

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KLİNİK BAKTERİYOLOJİ VE ENFEKSİYON HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**DİYABETİ OLAN VE OLMAYAN HEMODİYALİZ HASTALARINDA
TETANOZ ANTİTOKSİN DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. DERYA ÖZCAN KANAT

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. KENAN HİZEL

ANKARA-2006

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	31
BULGULAR.....	33
TARTIŞMA	42
ÖZET.....	55
KAYNAKLAR.....	56
EK.....	68

TEŐEKKÖR

Eğitim sürecimde büyük katkısı olan Sayın Prof. Dr. Firdevs Aktaş, Prof. Dr. Fatma Ulutan, Prof. Dr. Dilek Arman, Prof. Dr. Esin Őenol ve Doç. Dr. Kenan Hızel'e en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin planlanması ve yürütölmesinde büyük emeği olan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Kenan Hızel'e ve emeği geçen herkese ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca beni destekleyen aileme ve her konuda bana yardımcı olan eşsiz arkadaşım Arzu'ya sonsuz sevgiler.

GİRİŞ

Hemodiyaliz ve diyabet hastaları bağışıklık sistemlerindeki yetersizlikten dolayı pek çok enfeksiyon için risk altındadır. Bu enfeksiyonlardan aşı ile önlenebilenler için uygun programların oluşturulması, aralıklarla bağışıklık takibinin yapılması ve gerekirse yeniden aşı uygulanması oldukça önemlidir. Tetanozun akut yaralanma ile olan ilişkisi göz önüne alındığında hemodiyaliz hastalarına kateter takılması ve benzeri girişimlerin sıklığı, diyabetik hastaların ise vasküler yetmezlik ve nöropati nedeniyle maruz kaldığı yaralanmalar bu gruplarda tetanoz bağışıklığının önemini ortaya koymaktadır. Hemodiyaliz ve diyabet hastalarında tetanoz antitoksin düzeyinin araştırıldığı çalışma sayısı sınırlı olup tetanoz bağışıklamasına yönelik programların oluşturulması için bu tür çalışmaların yapılmasının faydalı olacağı açıktır. Böylece tetanoz için farklı yaş gruplarındaki koruyucu antikor oranları tespit edilerek, aşının ne zaman yapılması gerektiği, öncesinde immunolojik değerlendirme gerekip gerekmediği gibi sorulara yanıt aranarak aşılama programının esasları oluşturulabilecektir. Bu çalışmada hemodiyaliz hastalarının serumlarındaki antitoksin düzeyleri hemodiyaliz programında olmayan diyabetli ve sağlıklı kontrol gruplarında saptanan değerlerle karşılaştırılarak altta yatan hangi etkenlerin tetanoza yatkınlığı arttırdığını belirlemek ve böylece duyarlı olanların aşılama konusunda önerilerde bulunmak amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

TETANOZ

Tetanoz ağırlı kas kontraksiyonları ile karakterize mortalite oranı yüksek bir hastalıktır. Etkinliği yüksek aşı ile kolaylıkla önlenbilmesine karşın özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir **(96, 97, 108)**.

TARİHÇE

Tetanoz Hipokrat döneminden beri bilinen bir hastalıktır. Milattan önceki dönemde Mısırlı ve Yunan doktorlar öldürücü kasılmaların gelişimi ile yaralanma arasındaki ilişkiyi tanımlamışlardır **(19)**. Hastalığın etkeni ise 1884 yılında bulunmuştur. Aynı yıl, ölen bir tetanoz olgusunun püstüler aknesinden elde edilen materyal tavşanın siyatik sinirine enjekte edilerek insandakine benzer bir klinik tablonun ortaya çıktığı görülmüş ve ayrıca toprakta bulunan anaerobik bakteriden striknin benzeri toksin izole edilmiştir **(92, 97)**. 1888 yılında tetanoz, sürekli tonik kasılmalarla karakterize olan sinir sisteminin bir hastalığı olarak tanımlanmıştır. Bu kasılmaların çoğunlukla çene ve boyun kaslarında olduğu, gövde kaslarını kol ve bacak kaslarından daha fazla tuttuğu, başlangıcın çoğunlukla akut olup etkilenenlerin büyük bir oranının öldüğü belirtilmiştir **(19)**. 1889 yılında mikroorganizma saf kültürden izole edilmiş ve tetanoz toksoidi ile aktif bağışıklama 1890 yılında başlamıştır **(97, 107, 108)**. Antiserum 1897 yılında insanlarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir **(57)**. Tetanoza karşı kitlesel korunma Birinci Dünya Savaşında tetanoz antiserumunun yaralı askerlere enjekte edilmesiyle başlamıştır. Isıyla inaktive edilmiş tetanoz toksoidinin geliştirilmesi ve kullanılmasıyla 1924 yılında aşılama programı başlamıştır **(92, 97)**.

EPİDEMIYOLOJİ

Tetanoz hastalığının etkeni *Clostridium tetani*'dir **(68)**. Esas olarak toprakta ve evcil hayvanların bağırsaklarında bulunur **(22, 108)**. İnsanların da bağırsaklarında *C.tetani* olduğu belirlenmiştir **(22)**.

Tetanoz sıcak iklimlerde ve toprağın ekilip biçildiği kırsal alanlarda yaygındır. Tetanoza özellikle az gelişmiş, ekonomik şartları kötü, kalabalık, kötü hijyenik koşullara sahip ve standart bağışıklama programından yoksun ülkelerde rastlanır **(11)**.

Dünya genelinde tetanoz insidansının 100.000 kişide 18 olduğu tahmin edilmektedir **(19)**. Güney Afrika'da yılda yaklaşık 300 olgu görülürken, Britanya'dan yılda 12-15, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nden ise 50-70 olgu bildirilmektedir **(41, 44, 110)**.

Tetanoz olgularında fatalite hızı % 40-50 arasında değişmekte olup bu oran tedavi şekilleri, tıbbi bakımın geçerliliği ve hastaların yaş dağılımından etkilenmektedir **(89)**. Yaşlı hastalar için bu hız daha yüksektir **(89)**. Gelişmekte olan ülkelerde mortalite oranı 100.000'de 28 iken, Kuzey Amerika'da bu oran 100.000'de 0.1'den azdır **(19)**. Dünyada her yıl tetanoza bağlı 800.000-1.000.000 ölüm gerçekleşmektedir ki bunların % 40'ı yenidoğan tetanozuna bağlıdır **(34, 86, 89)**. Yenidoğan tetanoz insidansı ise 1000 canlı doğumda 6 olup, dünya çapında 90 ülkede endemik olduğu bilinmektedir **(98, 109)**. Yenidoğan ölümlerinin % 80'i Afrika ve Güneydoğu Asya'da görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü tedavi edilmemiş yenidoğan tetanoz olgularında fatalite hızının % 85 olduğunu belirtmektedir **(89)**.

Değişik ülkelerden farklı sayılarda tetanoz olguları bildirilmektedir. ABD'de 1940'lı yıllardan beri uygulanan aşılama programlarının sonucu olarak bildirilen tetanoz olgularının ve tetanoz ilişkili ölümlerin oranlarında azalma olmuştur **(12)**.

ABD’de 1998-2000 yılları arasında yapılan tetanoz sürveyansının sonuçlarına göre 3 yılda toplam 130, yıllık ise ortalama 43 olgu bildirilmiştir. Bunların sadece bir tanesi yenidoğan tetanoz olgusudur. Genel insidans 1.000.000’da 0.16 olarak saptanmıştır. En yüksek insidans ise 1.000.000’da 0.35 ile 60 yaş ve üzeri kişilerde saptanmıştır. Fatalite oranı % 18 olup, ölümlerin % 75’i 60 yaş ve üzeri populusyonda gerçekleşmiştir. Olguların çoğunu tetanoza karşı aşılanmamış veya aşı öyküsü bilinmeyen kişiler oluşturmaktadır. Bildirilen olguların % 50’sinde delici yaralanma, % 33’ nde yırtılma ve % 9’unda sıyrık bildirilmiştir **(78)**. 1984-2000 yılları arasında İngiltere ve Galler’de yapılan tetanoz s rveyansında 175 olgu tesbit edilmiştir. Genel insidans 1.000.000’da 0.20 olarak hesaplanmıştır. Yenidoğan tetanozuna ve 5 yaş altı çocuklarda tetanoza rastlanmamıştır. Olguların % 29’u ölümle sonuçlanmıştır **(84)**. İsveç’de 1920-1950 yılları arasında tetanoz olgu sayısı yılda 50-100 iken, 1969-1985 yılları arasında yılda 3-4 olguya inmiştir. 1986-1994 yılları arasında ise 12 olgu bildirilmiştir **(20)**. İsrail’de 1950’li yıllarda bebeklerde ve çiftçilerde görülen tetanozun insidansı 100.000 kişide 2 olarak belirlenmiştir. Eğitim programları ve başarılı aşılama programlarıyla bebek/çocukların % 90’ın üzerinde aşılanması sayesinde, tetanoz insidansında büyük bir düşüş olmuştur **(101)**.

Dünyada çeşitli ülkelerden son 5 yılda bildirilen tetanoz olgu sayıları Tablo I’de gösterilmiştir.

Tablo I. Farklı dünya ülkelerinde son 5 yılda görülen toplam tetanoz olgu sayıları

	2004	2003	2002	2001	1999
Afganistan	0	121	975	-	221
Avustralya	5	3	2	3	7
Bangladeş	1890	715	1036	1221	1155
Belçika	2	1	1	3	-
Bulgaristan	0	2	2	4	3
Kanada		0	0	6	1
Danimarka	1	0	0	1	1
Mısır	-	523	673	732	597
Fransa	26	26	17		26
Yunanistan	5	-	3	4	16
Hindistan	3318	4713	-	8800	6694
İran	11	9	16	22	27
Japonya	-	69	80	91	90
Nijerya	-	-	3483	3587	1643
Norveç	0	1	0	1	0
Pakistan	649	890	1016	1184	1465
Polonya	25	30	20	21	14
İsveç	0	0	0	1	0
Türkiye	37	58	48	56	38
İngiltere	20	14	7	7	2
ABD	-	20	27	26	32

Kaynak: Dünya Sağlık Örgütü, aşıyla önlenebilir hastalıklar monitör sistemi, 2005

Türkiye’de Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünün verilerine göre 1980 yılında 248 olan tetanoz olgu sayısı 2004 yılı itibariyle 22’ye kadar gerilemiştir **(94)**. Tablo II’ de görüldüğü gibi mortalite hızı 1980 yılında 1.000.000’da 0.47 iken, 2004 yılında 1.000.000’da 0.06’ya düşmüştür **(94)**.

Tablo II. Tetanoz Olgu ve Ölüm sayıları, Morbidite ve Mortalite Hızları, Türkiye, 1980-2004

Yıllar	Yıl ortası Nüfus	Vaka Sayısı	Morbidite Hızı (100.000)	Ölüm Sayısı	Mortalite Hızı (1.000.000)
1980	44.438.000	248	0.56	21	0.47
1981	45.540.000	269	0.56	11	0.24
1982	46.668.000	110	0.24	17	0.36
1983	47.864.000	162	0.34	29	0.61
1984	49.070.000	161	0.33	32	0.65
1985	50.306.000	113	0.22	12	0.24
1986	51.546.000	160	0.31	21	0.41
1987	52.845.000	116	0.22	20	0.38
1988	54.176.000	104	0.19	24	0.44
1989	57.426.316	141	0.25	38	0.66
1990	57.582.446	123	0.21	22	0.38
1991	57.736.288	102	0.18	10	0.17
1992	59.088.101	110	0.19	24	0.41
1993	60.384.474	95	0.16	12	0.20
1994	61.779.288	105	0.17	15	0.24
1995	63.206.510	63	0.10	14	0.22
1996	62.727.000	42	0.07	9	0.14
1997	63.745.000	51	0.08	9	0.14
1998	64.786.000	60	0.09	8	0.12
1999	65.819.000	53	0.08	6	0.09
2000	67.844.903	11	0.02	3	0.04
2001	69.081.716	24	0.03	7	0.10
2002	70.415.064	16	0.02	4	0.06
2003	71.772.711	17	0.02	6	0.08
2004	71.152.000	22	0.03	4	0.06

1990 yılına kadar yenidoğan tetanozu, tetanoz ile birlikte bildirildiğinden, sadece 1990 ve sonrası veriler tetanoz olgularını kapsamaktadır. Olgu ve ölüm sayıları rutin bildirim sisteminden elde edilmiştir.

Hızların hesaplanmasında kullanılan nüfuslar Devlet İstatistik Enstitüsü 2000 yılı nüfus sayımına göre yapılan projeksiyonlardır.

Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1997’de rutin bildirim sistemi ile saptanan yenidoğan tetanoz olgusu 67 iken, aynı yıl hastanelerde retrospektif olarak yapılan bir araştırmada 164 yenidoğan tetanoz olgusu tesbit edilmiştir. 1991 yılında kayıtlarda 68 yenidoğan tetanoz olgusu görülürken, DSÖ aynı yıl için Türkiye’de 1343 olgu olduğunu tahmin etmektedir. Aradaki fark rutin veri toplamadaki yetersizliği göstermektedir (37, 94). Tablo III’de Türkiye’de son 15 yılda bildirilen yenidoğan tetanoz olgularının dağılımı görülmektedir.

Tablo III. Yenidoğan Tetanoz Olgu ve Ölüm Sayıları, Morbidite ve Mortalite Hızları, Türkiye, 1990-2004

Yıllar	Yıl ortası Nüfus	Vaka Sayısı	Morbidite Hızı (100.000)	Ölüm Sayısı	Mortalite Hızı (1.000.000)
1990	1.535.614	67	4.36	26	16.93
1991	1.514.279	68	4.49	20	13.21
1992	1.545.409	29	1.88	9	5.82
1993	1.576.360	46	2.92	14	8.88
1994	1.350.998	51	3.77	24	17.76
1995	1.358.000	63	4.64	31	22.83
1996	1.358.000	61	4.49	25	18.41
1997	1.357.000	33	2.43	20	14.74
1998	1.357.000	30	2.21	16	11.79
1999	1.354.999	30	2.21	15	11.07
2000	1.354.000	10	0.74	4	2.95
2001	1.359.272	32	2.35	19	13.98
2002	1.360.037	32	2.35	17	12.50
2003	1.360.037	41	3.01	20	14.71
2004	1.360.037	15	1.10	12	8.82

1990 yılına kadar yenidoğan tetanozu, tetanoz ile birlikte bildirildiğinden, sadece 1990 ve sonrası veriler tetanoz olgularını kapsamaktadır. Olgu ve ölüm sayıları rutin bildirim sisteminden elde edilmiştir.

Hızların hesaplanmasında kullanılan nüfuslar Devlet İstatistik Enstitüsü 2000 yılı nüfus sayımına göre yapılan projeksiyonlardır.

Ülkemizde farklı merkezlerden, değişik yıllarda tetanoz olguları bildirilen çalışmalar mevcuttur. Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 1990-2000 yılları arasında izlenen 43 erişkin hasta değerlendirildiğinde ortalama yaşın 51 olduğu ve olguların % 77'sinin Anadolu'nun kırsal bölgelerinden geldiği görülmüştür. En sık giriş yolu bir metal parçasının sebep olduğu yara olarak saptanmış, fatalite oranı % 58 olarak bulunmuştur **(38)**. 1991-1995 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde takip ve tedavi edilen 21 olgu incelendiğinde olguların % 95'inin 35 yaş üzerinde olduğu, % 95'inde hastalığın çivi, odun parçası batması, ezilme, kesilme gibi minör travma olarak kabul edilen yaralanma sonucu geliştiği görülmüştür. Ortalama inkübasyon süresi 10 gün olarak belirlenirken, fatalite % 45 olarak saptanmıştır **(10)**.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 1990-1999 yılları arasındaki 73 yenidoğan tetanoz olgusu değerlendirilmiş olup tüm olguların evde uygunsuz koşullarda doğduğu ve annelerin hiçbirinin gebelik süresince tetanoz toksoidi ile aşılanmadığı görülmüştür. Fatalite % 52 olarak bulunmuştur **(112)**. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 1976-1994 yılları arasında başvuran 207 yenidoğan tetanoz olgusunun % 80.6'sında evde hijyenik olmayan koşullarda doğum hikayesi mevcut olduğu ve olguların annelerine gebelik sırasında tetanoz toksoidi uygulanmadığı belirlenmiştir. Fatalite oranı % 46.8 olarak saptanmıştır. Cinsiyet, başvuru anındaki yaş ve semptomlarının süresinin prognozu etkilemediği görülmüştür **(64)**.

Tetanoz çok farklı yollarla bulaşabilir. Bugüne kadar kayıtlara geçen bulaşma yolları; kulak, deri ve diş enfeksiyonları, steril olmayan enjeksiyon ve cerrahi uygulamalar, kulak delme, dövme yaptırma, hayvan ısırıkları, çizik/sıyrık ve yanıklara bağlı yaralar ve derin-delici yaralardır **(97, 108)**.

Yenidoğan dönemi dışında tetanoz olgularının çoğunda akut bir yaralanma söz konusudur (12). Tetanoz gelişen olgular değerlendirildiğinde, % 73'ünde akut yaralanma saptanırken % 26'sında herhangi bir travmaya rastlanmamıştır (12, 78). Akut yaralanmaların yaklaşık yarısı alt ekstremitede oluşur (78). Akut yaralanmaların % 45'i evde , % 31'i çiftlik veya bahçe işleriyle uğraşırken, %23'ü diğer ev içi aktivitelerle meşgulken, % 1'i ise otomobil kazaları sırasında oluşmaktadır (78). Tetanoz gelişimine yol açan durumlar ve tetanozdaki akut yaralanmanın yerleşimi Tablo IV ve V'de gösterilmiştir.

Tablo IV. Tetanoz gelişimine yol açan durumlar (78)

<u>Tetanoz öncesi durum</u>	<u>Yüzde</u>
Akut yaralanma var	
Delinme	36
Yırtık	24
Sıyrık	6
Diğerleri #	17
Toplam	73
Akut yaralanma yok *	26
<u>Yenidoğan</u>	<u>1</u>
TOTAL	100

: ezilme, doku kaybı, birleşik kırık, kurşunlanma, yakın zamanda geçirilmiş cerrahiler, hayvan ısırıkları, bilinmeyen

* : apse, ülser, gangren, selülit, gingivitis, diğer enfeksiyonlar, enfeksiyon yokluğu

Tablo V. Tetanozdaki akut yaralanmaların yerleşimi **(78)**

<u>Yerleşim bölgesi</u>	<u>yüzde</u>
Alt ekstremité	51
Üst ekstremité	36
Baş veya gövde	10
Bilinmeyen	3

Tetanoz için riskli gruplar, aşılanmamış yetişkin kadınlar, yaşlılar, damar içi ilaç bağımlıları, immun sistem bozukluğu olanlar ve yenidoğanlardır **(22, 89, 108)**.

Aşılanmamış ya da eksik aşıli yetişkin kadınlarda steril olmayan uygulamalarla yaptırılan abortus ve doğumlar sonrası gelişen uterus kontaminasyonu tetanoz hastalığının en yaygın nedenidir **(13, 40, 89)**. Her yıl 15.000-30.000 kadının bu nedenlerden dolayı tetanoz olduğu bilinmektedir **(44)**.

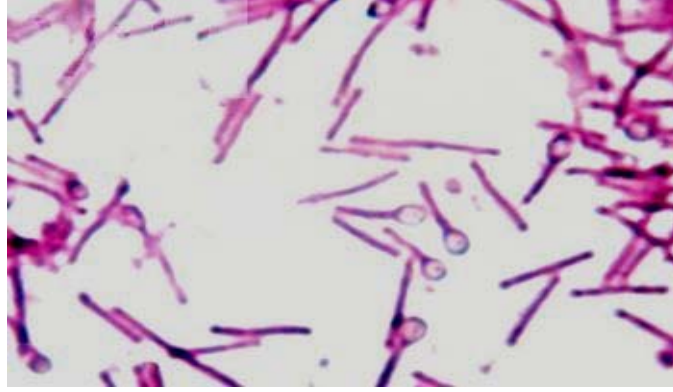
Yenidoğan tetanozu özellikle gelişmekte olan ülkelerde bebek ölümlerinin önemli bir kısmını oluşturur **(97)**. Bu yüksek insidans steril olmayan aletlerin göbek kordonu bakımında kullanılması ve annenin yetersiz bağışıklanması ile ilgilidir **(89, 97)**. Gelişmiş ülkelerde nadiren görülen yenidoğan tetanozu genellikle gebelik takibinden ve standart bağışıklamadan yoksun olan kişilerde görülür **(74)**.

Yaş ile birlikte tetanoz görülme oranının artmasının nedeni koruyucu antikor titresindeki azalmadır **(81)**. İki farklı çalışmada 50 yaş üzeri toplumda tetanoz koruyucu antikor oranları % 20 ve % 56 olarak bulunmuştur **(76, 88)**.

Tetanoza yakalanma olasılığı yüksek bir diğer grup ilaç bağımlılarıdır. 1997 yılında ABD'ndeki toplam 47 olgunun 11'i Kaliforniya'dan bildirilmiş olup bunların % 55'ini ilaç bağımlıları oluşturmuştur **(23)**.

ETİYOLOJİ

Tetanoz; anaerobik, hareketli, silindir biçiminde bir basil olan *Clostridium tetani* tarafından oluşturulur. Genellikle gram pozitif olarak sınıflandırılrsa da dokularda ve eski kültürlerde gram negatif boyanabilir (11, 17, 19). Spor formu karakteristik davul tokmağı veya tenis raketi şeklindedir (75). Şekil 1’de kültürden yapılan gram boyamada *C.tetani* görülmektedir.



Şekil 1: Tetanoz basili (52)

Clostridium tetani’nin vejetatif formu ısı ve dezenfektanlara oldukça duyarlı olmasına rağmen, sporları ısı ve etanol, fenol, formalin gibi kimyasal ajanlara dayanıklıdır (11, 97, 108). Sporların öldürülmesi için en az 4 saat boyunca kaynatma ve 121 C’de 12 dakika otoklavlama işlemi gerekmektedir (11, 97, 108). Sporlar aynı zamanda iodin, gluteraldehit ve hidrojen peroksit ile etkisiz hale getirilebilirler (17, 92).

Clostridium tetani 0.5-1.7 × 2.1-18.1 µm büyüklüğündedir (54). Kültürde üreme 37° C’de anaerobik şartlarda optimaldir (54, 92). 48 saate kadar üreme görülmeyebilir ve güçlü motiliteye bağlı kümeleşmeden dolayı, belirgin kolonilerden ziyade tabaka şeklinde görülürler (54). Kanlı agarda koloniler 4-6 mm. çapında, yassı, saydam, gri

renkli, mat yüzeyli, düzensiz sınırlı ve dar zonlu beta hemoliz yapmış şekilde görülürler **(54, 75)**. *C.tetani* için biyokimyasal testlerin çoğu negatiftir. Şekeri fermente etmez, lektinaz ve lipaz üretmez, nitratı indirgemez. Ancak hidrojen sülfür ve indol üretir **(54)**.

Tetanoz tanısı klinik bulgularla kolaylıkla konulabilir **(54, 97, 108)**. Klinik tablonun oluşabilmesi, organizmanın vücuda girmesini, vejetatif formun oluşabilmesi için uygun doku koşullarının bulunmasını ve yetersiz immun sistemi gerektirir **(11)**.

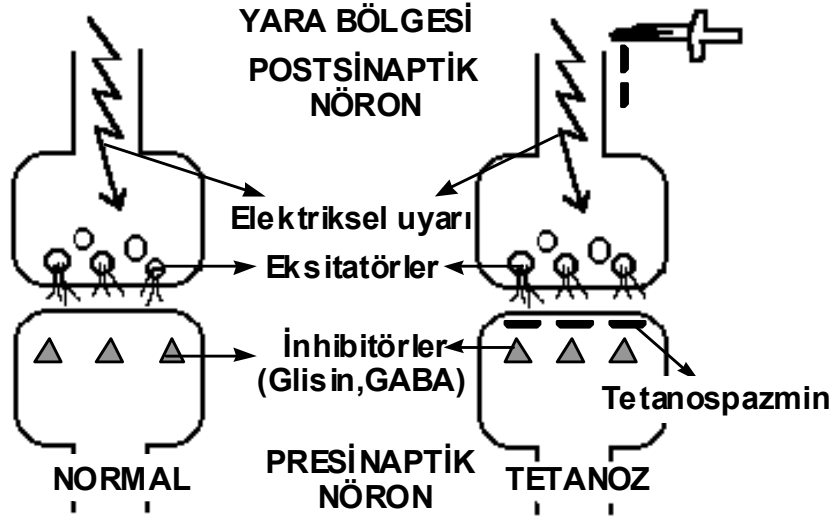
Clostridium tetani 'nin üremesi sırasında basil flajelli ve hareketlidir. Bu fazda 2 toksin, tetanospazmin (tetanoz toksini) ve tetanolizin üretilmektedir **(19, 22)**. Toksin üreten vejetatif formun oluşmasında yara kenarındaki nekrotik doku, inflamasyon ve yabancı cisim varlığı gibi lokal faktörler önemlidir **(11, 22, 99)**. Tetanolizinin tetanoz patogenezindeki rolü belirgin değildir **(19)**. Tetanospazmin ise tetanozun kliniğinden sorumlu olan nörotoksindir **(11)**. Plazmid tarafından kodlanır **(19)**. Moloküler ağırlığı 150 kilodalton olan tetanospazmin tek bir zincir halinde sentezlendikten sonra hücre dışında bakteriyel proteaz tarafından birbirine disülfid bağıyla bağlı 100 kilodaltonluk ağır zincire ve 50 kilodaltonluk hafif zincire dönüştürülür **(11, 19)**. Tetanoz toksini, botilusmus toksini ile birlikte bilinen en toksik maddelerden biridir ve öldürücü dozu yaklaşık 500 pg / kg (25ng/ 70 kg) dır **(79)**. Toksinin 1 mgr.'ı 50-70 milyon fareyi öldürebilir **(11)**.

PATOGENEZ

Basilin başlıca giriş yolu yara, kesi ve yanıklardır **(11, 89, 97)**. Klinik bulgulardan sorumlu tetanospazmin, protoplazmik bir protein olarak sentezlenir ve basilin lizisi ile salınır **(11)**. Toksin periferel sinir terminalleri tarafından alındıktan sonra intraaksonal olarak membran kaplı kesecikler içinden spinal nöronlara 250 mm/gün hız ile taşınır **(11)**. Toksinin büyük bir bölümü kan ve lenfatikler yoluyla

vücudun myonöral bileşkelerine yayılır. Retrograd transportla motor nöronların gövdesine ulaşır ve presinaptik terminallere geçer. Burada grup 1A inhibitör afferent motor nöronların kullandığı glisin ve gaba-aminobütirik asit (GABA) gibi inhibitör transmitterlerin salınımını engeller. Toksin bağlanması geri dönüşümsüz bir olaydır ve nöromusküler bileşkedeki iyileşme yeni bir akson terminalinin oluşup büyümesine bağlıdır **(19)**. İnhibisyonun yokluğu agonist ve antagonist kasların sürekli kasılmasıyla sonuçlanır **(11)**. Toksin; norepinefrin, asetilkolin, enkefalin salınımı da azaltır ve epileptojeniktir. Epileptik nöbetler azalan GABA düzeyi ilişkili bulunmaktadır **(17)**. Spinal kordda uyarıcı transmitter salınımı da bozulabilir, ancak toksinin inhibitör sistem üzerine daha büyük bir affinitesi vardır **(19)**. Bu yüzden tetanozda kas zayıflığından ziyade kas kasılması görülür. Şekil 2’de tetanozun patogenezi gösterilmiştir.

Toksinin otonom sinir sistemi üzerindeki etkileri sonucu labil hipertansiyon, taşikardi, ritm bozuklukları, periferik damarlarda daralma, pireksi, idrarda katekolamin artışı, hipotansiyon gibi belirti ve bulgular görülebilir. Hastaların çoğunda plazma katekolamin düzeyi artmıştır. Tetanospazmin simpatik reflekslerin spinal düzeydeki inhibisyonunu bozmaktadır. Bununla birlikte klinik gözlemler, tetanospazminin parasempatik sistemi de etkilediğini göstermektedir. Nadir de olsa simpatik tonus artışı olmadan görülen bradikardi ve hipotansiyon bu görüşü desteklemektedir **(17, 96)**.



Şekil 2: Tetanozun patogenezi (GABA: Gaba-aminobütirik asit)

Tetanozun klinik seyrini belirleyen faktörler, üretilen toksinin miktarı ve toksinin nöronal gövdeye ulaşması için alması gereken nöral mesafedir. Tetanospazmin myonöral kavşaklardan kan ve lenf akımı yoluyla tüm vücuda yayılabilecek miktardaysa, en kısa nöral yolla innerve edilen kas grupları ilk olarak etkilenecektir. Bu nedenle santral tetanozda, önce çiğneme, yüz ve boyun kasları ardından da diğer kaslar desendan bir şekilde progresif olarak etkilenir. Bol miktarda toksinin bir yaradan kana yayılması hastalığın seyrini hızlandırır. Salınan tetanospazmin miktarı daha az ise, toksin ancak bölgesel sinirsel yollara ulaşabilir ve kas gerginliği, nöral mesafenin uzunluğuyla orantılı olarak daha geç görülür (96).

KLİNİK

İnkübasyon süresi (inokulasyondan ilk semptomların oluşmasına kadar geçen zaman) 2 gün- 2 ay arasında değişir (17). Bu süre yaralanma bölgesi ile santral sinir sistemi arasındaki mesafeye bağlı olarak değişir (11). İnkübasyon periyodunun kısalması kötü prognozla ilişkilidir (19, 39, 97). Başlangıç süresi (ilk semptomla ilk generalize kasılma arasında geçen zaman) 1-4 gün arasında değişir (96). Yenidoğan

tetanozunda semptomlar genellikle doğumdan 4-14 gün, ortalama 7 gün sonra ortaya çıkmaktadır (97).

Tetanozun dört klinik tipi vardır: generalize, lokalize, sefalik ve yenidoğan (11, 19, 111).

Generalize Tetanoz

Generalize tetanoz en sık görülen klinik formdur (11, 19, 111). Tetanozun başlangıç semptomları kaslardaki lokalize veya generalize zayıflık, yutma ve çiğnemedeki güçlüttür. Genellikle ilk olarak boyun, yüz ve çiğneme kasları etkilenir (11). Hastaların % 75'inde görülen trismus (çene kilitlenmesi) masseter kasındaki tonus artışından dolayı oluşur (17). Kas gerginliği asendan veya desendan şekilde progresif olarak artar. Erken dönemde irritabilite, terleme, bitkinlik ve yutma güçlüğü de görülebilir (11). Trismusa diğer yüz kaslarındaki kasılmaların da eşlik etmesiyle karakteristik alaycı gülümseme (risus sardonicus) gelişir (11, 19, 108). Sırt kaslarının devamlı kasılması ile kolların addüksiyon ve fleksiyonu, bacakların gerilmesiyle dekortike postüre benzeyen opustatonus gelişir (17). Abdominal gerginlik görülebilir (17).

Otonom sinir sisteminin etkilenmesiyle aritmi, kan basıncında oynamalar, terleme, rabdomyoliz, laringeal kasılma, hipertermi ve üriner retansiyon gelişebilir (17). Hastanın bilinci genellikle açıktır ve kasılmalarla birlikte şiddetli ağrı hisseder (11, 19). Hastalığın sık bir bulgusu olan bu refleks kasılmaları gürültü, ışık, dokunma gibi dış uyaranlar tetikleyebilir (11, 39).

Tetanozun başlıca komplikasyonları sürekli devam eden kontraksiyonlar ve konvulziyonlardan dolayı oluşan kırıklar, aspirasyon, pulmoner emboli, bakteriyel süperenfeksiyonlar, dehidratasyon, solunum yetmezliği ve kardiyak arresttir (11, 97).

Akut fazda ölüm; diyafragma paralizisi veya laringeal kasılmanın neden olduğu akut solunum yetmezliğinden olur (18). Günümüzde gelişmiş yoğun bakım üniteleri sayesinde solunum problemleri giderilmektedir (17). Semptomlardan birkaç gün sonra ortaya çıkan otonomik fonksiyon bozukluğu akut fazı atlatan hastalardaki en önemli ölüm sebebidir (17, 100).

Hastalık yaklaşık 2 hafta sürer (antitoksin tedavisi verildiği zaman halen intraaksonal olan toksinin SSS'ne transportunu tamamlanması için geçen süreyi yansıtır) (17). Klinik bulguların tamamen kaybolup hastanın tam iyileşmesi ise bir ayı bulur. Bu süre içinde gelişebilecek komplikasyonlar hastalık süresini daha da uzatır (17). Hastaya aktif bağışıklama uygulanmazsa tekrarlayan tetanoz oluşabilir çünkü üretilen toksinin miktarı bağışıklığı uyarmak için yetersizdir (17).

Lokelize tetanoz

Lokelize tetanoz yalnızca sporun inokule olduğu bölgedeki kasların gerginliğiyle seyreden bir tablodur (19). Daha hafif olup ilerleme olmaksızın aylarca sürebilir ve sıklıkla kendiliğinden düzelir (18, 19). İnsidans % 13, fatalite oranı yaklaşık % 1'dir (1, 23). Etkilenen kasta sıklıkla zayıflık ve tonus azalması şeklinde alt motor nöron fonksiyon bozukluğu mevcuttur (19). Hastalığın bu kronik formu, eğer yeterli miktarda toksin SSS'ne geçerse tetanospazmine parsiyel bir bağışıklık sağlayabilir (19). Yeterli toksinin SSS'ne geçmesi durumunda da generalize tetanoz görülebilir (19).

Sefalik Tetanoz

Sefalik tetanoz kraniyal sinirleri etkileyen lokalize hastalığın özel bir formudur (18, 19). Kafa yaralanmaları veya orta kulağın *C.tetani* ile gelişen enfeksiyonu sonrasında oluşur (11). İnsidansı % 6 olup, inkübasyon periyodu 1-2 gündür (11, 12, 111). Fasiyal sinir zayıflığına neden olan alt motor nöron lezyonu sıklıkla mevcuttur

(71). Klinik olarak izole veya kombine kraniyel sinir fonksiyon bozukluğu görülür (11). Kasılmalardan ziyade paraliziler ile kendini gösterir (25). En sık 7. kraniyel sinir etkilenir (11). Ekstraokuler kas tutulumu nadiren bildirilmektedir (19). Lokalize kalabildiği gibi generalize tetanoza da ilerleyebilir (11, 111). Geçmiş dönemdeki yayınlar sefalik tetanozu kötü prognozla ilişkilendirirken, daha yeni çalışmalarda pek çok hafif olgu bildirilmiştir (19).

Yenidoğan tetanozu

Yenidoğan tetanozu yenidoğanlardaki generalize tetanoz olup genellikle gelişmemiş ülkelerde görülür (11). ABD gibi gelişmiş ülkelerde, temiz doğum koşulları ve doğurma çağındaki kadınlar arasındaki yüksek aşılama oranından dolayı yenidoğan tetanozu son derece nadirdir (74).

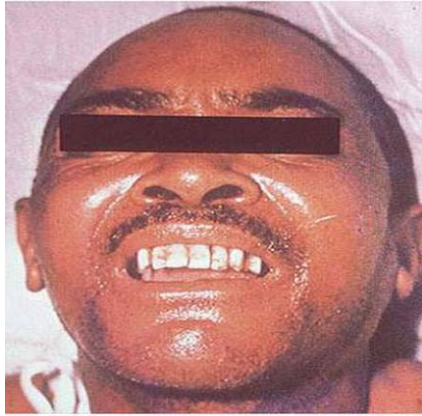
Yenidoğan tetanozunun nedeni yetersiz bağışıklığı olan annelerde aseptik teknikteki uygulama hataları ve göbek kordonu bakımının hijyenik olmayan şartlarda yapılmasıdır (18, 19, 33). Doğumu izleyen 4-14 gün içinde görülür (97). Yenidoğanda tipik olarak yaygın güçsüzlük, emme güçlüğü, kusma, konvulziyonlar ve yüz buruşturma görülür (19, 23, 25). Kasılma ve yaygın spazmlar daha sonra oluşur. Mortalite oranı yüksektir (11, 19, 25). Kötü prognostik faktörler, 10 günden küçük olmak, semptom süresinin beş günden az olması, ateş veya risus sardonicus varlığıdır (50). Hastalığın ilk haftasında yenidoğan tetanozlu hastalarda apne önde gelen ölüm sebebiyken, 2. haftada sepsistir (64).

Gebelik sırasında annenin aşılamaıyla yenidoğan tetanozu önlenabilir. Annede gelişen antikörler plasentadan geçerek yenidoğanda yeterli düzeyde koruyucu antikör sağlar (33, 35).

Şekil 3,4 ve 5’de tetanozda görülen klinik tablolarla ilişkili hasta resimleri görülmektedir.



Şekil 3: Opustonus (52)



Şekil 4: Risus sardonicus
([www. Vaccine.information.org/photos](http://www.Vaccine.information.org/photos))



Şekil 5: Trismus (52)

PROGNOZ

Tetanozun ciddiyetini tanımlamak için Phillips, Dakar gibi çeşitli evreleme sistemleri tanımlanmakla birlikte günümüzde en yaygın kullanılan sistem Ablett sınıflamasıdır (25, 39, 47).

Ablett Sınıflaması

<u>Evre</u>	<u>Klinik özellikler</u>
I (hafif)	Hafif-orta derecede trismus, generalize spastisite, kasılmalar yok, solunum tutulumu yok, yutma güçlüğü yok veya hafif
II(orta)	Orta derecede trismus, belirgin gerginlik, Hafif-orta ancak kısa kasılmalar, SS>30/dk olduğu orta derecede solunum tutulumu,hafif yutma güçlüğü
III(şiddetli)	Ciddi trismus, generalize spastisite, refleks uzamış kasılmalar, SS>40/dk, ciddi yutma güçlüğü, KH>120/dk
IV(çok şiddetli)	Evre III'e ilave olarak kardiyovasküler sistemi etkileyen otonomik disfonksiyon (hipotansiyon/ bradikardi veya ciddi hipertansiyon/ taşikardi, herhangi birisi olabilir)

SS: Solunum sayısı

KH: Kalp hızı

Tetanozun ciddiyeti ve prognozuyla ilgili birkaç araştırmacının geliştirdiği oranlama sistemi mortalite olasılığının tahmin edilmesini sağlamaktadır (18).

Tetanozun ciddiyeti ve prognozuyla ilgili oranlama sistemi

Takip edenlerin her biri için 1 puan verilerek skorelama yapılır.

- < 7 gün inkübasyon periyodu
- < 48 saat başlangıç periyodu
- Yanıklar, cerrahi yara, ayrılmamış kırık, septik abortus sonrası gelişmesi
- Narkotik bağımlılığı
- >104° F (40° C) ateş
- >120/dk kalp hızı (yenidoğanlarda > 150/dk)

Ciddiyet ve prognoz

Skor	Ciddiyet	Mortalite (%)
0-1	hafif	< 10
2-3	orta	10-20
4	ciddi	20-40
5-6	çok ciddi	> 50

TANI

Tetanoz hastalığının tanısı sıklıkla klinik gözlemlerle konulmaktadır (11, 19, 111). Laboratuvar testleri tanıda çok yardımcı değildir. Diğer tanıların dışlanması ve bağışıklığın saptanmasında kullanılır. Bağışıklığın doğrulanması veya serum antitoksin düzeyinin koruyucu değer olan 0.01 IU/ml veya üzerinde olması tetanozdan uzaklaştırır ancak imkansız kılmaz (19). Koruyucu antikor titresine sahip normal bağışıklığı olan hastalarda da tetanoz gelişebilir (19, 26). Beyin omurilik sıvısı incelemesi basınç artışı dışında normaldir (19, 111). Orta derecede lökositöz mevcuttur (111). Elektroensefalogram genellikle uyku paternindedir (11). Elektromyografi çalışmaları bazen şüpheli vakalarda faydalıdır (19).

Kanıtlanmış olguların yalnız % 30'unda yara kültüründe *C.tetani* üretilebilmiştir (97). Ancak yara örneğinde sporlu basillerin gösterilmesi ya da anaerob kültüründe mikroorganizmanın üretilmesi de hastalığın kesin kanıtı olmayabilir. Yara yeri yalnızca kontamine olmuş olabilir ya da kültürde üreyen bakteri toksin üreten plazmidi içermeyebilir (17, 19, 111).

Hastalığın klinik tanısında kullanılabilecek diğer bir yöntem spatula testidir. Bu testte arka farinks duvarının spatula ile uyarılması tetanozlu hastanın spatulayı ısırmasıyla sonuçlanan şiddetli masseter spazmına neden olur. Araştırmacılar bu testin

özgüllüğünü % 100, duyarlılığını ise % 94 olarak belirlemişlerdir (4). Ancak bu test Hindistan gibi tetanoz insidansının yüksek olduğu bir bölgede yapılmış olup tetanozun seyrek, trismus neden olan diğer hastalıkların daha sık görüldüğü gelişmiş ülkelerde aynı başarıyı göstermez (85).

AYIRICI TANI

Glisinin antagonize olduğu ve GABA salınımının etkilenmediği striknin zehirlenmesi gerçek anlamda generalize tetanozu taklit eden tek durumdur (17). Serum ve idrarın toksikolojik çalışmaları ayırıcı tanıda yardımcıdır (19).

Nöroleptik ilaçlar ve diğer santral dopamin antagonistlerine bağlı gelişen distonik reaksiyonlar tetanozla karışabilir (7, 17). Benzotropin ve difenhidramine hızlı bir yanıtın olması tetanozdan uzaklaştırır (17). Ayrıca distonik reaksiyonlu hastaların postürü hemen her zaman tetanozda nadir olan lateral boyun dönüşü şeklindedir ve refleks kasılmalar görülmez (17).

Ense sertliğine neden olan menenjit ateş ve bilinç bulanıklığının varlığıyla tetanozdan ayrılır. Ensefalopati, felç gibi yaygın kas spazmına neden olan durumlar mental bozukluk yaptığı için tetanozdan ayırt edilebilir (85). Miyopati, nöropati gibi lokal kas tutulumu yapan hastalıklar kasılmadan ziyade zayıflık yapmaya eğilimlidir. Bununla birlikte nöropatiler tetanozun özelliği olmayan duyu kaybı ile ilişkilidir (85).

Yenidoğan tetanozunun sepsis, menenjit, konvulziyonlar, hipokalsemi, hipoglisemi ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (7, 39, 47). Tetanozun ayırıcı tanısı Tablo VI'da gösterilmiştir.

Tablo VI.Tetanozun ayırıcı tanısı

<u>Semptom</u>	<u>Ayırıcı tanı</u>
Trismus	Alveolar/dental patolojiler Temporomandibuler hastalık
Ense Sertliği	Kas kasılması Menenjit
Disfaji	Akut faringeal hastalık
Kasılmalar	Striknin zehirlenmesi Intrakraniyel lezyonlar İlaca bağlı distonik reaksiyonlar Hipokalsemi Alkolik tetani Ensefalopati Felç

TEDAVİ

Tetanozlu bir hastanın tedavisinde aynı anda pek çok noktaya dikkat edilmelidir. Başlangıçta değerlendirilmesi gereken en önemli nokta hava yolu ve solunumdur. Pasif bağışıklama gibi diğer konular solunum sistemi problemleri giderildikten sonra düşünülmelidir (19).

Generalize tetanozda önerilen tedavi protokolü (18)

I. Tanı ve stabilizasyon: Kabulden sonraki ilk saat

- A.** Havayolu ve solunum değerlendirilmelidir. Eğer gerekliyse, benzodiazepin ile sedasyon sağlandıktan ve nöromusküler blokajdan (vekuronyum 0.1 mg/kg) sonra endotrakeal entübasyon tercih edilmelidir.

- B.** Antitoksin düzeyi, striknin ve dopamin antagonist ölçümü, elektrolitler, kan üre nitrojeni, kreatinin kinaz ve idrar miyoglobulin düzeyleri için örnek alınmalıdır.
- C.** Giriş yolu, inkübasyon periyodu, başlangıç zamanı ve aşı öyküsü öğrenilmeye çalışılmalıdır.
- D.** Distonik reaksiyonu ekarte etmek için benzotropin (1-2 mg. intravenöz) veya difenhidramin (50 mg. intravenöz) uygulanmalıdır.
- E.** Kasılmaları kontrol edebilmek ve gerginliği azaltmak için i.v. benzodiazepin (yanıta göre diazepamde 5 mg., lorazepamde 2 mg. lık artışlar yapılarak) uygulanmalıdır. Başlangıçta sedasyon sağlayacak ve refleks kasılmaları azaltacak kadar dozda uygulanmalıdır. Eğer bu dozlar solunumu baskılırsa, kısa etki süreli nöromusküler blokaj yapan ajan kullanarak entübasyon yapılmalıdır. Hasta yoğun bakım ünitesinde sessiz ve karanlık bir alana alınmalıdır.

II. Erken tedavi dönemi: ilk 24 saat

- A.** Kas içine 500 IU insan tetanoz immunglobulini (TIG) uygulanmalıdır. Bulunamazsa 1500-3000 IU at antitoksini uygulanabilir **(39)**.
- B.** Başka bir bölgeye hastanın yaşına uygun tetanoz-difteri aşısı (0.5 ml.) veya difteri-boğmaca-tetanoz aşısı (0.5 ml.) gibi adsorbe tetanoz toksoidi uygulanmalıdır. Difteri toksoidi olmadan adsorbe tetanoz toksoidi uygulaması, difteri toksoidine karşı alerji öyküsü olan hastalar için uygundur. Esas olarak hastanın yaşı için en uygun olan kombinasyon tercih edilmelidir.
- C.** İntravenöz olarak 6 saatte bir 500 mg. metronidazol başlanmalıdır (7-10 gün).

- D. Endotrakeal tüp yerleştikten sonra ve nöromusküler blokaj altında eğer kasılmalar solunumu etkilerse trakeostomi tercih edilmelidir.
- E. Yara tedavisi kapsamında eğer gerekliyse yara debridmanı yapılmalıdır.
- F. Yumuşak, ince lümenli nazal beslenme tüpü veya santral venöz kateter yerleştirilip beslenmeye başlanmalıdır. Total parenteral beslenme verilen hastalara aynı zamanda parenteral H₂ reseptör blokörü veya diğer mide koruyucular verilmelidir.
- G. Sedasyon sağlamak ve kasılmaları kontrol etmek için benzodiazepinler uygulanmalıdır. Eğer yeterli kontrol sağlanamazsa, uzun etkili nöromusküler blokaj yapan ajanlar (vekuronyum 6-8 mg / saat) veya aralıklı elektroensefalogram monitorizasyonu ile devamlı benzodiazepinler verilmelidir. Nöromusküler kavşak blokajı hastanın muayenesini değerlendirmek ve blokan ajanın fazla birikme olasılığını azaltmak için günlük olarak durdurulmalıdır.

III. Ara tedavi dönemi: sonraki 2-3 hafta

- A. Sempatik hiperaktivite labetalol (kan basıncını kontrol edecek kadar 0.25-1 mg/ dk) veya morfin (0.5-1mg/kg/saat) ile tedavi edilmelidir. Lokal anestezi ile epidural blokaj düşünülebilir. Kan basıncı kontrolü için diüretiklerden kaçınılmalıdır çünkü sıvı kaybı otonomik dengeyi bozar.
- B. Hipotansiyon varsa sıvı tedavisine başlanmalıdır. Pulmoner arter kateteri ve arteriyel kanül takılmalıdır. Gerekli olduğu zaman sıvı, dopamin veya norepinefrin uygulanmalıdır.
- C. Sürekli bradikardi genellikle kalp pili takılmasını gerektirir. Kalp pili yerleştirilirken atropin veya izoproterenol faydalı olabilir.

- D. Profilaktik heparin başlanmalıdır.
- E. Eğer mümkünse, deri bütünlüğünün bozulmasını ve peroneal sinir felcini engellemek için havalı yatak kullanılmalıdır. Bunun yanında sık pozisyon değişimi sağlanmalıdır.
- F. Kasılmaların ciddiyetinde önemli azalma olana ve nöromusküler blokaj sonlandırılana kadar benzodiazepinler kesilmemelidir. Benzodiazepin dozu 14-21 günde giderek azaltılmalıdır.
- G. Rehabilitasyon planına başlanmalıdır.

IV. İyileşme Dönemi: 2-6 hafta

- A. Kasılmalar sonlandıktan sonra fizik tedaviye başlanmalıdır. Hastaların çoğuna destekleyici psikoterapi gerekir.
- B. Hasta çıkarılmadan önce tetanoz-difteri veya difteri-boğmaca- tetanoz aşısının 2. dozu uygulanmalıdır.
- C. 2. den 4 hafta sonra toksoidin 3. dozunu uygulamak için hasta çağırılmalıdır.

KORUNMA ve ÖNLEME

Birincil korunma aktif aşılama ile sağlanmaktadır. İkincil korunma ise, yaralanma sonrası tetanoz profilaksisi ile sağlanmakta ve yaranın tipi ve aşılama öyküsü ile farklılık göstermektedir.

Tetanoz önlenabilir bir hastalıktır **(11,19,111)**. Tetanoz toksoidi tetanospazminin inaktif şekli olup 4 formda bulunur: DBT, DT, Td (difteri toksoidi 1/8- 1/15 oranında azaltılmış) ve tek antijen tetanoz toksoidi TT **(35)**.

Aşı Uygulamaları Öneri Komitesi ‘Immunization Practices Advisory Committee’ (ACIP) bebek ve çocuklar için 2., 4., 6., 15. aylarda ve 4-6 yaşında difteri ve tetanoz toksoidi ve adsorbe boğmaca ile aktif aşılama önermektedir **(35)**. Tetanoz

toksoidi iyi bir antijendir ve birincil serilerini tamamlamış kişiler arasında koruyucu seviyeler en az 10 yıl kalır **(19)**. 11-12 yaşında başlanarak her 10 yılda pekiştirme dozu gereklidir **(11, 19, 43)**. Üçüncü doz uzun süre devam eden bağışıklığı sağlar **(99)**. Birincil aşılama tamamlandığında tetanoz toksoidinin tekrar dozundan sonra hızlıca koruyucu antikorlar gelişir **(99)**. ACIP, ABD’de kişilerin 11-12 ve 50 yaşında kontrolünü ve aşılama hikayelerinin belirlenip gerekli olan aşılardan uygulanmasını önermektedir **(12)**.

Tetanozu önlemede bir diğer önemli nokta acil servislere yaralanma nedeniyle başvuran hastaların tedavilerinin uygun yapılmasıdır **(21, 45)**. Uygun yaklaşım yara bakımının yapılması, bağışıklığın sağlanması ve antibiyotik profilaksisidir. Cerrahinin amacı nekrotik dokuların uzaklaştırılması, pürülan koleksiyonun drene edilmesi ve sporların germinasyonu için çevresel koşulların uygun hale gelmesini sağlayan yabancı cisimlerin uzaklaştırılmasıdır **(11)**.

Akut yaralanma durumunda ABD’deki Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi’nin ‘Centers for Disease Control and Prevention’ (CDC) tetanoz profilaksisi için önerileri yaranın özelliklerine (Tablo VII) ve hastanın bağışıklama öyküsüne (Tablo VIII) dayanır. Her yaraya tetanoz sporu inokule olabildiği halde, bazı yaralanma tipleri tetanozla daha sık ilişkilidir. Bunlar; toprak, salya, feçes ile kontamine olmuş yaralanmalar, yanıklar, donmalar, delici yaralanmalar, doku kaybının olduğu yaralanmalar ve eziklerdir **(28)**. Açık kırıklar ve apseler de tetanoz gelişme olasılığı yüksek durumlar arasındadır **(80)**.

Tablo VII. Yaranın Özelliği (85)

<u>Tetanoz riski olmayan</u>	<u>Tetanoz riski olan</u>
< 6 saat (yaralanmadan sonra geçen zaman)	> 6 saat
< 1 cm. derinlik	> 1 cm derinlik
Temiz	Kontamine
Doğrusal	Yıldız şeklinde
Sinir ve damarlar sağlam	Ddenerve, iskemik
Enfekte değil	Enfekte

Tablo VIII. ACIP'in akut yarada tetanoz profilaksi önerileri (35)

Tetanoz aşı Öyküsü (doz)	Temiz,küçük yaralar		Diğer bütün yaralar	
	Td*	TIG	Td*	TIG
Bilinmiyor veya 3 dozdan az	Evet	Hayır	Evet	Evet
3 doz veya daha fazla	Hayır. Son dozdan sonra > 10 yıl geçti ise evet	Hayır	Hayır. Son dozdan sonra > 5 yıl geçti ise evet	Hayır

* < 7 yaş ise DBT, ≥ 7 yaş ise Td

CDC 250 IU insan TIG'ni sadece tetanoz riskli yaralanması olan ve birincil aşılama serisini hiç tamamlamamış veya hatırlamayan hastalara önermektedir (35). İkisi arasındaki etkileşimi engellemek için tetanoz toksoidi ve insan TIG' i farklı bölgelere uygulanmalıdır. Eğer hasta birincil aşılama serisini tamamlamamışsa, pekiştirme gereklidir ve hasta takipte seriyi tamamlamalıdır. Eğer hasta birincil aşılamasını tamamlamışsa, tetanoz-riskli yaralanmalar için son dozdan itibaren 5 yıldan fazla zaman veya tetanoz-riskli olmayan yaralanmalar için 10 yıldan fazla zaman geçtiyse pekiştirme

dozu verilmelidir. Tetanoz toksoidinin kontrendike olduğu hastalara insan TIG'i tek başına verilmelidir **(35)**. Birincil bağışıklama önerileri hastanın yaşına göre yapılır. Hasta 7 yaşından küçükse DBT, büyükse Td uygulanır **(28)**.

Tetanoz toksoidine karşı hafif reaksiyonlar (lokal ağrı, ödem, eritem, hafif düzeyde ateş, halsizlik, kırgınlık) sıktır **(19, 35)**. Persistan nodül veya enjeksiyon bölgesinde steril apse nadiren görülür **(35)**. Pekiştirme dozlarının önerilen programdan sık verilmesi daha çok ve daha ciddi reaksiyonların gelişmesine eğilim yaratır **(19, 85)**. Tüm bu reaksiyonların yanı sıra; hafif akut hastalık ve ailede aşya karşı reaksiyon öyküsü olması aşı uygulaması için kontrendikasyon değildir **(85)**. Anaflaktik reaksiyonlar, nöropatiler ve ensefalopatiler nadirdir ve toksoid verilmesindeki gerçek kontrendikasyonu oluştururlar **(35)**. Tetanoz aşılmasının Guillian-Barré sendromu ile ilişkisini destekleyen raporlar olmasına rağmen dikkatli yapılan epidemiyolojik analizler böyle bir ilişkiyi göstermemiştir **(102)**.

İnsan TIG'in standart uygulaması 250 ünite kas içinedir **(43)**. Yetersiz aşılması kayıtlı olan hastalardaki tetanoz riski yüksek yaralanmalarda doz 500 üniteye kadar çıkarılabilir **(11)**. İnsan TIG'in içerdigi antikorların 25 günlük yarı ömrü vardır. Tek doz verilmesi uzun süren koruma sağlar. İnsan TIG'ine karşı nadiren yan etki gelişir. Bunların çoğu enjeksiyon bölgesinde rahatsızlık ve hafif ısı artışıdır **(35)**. İntradermal enjeksiyonlar ürünün konsantrasyonundan dolayı lokal irritasyona yol açar ve bu insan TIG' ne alerjiyi göstermez. İntravenöz enjeksiyon ise hipotansiyona neden olabilir **(85)**. İnsan antitoksinine göre daha ucuz olan atlardan elde edilen antiserum 1500-3000 IU dozunda kas içine uygulanabilir **(39)**. At antitoksini kullanımıyla % 10 oranında serum hastalığı ve 1/ 100.000 insidansla fatal anaflaksi riski vardır **(91)**.

DİYABETTE BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ

Diyabetin ciddi enfeksiyonlara yatkınlığı arttırdığına inanılsa da bu konuyla ilgili güçlü epidemiyolojik kanıtlar yeterli değildir **(14)**. Diyabetik hastalarda cilt bütünlüğünü bozan durumlar (damar içi ve üriner girişimler, travma, cilt kuruluğu, vb.), diyabetik vasküler hastalık ve nöropati enfeksiyonların oluşumundaki önemli belirleyicilerdir. Diyabetik ketoasidoz sırasındaki pH değişikliklerinin serum apotransferritininin demire bağlanma affinitesini azalttığı, böylece mikroorganizmaların üremesini hızlandıracak demirin serumda arttığı belirtilmektedir **(105)**.

Diyabetik hastalarda görülen başlıca savunma bozuklukları; **(42, 105)**

- Opsonizasyon bozukluğu
- Granülositlerin kemotaktik aktivitesinde bozukluk
- Yüksek glukoz konsantrasyonunda, yüksek osmolaritede ve düşük pH' da adezyon ve fagositozun azalması
- Granülositlerin bakteriyel fonksiyon bozukluğu
- Hücre aracılı bağışıklıkta değişiklikler
- Kompleman faktör 4 düzeyinde düşüklük ve uyarı sonrası azalmış sitokin yanıtı gibi humoral bağışıklık bozukluklarıdır

Sonuç olarak diyabetik hastalardaki konak savunması için net bir görüş birliği yoktur.

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastaların bakteriyel enfeksiyon için riskinin arttığı bilinmektedir **(105)**. Ancak KBY'nin kendisinin önemli bir faktör olup olmadığı net değildir **(24)**. KBY' nin humoral savunma mekanizmalarını bozmadığı görülmüştür. Bununla birlikte hücresel savunma mekanizmalarında sınırlı anormallikler

bildirilmiştir **(105)**. Bu hasta grubunda cilt kuruluğu ve buna bağlı oluşan çatlaklar, kullanılan immunsupresif tedaviler (steroid gibi), sık uygulanan girişimler enfeksiyon gelişimindeki riskler olarak söylenebilir.

Üremik hastalarda kemik iliği havuzunda granülosit rezervinin azalması, nötrofillerin in vivo birikiminde azalma ve in vitro kemotaksiste azalma gözlenmiştir. Bu defektler üremik serumdaki kemotaktik faktörlerin bozulmuş yapısını büyük oranda açıklar ve periton diyaliziyle bir miktar düzeltilebilirken hemodiyalizle değişmez **(105)**. Hem granülositik fonksiyon (yüzey adezyonu, fagositoz ve hücre içi öldürmeyle ölçülen) hem de opsonizasyonun KBY' li hastalarda normal olduğu gösterilmiştir **(1)**. Mononükleer fagositoz hem in vivo hem invitro anormal olarak görülmektedir **(73, 83)**. Hücre aracılı immunit BY' de azalmış olup hemodializle düzelmez **(105)**. Üremik hastalardaki lenfositlerin mitojenik ve antijenik yanıtı in vitro olarak bazı araştırıcılar tarafından normal, bazıları tarafından anormal bulunmuştur **(31, 72)**.

Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyalize girenlere uygulanan prostetik materyal, ilk basamak savunmayı bozarak intravasküler enfeksiyonlara yol açabilir. Hemodiyaliz hastalarında antikör yanıtının anormalliği hepatit B aşı çalışmalarıyla desteklenmiştir **(67, 90)**. Ek olarak anormal hücre aracılı bağışıklık hemodiyaliz hastalarında gözlenmektedir **(66, 82)**.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Grubu

Çalışmaya alınanlar Ekim 2004-Haziran 2005 tarihleri arasında hemodiyaliz hastası (H), diyabetik hemodiyaliz hastası (DH), böbrek hastalığı olmayan diyabetik (D) ve sağlıklı (S) olmak üzere gruplandırıldı.

Diyabeti olan ve olmayan hemodiyaliz hastaları Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Öğretim Üyelerinin takibinde olan hastalardan alındı. Çalışmamızın D grubu Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'ne, S grubu ise aynı hastanenin farklı bölümlerine başvuranlar arasından seçildi. Her üç grubun (DH, D ve S) yaş ve cinsiyet dağılımları benzerdi. Altta yatan başka hastalığı olanlar (immün yetmezlik, otoimmün hastalık, malignite vb.), farklı nedenlerle kooperasyon kurulamayanlar ve çalışmaya katılmak istemeyenler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma yöntemi

Çalışmaya alınanların her biri için Ek-1'de sunulan anket formu dolduruldu ve 7-8 cc. venöz kanları alındı. Kan almak amacıyla vacutainer® Brand iğne (*Becton Dickinson, United Kingdom*) ve tüp, alkol ve pamuk kullanıldı. Alınan kanlar 3000 devir/dakika hızda 5 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan serumlar ependorf tüpler içinde çalışma zamanına kadar - 70° C'de saklandı. Serumlardaki tetanoz antikorları double-antigen ELISA yöntemi kullanılarak araştırıldı (29).

Antitoksin düzeyi < 0.01 IU/ml. bulunanlar yetersiz, 0.01- 0.1 IU/ml. arasındakiler koruyucu ve > 0.1 IU/ml. olanlar ise tetanoza karşı tam koruyucu kabul edildi. Çalışmaya alınanların yaş dağılımlarının eşitliği Anova yöntemiyle belirlendi. Tüm gruplardaki yaş, cinsiyet, aşılanma hikayesi, diyabetli ve/veya diyalize giriyor olma, diyaliz süresi ve erkekler için askerlik durumunun (askere alınan erlere tek doz

tetanoz aşısı yapıldığı için) tetanoz antikor değerlerine etkisi SPSS istatistik programında ki-kare testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Araştırmaya alınan 452 kişinin gruplara göre dağılımı Tablo X’da gösterilmiştir.

Tablo X. Araştırmaya alınan 452 kişinin gruplara göre dağılımı

Gruplar	Sayı	%*
Hemodiyaliz	257	56.8
Diyabet	65	14.4
Sağlıklı	65	14.4
Diyabet + Hemodiyaliz	65	14.4
Toplam	452	100

*satır yüzdesi

Tablo XI’de görüldüğü gibi çalışmada yer alan 452 kişinin yaş ortalaması 53.9 olarak bulundu. Hemodiyaliz grubunun yaş ortalaması daha küçük (49.3) olup diğer gruplar arasında fark yoktu.

Tablo XI. Grupların yaş ortalamaları

Gruplar	Sayı	Ortalama Yaş	Minimum-maksimum yaş
Hemodiyaliz	257	49.31	14-88
Diyabet	65	59.84	25-76
Sağlıklı	65	59.90	29-85
Diyabet + Hemodiyaliz	65	60.12	33-79
Toplam	452	53.90	14-88

Çalışmaya alınan 452 kişinin %65.7’ si erkek, %34.3’ü kadındı (Tablo XII). Cinsiyet açısından bu dört grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo XII. Cinsiyetin gruplara göre dağılımı

Gruplar	Cinsiyet				Toplam	
	Kadın		Erkek			
	Sayı	%*	sayı	%*	sayı	%*
Hemodiyaliz	88	34.2	169	65.8	257	100
Diyabet	22	33.8	43	66.2	65	100
Sağlıklı	23	35.4	42	64.6	65	100
Diyabet+Hemodiyaliz	22	33.8	43	66.2	65	100
Toplam	155	34.3	297	65.7	452	100

* satır yüzdesi

297 erkeğin % 70'ini askerliğini yapanlar oluşturdu (Tablo XIII). Gruptaki erkekler arasında askerliklerini yapma açısından fark görülmedi ($p>0.05$).

Tablo XIII. Gruplardaki erkeklerin askerlik yapma oranları

Gruplar	Askerlik					
	Var		Yok		Toplam	
	Sayı	%*	sayı	%*	sayı	%*
Hemodiyaliz	117	69.2	52	30.8	169	100
Diyabet	26	60.5	17	39.5	43	100
Sağlıklı	31	73.8	11	26.2	42	100
Diyabet+Hemodiyaliz	34	79.1	9	20.9	43	100
Toplam	208	70	89	30	297	100

*satır yüzdesi

Tablo XIV’de görüldüğü gibi çalışmaya alınan 452 kişinin %75.2’si aşı hikayesini hatırlıyordu. Aşı hikayesini hatırlama açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo XIV. Gruplar arasında aşı hikayesini hatırlama oranları

Gruplar	Aşı Hikayesi					
	Hatırlıyor		Hatırlamıyor		Toplam	
	Sayı	%*	sayı	%*	sayı	%*
Hemodiyaliz	191	74.3	66	25.7	257	100
Diyabet	45	69.2	20	30.8	65	100
Sağlıklı	51	78.5	14	21.5	65	100
Diyabet+Hemodiyaliz	53	81.5	12	18.5	65	100
Toplam	340	75.2	112	24.8	452	100

* satır yüzdesi

Çalışmaya alınan 457 kişinin % 44.2’si tetanoza karşı koruyucu antitoksin düzeyine sahipti (Tablo XV). Gruplar arasında koruyucu tetanoz antikor varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo XV. Gruplardaki koruyucu tetanoz antikor oranları

Gruplar	Koruyuculuk var		Koruyuculuk yok		Toplam	
	Sayı	%*	sayı	%*	sayı	%*
Hemodiyaliz	126	49	131	51	257	100
Diyabet	24	36.9	41	63.1	65	100
Sağlıklı	24	36.9	41	63.1	65	100
Diyabet+Hemodiyaliz	26	40	39	60	65	100
Toplam	200	44.2	252	55.8	452	100

*satır yüzdesi

Tablo XVI’da gösterildiği gibi hemodiyalize giren hastalar birleştirildiğinde ve koruyucu antikorlar 3 grup arasında değerlendirildiğinde de fark görülmedi ($p>0.05$).

Tablo XVI. Hemodiyalize giren hastalar birleştirildiğinde gruplardaki koruyucu tetanoz antikor oranları

Gruplar	Koruyuculuk var		Koruyuculuk yok		Toplam	
	Sayı	%*	sayı	%*	Sayı	%*
Hemodiyaliz, diyabetik hemodiyaliz	152	47.2	170	52.8	322	100
Diyabet	24	36.9	41	63.1	65	100
Sağlıklı	24	36.9	41	63.1	65	100
Toplam	200	44.2	252	55.8	452	100

*sıra yüzdesi

Tablo XVII’de görüldüğü gibi diyabetik hastalar birleştirildiğinde ve koruyucu antikorlar 3 grup arasında değerlendirildiğinde de fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo XVII. Diyabetik hastalar birleştirildiğinde gruplardaki koruyucu tetanoz antikor oranları

Gruplar	Koruyuculuk var		Koruyuculuk yok		Toplam	
	sayı	%*	sayı	%*	Sayı	%*
Hemodiyaliz	126	49	131	51	257	100
Diyabet, diyabetik hemodiyaliz	50	38.5	80	61.5	130	100
Sağlıklı	24	36.9	41	63.1	65	100
Toplam	200	44.2	252	55.8	452	100

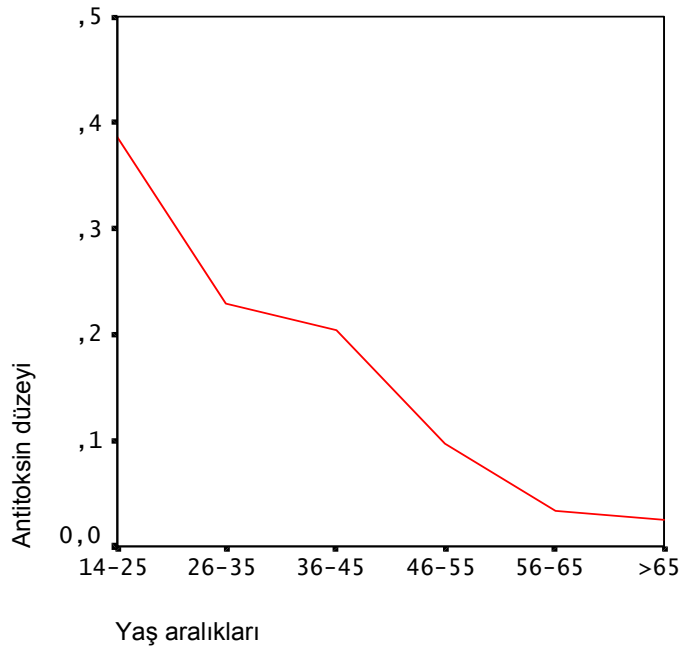
*sıra yüzdesi

452 hasta yaş aralıklarına ayrılarak koruyucu antikor varlığı açısından değerlendirildiğinde, koruyucu antikorların yaşla birlikte azaldığı ve 46 yaşın üzerinde istatistiksel olarak bu durumun belirginleştiği saptandı (tablo XVIII) ($p<0.001$). Şekil 6'da antitoksin düzeyleri ile yaş aralıkları arasındaki ilişki görülmektedir.

Tablo XVIII. Tüm hastalarda yaş grupları ve koruyucu tetanoz antikor ilişkisi

Yaş Grupları	Koruyuculuk var		Koruyuculuk yok		Toplam	
	sayı	%*	sayı	%*	Sayı	%*
14-25	17	77.3	5	22.7	22	100
26-35	27	67.5	13	32.5	40	100
36-45	43	74.1	15	25.9	58	100
46-55	49	51.6	46	48.4	95	100
56-65	34	26.2	96	73.8	130	100
> 65	30	28	77	72	107	100
Toplam	200	44.2	252	55.8	452	100

*satır yüzdesi



Şekil 6: Tetanoz antitoksin düzeyi ile yaş aralıklarının ilişkisi

Çalışmaya alınan dört grubun benzer yaş aralıkları antitoksin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında da fark görülmedi ($p>0.05$).

Cinsiyete göre koruyucu antikorlar değerlendirildiğinde Tablo XIX’da görüldüğü gibi erkeklerde koruyucu antikor oranları daha yüksek saptandı ($p<0.01$). Toplamda olduğu gibi H grubunda da erkeklerdeki koruyucu antikor oranı kadınlara göre daha yüksek bulunurken (Tablo XX), D, S ve DH grubunda cinsiyetler arasında koruyucu antikor açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$).

Tablo XIX. Tüm gruplarda cinsiyet ve koruyucu tetanoz antikor ilişkisi

Cinsiyet	Koruyuculuk var		Koruyuculuk yok		Toplam	
	sayı	%*	sayı	%*	Sayı	%*
Kadın	55	35.5	100	64.5	155	100
Erkek	145	48.8	152	51.2	297	100
Toplam	200	44.2	252	55.8	452	100

*satır yüzdesi

Tablo XX. Hemodiyaliz grubunda cinsiyet ve koruyucu tetanoz antikor ilişkisi

Cinsiyet	Koruyuculuk var		Koruyuculuk yok		Toplam	
	sayı	%*	sayı	%*	Sayı	%*
Kadın	32	36,4	56	63,6	88	100
Erkek	94	55,6	75	44,4	169	100
Toplam	126	49	131	51	257	100

*satır yüzdesi

Tablo XXI’de görüldüğü gibi hemodiyalize giren toplam 322 hastada diyaliz süresinin koruyucu antitoksin düzeyini etkilemediği saptandı ($p>0.05$). 257 H hastası ve 65 DH hastası ayrı gruplar olarak değerlendirildiğinde de diyaliz süresi koruyucu antikorlar üzerine etkili bulunmadı.

Tablo XXI. Hemodiyaliz hastalarında diyaliz süresi ve koruyucu tetanoz antikor ilişkisi

Diyaliz Süresi	Koruyuculuk var		Koruyuculuk yok		Toplam	
	sayı	%*	sayı	%*	Sayı	%*
< 1 yıl	35	47.9	38	52.1	73	100
1-5 yıl	72	48	78	52	150	100
5-10 yıl	25	42.4	34	57.6	59	100
> 10 yıl	20	50	20	50	40	100
Toplam	152	47.2	170	52.8	322	100

*sattır yüzdesi

Askerlik yapmakla koruyucu tetanoz antikorları arasında herhangi bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo XXII).

Tablo XXII. Erkeklerde askerlik ve koruyucu tetanoz antikor ilişkisi

Askerlik	Koruyuculuk var		Koruyuculuk yok		Toplam	
	sayı	%*	sayı	%*	Sayı	%*
Var	99	47.6	109	52.4	208	100
Yok	46	51.7	43	48.3	89	100
Toplam	145	48.8	152	51.2	297	100

*sattır yüzdesi

Tablo XXIII'de görüldüğü gibi aşılama hikayesi olanların koruyucu antikor oranları hatırlamayanlara göre daha fazla bulundu ($p<0.001$).

Tablo XXIII. Tüm gruplarda aşı bilgisi ve koruyucu tetanoz antikor ilişkisi

Aşı Hikayesi	Koruyuculuk var		Koruyuculuk yok		Toplam	
	sayı	%*	sayı	%*	Sayı	%*
Hatırlıyor	68	60.7	44	39.3	112	100
Hatırlamıyor	132	38.8	208	61.2	340	100
Toplam	200	44.2	252	55.8	452	100

*sattır yüzdesi

Aşı hikayesini hatırlayan 112 kişi son aşı tarihlerine göre karşılaştırıldığında Tablo XXIV’de görüldüğü gibi koruyucu antitoksin düzeyleri açısından fark görülmedi ($p>0.05$).

Tablo XXIV. Aşı hikayesini hatırlayanların son aşı tarihine göre koruyucu tetanoz antikor oranları

Son aşı Tarihi	Koruyuculuk var		Koruyuculuk yok		Toplam	
	sayı	%*	sayı	%*	Sayı	%*
< 1 yıl	6	54.5	5	45.5	11	100
1-5 yıl	20	62.5	12	37.5	32	100
5-10 yıl	17	77.3	5	22.7	22	100
> 10 yıl	25	53.2	22	46.8	47	100
Toplam	68	60.7	44	39.3	112	100

*sattır yüzdesi

452 kişinin %44.2’sinde tetanoza karşı koruyucu antikor bulunurken (antitoksin düzeyi> 0.01 IU/ml.), tam koruyucu antikora (antitoksin düzeyi > 0.1 IU/ml.) sahip olanların oranı %21.5 olarak saptandı (Tablo XXV). Tam koruyucu antikor varlığı, gruplar arasında karşılaştırıldığında diyabet varlığı risk olarak saptandı ($p<0.01$).

Tablo XXV. Çalışma gruplarındaki tam koruyucu tetanoz antikor oranları

Gruplar	Tam koruyuculuk				Toplam	
	var		yok			
	sayı	%*	sayı	%*	Sayı	%*
Hemodiyaliz	69	26.8	188	73.2	257	100
Diyabet	6	9.2	59	90.8	65	100
Sağlıklı	14	21.5	51	78.5	65	100
Diyabet + Hemodiyaliz	8	12.3	57	87.7	65	100
Toplam	97	21.5	355	78.5	452	100

*sattır yüzdesi

TARTIŞMA

Ülkemizde tetanoz aşısı ulusal aşı programında yer almasına ve askerlik/gebelik döneminde erişkinlere aşı uygulanmasına karşın muhtemelen pekiştirme dozlarının düzenli yapılmaması ve tetanoz ile ilişkili yaralanmalardan sonra profilaksi uygulanmasındaki eksikliklerden dolayı tetanoz önemini korumaya devam etmektedir. Günümüzde anne ve yenidoğan tetanozuna bağlı ölümler gelişmekte olan ülkelerde sorun oluşturmaya devam ederken **(106)**, gelişmiş ülkelerdeki tetanoz olgularının çoğunu koruyucu antitoksin titresindeki düşüşten dolayı yaşlı populasyon oluşturmaktadır **(12, 44, 81)**.

Türkiye’de farklı merkezlerden bildirilen tetanoz olgu değerlendirmeleri bulunmaktadır. Yapılan iki çalışmada takip edilen olguların yaş ortalamasının 50’nin üzerinde olduğu, hiçbirinde son 10 yıl içinde tetanoz aşılama öyküsünün olmadığı ve başvurdıkları sağlık kuruluşlarında yetersiz profilaksi uygulandığı saptanmıştır. Bu çalışmaların sonucunda, son 10 yıl içinde aşılama öyküsü olmayanlara uygun profilaksi yapılması ve nüfusun 10 yılda bir aşılınması vurgulanmıştır **(10,48)**. Ergönül ve arkadaşlarının 43 olguyu irdeledikleri çalışmada da erişkin aşılması ve eğitim üzerinde durulmuştur **(38)**.

Yurtdışından da tetanoz olguları bildirilmektedir. ABD’de 1998-2000 yılları arasında görülen 130 olgu içinde insidans en fazla 60 yaş ve üstünde görülmüştür. Olgularda tetanoz toksoidi ile aşılama öyküsü oranı % 38 olarak saptanmıştır. **(78)**. İngiltere ve Galler’de 1984-2000 yılları arasında bildirilen 175 olgu içinde insidans en fazla 64 yaş üstünde görülürken yenidoğan tetanozuna ve 5 yaş altı çocuklarda tetanoza rastlanmamıştır. 175 olgunun yalnız 5’inde birincil aşılama, 10’unda birincil aşılama ve pekiştirme dozu uygulaması, 19’unda ise bir tane aşı olma durumu saptanmıştır **(84)**.

Kore’de bir üniversite hastanesinde takip edilen 17 olgunun % 70’ini kadınların oluşturduğu ve ortalama yaşın 63 olduğu görülmüştür. Hastaların % 88.2’sinde birincil aşılama ve 10 yıllık pekiştirme dozlarının yapılmadığı görülmüştür **(87)**.

Ülkemizde ve dünyada sağlıklı bireylerde farklı yaş gruplarında koruyucu tetanoz antikor varlığı oranlarının araştırıldığı çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda koruyucu antitoksin değeri için farklı sınır değerler alınmıştır. DSÖ 0.01 IU/ml. ve üzerindeki değerlerin koruyucu olduğunu belirtmektedir **(99)**. Ancak bu değer üzerinde antitoksin düzeyine sahip olmasına karşın tetanoz gelişen olgular bildirildiğinden, bazı çalışmalarda koruyucu antitoksin için >0.1 IU/ml. değeri alınmıştır **(26)**. Çalışmamızda bu değeri tam koruyucu antikor için sınır olarak aldık. Koruyucu antikor değeri ise DSÖ önerisine uygun olarak alındı.

Antitoksin düzeyinin saptanmasında farklı yöntemler kullanılmakla beraber en sık tercih edilen ELISA’dır. ELISA yöntemiyle tetanoz antitoksin düzeyinin araştırıldığı ve 0.01 IU/ml’nin üzerindeki değerlerin koruyucu kabul edildiği çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Ülkemizden bildirilen çalışmalarda koruyucu tetanoz antikor varlığı oranları Hemşirelik Yüksek Okulu, Sağlık Meslek Lisesi öğrencileri, çalışan personel ve erlerden oluşan 155 kişilik grupta % 100, tarım kesiminde çalışanlarda % 8.3, askerlerde % 68, doğum yapan anne ve bebeklerinde % 35, tıp öğrencilerinde % 53.3 ve gebelerde %73.8 saptanmıştır **(2, 51, 103)**. Farklı ülkelerden bildirilen koruyucu tetanoz antikor oranları ise İsveç’te % 81, Hollanda’da 7715 kişide yapılan çalışmada % 86, Danimarka’da yapılan bir çalışmada % 49 ve İsrail’de yaşları 21-54 arasında değişen 3241 askerde ise % 77.3 olarak bulunmuştur **(16, 32, 61, 70)**. Aynı yöntemin kullanıldığı ancak 0.1 IU/ml’den yüksek değerlerin koruyucu kabul edildiği

Çalışmalarda farklı gruplarda % 25.3 - % 98 arasında değişen koruyucu antikor oranları bildirilmiştir (8, 30, 36, 55, 56, 58, 65, 76, 88, 93).

Çalışmamızda 65 sağlıklı kişide koruyucu tetanoz antikor varlığı oranı (>0.01 IU/ml) ELİSA yöntemiyle % 36.9, tam koruyucu tetanoz antikor varlığı oranı (>0.1 IU/ml) ise % 21.5 olarak bulundu. Çalışmalardaki farklı sonuçlar seçilen yaş ve meslek gruplarına, grupların aşılama oranlarına (askerlik, gebelik, çocukluk dönemi, vb.), sosyoekonomik düzeye, kullanılan farklı tanı yöntemlerine ve koruyuculuk için farklı sınır değerlerin alınmasıyla açıklanabilir. Diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında genelde daha düşük bulduğumuz koruyucu tetanoz antikor varlığı oranı yaş ortalamasının yüksek (53.9 yıl) olmasıyla açıklanabilir.

Çalışmalarda yaş ve koruyucu antikor düzeyi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde artan yaşla birlikte oranlarda azalma saptanmıştır. Benzer yaş gruplarının (1-85 yıl) dahil edildiği çalışmalarda koruyucu düzeyde antikor bulunma oranları en yüksek % 88 ile 6-15, % 93.3 ile 31-40 ve % 94.1 ile 13-20 yaş aralığında bulunmuştur. Her üç çalışmada da ileri yaşta koruyucu düzeyde antikor bulunma oranlarının azaldığı saptanmıştır (5, 30, 104). Sağlık alışanlarında yapılan bir çalışmada ise bu oran 17-26 yaş grubunda % 100 , >47 yaş grubunda % 86 olarak bulunmuştur (58). Çoğunluğunu düşük eğitim düzeyli kişilerin oluşturduğu 50 yaş üzerindeki popülasyonda ise tetanoz antikorlarının koruyucu düzeyde olma oranı yaklaşık % 20 gibi oldukça düşük olarak bildirilmiştir (76). Kocaeli bölgesinde yapılan bir çalışmada da araştırmacılar bu oranı <40 yaş grubunda % 95.1, >40 yaş grubunda ise % 65.6 olarak saptamışlardır (36). Gebelerdeki yapılan bir araştırmada ise 30 yaş ve altında % 73.9 olarak bulunan oranın 31 yaş ve üzerinde % 41.6'ya düştüğü

görülmüştür **(103)**. Kutoğlu ve arkadaşları 3 ilde toplam 2094 kişide yaptıkları çalışmada en yüksek oranları 10-19 yaş grubunda bildirmişlerdir **(65)**.

İsveç’de (19-65 yaş sağlık personeli) ve İspanya’da (2-39 yaş) yapılan çalışmalarda 30 yaşından sonra koruyucu tetanoz antikor oranının azaldığı görülmüştür **(16, 77)**. Avustralya’da yapılan ulusal seroprevelans çalışmasında (1996-1999 yılları arasında) ise tetanoz koruyucu antikor oranları 5-39 yaş grubunda % 90 ların üzerinde bulunurken, 40 yaşından sonra giderek azaldığı ve 70 yaş ve üzerinde %47 lere kadar gerilediği saptanmıştır **(46)**. Almanya’dan bildirilen bir çalışmada da benzer şekilde < 30 yaş grubunda en yüksek olan oranların yaşla birlikte azaldığı ve 50 yaş üzerinde % 56’ya düştüğü görülmüştür **(88)**. Yunanistan’da yapılan bir çalışmada ise 21-30 yaş grubunda % 83.3 olan koruyucu antikor oranı > 60 yaşında % 51.2 olarak saptanmıştır **(93)**. Avustralya (49 yaş ve üzeri), Hollanda (0-79 yaş), İsraill (21-54 yaş, asker), Danimarka (30-70 yaş) gibi çeşitli ülkelerden bildirilen çalışmalarda da artan yaşla birlikte koruyucu tetanoz antikor varlığı oranlarının azaldığı belirlenmiştir **(32, 56, 61, 70)**.

Bu çalışmaların ortak sonucu olarak, artan yaşla birlikte azalan koruyucu tetanoz antikor oranları ileri yaşlarda rapel uygulamalarının yetersizliğine, yaşa bağlı olarak immun yanıtın azalması ve bununla ilişkili olarak tetanoz toksoide verilen azalmış cevaba, yaşlı popülasyonun aşılama programlarının başlangıcından önce doğmasına ve gençlerde okul, askerlik, gebelik döneminde uygulanan aşılarla bağlanmış ve erişkin yaş grubu için aşılama programları geliştirilmesi üzerinde durulmuştur.

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunda sayılar az olmakla birlikte 26-45 yaş aralığının tümünde koruyucu düzeyde tetanoz antikorları saptanırken, >65 yaş grubunda bu oranın % 35.5’e gerilediği bulundu. En düşük oranın ise % 15.4 ile 56-65 yaş

aralığında olduğu görüldü. Çalışma grubumuzun tamamı göz önüne alındığında da sağlıklı grupta olduğu gibi en düşük koruyucu antikor oranına (% 26.2) 56-65 yaş aralığında rastlandı ve benzer şekilde 46 yaşından sonra bu oranda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Diğer çalışmalara paralel olarak ileri yaşta koruyucu düzeyde antikor saptanma oranlarının azaldığı ve tetanoz bağışıklığında yaşın altta yatan hastalıktan bağımsız bir faktör olduğu görüldü.

Cinsiyete göre değerlendirme yapıldığında çalışmaların büyük kısmında erkeklerdeki koruyucu antikor oranları kadınlardan yüksek saptanmıştır (**5, 16, 32, 46, 56, 60, 61, 69, 76, 77, 88, 93, 113**). Farklı çalışmalarda erkeklerde % 63 ile % 91.2 arasında koruyucu antikor oranları bildirilirken aynı çalışmalarda kadınlarda bu oran %36 ile %71.6 arasında bulunmuştur (**5, 32, 61, 88, 93, 113**). Erkeklerde yüksek bulunan koruyucu antikor oranları askerlik sırasındaki aşılama ve erkeklerin çalışma ortamları ve uğraşları nedeniyle daha fazla yaralanmaya maruz kalmaları ve bununla ilişkili olarak yapılan tedavinin sonucu olarak pekiştirme dozlarının daha fazla yapılmasıyla ya da işi gereği (örneğin madencilik) düzenli pekiştirme dozlarının uygulanmasıyla açıklanmıştır (**5, 8, 32, 46, 69, 77, 88, 93**). Bazı çalışmalarda ise cinsiyetler arasında tetanoz antitoksin pozitifliği açısından fark saptanmamıştır (**30, 36, 65, 58, 104**). Bu çalışmalarda cinsiyetler arası fark olmaması çalışmaya katılanların meslekleri gereği daha bilinçli olmaları (sağlık personeli gibi), gebelik takiplerini daha titiz yaptırmaları ve bununla ilişkili rapellerin daha düzenli uygulanması veya araştırma bölgesinde doğurganlık oranının yüksek olması ve hamilelik döneminde tetanoz aşısının yapılıyor olması gibi nedenlere bağlanmıştır (**30, 36, 58**).

Çalışmamızda sağlıklı kontrollerde cinsiyet ile koruyucu antikor varlığı arasında ilişki bulunmazken, toplamda koruyucu antikor düzeylerinin erkeklerde istatistiksel

olarak daha yüksek olduğu görüldü. Bu sonuç en büyük çalışma grubumuz olan hemodiyaliz hastalarındaki erkek cinsiyette koruyucu antikor oranlarının yüksek olmasının yansımasıdır. Toplamda kadınların % 35.5'inde, erkeklerin ise % 48.8'inde tetanoz antitoksin düzeyi koruyucu değerin üzerinde saptandı ve literatür bilgileriyle uyumlu bulundu. Askerlik yapan erkeklerle yapmayanlar arasında koruyucu antikor varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Askerlik yapma oranı yüksek olmasına karşın (% 70) yaş ortalamasının ileri olması ve buna bağlı rapel dozların yetersizliği askerliğini yapan erkeklere koruyucu antitoksin düzeyi açısından üstünlük getirmemiş olabilir.

Değişik çalışmalarda farklı aşılama oranlarını saptanırken son aşılama sonrası geçen zaman uzadıkça tetanoz koruyucu antikor bulunma oranının azaldığı gözlenmiştir. Yapılan araştırmalarda son 5 yıl içinde aşı olduğunu söyleyenlerde yüksek bulunan koruyucu antikor oranlarının son aşı tarihinden sonra 6-10 yıl geçenlerde % 26.1- % 61'e, 10 yıldan fazla süre geçenlerde ise % 2.8- % 28.6'ya gerilediği görülmüştür. Araştırmacılar son 10 yıl içinde aşı olmasına karşın koruyucu antitoksin saptanmayan kişilerin geçmişte eksik aşılanmış olabileceğini, son aşılama sonrası 1 yıldan az zaman geçenlerde koruyucu antitoksin gözlenmemesinin nedenini bu kişilerin birincil aşılamasının tam olmamasıyla veya aşılama sonrası antitoksin oluşumu için gerekli olan sürenin geçmemiş olabileceğiyle, hiç aşı olmayanlardaki koruyucu düzeyleri ise ülkemizde aşı kartlarının olmaması ve sağlık kuruluşlarında yapılan müdahalelerin hastaya açıklanmamasından doğan bilgi eksikliğiyle açıklamışlardır **(6, 76, 104)**. Sağlık personelinde yapılan bir çalışmada ise son 10 yıl içinde aşılananlarda % 85.2 koruyucu antikor saptanırken, % 14.8 olan seronegatiflik oranı için pekiştirme dozları arasında önerilen 10 yıllık sürenin tartışılması gerektiği ve öykünün güvenilir

olmadığı şeklinde yorum yapılmıştır. Son aşı tarihinden itibaren 10 yıldan fazla zaman geçenlerde bulunan % 56.4'lük yüksek oran ise çalışma grubunun 20-40 yaş aralığında olmasına bağlanmıştır **(60)**. Sağlık personelinde yapılan başka bir çalışmada ise araştırmaya katılanların % 85'inde aşı bilgisi mevcutken, %58'i son 10 yıl içinde aşılandığını belirtmiştir. Yaş arttıkça aşı olma oranının azaldığı görülmüştür. Aşı olma zamanı ile koruyucu antikor arasında ilişki bulunmazken, son aşı tarihinden sonra geçen zaman uzadıkça tam koruyucu antikor oranlarının azaldığı görülmüştür **(58)**. Gebelerde yapılan çalışmalarda koruyucu antikor oranları gebelik öncesi düzenli pekiştirme yaptıranlarda ve gebelikte aşı uygulananlarda daha yüksek bulunmuştur. Bundan dolayı araştırmacılar gebelere uygulanan 2 doz tetanoz toksoidinin tetanoz antitoksin pozitifliği ve buna bağlı yenidoğan tetanozunu önlemedeki olumlu etkisini vurgulamışlardır **(36, 103)**.

Avustralya'da yapılan bir çalışmada artan yaşla birlikte aşılama oranının azaldığı ve hiç aşı olmadığını söyleyenlerin % 15'inin koruyucu antikora sahip olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar aşılama öyküsüne göre tetanoz bağışıklığının değerlendirilmemesini ve erişkin aşılması için iyi bir kayıt sistemi olması gerektiğini vurgulamışlardır **(56)**. Benzer şekilde Almanya'da kan donörlerinde yapılan çalışmada da yaş ilerledikçe aşı olma oranının azaldığı saptanmıştır **(8)**. İsrail'den bildirilen bir çalışmada ise son 2 yıl içinde aşı olduğunu söyleyenlerde koruyucu antikor oranları % 90 bulunmuştur. 1- >4 aşısı olanlarda koruyuculuk açısından fark saptanmamış olması bu kişilerin geçmişteki aşılama oranlarının farklı olmasıyla açıklanmıştır. Araştırmacılar geçmişte yetersiz bağışıklama yapılanlarda pekiştirme dozu ile oluşan antitoksin düzeyinin de daha çabuk düştüğünü belirtmişlerdir **(70)**. Danimarka'da yapılan bir çalışmada da birincil aşılması tam olanların % 93'ünün, olmayanların %38'inin

koruyucu antitoksine sahip olduğu görülmüştür. Birincil aşılmasını 2 yıldan önce tamamlamış olanların veya son 10 yıl içinde pekiştirme dozu yaptıranların tümünde koruyucu antikor varlığı saptanmıştır **(61)**.

Çalışmalar sonucunda araştırmacılar erişkinlerde pekiştirme dozlarla koruyucu antitoksin düzeyinin devam ettirilmesi, diğer yaş gruplarında da aşı programlarının (çocukluk, askerlik, gebelik) aksatılmadan düzenli bir şekilde uygulanması, yaralanma sonrası uygun profilaksinin sağlanması ve aşı programının etkinliğini tesbit etmek için toplumda aralıklı olarak tarama yapılması ve aşı uygulamalarından sonra aşının oluşturduğu antikor düzeylerinin ve antikorların koruyucu düzeyde kalma sürelerinin belirlenmesi kanaatine varmışlardır **(6, 30, 32, 36, 46, 51, 56, 58, 61, 65, 69, 70, 76, 77, 88, 93, 104, 113)**

Çalışmamızda aşı hikayesini hatırlama araştırmaya katılanların toplam % 24.8’inde mevcuttu. Araştırmaya katılan kişilerin % 14.4’ünün son 10 yıl içinde aşı olduğunu saptandı. Aşı hikayesini hatırlayanlarda ve hatırlamayanlarda koruyucu antikor oranları sırasıyla % 60.7 ve % 38.8 bulundu. Son bir yıl içinde aşı olduğunu söyleyenlerin % 45.5’inde koruyucu antikor olmaması ve son aşı tarihinden itibaren 10 yıldan fazla zaman geçenlerde % 53.2 oranında koruyucu antikor saptanması öykünün güvenilir olmaması ve aşının uygun koşullarda (soğuk zincir) yapılmamasıyla ilişkili olabilir.

ABD’de yaşlı bakım evinde kalan ve tetanoza karşı yeterli düzeyde koruyucu antitoksin düzeyi bulunmayan 65 yaş üstü (65-95) 35 kişiye bir kez tetanoz toksoit aşısı uygulanarak 63-204 gün sonra araştırıldığında % 86’sında koruyucu düzeylerin geliştiği belirtilmiştir. Serokonversiyon ile yaş, cinsiyet, doğulan ülke, askerlik öyküsü

veya altta yatan hastalık (kronik hastalık veya immunsupresif tedavi dahil) arasında ilişki bulunmamıştır **(3)**.

Altta yatan çeşitli hastalığı olan kişilerde bu hastalıkların tetanoz antikor düzeyi üzerine etkisi olup olmadığını araştırmak amacıyla yapılan çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Ayaşlıoğlu ve arkadaşları, patogenezinde hem hücresel hem de humoral immunitedeki bozukluğun suçlandığı 82 Behçet hastasındaki koruyucu tetanoz antikor oranı (% 92.7) ile 79 sağlıklı kontrol grubunun koruyucu antikor oranı (%93.7) arasında fark bulmamıştır. Sonuç olarak bu hasta grubunun tetanoz için normal popülasyondan daha fazla bir risk taşımadığını vurgulamışlardır **(9)**.

Hematolojik veya diğer sistem malignitesi bulunanlarda hücresel ve humoral savunma mekanizmalarındaki bozukluklardan dolayı sağlıklı kontrol gruplarına göre daha düşük koruyucu antikor oranları bulunmuştur. İsveç’de yapılan bir çalışmada farklı kemoterapi protokolleri uygulanan 206 hematolojik maligniteli hastada tetanoz antikorları araştırılmış ve aynı yaştaki sağlıklı gruba göre koruyucu antikor oranının daha düşük olduğu görülmüştür. Araştırmacılar önceki kemoterapi (tekrarlayan sitotoksik kemoterapilerin spesifik B hücre fonksiyonunu baskılaması nedeniyle) ve malignitenin tipinin bu sonuçları açıklayabileceğini belirtmişlerdir. Sonuç olarak kemoterapi sonrası yeniden aşılama ne zaman başlanacağı konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır **(53)**. Aynı araştırmacıların yaptığı bir başka çalışmada ise transplantasyondan 1 yıl sonra koruyucu tetanoz antikor oranları otolog kemik iliği nakli yapılan hastalarda % 29 (öncesinde % 58) , otolog kök hücre nakli yapılanlarda ise % 47 (öncesinde % 66) olarak saptanmıştır. Transplantasyon sonrası humoral immunitenin bozulduğu ve bundan dolayı yeniden aşılamanın gerekliliği üzerinde durulmuştur **(52)**. İngiltere’de yapılan bir çalışmada da altta yatan hastalığı (ülser ve

gastrointestinal sistem, karaciğer ve safra yolları malignitesi) olan ileri yaş grubundaki koruyucu antikorlar aynı yaş grubundaki sağlıklı olanlara göre daha düşük bulunmuştur (27).

Bizim araştırmamızda da yer alan hemodiyaliz ve diyabet hastalarındaki koruyucu tetanoz antikor düzeyi ile ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Almanya’da yapılan ve bizim H grubu ile benzer yaş ortalamasına sahip 71 hemodiyaliz hastasını içeren çalışmada koruyucu tetanoz antikor oranı (>0.1 IU/ml) % 44 olarak saptanmıştır. Erkeklerde koruyucu antikor oranları daha yüksek bulunurken istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Koruyucu düzeyde antikorların tespit edilmediği hastalara tek doz Td veya Td-d-d aşılması uygulanıp 12 ay sonra yanıt bakılınca başlangıçta koruyucu antikor düzeyinin gösterilmediği 40 hastanın % 38’inde aşılama sonrası serokonversiyon gelişirken % 62’sinde yanıt gözlenmemiştir. 12 ay sonraki antitoksin düzeylerine bakıldığında cinsiyetler arasında fark saptanmamış ve tetanoz toksoidine cevabın yüksek oranda difteri aşı cevabıyla ilişkisi belirtilmiştir. Aynı araştırmacıların yaptığı bir başka çalışmada tetanoz toksoidi uygulanan hemodiyaliz hastalarında 5 yıl sonra % 71 oranında koruyucu antikor (≥ 0.1 IU/ml) saptanmıştır. Sonuç olarak araştırmacılar hemodiyaliz hastalarında tetanoz aşılamasından sonra antikor düzeyine bakılarak yeni aşılama kararının verilmesini ve yeniden aşılama için uygun zamanın belirlenebilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır (62, 63). Bizim çalışmamızda H hastalarındaki koruyucu antikor oranı % 49 (tam koruyucu antikor oranı % 26.8) olarak bulunurken DH hastalarında ise bu oran % 40 (tam koruyucu antikor oranı % 12.3) olarak saptandı ve diyaliz süresinin koruyucu antikorları etkilemediği görüldü. Erkek cinsiyette koruyucu antikor oranları yüksek bulunurken 46 yaşından sonra bu oranların giderek azaldığı ve

>65 yaş grubunda % 17'ye gerilediği saptandı. Çalışmamızda aşı hikayesini hatırlayan H hastalarında koruyucu tetanoz antikor oranı % 66.7 olarak bulunurken hatırlamayanlarda bu oran % 42.9 olarak saptandı. Koruyucu antikor oranımızdaki düşüklük rapellerdeki eksiklik ile açıklanabilir. Bundan dolayı bu grup hastaların takip edildikleri merkezlerde tetanoz antitoksin düzeyi yönünden aralıklı olarak kontrol edilmesi ve gerektiği zaman aşı uygulanmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Tetanoz aşılamasından sonra geçen zamanın koruyucu antikor üzerine olan etkisini belirlemek için Fransa'da yapılan bir çalışmada 66 hemodiyaliz hastasına standart tetanoz aşı şeması (1 ay ara ile 2 doz ve 6 ay sonra pekiştirme) uygulanmış ve pekiştirme dozundan sonra hastaların % 96.5'inde koruyucu antikor olduğu görülmüştür. Ancak 6 ay sonra koruyucu antikor oranı % 62 olarak tespit edilmiştir. Yaşın azalan immün cevapla ilişkisini olduğunu belirten araştırmacılar bağışıklığın doğrulanması için aşılamadan birkaç ay sonra antitoksin düzeyinin tespit edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (49).

ABD'de yapılan ve insan rekombinant eritropoetin tedavisinin tetanoz antikor yanıtına etkisini araştıran bir çalışmada bu tedaviyi alan kronik hemodiyaliz hastalarında tetanoz aşı cevabının almayanlara oranla daha iyi olduğu belirlenmiştir. Araştırmacılar eritropoetinin T hücre bağımlı antijen olan tetanoz toksoidine yanıtı arttırdığını vurgulamışlardır (15).

Kılıç ve arkadaşlarının yaptığı ve >0.1 IU/ml antitoksin düzeyinin koruyucu kabul edildiği çalışmada insülin bağımlı olmayan 310 diyabetik hastadaki tetanoz koruyucu antikor oranı (% 73.8) sağlıklı kontrol grubuna (% 86.5) göre daha düşük bulunmuştur. Her iki grupta da yaşın artmasının ve son aşılamadan sonra geçen zamanın uzamasının, diyabetik hastalarda ise diyabet süresinin uzamasının ve kadın

olmanın koruyucu antikor düzeyini olumsuz etkilediği görülmüştür. Erkeklerde % 79.8 olan koruyucu antikor oranı kadınlarda % 70.9 olarak saptanmıştır. Diyabetik erkeklerde askerlik yapma oranı % 74.8 olarak bulunurken, askerliğin koruyucu antikor oranlarını etkilemediği görülmüştür. Sonuçta tüm ülkelerde periyodik bağışıklık kontrollerinin yapılmasını ve her yıl grip aşısı için başvuran diyabetiklerde tetanoz ve diğer aşılarda gerekliliğinin belirlenmesini önermişlerdir **(59)**. Çalışmamızda diyabetik hastalarda tetanoz koruyucu antikor oranı % 36.9, tam koruyucu antikor oranı ise % 9.2 olarak bulundu. Hastaların % 30.8'si aşı hikayesini hatırlarken sadece % 17'si son 10 yıl içinde aşı olduğunu belirtti. Erkeklerde koruyucu antikor oranı kadınlardan daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel fark bulunmadı (% 39.5 ve % 31.8). Askerlik öyküsü % 60.5 olup askerliğin koruyucu antitoksin düzeyini etkilemediği görüldü. Diyabet süresi ve diyabetin insülin bağımlı olup olmadığının değerlendirilmemesi bizim çalışmamızdaki farklılık olarak düşünülebilir. Diyabet varlığının koruyucu tetanoz antikoru bulunması üzerine olan olumsuz etkisi bu hastalarda tetanoz aşılama oranının önemini ortaya koymaktadır.

Tamer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 50 yaş üzerinde (50-64) 115 diyabetik hastanın % 55.9'unda tetanoza karşı koruyucu düzeyde antitoksin (> 0.1 IU/ml tetanoz antitoksin düzeyi) saptamışlardır. Yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubunda ise bu oran %73.3 olarak bulunmuştur. Diyabetik hastalarda 50 yaşından sonra antitoksin düzeyleri azalırken, bu zaman sürecinin sağlıklı kişilerde 65 yaşına kadar uzayabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmanın sonunda sağlıklı kişilere 65, diyabet hastalarına ise 50 yaş üzerinde tetanoz aşısı önerilebileceğini vurgulamışlardır **(95)**.

Yapılan çalışmalardan görüldüğü gibi tetanoz; koruyuculuğu yüksek aşı ile önlenilebilen bir hastalık olmasına rağmen aşılama programlarındaki devam sorunundan

dolayı gelişmekte olan ülkelerde anne ve yenidoğan tetanozu, gelişmiş ülkelerde ise yaşlı tetanozu başta olmak üzere dünyadaki önemini sürdürmekte ve ölümlere neden olmaktadır. Hemodiyaliz hastalarına sık uygulanan girişimler ve diyabetik hastaların vasküler nedenler ve nöropati nedeniyle yaralanmaya olan yatkınlığı göz önüne alındığında bu gruplarda tetanoz bağışıklığına önem verilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Aynı zamanda yaşla birlikte azalan tetanoz antitoksin düzeyi kişileri duyarlı kıldığından toplumdaki tüm erişkinler için aşılama programları geliştirilmesinin ve diğer gruplardaki aşı programlarının aksatılmadan devam ettirilmesinin uygun olacağı kanaatindeyiz.

ÖZET

Hemodiyaliz ve diyabet hastaları bağışıklık sistemlerindeki yetersizlikten dolayı pek çok enfeksiyon için risk altındadır. Tetanozun akut yaralanma ile olan ilişkisi göz önüne alındığında hemodiyaliz hastalarına kateter takılması ve benzeri girişimlerin sıklığı, diyabetik hastaların ise vasküler yetmezlik ve nöropati nedeniyle maruz kaldığı yaralanmalar bu gruplarda tetanoz bağışıklığının önemini ortaya koymaktadır. Ülkemizde bu gruplarda koruyucu tetanoz antikor oranını gösteren yeterli sayıda çalışma olmayıp bağışıklamaya yönelik program da geliştirilmemiştir.

Bu çalışmada hemodiyaliz, diyabetik hemodiyaliz, böbrek hastalığı olmayan diyabetik ve sağlıklı grupta tetanoz antitoksin düzeyi ELİSA yöntemiyle araştırıldı. Çalışmaya yaş aralığı 14-88 arasında değişen 452 kişi alındı. Çalışmaya alınanların % 44.2'inde tetanoz antitoksin düzeyi koruyucu düzeyin üzerinde bulunurken gruplar arasında koruyucu antikor oranları açısından fark bulunmadı. Diyabetik hastalarda tam koruyucu antikor saptanma oranları diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulundu. Koruyucu antikor düzeyinin altta yatan hastalıklardan bağımsız olarak artan yaşla birlikte azaldığı, aşı hikayesini hatırlayanlarda ve erkeklerde daha yüksek olduğu ve askerliğin bunu etkilemediği görüldü.

Çalışma sonucunda araştırılan grupların önemli bir kısmının tetanoza karşı yeterli bağışıklığının olmadığı ve risk altında olduğu görülmektedir. Bu nedenle duyarlı kişilerin aşılanması gerekmektedir. Ayrıca kronik böbrek yetmezliği olan, diyabetik ve ileri yaştaki sağlıklı kişiler için bağışıklama programları oluşturularak aralıklı serolojik değerlendirmelerin yapılması ve gerekli durumlarda aşı yapılması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Abrutyn E, Solomons NW, St Clair L, MacGregor RR, Root RK. Granulocyte function in patients with chronic renal failure: Surface adherence, phagocytosis, and bactericidal activity in vitro. *J Infect Dis* 135: 1-8, 1977
2. Akyol G, Baysal B. Toplumun çeşitli gruplarında tetanoza karşı antitoksin seviyelerinin araştırılması. *Mikrobiol Bült* 28: 365-369, 1994
3. Alagappan K, Rennie W, Narang V, Auerbach C. Immunologic response to tetanus toxoid in geriatrics patients. *Ann Emerg Med* 30:459-462, 1997
4. Apte NM, Karnad DR. Short report: the spatula test: A simple bedside test to diagnose tetanus. *Am J Trop Med Hyg* 53: 386-387, 1995
5. Atabey N, Gökoğlu M. Çeşitli yaş gruplarında tetanoza karşı saptanan antitoksin düzeyleri. *Mikrobiol Bült* 24: 133-140, 1990
6. Atabey N, Gökoğlu M. Tetanoz aşılmasından sonra geçen sürenin antitoksin düzeyleri üzerine etkisi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 22: 101-104, 1992
7. Attygalle D, Rodrigo N. New trends in the management of tetanus. *Expert Rev Anti-infect Ther* 2: 73-84, 2004
8. Aue A, Hennig H, Krüger S, Closius B, Kirchner H, Seyfarth M. Immunity against diphtheria and tetanus in German blood donors. *Med Microbiol Immunol* 192: 93-97, 2003
9. Ayaşlıoğlu E, Erkek E, Kılıç D, Kaygusuz S, Karaca F, Düzgün N. Tetanus antitoxin seroprevalence in patients with Behçet's Disease. *Scand J Infect Dis* 35: 299-301, 2003

10. Aydın K, Köksal İ, Volkan S, Çaylan R, Öksüz R, Kardeş BA, Köksal H. Tetanoz olgularının immünizasyon, tedavi ve prognozlarının değerlendirilmesi. Flora 1: 66-69, 1996
11. Bartlett JG. *Clostridium tetani*. Infectious Diseases 2nd edition. Gorbach SL, Barlett GJ, Blacklow NR (eds). W.B. Saunders Company, Philadelphia 1992, S: 1580-1583
12. Berdenheier B, Prevots DR, Khetsuriani N, Wharton M. Tetanus surveillance-United States, 1995-1997. MMWR 47 (2) : 1-13, 1998
13. Bergsjö P, Villar J. Scientific basis for the content of routine antenatal care. II. Power to eliminate or alleviate adverse newborn outcomes; some special conditions and examinations. Acta Obstet Gynecol Scand 76: 15-25, 1997
14. Bertoni AG, Saydah S, Brancati FI. Diabetes and the risk of infection-related mortality in the U.S. Diabetes Care; 24 (6): 1044-1049, 2001
15. Birmingham DJ, Shen XP, Hartman JA, Dillon JJ, Hebert LA. Effect of human recombinant erythropoietin therapy on antibody responses to immunization in chronic hemodialysis patients. Kidney Int 50: 543-549, 1996
16. Björkholm B, Wahl M, Granström M, Hagberg L. Immune status and booster effects of low doses of tetanus toxoid in Swedish medical personnel. Scand J Infect Dis 26: 471-75, 1994
17. Bleck TP. Tetanus : Pathophysiology, management, and prophylaxis. Dis Mon 37 (9): 545-603, 1991
18. Bleck TP. Tetanus. Infections of the central nervous system 2nd edition. Scheld WM, Whitely RJ, Durach DT (eds). Raven Press, New York 1991, S: 603-624

19. Bleck TP. *Clostridium tetani*. Principles and Practise of Infectious Diseases. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds). Churchill Livingstone, New York, 2000, S: 2537-2543
20. Böttiger M, Gustavsson O, Svensson A. Immunity to tetanus, diphteria and poliomyelitis in the adult population of Sweden in 1991. Int J Epidemiol 27: 916-925, 1998
21. Brand DA, Acampora D, Gottlieb LD, Glancy KE, Frazier WH. Adequacy of antitetanus prophylaxis in six hospital emergency rooms. N Engl J Med 309 (11): 636-40, 1983
22. Brooks FG, Butel JS, Ornston LN (eds). Medical Microbiology 20 th edition. Appleton & Lange, Connecticut, 1999, S: 176-177
23. CDC. Tetanus Among Injection Drug Users- California, 1997. MMWR 47 (8): 149- 151, 1998
24. Clarke IA, Ormrod DJ, Miller TE. Host immune status in uremia. V. Effect of uremia on resistance to bacterial infection. Kidney Int 24: 66-73, 1983
25. Cook TM, Protheroe TR, Handel JM. Tetanus: a review of the literature. BJA 87 (3): 477-487, 2001
26. Crone NE, Reder AT. Severe tetanus in immunized patients with high anti-tetanus titers. Neurology 42: 761-764, 1992
27. Cumberland NS, Kidd AG, Karalliedde L. Immunity to tetanus in United Kingdom populations. J Infect 27: 255-260, 1993
28. Current Trends Tetanus—United States, 1987 and 1988. MMWR 39: 37-41, 1990

29. Çağlar K, Karakuş R, Aybay C. Determination of tetanus antibodies by a double-antigen enzyme-linked immunosorbent assay in individuals of various age groups. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 24: 523-528, 2005
30. Çetin C, Sönmez E, Bayındır Y, Şerefhanoglu K, Günel S. Malatya yöresinde tetanoz immünitesi. *Flora* 5: 135-141, 2000
31. Daniels JC, Sakai H, Remmers AR, Sarles HE, Fish JC, Cobb EK, Levin WC, Ritzmann SE. In vitro reactivity of human lymphocytes in chronic uremia: Analysis and interpretation. *Clin Exp Immunol* 8: 213-227, 1971
32. de Melker HE, van den Hof S, Berbers GAM, Nagelkerke NJD, Rümke HC, Cony-van Spaendonck MAE. A population-based study on tetanus antitoxin levels in the Netherlands. *Vaccine* 18: 100-108, 2000
33. Delport SD. Neonatal Tetanus – an opportunity for prevention. *S Afr Med J* 77: 78-79, 1990
34. Dietz V, Galazka A, van Loon F, Cochi S. Factors affecting the immunogenicity and potency of tetanus toxoid: implications for the elimination of neonatal and non-neonatal tetanus as public health problems. *Bull WHO* 75 (1): 81-93, 1997
35. Diphtheria, tetanus, and pertussis: recommendations for vaccine use and other preventive measures: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 40: 1-28, 1991
36. Dünder V, Yumuk Z, Öztürk-Dünder D, Erdoğan S, Gacar G. Prevalance of tetanus in the Kocaeli Region, Turkey. *Jpn J Infect Dis* 58: 279-282, 2005
37. Eker L, Biliker MA, Egemen A. Türkiye’de neonatal tetanoz sorunu. *Sağlık Dergisi* 67(1-2): 19-24, 1995

38. Ergönül O, Erbay A, Eren S, Dokuzoğuz B. Analysis of the case fatality rate of tetanus among adults in a tertiary hospital in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 22: 188-190, 2003
39. Farrar JJ, Yen LM, Cook T, Fairweather N, Binh N, Parry J, Parry CM. Neurological aspects of tropical disease: Tetanus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69: 292-301, 2000
40. Fauveau V, Mamdani M, Steinglass R, Koblinsky M. Maternal tetanus: magnitude, epidemiology and potential control measures. *Int J Gynecol Obstet* 40: 3-12, 1993
41. Galazka A, Gasse F. The present status of tetanus and tetanus vaccination. *Curr Topics Microbiol Immunol* 195: 31-53, 1995
42. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immun dysfunction in patients with diabetes mellitus. *FEMS Immunol Med Microbiol* 26: 259-265, 1999
43. General recommendation on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 43: 1-38, 1994
44. Gergen PJ, McQuillan GM, Kiely M, Ezzati-Rice TM, Sutter RW, Virella G. A population-based serologic survey of immunity to tetanus in the United States. *N Engl J Med* 332 (12): 761-766, 1995
45. Giangrasso J, Smith RK. Misuse of tetanus immunoprophylaxis in wound care. *Ann Emerg Med* 14: 573-9, 1985
46. Gidding HF, Backhouse JL, Burgess MA, Gilbert GL. Immunity to diphtheria and tetanus in Australia: A national serosurvey. *MJA* 183: 301-304, 2005
47. Goonetilleke A, Haris JB. Clostridial neurotoxins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 35-39, 2004

48. Gökteş P, Özsoy Hitit G, İnan A, Karagül E, Er Ö. Tetanoz olgularının immünizasyon, tedavi ve prognozlarının değerlendirilmesi. *Infeksiyon Dergisi* 14: 459-462, 2000
49. Guerrin A, Buisson Y, Nutini MT, Salion P, London G, Marchais S. Response to vaccination against tetanus in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 7:323-326, 1992
50. Gürses N, Aydın M. Factors affecting prognosis of neonatal tetanus. *Scand J Infect Dis* 25: 353-355, 1993
51. Hacibektaşoğlu A, Serbes S, Pahşa A, Barut A, Demiröz P. Tetanoz aşısı yapılanlarda tetanoz antitoksin düzeylerinin araştırılması. *Türk. Hij. Den. Biyol. Derg* 48: 181-189, 1991
52. Hamartson V, Pauksen K, Bjorkstrand B, Simonsson B, Öberg G, Ljungman P. Tetanus immunity in autologous bone marrow and blood stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 22: 67-71, 1998
53. Hamartson V, Pauksen K, Svensson H, Öberg G, Paul C, Ljungman P. Tetanus immunity in patients with hematological malignancies. *Support Care Cancer* 6: 469-472, 1998
54. Hatheway CL. Toxigenic clostridia. *Clin Microbiol Rev* 3 (1): 66-98, 1990
55. Haznedaroğlu T, Pehlivan HT, Özgüven V, Görenek L, Dizer U, Beker CM. Tetanoz antikor seroprevalansını etkileyen bazı epidemiyolojik faktörler. *Gülhane Tıp Dergisi* 41: 354-360, 1999
56. Heath TC, Smith W, Capon AG, Hanlon M, Mitchell P. Tetanus immunity in an older Australian population. *MJA* 164: 593-596, 1996

57. Kantha SS. The legacy of von Behring and Kitasato. *Immunol Today* 13 (9): 374, 1992.
58. Kılıç D, Tülek N, Çavuşoğlu T, Uçar EA, Yıldırım C, Tezel S. Sağlık çalışanlarında tetanoza yaklaşım ve tetanoz antitoksin düzeylerinin belirlenmesi. *İnfeksiyon dergisi* : 499-504, 2001
59. Kılıç D, Kaygusuz S, Saygun M, Çakmak A, Üzer H, Doğancı L. Seroprevalence of tetanus immunity among noninsulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Diabetes Complications* 17: 258-263, 2003
60. Kısa rapor: sağlık personelinde antitetanoz antikorlarının belirlenmesi. *Flora* 3: 207-209, 1998
61. Kjeldsen K, Simonsen O, Heron I. Immunity against diphtheria and tetanus in the age group 30-70 ages. *Scand J Infect Dis* 20: 177-185, 1988
62. Kruger S, Seyfarth M, Sack K, Kreft B. Defective immune response to tetanus toxoid in hemodialysis patients and its association with diphtheria vaccination. *Vaccine* 17: 1145-1150, 1999
63. Kruger S, Muller-Steinhardt M, Kirchner H, Kreft B. A 5-year follow-up on antibody response after diphtheria and tetanus vaccination in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 38: 1264-1270, 2001
64. Kurtoğlu S, Caksen H, Oztürk A, Cetin N, Poyrazoğlu H. A review of 207 newborn with tetanus. *J Pak Med Assoc* 48(4): 93-98, 1998
65. Kurtoğlu G, Gözalan A, Çoplu N, Miyamura K, Morita M, Esen B, Akın L. Community-based seroepidemiology of tetanus in three selected provinces in Turkey *Jpn J Infect. Dis* 57: 10-16, 2004

66. Langhoff E, Ladefoged J. Cellular immunity in renal failure: depression of lymphocyte transformation by uraemia and methylprednisolone. Intra-individual consistency of lymphocyte responses to the in vitro suppressive effect of steroid. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 74: 241-245, 1984
67. Lelie PN, Reesink HW, de Jong-van Manen ST, Dees Pj, Reerink-Brongers EE. Immune response to a heat-inactivated hepatitis B vaccine in patients undergoing hemodialysis. Enhancement of the response by increasing the dose of hepatitis B surface antigen from 3 to 27 micrograms. *Arch Intern Med* 145: 305-309, 1985
68. Levinson EW, Jawetz E (eds). *Medical Microbiology & Immunology* 3 rd edition. Appleton & Lange, Connecticut, 1998, S: 81-82
69. Maple PAC, Jones CS, Wall EC, Vyse A, Edmunds WJ, Andrews NJ, Miller E. Immunity to diphtheria and tetanus in England and Wales. *Vaccine* 19: 167-173, 2001
70. Matzkin H, Regev S, Kedem R, Nili E. A study of the factors influencing tetanus immunity in Israeli male adults. *J Infect* 11: 71-78, 1985
71. Mayo J, Berciano J. Cephalic tetanus presenting with Bell's palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48: 290, 1985
72. Miller TE, Steward E. Host immune status in uremia. I. Cell-mediated immune mechanisms. *Clin Exp Immunol* 41: 115-122, 1980
73. Nelson J, Ormrod DJ, Miller TE. Host immune status in uremia.IV. Phagocytosis and inflammatory response in vivo. *Kidney Int* 23: 312-319, 1983
74. Neonatal Tetanus-Montana, 1998. *MMWR* 47 (43): 928-930, 1998

75. Overview and General Considerations (Chapter 46). Diagnostic Microbiology 11th edition. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS (eds). Mosby, St. Louis 2002, S: 510-536
76. Öztürk A, Goahmetoğlu S, Erdem F, Mysgüroğlu Aklan S. Tetanus antitoxin levels among adults over 40 years of age in Central Anatolia, Turkey. Clin Microbiol Infect 9: 33-38, 2003
77. Pachon I, Amela C, De Ory F. Age-specific seroprevalence of poliomyelitis, diphtheria and tetanus antibodies in Spain. Epidemiol Infect 129: 535-541, 2002
78. Pascual FB, McGinley EL, Zanardi LR, Cortese MM, Murphy TV. Tetanus surveillance-United States, 1998-2000. MMWR 52 (3) : 1-8, 2003
79. Rethy L, Rethy LA. Human lethal dose of tetanus toxin. Lancet 350: 1518, 1997
80. Rhee P, Nunley MK, Demetriades D, Velmahos G, Doucet JJ. Tetanus and trauma: a review and recommendation. J Trauma 58: 1082-1088, 2005
81. Richardson JP, Knight AL. The prevention of tetanus in the elderly. Arch Intern Med 151 (9): 1712-1717, 1991
82. Ruddy Mc, Rubin Al, Novogrodsky A, Stenzel KH. Decreased macrophage-mediated suppression of lymphocyte activation in chronic renal failure. Am J Med 75: 571-579, 1983
83. Ruiz P, Gomez F, Schreiber AD. Impaired function of macrophage Fc gamma receptors in end-stage renal disease. N Engl J Med 322: 717-722, 1990
84. Rushdy AA, White JM, Ramsay ME, Crowcroft NS. Tetanus in England and Wales, 1984-2000. Epidemiol Infect 130: 71-77, 2003
85. Samuel S, Groleau G. Tetanus in the emergency department: a current review. J Emerg Med 20 (4): 357-365, 2001

86. Sanford J. Tetanus: Forgotten But Not Gone. *N Engl J Med* 332: 812-813, 1995
87. Shin DH, Yu HS, Park JH, Shin JH, Kim SJ. Recently occurring adult tetanus in Korea: emphasis on immunization and awareness of tetanus. *J Korean Med Sci* 18: 11-16, 2003
88. Stark K, Schönfeld C, Barg J, Molz B, Vornwald A, Bienzle U. Seroprevalence and determinants of diphtheria, tetanus and poliomyelitis antibodies among adults in Berlin, Germany. *Vaccine* 17: 844-850, 1999
89. Steinglass R, Brenzel L, Percy Allison. Tetanus. Disease control in developing countries. Jamison TD, Mosley WH, Measham RA, Babadilla JL (eds). Oxford University Press, London 1993, S: 189-216
90. Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE, Zang EA, Harley EJ, Szmuness W. Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. Immunogenicity and efficacy. *N Eng J Med* 311: 496-501, 1984
91. Stiehm ER. Standart and special human immune serum globulins as therapeutic agents. *Pediatrics* 63 (1): 301-319, 1979
92. Sutter RW, Orenstein WA, Wassilak SGF. Tetanus. *Bacterial Infectious of Humans Epidemiology and Control* 3rd edition. Evans AS, Brachman PS (eds). Plenum Medical Book Company, New York 1998, S: 741-757
93. Symeonidis N, Symeonidis C, Souliou E, Houiazi E, Diza E, Symeonidis A, Antoniadis A. Serological survey of immunity to tetanus in adult population of Northera Halkidiki, Greece. *Eur J Epidemiol* 18: 1147-1152, 2003
94. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Çalışma Yıllığı, 2004

95. Tamer A, Karabay O, Ekerbicer H, Tahtaci M, Selam B, Celebi H. Impaired immunity against tetanus in type 2 diabetes. *Med Sci Monit* 11: 580-584, 2005
96. Tekeli E. Tetanoz. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (ed). Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul 2002, S: 1043-1049
97. Tetanus (Chapter 3). *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*, CDC. Atkinson W, Gantt J, Mayfield M, Furphy L (eds). 1995, S: 47-55
98. Thayaparan B, Nicoll A. Prevention and control of tetanus in childhood. *Curr Opin Pediatr* 10 (1): 4-8, 1998
99. The immunological basis for immunization series. Module 3: Tetanus. *Global Programme for Vaccines and Immunization*, WHO Geneva, 1993, S: 1-22
100. Trujillo MH, Castillo A, Espana J, Manzo A, Zerpa R. Impact of intensive care management of the prognosis of tetanus. Analysis of 641 cases. *Chest* 92: 63-65, 1987
101. Tulchinsky TH, Friedman JB, Acker C, David AB, Slater PE. Tetanus in Israel, Judea/Samaria and Gaza, 1968-89: progress and challenge. *Israel J Med Sci* 26: 438-442, 1990
102. 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* 87 (12): 2045-8, 1997
103. Ural G, Çevik MA, Erdiç FŞ. Gebelerde ve yenidoğan göbek kordonunda tetanoz antitoksin seropozitifliğinin araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 14 (2): 213-217, 2000
104. Ural O, Fındık D. Değişik yaş gruplarında tetanoz antitoksin düzeylerinin indirekt hemaglutinasyon yöntemiyle araştırılması. *Flora* 1: 31-35, 1996

105. Van Der Meer JWM, Kullberg BJ. Defects in host defence mechanisms. Clinical approach to infection in the compromised host 4 th edition. Rubin RH, Young LS (eds). Kluwer/Academic Press, New York 2002, S: 5-47
106. Vandelaer J, Birmingham M, Gasse F, Kurian M, Shaw C, Garnier S. Tetanus in developing countries: an update on the maternal and neonatal tetanus elimination initiative. Vaccine 21:3442-3445, 2003
107. von Behring E, Kitasato S. The mechanism of diphtheria immunity and tetanus immunity in animals. Mol Immunol 28: 1317-1320, 1991
108. Wassilak SGF, Brink EW. Tetanus. Public health & preventive medicine. 13 th edition. Last MJ, Wallace BR (eds). Appleton & Lange, California, 1986, S: 76-78
109. Whitmann C, Belgharbi L, Gasse F, Torel C, Mattei V, Zoffmann H. Progress towards the global elimination of neonatal tetanus. World Health Stat Q 45 (2-3): 248-256, 1992
110. Wilkins CA, Richter MB, Hobbs WB, Whitcomb M, Bergh N, Carstens J. Occurance of *Clostridium tetani* in soil and horses. S Afr Med J 73: 718-720, 1988
111. Wood MJ. Toxin-Mediated Disorders: Tetanus, botulism and diphtheria. Infectious Disease 2nd edition. Cohen J, Powderly WG (eds). Harcourt Publisher Ltd, London 2004, S: 289-296
112. Yaramış A, Taş MA. Neonatal tetanus in the southeast of Turkey: risk factors, and clinical and prognostic aspects. Review of 73 cases, 1990-1999. Turk J Pediatr 42(4): 272-274, 2000
113. Yılmaz N, Yıldırım RN, Babür C, Yıldırım U. Batıkent 1 No'lu Sağlık Ocağı'nda 12- 47 aylık çocuklarda tetanoz toksoid IgG antikor ve koruyuculuk düzeyleri. Flora 4: 129-134, 1999

**FARKLI GRUPLARDA TETANOZ ANTİKORUNUNUN ARAŞTIRILMASI
(EK-1)****Ad Soyad :****Yaş :****Cins :****Askerlik :** var (er) yok**Diyaliz süresi:** < 1 yıl ☐ 1-5 yıl ☐ 5-10 yıl ☐
>10 yıl ☐ Bilmiyor ☐**Diyabet :** (+) (-) Bilmiyor**Son tetanoz aşısı tarihi :** < 1 yıl ☐ 1-5 yıl ☐ 5-10 yıl ☐
>10 yıl ☐ Bilmiyor ☐