

Difteri, Tetanoz & Boğmaca Aşıları

Diphtheria, Tetanus & Pertussis Vaccines

Öz

Difteri ekzotoksinin, formaldehit ile karıştırılıp inaktive edildikten sonra toksoid hale getirilmesi ve alüminyum tuzları ile birleştirilerek immünojenitesi artırılan bir ürün ortaya çıkarılması ile aşı oluşturulur. Tetanoza karşı immünizasyon tetanoz toksoidi ile yapıp tüm yaşlardaki insanlar için önerilmektedir. Tam hücre aşı ve aselüler aşı olmak üzere 2 tip boğmaca aşısı bulunmaktadır. Önceleri tüm dünyada tam hücreli boğmaca aşısı kullanılırken, bu aşının yan etkilerinin fazla olması nedeniyle yan etkileri daha az ve daha etkin olan aselüler boğmaca aşısına geçilmiştir. Tetanoz toksoidi ile birlikte (DT), erişkin tetanoz-difteri (Td), tetanoz toksoidi ve aselüler boğmaca aşısı (DTaB ve Tdap) gibi formlarda mevcuttur. Pediatrik tip aşıda (DT, DBT, DTaB) erişkin tip aşıya oranla difteri toksoidi miktarı daha fazladır. DaBT aşısının kontrendike olduğu durumlar ise; aşı komponentlerinden birine veya daha önceki aşı dozlarından sonra ciddi alerjik reaksiyon, anafilaksi gelişmesi, aşıdan sonraki ilk 1 hafta içinde, başka bir nedenle açıklanamayan ensefalopati, bilinç değişikliği ya da birkaç saatten uzun süren ve 24 saatte iyileşmeyen jeneralize ya da fokal konvülsiyonlarla seyreden, başka bir nedenle açıklanamayan santral sinir sistemi hastalığı olması, ilerleyici nörolojik hastalık varlığı durumlarıdır.

Abstract

The diphtheria exotoxin is being inactivated by formaldehyde to get toxoid form and then combined with aluminum salts to create a vaccine that has improved immunogenicity. Tetanus toxoid helps as a preventative vaccine and it is recommended for people of all ages. There are 2 types of pertussis vaccines, including whole cell vaccine and acellular vaccine. Formerly, whole-cell pertussis vaccines were used all over the world. However, due to the side effects, it was replaced with the acellular pertussis vaccine which has less side effects and more protection. Other than tetanus toxoid (DT), forms such as adult tetanus-diphtheria (Td), tetanus toxoid and acellular pertussis vaccine (DTaP and Tdap) are also available. Pediatric type of vaccine (DT, DTP, DTaP) contains greater amounts of diphtheria toxoid compared to adult type. Contraindications of DPT vaccine are as follows: severe allergic reacti-

Doç. Dr. Hasan TEZER

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları
Bilim Dalı

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları
Bilim Dalı, Ankara

Tel/phone: +90 0 332 444 06 42

mail: hasantezer@yahoo.com

Anahtar Kelimeler:

Difteri, Tetanoz, Boğmaca, Aşı.

Keywords:

Diphtheria, Tetanus, Pertus-
sis, Vaccine.

Geliş Tarihi - Received

01/07/2016

Kabul Tarihi - Accepted

12/08/2016

ons or anaphylaxy against one or more of the vaccine components, or following a previous vaccine dose; encephalopathy within 1 week after the first vaccination which can't be explained with another reason; CNS disease characterized by changes in consciousness or generalized or focal seizures for longer than a few hours and not recover in 24 hours, which cant be explained with another reason; the presence of progressive neurological disease.

DİFTERİ

Etken ve Klinik

Difteri aerob ve gram-pozitif bir basil olan *Corynebacterium diphteriae*'nin toksini ile meydana gelen, aşı ile önlenabilir akut bulaşıcı bir hastalıktır. Hastalık klinik olarak boğaz ağrısı ve tonsiller, farenks ve larenksin üzerini örten membranla karakterizedir. *C.diphtheriae*'nin şüpheleri toksijenik veya nontoksijenik olabilir. Bakterinin tek kaynağı insandır. Bakteri hücrel protein sentezini inhibe ederek lokal doku hasarının meydana gelmesine ve membran oluşumuna neden olan toksin üretir. Bu toksinin bünyesindeki a ve b parçası sayesinde dokulara bağlanma ve protein sentezinde bozulma ile hastada miyokardit, akut tübüler nekroz ve periferik nörit gibi komplikasyonların gelişebilir. Bütün insan hücrelerinin difteri toksini için reseptörleri olduğu gösterilmiştir.

Hastalığın solunum yolu problemleri ile seyreden tipi damlacık enfeksiyonu ile bulaşır. Konjunktiva, deri ve ürogenital sistem difterisi ise direkt temas yolu ile de bulaşabilir. Klinik tablo tam aşılanmış olanlarda hafif seyredebilir veya taşıyıcı olarak toplumda yaşayabilir. İnkübasyon periyodu 2 ila 7 gün ortalama 4 gündür. Respiratuvar sistem dışı difteri, hafif seyirli ve genellikle fatal seyretmezken özellikle faringotonsiller ve larinks difterisinde klinik tablo ciddi ve hızlı seyirlidir. Bu nedenle tanı akla gelmez hemen tedaviye başlanmalıdır.

Yirminci yüzyıldan hemen önce difteriye bağlı mortalite %30-50 iken, 1922 yılında difteri toksoidinin kullanılması ile bu oran %10'lara kadar düşmüştür. Gelişmekte olan ülkelerde etkili aşılama programları ile difteri insidansı çarpıcı şekilde azalmıştır. Ancak büyük adolesan ve erişkin vaka oranları artmıştır. Difteri toksoidinin oluşturduğu immünite ömür boyu sürmediğinden difterinin ek dozları gereklidir.

Aşı Uygulamaları

Aşı ekzotoksinin, formaldehit ile karıştırılıp inaktive edildikten sonra toksoid hale getirilmesi ve alüminyum tuzları ile birleştirilerek immünojenitesi artırılan bir

ürün ortaya çıkarılması ile oluşturulur. Difteri toksoidi tek antijen olarak bulunmamaktadır. Tetanoz toksoidi ile birlikte (DT), erişkin tetanoz-difteri (Td), tetanoz toksoidi ve aselüler boğmaca aşısı (DTaP ve Tdap) gibi formlarda mevcuttur. Pediatrik tip aşıda (DT, DBT, DTaB) 0.5 ml'sinde 6,7-25 Lf. ünitesi difteri toksoidi varken, erişkin tip aşıda (Td, Tdap) difteri toksoidi 2 Lf. miktarındadır. Erişkinlerde azaltılmasının nedeni yaş arttıkça yan etkisinin artmasıdır. Pediatrik aşı 7 yaşın altına uygulanırken, erişkin tip aşı 7 yaş ve üzeri çocuklar ve erişkinlere uygulanmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Difteri toksoidi çeşitlerinin uygulanma yaşları.

Difteri toksoidi aşı tipi	Uygulama yaşı
DTB, DTaB, DT	6 hafta-6 yaş
Td	7 yaş ve daha büyüklerde
Tdap	0-18 yaş / 11-64 yaş

Difteri hastalığına karşı aşılama doğumun ikinci ayından itibaren başlanmalıdır. Ülkemizde doğum sonrası 2. ay, 4. ay, 6. ay sonunda ilk aşılama ve 18-24 aylar arasında, ilköğretim 1. sınıfta ise rapel aşılama DTaB şeklinde yapılmaktadır. İlköğretim 8. sınıfta ise Td şeklinde rapel uygulanmaktadır. Birinci, ikinci ve üçüncü dozlar arasında en az dört hafta, üçüncü doz ve dördüncü doz arasında ise en az 6 aylık süre olması gerekmektedir. Dördüncü doz 12 aylıktan önce yapılmamalıdır. Boğmaca aşısının kesin kontrendike olduğu çocuklarda ise pediatrik DT ile aşılama tamamlanmalıdır. Eğer DT yapılan çocuğa ilk doz 12 aylıktan önce yapılmışsa 4 doz, 12 aylıktan sonra yapılmış ise 3 doz şeklinde önerilmektedir.

Antitoksin düzeyleri zamanla azalacağı için, 8. sınıfta yapılan aşılama sonrası her 10 yılda bir aşılamanın tekrarı önerilmektedir (Td şeklinde). Yedi yaşına kadar hiç aşılanmayan çocuklar ve erişkinlerde 4 hafta arayla 1. ve 2. doz Td, 2. dozdan 6-12 ay sonra 3. doz Td aşısı yapılmalıdır. Her 10 yılda bir rapel doz uygulanmalıdır. Aşılama şemasında kesilme veya dozun yapılmasında gecikme, tüm dozlar yapıldığı takdirde aşuya cevabı azaltmamaktadır. Dozun yapılmasında gecikme olduğu zaman aşılama baştan başlamak önerilmemektedir. Difteri toksoidinin klinik etkinliğinin % 97 civarında olduğu tahmin edilmektedir.

Tdap; tetanoz, erişkin tip difteri, erişkin tip aselüler boğmaca aşısı içerir. 7-10 yaş arası, boğmacaya karşı aşılanması eksik olan veya aşı durumu bilinmeyen çocuklara, daha önce Tdap ile aşılanmamış 65 yaş üzeri de dahil olmak üzere, sağlık personeli ve 12 aydan küçük be-

beklerle yakın teması olan yetişkinlerin Tdap ile aşılması gerekmektedir. Td ile Tdap arasında olması gereken minimum süre yoktur.

Difteri ile Temas Durumu

Yakın temaslilar, aşılama durumlarına bakılmaksızın 7 gün süre ile gözlenir, kültürleri alınır ve antimikrobiyal profilaksi başlanır (oral eritromisin, İM penisilin G benzatin), kültürler pozitif çıkarsa 10 gün daha eritromisin verilir. Asemptomatik yakın temasliların aşılama durumu bilinmiyorsa veya üçten az sayıda difteri toksoidi içeren aşı ile aşılandılarsa ayına/yaşına uygun difteri toksoidi içeren aşı ile aşılanmalıdır. Daha önce aşılanmış yakın temaslilar asemptomatik ise, son 5 yıl içinde difteri içeren aşılarla aşılanmadılarsa ayına/yaşına uygun difteri toksoidi içeren aşı ile aşılanmalıdır.

Aşının İstenmeyen Etkileri

Genelde difteri toksoidi içeren aşıların yapılmasından sonra, hassasiyetle beraber ya da hassasiyet olmadan eritem ve endürasyon sık rastlanan lokal reaksiyonlardır. On yıldan az sürede aşılama yapılanlarda bu reaksiyonlar daha sık görülür. Lokal reaksiyonlar genelde kendiliğinden düzelir ve herhangi bir tedavi gerektirmez. Seyrek olarak aşısındaki alüminyuma bağlı birkaç günden birkaç haftaya dek sürebilen kaşıntılı nodüller ve granülomlar görülebilir. Enjeksiyon yerinde apse gelişimi bildirilmiştir. Gebelikte Td aşısının yapılmasının teratojenik olduğuna dair kanıtlar olmamasına karşın, ikinci üç aya ertelenmesi önerilmektedir. Arthus tipinde (abartılmış lokal) reaksiyonlar difteri ya da tetanoz toksoidini içeren aşıların daha sık olarak yapıldığı kişilerde ve aşının yapılmasından 2-8 saat sonra görülür. Bu reaksiyon omuzdan dirseğe kadar uzanan aşırı ağrılı şişlik şeklinde oluşur. Bu tür reaksiyonlar çocuklarda seyrek ve serumlarında yüksek titrede antitoksin bulunmaktadır. Bu reaksiyonu geliştiren kişilere 10 yıldan daha az sürelerde Td aşısı yapılmamalıdır. Nadir olarak jeneralize ürtiker, anafilaksi veya nörolojik komplikasyonlar gibi ağır sistemik reaksiyonlar da bildirilmiştir.

TETANOZ

Etken ve Klinik

Tetanoz, istemli kasların tonik spazmıyla karakterize, akut bir toksemi durumudur. Hastalığın etkeni *Clostridium tetani* hareketli, zorunlu anaerobik, çomak biçiminde sporlu bir bakteridir. Tetanoz, tetanospazmin ve tetanolizin adında iki ekzotoksin üretmektedir. Tetanolizinin fonksiyonu tam olarak belli olmamakla birlikte tetanozun

klinik bulgularından sorumlu olan güçlü ve eriyebilir bir nörotoksin olan tetanospazmindir. Tetanoz insana kontamine olmuş majör ve minör yaralarla bulaşabilir. Son zamanlarda minör yaralanmalardan sonra daha sık görülmektedir. Bunun sebebinin majör yaralanmalarda tedavinin aksatılmaması, minör yaralanmalarda ise ihmal edilmesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Tetanoz derinin bariyerinin bozulduğu elektif cerrahi, ameliyatlar, yanıklar, delici yaralanmalar, diş çekimi, kulak enfeksiyonları, ısırıklar, düşükler ve gebelik sonrası gelişebilir. Tetanoz doğal olarak bağışıklık sağlamamaktadır. Aşılanmamış kişilerin serumlarında düşük titrelerde antitoksin antikorları saptanmıştır. Bu duruma gastrointestinal sistemden subklinik miktarda toksin salınımının neden olduğu düşünülmektedir. Tetanospazmine karşı oluşan antikorların serum düzeylerinin 0.01 Ü/mL arasındaki değerlerle, hastalığı hafif olarak geçirenler bildirilmiştir. Hastalığa karşı bağışıklık yeterli doz aşı ile %100 dolaylarında sağlanabilmektedir.

Aşı Uygulamaları

Tetanoza karşı immünizasyon tetanoz toksoidi ile yapıp tüm yaşlardaki insanlar için önerilmektedir. İntramüsküler yapılan bu aşı tüm diğer aşılarla birlikte aynı zamanda yapılabilir. 2 aylıktan itibaren aselüler boğmaca ve difteri aşısı ile (DaBT) 4-8 haftalık aralarda 3 defa ve 12 ay sonrada 4. dozu 18-24 aylıkken, 4-6 yaşta da 5. dozu yapılır. Ancak ülkemizde ilkökul 1. sınıfta tetanoza ve difteriye karşı aşılama yapıldığı için bu 5. doza gerek yoktur. Tetanoz toksoidi içeren *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) tetanoza karşı aşılama kullanılamaz. Aşısı yapılmamış 1-6 yaş arası çocuklarda yine iki doz 2 ay aralarla yapıp 6-12 ay sonra üçüncüsü yapılmalıdır. Önceki doz 4. yaş gününden sonra verilmedikçe 4. doz okul başlamadan verilmelidir. Tetanoz immünizasyonu 7-10 yaştan sonra erişkin tip tetanoz toksoidi şeklinde ve dT şeklinde yapılır. Difteri toksoidi daha az miktarda olduğu için bu yaşlarda DaBT ve DT ye göre daha az yan etki yapar. 7 yaş ve üzerinde hiç aşılanmamış çocuklara 4 hafta arayla 2 doz Td, 6-12 ay sonra da 3. doz Td yapılması önerilmektedir. Son dozdan itibaren 5 yıldan fazla geçerse, aşının bulunamayabileceği ortamlara seyahat edenlere 1 defa aşı rapeli her ihtimale karşı yapılmalıdır. Neonatal tetanozdan korunmak için daha önceden aşılanmamış anneleri prenatal dönemde aşılama çok önemlidir. Eğer zaman varsa en az 2 hafta ara ile dT tercihen 5. ve 8. aylarda verilmelidir. İkinci dozun doğumdan en az iki hafta önce yapılması şarttır. Şunu unutmamak gerekir ki tetanoz toksoidi gebeliğin tüm süresince kontrendike de-

Tablo 2. Yaralanmalar sonrası tetanoz profilaksisi.

Aşı durumu	Temiz, hafif yaralanmalar		Kirli yaralanmalar+	
	Tetanoz içeren aşı*	TAT (Tetanoz Antitoksini)	Tetanoz içeren aşı*	TAT
Bilinmiyor, < 3 doz	+	Ø	+	+
≥ 3 doz	Ø **	Ø	Ø ***	Ø

(+): Kir, feçes, toprak, büyükbaş hayvan salyası ile kontamine olmuş yaralar, kesici/batıcı aletlerle oluşmuş yaralar, kopma, ezilme, mermi ile yaralanmalar, yanma ve donmalar

(*): <6 yaş; 5'li karma (DTaB-İPA-Hib), 7-13 yaş; 4'lü karma (DTaB-İPA), >13 yaş; Td

(**): Eğer son aşı dozunun üzerinden 10 yıldan ≤ zaman geçmişse aşı yapılması önerilir.

(***): Eğer son aşı dozunun üzerinden 5 yıldan ≤ zaman geçmişse aşı yapılması önerilir.

ğildir. Hastalığı geçirmenin aktif immünizasyon yaratmadığını da unutmamak gerekir. Bu nedenle tedavi biter bitmez aşılama mutlaka yapılmalıdır (Tablo 2).

BOĞMACA

Etken ve Klinik

Daha çok 5 yaş altı çocuklarda sık ve ağır seyretmesine rağmen, büyük çocuklarda hatta erişkinlerde bile atipik seyreden ve şüphelenildiğinde tetkiklerle tanı konabilen ve spesifik tedavisine geçilen bir hastalıktır. Hastalığın etkeni *Bordetella pertussis* çok bulaşıcı, zor üretilen, gram-negatif polimorfik yapıda bir çomaktır. Hastalık kişiden kişiye solunum yolu sekresyonları ile bulaşır. Gerek aşılama gerek hastalığı geçirmek ömür boyu bağışıklık bırakmaz. Spazmodik öksürük ile karakterize hastalık yaklaşık 6-10 hafta sürebilir. Tedavide makrolidler kullanılır.

Aşı Uygulamaları

Tam hücre aşı ve aselüler aşı olmak üzere 2 tip boğmaca aşısı bulunmaktadır. Önceleri tüm dünyada tam hücreli boğmaca aşısı kullanılırken, bu aşının yan etkilerinin fazla olması ve koruyuculuğunun fazla olmaması nedeniyle yan etkileri daha az ve daha etkin olan aselüler boğmaca aşısına geçilmiştir. Tam hücreli aşı DBT ile kombine edilmiştir ve kimyasal olarak inaktive edilmiş bakteriyel hücrelerden oluşur. Ancak çok sayıda endotoksin içerir. Buna karşın, hala bazı ülkelerde tam hücre boğmaca aşısı içeren DBT aşısı kullanılmaktadır. Aselüler boğmaca aşısı ise DTaB ile kombine halde bulunur. Tüm hücreyi içermeyen bakterinin selektif immünojenik proteinlerinin pürifiye edilmesi ile elde edilmiştir. Farklı firmalar tarafından üretilen aşılar farklı antijenler bulunabilir. DTaB 6 hafta ile 6 yaş arası kişilerde kullanımı onaylıdır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın belirlediği aşılama şemasında aselüler boğmaca aşısı içe-

ren DTaB aşısı 2., 4. ve 6. aylarda primer aşılama, 18-24. aylarda rapel, ilköğretim 1. sınıfta 2. rapel olarak yapılmaktadır.

Aşıdan sonraki ilk 48 saat içinde, başka bir nedene bağlanamayan, 40.5°C ateş, aşıdan sonraki ilk 48 saat içinde, hipotonik-hiporesponsif atak (kollaps veya şok benzeri durum), aşıdan sonraki ilk 48 saat içinde, 3 saatten daha uzun süren, sakinleştirilemeyen, inatçı ağlama, aşıdan sonraki ilk 3 gün içinde, ateşli / ateşsiz konvülsiyon, daha önceki tetanoz içeren aşıdan sonraki 6 hafta içinde Guillain-Barré sendromu öyküsü bulunması durumlarında, dikkat edilmeli ve önlem alınmalıdır. DaBT aşısının kontrendike olduğu durumlar ise; aşı komponentlerinden birine veya daha önceki aşı dozlarından sonra ciddi alerjik reaksiyon, anafilaksi gelişmesi, aşıdan sonraki ilk 1 hafta içinde, başka bir nedenle açıklanamayan ensefalopati, bilinç değişikliği ya da birkaç saatten uzun süren ve 24 saatte iyileşmeyen jeneralize ya da fokal konvülsiyonlarla seyreden, başka bir nedenle açıklanamayan SSS hastalığı olması, ilerleyici nörolojik hastalık varlığı durumlarıdır. Nörolojik hastalığı olanlarda; eğer ilerleyici nörolojik hastalık varsa aşı kontrendikedir, nöbet öyküsü, şüpheli nörolojik hastalık ve dozlar arasında nörolojik olay varlığında aşı ertelenmeli ve değerlendirilmelidir. Stabil veya hastalık nedeni belirlenmişse, aile öyküsünde nörolojik hastalığı olanlarda aşı yapılabilir.

Boğmacalı hasta ile temas durumunda 7 yaşın altında, aşılanmamış veya aşılanması tamamlanmamış çocukların aşıları tamamlanmalıdır. Boğmaca içeren aşının 3. dozunun üstünden 6 aydan uzun zaman geçmişse, 4. doz DTaB yapılmalıdır. Dördüncü dozunun üstünden 3 yıldan daha uzun zaman geçmişse 4. doz DTaB, 4. dozun üstünden 3 yıldan fazla zaman geçmişse ve <7 yaş ise, 5. doz DTaB yapılmalıdır. Rapel doz aşı yapılmamışsa 11-18 yaş arasındaki aşı temas durumunda Tdap olarak yapılmalıdır.

Tdap

Boğmacaya karşı bağışıklık, primer DTaB aşılması sonrası 6-12 yıl sonra azalmaktadır. Son yıllarda özellikle erişkin ve adolesan dönemde boğmaca görülme sıklığı artmıştır. Adolesan ve erişkin boğmaca vakalarında ciddi iş gücü kaybı, aşılanmamış veya aşılanması tamamlanmamış yenidoğan ve süt çocukları için bulaştırma riski mevcuttur. Bu nedenle bazı gelişmiş ülkelerde adolesan ve erişkinlere rapel aselüler boğmaca aşısı, tetanoz toksoidi ve azaltılmış difteri aşılarını içeren Tdap (Td yerine) yapılmaktadır. DTaB aşısı 7 yaşın üzerinde kullanılmamaktadır. Tek doz Tdap 11-18 yaş arası adolesanlara (tercihen 11-12 yaş), 19-64 yaş arası daha önce Tdap yapılmamış erişkinlere, 7-10 yaş arası aşılanması tamamlanmamış çocuklara, 12 aylıktan küçük bebek ile yakın temasta olan 65 yaş ≤ erişkinlere önerilmektedir. Tdap daha önce yapılan aşı dozlarında ağır alerjik reaksiyon varlığında ve boğmaca komponenti içeren aşı yapılmasından sonraki 7 gün içinde ensefalopati gelişmiş olması durumunda kontrendikedir.

Kaynaklar

1. Advisory Committee On Immunization Practices (ACIP). *Vaccines For Children Program Vaccines To Prevent Diphtheria, Tetanus and Pertussis*. Erişim tarihi: 02 Eylül 2016. <http://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/downloads/resolutions/1012-1-dtap.pdf>
2. Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, Kretsinger K, Slade BA, Brown KH, Mijalski CM, Tiwari T, Weston EJ, Cohn AC, Srivastava PU, Moran JS, Schwartz B, Murphy TV; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006 Mar 24;55(RR-3):1-34.
3. CDC. Availability of diphtheria antitoxin through an investigational new drug protocol. *MMWR* 2004;53:413.
4. CDC. Diphtheria, tetanus, and pertussis: recommendations for vaccine use and other preventive measures. Recommendations of the Immunization Practices Advisory committee (ACIP). *MMWR* 1991;40(No. RR-10):1-28.
5. CDC. Immunization of adolescents. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, the American Academy of Pediatrics, the American Academy of Family Physicians, and the American Medical Association. *MMWR* 1996;45(No. RR-13):1-16.
6. CDC. Pertussis vaccination: use of acellular pertussis vaccines among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46 (No. RR-7):1-25.
7. CDC. Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996;45 (No. RR-12):1-35.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Pregnant Women—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62:131-135.
9. Cherry J, Heininger U. Pertussis and other Bordetella infections. In: Feigin R, Cherry J, Demmler G, et al., eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders Co.; 2004.
10. Dilli D, Bostanci I, Dallar Y, Buzgan T, Irmak H, Torunoglu MA. Recent findings on pertussis epidemiology in Turkey. *Eur J Clin Infect Dis* 2008; 27: 335-41
11. Edsall G, Elliott MW, Peebles TC, Eldred MC. Excessive use of tetanus toxoid boosters. *JAMA* 1967;202:111-3.
12. Gall SA, Myers J, Pichichero M. Maternal immunization with tetanus-diphtheria-pertussis vaccine: effect on maternal and neonatal serum antibody levels. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:334.1-5.
13. Gordon J, Hood R. Whooping cough and its epidemiological anomalies. *Am J Med Sci* 1951;222:333-61.
14. Halperin SA, Wang EL, Law B, et al. Epidemiological features of pertussis in hospitalized patients in Canada, 1991--1997: Report of the immunization monitoring program--Ace (IMPACT). *Clin Infect Dis* 1999;28:1238-43.
15. Halperin SA, Sweet L, Baxendale D, Neatby A, Rykers P, Smith B, Zelman M, Maus D, Lavigne P, Decker MD. How soon after a prior tetanus-diphtheria vaccination can one give adult formulation tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine? *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:195-200.
16. Hardy-Fairbanks AJ, Pan SJ, Decker MD, et al. Immune response in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32:1257-1260.
17. Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Importance of timing of maternal combined tetanus, diphtheria and pertussis immunization and protection of young infants. *Clin Infect Dis* 2013; 56:539-544.
18. Hewlett EL. A commentary on the pathogenesis of pertussis. *Clin Infect Dis* 1999;28(Suppl 2):94-98.
19. James G, Longshore W Jr., Hendry J. Diphtheria immunization studies of students in an urban high school. *Am J Hyg* 1951;53:178-201.
20. Klein NP, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, et al. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. *N Engl J Med* 2012; 367:1012-1019.
21. Klein NP, Bartlett J, Fireman B, et al. Comparative effectiveness of acellular versus whole-cell pertussis vaccines in teenagers. *Pediatrics* 2013; 131:1716-1722.
22. Kretsinger K, Broder KR, Cortese MM, Joyce MP, Ortega-Sanchez I, Lee GM, Tiwari T, Cohn AC, Slade BA, Iskander JK, Mijalski CM, Brown KH, Murphy TV; Centers for Disease Control and Prevention; Advisory Committee on Immunization Practices; Healthcare Infection Control Practices Ad-

- visory Committee. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among health-care personnel. *MMWR Recomm Rep* 2006 Dec 15;55(RR-17):1-37.
23. Lee GM, LeBaron C, Murphy TV, Lett S, Schauer S, Lieu TA. Pertussis in adolescents and adults: should we vaccinate? *Pediatrics* 2005;115:1675-84.
 24. Lee GM, Lett S, Schauer S, et al. Societal costs and morbidity of pertussis in adolescents and adults. *Clin Infect Dis* 2004;39:1572--80.
 25. Lloyd JC, Haber P, Mootrey GT, Braun MM, Rhodes PH, Chen RT. Adverse event reporting rates following tetanus-diphtheria and tetanus toxoid vaccinations: data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1991--1997. *Vaccine* 2003;21:3746-50.
 26. Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:326-82.
 27. Pichichero ME, Casey JR. Acellular pertussis vaccines for adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:117-26.
 28. Pichichero ME, Rennels MB, Edwards KM, et al. Combined tetanus, diphtheria, and 5-component pertussis vaccine for use in adolescents and adults. *JAMA* 2005;293:3003-11.
 29. Preziosi M, Halloran M. Effects of pertussis vaccination on disease: vaccine efficacy in reducing clinical severity. *Clin Infect Dis* 2003;37:772-9.
 30. Relyveld EH, Bizzini B, Gupta RK. Rational approaches to reduce adverse reactions in man to vaccines containing tetanus and diphtheria toxoids. *Vaccine* 1998;16:1016-23.
 31. Shakib JH, Korgenski K, Sheng X, et al. Tetanus, diphtheria, acellular pertussis vaccine during pregnancy: pregnancy and infant health outcomes. *J Pediatr* 2013; 163:1322-6.
 32. Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB Jr. Adverse events associated with childhood vaccines other than pertussis and rubella. Summary of a report from the Institute of Medicine. *JAMA* 1994;271:1602-5.
 33. Talbot EA, Brown KH, Kirkland KB, et al. The safety of immunizing with tetanus-diphtheria-acellular pertussis less than 2 years following previous tetanus vaccination: Experience during a mass vaccination campaign of healthcare personnel during a respiratory illness outbreak. *Vaccine* 2010; 28:8001-7.
 34. Terranella A, Asay GR, Messonnier ML, et al. Pregnancy dose Tdap and postpartum cocooning to prevent infant pertussis: a decision analysis. *Pediatrics* 2013; 131:1748-56.
 35. Tuttle J, Chen RT, Rantala H, Cherry JD, Rhodes PH, Hadler S. The risk of Guillain-Barre syndrome after tetanus-toxoid-containing vaccines in adults and children in the United States. *Am J Public Health* 1997;87:2045-8.
 36. Vitek CR, Pascual FB, Baughman AL, Murphy TV. Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States in the 1990s. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:628-34.
 37. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med* 2005;353:1555-63.
 38. Wassilak SG, Roper MH, Murphy TV, Orenstein WA. Tetanus toxoid. In: Plotkin S, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders Co.; 2004:745-82.
 39. Zheteyeva YA, Moro PL, Tepper NK, et al. Adverse event report after tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:59.1-7.