

**Laporan Kasus****Tonsilitis difteri dengan sumbatan jalan napas atas****Syahrial Marsinta Hutauruk, Fauziah Fardizza, Sevi Aristya**Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala Leher  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo  
Jakarta**ABSTRAK**

**Latar belakang:** Difteri adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh kuman *bacillus* gram positif *Corynebacterium diphtheriae*. Bakteri ini terutama menyebabkan infeksi pada saluran napas berupa tonsilofaringitis, laringitis, maupun keduanya secara bersamaan, ditandai dengan terbentuknya pseudomembran. Kematian pada anak dengan penyakit ini umumnya terjadi karena sumbatan jalan napas atas, ataupun efek sistemik toksin difteri. **Tujuan:** Melaporkan dan menganalisis kasus tonsilitis difteri yang berakhir dengan kematian meskipun telah mendapat tatalaksana sumbatan jalan napas atas. **Laporan kasus:** Kasus anak perempuan usia 4 tahun, dan anak laki-laki usia 5 tahun dengan tonsilitis difteri disertai sumbatan jalan napas atas. **Metode:** Telaah literatur berbasis bukti mengenai tonsilitis difteri, komplikasi, dan status imunisasi melalui *database Cochrane, Pubmed Medline, dan EBSCO Host Medline*. Berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan 3 jurnal yang relevan dengan kasus yang dilaporkan. **Hasil:** Studi tersebut menyatakan tonsilitis difteri sebagai penyakit dengan komplikasi sumbatan jalan napas dan jantung. Komplikasi jantung adalah penyebab kematian tertinggi pada tonsilitis difteri. Status imunisasi pada kasus meninggal sebagian besar tidak lengkap, dan cakupan imunisasi total masih rendah. **Kesimpulan:** Tonsilitis difteri merupakan kasus jarang dengan tingkat kematian tinggi akibat komplikasi sumbatan jalan napas dan jantung. Kematian dapat terjadi akibat efek sistemik toksin difteri, meskipun sumbatan jalan napas telah diatasi. Status imunisasi yang tidak lengkap dan rendahnya cakupan imunisasi pada wilayah tempat tinggal penderita meningkatkan mortalitas kasus tonsilitis difteri.

**Kata kunci:** tonsilitis difteri, sumbatan jalan napas atas, imunisasi difteri, toksin sistemik

**ABSTRACT**

**Background:** Diphtheria is an acute infectious disease caused by *Corynebacterium diphtheriae*, a gram-positive bacillus. The organism infects primarily the respiratory tract, where it causes tonsillopharyngitis, laryngitis, or both, typically marked by the forming of pseudomembrane. In children, either the upper respiratory tract obstruction or the effects of diphtheria toxin are the most common cause of death. **Purpose:** To report and analyze tonsillitis diphtheria cases that ended up in fatality, although the upper airway obstruction had been managed. **Case report:** Two cases of a 4-years girl and 5-years old boy with tonsillitis diphtheria with upper respiratory tract obstruction. **Method:** The evidence based literature regarding tonsillitis diphtheria, its complication and diphtheria immunization status were conducted on *Cochrane database, Pubmed Medline, and EBSCO Host Medline*. Based on the inclusion and exclusion criteria, three studies were found relevant to our cases. **Result:** These studies stated that tonsillitis diphtheria is a disease with upper airway obstruction and cardiac complications. Cardiac complications are the leading cause of death. Immunization status in fatal cases was largely incomplete and total immunization coverage was still low. **Conclusion:** Tonsillitis diphtheria is a rare case with high mortality rate due to upper airway obstruction and cardiac complication. Systemic effect of diphtheria toxin can lead to fatality although the airway obstruction had been managed. The incomplete immunization status and the low immunization coverage increased the mortality of tonsillitis diphtheria.

**Keywords:** tonsillitis diphtheria, upper airway obstruction, diphtheria immunization, systemic toxin

**Alamat korespondensi:** Fauziah Fardizza. Departemen Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo. Jl. Diponegoro 71, Jakarta. Email: ezzyfardizza@yahoo.com.

## PENDAHULUAN

Difteri merupakan infeksi jalan napas dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi, dan menjadi masalah kesehatan global. Difteri merupakan salah satu target dalam program imunisasi (*expanded immunization programme*). Beberapa tahun terakhir ini terjadi peningkatan morbiditas dan mortalitas difteri di negara-negara dengan cakupan imunisasi (*total coverage vaccination*) yang tinggi dimana penyebaran penyakit difteri telah dapat dikendalikan sebelumnya.<sup>1-3</sup>

Delapan puluh persen kasus difteri terjadi pada anak dengan usia dibawah 15 tahun, namun dapat juga terjadi pada anak dengan usia lebih dari 15 tahun. Empat puluh tujuh kasus difteri dilaporkan terjadi di Eropa selama tahun 2008. Kasus terbanyak (62%) dilaporkan oleh Negara Latvia. Kasus difteri di Negara Vietnam mengalami penurunan pada tahun 1980 sesuai dengan meningkatnya cakupan imunisasi difteri. Pertengahan tahun 1990 kasus difteri mulai muncul kembali di Vietnam. Tahun 1999 hingga 2004 dilaporkan 401 kasus dicurigai difteri. Sembilan puluh kasus diantaranya telah dikonfirmasi dengan pemeriksaan laboratorium dan terbukti disebabkan oleh *Corynebacterium diphtheriae*.<sup>2,4,5</sup>

Penyakit dengan gejala klinis difteri di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo sepanjang tahun 2011-2014 dilaporkan sebanyak 5 kasus dan seluruhnya berusia di bawah 15 tahun. Dua kasus terbukti disebabkan oleh *C. diphtheriae* dari hasil pemeriksaan laboratorium.

Difteri disebabkan oleh strain toksik kuman *bacillus* gram positif *C. diphtheriae*. Difteri dapat berupa infeksi saluran napas atas, infeksi pada kulit atau berupa status karier tanpa timbulnya gejala. Difteri juga dapat menimbulkan berbagai komplikasi serius yang berakibat kematian. *C. diphtheriae* dapat menginvasi secara lokal dan memproduksi eksotoksin yang sangat berbahaya, menyebabkan gangguan pada otot jantung dan sistem saraf yang dapat berakhir pada

kematian. Diagnosis dini dan intervensi yang sesuai dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas difteri.<sup>6-8</sup>

Kasus ini diajukan untuk membahas dan menganalisa kasus tonsilitis difteri yang memiliki komplikasi dan angka kematian yang tinggi.

## LAPORAN KASUS

Kasus pertama, seorang anak perempuan usia 4 tahun dirujuk dari Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Bekasi pada tanggal 17 September 2013 dengan napas berbunyi sejak 2 hari sebelum masuk rumah sakit. Pasien demam dan batuk sejak 5 hari sebelumnya. Tiga hari sebelum masuk rumah sakit, leher terlihat membesar, makan minum masih biasa. Dua hari sebelum masuk rumah sakit tampak bercak putih di tenggorok, pasien mulai merasa sesak dan gelisah. Pasien mempunyai riwayat hipertropi tonsil dan tidur mengorok sejak usia 2 tahun. Riwayat imunisasi tidak lengkap, hanya mendapat imunisasi Hepatitis B saat lahir. Pasien selalu demam setiap kali akan di imunisasi. Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum somnolen, terdapat dispneu, stridor dan retraksi pada suprasternal, epigastrium dan interkostal. Pada tenggorok didapatkan arkus faring simetris, uvula di tengah, tonsil T3-T3 dengan pseudomembran. Pasien didiagnosis obstruksi jalan napas atas *grade* III, suspek difteri. Pasien direncanakan trakeostomi *cito*. Dilakukan trakeostomi di ruang resusitasi Instalasi Gawat Darurat (IGD) selama 40 menit dengan jumlah perdarahan 3cc. Membran putih kekuningan ditemukan pada lumen trakea, membran diambil untuk pemeriksaan mikrobiologi. Dilakukan swab pada tonsil kanan kiri untuk pemeriksaan mikrobiologi. Membran tidak mudah berdarah. Pasien diberikan terapi serum anti difteri 1x100.000 IU, penisilin procain 1x1.500.000 IU im, paracetamol 3x150 mg, deksametason 3x2,5 mg. Setelah pemberian terapi penisilin procain satu hari didapatkan pasien dalam keadaan klinis

sepsis, kemudian terapi antibiotik diganti dengan cefotaxim 4x750 mg, dan diberikan terapi tambahan amiodaron 26 mcq/kgbb/mnt karena didapatkan gambaran takikardi supraventrikular pada elektrokardiogram.

Hasil pemeriksaan gram swab didapatkan *coccus* gram positif sedang, gram negatif batang sedang. Dua hari pasca trakeostomi pasien dilaporkan sesak, kemudian dilakukan *bronchial washing* dan *suction* pada kanul trakeostomi, 15 menit kemudian pasien dilaporkan apneu, dan dilakukan resusitasi jantung dan *bagging* pada kanul trakeostomi. Tiga puluh menit kemudian pasien dinyatakan meninggal.

Kasus kedua, seorang anak laki-laki usia 5 tahun datang ke IGD Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo pada tanggal 5 Desember 2013. Pasien dirujuk dari Rumah Sakit Sulianti Saroso. Pasien mengeluh sesak sejak 2 hari sebelumnya. Riwayat napas bunyi ada, suara serak tidak ada. Leher terlihat membesar. Riwayat demam ada, sulit menelan ada. Batuk pilek tidak ada, riwayat imunisasi lengkap. Pemeriksaan fisik didapatkan kesadaran somnolen, terdapat dispneu, stridor, retraksi pada suprasternal dan epigastrium. Nadi 120/menit, pernapasan 30/menit, suhu 37.5 C. Pemeriksaan tenggorok ditemukan arkus faring simetris, uvula di tengah, tonsil T4-T4, tampak membran putih kekuningan, pada *regio colli* tidak ditemukan benjolan. Pasien didiagnosis obstruksi jalan napas atas grade III, tonsilitis membranosa suspek difteri. Pasien direncanakan trakeostomi cito, *ivfd* kaen 1b 500 cc/8 jam, cefazolin 1x1 g iv profilaksis, swab tenggorok. Pasien dilakukan trakeostomi di ruang isolasi IGD selama 30 menit dengan perdarahan sejumlah 10 cc. Durante operasi pada saat insisi trakea, didapatkan membran putih kekuningan. Pasca operasi, sesak tidak ada, demam tidak ada, pasien direncanakan untuk kembali dirawat di Rumah Sakit Sulianti Saroso. Pemeriksaan fisik tidak didapatkan adanya dispneu, stridor, retraksi. Pada stoma pasase udara lancar, sekret serohemoragik, krepitasi tidak ada. Terapi *ivfd* kaen 1b 500 cc/12 jam,

antibiotik sesuai yang diberikan spesialis Anak, transamin 3x250 mg iv, ketorolac 3x15 mg iv, ranitidine 2x25 mg iv, dexametason 3x2.5 mg iv, pasien dikirim kembali ke Rumah Sakit Sulianti Saroso. Beberapa hari kemudian pasien dilaporkan meninggal.

## RUMUSAN MASALAH

Apa sajakah komplikasi dan penyebab kematian pada kasus tonsilitis difteri?

## METODE

Pencarian literatur dilakukan pada *database Cochrane, Pubmed Medline, dan EBSCO Host Medline* menggunakan kata kunci “*tonsillitis diphtheria*” OR “*pseudomembrane*” OR “*diphtheria*” AND “*complication*” OR “*cause of death*” OR “*mortality*”.

Pencarian literatur dilakukan dengan kriteria inklusi: 1) pasien anak dan dewasa dengan infeksi difteri, 2) pasien difteri dengan komplikasi sumbatan jalan napas atas, miokarditis dan/atau neuritis, 3) pasien yang meninggal akibat difteri, dan 4) studi yang dilakukan berupa *case control*, kohort baik prospektif maupun retrospektif, observasi. Kriteria eksklusi yaitu infeksi tidak terbukti akibat *C. diphtheria*.

Telaah dilakukan menggunakan *worksheet* prognosis dari *Oxford Centre for Evidence based Medicine Levels of Evidence*.

## HASIL

Hasil pencarian literatur pada *database EBSCO Host Medline, Cochrane, dan Pubmed Medline* dengan didapatkan 370 studi. Setelah dilakukan review, beberapa studi yang tidak sesuai dengan kriteria inklusi tidak ditelaah. Tiga studi didapatkan relevan dengan pertanyaan ilmiah yaitu studi oleh Jain dkk,<sup>8</sup> Besa dkk,<sup>9</sup> dan Kantsone dkk,<sup>10</sup> kemudian dilakukan telaah kritis.

Jain dkk<sup>8</sup> melakukan analisis prospektif pada 180 pasien dicurigai difteri. Pasien tersebut dilakukan analisa demografi, status imunisasi, gejala klinis, komplikasi, dan hasil akhir penyakitnya. Hasil analisa didapatkan sebanyak 54% pasien tidak mendapatkan imunisasi, 19% pasien mendapatkan imunisasi lengkap.

Gejala klinis difteri yang paling sering ditemukan adalah demam dan disfagia. Gejala klinis lain yang didapati adalah batuk, nyeri tenggorok, dan *bull neck*. Sumbatan jalan napas didapatkan pada 63 kasus dan 36 diantaranya memerlukan tindakan trakeostomi. Gejala klinis yang jarang ditemukan yaitu suara serak, perdarahan pada pseudomembran, dan kejang. Insiden kematian pada penelitian ini sebesar 24,4% (44 kasus kematian dari 180 pasien). Pada 57% dari kasus difteri didapatkan pseudomembran dengan angka mortalitas sebanyak 86%. Tiga puluh empat persen kasus didapatkan *bull neck*, dan juga meningkatkan mortalitas difteri.

Komplikasi tersering adalah sumbatan jalan napas atas sebanyak 44%, diikuti oleh komplikasi jantung sebanyak 30% yang berhubungan dengan angka kematian yang tinggi.<sup>8</sup>

Besa dkk<sup>9</sup> melakukan studi retrospektif setelah terjadi ledakan kasus difteri tahun 2011 di Desa Kimba, Nigeria untuk mendapatkan gambaran karakteristik kasus difteri pada ledakan kasus tersebut. Dua ratus dua puluh penderita dicurigai difteri didapatkan dari populasi, dan 97 kasus diantaranya *probable* difteri, 1 kasus konfirmasi difteri. Dua puluh satu kasus dari 98 pasien *probable* dan konfirmasi difteri meninggal, *case fatality rate* (CFR)=21,4% . Empat pasien (4,1%) pernah mendapatkan imunisasi difteri, sedangkan sisa pasien (51%) belum pernah mendapatkan imunisasi difteri.

Dalam penelitian tersebut dinyatakan bahwa ledakan kasus difteri di Nigeria tahun 2011 diakibatkan kecilnya rasio vaksinasi pada anak, dan vaksinasi ulang pada anak yang lebih besar serta usia dewasa. Seluruh

kasus difteri pada saat ledakan kasus di tahun 2011 tidak ada yang mendapat terapi difteri yang adekuat akibat akses kesehatan yang kurang memadai di Desa Kimba, Nigeria.

Kantsone<sup>10</sup> melakukan survei nasional dan cakupan imunisasi di Latvia dari tahun 1994 hingga 2014. Sebanyak 1.515 kasus difteri dilaporkan, 111 diantaranya dilaporkan meninggal. Status vaksinasi dari seluruh kasus: 68% tidak pernah mendapatkan vaksinasi difteri, 4,4% mendapatkan vaksinasi tidak lengkap, dan 27,6% dari seluruh kasus yang mendapat imunisasi lengkap. Pada 111 kasus meninggal hanya satu pasien dengan status imunisasi lengkap.

## DISKUSI

Difteri adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh kuman *bacillus* gram positif *C.diphtheriae*. Bakteri ini terutama menyebabkan infeksi pada saluran napas berupa tonsilofaringitis, laringitis, maupun keduanya secara bersamaan dan ditandai dengan terbentuknya pseudomembran.<sup>11</sup>

Pertumbuhan membran hingga menutupi jalan napas akan menyebabkan obstruksi jalan napas yang berat. Pseudomembran merupakan jaringan fibrin yang terinfeksi oleh *C. diphtheria* melapisi lesi nekrotik dan epitel di daerah tenggorok, dapat di lihat pada gambar 1.<sup>12,13</sup>

*C. diphtheriae* tidak selalu bersifat toksik karena gen toksin difteri sebagai penyebab penyakit difteri tidak berada pada genom bakteri. Gen toksin difteri terdapat pada genom *corynephage* salah satu jenis bakteri yang telah terinfeksi oleh genom virus (*prophage*). *Prophage* dapat bereproduksi tanpa menghancurkan genom bakteri (*lysogenic conversion*) atau dengan menghancurkan genom bakteri yang merupakan hospesnya (*lytic cycle*). Tidak semua *phage* mengandung gen toksin difteri. *C. diphtheriae* yang telah melalui proses lisogenesis ataupun telah terinfeksi virus masih mungkin tidak mengandung toksin

difteri di dalam genomnya. Toksigenitas *C. Diphtheriae* ditentukan oleh jenis *phage*, terutama *phage* yang memiliki gen protein toksin (*corynephage*), dapat di lihat pada gambar 2.<sup>13</sup>

Produksi toksin yang meningkat akan memperluas dan memperdalam area infeksi, sehingga terbentuk eksudat fibrin. Pseudomembran yang terbentuk akan berwarna keabuan sampai hitam tergantung dari jumlah darah di dalamnya. Pseudomembran mengandung sel inflamasi, darah merah dan membran epitel superfisial, sehingga akan terjadi perdarahan jika dilepas. Pseudomembran ini akan berkurang secara spontan selama masa penyembuhan.<sup>14</sup>

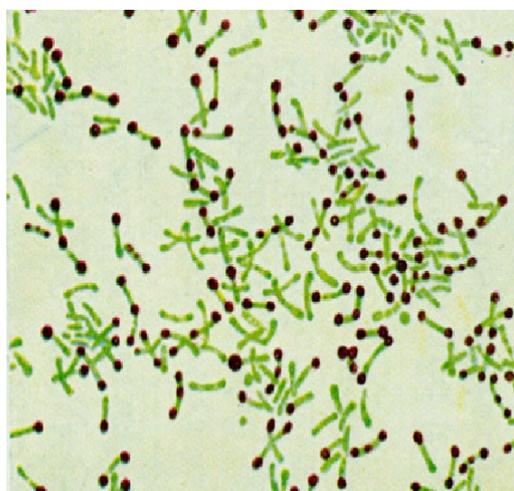
Diagnosa definitif tergantung dari isolasi kuman *C. Diphtheriae* pada media kultur untuk mengidentifikasi adanya produksi toksin kuman tersebut. Pada pewarnaan gram didapatkan batang gram positif (gambar 3). Kultur kuman pada media Loeffler yang didapatkan dari swab hidung atau tenggorok. Jika terisolasi basil difteri, maka perlu

dilakukan pemeriksaan produksi toksin dengan tes *polymerase chain reaction (PCR)* untuk mendeteksi DNA toksin. Pemeriksaan toksin secara *in vitro* yang sering dilakukan adalah *elek immunodiffusion test*. Pada tes tersebut produksi toksin difteri dapat dideteksi dalam 18-48 jam melalui pembentukan toksin-antitoksin *precipitin band* pada media agar (gambar 4).<sup>12</sup>

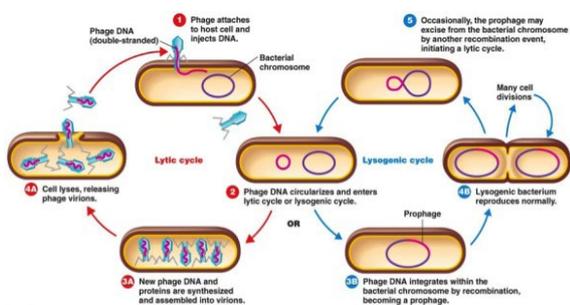
Difteri berat memiliki prognosis buruk. Pasien yang dapat melewati fase dekstruksi akut dapat meninggal akibat efek toksin ke organ lain. Pasien yang mengalami perbaikan dari serangan difteri dapat meninggal secara tiba-tiba dalam waktu 8 minggu setelah



Gambar 1. Pseudomembran



Gambar 3. Sel Corynebacterium pada pewarnaan gram.<sup>15</sup>



Gambar 2. Proses infeksi virus pada bakteri<sup>13</sup>

Gambar 4. Elek immunodiffusion test<sup>12</sup>

99

serangan. Komplikasi akibat penyebaran toksin difteri yang paling sering terjadi adalah miokarditis dan neuritis.<sup>4</sup>

Trakeostomi *cito* harus dilakukan untuk mengantisipasi atau mengurangi obstruksi jalan napas atas pada difteri laring. Angka kematian difteri meningkat sebanding dengan penundaan pemberian antitoksin difteri. Antitoksin difteri harus segera diberikan setelah ada kecurigaan secara klinis tanpa menunggu konfirmasi hasil laboratorium. Pemberian antitoksin yang terlambat akan berhubungan dengan munculnya gejala yang lebih parah.<sup>4,11</sup>

Dosis pemberian antitoksin difteri tergantung dari lokasi infeksi, derajat toksisitas dan lamanya penyakit. Antitoksin diberikan secara intravena atau intramuskular dengan dosis tunggal sebanyak 20.000-100.000 IU. Pada kasus difteri faring atau laring diberikan dosis 20.000-40.000 IU, sedangkan pada kasus difteri berat dengan *bull neck* dan pseudomembran yang luas diberikan dosis 40.000-100.000 IU. *Serum sickness* dapat terjadi pada 10% kasus.

Pemberian antibiotika bertujuan untuk membunuh kuman penyebab, menghentikan produksi toksin, mengobati infeksi lokal dan mencegah transmisi kuman, bukan sebagai pengganti antitoksin. Pilihan antibiotika untuk difteri adalah eritromisin, penisilin, azitromisin atau klaritromisin yang telah terbukti secara *in vitro* dapat mematikan *C. diphtheria*. Eritromisin dapat diberikan secara oral atau injeksi dengan dosis 40-50 mg/kg/hari, empat kali per hari dengan dosis maksimum dua gram per hari, dan diberikan selama 14 hari. Antibiotika pilihan lainnya adalah penisilin prokain G diberikan setiap hari secara intramuskular dengan dosis 300.000 IU/ hari untuk berat badan kurang dari 10 kg, sedangkan untuk berat badan lebih dari 10 kg diberikan 600.000 IU/hari, selama 14 hari. Kepustakaan lain menuliskan dosis penisilin prokain G 50.000-100.000 IU/kg/hari selama 10 hari. Difteri dinyatakan sembuh bila hasil kultur negatif pada tiga kali pemeriksaan.<sup>11,13,14</sup>

Penularan difteri dapat dicegah melalui pemberian imunisasi toksoid difteri. Imunisasi dasar difteri pertusis tetanus (DPT) diberikan 3 kali sejak usia 2 bulan dengan interval 4-6 minggu. Efek proteksi dari imunisasi dapat bertahan selama masa anak-anak sampai usia pertengahan, maka pemberian *booster* direkomendasikan diberikan pada usia 50 tahun.<sup>4,11</sup>

Profilaksis diberikan pada kontak dekat, yaitu orang-orang yang terpapar dengan sekret pernapasan pasien atau yang tinggal bersama dengan pasien. Sebelum diberikan profilaksis, harus dilakukan swab dari hidung atau tenggorok. Profilaksis yang dapat diberikan berupa antibiotik benzylpenisilin intramuskular dengan dosis 600.000 IU untuk usia di bawah enam tahun, dan 1.200.000 IU untuk usia lebih dari enam tahun, dosis tunggal. Selain itu, dapat juga diberikan eritromisin oral dengan dosis 125 mg setiap 6 jam untuk anak di bawah 2 tahun, 250 mg setiap 6 jam untuk anak usia 2-8 tahun, dan 250-500 mg setiap 6 jam untuk usia di atas 8 tahun selama 7 hari.<sup>11</sup>

Kematian pada tonsilitis difteri dapat terjadi akibat komplikasi sumbatan jalan napas atas dan komplikasi jantung akibat efek sistemik toksin difteri, meskipun sumbatan jalan napas telah diatasi. Terapi anti difteri serum harus diberikan sesegera mungkin setelah dicurigai tonsilitis difteri untuk mencegah kematian. Status imunisasi difteri individu yang tidak lengkap, dan juga akibat cakupan imunisasi wilayah yang rendah dapat meningkatkan mortalitas tonsilitis difteri.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sadoh AE, Oladokun RE. Re-emergence of diphtheria and pertussis: Implications for Nigeria. *Vaccine*. 2012; 30(50): 7221–8.
2. Murakami H, Phuong NM, Thang HV, Chau NV, Giao PN, Tho ND. Endemic diphtheria in Ho Chi Minh City, Viet Nam: A matched case-control study to identify risk factors of incidence. *Vaccine*. 2010; 28(51): 8141–6.

3. Byard RW. Diphtheria-'The strangling angel' of children. *Journal of Forensic and Legal Medicine*. 2013; 20(2):65–8.
4. Hien TT, White NJ. Diphtheria. In: Farrar J, Hotez PJ, Junghanss T, Kang G, Lalloo D, White NJ, editors. *Manson's Tropical Infectious Diseases*. China: Elsevier Ltd; 2014. p.692–7.
5. Wetmore RF. Tonsil and Adenoids. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman R, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics* 19th ed. Elsevier Inc: Philadelphia. p.1442–5.
6. Adler NR, Mahony A, Friedman ND. Diphtheria : Forgotten , but not Gone. *International Medicine Journal*. 2013; 43(2). 206–10.
7. Pancharoen C, Mekmullica J, Nimmannitya S, Hospital BA. Clinical features of diphtheria in thai children: a historic perspective. *Southeast Asian J Trop Med Public Heal*. 2002; 33:352–4.
8. Jain A, Samdani S, Meena V, Sharma MP. Diphtheria: It is still prevalent!!! *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2016; 86:68–71.
9. Besa NC, Coldiron ME, Bakri A, Raji A, Nsuami MJ, Rousseau C, et al. Diphtheria outbreak with high mortality in northeastern Nigeria. *Epidemiology & Infection*. 2014; 142(4):797–802.
10. Kantsons I, Lucenko I, Perevoscikovs J. More than 20 years after re-emerging in the 1990s, diphtheria remains a public health problem in Latvia. *Eurosurveillance*. 2016; 21(48): 1–7.
11. Sutter RW. Diphtheria and Other Corynebacteria Infections. In: Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman's Cecil Medicine*. Philadelphia: Elsevier Inc; 2012. p.1832–5.
12. Murphy JR. *Corynebacterium diphtheriae*. In: Albrecht T, Baron S, Castro G, editors. *Medical Microbiology*; University of Texas Medical Branch at Galveston. 1996
13. Todar K. Diphtheria. *Todar's Online Textbook of Bacteriology*. 2011.
14. Hadfield TL, McEvoy P, Polotsky Y, Tzinslerling V, Yakovlev AA. The pathology of diphtheria. *Journal of Infectious Diseases*. 2000;181(1):S116-20.