداشت شهرستان گزارش تلفنی شده است.

از ۹۴٪ بیماران نمونه‌گیری حلق انجام شده است که تمامی موارد دارای کشت منفی شده‌اند و در ۶٪ گزارش‌ها نمونه‌گیری انجام نشده است. دو مورد فوت از دانشگاه علوم پزشکی اهواز در گروه سنی ۳۴-۳۰ و ۲۹-۲۵ گزارش شد که میزان کشندگی بیماری را در کشور ۰/۷٪ می‌باشد.

پاتولوژی

باسیل ابتدا وارد مخاط حلق، بینی، یا دهان می‌شود و در این مخاطات تکثیر پیدا کرده ولی در نسوج نفوذ نمی‌کند. گاه مخاط چشم و یا سیستم تناسلی محل ورود باسیل است. بعد از دوره نهفتگی سویه‌های سم‌زا تولید توکسین می‌نماید. سم کورینه باکتریوم باعث گشاد شدن عروق، ارتشاح سلول‌های التهابی، نکروز اپی‌تلیال مخاط می‌شود. تجمع گلبول‌های سفید، گلبول‌های قرمز، سلول‌های اپی‌تلیال نکروزه، سروز و باسیل‌ها، غشای روی محل عفونت را تشکیل می‌دهد. از خصوصیات این غشا خونریزی به دنبال کردن آن است. رنگ غشا ابتدا سفید است ولی بر حسب شدت نکروز و خونریزی از خاکستری تا سیاه تغییر می‌نماید. این غشا بیشتر در نازوفارنکس، حنجره و نای تشکیل می‌شود ولی امکان وجود آن در سایر مخاطات مثل چشم، گوش، مری، معده، روده، رکتوم، واژن، سرویکس و مثانه نیز وجود دارد. این غشا می‌تواند در مرحله بهبود و گاه در مرحله حاد کننده شده و ایجاد آسپیراسیون نماید. گاه عفونت همراه با استرپتوکوک پیوژن وجود دارد. در صورتی که آگزودا وارد راه‌های هوایی کوچک و آلونول شود، برونکوپنومونی ایجاد می‌شود. ادم بافت‌های زیرین اغلب وجود داشته و در مراحل

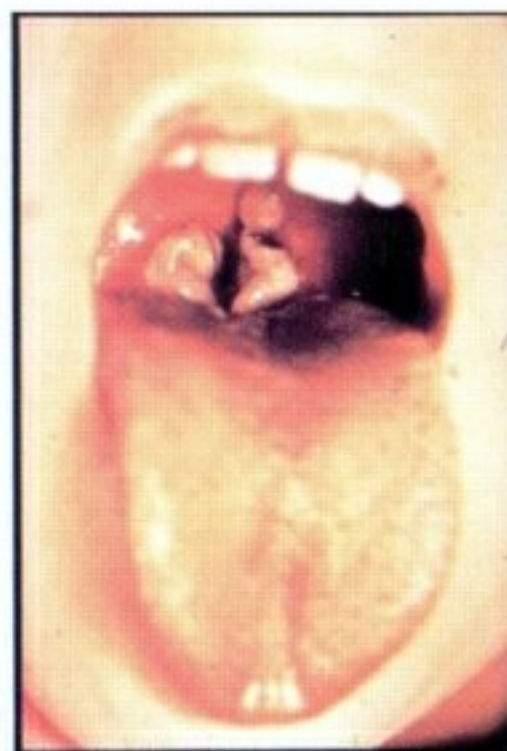
ابتدایی بیماری غدد لنفاوی گردن نیز بزرگ می‌شوند. باسیل معمولاً در محل ورود به صورت موضعی باقی می‌ماند ولی توکسین از طریق لنف و خون منتشر می‌شود و به ویژه در قلب، اعصاب محیطی و کلیه باعث ضایعات جدی می‌شود. کورینه باکتریوم دیفتري می‌تواند باعث نکروز و تغییرات هیالین کبد شده و ایجاد هیپوگلیسمی نماید و همچنین باعث خونریزی غده فوق کلیوی و نکروز حاد توبولی کلیه شود.^۲

مصونیت

مصونیت به علت ایجاد آنتی توکسین به دنبال ابتلا به عفونت و یا ایمونیزاسیون، ایجاد می‌شود. در شیرخواران زیر ۶ ماه به علت عبور آنتی‌بادی مادر از جفت معمولاً ایمنی وجود دارد. واکسیناسیون به طور کامل در برابر بیماری محافظت نمی‌کند ولی شدت علائم، عوارض و مرگ و میر بیماری را کاهش می‌دهد.^۳ به دنبال واکسیناسیون اولیه مصونیت به طور متوسط تا حدود ۱۰ سال ایجاد می‌شود. در مناطقی که تحریک مجدد ایمنی (بوستر) در اثر تماس با موارد بیماری در جامعه وجود ندارد دوز یادآور واکسن باید در دوره شیرخواری و قبل از مدرسه نیز تزریق شود.^۴ در بالغین دوز یادآور واکسن توکسوئید باید هر ۱۰ سال تزریق شود تا ایمنی در بدن تداوم یابد. واکسن توکسوئید ایمنی در برابر سویه غیر توکسوئید ایجاد نمی‌کند.^۲ ایمنی در برابر فرم‌های شدید موضعی و یا سیستمیک بیماری، بیشتر در اثر تولید آنتی‌بادی ضد سم از نوع IgG در بدن است ولی ایمنی اختصاصی در برابر سویه خاص، در برابر بیماری خفیف و یا ناقل بودن، بیشتر در اثر ایجاد آنتی‌بادی‌های ضد آنتی ژن K دیواره سلولی است. ممکن است ایمنی سلولی نیز نقش داشته باشد. گاه عفونت باعث بیماری نمی‌شود. مقادیر آنتی‌توکسین زیر IU/ml ۰/۰۱ اثر حفاظتی ندارد مقادیر IU/ml ۰/۰۱ ایمنی نسبی ایجاد می‌کند و مقادیر مساوی و یا بالاتر از IU/ml ۰/۱ کاملاً محافظت کننده است.^۵

علائم بالینی

اگرچه اکثریت موارد ابتلا بدون علامت یا با علائم خفیف است ولی موارد کشنده نیز وجود دارد. دوره نهفتگی بیماری ۲-۷ روز و گاه طولانی تر است. علائم بسته به محل عفونت، سطح ایمنی میزبان و میزان انتشار سیستمیک سم آن دارد. بیماری دیفتری بر اساس محل آناتومیک ورود عفونت و ایجاد غشا به انواع: دیفتری مجاری بینی، لوزه‌ها/ حلق (فارنکس)، حنجره/ لارنگو تراکه، پوست و غیره تقسیم می‌شود.^۲



۱) دیفتری تنفسی: معمولاً به صورت نازوفارنژیت غشایی و یا لارنگوتراکئیت انسدادی بروز می‌نماید. اگر عفونت گسترش نداشته باشد با تب خفیف و بروز تدریجی تظاهرات در عرض ۱-۲ روز نمایان می‌شود. لرز، استفراغ، درد پشت و اندام‌ها معمولاً وجود ندارد. گلو درد خفیف است و بیمار ممکن است ضعف و بی‌حالی داشته باشد. شدت علائم عمومی اغلب بستگی به شدت ضایعه موضعی دارد.

دیفتری قدامی بینی: در ابتدا به صورت سرماخوردگی با ترشح رقیق از یک و یا هر دو بینی است و بدون علائم شدید سیستمیک است. ترشحات سپس غلیظ، چرکی و بد بو می‌شوند. غشا سفید در داخل بینی دیده می‌شود. در موارد شدید زخم ترشح‌دار در پره‌های بینی و قسمت فوقانی لب دیده می‌شود. حال عمومی معمولاً خوب است زیرا مقدار کمی سم از مخاط بینی جذب می‌شود. به علت وجود باسیل در ترشح بینی، خطر انتشار بیماری و ابتلا به دیگران زیاد است. این فرم بیشتر در شیرخواران وجود دارد.

دیفتری لوزه و حلق: شروع بیماری تدریجی و با علائم غیر اختصاصی بی‌اشتهایی، کوفتگی، تب پایین و فارنژیت است. غشا یک تا دو روز بعد، از یک نقطه شروع شده و کم کم غشا بخش اعظم هر دو لوزه را می‌گیرد. شدت گسترش آن بسته به وضعیت ایمنی بیمار متغیر است. غشا زرد متمایل به خاکستری بوده و به سختی به لوزه چسبندگی دارد. اغلب زبان کوچک^I درگیر است. بنابراین در موارد فارنژیت چرکی که زبان کوچک درگیر است باید در فکر دیفتری بود. در اثر نکروز غشا، بوی دهان بسیار بد و نامطبوع است. موارد دیفتری حلق را باید از عفونت مونونوکلئوز تمیز داد. غدد لنفاوی اکثراً بزرگ و حساس است. در اشکال شدید التهاب غدد لنفاوی و نسوج نرم به صورت تورم شدید گردن^{II} همراه با انسداد راههای هوایی

^I - uvula^{II} - bull neck

فوقانی دیده می‌شود. این تورم گرم، گوده گذار، دردناک و سفت^۱ است. بیشتر در کودکان بالای ۶ سال دیده می‌شود و معمولاً توسط سویه‌های گراویس و اینترمدیوس ایجاد می‌شود. شدت علائم بسته به میزان آزاد شدن توکسین و گسترش غشا دارد. در موارد شدید، کولاپس عروق، کولاپس تنفسی، خونریزی از بینی، دهان و گاه خونریزی منتشر و پورپورا وجود دارد. حال عمومی بیمار بد است و بیمار ظاهر رنگ پریده و رنجور دارد. تب وجود ندارد یا خفیف است ولی تعداد نبض به‌طور نامتناسب بالا است. ممکن است فلج کام یک‌طرفه یا دو طرفه، اشکال بلع و برگشت غذا از بینی وجود داشته باشد. اختلال هشیاری، اغما و مرگ در عرض ۷ تا ۱۰ روز اتفاق می‌افتد. میوکاردیت و نوروپاتی محیطی از عوارض عمده هستند. در موارد با شدت کمتر، بهبود آهسته است و گاه منجر به میوکاردیت و نوریت می‌شود. در موارد خفیف زمان بهبود متغیر است و غشا در عرض ۷-۱۰ روز کنده می‌شود. عوارض ناشی از جذب توکسین در دیفتری حلق و لوزه شدیدتر از دیفتری سایر قسمت‌ها است. در فرم‌های ذیل خطر بیماری سیستمیک ناشی از توکسین بیشتر است:

- ۱- فرم کاتارال (قرمزی حلق بدون غشا)
- ۲- فرم پراکنده (به‌صورت مناطق مجزا در لوزه‌ها و حلق)
- ۳- فرم گسترده (با انتشار به مناطق مجاور)
- ۴- فرم سیستمیک^۵

دیفتری حنجره: دیفتری حنجره یک اورژانس طب محسوب شده و گاه نیاز به اقدام فوری دارد. اغلب ثانویه به دیفتری حلق است و ندرتاً می‌تواند اولیه باشد. اغلب به دنبال سویه میتیس ایجاد می‌شود.^۳ در این موارد بر خلاف فارنژیت دیفتری، غشا به سختی متصل نیست و می‌تواند جدا شده و باعث انسداد مجرای تنفسی شود. علائم شبیه خروسک (کروپ) است. در ابتدا گرفتگی صدا و سرفه‌های شبیه سیاه سرفه وجود دارد که به تدریج تنگی نفس بدتر شده و

^۱ - brawny

خرخر^۱، هیپوکسی، سیانوز، بیقراری و اضطراب ایجاد شده که نیاز به تراکتوستومی اورژانس دارد. در این موارد جذب توکسین کم بوده و عوارض آن به ندرت دیده می‌شود. دیفتری پوستی، واژینال، کونژکتیوال و یا مجرای گوش بسیار ناشایع‌تر از دیفتری تنفسی هستند. عفونت‌های خارج مجرای تنفسی معمولاً علائم خفیفی داشته و شدت بیماری سیستمیک نیز خفیف‌تر است.

۲) دیفتری پوستی: بیشتر توسط سویه‌های غیرسم‌زا و در مناطق گرمسیری، در افراد بی‌خانمان شهری و به علت عدم رعایت بهداشت فردی ایجاد می‌شود^۴. گاه دیفتری از طریق حلق به پوست انگشتان دست منتقل می‌شود. باسیل را می‌توان از ترشح و زخم ناشی از دیفتری جدا کرد و سرایت‌پذیری آن بیشتر از دیفتری تنفسی است. ضایعات پوستی در ابتدا به صورت وزیکول و پوستول است که تدریجاً زخم‌های تیپیک با حدود مشخص و تورم و قرمزی اطراف را ایجاد می‌نماید. در مراحل اولیه، لایه‌ای زرد یا قهوه‌ای روی زخم را می‌پوشاند که به آسانی جدا شده و خونریزی می‌نماید. گاه روی زخم را غشای تیره می‌پوشاند. این ضایعات دردناک و بیشتر در اندام‌ها (دست و پا) است. بهبود خودبه‌خود در عرض ۱۲-۶ هفته و گاه تا یک سال اتفاق می‌افتد. توکسین از طریق زخم می‌تواند جذب شده و سبب فلج در اندام‌ها و به ندرت میوکاردیت، نوروپاتی و یا گیلن باره^{II} شود. این باسیل قادر به نفوذ در پوست سالم نیست و بعد



^I - stridor

^{II} -Guillain-barre

بعد از صدمه در لایه دفاعی می‌تواند جذب شود. گاه همراه با استافیلوکوک طلایی و یا استرپتوکوک بتا همولیتیک است. ابتلا به دیفتري پوستی سبب ایجاد ایمنی به همان سویه می‌شود.^۲

(۳) دیفتري چشم: دیفتري چشم می‌تواند از طریق مجاری نازولاکریمال یا از طریق قطرات بزاق منتقل شود. دیفتري سبب اشک ریزش، اگزودای غشایی، ادم و قرمزی در ملتحمه پلکی، نکروز ملتحمه و ضایعات قرنیه می‌شود.^۲

(۴) دیفتري مجرای گوش: این فرم به صورت التهاب گوش خارجی، ترشحات مداوم چرکی با بوی بد تظاهر می‌کند.^۲

(۵) دیفتري تناسلی: باسیل می‌تواند توسط دست به دستگاه تناسلی منتقل شود و موجب ترشحات واژن و یا ایجاد غشای نکروزه گردد. گاه به دنبال ختنه این بیماری ایجاد شده و حتی می‌تواند عوارض سیستمیک ناشی از جذب سم ایجاد نماید.

(۶) سایر موارد: به ندرت دیفتري مری به دنبال دیفتري فارنکس با علامت اشکال در بلع، دیفتري روده به صورت اسهال خونی، مننژیت، استومیلیت، هپاتیت یا اندوکاردیت دیفتري نیز گزارش شده است. این موارد در اکثر اوقات در افراد با بیماری زمینه‌ای، مصرف داروهای مخدر تزریقی یا وضعیت اقتصادی-اجتماعی پایین بروز می‌کند.^۲

عوارض

بعد از شروع بیماری، زمان بروز عوارض ۱۰-۱۴ روز (۱-۶ هفته) برای میوکاردیت و ۳ الی ۷ هفته برای سیستم عصبی از جمله نوریت محیطی است.

عوارض قلبی، عروقی

میوکاردیت می‌تواند بعد از فرم شدید و یا خفیف دیفتری رخ دهد و معمولاً در مواردی است که تزریق آنتی‌توکسین با تاخیر صورت گرفته باشد. علائم به صورت افزایش ضربان قلب، مات شدن صدای اول قلب، سوفل و آریتمی است. اکو کاردیوگرافی در تشخیص کمک کننده است که کاهش عملکرد قلب چپ را نشان می‌دهد. این عارضه در اکثریت مواقع گذرا است ولی گاهی منجر به نارسایی قلب می‌شود.^۲

عوارض عصبی

در ۷۵٪ موارد بعد از موارد شدید دیفتری اتفاق می‌افتد. میزان بروز آن متناسب با شدت علائم تنفسی است. در ۲۰٪ موارد دیفتری با علائم تنفسی اتفاق می‌افتد. در اکثریت موارد، این عوارض مربوط به اعصاب حرکتی، دو طرفه و گذرا است. شایع‌ترین فرم آن در فلج کام نرم در هفته سوم است که به صورت صدای تو دماغی، برگشت غذا از بینی و اختلال بلع بروز می‌کند. فلج عضلات خارج چشم در هفته پنجم اتفاق می‌افتد و به صورت تار شدن دید، لوچی (استرابیسم)^۱ و اختلال تطابق است. فلج دیافراگم، درگیری اعصاب محیطی اندام‌ها و از بین رفتن رفلکس‌های عمقی و تری نیز از عوارض دیفتری است که اگر همراه با بالا رفتن پروتئین مایع مغزی نخاعی باشد به سختی از سندروم گیلن باره متمایز می‌شود.^۲

از عوارض نادر دیفتری، درگیری مراکز وازوموتور و ایجاد هیپوتانسیون، نارسایی قلب، گاستریت، هپاتیت، نفریت و سندروم همولیتیک‌اورمیک است. اطلاعات در مورد عوارض تراوژنیک کم است ولی هیچ اثری هنوز ثابت نشده است.^۲

تست‌های تشخیصی

تشخیص اولیه بیماری باید بر اساس علائم بالینی باشد، زیرا هر تاخیری در تشخیص، خطر عوارض یا مرگ و میر را بالا می‌برد. برای تشخیص قطعی، باید نمونه جهت کشت از بینی،

^۱ -Strabismus

حلق یا هر ضایعه مخاطی یا پوستی گرفته شود. باسیل به حرارت مقاوم است. نمونه باید از زیر غشا برداشته شود و یا یک قسمت از غشا باید جهت کشت ارسال شود. حتماً هنگام نمونه برداری باید احتیاط نمود تا غشا کنده نشود که هم باعث خونریزی شده و هم می تواند انسداد راه های هوایی را ایجاد نماید. باید قبل از ارسال نمونه به آزمایشگاه، به کارکنان مسئول از جهت احتمال تشخیص دیفتری اطلاع داده شود تا محیط کشت مخصوص آماده گردد (آگارخونی، لوفلر^I، سیستن-تلوریت^{II} و یا آگار تینس دال^{III}). نمونه های مثبت کشت حتماً باید از جهت سم زایی آزمایش شوند. محیط تلوریت از رشد فلور دهان جلوگیری کرده و کلونی های سیاه مشخص دیفتری رشد می کنند. باسیل جدا شده باید از نظر کاتالاز، اوره آز، نیتрат، پیرازین آمیداز و سیستیناز بررسی شوند. تمام باسیل های جدا شده باید از نظر سم زایی بررسی شوند. از سال ۱۹۴۹ از روش الک^{IV} برای بررسی سم زایی استفاده می شود. روش دیگر EIA^V و PCR^{VI} است. وضعیت ایمنی بیمار را می توان با روش خنثی کردن سم در سلول های Vero^{VII}، ELISA^{VIII} و FIA^{IX} سنجید. سطح ضد سم بالای ۰/۰۱ واحد در لیتر خون برای ایمنی در برابر بیماری قابل قبول است.^{۲،۳}

تعداد گلبول های سفید ممکن است طبیعی یا بالا باشد. به ندرت آنمی در اثر همولیز گلبول های قرمز ایجاد می شود. در موارد نوریت میزان پروتئین و سلول های مایع مغزی نخاعی افزایش می یابد. کاهش قند خون و افزایش قند ادرار می تواند نشان دهنده درگیری کبد باشد. نوار قلبی حتماً باید انجام شود و می تواند تغییرات موج T، قطعه ST و یا آریتمی را نشان دهد که نشان دهنده میو کاردیت است.^{۲،۳}

^I - Loffler

^{II} -Cystine-tellurite blood agar

^{III} -Tinsdale

^{IV} -Elek immunoprecipitation assay

^V -Enzyme immunoassay

^{VI} -Polymerase chain reaction

^{VII} -Toxin neutralization in Vero cells

^{VIII} -Enzyme linked immunosorbent assay

^{IX} -Fluorescence immune assay

تشخیص های افتراقی

دیفتری بینی را باید از عفونت ویروسی، سینوزیت، جسم خارجی، آدنوئیدیت و سیفلیس مادرزادی افتراق داد.^۲

دیفتری لوزه و حلق به علت پایین تر بودن درجه تب، درد کمتر و چسبندگی غشا از فارنژیت استرپتوکوکی متمایز می شوند، اگر چه این دو جرم می توانند با هم دیده شوند. این نوع دیفتری باید از مونونوکلئوز عفونی (بزرگی طحال و غدد لنفاوی، وجود لنفوسیت آتیپیک و آنتی بادی هتروفیل)، تونسیلیت ممبرانو غیر باکتریال (کاهش گلبول های سفید، عدم وجود کشت مثبت از غشا و عدم پاسخ به آنتی بیوتیک)، تونسیلیت هرپسی (التهاب لته، استوماتیت و ضایعات کام و زبان)، آنژین ونسان (گاه غیر قابل افتراق)، کاندیدیازیس دهان (ضایعات زبان و مخاط دهان، نبودن علائم عمومی) و دیسکرازی خونی مثل آگرانولوسیتوز و بدخیمی (بررسی سلول های خون و مغز استخوان) متمایز شود. گاه میکروارگانیسم هایی مثل توکسوپلازما، آرکانوباکتریوم^۱، سایتومگالوویروس، تولارمی و سالمونلا (علائم عمومی، سرولوژی و کشت کمک کننده است) با درگیری لوزه ها و حلق همراه هستند.^۲

دیفتری حنجره می تواند علائم مشابه کroup، اپی گلوتیت حاد، لارنگوتراکوبرونشیت، جسم خارجی، آبسه های رتروفارنژیال و پری فارینژیال (آبسه های اطراف لوزه و حلق)، پاپیلومای حنجره، همانژیوما و لنفانژیوما ایجاد کند.^۲

درمان

هدف از درمان خنثی کردن توکسین و از بین بردن کورینه باکتریوم دیفتری و یا اولسرنس است.^{۲،۳}

آنتی توکسین: در مواردی که تشخیص بالینی دیفتری گذاشته می شود، یک دوز واحد آنتی توکسین اسبی باید حتی قبل از آماده شدن نتیجه کشت تزریق شود، زیرا حال عمومی بیمار می تواند سریعاً تغییر نماید. بهترین روش تزریق جهت تسریع خنثی کردن سم تزریق داخل

^۱ - Arcanobacterium

وریدی است. قبل از تزریق سرم اسبی باید تست حساسیت به ضد سم ابتدا به صورت تست خراش با ۰/۰۲ میلی لیتر از محلول ضد سم در نرمال سالین با رقت ۱/۱۰۰۰، و سپس در صورت منفی بودن با تزریق داخل جلدی انجام شود. تست کنترل مثبت با هیستامین و منفی با سالین ایزوتونیک انجام می شود. واکنش مثبت ایجاد کھیر با اندازه حداقل ۳ میلی متر بزرگتر از تست منفی در محل تست است. در صورت حساسیت به ضد سم لازم است که حساسیت زدایی انجام شود. واکنش حساسیت به سرم اسبی در ۲۰-۵٪ بیماران دیده می شود. نحوه حساسیت زدایی در ضمیمه توضیح داده شده است.

دوز تزریقی ضد سم بر اساس محل و اندازه غشای دیفتري، شدت اثرات سم و مدت زمان شروع بیماری تعیین می شود:

- وجود لنفادنوپاتی گردنی منتشر و نرم نشان دهنده جذب متوسط تا شدید سم است
- درگیری حلق و یا حنجره به مدت کمتر و یا مساوی ۴۸ ساعت، ۲۰۰۰۰-۴۰۰۰۰ واحد
- درگیری نازو فارنژیال ۴۰۰۰۰-۶۰۰۰۰ واحد
- بیماری شدید، گسترده یا به مدت ۳ روز یا بیشتر یا تورم شدید گردن ۸۰۰۰۰-۱۲۰۰۰۰ واحد
- در دیفتري پوستی معمولاً آنتی توکسین اثر ندارد ولی بعضی تجویز ۲۰۰۰۰-۴۰۰۰۰ واحد را توصیه می کنند.
- ایمونوگلوبولین داخل وریدی مقادیر متغیری از آنتی توکسین دارد و هنوز برای دیفتري تنفسی و یا پوستی توصیه نمی شود.

درمان آنتی بیوتیک: برای توقف تولید سم، ریشه کنی کورینه باکتریوم دیفتري و جلوگیری از انتقال و انتشار، درمان آنتی بیوتیک باید تجویز شود ولی به هیچ وجه جایگزین ضد سم نیست. درمان های قابل قبول شامل موارد زیر است:

- اریترو مایسین خوراکی و یا تزریقی به مدت ۱۴ روز (۴۰-۵۰ بازای هر کیلوگرم وزن، حداکثر ۲ گرم در روز)

- پنی سیلین G تزریقی (۱۰۰-۱۵۰ هزار واحد به ازای هر کیلوگرم وزن منقسم در ۴ دوز) داخل وریدی برای مدت ۱۴ روز
 - پنی سیلین G پروکاین تزریقی عضلانی (۲۵-۵۰ هزار واحد بازای هر کیلوگرم وزن بدن روزانه در دو دوز منقسم) به مدت ۱۴ روز
- ریشه کنی ارگانیزم باید ۲۴ ساعت بعد از ختم درمان توسط دو کشت منفی که با فاصله ۲۴ ساعت از هم گرفته شده باشد تایید شود. اگر کشت مثبت بود مجدداً باید یکدوره درمان ۱۰ روزه اریترومايسين دریافت کند. آموکسی سیلین، کلیندامایسین و ریفامپین نیز در دوزهای مناسب موثر هستند. (نباید به طور روتین این آنتی بیوتیک ها تجویز شود) سفالکسین، اگزاسیلین و کلیستین اثری ندارند.^۲
- موارد کورینه باکتریوم دیفتری مقاوم به اریترومايسين دیده شده است. باسیل به فلوروکینولون ها، کلاریترومايسين و آزیترومایسین نیز حساس است ولی اثرات آنها در عفونت ها و ناقلین هنوز بررسی نشده است.
- ایمونیزاسیون:** ابتلا به بیماری لزوماً باعث ایمنی بیمار نمی شود بنا براین ایمن سازی فعال علیه دیفتری باید در مرحله نقاهت انجام شود.
- درمان دیفتری پوستی:** ضایعه باید کاملاً توسط آب و صابون شسته شده و آنتی بیوتیک مناسب که در قسمت فوق ذکر شد به مدت ۱۰ روز تجویز شود.
- درمان های کمکی:** استراحت به مدت ۲-۳ هفته الزامی است. نوار قلبی سریال باید ۲-۳ بار در هفته تا ۴-۶ هفته انجام شود. در صورت میوکاردیت استراحت مطلق به منظور جلوگیری از مرگ ناگهانی توصیه می شود. در موارد آریتمی دیفتری هرگز نباید از داروی دیگوکسین استفاده کرد. در موارد شدید پردنیزون ۱-۱/۵ میلی گرم بازای هر کیلوگرم وزن بدن از بروز میوکاردیت جلوگیری می نماید. مایعات باید کافی باشد و رژیم غذایی پرکالری و نرم توصیه می شود. در صورت فلج کام و یا لوزه ها باید از لوله نازو گاستریک استفاده کرد. رفلکس

تهوع^I و صدای بیمار مرتباً باید چک شود. در موارد دیفتری حنجره ممکن است نیاز به سوراخ کردن نای^{II} باشد.

پیش آگهی

فاکتورهای بسیاری در پیش آگهی دخیل هستند:^۲

- ۱- مهمترین فاکتور وضعیت ایمنی بیمار است. در موارد غیرایمن یا با ایمنی ناقص میزان مرگ و میر و عوارض بیشتر است.
- ۲- سرعت تشخیص و انجام اقدامات درمانی بسیار مهم است. در مواردیکه روز اول تشخیص داده شوند مرگ و میر کمتر از ۱٪ است در صورتی که تعویق تشخیص تا روز ۴ مرگ و میر را ۲۰ برابر افزایش می دهد.
- ۳- سویه باسیل و محل عفونت در پیش آگهی موثر است. سویه های غیرسم زا عوارض میوکاردیت و عصبی ایجاد نمی کنند. بیماری ناشی از سویه گراویس سم زا، شدیدتر است و پیش آگهی بدتری دارد. دیفتری حنجره عوارض پیچیده مثل انسداد راه هوایی و به دنبال آن جذب بیشتر سم ایجاد می کند و در شیرخواران کشنده تر است.
- ۴- بعضی از آزمایشات در تعیین پیش آگهی موثر است. کمبود پلاکت (ناشی از مهار تولید آن)^{III} و افزایش گلبول سفید^{IV} بیش از ۲۵۰۰۰ سلول در میلی متر مکعب همراه با پیش آگهی بد است.
- ۵- در هر مرحله از بیماری تا بهبود کامل باید منتظر عوارض بود بنابراین همیشه احتمال دارد که شوک، انسداد تنفسی و یا فیبریلاسیون بطنی به طور ناگهانی اتفاق بیفتد. از عوارض دیررس دیفتری فیروز به دنبال میوکاردیت و فلج عصب دیافراگم^V است.

^I -gag

^{II} -tracheostomy

^{III} amegakaryocytic thrombocytopenia

^{IV} leukocytosis

^V Phrenic nerve paralysis

۶- در ۵-۱۰٪ موارد باسیل حتی تا دوره نقاهت باقی می ماند. فقط در ۵۰٪ موارد ایمنی به دنبال بیماری تا یکسال بعد از بیماری ایجاد می شود بنابراین واکسیناسیون باید در دوره نقاهت انجام شود.

قبل از استفاده از آنتی توکسین و آنتی بیوتیک در درمان دیفتري، میزان مرگ و میر ۳۰-۵۰٪ موارد بود که به خصوص در کودکان زیر ۴ سال و در اثر خفگی رخ می داد. در حال حاضر مرگ و میر ناشی از دیفتري ۵-۱۰٪ است و ارتباطی به گروه سنی ندارد.

مدیریت ناقلین

- در صورتی که سابقه ایمن سازی کامل بر علیه دیفتري نداشته باشند، باید برنامه ایمن سازی تکمیل شود.
- اگر ایمن سازی کامل است ولی دوز یادآور در ۵ سال اخیر دریافت نکرده باشد، باید یک دوز یادآور از واکسن های محتوی توکسوئید دیفتري بر اساس سن دریافت نماید.
(شامل DTP، DTaP، Tdp، Tdap، DT، Td)
- ناقلین نیز باید آنتی بیوتیک مناسب به صورت زیر دریافت نمایند: اریترومایسین خوراکی یا پنی سیلین G به مدت ۷-۱۰ روز^۱ و یا یک دوز پنی سیلین G بنزاتین به میزان ۶۰۰۰۰۰ واحد برای وزن کمتر از ۳۰ کیلوگرم و ۱.۲ میلیون واحد برای وزن ۳۰ کیلوگرم یا بیشتر و بالغین.
- لازم است دو کشت پیگیری ۲۴ ساعت بعد از ختم درمان به منظور اطمینان از عدم وجود عود که در موارد مصرف اریترومایسین در ۲۰٪ موارد رخ می دهد، انجام شود. اگر نتایج کشت مثبت بود، یک دوره ۱۰ روزه مجدد درمان با اریترومایسین شروع شده و مجدداً کشت های پیگیری انجام شود.^۳

جداسازی بیماران بستری

علاوه بر رعایت جداسازی استاندارد^I، در مورد بیماران وناقلین با دیفتری حلقی جداسازی جداسازی قطره‌ای^{II} نیز تا زمانی که دو کشت مجزا ۲۴ ساعت بعد از ختم درمان هم از بینی بینی و هم از حلق منفی باشد لازم است و اگر امکان انجام کشت کنترل وجود ندارد، جداسازی باید تا تکمیل ۱۴ روز درمان با آنتی بیوتیک مناسب ادامه یابد.^۳

در موارد دیفتری پوستی جداسازی تماسی^{III} تا منفی شدن دو کشت متوالی از ضایعات پوستی که به فاصله حداقل ۲۴ ساعت از هم گرفته شده‌اند، توصیه می‌شود. نمونه‌گیری کشت‌ها باید ۲۴ ساعت بعد از ختم درمان انجام شود.

ضرورت تقویت سیستم مراقبت^{IV ۹}

دیفتری یک بیماری کشنده عفونی است که توان بالقوه ایجاد همه‌گیری را دارد. کنترل عفونت بر سه پایه استوار است:

- ۱- پیشگیری اولیه بیماری به منظور برقراری سطح ایمنی مناسب در جامعه از طریق ایمن‌سازی.
- ۲- پیشگیری ثانویه از طریق بررسی و آزمایش سریع افراد در تماس و اطمینان از درمان مناسب آنها.
- ۳- پیشگیری سطح سوم به منظور جلوگیری از عوارض و مرگ و میر از طریق تشخیص و مدیریت زودرس و صحیح بیماری.

از اطلاعات سیستم مراقبت می‌توان برای پایش سطح ایمنی و بروز بیماری به عنوان نتیجه اثر بخشی برنامه‌های واکسیناسیون استفاده کرد. بروز همه‌گیری‌های اخیر اهمیت برقراری سیستم مراقبت و بالنتیجه آمادگی جهت همه‌گیری را بیش از پیش مطرح می‌کند.

^I -Standard precaution

^{II} -Droplet isolation

^{III} -Contact isolation

^{IV} - Surveillance

هدف از مراقبت عبارتست از:

- ارزیابی روند بیماری جهت ارزیابی اقدامات کنترل
- تعیین مناطق و جمعیت های در معرض خطر بیماری یا مرگ (نرخ بروز بر اساس سن و منطقه).
- پیش بینی، تشخیص و مطالعه طغیان های بیماری جهت اطلاع از نحوه اپیدمیولوژی و علت آنها در کشور (نقص واکسیناسیون، ایراد در نوع واکسن، تجمع موارد حساس، از بین رفتن ایمنی، بروز سویه جدید سمزا)، اطمینان از مدیریت صحیح موارد و استقرار برنامه کنترل.
- پایش میزان کشندگی مورد و در صورت بالا بودن تعیین علت آن (نقص مدیریت موارد مانند نبودن آنتی بیوتیک و یا آنتی توکسین، عدم شروع به موقع درمان) برای برنامه ریزی اقدامات اصلاحی.
- تعیین اولویت جاری اقدامات پیشگیری و کنترل بیماری
- ارزیابی اثرات نهایی اقدامات پیشگیری، کنترل و درمان در بروز و شیوع بیماری در جمعیت.
- پایش پوشش واکسیناسیون هر منطقه برای تشخیص نقاط ضعف سیستم جهت اقدامات اصلاحی.

تعریف مورد بیماری

تعریف بالینی مورد بیماری تنفسی: تعریف بالینی مورد بیماری تنفسی هر بیماری است که با فارنژیت، لارنژیت یا تونسیلیت به همراه غشای چسبنده روی لوزه ها، حلق یا داخل بینی مراجعه نماید. این غشا معمولاً یکپارچه است و از حدود لوزه فراتر رفته است.^{۹،۱۰}

معیار اثبات آزمایشگاهی بیماری: جدا کردن کورینه باکتریوم دیفتري از نمونه بالینی یا افزایش حداقل چهار برابر در تیتراژ آنتی بادی سرم در دو نمونه متوالی (در صورتی که هر

دو نمونه قبل از تجویز توکسوئید و یا آنتی توکسین باشد) معیار اثبات آزمایشگاهی بیماری است.^{۹،۱۰}

گروه بندی موارد:

- **مورد محتمل^I:** موردی است که معیار بالینی را داشته باشد.
- **مورد قطعی^{II}:** موردی که علاوه بر معیارهای بالینی دارای معیارهای آزمایشگاهی نیز نیز باشد یا ارتباط تایید شده^{III} همه گیر شناسی با مورد قطعی آزمایشگاهی داشته باشد.

تبصره: مواردی را که فاقد علایم بالینی هستند ولی کشت در آنها مثبت است (ناقلین سالم) نباید به عنوان موارد محتمل و یا قطعی گزارش نمود. موارد بیماری تنفسی که در اثر باسیل غیر سم زا ایجاد شده است باید به عنوان دیفتری گزارش شود.

نظام مراقبت بیماری دیفتری:

- ۱- با توجه به پوشش بالای واکسیناسیون در کشور و بروز بسیار کم دیفتری، نظام مراقبت دیفتری به صورت مبتنی بر مورد^{IV}، جامع و فراگیر می باشد.
- ۲- مراکز مسئول گزارشدهی در تمامی سطوح لازم است گزارشات خود را در فواصل زمانی منظم (ماهانه) ارائه نمایند. در تمامی سطوح ارسال گزارش صفر^V (در صورتی که موردی پیدا نشود) الزامی است.
- ۳- موارد طغیان باید فوراً بررسی شده و تایید آزمایشگاهی صورت گیرد. در موارد طغیان اطلاعات باید بر مبنای هر مورد جمع آوری شود.

^I - probable
^{II} - confirmed
^{III} - epidemiologic
^{IV} - Case-based
^V - Zero reporting

- ۴- بر اساس تعاریف مورد محتمل و قطعی گزارش دهی این موارد باید به صورت فوری به مراکز بهداشت شهرستان انجام شود و بررسی کامل اپیدمیولوژیک مورد گزارش شده بایستی در عرض ۴۸ ساعت انجام شود.
- ۵- پس‌خوراند اطلاعات باید ماهانه به تمامی مراکزی که در سیستم مراقبت مشارکت دارند، فرستاده شود.

اطلاعات لازم برای سیستم مراقبت

- کد شناسایی
- منطقه جغرافیایی (نام مکان)
- تاریخ تولد
- جنس
- تاریخ شروع علائم
- تاریخ شروع درمان
- نوع درمان آنتی بیوتیک و آنتی توکسین
- نتایج آزمایشگاه و اطلاعات آزمایشگاهی در مورد سم زایی آن
- تعداد واکسن‌های دیفتري که فرد دریافت کرده (DTP,DT,Td)
- تاریخ تجویز آخرین دوز
- تقسیم بندی نهایی مورد: قطعی، محتمل، پیگیری نشده
- عاقبت بیماری: زنده، مرگ، نامشخص

آنالیز اطلاعات

- تعداد موارد و نرخ بروز بر اساس ماه، سال و منطقه جغرافیایی
- پوشش نوبت سوم واکسن سه گانه بر اساس سال و منطقه جغرافیایی
- میزان نسبی عوارض (در مقایسه با سایر بیماریهایی که از نظر سیستم بهداشت عمومی مهم هستند)

- نرخ بروز به تفکیک سن، جنس، منطقه در هر ماه و سال
- تعداد موارد بر اساس وضعیت واکسیناسیون، نتایج آزمایش و نوع درمان
- تعداد موارد بر اساس شروع بموقع درمان (کمتر و یا مساوی ۷ روز از شروع علائم)
- میزان کشندگی بیماری^۱
- مرگ و میر نسبی (در مقایسه با سایر بیماری‌هایی که از نظر سیستم بهداشت عمومی مهم هستند).

موارد استفاده از اطلاعات سیستم مراقبت در راستای تصمیم‌گیری

- پایش میزان کشندگی (و در صورت بالا بودن) ریشه‌یابی علل (برای مثال: مدیریت نادرست بیماری، فقدان آنتی بیوتیک / آنتی توکسین، عدم درمان به موقع) و اصلاح عوامل.
- تعیین نرخ بروز بر اساس سن، منطقه جغرافیایی و فصل جهت شناسایی گروه‌های در خطر و زمان‌های پر خطر سال
- پایش نرخ بروز جهت ارزیابی اثرات اقدامات کنترل بیماری
- پایش پوشش واکسیناسیون هر منطقه جهت ردیابی مناطقی که برنامه به درستی اجرا نمی‌شود.
- تعیین موارد طغیان و استقرار سیستم ردیابی زودرس آنها
- بررسی موارد طغیان جهت تعیین اپیدمیولوژی و علل آنها (برای مثال: نامناسب بودن واکسن، نقص واکسیناسیون، افزایش موارد مستعد بیماری، از بین رفتن ایمنی، سویه سم‌زای جدید) و اطمینان از برقراری روش صحیح مدیریت بیماری.

تبصره: علاوه بر سیستم مراقبت در بعضی موارد طراحی مطالعات پژوهشی برای تعیین وضعیت ایمنی گروه‌های مختلف سنی بر اساس سرولوژی لازم است.

^۱ - Case-fatality ratio

- پیش بینی طغیان ها باید بر اساس تجمع موارد محتمل به بیماری و تغییرات در روند اپیدمیولوژی دیفتری صورت پذیرد
- میزان کشندگی بیماری: تعداد مرگ تقسیم بر تعداد موارد ضربدر ۱۰۰

شاخص های اجرایی مراقبت بیماری دیفتری^۱

- شاخص های کیفیت مراقبت بیماری دیفتری

الف: کامل بودن گزارش دهی (هدف ۹۰٪) درصد گزارش دهی بر اساس واحدهای گزارش دهنده در هر هفته.

ب: میزان بروز موارد محتمل به ازای صد هزار نفر جمعیت ساکن.

ج: درصد موارد محتمل بیماری دارای بررسی مناسب، بیش از ۸۰٪ موارد محتمل گزارش شده باید به طور مناسب در عرض ۲ روز بررسی شوند (شروع بیماری، سن، وضعیت واکسن، تاریخ آخرین نوبت واکسیناسیون).

د: درصد جمع آوری نمونه «به جز موارد مرتبط اپیدمیولوژیک» در کمتر از ۴۸ ساعت از گزارش (هدف ۸۰٪)

ه: کارآیی آزمایشگاه (هدف ۸۰٪) درصد مواردی که علائم بالینی داشته و نمونه های حلق آن مورد بررسی قرار گرفته و نتایج آن در طی دو روز پس از دریافت نمونه اعلام شده است.

و: درصد موارد تایید شده آزمایشگاهی که منبع عفونت در آنها مشخص شده باشد.

ز: درصد مواردی که سابقه واکسیناسیون کامل داشته اند.

ح: فاصله تزریق آنتی بیوتیک و آنتی توکسین بیمار در هفت روز اول بعد از شروع علائم (هدف ۸۰٪).

ط: ارسال گزارش صفر ماهیانه بیماری های قابل پیشگیری با واکسن تا بیستم ماه بعد.

ی: به هنگام بودن گزارش دهی (هدف ۸۰٪)، کامل بودن گزارش دهی (هدف ۹۰٪).

تبصره

- درصد کامل بودن گزارشات: تعداد گزارشات رسیده تقسیم بر تعداد گزارشات مورد انتظار ضربدر ۱۰۰ (براساس اطلاعات جمع آوری شده توسط فرم گزارش ماهانه موارد بیماری‌های قابل پیشگیری با واکسن).
- درصد به هنگام بودن گزارشات: تعداد گزارشات به موقع رسیده، تقسیم بر تعداد گزارشات مورد انتظار ضربدر ۱۰۰.

سیستم گزارش دهی

دیفتری از دسته بیماری‌های مشمول گزارش دهی فوری و تلفنی می‌باشد. در کشور ما با پوشش واکسیناسیون نوبت سوم ثلاث بیش از ۹۵ درصد ($DTP3 > 95\%$) مراقبت بر مبنای موارد بیماری در نظر گرفته می‌شود و هر مورد باید به‌طور تلفنی گزارش و در عرض ۴۸ ساعت بررسی مورد انجام شود. برای هر مورد محتمل لازم است قبل از شروع درمان، نمونه برداری برای ارسال به آزمایشگاه‌های مراکز بهداشت شهرستان و آزمایشگاه مرجع کشوری (انستیتو پاستور ایران) انجام شود. در تمامی سطوح مراقبت، گزارش دهی باید انجام گیرد و در مواردی که موردی وجود ندارد ارسال گزارش صفر بیماری الزامی است.

۱- گزارش فوری تلفنی: گزارش دهی از تمام سطوح بهداشتی و درمانی (بخش دولتی و خصوصی) انجام می‌گیرد. گزارش دهی به ترتیب از خانه بهداشت به مرکز بهداشتی درمانی (شهری - روستایی) سپس به مرکز بهداشت شهرستان و از آنجا به مرکز بهداشت استان (معاونت بهداشتی دانشگاه) و از مرکز بهداشت استان به مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر انجام می‌گیرد. مراکز بهداشتی درمانی بخش خصوصی، بیمارستان‌ها و مطب‌ها نیز بر اساس برنامه عملیاتی تدوین شده اطلاعات خود را به مراکز بهداشتی درمانی محدوده خود و یا به مرکز بهداشت شهرستان تابعه خود به‌صورت فوری تلفنی ارسال می‌نمایند (ضمیمه ۵).

۲- گزارش ماهیانه: از طریق تکمیل فرم‌های بررسی اپیدمیولوژیک و لیست خطی انجام می‌پذیرد. فرم بررسی اپیدمیولوژیک توسط تیم بررسی مراکز بهداشت شهرستان برای هر مورد

بیماری در دو نسخه تکمیل و یک نسخه آن به مرکز بهداشت استان ارسال می گردد (ضمیمه ۶). در سطح استان نیز به همین روش اقدام می شود و یک نسخه به مرکز مدیریت بیماری های واگیر ارسال می گردد.

فرم لیست خطی موارد: یا فرم خلاصه اطلاعات بیماری دیفتري توسط مرکز بهداشت شهرستان و استان تکمیل شده و به مرکز مدیریت بیماری های واگیر تا بیستم ماه بعد ارسال می گردد (ضمیمه ۷). همچنین خلاصه اطلاعات بیماری دیفتري همزمان در سیستم پورتال دیفتري نیز وارد می گردد.

گزارش صفر ماهیانه

کلیه سطوح بهداشتی درمانی در صورت نداشتن مورد بیماری موظفند گزارش صفر ماهیانه ارسال نمایند. رده های محیطی بهداشتی درمانی (مراکز بهداشتی درمانی شهری و روستایی، خانه بهداشت، بیمارستان ها، مطب ها، فیزیوتراپی ها، تیم سیار، اردوگاه مهاجرین) گزارش موارد و گزارش صفر را توسط فرم ضمیمه ۲ به مرکز بهداشتی درمانی تابعه یا به مرکز بهداشت شهرستان تا هفتم ماه بعد ارسال می نمایند. مرکز بهداشت شهرستان هم ضمن ادغام و تکمیل، فرم ضمیمه ۳ را تا پانزدهم ماه بعد به مرکز بهداشت استان ارسال می نماید مرکز بهداشت استان هم ضمن ادغام و تکمیل فرم ضمیمه ۳ از شهرستان های تابعه فرم مربوطه را تا بیستم ماه بعد به مرکز مدیریت بیماری های واگیر ارسال می نماید. شاخص های به هنگام بودن و کامل بودن گزارش صفر ماهیانه بیماری های قابل پیشگیری با واکسن همه ماهه توسط مرکز مدیریت بیماری های واگیر بررسی و به دانشگاه های علوم پزشکی پس خوراند داده می شود. در تمامی این شاخص ها هدف بیشتر از ۸۰ درصد ملاک است. فرم پیگیری موارد تماس بیمار محتمل به دیفتري (فرم ضمیمه ۴) در صورت گزارش مورد محتمل دیفتري توسط تیم بررسی مرکز بهداشت شهرستان تکمیل شده و تمامی اطرافیان بلا فصل مورد محتمل، مطابق دستورالعمل بررسی می گردند (به پیشگیری بعد از تماس مراجعه شود).

بررسی طغیان

طغیان‌ها باید بلافاصله به سازمان منطقه‌ای بهداشت جهانی گزارش گردد و توسط کشت و بررسی‌های اپیدمیولوژیک اثبات شود. اطلاعات هر مورد شامل تاریخ شروع علائم، سن، وضعیت ایمن‌سازی، نشانی محل سکونت و نتیجه نهایی بیماری (بهبودی یا مرگ) باید ارسال گردد.

اطلاعات زیردر مواردی که طغیان بیماری اتفاق می‌افتد بررسی می‌گردد:

- میزان بروز براساس ماه، سال، سن و منطقه جغرافیایی.
- درصد موارد واکسینه شده با درصد موارد واکسیناسیون ناقص و غیر واکسینه.
- پوشش نوبت سوم واکسن ثلاث DTP براساس سال و منطقه جغرافیایی.
- پوشش یاد آور واکسن ثلاث DTP براساس سال و منطقه جغرافیایی.
- افت پوشش ($DTP_1 - DTP_3$) براساس سال و منطقه جغرافیایی.
- میزان کامل بودن و به هنگام بودن گزارش دهی ماهیانه براساس منطقه جغرافیایی.
- میزان کشندگی مورد.
- میزان کشندگی براساس سن.

فرم ارسال نمونه مورد محتمل به آزمایشگاه

از تمامی موارد محتمل به دیفتری لازم است قبل از شروع درمان نمونه برداری لازم انجام شده و به آزمایشگاه مرکز بهداشت شهرستان یا استان ارسال شود (فرم ضمیمه ۸).

نمونه برداری از موارد محتمل و تشخیص آزمایشگاهی

تشخیص دیفتری با نمونه برداری از حلق، لوزه‌ها، بینی، یا پوست بیمار توسط سواب و بررسی آزمایشگاهی انجام می‌شود.^{۱۱}

مراحل تشخیص آزمایشگاهی عبارت است از:

- ۱- نمونه گیری
- ۲- تهیه گستره مستقیم و رنگ آمیزی جهت بررسی میکروسکوپی

۳- کشت بر روی محیط های اختصاصی و غیر اختصاصی

۴- آزمایش های بیوشیمیایی و بررسی نتایج آن

۵- تعیین توکسین زایی

۱- نمونه گیری

۱-۱ آماده سازی بیمار و تهیه وسایل لازم

۲-۱ روش نمونه گیری و جمع آوری نمونه

۱-۱ آماده سازی بیمار و تهیه وسایل لازم:

- جلب همکاری بیمار جهت نمونه گیری
- تکمیل پرسشنامه مربوط به هر بیمار (فرم ضمیمه ۸)
- دستکش، ماسک و برچسب
- سواب استریل برای نمونه گیری (استفاده از اِپسلانگ چوبی استریل برای پایین نگه داشتن زبان در حین نمونه گیری الزامی است).
- لام میکروسکوپی تمیز جهت تهیه گستره و جعبه کوچک مخصوص لام جهت ارسال آن
- ظروف مناسب حاوی محیط نگهدارنده جهت انتقال نمونه ها
- استفاده از محیط های ترانسپورت Amies یا Stuart جهت جمع آوری و انتقال نمونه ها توصیه می گردد. چنانچه این محیط ها قبل از استفاده کاملاً در بسته باشند به مدت دو ماه در یخچال قابل نگهداری می باشند.

۲- روش نمونه گیری:

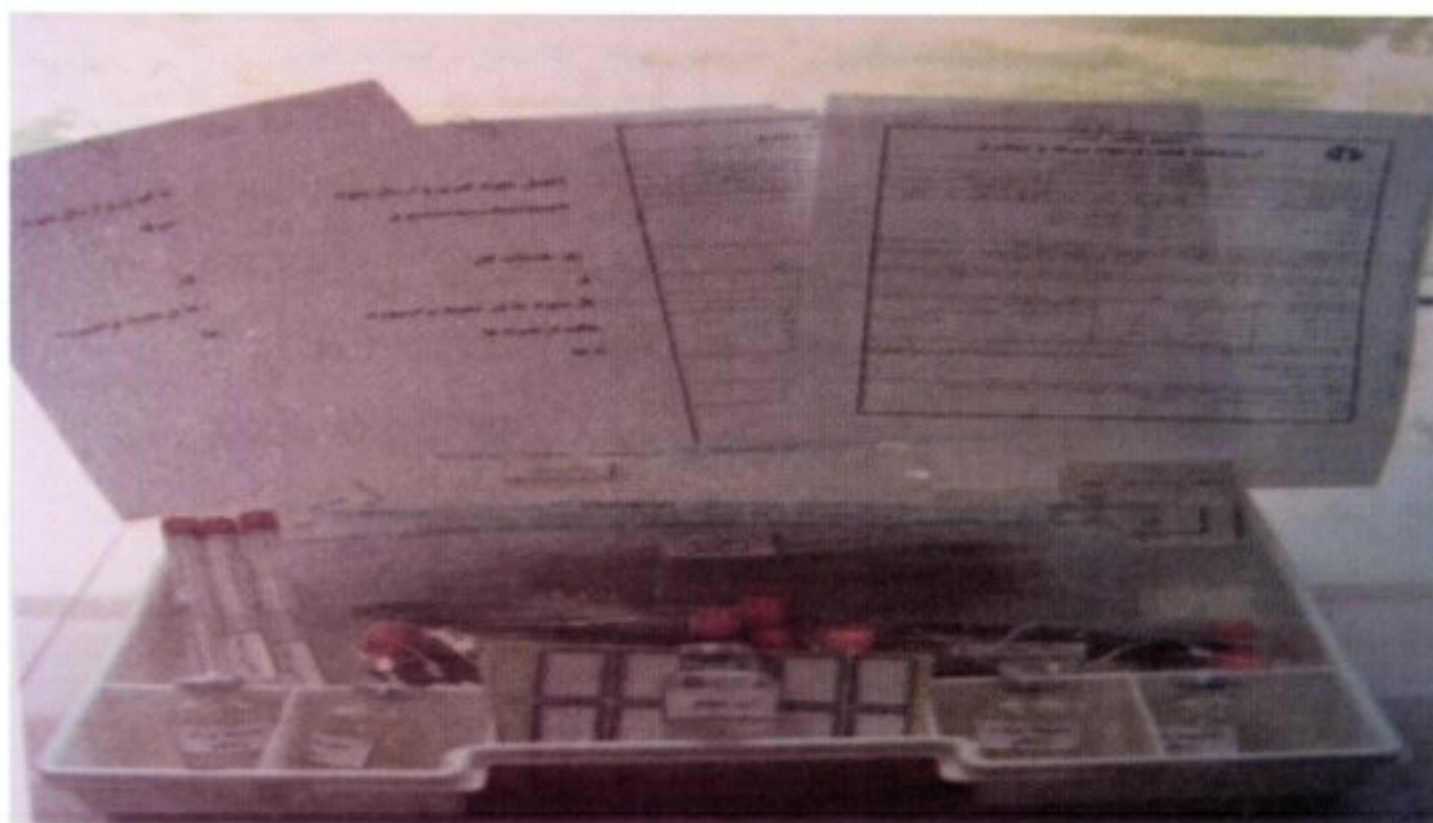
الف) وسایل لازم:

- سواب استریل ۸ عدد
- آِپسلانگ استریل ۱-۲ عدد
- دستکش و ماسک

- محیط بلاد آگار حاوی خون گوسفندی (SBA 5%) ۱ عدد
- محیط ترانسپورت Amies ۳ عدد
- لام شیشه‌ای ۶ عدد

توجه:

- ۱- محیط‌های ترانسپورت جهت نمونه‌گیری و انتقال نمونه‌ها توسط آزمایشگاه کشوری سیاه سرفه و دیفتری انستیتو پاستور ایران تهیه و ارسال می‌گردد.
- ۲- رعایت کلیه موارد ایمنی از جمله استفاده از ماسک و دستکش حین نمونه‌گیری و همچنین اطمینان از واکسینه بودن افرادی که در معرض تماس با بیماران یا عامل مولد بیماری هستند لازم و ضروری است.



ب) موضع نمونه‌گیری و برداشت نمونه:

- حلق و لوزه‌های حلقی و اطراف آن
- انتهای بینی و نازوفارنکس
- پوست در صورت وجود زخم یا ترشحات جلدی

❖ نمونه برداری از حلق و لوزه‌ها

- ۱- از بیمار خواسته شود تا دهان خود را باز کرده و با ادای صدای (ah) جهت نمونه‌گیری همکاری نماید (زبان بیمار را به آرامی با آبسلانگ استریل به پایین فشار دهید).
- یک نمونه از اگزودای جراحات حلق و در صورت وجود غشاء کاذب خاکستری رنگ یک نمونه هم از آن ناحیه تهیه نمایید.



- ۲- به منظور تسهیل در نمونه‌گیری باید دو سواب به صورت چسبیده و در کنار هم را در دست گرفت و محکم به سطح ضایعات کشید. برای هر موضع نمونه‌گیری لازم است نمونه توسط دو سواب تهیه شود. یعنی برای اگزودای جراحات ۲ سواب؛ در صورت وجود غشاء کاذب خاکستری یا کرم رنگ ۲ سواب و ۲ سواب نیز برای تهیه دو عدد گسترش مستقیم از ضایعات (مجموعاً ۶ سواب لازم است).
- ابتدا باید از غشاء کاذب نمونه‌گیری به عمل آید به‌طوری‌که مقداری از آن کنده شود و سپس با کنار زدن این غشاء از جراحات زیر آن با شدت به وسیله سواب نمونه‌گیری نمود.



❖ نمونه برداری از انتهای بینی و نازوفارنکس

انتهای بینی از مناطقی است که احتمال جداسازی باسیل دیفتری در آنجا بیشتر است. ابتدا یک سواب استریل را به هر دو سوراخ بینی وارد نموده و به اندازه ۲-۳ سانتی متر به آرامی به داخل فرو می‌بریم. سپس چند لحظه صبر کرده تا ترشحات به آن جذب شوند. یک سواب از هر دو سوراخ بینی جهت کشت و یک سواب نیز برای تهیه یک عدد گستره مستقیم از هر دو طرف بینی باید گرفته شود.

نکته:

- ۱- سواب‌های تهیه شده از حلق و لوزه‌ها؛ شامل غشاء کاذب و جراحات زیر آن را روی دو محیط ترانسپورت Amies به‌طور جداگانه منتقل نموده و سپس قسمت اضافی آنها را شکسته و درب لوله را محکم ببندید.
- ۲- سواب بینی هر دو طرف را در یک لوله محیط Amies منتقل نمایید.
- ۳- نمونه‌ها را می‌توان حداکثر ۲۴-۴۸ ساعت در دمای اتاق نگهداری و ارسال نمود؛ در غیر اینصورت نمونه‌ها را در یخچال قرار داده و در اسرع وقت به انستیتو پاستور ایران ارسال نمایید.

توجه:

در آزمایشگاه‌های مرکز استان نمونه‌گیری و جمع‌آوری نمونه‌ها باید مطابق با کلیه موارد ذکر شده در فوق و در دو سری جداگانه انجام شود. یکسری از نمونه‌ها در اسرع وقت به آزمایشگاه کشوری دیفتري و سیاه سرفه (انستیتو پاستور ایران) ارسال گردیده و سری دوم در محل همان آزمایشگاه (در استان) مورد بررسی و کشت قرار گیرد. سپس نتایج و گزارش اولیه هرچه سریع‌تر به انستیتو پاستور ایران اطلاع داده شود.

۲) تهیه گسترش مستقیم و رنگ آمیزی جهت بررسی میکروسکوپی:

(۲-۱) از لام‌های میکروسکوپی تمیز استفاده نمایید.

(۲-۲) سواب حاوی نمونه را به آرامی در وسط لام به شکل بیضی کوچک و با حرکت دورانی بکشید (گسترش غلیظ باید تهیه شود).

(۲-۳) با چسباندن برچسب بر روی هر لام مشخصات بیمار و محل نمونه‌گیری را یادداشت کنید.

(۲-۴) پس از خشک شدن گسترش‌ها در محیط آزمایشگاه؛ هر ۶ لام تهیه شده را به وسیله حرارت (از روی شعله چراغ آزمایشگاه سه بار بگذرانید)، فیکس نموده و سپس رنگ آمیزی نمایید.



روش‌های رنگ آمیزی:

الف) رنگ آمیزی گرم: کورینه باکتریوم دیفتریه باسیل گرم مثبت بدون حرکت و فاقد اسپور می‌باشد. این ارگانیزم دارای اشکال گوناگون بوده و در اغلب موارد به صورت حروف الفبای چینی یا لاتین V و L مجاور یکدیگر یا به صورت منفرد و گرز مانند قرار دارند.

این رنگ آمیزی جهت افتراق میکروارگانیزم از استرپتوکوک گروه A و همچنین اسپیروکت ها و باسیل‌های فوزیفرم مولد آنژین ونسان دارای اهمیت است.

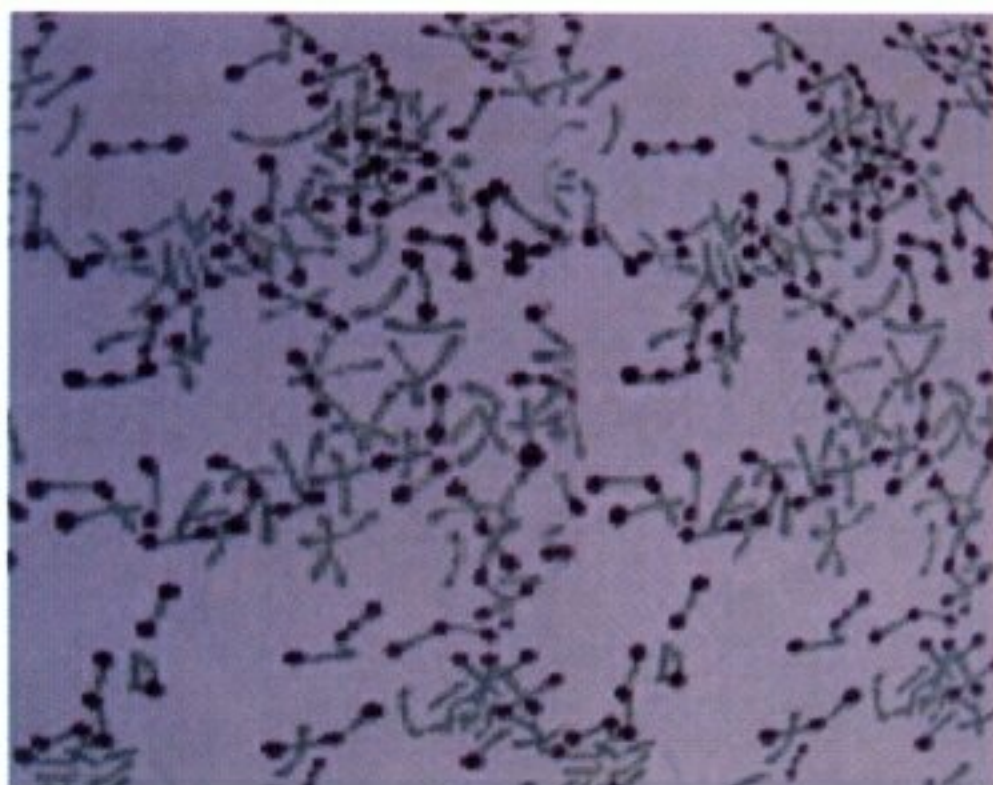
روش رنگ آمیزی گرم: پس از تهیه گسترش و فیکس نمودن آن توسط شعله؛ باید آن را به روش زیر رنگ آمیزی نمود:

- ۱- کریستال ویوله ۶۰ ثانیه (یک دقیقه)
- ۲- لوگل ۶۰ ثانیه (یک دقیقه)
- ۳- الکل استن (در حد رنگ‌بری)
- ۴- فوشین ۳۰ ثانیه

ب) رنگ آمیزی آلبرت: در این رنگ آمیزی گرانول‌های متاکروماتیک (از جنس پلی‌مرهای فسفات و محل ذخیره انرژی باکتری) به‌طور پراکنده و یا در دو قطب باسیل دیده می‌شوند؛ که برای تشخیص دیفتری قطعی نمی‌باشد.

روش رنگ آمیزی آلبرت: پس از تهیه گسترش و فیکس نمودن آن بر روی شعله؛ آن را به روش زیر رنگ آمیزی نمایید.

- ۱) رنگ آلبرت ۲-۱ دقیقه
- ۲) لوگل آلبرت ۱ دقیقه
- ۳) شستشو با آب



روش تهیه رنگ آلبرت:

- تولوئیدین بلو	۰/۱۵ گرم
- مالاشیت گرین	۰/۲ گرم
- اسید استیک گلاسیال	۱ میلی لیتر
- الکل ۹۵ درجه	۲ میلی لیتر
- آب مقطر	۱۰۰ میلی لیتر

روش تهیه لوگل آلبرت:

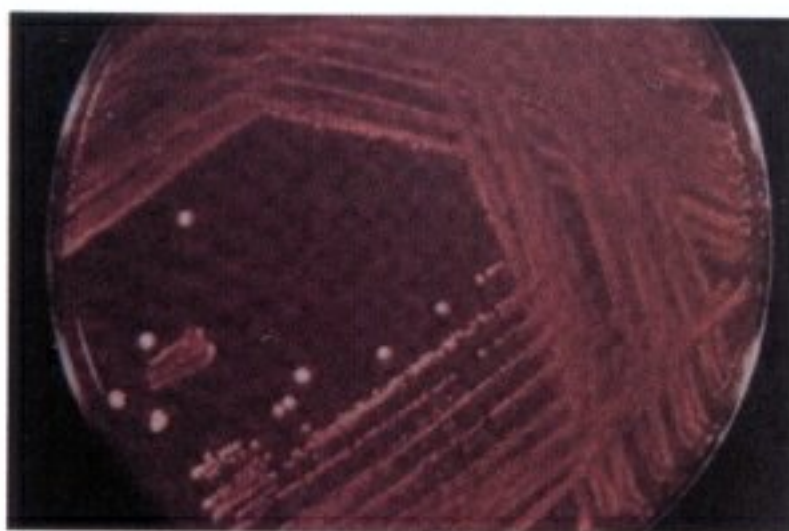
- یدورپتاسیم	۳ گرم
- ید	۲ گرم
- آب مقطر	۳۰۰ میلی لیتر

۳) کشت:

کورینه باکتریوم دیفتریه باکتری هوازی و بی هوازی اختیاری می باشد. ولی در شرایط هوازی بهتر و سریع تر رشد می نماید. دمای مناسب برای رشد آن $35-37^{\circ}\text{C}$ درجه سانتی گراد می باشد. افزودن خون یا سرم باعث تسریع رشد باکتری می شود.

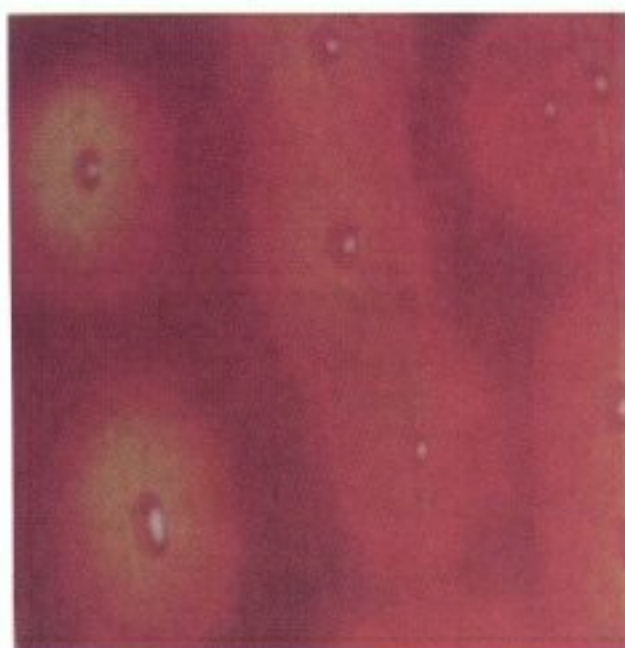
الف) محیط‌های کشت غیر اختصاصی

- **بلاد آگار حاوی خون گوسفندی (SBA 5%) یا شکلات آگار:** بلافاصله پس از نمونه گیری از موضع، یکی از سواب‌های حلق را روی محیط بلاد آگار حاوی خون گوسفند کشت دهید. ابتدا سواب را در گوشه محیط بلاد آگار تلقیح نموده و سپس با لوپ استریل کنار شعله، نمونه را در روی محیط کشت دهید (Streak). به‌طوری‌که بتوان کلنی‌های ایزوله خالص به دست آورد. پلیت‌ها را مدت ۴۸ ساعت در حرارت مرطوب و در ۳۷ درجه آنکوبه نمایید. کورینه باکتریوم دیفتریه بر روی محیط بلاد آگار ممکن است هاله‌های کوچکی از همولیز بتا را نشان دهد.



توجه:

- (۱) محیط کشت بلاد آگار حاوی خون گوسفندی بایستی در آزمایشگاه‌های شهرستان تهیه و جهت کشت نمونه‌ها مورد استفاده قرار گیرد. نتایج حاصل از کشت و همچنین در صورت مشاهده استرپتوکوک گروه A، موارد را در فرم نمونه‌گیری درج نمایید. لازم به ذکر است ارسال محیط بلاد آگار به انستیتو پاستور ایران مورد نیاز نمی‌باشد.
- (۲) محیط بلاد آگار حاوی خون گوسفندی به منظور تشخیص استرپتوکوک‌های گروه A و یا برخی کورینه باکتریوم دیفتریه‌های همولیز مثبت که بر روی محیط تلوریت پتاسیم رشد نمی‌کنند، مناسب است.



ب) محیط‌های کشت اختصاصی

استفاده از محیط‌های اختصاصی به منظور کشت و بررسی نمونه‌ها تنها توسط آزمایشگاه کشوری دیفتري و سیاه سرفه (انستیتو پاستور ایران) صورت می‌گیرد.

• محیط کشت لوفلر:

در مرحله اول از محیط‌های کشت ترانسپورت بر روی محیط لوفلر تلقیح نموده و پس از ۲۴ تا ۴۸ ساعت انکوباسیون در دمای 37°C درجه سانتی‌گراد از محیط لوفلر بر روی سایر محیط‌های افتراقی کشت داده می‌شود.

در محیط لوفلر این ارگانیس‌ها سریع‌تر از باکتری‌های دیگر رشد نموده و دانه‌های متاکروماتیک آنها نیز به خوبی تشکیل می‌شوند.



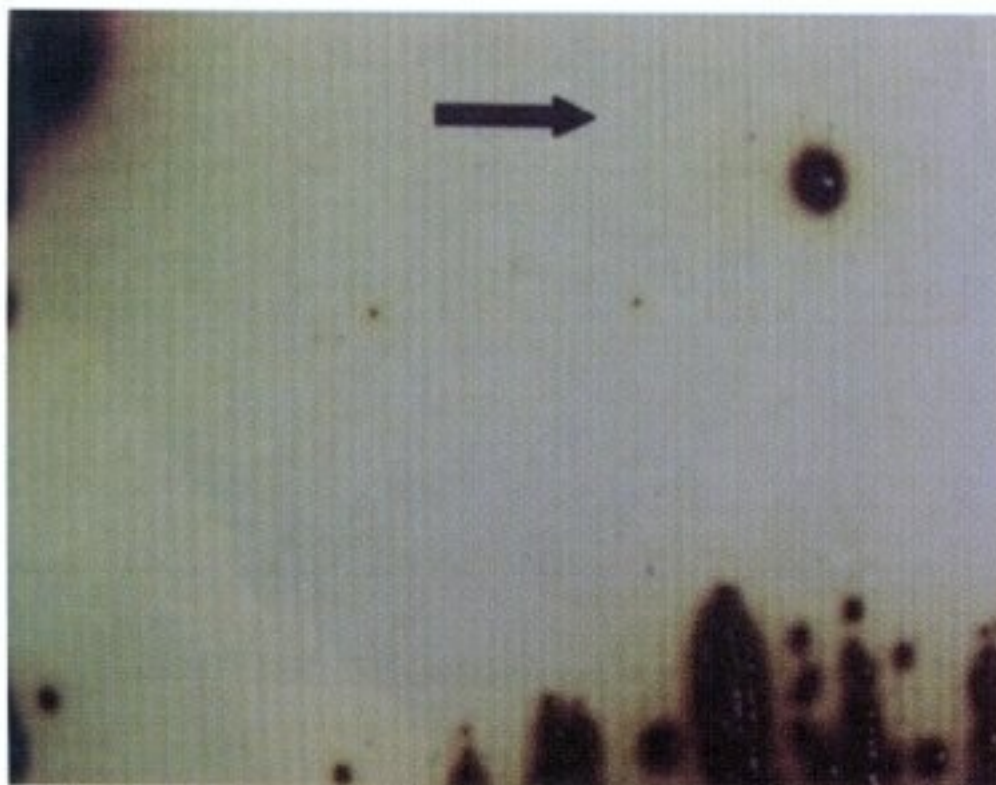
• محیط تلوریت پتاسیم:

معمولاً پس از ۴۸ ساعت بر روی این محیط کلنی‌های واضح و تپیک سیاه رنگ کوچک ایجاد می‌شود. کلنی‌های انواع سه گانه این ارگانیس‌م (گراویس، می‌تیس و انترم‌دیوس) بر روی این محیط با هم اختلاف داشته و از یکدیگر قابل تشخیص می‌باشند.



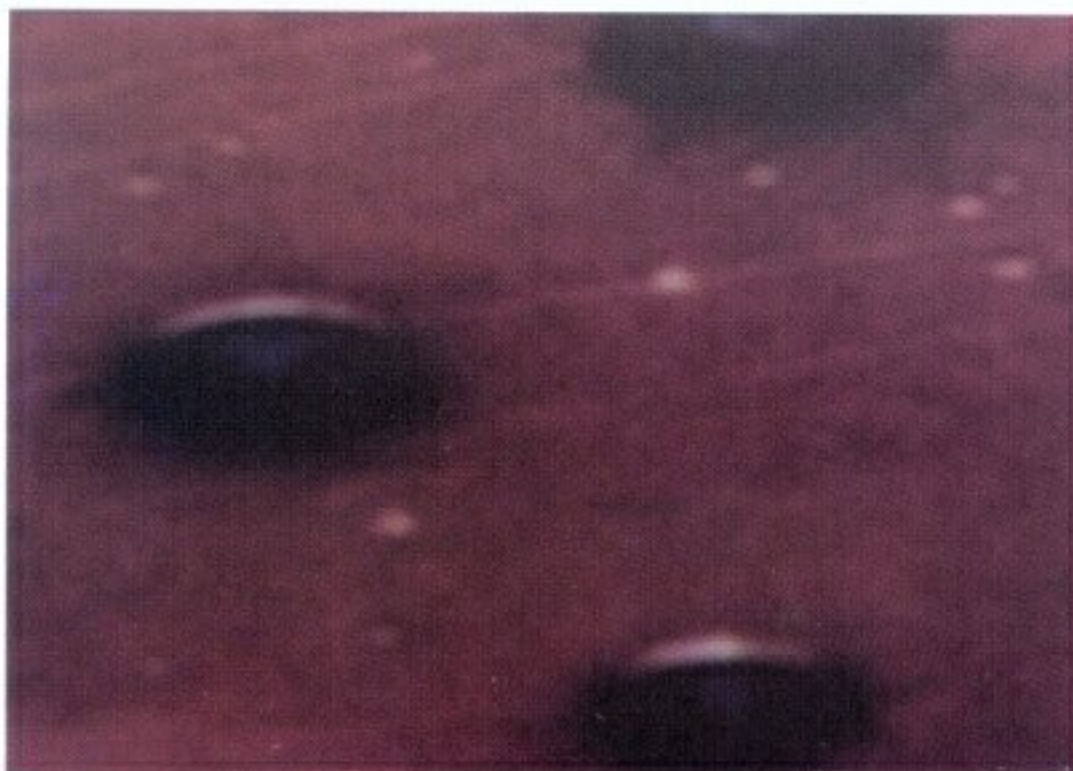
- محیط کشت تینسداال:

محیط افتراقی جهت تشخیص انواع بیوتایپ‌های کورینه باکتریوم دیفتریه می‌باشد. کلنی‌های این باکتری در محیط مذکور به رنگ قهوه‌ای تیره تا سیاه همراه با هاله قهوه‌ای روشن می‌باشند.



- محیط سیستئین تلوریت بلاد آگار:

کورینه باکتریوم دیفتریه به صورت کلنی‌های ریز خاکستری - سیاه رنگ بر روی این محیط رشد می‌کند.



نکته:

کلیه محیط‌های کشت باید حداقل به مدت ۲۴ ساعت در حرارت ۳۷-۳۵ درجه سانتی گراد انکوبه شوند. پس از مشاهده کلنی‌های تیپیک کورینه باکتریوم دیفتریه، از کلنی‌های ایزوله گسترش مستقیم جهت رنگ‌آمیزی گرم و آلبرت تهیه شده و سپس بر روی محیط لوفلر به صورت ایزوله کشت داده می‌شوند تا جهت انجام آزمایش‌های بیوشیمیایی مورد استفاده قرار گیرد.

۴) آزمایش‌های بیوشیمیایی:

این آزمایش‌ها اغلب شامل تخمیر قندها می‌باشند. کورینه باکتریوم دیفتریه با تخمیر گلوکز و مالتوز تولید اسید می‌کند ولی قادر به تخمیر لاکتوز، مانیتول، و ترهالوز نمی‌باشد. محیط پایه قندی Hiss است و نتیجه واکنش باید پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون در 37°C درجه سانتی گراد مورد بررسی قرار گیرد.

سایر واکنش‌ها شامل اوره آز منفی، احیاء نیتрат مثبت و هیدرولیز اسکولین منفی می‌باشد.

۵) تعیین توکسین زایی:

برای سنجش توکسین زایی سویه‌های کورینه باکتریوم دیفتریه از روش زیر استفاده می‌شود.

invitro و با استفاده از روش ژل دیفیوژن و تست Elek

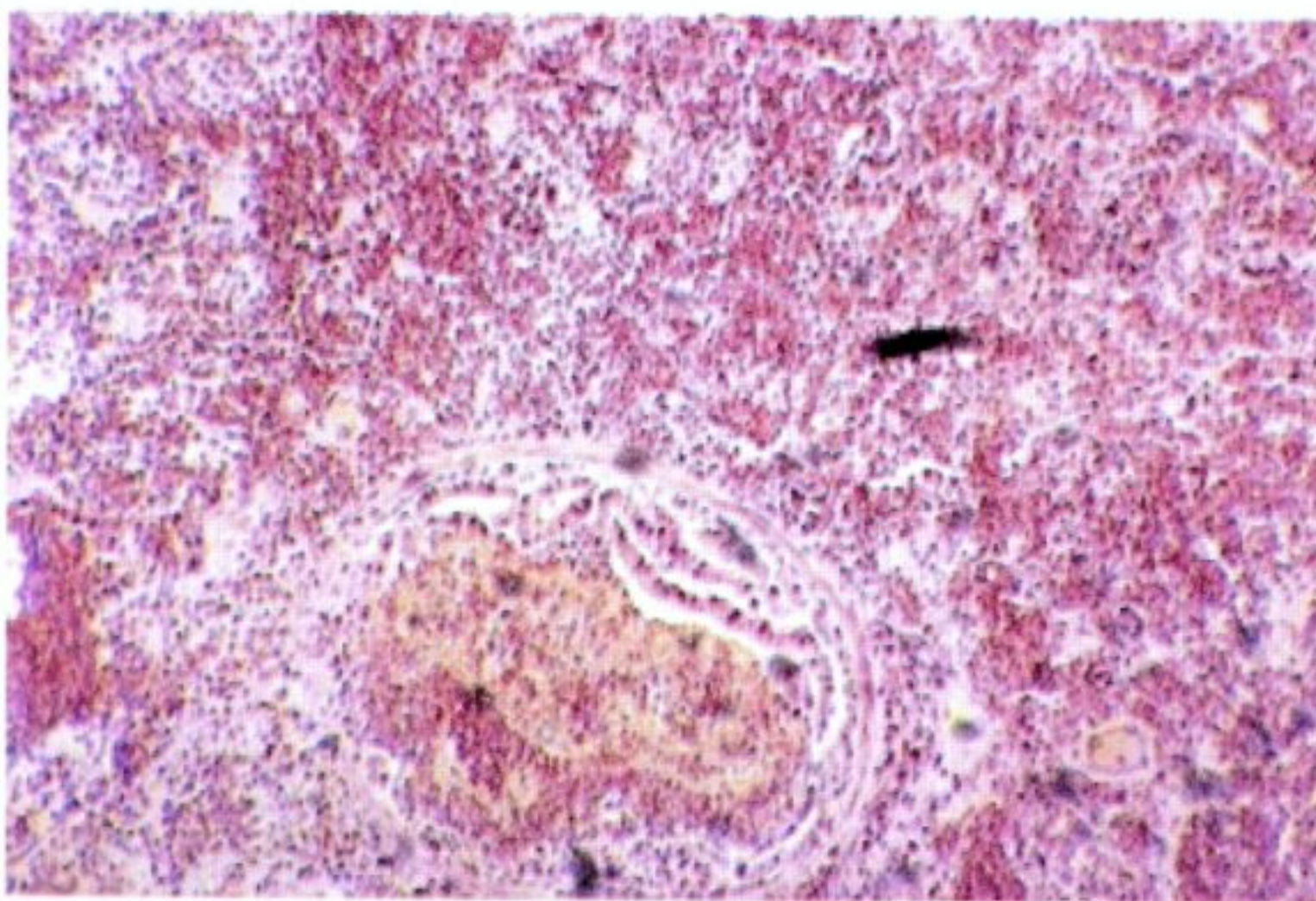
در محیط‌های کشت Elek، نواری از کاغذ صافی آغشته به آنتی‌توکسین قرار داده و نمونه مشکوک را به صورت عمود بر آن کشت می‌دهند. پس از ۷۲-۴۸ ساعت خطوط رسوبی حاصل از تداخل آنتی‌توکسین با توکسین به صورت زاویه ۴۵ درجه مشاهده می‌شود.

۶) آزمایش‌های مولکولی:

از روش‌های مولکولی مانند PCR نیز می‌توان برای تعیین گونه باکتری و سم‌زایی سویه‌ها استفاده نمود.

توجه:

کلیه اقدامات و بررسی‌های آزمایشگاهی بایستی با رعایت دستورالعمل‌های ایمنی شامل اصول اولیه حفاظت‌های شخصی مانند استفاده از دستکش؛ ماسک؛ روپوش و و در زیر هود بیولوژیک (BSC) کلاس II انجام گیرد.



دستورالعمل اجرایی برنامه مراقبت آزمایشگاهی بیماری دیفتری

- آزمایشگاه مرکز بهداشت شهرستان موظف است بر اساس دستورالعمل نمونه گیری اقدام به تهیه، رنگ آمیزی و گزارش لام مشکوک به دیفتری نماید.
- همزمان سایر گسترش های مستقیم و هم چنین نمونه موجود در محیط ترانسپورت به آزمایشگاه مرکزی معاونت بهداشتی دانشگاه یا دانشکده حداکثر ظرف مدت ۲۴ ساعت با حفظ شرایط ایمنی ارسال گردد.
- آزمایشگاه مرکزی معاونت بهداشتی در صورت توانایی های لازم، اقدام به کشت نمونه ها و بررسی گسترش های مستقیم نماید.
- لازم است یکسری از نمونه ها به صورت همزمان توسط معاونت بهداشتی دانشگاه / دانشکده به انستیتو پاستور تهران حداکثر طی مدت ۴۸ ساعت ارسال گردد.
- فرم ارسال نمونه در سه نسخه تهیه گردیده و یک نسخه در آزمایشگاه مرکز بهداشت شهرستان؛ یک نسخه در معاونت بهداشتی دانشگاه و نسخه دیگری به همراه نمونه به انستیتو پاستور ارسال شود. لازم است فرم ارسال نمونه با دقت و به طور کامل تکمیل گردد و بر روی برچسب نمونه ها «آزمایشگاه کشوری دیفتری و سیاه سرفه، انستیتو پاستور ایران» قید گردد.
- چنانچه امکان بررسی نمونه ها در آزمایشگاه استان یا شهرستان وجود نداشته باشد بهتر است در اسرع وقت ۳ عدد محیط ترانسپورت دیفتری و ۶ عدد لام مستقیم به همراه فرم ارسال نمونه ظرف ۴۸ ساعت به آزمایشگاه کشوری دیفتری و سیاه سرفه انستیتو پاستور ایران ارسال گردد و در صورت تأخیر، نمونه ها در یخچال نگهداری شده و ارسال گردند.

فرآیند ارسال نمونه به آزمایشگاه (ضمیمه ۹)

اقدامات کنترل عفونت و پیشگیری

افراد در معرض خطر کسانی هستند که تماس نزدیک و یا طولانی مدت فیزیکی یا تنفسی با فرد ناقل و یا بیمار داشته‌اند.^۳

۱- **مراقبت در بیماران در تماس:** در صورتی که وجود دیفتری ثابت شود یا شک به آن قوی باشد باید گزارش فوری به مرکز بهداشت شهرستان داده شود. افراد در تماس باید از نظر وضعیت ایمنی و قابلیت پیگیری یا پذیرش پیشگیری بررسی شوند. افراد خانواده بخصوص کسانی که لوازم مشترک و یا اتاق مشترک با فرد (بیش از دو نفر در یک اتاق برای خواب) دارند یا کمتر از یک بار در هفته حمام می‌کنند و نیز کسانی که سابقه آگزام دارند، در معرض خطر بالاتری از ابتلا هستند.

- باید سریعاً مشخص نمود که چه افرادی در تماس نزدیک با مورد بوده‌اند. تماس نزدیک ابتدا در افراد خانواده سپس در افرادی که سابقه تماس مستقیم یا همیشگی با فرد دارند (بوسیدن، تماس جنسی، کارکنان سیستم سلامتی در تماس با ترشحات نازوفارنژیال، افرادی که وسایل غذا خوری مشترک دارند و افرادی که از کودک مراقبت می‌کنند) پیگیری می‌شود.

- در افرادی که تماس نزدیک داشته‌اند، علیرغم کنترل سابقه ایمن سازی باید این اقدامات انجام شود: ۲

- ۱- باید تا ۷ روز از جهت بروز علائم بیماری پیگیری شوند.
- ۲- نمونه کشت از جهت کورینه باکتریوم انجام شود.
- ۳- درمان پیشگیری با اریترومايسين خوراکی به مدت ۱۰ روز یا یک دوز پنی سیلین G بنزاتین به میزان ۶۰۰۰۰۰ واحد برای وزن کمتر از ۳۰ کیلوگرم و ۱/۲ میلیون واحد برای وزن ۳۰ کیلوگرم و یا بیشتر و بالغین.
- ۴- در صورتی که کشت اولیه مثبت و فرد بدون علامت باشد (ناقل)، باید کشت‌های پیگیری بعد از ختم درمان مطابق دستورالعمل انجام شود و در صورت مثبت بودن

مجدد کشت یکدوره مجدد ۱۰ روزه اريتروميسين تجويز گردد و مجدداً کشت پيگيري انجام شود.

- در افراد در تماس نزديک بدون علامت با سابقه قبلي ايمونيزاسيون، در صورتی که در ۵ سال اخير واکسن محتوی توکسوئيد ديفتري دريافت نکرده نباشد، یک دوز يادآور از واکسن متناسب با سن تزريق می شود. در کودکان کمتر از ۷ سال که برنامه واکسيناسيون آنها کامل نشده، بايد دوزهای تکميلي تزريق شود.
- در افراد در تماس نزديک، بدون علامت که سابقه واکسيناسيون کامل (کمتر از ۳ دوز از توکسوئيد ديفتري) ندارند، بايد واکسن متناسب با سن دريافت نماید.
- در افراد در تماس نزديک که نتوان آنها را پيگيري مناسب نمود، توصيه ميشود که پنی سيلين G بنزاتين (بجای اريتروميسين خوراکی) و یک دوز واکسن بر اساس سن دريافت نماید.
- در افراد در تماس نزديک بدون علامت حتی کسانی که سابقه واکسيناسيون قبلي نداشته اند، توصيه به دريافت ضد سم اسبی نمی شود.

۲- ايمونيزاسيون:

تنها راه موثر کنترل عفونت واکسيناسيون با واکسن محتوی توکسوئيد ديفتري است. توکسوئيد آن همراه با توکسوئيد کزاز به دو فرم اطفال برای کودکان کمتر از ۷ سال (DT) و بالغين (Td) و نیز همراه واکسن سياه سرفه وجود دارد که فرم اطفال دارای توکسوئيد ديفتري به میزان ۳-۴ برابر بیش از فرم بالغين بوده ولی میزان توکسوئيد کزاز هر دو مشابه است. تزريق واکسن داخل عضلانی است. در کودکان ۲ ماه تا ۶ سال (تولد هفت سالگی) به طور معمول ۵ دوز واکسن محتوی توکسوئيد ديفتري، کزاز و سياه سرفه (در صورتی که ممنوعيت وجود نداشته باشد) تزريق می شود. برنامه واکسيناسيون ديفتري در کشور در جدول ۱^{۱۲} نشان داده شده است. در حالت کلی اگرچه توکسوئيد کزاز و ديفتري می تواند پاسخ ايمنی مناسب در شیرخواران با سن کمتر از ۶ هفته نیز ايجاد نماید

ولی واکسن‌های سه گانه فقط در شیرخواران با سن بیشتر یا مساوی ۶ هفته توصیه می‌شود تا پاسخ ایمنی مناسب به جزئی سیاه سرفه نیز ایجاد شود.^۵ پایداری ایمنی نیاز به تزریقات منظم دوز یادآور توکسوئید دیفتري به صورت (Td) هر ۱۰ سال بعد از تکمیل سری ایمن سازی اولیه دارد. واکسیناسیون باید در افراد با نقص ایمنی یا بیماران همودیالیز نیز به طور مشابه انجام شود.

واکسن‌های پنوموکوک و مننگوکوک کونژوگه که از توکسوئید دیفتري یا پروتئین CRM₁₉₇ (فرم غیرتوکسیک سم دیفتري) برای کونژوگه شدن ساخته شده اند نمی‌توانند سبب ایمنی علیه دیفتري شوند.

توصیه می‌شود تا در صورتی که برای کودک و یا بزرگسال به دنبال زخم نیاز به واکسن توکسوئید کزاز باشد، از واکسن‌های محتوی توکسوئید دیفتري و در صورت امکان سیاه سرفه (نوع بدون سلول) استفاده شود. کسانی که به کشورهای سفر می‌کنند که دیفتري با شیوع بالایی وجود دارد، باید قبل از سفر وضعیت واکسیناسیون و ایمنی آنها نسبت به دیفتري بررسی و مشخص شود.^{۳،۱۲}

واکسن ساخت ایران:

این واکسن که به صورت واکسن سه گانه ضد دیفتري و کزاز و سیاه سرفه است، محتوی محلول‌های تصفیه و تغلیظ شده توکسوئیدهای دیفتري و کزاز می‌باشد که پس از مخلوط شدن با پیکره باکتری کشته شده سیاه سرفه، جذب فسفات آلومینیوم شده است تا قدرت ایمن سازی آن افزایش یابد. Merthiolat 0.01% به عنوان نگه دارنده به آن اضافه می‌شود. هر دز (ml) ۰/۵ سی سی این واکسن حاوی اجزا زیر می‌باشد:^{۱۳}

توکسوئید دیفتروئید Lf ۱۵ (واحد فلوکولان)، توکسوئید تتانوس Lf ۱۵ واکسن سیاه سرفه ۱۶ واحد بین‌المللی محافظت کننده، فسفات آلومینیوم ۰/۶-۰/۳ میلی گرم تیومر سال ۰/۰۱ درصد این واکسن برای ایمن سازی شیرخواران و کودکان بین سن ۶ هفته تا ۶ سال بکار می‌رود.^۹

واکسن‌های حاوی واکسن سلولی سیاه سرفه در سنین بعد از ۶ سال تمام توصیه نمی‌شوند. این واکسن در اطفال کوچکتر از دو سال در ناحیه قدامی خارجی ران و در افراد بالاتر از دو سال در عضله دلتوئید تزریق می‌شود واکسن باید در درجه حرارت ۸ - ۲ درجه سانتی گراد به دور از نور نگهداری گردد. از یخ زدگی واکسن باید اجتناب نمود زیرا در این صورت واکنش‌های شدید موضعی بیشتر می‌گردد.^۹

موارد منع مصرف و هشدارها برای واکسیناسیون

اکثر عوارض موضعی و سیستمیک به واکسن سه گانه ناشی از قسمت سیاه سرفه واکسن است. بنابراین در اکثریت این موارد در شیرخواران با ضایعات عصبی پیشرونده، توصیه می‌شود واکسیناسیون با واکسن دوگانه ادامه یابد. ایجاد عوارض موضعی در محل تزریق شایع است. گزارشات مختلف این میزان را کمتر از ۱۰٪ تا بیش از ۵۰٪ گزارش نموده‌اند. فراوانی این عوارض به عواملی مانند سطح آنتی بادی ضد سم دیفتري، سابقه واکسیناسیون یا تعداد دوزهای قبلی، بستگی دارد. شیوع عوارض موضعی با افزایش تعداد دوزهای واکسیناسیون و یا همراهی با توکسوئید کزاز و سیاه سرفه بیشتر می‌شود.^۵ نوزادان نارس نیز نیاز به این واکسن طبق برنامه معمول واکسیناسیون دارند گرچه در مواردی که وزن تولد کمتر از ۱۰۰۰ گرم باشد و حملات آپنه و برادیکاردی وجود داشته باشد، باید مواظب افزایش میزان این حملات بود.

واکسن دیفتري در تمامی موارد ایجاد ایمنی کامل نمی‌نماید، زیرا واکسن بر علیه توکسین ساخته شده و افراد واکسینه می‌توانند ناقل نوع دیفتري بینی یا پوستی یا مبتلا به سویه‌های غیر سم‌زا شوند. سابقه واکنش حساسیت شدید و حاد (آنافیلاکسی) به محتوی توکسوئید کزاز و دیفتري، منع مصرف مطلق استفاده از این واکسن است جز در مواردی که بیمار حساسیت زدایی شود.^{۳،۱۳}

همچنین افرادی که در زمان مقرر دچار بیماری حاد متوسط تا شدید باشند، تزریق واکسن تا زمان برطرف شدن بیماری باید به تعویق انداخته شود ولی در موارد بیماری‌های حاد خفیف

واکسیناسیون بلامانع است. نقص ایمنی و حاملگی از موارد منع مصرف واکسن توکسوئید دیفتری نمی باشد.^{۱۴}

عوارض جانبی پس از واکسیناسیون

واکنش‌های موضعی عموماً بصورت قرمزی و تورم در محل تزریق همراه با درد و یا بدون درد، معمولاً پس از واکسیناسیون رخ می‌دهد. این واکنش‌ها معمولاً خودبخود برطرف شده و نیازی به درمان ندارد. یک ندول قابل لمس در محل تزریق ممکن است تا چند هفته پس از تزریق باقی بماند. احتمال آبسه در محل تزریق نیز وجود دارد. تب و سایر علائم سیستمیک شایع نمی‌باشند.

واکنش‌های تشدید شده موضعی نیز گاهی بدنبال واکسن‌های دیفتری - کزاز گزارش شده است که به صورت تورم دردناک وسیع از ناحیه شانه تا آرنج وجود دارد. زمان بروز واکنش از ۲ تا ۸ ساعت پس از واکسیناسیون بوده و اغلب در بزرگسالان بخصوص در افرادی که چندین بار توکسوئید دیفتری و کزاز را دریافت کرده‌اند، دیده شده است. افرادی که این واکنش‌های شدید را تجربه می‌کنند، معمولاً سطوح سرمی بالایی از آنتی‌توکسین را دارند و نباید دزهای بعدی واکسن Td را حداقل تا ۱۰ سال دریافت کنند. واکنش‌های موضعی با شدت کمتر در افرادی که چندین بار دزهای یادآور را دریافت کرده‌اند دیده می‌شود. واکنش‌های سیستمیک شدید مانند کهیر، آنافیلاکسی و عوارض نورولوژیک پس از تجویز توکسوئید دیفتری بندرت دیده شده است.^{۱۴}

جدول ۱

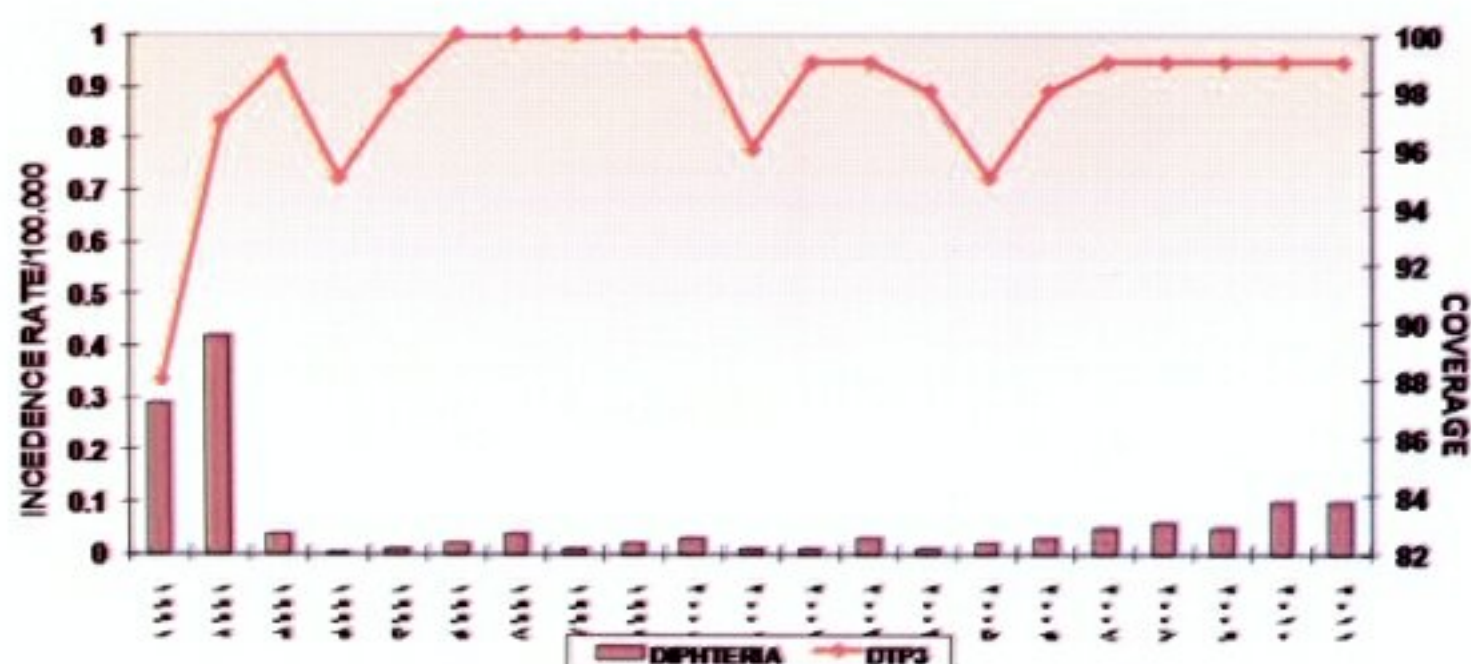
برنامه گسترش ایمن سازی

برنامه ایمن سازی کودکان با توجه به شرایط اپیدمیولوژیک کشور		
سن	نوع واکسن	توضیحات
بدو تولد	ب.ث.ژ - فلج اطفال ^I هپاتیت ب ^{II}	در کودکان زیر یک سال، مقدار واکسن «ب.ث.ژ» ۰/۰۵ میلی لیتر معادل نصف در بالغین است.
۲ ماهگی	سه گانه - فلج اطفال - هپاتیت ب	
۴ ماهگی	سه گانه - فلج اطفال	
۶ ماهگی	سه گانه - فلج اطفال - هپاتیت ب	
۱۲ ماهگی	MMR	این واکسن شامل واکسن های سرخک، سرخچه و اوریون می باشد.
۱۸ ماهگی	سه گانه - فلج اطفال - MMR	
۶ سالگی ^{III}	سه گانه - فلج اطفال	

^I - منظور از فلج اطفال، قطره خوراکی فلج اطفال است.^{II} - واکسن هپاتیت ب کودکان با وزن تولد کمتر از ۲۰۰۰ گرم چنانچه در وقت مقرر مراجعه نموده باشند در ۴ نوبت (بدو تولد، یک ماهگی، دو ماهگی و ۶ ماهگی) انجام می شود.^{III} - پس از آخرین نوبت واکسن، هر ده سال یک بار واکسن دو گانه ویژه بزرگسالان باید تزریق شود.

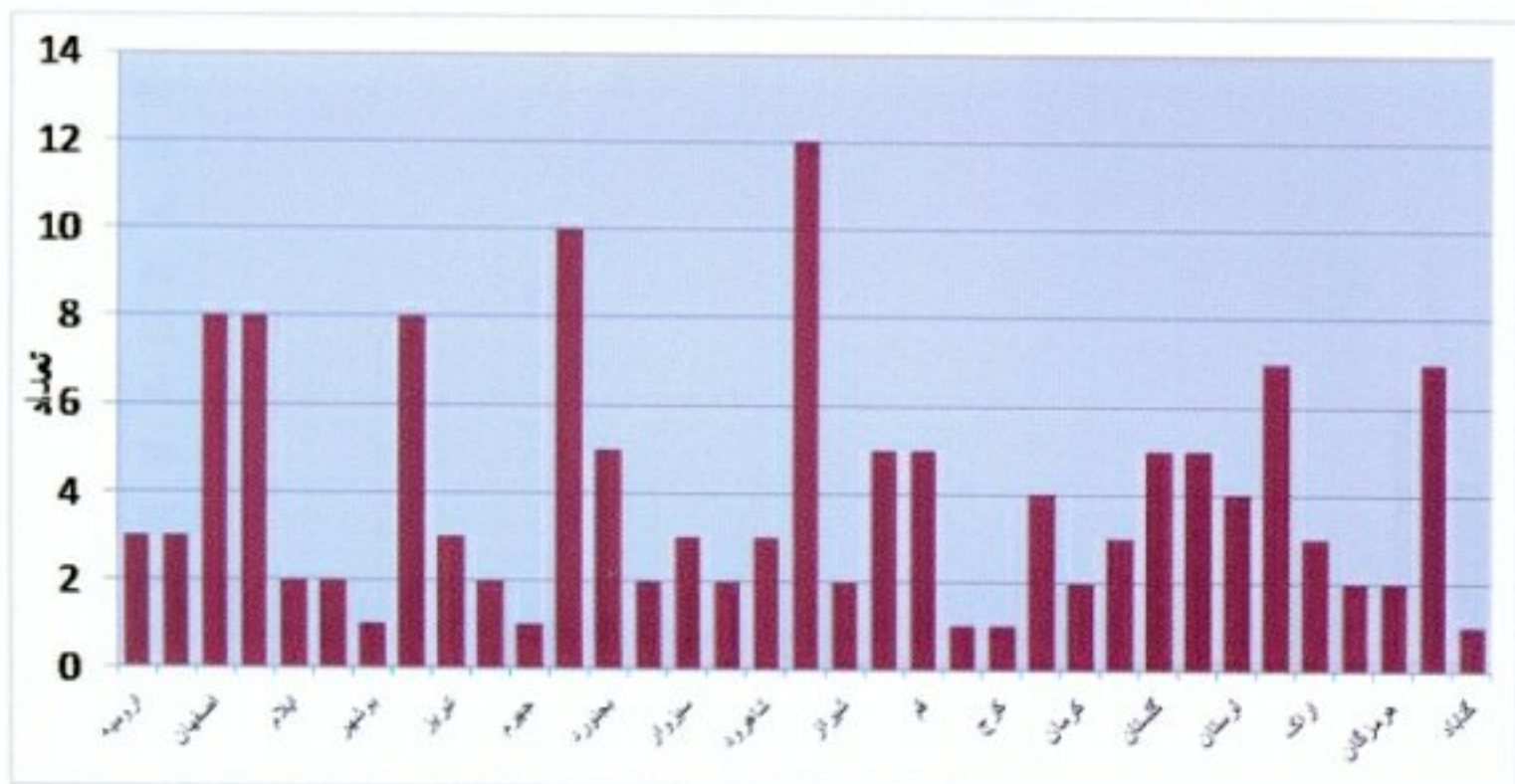
ضمیمه ۱: الف

روند میزان بروز بیماری دیفتري محتمل و پوشش نوبت سوم
واکسن ثلاث در کشور (1991-2011)



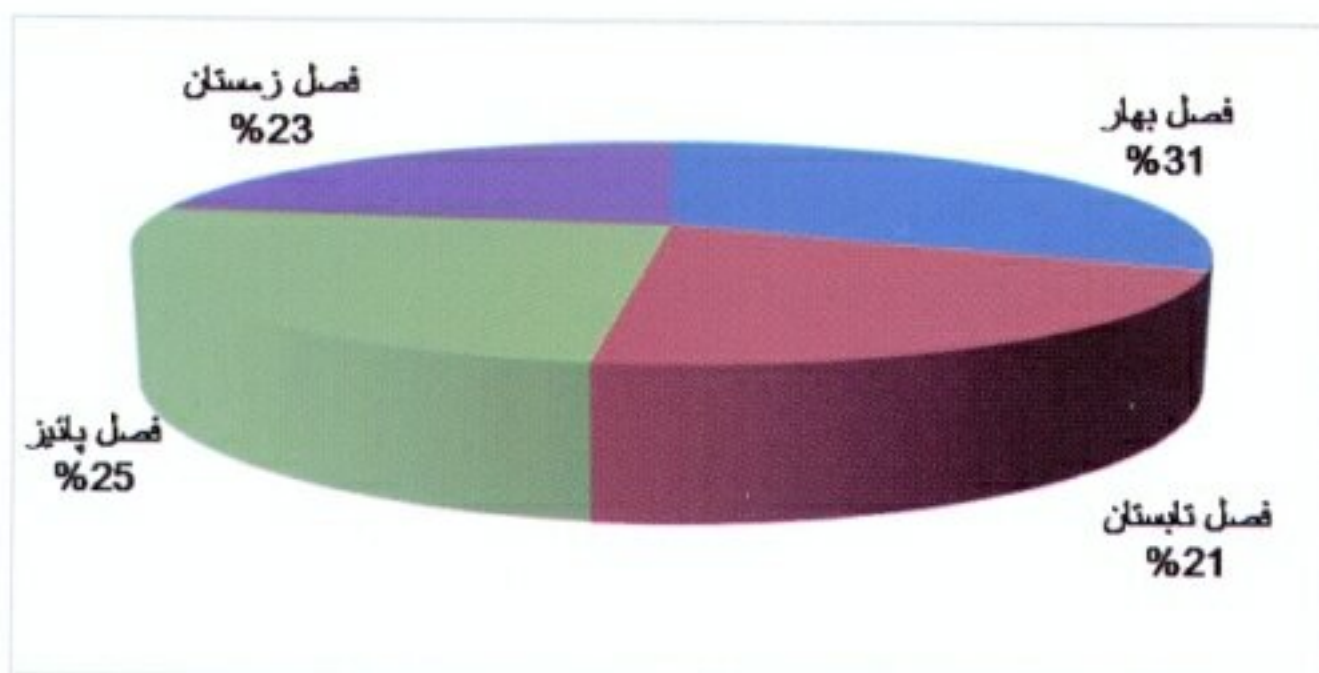
ضمیمه ۱: ب

موارد محتمل دیفتری برحسب دانشگاه علوم پزشکی در کشور سال ۲۰۱۱



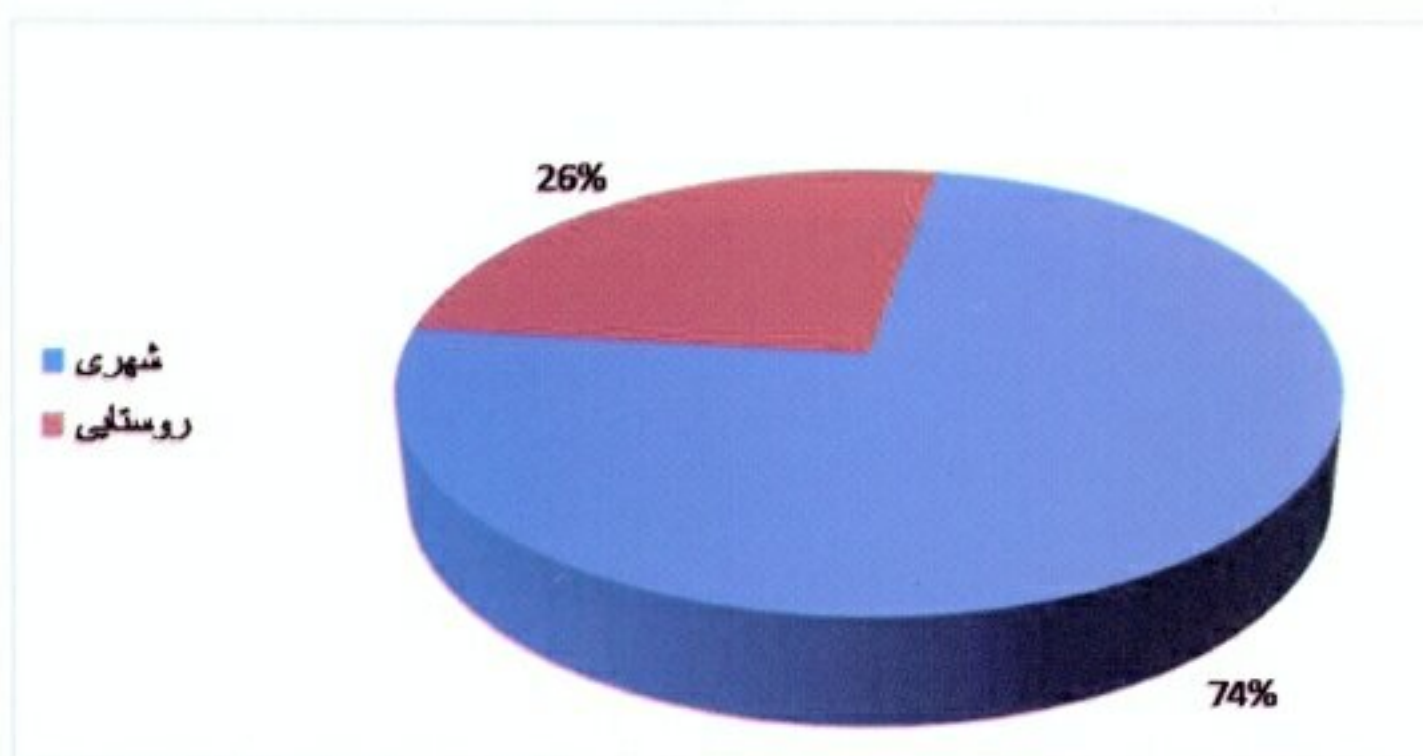
ضمیمه ۱: ج

موارد دیفتري محتمل برحسب فصول سال در کشور سال ۲۰۱۱



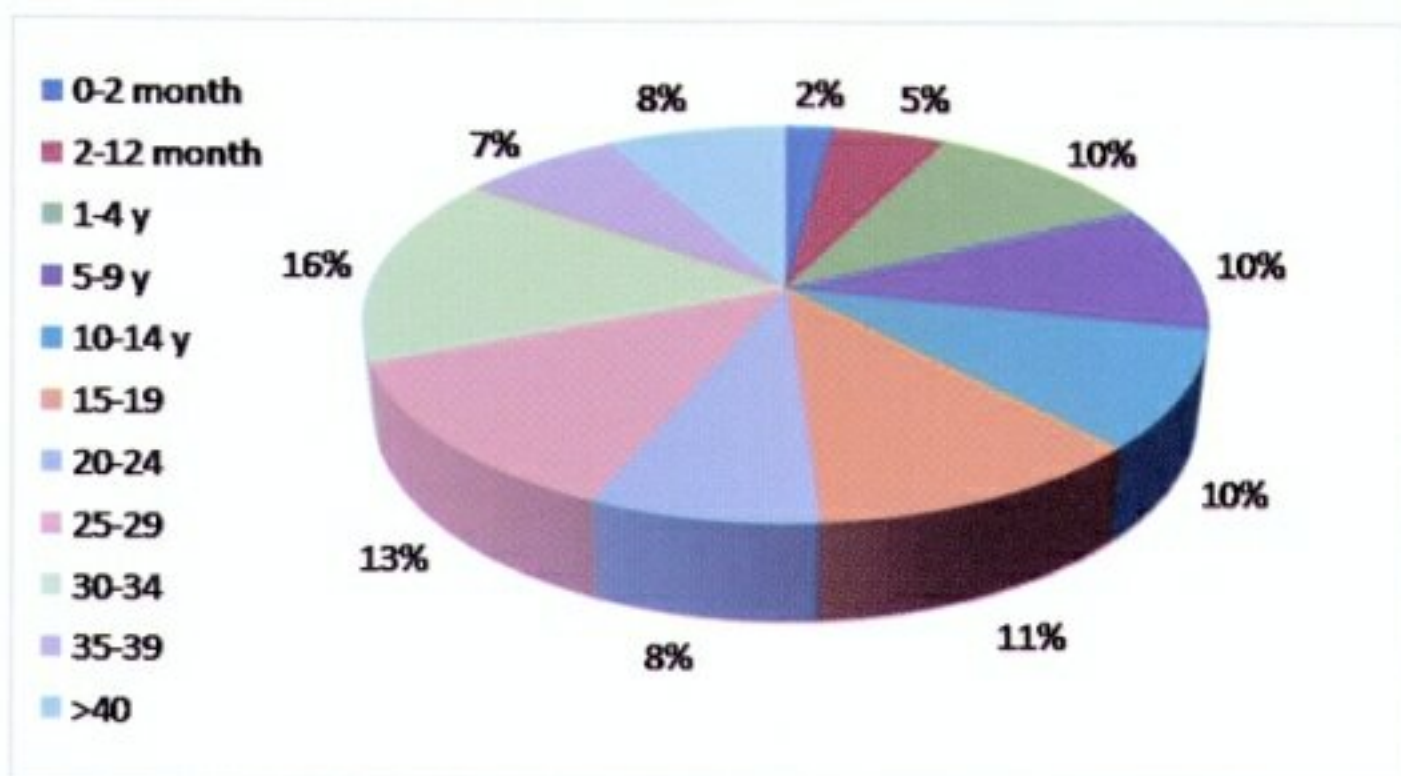
ضمیمه ۱: د

موارد محتمل دیفتري بر حسب منطقه در کشور سال ۲۰۱۱



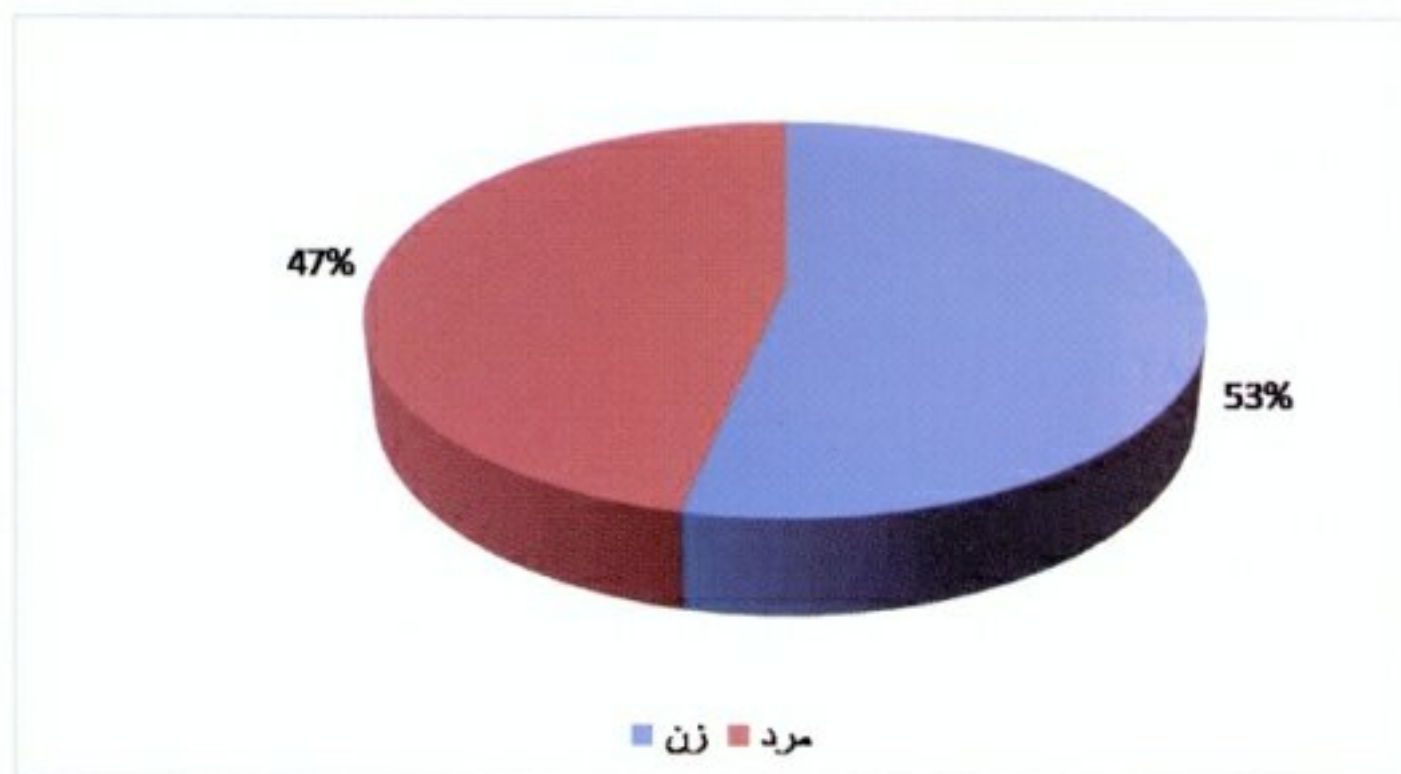
ضمیمه ۱: ۵

موارد دیفتري محتمل برحسب گروه سنی در کشور سال ۲۰۱۱



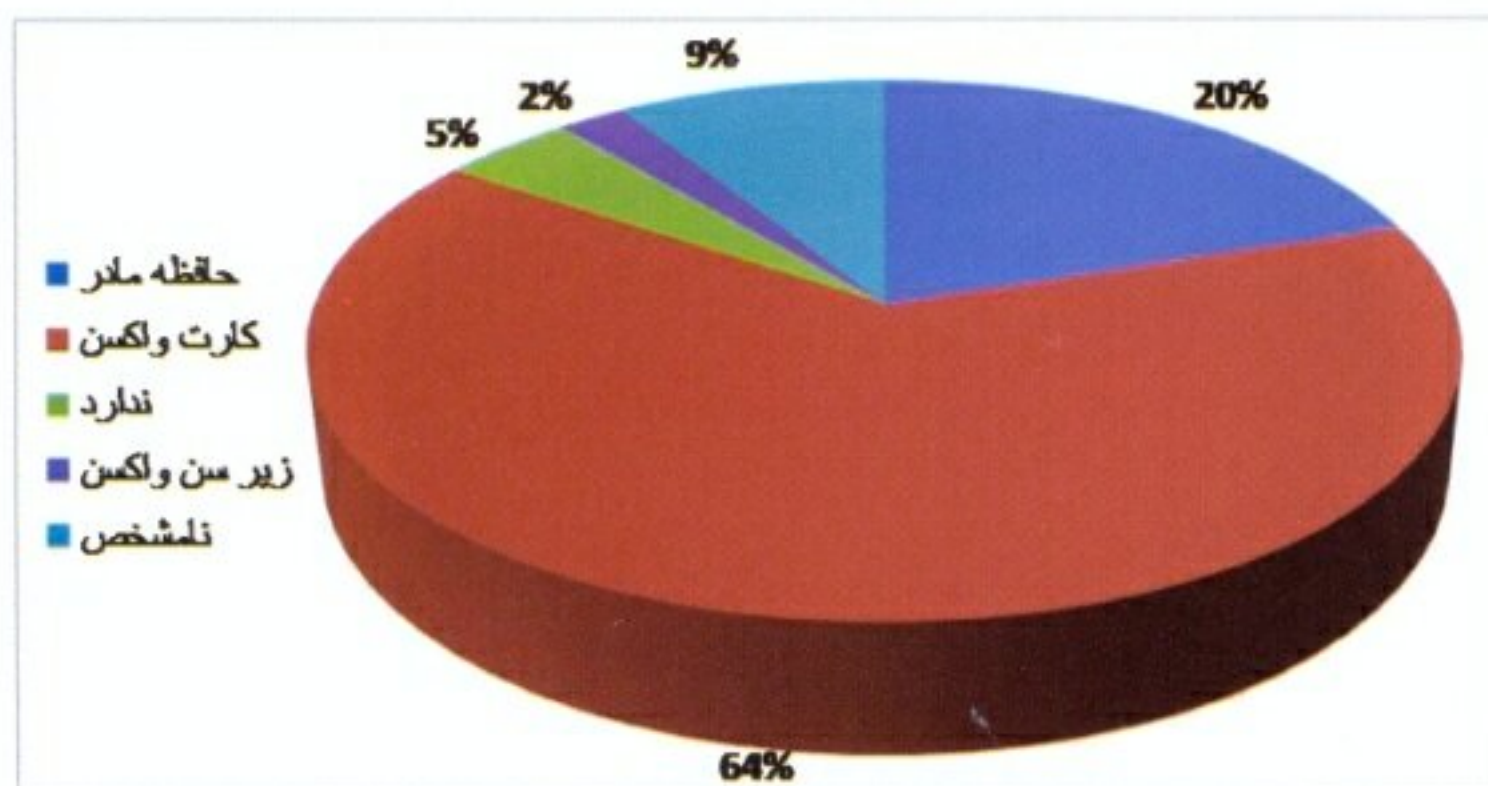
ضمیمه ۱: و

موارد دیفتری محتمل برحسب جنس در کشور سال ۲۰۱۱



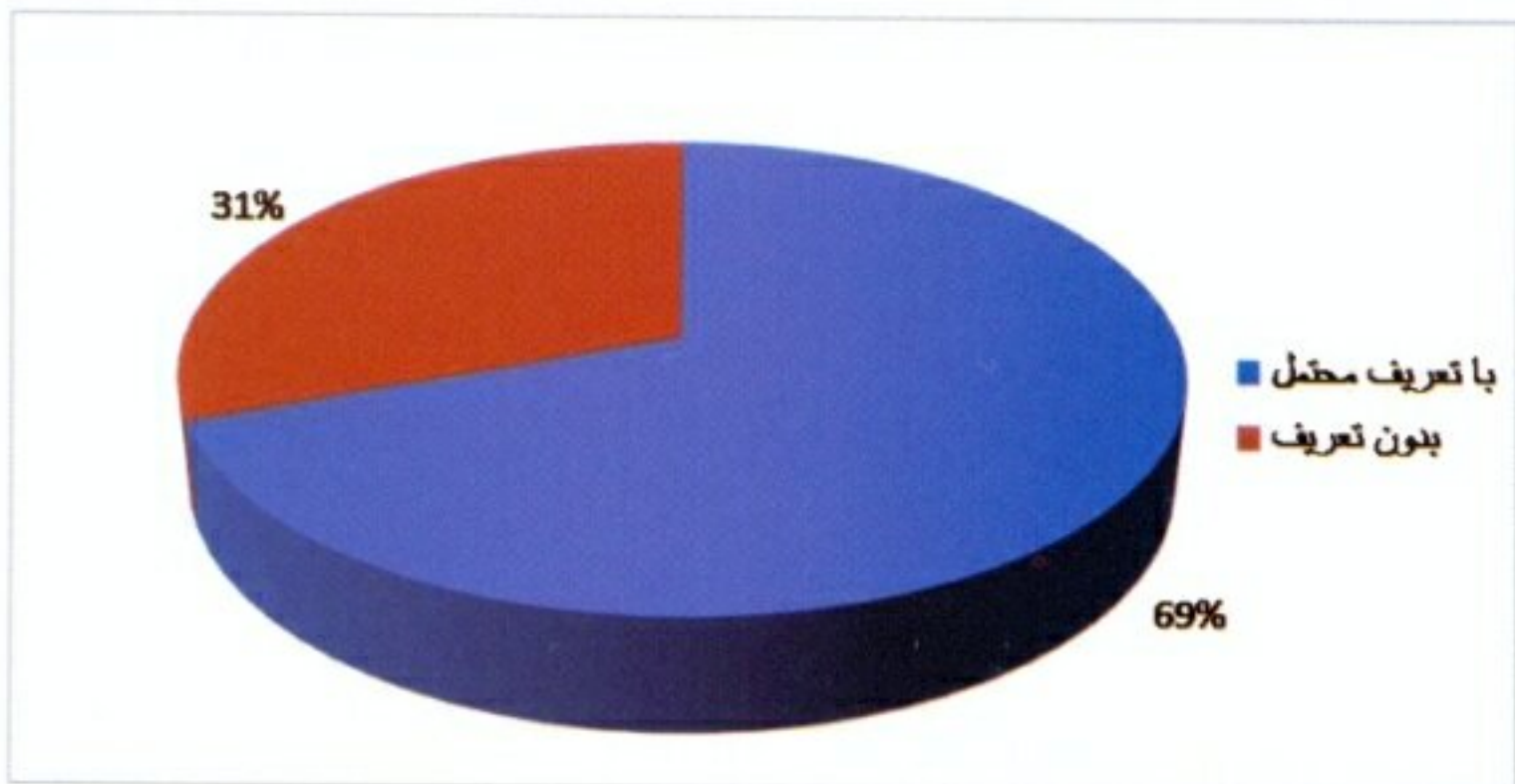
ضمیمه ۱: ز

موارد محتمل دیفتري برحسب سابقه واکسن در کشور سال ۲۰۱۱



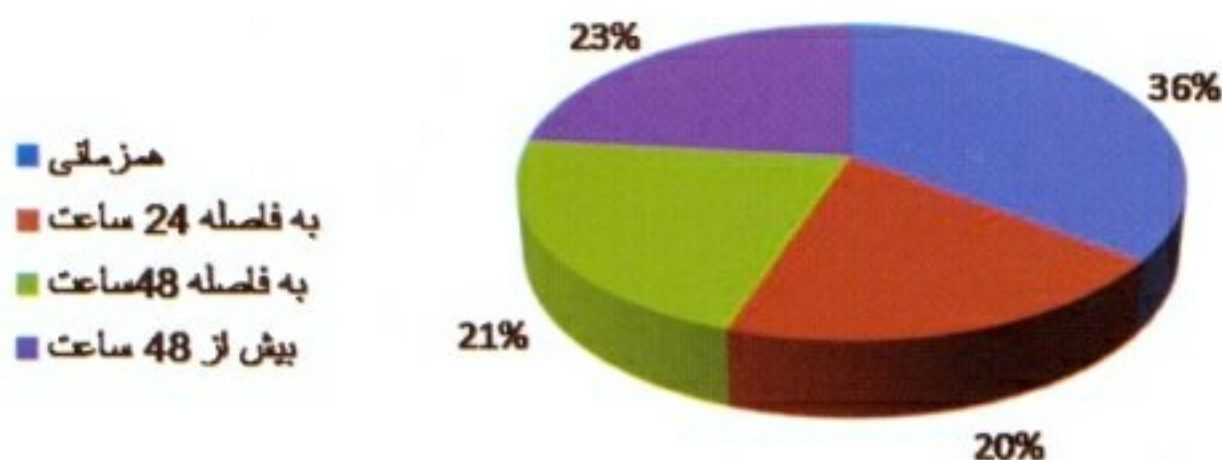
ضمیمه ۱: ح

موارد بیماری دیفتری بر اساس تعریف بیماری در کشور سال ۲۰۱۱



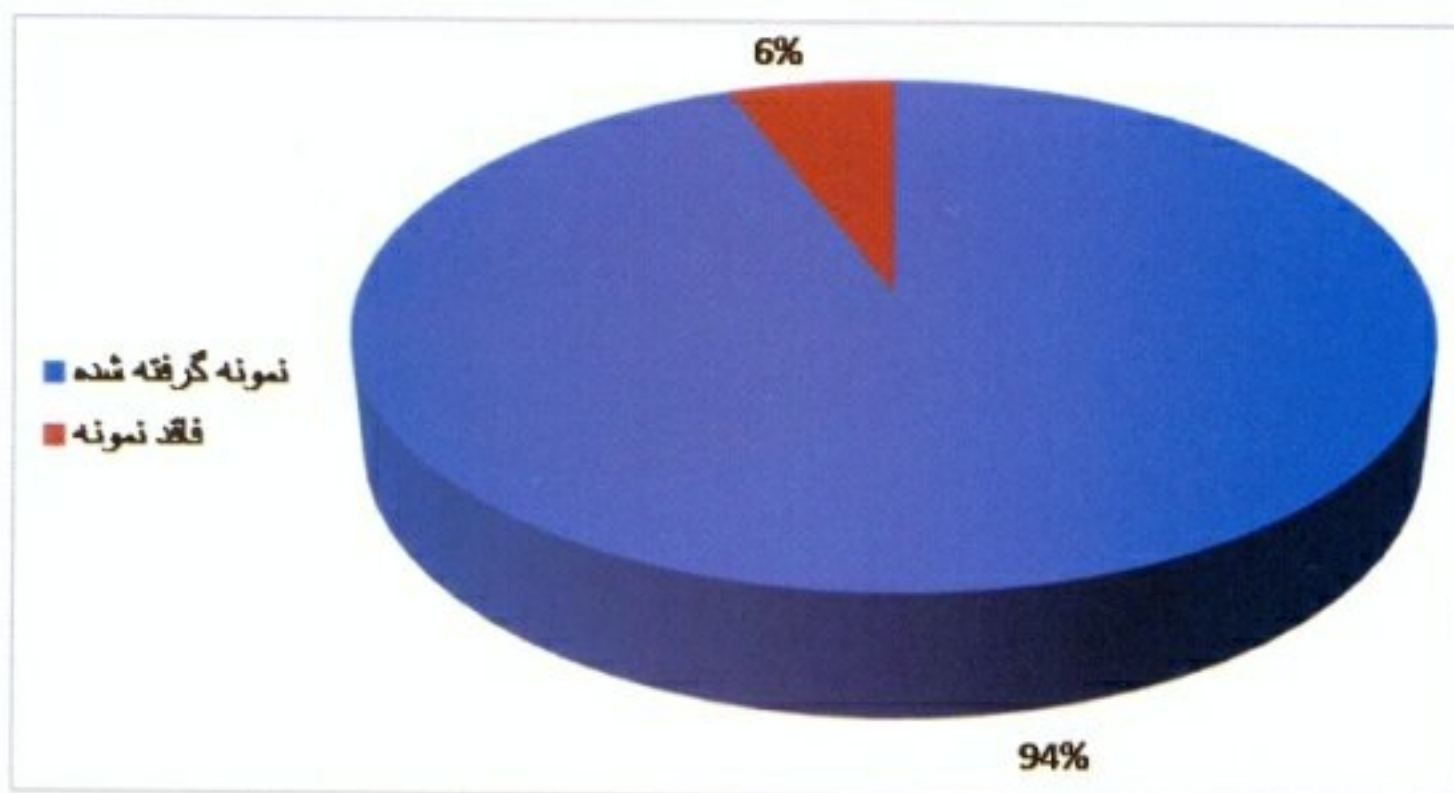
ضمیمه ۱: ط

موارد دیفتري محتمل براساس زمان گزارش به مرکز بهداشت شهرستان سال ۲۰۱۱



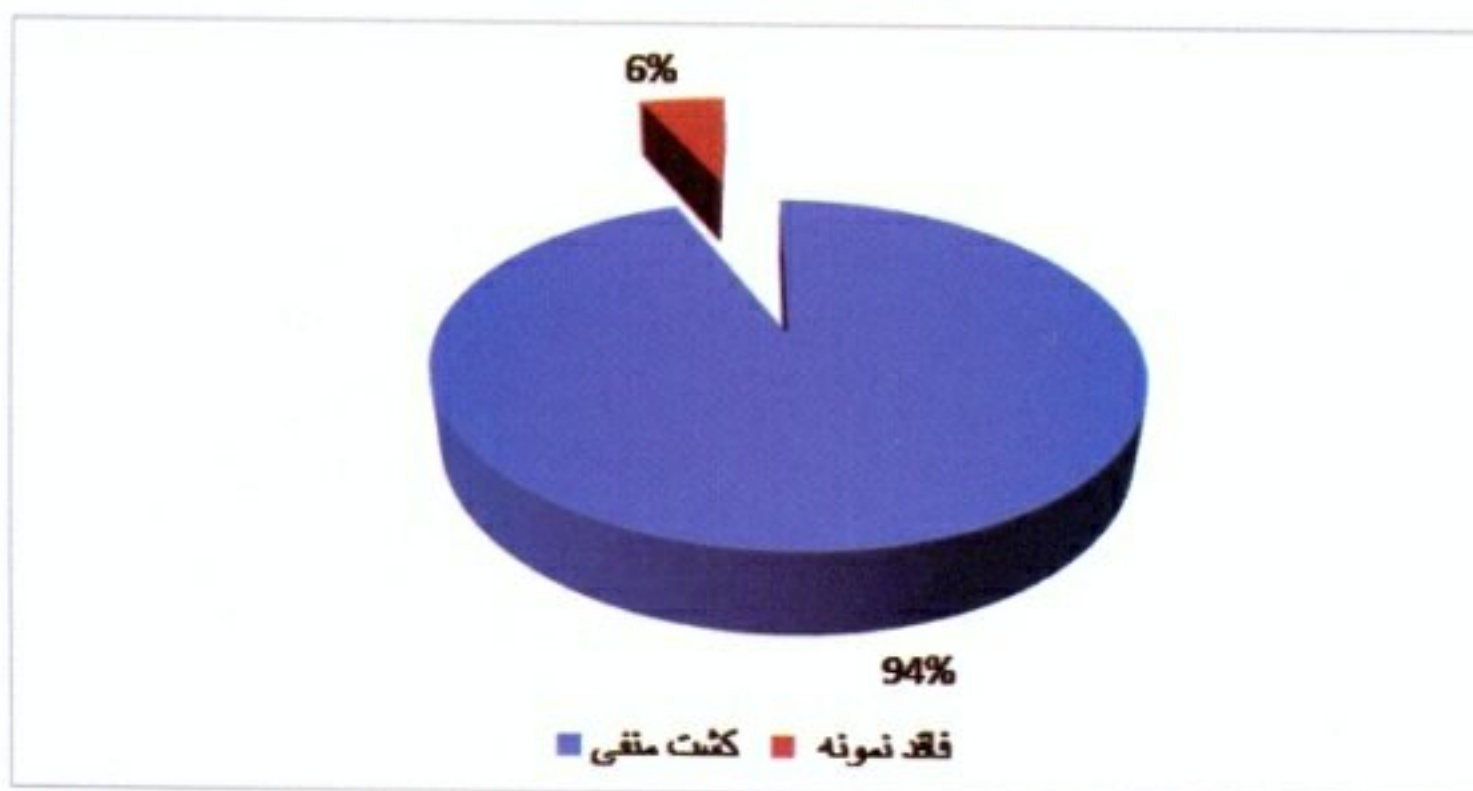
ضمیمه ۱: ی

موارد محتمل دیفتری بر حسب نمونه برداری از بیمار سال ۲۰۱۱



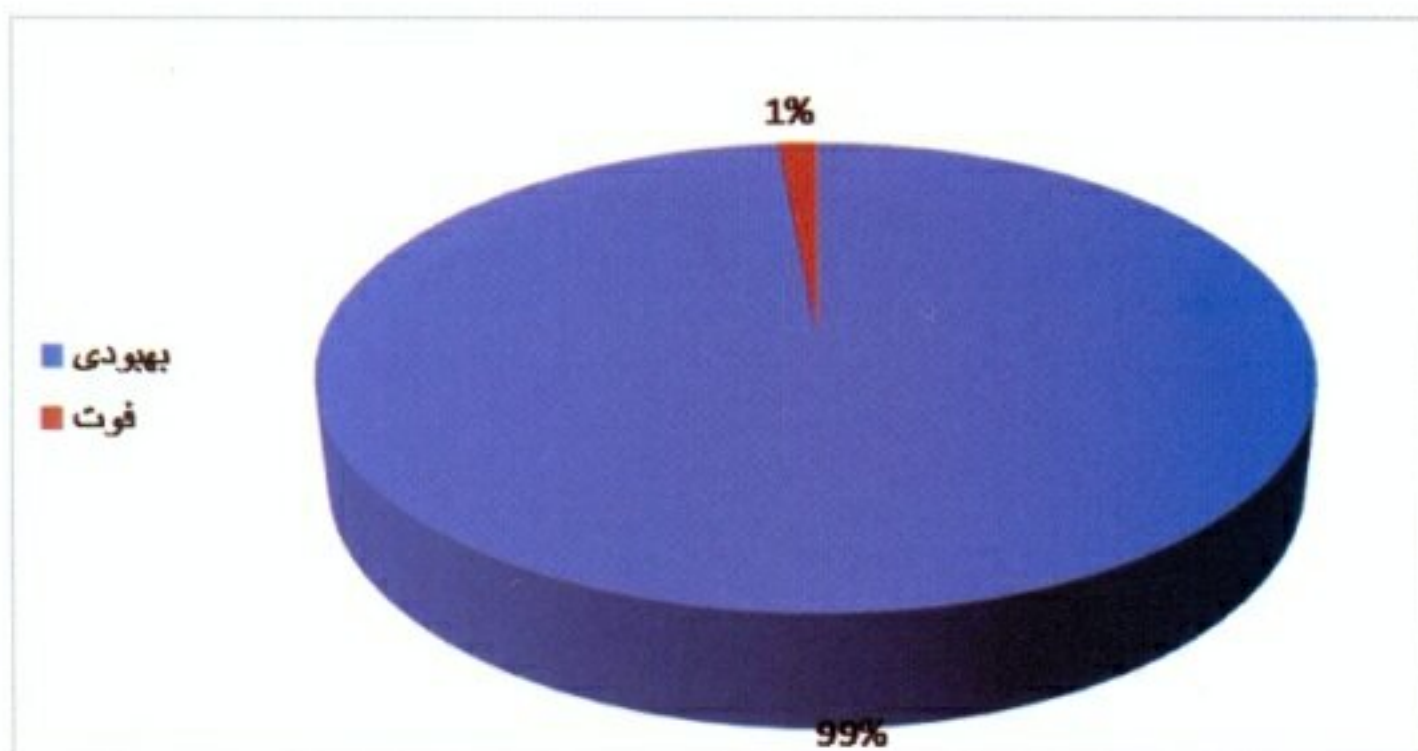
ضمیمه ۱: ک

موارد محتمل بیماری دیفتري بر حسب نتایج آزمایش ۲۰۱۱



ضمیمه ۱: ل

موارد محتمل دیفتری بر حسب عاقبت بیماری سال ۲۰۱۱



ضمیمه ۲

فرم گزارش ماهانه موارد بیماریهای قابل پیشگیری با واکسن رده محیطی

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

مرکز مدیریت بیماریهای واگیر

مرکز بهداشت استان/شهرستان

همکار محترم:

- بیمارستان:

- مرکز بهداشتی درمانی شهری:

- اردوگاه مهاجرین

- مطب

- مرکز بهداشتی درمانی روستایی:

- فیزیوتراپی:

- پایگاه بهداشتی

- تیم سیار

- خانه بهداشت

خواهشمند است در صورت مشاهده موارد بیماریهای زیر مراتب را با ذکر مشخصات و نشانی دقیق به مرکز بهداشت متبوع خود گزارش فرمائید

نشانی بیمار	تاریخ بروز علائم	در صورت بروز موارد		مورد صفر	تعداد موارد	موارد مطلوب
		سن	نام و نام خانوادگی			
	//					فلج شل حاد
	//					سرخک
	//					سرخچه مادرزادی
	//					سرخچه
	//					کزاز نوزادی
	//					دیفتری
	//					سیاه سرفه
	//					مننژیت

در صورت عدم مشاهده بیماری ذکر موارد صفر این بیماریها الزامی است.

مركز مديريت بيماري هاي واگير

مرکز بهداشت شهرستان

ردیف					
نام و نام خانوادگی					
جنس	مرد				
	زن				
محل سکونت	نام شهر				
	نام روستا				
تاریخ تولد	روز-ماه-سال				
نوع تماس	خانواده				
	غیره				
تاریخ نمونه گیری از حلق					
نتیجه آزمایش مستقیم ترشحات حلق**					
تاریخ نمونه گیری از بینی					
نتیجه آزمایش نمونه بینی					
تجویز یا ارجاع برای آنتی بوییک	بلی				
	خير				
تعداد نوبتهای معتبر واكسن DPT,DT,dT					
تاريخ آخرين نوبت واكسن					
تجویز یا ارجاع برای نوبت اول با نوبت کمکی	بلي				
	خير				
ديفتری محتمل	بلي				
	خير				
ارجاع برای درمان	بلي				
	خير				

ضمیمه ۶

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی			
مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر			
فرم بررسی اپیدمیولوژیک موارد محتمل دیفتری			
دانشگاه/دانشکده:		مرکز بهداشت شهرستان:	
منبع گزارش: ☐ (۱-خانه بهداشت ۲-مرکز بهداشتی درمانی ۳-بیمارستان دولتی ۴-بیمارستان خصوصی ۵-مطب ۶-درمانگاه خصوصی ۷-آزمایشگاه ۸-سایر ۹-نامشخص)		منطقه ☐ (۱-شهری ۲-روستایی ۳-نامشخص)	
تاریخ دریافت گزارش: روز/ماه/سال		تاریخ اعلام به مرکز بهداشت شهرستان: روز/ماه/سال	
مشخصات بیمار:	شماره شناسایی بیمار:	نام و نام خانوادگی:	کد ملی:
نام پدر:	جنس: ☐ (مذکر ۲-مونث)	تاریخ تولد: روز/ماه/سال	سن بر حسب سال و ماه:
ملیت: ☐ (۱-ایرانی ۲-افغانی ۳-عراقی ۴-سایر)	کد پستی:	آدرس محل سکونت:	
تاریخچه بیماری:	تاریخ شروع علائم بیماری: روز/ماه/سال	تاریخ بررسی: روز/ماه/سال	
علائم بیماری: فارنژیت ☐ (۱-بلی ۲-خیر ۳-نامشخص)	التهاب لوزه‌ها ☐ (۱-بلی ۲-خیر ۳-نامشخص)		
لارنژیت ☐ (۱-بلی ۲-خیر ۳-نامشخص)	گلو درد ☐ (۱-بلی ۲-خیر)	تب ☐ (۱-بلی ۲-خیر)	
افت فشار خون ☐ (۱-بلی ۲-خیر)	غشاء کاذب چسبیده در بینی، حلق، لوزه‌ها وجود دارد؟ ☐ (۱-بلی ۲-خیر ۳-نامشخص)		
آیا بیمار بستری شده است؟ بلی ☐ نام بیمارستان:		تاریخ بستری بیمار: ☐ خیر	
آنتی‌بیوتیک مصرف کرده است؟ ☐ (۱-بلی ۲-خیر ۳-نامشخص)		آنتی‌توکسین مصرف کرده است؟ ☐ (۱-بلی ۲-خیر ۳-نامشخص)	
تاریخ شروع مصرف آنتی‌بیوتیک: روز/ماه/سال		تاریخ تجویز آنتی‌توکسین: روز/ماه/سال	
سابقه واکسیناسیون (DPT,DT,dT) بیمار: دارد ☐		اگر دارد چند نوبت ☐ (۱-۲-۳-۴-۵) تاریخ تقریبی آخرین نوبت:	
ندارد ☐ نامشخص ☐		(نوبت)	
موارد تماس نزدیک در یک هفته قبل از شروع بیماری: بلی ☐ خیر ☐		سابقه مسافرت در یک هفته قبل از شروع بیماری: بلی ☐ کدام منطقه: ☐ خیر ☐ نامشخص	
یافته‌های آزمایشگاهی: تاریخ نمونه برداری تشخیص کورینه باکتریوم دیفتری توکسیژنیک (سم‌زا)			
نمونه از حلق	روز ماه سال	بلی ☐ خیر ☐	بلی ☐ خیر ☐
نمونه از بینی	روز ماه سال	بلی ☐ خیر ☐	بلی ☐ خیر ☐
سایر نمونه‌ها	روز ماه سال	بلی ☐ خیر ☐	بلی ☐ خیر ☐
طبقه‌بندی نهایی: بیماری دیفتری تأیید می‌شود به دلایل:			
آزمایشگاهی ☐	وجود شواهد اپیدمیولوژیک ☐	بالینی ☐	بیماری دیفتری مردود می‌شود ☐
عاقبت بیمار:	بهبودی ☐ (۱-بدون عارضه ۲-با عارضه)	فوت ☐	علت مرگ: ☐ (۱-انسداد راههای هوایی ۲-میر کاردیت یا بریکاردیت ۳-عارضه عصبی ۴-سایر)
مشخصات تیم بررسی کننده:			
نام و نام خانوادگی:	سمت:	تاریخ بررسی:	امضاء
نام و نام خانوادگی:	سمت:	تاریخ بررسی:	امضاء
نام و نام خانوادگی:	سمت:	تاریخ بررسی:	امضاء

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر

لرم لیست خطی موارد بالینی د پلتری

مرکز بهداشت شهرستان تاریخ

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی

ردیف			
نام و نام خانوادگی			
نام پدر			
جنس	مذکر		
	مونث		
ملیت*			
شهرستان محل سکونت			
منطقه	شهری		
	روستایی		
تاریخ (روز-ماه-سال)	تولد		
	شروع علائم		
	اولین درمان		
	بررسی بیمار		
معصرف آنتی بیوتیک	بلی		
	خیر		
توکسین مصرف آنتی	بلی		
	خیر		
سابقه واکنش‌های	دارد		
	چند نوبت		
	ندارد		
نامشخص			
تاریخ آخرین نوبت واکسن DPT.DT.dT			
تاریخ تهیه نمونه از حلق و بینی			
تاریخ ارسال نمونه به آزمایشگاه			
نتیجه نمونه آزمایشگاهی**			
طبقه بندی نهایی***			
عائین	بهبودی		
	فون		

ملیت: ۱- ایرانی ۲- افغانی ۳- عراقی ۴- سایر

*نتیجه نمونه آزمائشگاهی ۱- کورینه باکتریوم دیفتری سمزا ۲- کورینه باکتریوم دیفتری غیر سمزا ۳- منفی ۴- نامشخص

***طبقه بندی نهایی: ۱- تأیید آزمایشگاهی ۲- وجود شواهد اپیدمیولوژیک ۳- بالینی ۴- مردود

ضمیمه ۸

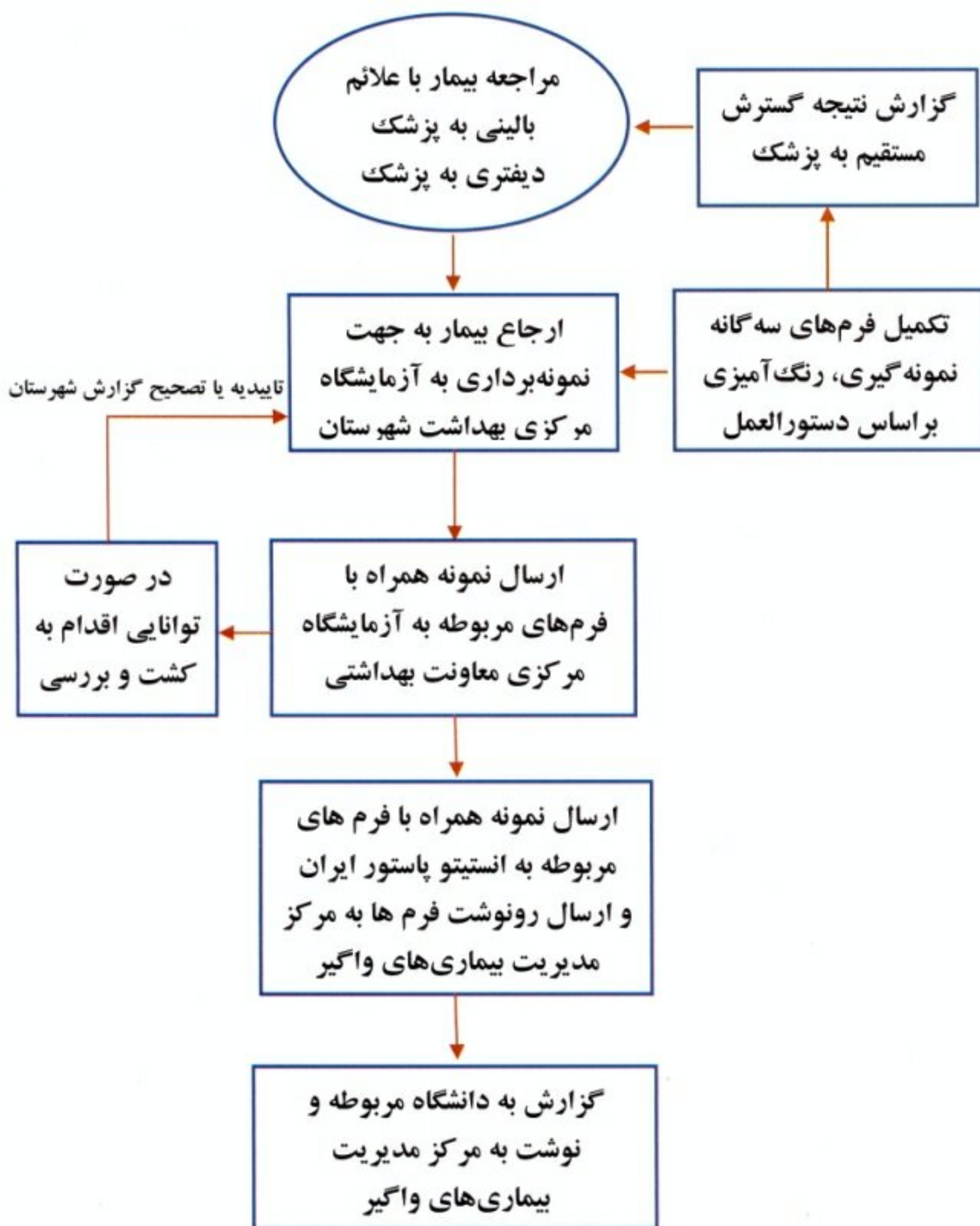
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
مرکز مدیریت بیماری‌ها - انستیتو پاستور ایران
آزمایشگاه سیاه سرفه و دیفتري

فرم ارسال موارد محتمل به دیفتري

نام استان :		نام بیمارستان، دانشگاه، آزمایشگاه		شماره تلفن، فاکس:
تاریخ اعلام بیماری به مرکز بهداشت استان:		نام پزشک معالج:		
نام و نام خانوادگی بیمار		جنسیت: مرد ☐ زن ☐		
تاریخچه بیماری		تاریخ تولد: روز ماه سال		
تاریخ شروع بیماری: روز ماه سال				
علائم بالینی: - فارنژیت: ☐ بله ☐ خیر ☐ نامشخص - التهاب لوزه‌ها: ☐ بله ☐ خیر ☐ نامشخص - لارنژیت: ☐ بله ☐ خیر ☐ نامشخص				
آیا غشای کاذب چسبنده در بینی، حلق، لوزه‌ها وجود دارد؟ ☐ بله ☐ خیر ☐				
آیا بیمار آنتی بیوتیک مصرف کرده است؟ ☐ بله ☐ خیر ☐ نامشخص				
نام دارو: مدت مصرف:				
واکسیناسیون قبلی (دیفتري - کزاز خردسالان) (دیفتري - کزاز بزرگسالان) (دیفتري - سیاه سرفه - کزاز) انجام شده است: ☐ بله ☐ خیر ☐				
تعداد دفعات واکسیناسیون: تاریخ آخرین نوبت: روز ماه سال				
نوع نمونه	تاریخ نمونه برداری		توضیحات	
نمونه از حلق:	روز	ماه	سال	وجود شواهد بالینی:
نمونه از بینی:	روز	ماه	سال	موارد تماس با بیمار محتمل به دیفتري:
نمونه از غشاء:	روز	ماه	سال	☐ بله ☐ خیر ☐
نام و نام خانوادگی فرد مسئول ارسال کننده نمونه:				
نشانی مرکز: شماره تلفن: فاکس:				
این قسمت توسط انستیتو پاستور تکمیل می گردد:				
نام و نام خانوادگی فرد دریافت کننده نمونه:				
اشکالات نمونه ارسال شده:				
نشانی: تهران - خیابان پاستور - پلاک ۶۹ - کدپستی ۱۳۱۶۴ - انستیتو پاستور ایران - بخش میکروب شناسی				
تلفکس: ۶۶۴۰۵۵۳۵ - روزهای تعطیل ۲۰-۶۶۹۵۳۳۱۱				

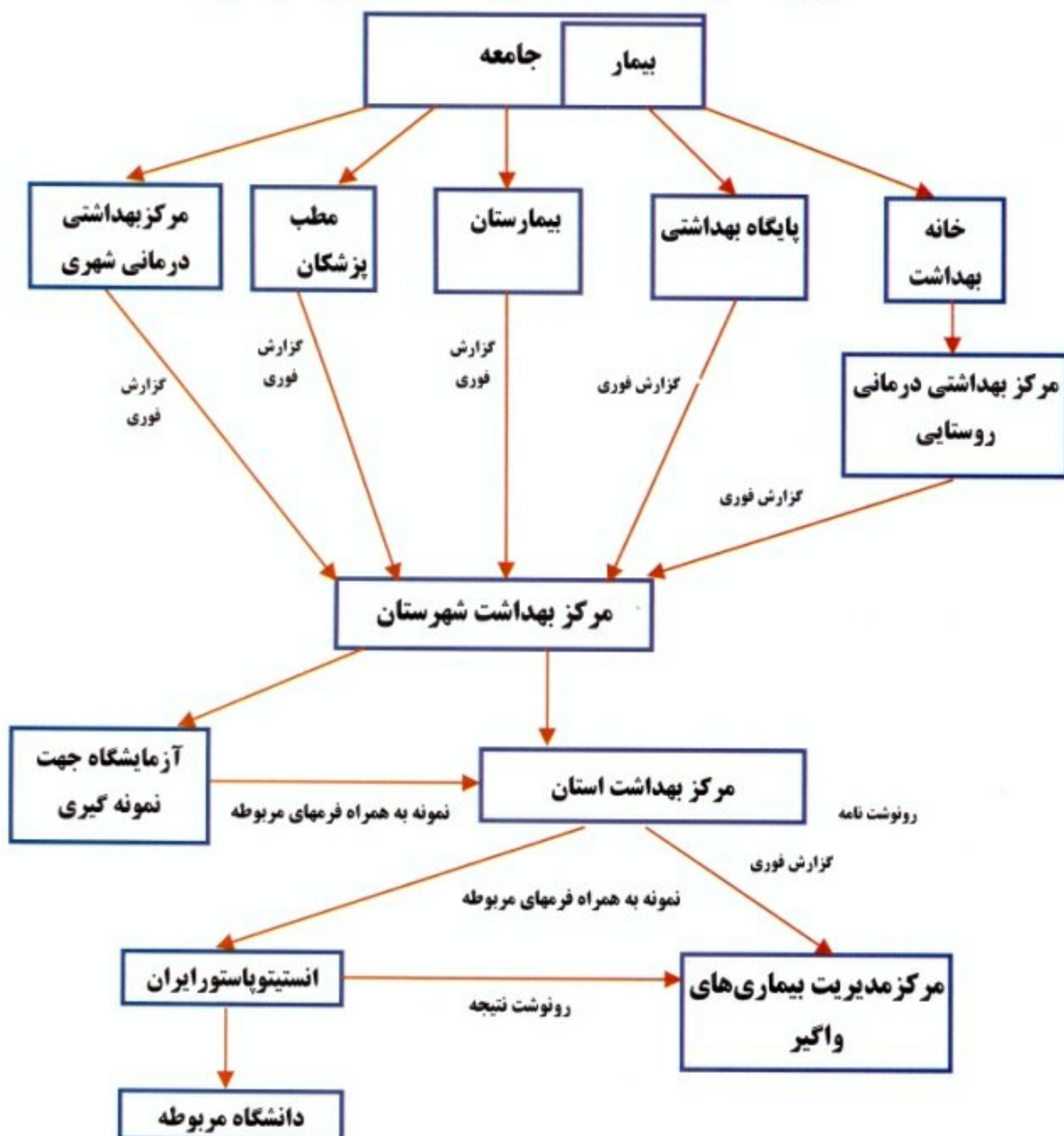
ضمیمه ۹

فرایند نحوه ارسال نمونه بیمار محتمل به دیفتری به آزمایشگاه

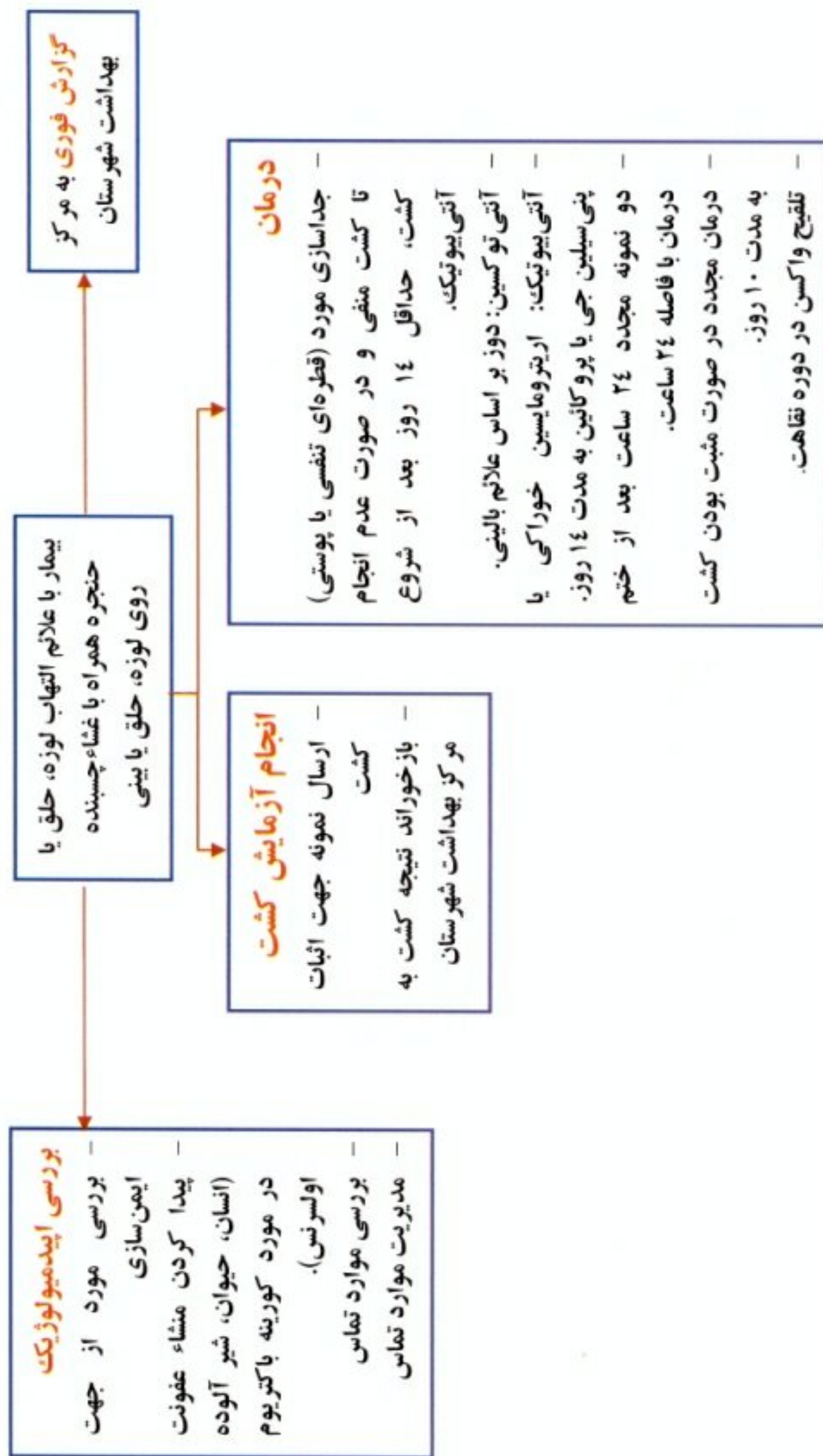


ضمیمه ۱۰

فرآیند گزارش دهی موارد محتمل به دیفتري



مدیریت موارد محتمل به دیفتری



مدیریت موارد تماس بیماری دیفتری

افراد خانواده، تماس نزدیک: اتاق مشترک، وسایل غذا خوری مشترک، بوسه، تماس جنسی، افرادی که از کودک مراقبت نمایند، پرسنل تیم سلامت که با فرد مبتلا تا ۷ روز بعد از شروع علائم وی تماس داشته‌اند.

درمان پیشگیری مناسب

- اریتروماکسین خوراکی یا پنی سیلین جی به مدت ۱۰ روز و یا یک دوز بنزاتین پنی سیلین بر حسب واحد و وزن
- دوکست پیگیری ۲۴ ساعت بعد از ختم درمان و با فاصله ۲۴ ساعت از هم
- درمان مجدد در صورت کشت مثبت به مدت ۱۰ روز

انجام آزمایش
کشت از جهت
کوریnebacterium
دیفتری

بررسی سابقه ایمن سازی
و تلقیح واکسن بر اساس
سن و سابقه تزریق

- ارزیابی تا ۷ روز از جهت بروز علائم بیماری
- عدم تماس با کودکان واکسینه نشده تا نتیجه کشت منفی
- در صورت بروز علائم مشابه مورد مبتلا عمل می‌شود

References

- ۱/ دکتر میرشمسی ح، کلیاتی درباره پیشگیری و درمان با واکسن و سرم، انتشارات دانشگاه تهران، ویرایش دوم ۱۳۶۸
- 2/Feigin RD, Stechenberg BW, Nag PK, Diphtheria, chapter 101 in: Feigin, Cherry, demmler-harisson, Kaplan, Textbook of Pediatric Infectious Diseases 6th ed, vol1, Saunders, Elsevier 2009
- 3/American Academy of Pediatrics. Diphtheria. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberline DW, Long SS, eds. Red book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. ELK Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009: 280-3
- ۴/ اسماعیل صائبی، دیفتری ۸۲۵-۸۷۴ بیماریهای عفونی در ایران، بیماریهای باکتریال، شرکت انتشارات علمی و فرهنگی، ۱۳۷۳، چاپ پنجم
- 5/Weekly epidemiological record, 20 JANUARY 2006, 81th YEAR / No. 3, 2006, 81, 21-32, <http://www.who.int/wer>
- ۶/ حاتمی ح، رضوی م، افتخار اردبیلی ح، و همکاران، دیفتری در: کتاب جامع بهداشت عمومی جلد اول چاپ اول ۱۳۸۳ انتشارات ارجمند
- 7/Progress toward global immunization 2009, Summary presentation of key indicators, updated August 2010, http://www.who.int/immunization_monitoring/data/SlidesGlobalImmunization.pdf
- 8/www.WHO.int/immunization_monitoring/data/data_subject/en/index.html
- 9/WHO-Recommended Standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases, WHO/V&B/03.01, Printed: May 2003, www.who.int/vaccines-documents/

10/Norms and Standards in Epidemiology: Case Definitions: Diphtheria and Pertussis, Epidemiological Bulletin, Vol. 20 No. 4, December 1999

۱۱/ استقامتی ع.ر.، پور شفیع، حکمت یزدی س.، و همکاران، برنامه مراقبت آزمایشگاهی بیماری‌های دیفتری و سیاه سرفه، مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی، چاپ اول ۱۳۸۶

۱۲/ کمیته کشوری ایمن‌سازی برنامه و راهنمای ایمن‌سازی مصوب کمیته کشوری ایمن‌سازی، مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی، ویرایش هفتم، ۱۳۸۸

۱۳/ استقامتی ع.ر.، منصور قناعی ر.، دوستی ف.، راهنمای مراقبت از بیماری سیاه سرفه، مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی، چاپ دوم ۱۳۸۸

۱۴/ گویا م.م، زهرایی م، و همکاران، برنامه مراقبت پیامدهای نامطلوب ایمن‌سازی، مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر، ویرایش سوم، ۱۳۹۰