

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İNFEKSİYON
HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ERİŞKİN YAŞ GRUBUNDA TETANOZ ANTİKOR
DÜZEYLERİNİN ELISA YÖNTEMİYLE
ARAŞTIRILMASI**

DR. BANU YILDIZ KARACA

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2004

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İNFEKSİYON
HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ERİŞKİN YAŞ GRUBUNDA TETANOZ ANTİKOR DÜZEYLERİNİN ELISA YÖNTEMİYLE ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. BANU YILDIZ KARACA

Danışman Öğretim Üyeleri:

Prof. Dr. Ayşe Yüce
Yard. Doç. Dr. Nur Yapar

(Bu araştırma DEÜ Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından 03.KB.SAĞ.015 sayı ile desteklenmiştir.)

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

KISALTMALAR.....	3
TABLO LİSTESİ.....	4
ŞEKİL LİSTESİ.....	5
GİRİŞ VE AMAÇ.....	6
GENEL BİLGİLER.....	7
Tanım.....	7
Tarihçe.....	7
Etiyoloji.....	7
Patogenez.....	9
Epidemiyoloji.....	12
Neonatal Tetanoz İnsidansı ve Halk Sağlığındaki Önemi.....	15
Klinik Özellikler.....	18
Tanı.....	21
Ayırıcı Tanı.....	22
Tedavi.....	23
Korunma.....	25
Tetanoz Toksoidi.....	25
İmmünojenite ve Aşının Etkinliği.....	28
Aşı Şeması ve Kullanımı.....	30
Aşının Yan Etkileri.....	31
Aşının Kontrendikasyonları ve Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar.....	32
Aşının Saklanması ve Taşınması.....	32
GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
BULGULAR.....	36
TARTIŞMA.....	45
KAYNAKLAR.....	54
ÖZET (TÜRKÇE)	71
ÖZET (İNGİLİZCE).....	72
EKLER.....	73
Anket Formu.....	73
ELİSA Kit Prospektüsü	74

KISALTMALAR

CDC: Centers of Disease Control and Prevention

SSS: Santral Sinir Sistemi

GABA: Gama aminobütirik asit

DSÖ:Dünya Sağlık Örgütü

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

EPI: İmmünizasyonda Genişletilmiş Program

TIG:Tetanoz İmmunoglobülini

IgG:İmmunoglobülin G

IgM: İmmunoglobülin M

Lf: Flokülasyon Ünitesi

Td:Standart doz tetanoz ve azaltılmış dozda difteri toksoidi içeren aşı

DBT: Difteri,boğmaca, Tetanoz aşısı

DTaP: Difteri, Tetanoz ve aselüler boğmaca aşısı

Hib:Haemophilus influenzae B aşısı

IU/ml:İnternasyonal unite/mililitre

χ^2 : Khi-Kare Testi

IFA: Immunofluorescent assay

TABLO LİSTESİ

Sayfa no

Tablo-1: Türkiye’de 1980-2002 yılları arasındaki tetanoz olgu, mortalite ve morbidite hızları.....	13
Tablo-2: Türkiye’deki 1990-2001 yılları arasında görülen neonatal tetanoz olgu ve ölüm sayıları, mortalite ve morbidite hızları.....	17
Tablo-3: Türkiye’de yıllara ve bölgelere göre tetanoz aşılama oranları.....	27
Tablo-4: Tetanozda temas sonrası profilaksi.....	28
Tablo-5: Türkiye’de uygulanan aşı şeması.....	30
Tablo-6: İncelenenlerin tetanoz IgG düzeylerinin dağılımı.....	36
Tablo-7: İncelenenlerin yaşlarına göre cinsiyetlerinin dağılımı.....	37
Tablo-8: İncelenenlerin cinsiyetlerine göre tetanoza karşı koruyuculuk oranı.....	37
Tablo-9: İncelenenlerin yaşlarına göre tetanoza karşı koruyuculuk oranları.....	38
Tablo-10: İncelenenlerin eğitim düzeylerine göre tetanoza karşı koruyuculuk oranları.....	39
Tablo-11: İncelenenlerin meslekleri ile tetanoza karşı koruyuculuk oranı ilişkisi.....	39
Tablo-12: İncelenenlerin yaşadıkları yer ile tetanoza karşı koruyuculuk oranı ilişkisi.....	40
Tablo-13: İncelenenlerin gelir durumuyla tetanoza karşı koruyuculukları arasındaki oran.....	40
Tablo-14: İncelenenlerin sigara, alkol gibi alışkanlıkları ile tetanoza karşı koruyuculukları arasındaki oran.....	41
Tablo-15: İncelenenlerin tetanoz aşılama öyküleri ile tetanoza karşı koruyuculukları arasındaki oran.....	41
Tablo-16: İncelenen grupta aşılama öyküsünü hatırlayanlarda tetanoza karşı koruyuculuk oranı.....	42
Tablo-17: İncelenenlerin kronik hastalık öyküleri ile tetanoza karşı koruyuculukları arasındaki ilişki.....	42
Tablo-18: İncelenen grupta sağlık kurumlarına başvuru sıklığı ile tetanoza karşı koruyuculuk arasındaki ilişki.....	43

Tablo-19: İncelenenlerin askerlik durumları ile tetanoza karşı koruyuculukları arasındaki ilişki.....	43
Tablo-20: İncelenenlerin gebelik öyküleri ile tetanoza karşı koruyuculukları arasındaki ilişki.....	44
Tablo-21: İncelenen grupta gebelik öyküsü olanlarda tetanoza karşı koruyuculuk oranı.....	44
Tablo-22: Türkiye’de toplumun çeşitli kesimlerinde saptanan tetanoz koruyuculuk oranları.....	52

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Tetanospazminin Sinir Sistemine Girişi.....	11
Şekil-2: Türkiye’de 1980-2001 yılları arasında yıllara göre tetanoz olgularının morbidite ve mortalite hızları.....	14
Şekil-3: Türkiye’de 1990-2001 yılları arasında görülen neonatal tetanoz olgularının morbidite ve mortalite hızları.....	18

GİRİŞ VE AMAÇ

Tetanoz, *Clostridium tetani* tarafından yara yerinde salınan tetanospazmin adı verilen nörotoksin ile oluşturulan kas spazmlarıyla karakterize olan bir hastalıktır. Patojen bakteri toprak, toz, insan ve hayvan dışkısında bulunur. Cilt bütünlüğünün bozulmasıyla ya da mukoz membranlar yoluyla ve yenidoğanda umbilikal kordon aracılığıyla alınır.

Gelişmekte olan ülkelerde tetanoz yenidoğan, çocuk ve genç erişkinlerde görülürken, gelişmiş ülkelerde daha az sıklıkta, 50 yaş üzerinde ve primer immunizasyonun eksik olduğu bireylerde karşımıza çıkmaktadır. Amerika’da olguların çoğunluğu 60 yaş üzerindedir(1,2).

Tetanozun global insidansı 1 milyon olgu/yıl ya da 18/100000’dir. Amerika’da yapılan 1995-97 tetanoz surveyans çalışmasında 124 olgu tanımlanmakta, bu oran 1998-2000 surveyans çalışmasında yıllık ortalama 43 olgu olarak bildirilmektedir. 2001 yılında ise CDC (Centers for Disease Control and Prevention)27 olgu bildirmiştir(2).

Tetanoz aşılama ile önleneyen bir hastalıktır ve mortalitesi yenidoğan dönemi ile 60 yaşın üzerinde artmaktadır. Tetanoz mortalitesi Kuzey Amerika’da 0,1/100000 iken gelişmekte olan ülkelerde bu oran 28/100000’dir(3). Türkiye’de veriler yetersiz olmakla birlikte Akın ve ark.’nın çalışmasında 1990 yılında Sağlık Bakanlığı’na 164 neonatal tetanoz bildirilmiştir, mortalite oranı %44,2’dir(4). 1968-1988 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından 112 olgu izlenmiş ve mortalite oranı %47 olarak saptanmıştır(5). Türkiye’de uygulanan tetanoz aşılması primer immunizasyonun ardından 10 yılda bir rapel şeklinde önerilmektedir ancak bu durum pratikte gebelikte 2 doz, yaralanma sonrası tek doz aşılama olarak yürütülmektedir.

Yapılan çalışmalarda tetanoza karşı immunité 40’lı yaşlarda azalma göstermekte ve 60’lı yaşlardan sonra giderek azalmaktadır(1). Ayrıca humoral immunitéyi etkileyen ek hastalıkların varlığı da bireyleri tetanoza karşı duyarlı kılar.

Bu çalışmada erişkin yaş grubunda tetanoza karşı duyarlılığın ve erişkin dönemde rapel aşılama gerekliliğinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

GENEL BİLGİLER

TANIM

Tetanoz *Clostridium tetani* ekzotoksinlerinin neden olduğu, sıklıkla fatal seyirli, iskelet kaslarında generalize rijidite ve spazmlarla karakterize önlenabilir akut bir enfeksiyon hastalığıdır.

TARİHÇE

Tetanoz ilk defa Hipokrat tarafından (MÖ. 5.yy) tanımlanmış olmakla birlikte, Carle ve Rattone; 1884 yılında fatal seyirli bir insan tetanoz olgusundan aldıkları püyu tavşan siyatik sinirine enjekte ederek tetanoz tanımlamasını yapmışlardır. Aynı yıl içerisinde Nicolaier toprak örneklerini hayvanlara enjekte ederek hayvanlarda tetanoz oluşturmuş ve sinir sistemi semptomlarına inokulasyon bölgesinde sentezlenen bir maddenin neden olduğunu ortaya koymuştur. 1886'da Rosenbach ve arkadaşları bir insan olgusundan elde edilen eksudada spor oluşturan basiller saptamışlar, 1889 yılında Kitasato insandan mikroorganizmayı izole etmiş, hayvanlara enjekte edildiğinde hastalık oluşturduğunu ve toksinin spesifik antikorlarla nötrale edilebileceğini bildirmiştir. Antikorlar özellikle at serumundan elde edilmiştir ve bu, tetanozun önlenmesi ve tedavisinde ilk basamakları oluşturmuştur(6). 1897 'de Nocard pasif olarak verilen antitoksinin koruyucu etkisi olduğunu göstermiş ve 1. Dünya Savaşı sırasında insanlarda pasif immunizasyon kullanılmıştır.

Tetanoz toksoidi Descombey tarafından 1924 yılında geliştirilmiş, 2. Dünya Savaşı sırasında aktif immunizasyonun etkinliği gösterilmiştir(6).

ETİYOLOJİ

Tetanoz hastalığının etkeni olan *Clostridium tetani* ince, uzun 0,3-0,5 µm en ve 2-2,5 µm boyunda düz, uçları yuvarlak gram olumlu, sporlu, anaerob bir çomakçıktır(7-10).

Vejetatif formları sıklıkla kültürlerde uzun filament benzeri hücreler geliştirirler. Flajeller spor oluşturmadağı dönemde bilateral olarak yer alır. Bakteriler çoğu kez teker teker, bazen bir açı oluşturacak biçimde ikişerli, nadiren kısa zincirler halinde görülür. Kapsülsüzdürler.

Organizma dışı koşullarda kısa zamanda spor oluştururlar. Sporulasyon pH, ısı, ortam içeriğı gibi bir takım faktörlere bağıdır. Spor oluşumu 37°C’de, oleik asit, fosfatlar, %1-2’lik sodyum klorit ya da protein, magnezyum varlığında artar(7,8). Asit ortam, yüksek (> 41°C) ya da düşük (< 25°C) ısı, glukoz, doymuş yağ asitleri, antibiyotikler ve potasyum spor oluşumunu inhibe edebilir. Sporların germinasyonu anaerob ortam gerektirir ve laktik asit ve hücrelere toksik etki gösteren kimyasal maddeler germinasyona pozitif etki eder(11). Sporları yuvarlak, bazen oval olarak bakterinin ucunda (terminal) oluşurlar. Çapları çomakçığın eninden fazla olduğundan bu şekli ile topuz, toplu iğne veya davul tokmağına benzerlik gösterir. Taze kültürlerinde gram olumludur. Kültür eskidikçe boyanma özelliğı değışerek gram olumsuzlaşma eğilimi gösterirler. Taze kültürlerinde sporlar da boyayı alırken sonraları yalnız kenarları boyalı, ortası boşluk biçiminde görülürler(12). Sporlar dış ortamda çok dayanıklıdır, germinasyon ve patojenitelerini korurlar. Güneş ışığıyla karşılaşma olmazsa toprakta aylar hatta yıllarca canlılığını sürdürebilirler(7,8,13). Kaynatılmaya dirençlidirler. % 5’lik fenol, % 1’lik kloramin, % 6’lık hidrojen peroksit ve %3’lük formalin ile sporların inaktivasyonu için gerekli süre 15-24 saattir. İyodin, %2’lik gluteraldehit ile ve 121°C ‘de 15-20 dakika otoklavlama ile infeksiyöz özelliklerini kaybederler(3,6).

Bakterinin O (somatik) ve H (kirpik) antijenlerine göre 10 tipi bulunmaktadır(12).

Clostridium tetani zorunlu anaerobdur. Anaerob koşullarda tiyoglikolat, kazein hidrolizat ve pişirilmiş et gibi tüm besiyerlerinde 33-37°C’de üreyebilirler. Suşa bağılı olarak üreme ısısı 14-43°C arasında değışkenlik gösterebilir(6). *C. tetani* birçok besiyeri içerisinde kan, serum, beyin, doku parçaları gibi maddeler bulunduğu zaman daha bol ve iyi ürer. Glikoz ve diğerkarbonhidratları parçalamamalarına karşın besiyerinde glikoz bulunduğu zaman üremeleri kolaylaşır ve spor oluşturma özellikleri artar. Jeloz plaklarında R tipinde, ortası kabarık, kenarları basık ve düzensiz, pürtüklü koloniler yaparlar. Jeloz içinde oluşan kolonileri önce yuvarlak olup sonraları kenarlarından pamuk ipliğı şeklinde uzantılar çıkarırlar. Kanlı jeloz yüzeyinde 4-6 mm çapında, donuk, basık, gri, düzensiz kenarlı, hafif hemoliz yapan koloniler oluştururlar, üremeye gaz oluşumu ve kötü koku eşlik eder(6,12).

Bakterinin invazyon yeteneğı yoktur. İyi kanlanan temiz ve sağlam dokuya giren sporlar açılmazlar. Açılıp üreyebilmeleri için bulundukları dokuda düşük redoks

potansiyelinin bulunması gereklidir. Toprak (toprak örneklerinde spor oranı %2-23 dür), elbise parçaları, saman çöpleri, kıymık, cam kırıkları, mermi ve benzeri yabancı cisimler, ezilme ile oluşmuş nekrotik doku, kan pıhtısı sporların açılması ve bakterilerin yerleşerek açılması için uygun ortam sağlarlar(6,12).

Üreme fazında bakteriler 2 toksin salgılarlar: Bunlar Tetanospazmin (sıklıkla tetanoz toksini olarak adlandırılır) ve Tetanolizin'dir. Tetanospazmin tüm toksijenik suşlarda bulunan bir plazmid üzerinde kodlanır(14). Bilinen en güçlü toksinlerden birisidir, bildirilen minimum insan için öldürücü dozu 2,5 ng/kg vücut ağırlığı'dır. 1 mg'ı 50-70 milyon sıçanı öldürebilecek güçtedir(15). Tetanolizinin tetanoz patogenezindeki rolü açık değildir(2,3).

C. tetani basilleri ve sporları için esas çevresel kaynak topraktır. Birçok çalışmada sporların basilin çoğalmasına yardımcı olan nemli, ılık iklimde, alkalen pH'sı olan, zengin içerikli toprakta bulundukları bildirilmektedir. Mikroorganizmanın tek rezervuarı toprak değildir, birçok etobur ve otobur hayvan basilleri ve sporları intestinal sistemlerinde taşırlar, dışkılarıyla etrafa yayarlar. Literatürde atlarda fekal taşıyıcılık oranı % 10-20 ve köpek ve koyunlarda bu oran % 25-30 olarak bildirilmektedir, koyun, sığır gibi hayvanların fekal örneklerinde de bakteri saptanabilir(6,16). İnsan intestinal kolonizasyon oranlarını belirlemeye yönelik çalışmalarda bu oran %0-40 olarak saptanmıştır(6,11). Kırsal bölgede yaşayanlarda kentte yaşayanlara oranla intestinal taşıyıcılık daha yüksek orandadır. *C. tetani* sporları ayrıca toz ve ameliyathane salonlarının havasından izole edilmiştir(6).

PATOGENEZ

C. tetani tetanolizin ve tetanospazmin adı verilen 2 ekzotoksin salgılar(13). Tetanolizin streptolizine ve *C. perfringens*'in θ toksinine benzerlik gösteren oksijene duyarlı bir hemolizindir ve inokülasyon bölgesinde infeksiyon oluşumunda etkisi olabilir ancak hastalığın patogenezinde başka açıdan rol almaz(17). Tetanospazmin nörotoksin özellikte olup tetanozun klinik belirti ve bulgularından sorumludur Tetanospazmin üremenin logaritmik fazında intrasellüler olarak biriken, 151 kD ağırlıkta tek bir polipeptid zincirden oluşan, oldukça toksik bir proteindir, ortama otoliz sonucunda salınır. Kültür ortamına salındıktan sonra toksin proteazlar tarafından sırasıyla 50 kD ve 100 kD moleküler ağırlıkta olan hafif (toksik özellik, A fragmanı) ve ağır (bağlanma) zincirlere bölünür, bir tanesi zincirler arasında diğeri de ağır zincir içinde bulunan iki disülfid bağı içermektedir(18,19). Ağır zincir daha sonra pepsin aracılığıyla B ve C fragmanlarına ayrılır. Ağır zincir hücre yüzey reseptörleri ve transport proteinlerine bağlanır, ağır zincirin C terminali ise bağlanma

dışında tamamen inaktiftir(20,21). Hafif zincir ise sinaptik veziküllerin bir membran proteininin klivajını sağlayan bir endopeptidazdır, transmitter salınımının presnaptik inhibisyonu ve klinik tetanoz oluşumundan sorumludur. Tetanospazminin bağlandığı reseptörün bir ganglioizid olduğu düşünülmektedir. Toksin sentezinin bir plazmid kontrolünde olduğu bildirilmektedir(22,23). Ağırlık bazında düşünüldüğünde toksin bilinen en güçlü toksinlerden olup, 1 ng/kg kadar miktarı bir fareyi ve 0,3 ng/kg'ı ise kobayı öldürebilecek güçtedir(24). İnsanlar için bildirilen minimum letal doz ise 2,5 ng/kg'ın altındadır. Farklı türler toksine karşı farklı yanıtlar verirler. Örneğin kedi, köpek ve kuşlar toksinin etkilerine dirençliyken, kobay, maymun, koyun, keçi ve at duyarlıdır(25) .

İnfeksiyon epitele sporların inokülasyonu ile başlar. Doku hasarı ve nekroz varlığında anaerobik ya da hipoaerobik koşullar oluşur ve bu durum sporların germinasyonu ve basillerin çoğalması için gereklidir. Kalsiyum iyonu lokal nekrozu arttırdığı için, *C. tetani* infeksiyonu olasılığını da artırır ve bu özellikle germinasyona katkıda bulunan toprak kontaminasyonunda önemli olabilir(6). Göbek kordonunun kesilme bölgesinde spor kontaminasyonu kolaylıkla germinasyona ilerler ve bakteriyel çoğalma görülür, burada infeksiyon etkeni travma aracılığı ile alınmaz(26,27).

Toksinin yaralanma bölgesinden SSS'ne (Santral Sinir Sistemi) ulaşma mekanizması açık değildir. Cilt altına enjekte edilen toksin alttaki kasa ulaşır, subkutan toksin enjeksiyonundan önce kasa antitoksin infiltre edilmesi tetanoz gelişimini engeller(28). Kas içinde toksinin bir miktarı intraaksonal transport ile SSS'ne ulaşırken, diğer kısmı lenfatiklerle taşınır ardından hematojen yolla yayılır (28). Toksinin büyük bir kısmının kan dolaşımı yoluyla yayılmasına karşın toksin kan beyin bariyerini geçemez(6). Nöronal transport toksinin hematojen yayılım olsun ya da olmasın SSS'ne girişine denilmektedir(28,29-31). Toksin kas sinirlerinin motor end- platelerinde gösterilebilir. Toksin ganglioizidlere bağlanarak nöromusküler kavşaklara girdikten sonra (32,33) retrograd aksonal transport ile spinal kordun ön boynuzlarına ya da kranial sinirlerin motor nükleuslarına ilerler, bu fragman C'ye histolojik bağlanma çalışmaları ve işaretlenmiş toksin çalışmaları ile desteklenmektedir(34-37). Parenteral antitoksin kullanılmaz ise hastalık klinik olarak ilerleyebilir. Nöronal bağlanma geri dönüşümlü değildir, (38) hayvanlarda yapılan intrakraniyal enjeksiyon çalışmalarında iyileşmenin yeni fonksiyonel bağlantılar ile olabileceği, spinal kord kültür çalışmalarında ise toksin degradasyonuna bağlı olabileceği bildirilmektedir(39,40).

Tetanospazmin periferik motor end-plateleri, spinal kord, beyin ve sempatik sinir sistemine etki eder(28,41,42). Toksin çinko bağımlı bir metalloproteazdır, sinaptik vezikül

EPİDEMİYOLOJİ

Etkin bir aşının varlığına karşın dünyada tetanoz önemli bir sağlık sorunudur (53).1984 yılında dünyada sadece neonatal tetanoza bağlı 1 milyon ölüm bildirilmiştir(54). 1980 yılında gelişmekte olan ülkelere (Çin hariç) 310.000-700.000 neonatal olmayan tetanoz olgusu ve 122.000-300.000 ölüm bildirilmiştir(55). Bu dönemde gelişmiş ülkelere 2000 olgu ve 1000 ölüm bildirilmiştir.

Hijyen ve doğum sırası bakımı, yara bakımında ilerleme kaydedilmesi, tetanoz sporlarıyla karşılaşma oranının azalması, aktif immünizasyon 1950'lerde Avustralya, Küba, Avrupa, Japonya, Yeni Zelanda, Kuzey Amerika ve Rusya'da tetanoz insidansında azalmaya neden olmuştur(16,53,56,57).

Amerika'da tetanoz toksoidinin yaygın kullanıma girmesi ile 1940'ların ortalarından itibaren tetanoza bağlı mortalite ve morbidite oranlarında dramatik bir azalma söz konusudur(58). Amerika Ulusal Tetanoz Surveyans Sistemi verilerinde 1947 yılında 560 morbidite olgusu bildirilirken, 2001 yılında ise bu sayının 37 olduğu belirtilmektedir. 1950'lerde tetanoza bağlı ölümlerin üçte birinden fazlası 1 yaşından küçük çocuklarda saptanmaktayken, 1990'lı yıllarda olguların çoğunluğu ve ölümlerin tümü yaşlı popülasyonda görülmüştür. Ayrıca 1950'lerde beyaz ırk dışındakilerde insidans 5 kat daha fazla, neonatal tetanoz ise 10 kat daha fazla saptanmıştır(59,60). 20.yy başlarında saptanan tetanoza bağlı mortalitede azalma saptanmasında kırsal bölgelerden kente göç ve bunun sonucunda tetanoz sporlarıyla karşılaşma oranının azalması da rol oynayabilir. İmmünizasyon programları oluşturulduktan sonra tetanoz insidansında azalma görülmüştür ve olgular aşılanmamış popülasyondan bildirilmiştir.

1996-2000 döneminde Amerika'da toplam 202 olgu bildirilmiştir, bunların 72'si (%36) 60 yaş ve üzerinde, 116'sı (%57) 20-59 yaşlarda, 14'ü (%7) ise 20 yaş altında olarak saptanmıştır, 2 neonatal tetanoz olgusu görülmüştür(61-63). Amerika'da yapılan bir çalışmada 1992-2000 yıllarında 15 yaş altı çocuklarda görülen 13 tetanoz olgusunun 11'nin dini nedenlerle aşılanmamış bireyler olduğu saptanmıştır(64).

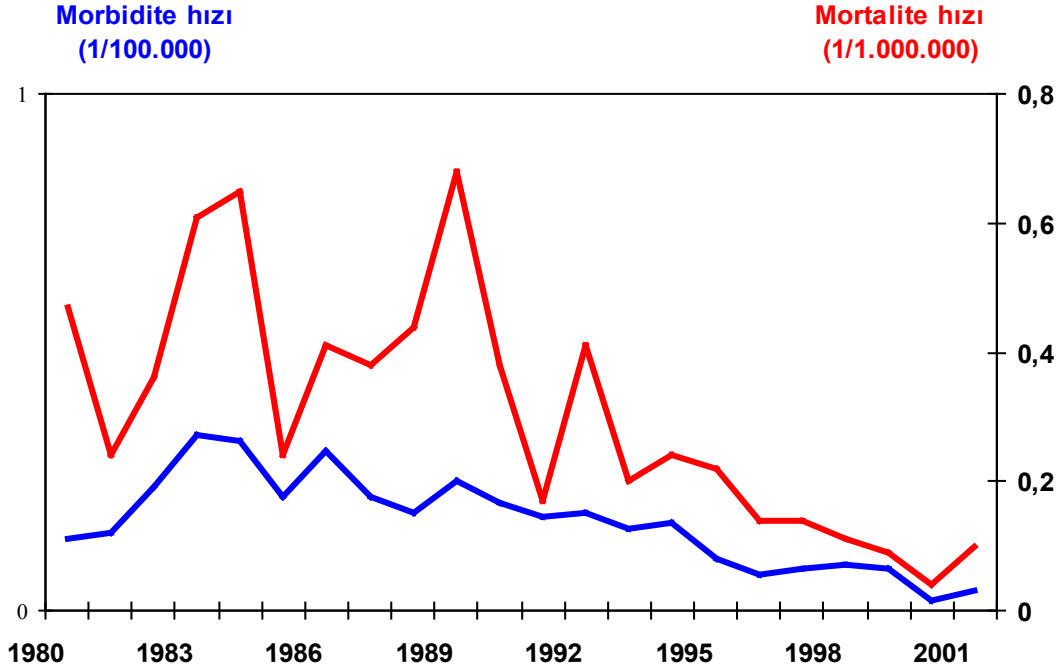
Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye'de 1980-2001 yılları arasındaki tetanoz olgu, mortalite ve morbidite hızları Tablo-1 ve Şekil-2'de gösterilmiştir(65).

Tablo-1: Türkiye’de 1980-2002 yılları arasındaki tetanoz olgu, mortalite ve morbidite hızları

Yıllar	Yıl Ortası Nüfus	Olgu Sayısı	Morbidite Hızı (100.000)	Ölüm Sayısı	Mortalite Hızı (1.000.000)
1980	44438000	48	0,11	21	0,47
1981	45540000	69	0,15	11	0,24
1982	46688000	110	0,24	17	0,36
1983	47864000	162	0,34	29	0,61
1984	49070000	161	0,33	32	0,65
1985	50306000	113	0,22	12	0,24
1986	51546000	160	0,31	21	0,41
1987	52845000	116	0,22	20	0,38
1988	54176000	104	0,19	24	0,44
1989	57426316	141	0,25	38	0,66
1990	57582446	123	0,21	22	0,38
1991	57736288	102	0,18	10	0,17
1992	59088101	110	0,19	24	0,41
1993	60384474	95	0,16	12	0,20
1994	61779288	105	0,17	15	0,24
1995	63206510	63	0,10	14	0,22
1996	62727000	42	0,07	9	0,14
1997	63745000	51	0,08	9	0,14
1998	64786000	60	0,09	8	0,12
1999	65819000	53	0,08	6	0,09
2000	66834000	11	0,02	3	0,04
2001	67844903	24	0,04	7	0,10

1990 yılına kadar neonatal tetanoz, tetanoz ile birlikte bildirildiğinden, sadece 1990 ve sonrası veriler tetanoz vakalarını kapsamaktadır. Hızların hesaplanmasında kullanılan nüfuslar Devlet İstatistik Enstitüsü 2000 yılı nüfus sayımına göre yapılan projeksiyonlardır.

Türkiye’de 1980-2001 yılları arasında yıllara göre tetanoz olgularının morbidite ve mortalite hızları Şekil-2’de gösterilmektedir(65).



Şekil-2: Türkiye’de 1980-2001 yılları arasında yıllara göre tetanoz olgularının morbidite ve mortalite hızları

Tetanoz toksoidi içeren aşılardan kullanıma girmesine karşın tetanoz dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1997 yılında dünyada neonatal tetanoza bağlı 248.000 ölüm bildirmekte olup(66), bu sayı 1999 yılında 215.000’e, 2000 yılında ise 200.000’e inmiştir(67). Dünya Sağlık Örgütü ve birlikte çalıştığı kurumlar 2005 yılında anne ve neonatal tetanozu elimine etmeyi amaçlamaktadırlar.

Tetanoz genellikle sıcak veya nemli mevsimsel patern gösterir, bunun nedeni toprak ve sporların durumunun uygunluğunun yanı sıra ılık aylarda bireylerin daha fazla yaralanmalara maruz kalması olabilir(16,59,60,68). Dünyadaki coğrafi yayılımı nemli, ılık iklim ve zengin içerikli toprağın bulunduğu ve halk sağlığı programlarının tam olmadığı bölgeler olarak bildirilmektedir. Tetanoz gelişmekte olan ve özellikle ekvatora yakın ülkelerde en yüksek oranda görülmekte olup sıklıkla erkek çocuklar ve genç erişkinlerde saptanır(53). Amerika’da tüm eyaletlerden olgu bildirimine karşın tetanoz bir güneydoğu Amerika hastalığıdır(59,60,68-70).

Toksoid kullanımının yeni başladığı dönemde birçok olgu serisinde akut yaralanmalar enfeksiyonla ilişkili olarak saptanmıştır, çok az sayıda olguda yaralanma öyküsü

yoktur(68,71-74). Bildirilen en sık yaralanmalar delici yaralanmalar, laserasyonlar ve abrazyonlardır(75). Parenteral ilaç kullanımı risk faktörleri arasında yer alır(76-80). Cerrahi prosedürler özellikle kolon operasyonları risk oluşturmaktadır(81-82).

Hastalığı geçirmeden ya da aşılansadan insanlarda dolaşan antitoksin sentezlenip sentezlenmediği konusu tartışmalıdır. Yapay immünizasyon yapılamadığı ve nötralizasyon testi standardize edilmeden önceki dönemde kişiden *C. tetani* izole edildiğinde, saptanabilir düzeyde antitoksin sentezi olup olmadığı konusunda çelişen sonuçlar elde edilmiştir(6). Doğal immüniteyi göstermek için planlanan çalışmaların çoğunda klinik korunmayı test etmede kabul edilmiş bir yöntem olan farelerde toksin nötralizasyon testi kullanılmamıştır. Genel olarak kabul edilen bir yöntem olan enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) ve pasif hemaglutinasyon testleri geliştirmekte olan ve bazı gelişmiş ülkelerde; Brezilya, Çin, Etiyopya, Hindistan, İtalya, İsrail, İspanya, Rusya'da aşılansamış kişilerde kullanılmış ve saptanabilir düzeyde antitoksin düzeyleri bildirilmiştir(83-88). Bu yöntemle Hindistan'da %80 ve Etiyopya mültecilerinde %95 oranında antitoksin düzeyleri 0,01 IU/ml'nin üzerinde saptanmıştır(83,84,86). Bu bilgilere göre geliştirmekte olan bazı bölgelerde *C. tetani* ile asemptomatik kolonizasyon /enfeksiyon gelişir ve bunun sonucunda antitoksin sentezlenir. Bu çalışmalar aşılansanın yapılmadığının kesin olmaması ve kullanılan testler nedeniyle eleştirilmiştir(89,90). Saptama düzeyinin düşük olduğu durumlarda bu test yöntemleri spesifik olmayabilir. Seroprevalans doğal karşılaşma sonucunda oluşan doğal immünitenin göstergesi ise yaş arttıkça karşılaşma oranı da artacağından seroprevalansın yaşla artması gerekmektedir. Oysa seroprevalans birçok yaş grubu arasında anlamlı bir farklılık göstermemektedir, bu nedenle bu düzeylerin doğal immünitenin göstergesi olarak düşünülmesi tartışmalıdır(83-86). Aşılansamış bireylerde doğal immünite oluşabilmesine karşın bu durum tetanoz kontrolünde önem taşımamaktadır.

NEONATAL TETANOZ İNSİDANSI VE HALK SAĞLIĞINDAKİ ÖNEMİ

Neonatal tetanoz, koruyucu düzeyde antitoksine sahip olmayan gebe kadında, giriş yeri göbek kordonu kesilme bölgesi olan ve bebekte yaşamın ilk ayında gelişen tetanoz formudur(91). Semptomlar olguların %90'ında doğum sonrası 3-14. günlerde gelişir, 1-28. günlerde de görülebilmektedir(92-95). Bu inkübasyon dönemine göre adlandırmalar yapılmıştır; Örneğin Çin'de '3-6 hastalığı', Pasifik Adalarında '8 gün hastalığı' gibi(95,96). Olgular genellikle steril olmayan koşullarda gerçekleşen doğumlar, göbek kordonunun yeterli eğitim almayan kişiler tarafından steril olmayan şartlarda kesilmesi ya da yeterli el yıkamanın

olmaması ile ilişkili olarak görülmektedir(97-99). Ayrıca göbek kordonuna kültürel alışkanlıklar nedeniyle bitki, tereyağ ve gübre uygulanması da risk faktörleri arasındadır(93,97-105). İki ya da daha fazla dozda tetanoz aşısı yapılmayan annelerin bebekleri bu hastalığa karşı duyarlıdır(106). Tedavi edilmediğinde neonatal tetanozun mortalite oranı %95 iken, destek tedavi ile %10-90 arasında değişkenlik göstermektedir(26,92-95,100-103). Uzun dönemde nörolojik ve büyüme üzerine etkileri gözlemlenebilir.

1960’larda gelişmekte olan ülkelerde neonatal tetanoz insidansı 1000 canlı doğumda 0,1 olarak bildirilmiştir(16). Hastane kayıtlarını kullanan Bytchenko ve arkadaşları 1981 yılında tüm dünyada 600.000 neonatal tetanoz ölüm olgusu bildirmişlerdir, bu 1000 canlı doğumda 5 olguya karşılık gelmektedir (53). Tüm dünyada neonatal tetanoza bağlı ölümlerin daha iyi değerlendirilmesi için, toplumda ev ev sorgulayarak saptanan neonatal ölüm dökümlerinin elde edilmesi ile olabilmektedir, Stanfield ve Galazka bu çalışmaları derlemişlerdir ve 1980’lerde neonatal tetanozun gerçek insidansının bazı bölgelerde 1000 canlı doğumda 50, çoğu bölgede de 1000 canlı doğumda 5 olduğunu, yılda yaklaşık 1,2 milyon ölüme neden olduğunu bildirmişlerdir(95). Neonatal tetanozun daha önceki dönemlerde yeteri kadar önemsenmemesinin nedeni, risk grubu kişilerin daha çok kontamine toprakla karşılaşma oranlarının yüksek olduğu kırsal bölgelerde yaşamaları, sağlık birimlerine daha az sıklıkta başvurmaları ve doğum bakımı açısından yeterli düzeyde eğitim ve hizmet alamamaları olabilir(95).

Neonatal tetanoz riski yüksek irtifada daha düşük olarak saptanmaktadır. Birçok bölgede nedeni bilinmemekle birlikte sıklık erkek cinsiyette 2 kat daha fazlayken, bazı bölgelerde bu baskınlık daha az çarpıcıdır ya da görülmemektedir(6). Erkek çocuklarda göbek kordonunun ayrılması daha geçtir ve bu erkek baskınlığını açıklayabilir (6).

Amerika’da 20. yüzyılın başlarında neonatal tetanoza bağlı ölümler azalmaya başlamıştır. Bir yaş altındaki bebeklerde tetanoza bağlı ölümler 1900 yılında 1000 canlı doğumda 0,64’e, 1930’da 0,07’ye ve 1960’larda ise 0,01’e inmiştir(96). Tetanoz mortalitesindeki bu düşme rutin infant ve çocuk tetanoz toksoit uygulamasının 1940’larda uygulamaya girmesi ve doğum şartlarının iyileşmesine bağlı olabilir. 1967 ve 1968 arasındaki 1 yıl içinde 1 yaş altı bebeklerdeki bildirilen olgu insidansında azalma saptanmış olup, bu durum Teksas’da yüksek riskli annelerin yaygın bir kampanyayla aşılmasından sonra olgu sayısındaki azalmayla paralellik göstermektedir. 1968 sonrasında yıllık oran yavaş yavaş azalmıştır. Diğer gelişmiş ülkelerde benzer düşmeler saptanmıştır. 1972-1995 yılları arasında bildirilen 30 neonatal tetanoz olgusundan 27’sinin hastane dışında doğan olgular olduğu,

olguların 19'unun (%63) Teksas'da görüldüğü bildirilmektedir. Sadece annelerin 5'ine tetanoz toksoidinin önceden uygulandığı ve 1 anneye birden fazla dozda aşılama yapılmış olduğu saptanmış ve olguların 20'si (%74) hayatta kalmıştır. Amerika'da 1984 yılından sonra sadece 2 neonatal tetanoz olgusu 1989 ve 1995 yıllarında bildirilmiştir(107,108). 1995 yılındaki olgu hastanede doğmuş ve annenin immünizasyon öyküsünün net olmadığı saptanmıştır.

Gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olan neonatal tetanozun eliminasyonu İmmünizasyonda Genişletilmiş Program (EPI) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) için önemli hedeftir.

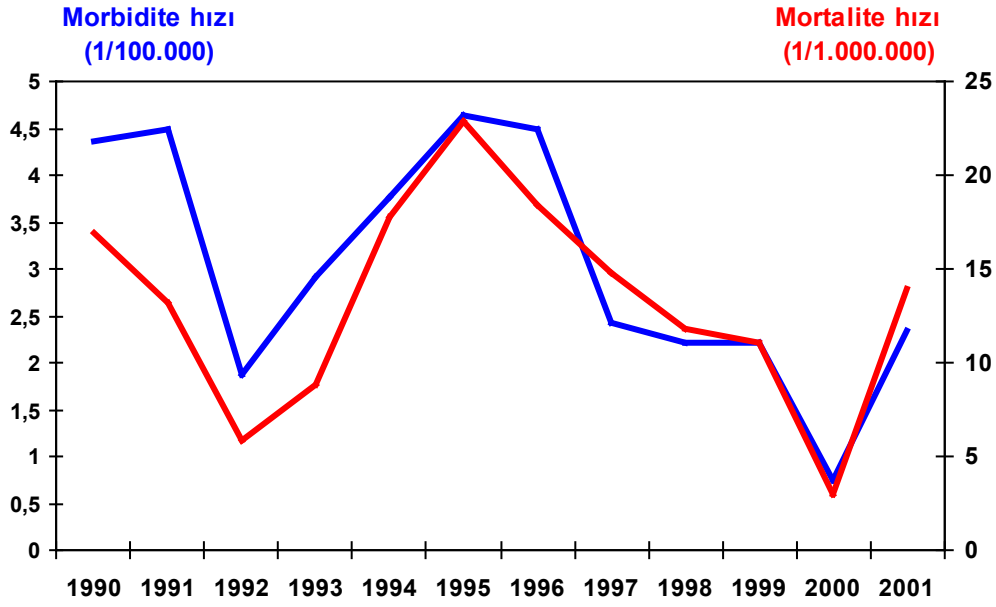
Tablo-2'de Türkiye'deki 1990-2001 yılları arasında görülen neonatal tetanoz olgu ve ölüm sayıları, mortalite ve morbidite hızları gösterilmektedir(65).

Tablo-2: Türkiye'deki 1990-2001 yılları arasında görülen neonatal tetanoz olgu ve ölüm sayıları, mortalite ve morbidite hızları

Yıllar	Yıl Ortası Nüfus (0 yaş grubu)	Olgu Sayısı	Morbidite Hızı (100.000)	Ölüm Sayısı	Mortalite Hızı (1.000.000)
1990	1535614	67	4,36	26	16,93
1991	1514279	68	4,49	20	13,21
1992	1545409	29	1,88	9	5,82
1993	1576360	46	2,92	14	8,88
1994	1350998	51	3,77	24	17,76
1995	1358000	63	4,64	31	22,83
1996	1358000	61	4,49	25	18,41
1997	1357000	33	2,43	20	14,74
1998	1357000	30	2,21	16	11,79
1999	1354999	30	2,21	15	11,07
2000	1354000	10	0,74	4	2,95
2001	1359272	32	2,35	19	13,98

1990 yılına kadar neonatal tetanoz, tetanoz ile birlikte değerlendirildiğinden, veriler 1990 ve sonrasını kapsamaktadır. Vaka ve ölüm sayıları rutin bildirim sisteminden elde edilmiştir. Hızların hesaplanmasında kullanılan nüfuslar Devlet İstatistik Enstitüsü tarafından yapılan projeksiyonlardır.

Şekil-3'de Türkiye'de 1990-2001 yılları arasında görülen neonatal tetanoz olgularının morbidite ve mortalite hızları görülmektedir(65).



Şekil-3: Türkiye’de 1990-2001 yılları arasında görülen neonatal tetanoz olgularının morbidite ve mortalite hızları

KLİNİK ÖZELLİKLER

İnkübasyon dönemi 1 gün- aylar olarak bilinmesine karşın olguların büyük çoğunluğu spor inokulasyonundan 3 gün-3 hafta sonra görülmektedir. Amerika’da 1991-1994 yıllarında yapılan çalışmalarda akut yaralanma ve hastalık başlangıcı arasında geçen ortalama süre 7 gün olarak (0-60 gün üzeri) bildirilmektedir. Yaralanmaların % 15’inde yaralanma ve hastalık başlangıcı arasındaki süre 3 gün veya daha kısa olarak saptanmıştır. İnokulasyon bölgesi ve inkübasyon süresi arasında direk bir ilişki vardır, santral sinir sistemine uzak olan yaralanmalarda inkübasyon dönemi uzun ve baş, gövde yaralanmalarında ise inkübasyon dönemi kısa olarak bildirilmektedir(13). İnkübasyon süresi hastalığın şiddetiyle ters orantılıdır. İnkübasyon süresi 10 gün ya da daha uzun olgularda klinik bulgular hafif iken, yaralanmadan sonraki ilk 7 günde gelişen olgular ağır seyirlidir.

Tetanozda 3 farklı klinik form görülebilir:1-Lokalize form, 2-Jeneralize form, 3-Sefalik form(13). Neonatal tetanoz ise jeneralize tetanozun alt tipidir. Lokal tetanozda spor inokülasyonu olan bölgede bulunan kaslarda spazmlar görülür. Kasılmalar hafif, persistan olabilir ve genellikle kendiliğinden düzelir. Alt motor nöron disfonksiyonu (güçsüzlük ve kas tonusunda azalma) tutulan kasların çoğunda gözlenir. Bu ağırlı kasılmalar haftalar hatta aylar

sürebilir. Yaralanma bölgesinde sentezlenen toksin lokal sinirlerle taşındığı zaman bu tablo görülmektedir. Hastalığın kronik formu tetanospazmine kısmi immüniteyi yansıtabilir. Genellikle lokal tetanoz insanda sık görülmemektedir, bunun nedeni toksinin hızla kan dolaşımına yayılması ve yaralanma bölgesinden daha fazla miktarda santral sinir sistemine yakın bulunan sinir uçları tarafından alınmasıdır. Lokalize tetanoz deneysel olarak toksinin bir kasa enjeksiyonu ve hematojen yayılımı engellemek amacıyla antitoksinin damar yoluna enjeksiyonu yoluyla oluşturulabilir (28). Lokalize tetanoz hafif seyirlidir, ölüm oranı %1'in altındadır. Ancak ağır seyreden bir patoloji olan generalize tetanozun işareti olabilir.

Tetanoz olgularının %80'inden fazlası jeneralize tiptir, bu oran toplumun aşılama durumuyla ilişkilidir. En sık görülen ilk bulgu çiğneme kaslarının spazmıdır, 'trismus' ya 'lockjaw' adı verilir, olguların %50'sinden fazlasında görülür(13). Yüz kaslarının spazmının eşlik ettiği trismus, tetanozun tipik yüz görünümü olan ve kaşların yukarı kalkık olması, gözkapaklarının sıkı bir şekilde kapalı olduğu, alının kırışık olarak gözleendiği, ağız köşelerinin laterale doğru çekildiği alaycı gülüş, 'risus sardonicus' görünümünü oluşturur. Trismusun ardından diğer boyun kasları, göğüs, sırt, karın ve ekstremiteler kasları tutulabilir. Jeneralize hiperrefleksi görülebilir. Sırt kaslarının devamlı bir şekilde kasılması 'opustotonus' denilen tetanoza özgü postürü oluşturur. Opustotonus ile sonuçlanan tüm kas gruplarının ani, ağrılı kasılması, omuzların abduksiyonu, dirsek ve bileklerde fleksiyon, bacaklarda ekstansiyon ile karakterize jeneralize tonik tetanik nöbet benzeri aktiviteler (tetanospazmlar) ani sesler gibi hafif dış uyaranlarla ortaya çıkabilir. Glottis spazmı ani ölümle sonuçlanabilir. Ciddi spazmlara sıklıkla vücut ısısında 2-4°C artış eşlik eder. Kognitif fonksiyonlar genellikle etkilenmez, bilinç açıktır.

Jeneralize tetanozun klinik gidişi değişkenlik gösterir. Hastalık 2 hafta progresyon gösterir ve ardından yavaş bir şekilde iyileşme başlar, komplikasyon gelişmezse 1 ay sürer. Alt motor nöron disfonksiyonu spazmlar düzelene kadar görülmeyebilir ve bu defisit düzelmesi haftalar alabilir(109). Hastaya aktif immünizasyon uygulanmazsa rekürren tetanoz gelişebilir, çünkü üretilen toksin immüniteyi indüklemek için yeterli değildir. Jeneralize tetanozda ölüm oranı %25-70 arasında değişkenlik gösterir, daha önceki yıllarda bu oranın ekstrem yaşlarda %100 civarında olduğu bildirilmektedir(6). Yoğun bakım şartlarının iyileşmesinden ve solunumsal problemlere yaklaşımların gelişiminden dolayı semptomların başlangıcından günler sonra ortaya çıkan otonomik disfonksiyon esas ölüm nedenini oluşturmaktadır. İyi bir yoğun bakım hizmeti ile mortalite %10-20'lere gerilemiştir(110). Amerika'da 1972-1994 sırasında ölüm oranı %50'den %11'e inmiştir (59,111). Fatal seyirli olgular 60 yaş ve üzerindeki hastalar (%18) ve aşılanmamış hastalardır (%22). Tetanoza bağlı

ölümlerin %20'sinde belirli patoloji saptanamamış ve ölüm tetanoz toksininin direk etkisine bağlanmıştır. İntramusküler enjeksiyon özellikle kinin enjeksiyonu sonrasında tetanoza bağlı ölüm oranları daha yüksek olarak bildirilmiştir(112).

Tetanoza özellikle yaşlılarda ve narkotik bağımlılarında sistemik arteriyel hipertansiyon veya hipotansiyon, flushing, terleme, taşikardi ve aritmi gibi ciddi otonomik sinir sistemi rahatsızlıkları eşlik edebilir. Spazma bağlı komplikasyonlar olarak uzun kemik ve vertebra kırıkları, glottik tıkanmaya bağlı asfiksi ve travmatik glossit görülebilir. Toksin ayrıca üriner retansiyon ve disfajiye yol açabilir. Bunlara ek olarak pulmoner emboli, dekübit ülserleri, hastane kökenli pnömoni, aspirasyon pnömonisi, kateter infeksiyonları ve kontraktürler gibi kronik güçsüzlüğe bağlı bazı komplikasyonlar görülebilir(6). Uzamış kas yorgunluğu, hiperostoz, osteoartrit, konuşma, hatırlama zorlukları, mental kapasite problemleri uzun dönemde bildirilmiştir.

Gelişmekte olan ülkelerde görülen en sık tip olan neonatal tetanoz infekte göbek kordonu kesilme bölgesine bağlı immünizasyonu tam olmayan annelerin yenidoğan bebeklerinde görülen bir jeneralize tetanoz formudur. Hayatın ilk 2 gününde emme yeteneği normal olan bebekte doğumdan sonraki 3-14. günlerde ortaya çıkar. Hastalık emme güçlüğü ve ağlama ile başlar. Ardından değişen düzeyde trismus, yutma güçlüğü, opustotonus, ve diğer tetanik spazmlar görülür. Mortalite %90'ların üzerindedir ve hayatta kalan bebeklerde gelişme geriliği saptanmaktadır(113). Kötü prognostik faktörler 10 günden küçük olma, hastaneye geliştikten önceki 5 günden daha kısa sürede semptom olması, risus sardonicus ya da ateş varlığıdır. Neonatal tetanozda ölüm nedenleri hayatın 1. haftasında apne iken 2. haftada sepsistir(114). Göbek kordonunun bakteriyel infeksiyonu neonatal tetanozlu bebeklerin yarısında sepsise yol açar, bu da tedaviye rağmen mortalite oranını artırır.

Sefalik tetanoz nadir görülür ve özellikle fasial sinir ve göz çevresinde saptanan baş ya da yüz lezyonlarıyla ilişkilidir(6). İnkübasyon dönemi genellikle 1-2 gündür. Ayrıca kronik orta kulak iltihabıyla da ilişkili olabilir. Jeneralize spazmlarla karakterize olan jeneralize tetanozun tersine sefalik tetanoz tek ya da kombine olarak 3.4.6.9.10. ve 12.sinirleri içeren atonik kranial sinir tutulumlarına neden olur. Trismus görülebilir. Hastalık jeneralize tetanoza ilerleyip, kötü prognoz gözlenebilir.

TANI

KLİNİK OLGU TANIMI

Tetanoz başka bir tıbbi nedene bağlanamayan akut başlayan tonus artışı ya da genellikle boyun ve çene kaslarında ağrılı kasılmalar ve jeneralize kas spazmlarının görüldüğü tablodur.

DOĞRULANMIŞ OLGU TANIMI

Bir hekim tarafından bildirilen klinik olarak uyumlu olgulardır.

Tetanoz tanısında klinik bulgular ve epidemiyolojik veriler önem taşır. Toprak ile kontamine yaralanma varlığı ya da lokal bir cilt enfeksiyonu varlığı tanıda yardımcı olabilir. Laboratuvar çalışmaları tanıyı doğrulamaz, ayrıca ekarte ettirmez. Etkilenen bölgeden alınan aspirasyon örneklerinde gram boyamada tipik terminal ya da subterminal sporlu, gram olumlu ince, uzun basiller bazen görülebilir(12). Kesin tanı ve identifikasyon için kültür gereklidir. Taze hazırlanmış 2 kanlı plak yüzeyine, 2 tiyoglikolatlı ve 2 kıymalı buyyona ekim yapılır. 24 saat, 37°C 'de ve anaerob koşullarda inkübasyondan sonra yapılan gram boyamada mikroorganizmalar aranır. Ayrıca hareket incelemesi yapılır, tip 6 dışındaki tüm *C. tetani* bakterileri hareketlidir. Sıvı besiyeri tüplerinden birisi 80°C'lik sıcak suda 10 dakika bekletildikten sonra ısıtılmış ve ısıtılmamış olan her ikisinden de % 5 agar içeren plak besiyerleri yüzeyine tek koloni ekimi yapılır. Kanlı plak incelenir. *C. tetani* kanlı plakta plak yüzeyine yayılma şeklinde üreme gösterir. Saf kültür elde edilmesinden sonra yapılan biyokimyasal testlerde *C. tetani* jelatini hidrolize eder, süt sindirimi değişkendir, hidrojen oluşturur, indol pozitifliği %40-60'dır(12). Doku veya aspirasyon örneklerinin anaerob kültürleri genellikle negatif sonuç verir. Yara örneklerinde *C. tetani* izolasyon oranı %30'dur. Kültürde üreme olması bakterinin toksin üreten plazmid içerip içermediğini göstermez ve pozitif kültür ayrıca yeterli immünitesi olan kişilerde hastalık olmadan da saptanabilir(115). Tanıda kullanılan bir diğer yöntem hayvan deneyidir. Bunun için kobaylar kullanılır. Kobayda kas spazmları ve tetanik konvülzyonlar olur, ancak insanın tersine asendan kasılmalar görülür(12). Semptomların başladığı dönemde antitoksin düzeyleri düşük ya da saptanamayan düzeydedir, 0,01 IU/ml'nin üzerinde antitoksin düzeyi saptanan yayınlarda bulunmaktadır(116). Konvalesan dönemde antitoksin düzeylerinde değişiklikler güvenilir değildir. Hafif başlangıçlı olgularda elektromiyografi tanıyı yönlendirebilir, posterior farinks stimülasyonu ile trismusun ortaya çıkması tanıda yardımcı olabilmektedir.

AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda başlangıç semptomları ve tetanozun klinik formu önem taşır. Sefalik tetanoz Bell Palsy ve trigeminal nörit ile karışabilir. Sefalik tetanoza sıklıkla disfaji, trismus ve ense sertliği gibi kafa çifti tutulumu bulguları eşlik eder(13).

Trismus tetanozun yanısıra tonsillit, peritonsiller apse, temporomandibular eklem disfonksiyonu, parotit, diğer santral sinir sistemi patolojilerinde görülebilir.

Kuduz hastalarında hiperrefleksi görülebilir, ancak kuduzda halüsinasyonlar, hidrofobi, stupor, mani, hayvan ısırma öyküsü vardır ve trismus genellikle görülmez. Kuduzda genellikle nöbetler klonik özelliktedir, tetanospazmlar ise uzun süreli ve tonik özelliktedir.

Ensefalit nadiren trismus nedeni olabilir, burada bilinç değişiklikleri ön plandadır.

Tetanoz ense sertliği nedeniyle bakteriyel menenjitler ile karışabilir.

Birçok metabolik bozukluk ve zehirlenmeler tetanozu taklit edebilir. Hipokalsemi de görülen tetanide kas spazmı olmasına karşın, trismus görülmez. Burada serum kalsiyum düzeyi ölçümü tetaninin nedenini açıklar.

Glisinin antagonize edildiği striknin zehirlenmesi generalize tetanozu taklit edebilir. Bu zehirlenmede persistan trismus nadirdir, spazmlar arasında relaksasyon daha fazladır, vücut ısısı normaldir, gastrik içerikte ya da idrarda striknin saptanabilir.

Fenotiazin toksisitesinde trismusun da eşlik ettiği çeşitli distoniler saptanabilir. Burada kanda fenotiazin saptanması ve difenhidramin tedavisiyle düzelme tanıyı kesinleştirir.

Histeri tetanozu taklit edebilir. Ancak histeri hastaları uzun süreli muayene sırasında ya da dikkatleri başka yöne çekilince rahatlarlar ve tonik spazmlar yerine klonik spazmlar sergilerler(6).

Neonatal tetanozda semptomların süresi ve doğum sonrası dönemde bebeğin normal olması öyküsü tanıda yardımcıdır. Dünya Sağlık Örgütü neonatal tetanozu yaşamın ilk 2 gününde emme ve ağlama fonksiyonları normal olan, yaşamın 3.-28. günlerinde bu fonksiyonlarda bozukluk saptanan ve rigidite, konvülzyon gelişen yenidoğanlarda tanımlamaktadır.

TEDAVİ

Tedavinin amacı santral sinir sistemine ulaşmış olan toksinin neden olduğu semptomlara yönelik destek tedavi (besinsel destek ve tromboemboli engellenmesi dahil), dolaşan toksinlerden daha fazlasının santral sinir sistemine ulaşmasının engellenmesi, mikroorganizmanın eliminasyonu ile toksin üretiminin engellenmesidir.

Tetanoza yaklaşımda iyi bir hemşirelik hizmeti önemlidir. Hasta sessiz, loş bir odaya alınmalı, ani ve yüksek ses gibi uyaranlardan uzak tutulmalıdır. Asıl amaç spazmların, tonusun, solunumun kontrolüdür. Tetanospazmin santral sinir sistemindeki inhibitör nöronları bloke ettiğinden tedavide kullanılması gereken ajan bu inhibisyonu tersine çevirmelidir. Diazepam gibi benzodiazepinlerle yapılan deneysel çalışmalarda bu ajanların presnaptik reflekslerde GABA ile indüklenen inhibisyonu arttırdıkları gösterilmiştir. İntravenöz diazepam genellikle 0,5-15 mg / kg / gün faydalı olarak bulunmuştur. Standart dozları 2-8 saatte bir veren klinisyenler olduğu gibi spazm süresince 5-10 mg olarak saatte 3 defa veya daha fazla sıklıkta veren klinisyenler de vardır. Yanıt alınamazsa doz artırılabilir. Bazı erişkinler 24 saatte 600 mg üzerindeki dozları tolere edebilirler. Kullanılan diğer kas gevşeticiler lorazepam, dantrolen ve intratekal baklofendir(6). Yarı ömrü kısa olduğu için devamlı midazolam infüzyonu 5-15mg / kg / saat kullanılabilir(117); Midazolam, diazepam ve lorazepamda bulunan ve laktik asidoza neden olan koruyucu madde olarak kullanılan propilen glikol içermez. Propofol sedatif olarak devamlı infüzyon şeklinde benzodiazepin tedavisinin yanında kullanılabilir ancak pahalıdır.

Geçmiş yıllarda tetanoz tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında sekobarbital sodyum ve pentobarbital gibi kısa etkili barbitüratlar vardı. Diazepamın tersine barbitüratlar solunum depresyonu ve komaya yol açabilirler. Kullanımları önerilmemektedir. Barbitürat tedavisiyle birlikte klorpromazin 50-150 mg erişkinde ve 4-12 mg bebeklerde, 4-8 saatte bir intramusküler olarak kullanılabilir. Paraldehit ve meprobamat önceden kullanılan sedatif ajanlardır.

Bazı çalışmalar neonatal tetanozda pridoksin kullanımını desteklemektedir(118,119). Erişkinde ise kortikosteroid kullanımının klinik gidişi düzelttiğini gösteren yeni çalışmalar vardır(120).

Spazmların kontrolünü sağlamalarına karşın bu ilaçlar tetanozda esas ölüme neden olan komplikasyonlara yol açan sempatik hiperaktiviteyi azaltmazlar. Otonomik disfonksiyon genellikle aşırı katekolamin salınımına bağlıdır ve labetolol gibi bir α ve β bloker ya da morfin ile tedavi edilir. Tek başına β bloker kullanımı α aktivitesini arttıracığından ve ciddi

hipertansiyona neden olabileceğinden önerilmez. Diğer önerilen ajanlar ise magnezyum sülfat, klonidin ve fentanilin devamlı intravenöz infüzyonlarıdır. Ciddi hemodinamik bozukluk varlığında katekolamin infüzyonuyla birlikte spinal anestezi uygulamaları bildirilmiştir(6).

Konservatif tedavi başarısızlığında ya da ciddi spazmların varlığında nöromusküler blokaj düşünülmelidir. Minimal otonomik instabiliteye neden olmasından dolayı ilk seçenek vekuronyum, alternatif ise atrakuryumdur. Nöromusküler blokaj uygulanmasında asiste ventilasyon gereklidir.

Nöromusküler blokajda bile kısa süreli asiste ventilasyon yapılabilir ve endotrakeal entübasyon yeterlidir. Nöromusküler blokaj öncesindeki tetanospazmların ciddiyeti mekanik ventilasyon ve trakeostomi ihtiyacını belirleyen faktördür. Farmakoterapiye rağmen generalize spazm varlığı ve solunum kası ya da larinks spazmı varlığında trakeostomi gereklidir. Öksürme, yutma güçlüğü ve koma durumunda aspirasyon riskinden dolayı trakeostomi endikedir.

Katabolik sürecin gelişmesi nedeniyle intravenöz beslenme desteği sağlanmalıdır. İnsan tetanoz immunoglobülini (TIG) tanı anında başlanmalıdır. Doz genellikle 3000-6000 ünite intramusküler yolla tek doz olarak verilmelidir. Amerika'daki 1965-1971 yıllarında yapılan bir çalışmada mortaliteyi azaltmada 500 ünitenin yeterli olduğu bildirilmektedir(121). İntramusküler TIG uygulamasından 48-72 saat sonra pik serum düzeyine ulaşmakla birlikte, intravenöz kullanılamaması bir dezavantajdır. Buna karşın at antitoksini intravenöz olarak kullanılabilir ancak anafilaksi ve serum hastalığı gibi ciddi allerjik yan etkileri vardır. Amerika dışındaki ülkelerde at antitoksini bulunabilmesine karşın kullanımı önerilmemektedir. TIG bulunamadığı durumlarda intravenöz immunoglobülin bir alternatiftir. Antitoksin içeriği değişkendir ve kontrol edilmemektedir. Amerika'da onaylı değildir, 200-400 mg/ kg dozda kullanılabilir.

İntratekal TIG ya da at antiserumu kullanımı tartışmalıdır. Sistemik olarak verilen antikorlar kan beyin bariyerini geçemediklerinden intratekal kullanımın teorik olarak santral sinir sisteminde bağlı olmayan toksini nötralize edebileceği düşünülmektedir. İntratekal TIG ya da at antitoksini kullanımının mortaliteyi azalttığını gösteren çalışmalar vardır(122). Ancak özellikle neonatal tetanozda intratekal TIG ya da at antitoksini kullanımının faydalı olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır(74). TIG'nin intratekal kullanımı Amerika'da onaylanmamıştır.

Toksin sentezi uygun antibiyoterapi, gerekli durumlarda cerrahi drenaj veya debridman ile önlenabilir. Bu amaçla önceki yıllarda penisilinler kullanılmaktaydı. Prokain

penisilin 1,2 milyon ünite/gün ya da kristalize penisilin G 4 milyon ünite / gün 4 doza bölerek, 5-10 gün süreyle mikroorganizmanın vejetatif formunu öldürmek için kullanılır. Endonezya’da yapılan kontrollü bir çalışmada metronidazol ile prognozun penisiline göre daha iyi olduğu, hastanede kalış süresinin daha kısa olduğu, progresyonun daha az olduğu bulunmuştur(123). Teorik olarak penisilin GABA salınımını inhibe ederek tetanospazmin agonisti gibi etki edebilir. Bu nedenle birçok merkezde metronidazol antimikrobiyal tedavide ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. 15 mg / kg yükleme dozu ardından 7,5 mg / kg 6-8 saatte bir, maksimum 2-4 g / gün olarak kullanılır..

Tetanoz hastalığı tetanospazmine karşı bir immünite oluşturmaz(124). Rekürrens ya da relapsla seyreden olgular bildirilmiştir(125). Bu nedenle tüm şüpheli tetanoz hastalarına tanı sırasında ya da konvalesan dönemde primer seri toksoid aşısı başlanmalı ya da önceden başlanan şema tamamlanmalıdır. Tetanoz hastaları diğer kişilere göre aşıya daha az yanıt verirler bununla birlikte koruyucu düzeyde antitoksin sentezlerler. Tetanozda hastalık oluşturmak için az miktarda toksin yeterli olduğundan kalıcı immünite oluşmaz.

Hafif ve orta seyirli tetanoz olgularında mortalite oranı %6 iken ciddi olgularda bu oran %60’ lara çıkmaktadır(126). Erişkinde yaştan mortalite üzerine etkisi çok azdır. Tetanoz geçirip hayatta kalan hastalarda hastalığa ve tedaviye bağlı ciddi psikolojik problemler gözlenir ve psikoterapi gerekebilir.

KORUNMA

TETANOZ TOKSOİDİ

İlk kez 1924 yılında tanımlanmıştır. Tetanoz toksoidi aşısı yaygın olarak 2. Dünya Savaşı’nda silahlı kuvvetlerde kullanılmıştır. Bu popülasyonda tetanoz olgu sayısı 1.Dünya Savaşı sırasında 70’den 2. Dünya Savaşı sırasında 12’ye düşmüştür. 12 olgunun yaklaşık olarak yarısına önceden toksoid uygulanmamıştır.

Adsorbe (Aliminyum fosfat ya da hidroksit ile presipite edilmiş) ve sıvı toksoid olmak üzere iki tip toksoid vardır. Kullanılan bu tuzlar sıvı preparata göre adsorbe toksoid kullanımında daha az dozlarda yeterli immünite elde edilmesini sağlar(127). Toksoid FDA düzenlemelerine göre hayvan deneyleriyle standardize edilmiştir. DSÖ ‘ne göre son ürün %0,5 oranında formaldehit içerebilmektedir. Aliminyum miktarı ise tek doz içinde 1,25 mg’ın altında olmalıdır. Bakteriyel üremenin inhibisyonu için eklenen timerosal oranı ise %0,1 ‘in altında olmalıdır.

Doz olarak 0,5 ml kullanılmaktadır. Adsorbe toksoid kas içi, sıvı toksoid ise cilt altına uygulanır. Primer immünizasyon şemasına göre adsorbe toksoid ile 3 doz gerekiyken, sıvı toksoidde 4 doz gereklidir. Serokonversiyon oranları eşit olmasına karşın adsorbe toksoid tercih edilir, bunun nedeni antitoksin yanıtının daha yüksek düzeyde olması ve daha uzun süreli olması ve antikor azalma hızının daha yavaş olmasıdır(6). Aşının toksoid içeriği standart antitoksin ile flokülasyon yoluyla saptanır ve Lf olarak ölçülür. Bu toksoid protein içeriğinin ölçümü direk olarak immünojeniteyi göstermez. Adsorbe aşı doz başına 5-20 Lf protein içermektedir, sıvı toksoid ise 10-40 Lf içermektedir.

Tetanoz toksoidi tek antijen preparatı ya da çocuklarda uygulanan difteri ile kombine şekilde (DT) veya erişkin formu olan (Td) ve difteri ve aselüler boğmaca aşısı ile kombine şekilde (DTaP) olarak bulunur. Çocuk formüllerinde (DT ve DTaP) tetanoz toksoidi erişkin Td aşısındaki ile aynıdır ancak difteri toksoidi miktarı erişkin aşıdan 3-4 kat daha fazladır. 7 yaşından küçük çocuklarda DTaP ya da pediatrik DT uygulanmalıdır. 7 yaş ve üzerindeki bireylerde ise DTaP ya da pediatrik DT serilerini tamamlanmamış olsa bile erişkin formülü Td uygulanmalıdır. Periyodik kamçılama dozu difteri toksoidi için de gerekli olduğundan ve aynı popülasyonun difteriye karşı da duyarlı olmasından dolayı difteri toksoidi tetanoz toksoidi ile birlikte uygulanır.

Amerika'da yapılan serolojik çalışmalarda çocuklarda aşılama ve immünite arasında uyum saptanmıştır, ancak antikor düzeyleri zaman içerisinde azalmaktadır. 1988-1994 yıllarında yapılan seroprevalans çalışmasında 12-19 yaşındaki adölesanların %20'sinde koruyucu düzeyde tetanoz antikorları saptanamamıştır(128). Yaşlılarda immünite düzeyleri daha da düşük düzeyde saptanmaktadır(1,128). Amerika'da yapılan bir çalışmada 70 yaş ve üzerindeki erişkinlerde %69 oranında koruyucu düzeyde tetanoz antikor düzeyi saptanamamıştır(128). Amerika'da yapılmış olan bir diğer çalışmada ise 60 yaş ve üzerindeki erkeklerde %38-59 ve bayanlarda %53-71 oranında koruyucu antikor düzeyi saptandığı bildirilmektedir(129-132). Seroprevalans oranı gençlerde daha yüksektir(133). Beş yaş üzerindeki bireylerde yapılan bir diğer serolojik çalışmada popülasyonun %70'inde koruyuculuk olduğu, 6-11 yaşlarda bu oranın %88, 70 yaş ve üzerinde ise %29 olduğu bildirilmektedir(1).

Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye'de yıllara ve bölgelere göre tetanoz aşılama oranları Tablo-3'de görülmektedir(65).

Tablo-3: Türkiye’de yıllara ve bölgelere göre tetanoz aşılama oranları

Yıl	Bölge	1 yaş altı nüfus	DBT oranı (%)
1995	Marmara	279248	78,1
	Ege	151457	70,8
	Akdeniz	173176	71,7
	İç Anadolu	217950	73,6
	Karadeniz	159865	75,9
	Doğu Anadolu	166161	54,2
	Güneydoğu Anadolu	210244	39,5
	Türkiye	1358101	66,6
1996	Marmara	287371	87,9
	Ege	152071	91,3
	Akdeniz	173434	94,6
	İç Anadolu	215790	92,7
	Karadeniz	156758	90,0
	Doğu Anadolu	164082	73,5
	Güneydoğu Anadolu	215798	59,6
	Türkiye	1365304	83,9
1997	Marmara	293227	85,6
	Ege	152577	83,9
	Akdeniz	173667	86,3
	İç Anadolu	213477	86,7
	Karadeniz	148954	86,8
	Doğu Anadolu	161933	62,7
	Güneydoğu Anadolu	216265	59,6
	Türkiye	1360000	78,9
1998	Marmara	295985	90,8
	Ege	246083	53,6
	Akdeniz	173699	88,2
	İç Anadolu	211166	86,5
	Karadeniz	142256	89,4
	Doğu Anadolu	159771	67,7
	Güneydoğu Anadolu	220037	54
	Türkiye	1448997	75,7

Tetanozda temas sonrası profilaksi Tablo-4’de görülmektedir(6).

Tablo-4: Tetanozda temas sonrası profilaksi

	Temiz, küçük yaralanmalar		Diğer yaralanmalar	
Aşı anamnezi	Td ¹	TIG	Td	TIG
Bilinmiyor / 3 dozdan az	Evet	Hayır	Evet	Evet
3 dozdan fazla	Hayır ²	Hayır	Hayır ³	Hayır

¹Tetanoz, difteri toksoidi

²Son dozdan sonra 10 yıldan fazla süre geçmişse yapılmalı

³Son dozdan sonra 5 yıldan fazla süre geçmişse yapılmalı

Neonatal tetanoz riskini azaltma açısından göbek kordonu kesilme bölgesine topikal topikal antibiyotik uygulanabilir.

İMMÜNOJENİTE VE AŞININ ETKİNLİĞİ

7 yaş ve üzerindeki kişilerde 3 doz, 7 yaşından küçük çocuklarda ise 4 doz primer tetanoz toksoidi uygulamasından sonra genellikle minimal koruyucu düzeylerin (0,01 IU/ml) üzerinde antitoksin düzeyleri saptanır. Toksoidin etkinliği tam bir aşılama serisinden sonra %100 olarak bildirilmektedir, tam doz aşılanmış ve son doz aşısı 10 yıl içinde uygulanmış kişilerde tetanoz saptanma olasılığı oldukça düşüktür(134).

Antitoksin düzeyleri zamanla azalmaktadır. Bazı kişilerde ömür boyu immünite görülmekteyken çoğunlukla antitoksin düzeyleri son dozdan 10 yıl sonra minimal koruyucu düzeylere yaklaşır. Sonuç olarak rutin kamçılama dozları 10 yılda bir önerilmektedir.10 yıldan daha kısa sürede nadir de olsa antitoksin düzeylerinde düşme görülebilmektedir. Temiz ve küçük bir yaralanmada yeterli antitoksin düzeyi sağlamak için son doz üzerinden 5 yıldan daha uzun süre geçmiş ise kamçılama dozu önerilmektedir.

Tetanoz toksoidine karşı immün yanıtı ölçmede standart test toksin nötralizasyon testidir(135,136). Bu test farklı dilüsyonlarda serum ve letal dozda tetanoz toksininin sıçanlara verilmesi ve referans bir serum örneğine göre standardize edilmesi esasına dayanır. Toksin nötralizasyon testi ile 0,001 IU/mL düzeyine kadar antitoksin düzeyleri saptanabilir. Bu testlerin güvenilirliği fazladır çünkü yaşayan konakta gerçek nötralizasyonu değerlendirirler. İn vivo nötralizasyon testleri zaman alıcı ve maliyeti yüksek olduğundan

pasif hemaglutinasyon, enzim immünassay (EIA) ya da ELISA, immünoflöresan assay (IFA), lateks aglutinasyon ve agar jel presipitasyonu yöntemleri gibi diğer serolojik yöntemler geliştirilmiştir. Tüm testler özgüldür (IgM saptama ya da düşük aviditeli antikor saptamaya bağlı) ancak duyarlılıkları teste göre farklılık gösterir. IFA, agar jel difüzyonu ve lateks aglutinasyonu duyarlılıkları en az olan yöntemlerdir(137). Pasif hemaglutinasyon testi özellikle yüksek titrelerde toksin nötralizasyon testi ile iyi korelasyon gösterir. Pasif hemaglutinasyon testinde IgG ve IgM ölçülür. Çalışmalarda IgG'nin tetanospazmini IgM'den daha iyi nötralize ettiği bildirilmektedir(138,139). Pasif hemaglutinasyon ile immünizasyon serilerinde özellikle ilk dozdan hemen sonra erken saptanan titreler nötralizan antitoksini yansıtmayabilir. EIA, radyoimmünassayler ve IFA spesifik immunoglobülinleri ölçebilir ve bu problemi çözebilirler. Antitoksin düşük düzeyde olduğunda EIA ile sıçanda toksin nötralizasyon testiyle saptanan düzeylerden daha yüksek düzeyler elde edilebilir. Bu düşük affiniteli IgG'nin EIA ile saptanması ve IgG'nin nötralizan özellikte olmayabileceğine bağlanabilir. Solid faz EIA ile saptanan 0,16 IU/ml altındaki değerler için nötralizasyon testleri yapılmalıdır. Spesifitedeki bu problemler solid faz EIA deki tetanoz toksoidindeki yapısal değişikliklerden dolayı antikor bağlanmasındaki farklılıklara bağlıdır, bu antijen yarışma yöntemi kullanılarak giderilebilir. Serum dilüsyonundaki antikorlar solüsyondaki antijenle karıştırılarak düşük antitoksin düzeylerinde nötralizasyon testleriyle daha fazla karşılaştırılabilecek sonuçlar elde edilebilir(140). Düşük antitoksin düzeyleri saptandığında spesifiteyi arttıran bir diğer EIA modifikasyonu ise serum dilüsyonlarıyla toksin preinkübe edilip, ardından antitoksin kaplı platelerle karşılaştırılıp bağlanmamış toksinin saptanması yöntemidir. Her zaman yapılan test nötralizasyon testi ile korele edilmelidir. Serolojik çalışmalarda solid faz EIA 0,15 IU / mL üzerindeki koruyucu değerleri saptayabilmektedir.

Nötralizasyon testi duyarlılığı yüksek ve antitoksin düzeylerini ölçmede güvenilir bir yöntem olmasına karşın eğitimli personel ve fazla sayıda deney hayvanı gerektirmekte olduğundan uygulanması güç bir yöntemdir. Bu nedenle EIA, indirek hemaglutinasyon yöntemleri gibi testler bir çok laboratuvarda nötralizasyon testinin yerine kullanılmaktadır.

Tetanoz toksoidine karşı hücrel immünite (tip 4 hipersensitivite) rutin aşılama ile %74-90 oranında indüklenir, yanlış pozitif sonuçlar görülebilmeye karşın tetanoz toksoidiyle intradermal cilt testi anerji için tarama testi olarak kullanılabilir(6).

AŞI ŞEMASI VE KULLANIMI

DTaP aşısı 6 hafta-6 yaş arasındaki çocuklarda önerilmektedir. 2. 4. 6. ve 15-18. aylarda olmak üzere toplam 4 doz uygulanır. İlk 3 doz arasında minimum 4 hafta aralık olmalıdır. 3. doz ile 4. doz arasındaki süre 6 aydan kısa olmamalı ve çocuk 12 aylık olmadan önce uygulanmamalıdır. Türkiye’de kullanılmakta olan ve Sağlık Bakanlığı tarafından önerilen aşı şeması Tablo-5’de gösterilmiştir(65).

Tablo-5: Türkiye’de uygulanan aşı şeması

Aşılar	Doğumda (ilk 72 saat)	2.ay sonu	3.ay sonu	4.ay sonu	9.ay sonu	16-24. aylar	1. sınıf	8. sınıf
Hepatit B	1	2			3			
BCG		1					Rapel	
DBT		1	2	3		Rapel		
Polio		1	2	3		Rapel	Rapel	
Kızamık					1		Rapel	
Td							1	2

Boğmaca aşısı için kontrendikasyon varsa pediatrik DT aşısı kullanılmalıdır. İlk doz DT (DTaP yada DT) yapıldığında çocuk 12 aydan küçük ise total 4 doz DT uygulanmalıdır. İlk doz DT uygulandığında çocuk 12 aylık ya da daha büyük ise primer seri 3 doz ile (3. doz 2. dozdan 6-12 ay sonra) tamamlanır.

4 yaşından önce DTap, DBT, ya da DT olarak 4 doz tamamlanır ise 4-6 yaşında kamçılama dozu önerilmektedir. 4 yaşında ya da daha sonra 4. doz yapılmış ise 5. doza gerek duyulmaz. Antitoksin düzeyleri son doz DTap, DT ya da DBT ‘den 10 yıl sonra optimum düzeyin altına düşmektedir. Bunun sonucu olarak koruyucu antitoksin titresi sağlamak için 10 yılda bir Td kamçılama dozu önerilmektedir. İlk kamçılama dozu son doz aşılama üzerinden en az 5 yıl geçmiş ise 11-12 yaşta önerilmektedir. Bir yaralanma varlığında ek doz yapılmış ise sonraki kamçılama dozu 10 yıl sonra yapılır. Daha sık yapılan kamçılama dozları lokal yan etkilerden dolayı önerilmemektedir.

7 yaş ve daha büyük aşılanmamış kişilerde ya da aşılama öyküsü veremeyenlerde, primer seri 3 dozdan oluşur. İlk 2 doz 4 hafta arayla ve 3. doz ise 2. dozdan 6-12 ay sonra yapılmalıdır. Kamçılama dozu 10 yılda bir gerekmektedir.

Önerilen aşı şemasının tam uygulanamaması, ya da gecikme olması seri tamamlandığı takdirde aşuya karşı yanıtı negatif açıdan etkilemez. Dozlar arasında süre geçse dahi seriye tekrar başlanması önerilmemektedir.

AŞININ YAN ETKİLERİ

Yan etkilerin insidansı ve ciddiyeti önceden yapılmış olan dozlara, yapılmakta olan toksoid dozuna, adjuvan varlığı ve miktarına, enjeksiyon yolu ve yöntemine ve preparat içindeki diğer antijenlerin varlığına bağlıdır.

1-Lokal yan etkiler

%0-95 oranıyla en yaygın görülen yan etkidir. Yapılan doz sayısı arttıkça lokal reaksiyon oranı artar. Eritem, ödem (%25-30), enjeksiyon bölgesinde ağrı (%50-85) yaygın olarak görülür ancak genellikle kendi kendini sınırlar ve tedavi gerektirmez. Ciddi şişlik %2'den az olguda görülür. Enjeksiyon bölgesinde uzun süreli nodül oluşumu gözlenebilir. Yine enjeksiyon bölgesinde apse formasyonu bildirilmiştir. Aliminyum adjuvanı içeren aşılar da lokal reaksiyonların daha sık gözlemlendiğine dair yayınlar bulunmaktadır(148). Aliminyum adjuvan içeren ürünler sıvı toksoidlere göre, kompleman indüksiyonu ve makrofaj aktivasyonu yoluyla lokal inflamatuvar yanıtı daha fazla uyarmaktadır.

Lokal reaksiyonlar toksoidin cilt altı yolla verilmesi sonucu kas içine verilmesine göre daha fazla görülür. Bu şekilde cilt altına aliminyum adjuvanlı toksoidin uygulanması sonucu steril apselerle 6-10 milyon dozda bir sıklıkta karşılaşılabilir. Lenfadenopati gözlenebilir.

Ateş özellikle lokal reaksiyon belirgin ise ve antitoksin düzeyleri yüksek ise görülür. Baş ağrısı, halsizlik gibi diğer semptomlar nadir görülür.

2-Arthus benzeri reaksiyonlar

Genellikle difteri ve tetanoz kombine aşılarının uygulanmasını takiben bildirilmiştir. Omuzdan dirseğe uzanan ağrılı şişlik görülür. Enjeksiyondan 2-8 saat sonra ortaya çıkar, genellikle aşılama aralıklarının sık olduğu erişkinlerde bildirilmiştir. Bu tür ciddi reaksiyonlar gözlenen bireylerde genellikle serum antitoksin düzeyleri yüksek saptanır ve bu kişilere rutin ya da acil durumlarda 10 yıldan kısa aralıklarla kamçılama dozu uygulanmamalıdır.

3-Ciddi sistemik reaksiyonlar

Generalize  rtiker, anafilaksi, ya da nörolojik komplikasyonlar tetanoz toksoidi kullanımından sonra görülebilir. Periferik nöropati ve Guillain Barre sendromu nadiren saptanabilir.

AŞININ KONTRENDİKASYONLARI VE DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN NOKTALAR

Daha öncesinde tetanoz toksoidi uygulanması sırasında hipersensitivite ya da nörolojik bir patoloji gelişmiş olması aşılama için kontrendikasyon oluşturur. Kontrendikasyon varlığında temiz, basit yaralanmalar dışında bir yaralanma olduğu takdirde TIG kullanılmalıdır.

AŞININ SAKLANMASI VE TAŞINMASI

DTaP ve DT (pediatrik), Td, DTP/Hib ve tetanoz toksoidi 2-8  C’de saklanmalıdır. Dondurulması tetanoz komponentinin potensini azaltır(6,134).

GEREÇ VE YÖNTEM

Tetanoz immünitesini belirlemek amacıyla çalışmaya örneklem grubu olarak erişkin yaş grubundan 339 kişi alındı. Deneklerin sayısı daha önce yapılmış çalışmalarda saptanan duyarlılık oranlarına göre % 5 standart sapma göz önüne alınarak belirlendi.

Bu amaçla, Temmuz-Ağustos 2003 tarihlerinde tetkik için kan verme amacıyla Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarına başvuran hastalarla görüşüldü, sözel olarak izinleri alındı ve bir anket formu dolduruldu. Hastalar 20 yaş üzerinde olma ve çalışmaya katılmayı kabul etme dışında kriter gözetilmeden rastgele seçildi.

Çalışmanın aşamaları maddeler halinde aşağıda özetlenmiştir:

1-Anket Formunun Doldurulması

Anket formunda yaş, cinsiyet, eğitim durumu, meslek, yaşadığı yer, gelir düzeyi, sigara- alkol kullanımı, immün sistemi etkileyebilecek kronik hastalık varlığı, (kronik böbrek hastalığı, malign hastalık, kortikosteroid kullanımının endikasyonu olan olgular) gebelik öyküsü, askerlik durumu, sağlık birimlerine başvuru sıklığı, aşı anamnezi bilgileri sorgulandı. (Ekler-1 Anket Formu)

2-Serumların Elde Edilmesi

Tetkik için kan vermek üzere kan alma birimine başvuran hastalardan gerekli kan alımından sonra bu araştırmada kullanılması için 4 cc düz kan alındı. Kanlar santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar çalışma yapılana kadar -20 °C de saklandı.

3- Testin Çalışılması

ELISA (Enzyme- linked immunosorbent assay) yöntemi kullanılarak antitetanoz IgG düzeyleri saptandı(Genzyme Virotech GmbH Almanya)(Ekler-2)(141,142).

Testin Prensibi: ELISA yöntemiyle insan serumunda tetanoz antitoksin IgG antikorları kantitatif ve kalitatif olarak saptanmaktadır. İnsan serumunda aranan antikorlar test striplerinin üzerine kaplanmış antijen ile immün kompleks oluştururlar. Bağlanmamış immunglobülinler yıkama ile uzaklaştırılır. Bu komplekse enzim konjugatı bağlanır. Substrat solüsyonu eklendikten sonra bağlanan enzim tarafından mavi renk oluşturulur. Stop solüsyonu eklenmesiyle renk maviden sarıya dönüşür. Oluşan renk spektrofotometrede 450/620 nm’de okutularak elde edilen optik dansite değerleri semilogaritmik kağıt üzerine işaretlenerek standart eğri elde edilir ve serum örneklerinin adsorbans değerlerine karşılık gelen IgG düzeyleri IU /ml cinsinden belirlenir.

Testin Aşamaları:

- 1-Kullanıma hazır olarak kitin içerisinde bulunan dilüsyon tampon solüsyonu (blank), standart, kontrol serumları ve dilüe edilen hasta serumu pipetlendi.
- 2-Üzeri kapatılarak 30 dakika inkübe edildi.
- 3-Her kuyucuk için 350-400 µl yıkama sıvısı ile stripler 4 defa yıkandı, ardından sıvılar aspire edildi. Sellülöz ped ile kalan artıklar çıkarıldı.
- 4-Her kuyucuğa kullanıma hazır konjugattan (horseradish-peroxidase) 100’er µl eklendi.
- 5-Üzeri kapatılarak 30 dakika 37°C de inkübe edildi.
- 6-4 defa yıkama yapıldı.
- 7-Her kuyucuğa 100 µl tetramethylbenzidine–substrat solüsyonu pipetlendi. Bu aşamada olumlu çıkan örneklerde mavi renk oluşumu gözlemlendi.
- 8- Üzeri kapatılarak karanlıkta 37 °C’de 30 dakika inkübe edildi.
- 9-Substrat reaksiyonunun durdurulması: Tüm kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu pipetlendi. Pleyt dikkatli bir şekilde sıvı tamamen karışana kadar ve homojen sarı renk gözlenene kadar çalkalandı.

10-Oluşan renk 450/600nm’de spektrofotometrede okutuldu. Elde edilen optik dansite değerleri semilogaritmik kağıda işeretlenerek standart eğri elde edildi ve adsorbans değerlerine karşılık gelen IgG düzeyleri IU /ml cinsine çevrildi.

4- Sonuçların Yorumlanması

Sonuçlar kit içeriğinde belirtilen bilgiler ışığında semilogaritmik kağıtlar kullanılarak uluslararası standartlara uygun olarak IU/ml olarak saptandı.

Sonuçlar ;

< 0,1 IU /ml koruma yok, yetersiz koruma

> 0,1 IU /ml tam koruma olarak değerlendirildi.

Ayrıca kit içindeki tanımlamalara göre de değerlendirme yapıldı:

< 0,03 IU /ml temel immunizasyon önerilir

0,03-0,1 IU /ml en düşük koruyucu düzey, rapel önerilir

0,1-0,5 IU /ml immun, rapel önerilir

0,6-1,0 IU /ml yeterli immunité, 2 yıl içinde kontrol

1,1-5,0 IU /ml uzun dönem immunité, 5-10 yıl içinde kontrol

>5 IU /ml 10 yıl içinde kontrol

5- İstatistiksel Analiz

Sonuçlar SPSS-11 bilgisayar programı kullanılarak değerlendirildi, istatistiksel analizlerde χ^2 testi kullanıldı.

BULGULAR

1- İncelenenlerin IgG düzeylerinin dağılımı Tablo- 6'da gösterilmiştir.

Tablo-6: İncelenelerin tetanoz IgG düzeylerinin dağılımı

IgG düzeyi (IU/ml)	Sayı (s)	Yüzde (%)
<0,03	39	11,5
0,03-0,1	93	27,4
0,1-0,5	115	33,9
0,6-1,0	26	7,7
1,1-5,0	66	19,5
Toplam	339	100,0

<0,03 : Koruyuculuk yok, temel bağışıklama önerilir

0,03-0,1 : En düşük koruyucu düzey, rapel önerilir.

0,1-0,5 : Koruyuculuk var ancak rapel önerilir.

0,6-1,0 : 2 yıl koruyucu düzey

1,1-5,0 : 5-10 yıl koruyucu düzey

İncelenenlerin Ig G düzeyleri %38,9'unda koruyucu değerin altında saptanmıştır. 2 yıl ve üzerinde koruyuculuğa sahip olanların oranının ise %27,2 olduğu görülmüştür.

2-İncelenenlerin yaşa göre cinsiyet dağılımı

Yaş gruplarına göre cinsiyetlerinin dağılımı Tablo-7’de gösterilmiştir.

Tablo-7: İncelenenlerin yaşlarına göre cinsiyetlerinin dağılımı

YAŞ	CİNSİYET					
	Erkek		Kadın		Toplam	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
20-29	20	(40,8)	29	(59,2)	49	(100,0)
30-39	18	(40,0)	27	(60,0)	45	(100,0)
40-49	19	(26,4)	53	(73,6)	72	(100,0)
50-59	25	(30,5)	57	(69,5)	82	(100,0)
60-69	17	(34,0)	33	(66,0)	50	(100,0)
70-81	24	(58,5)	17	(41,5)	41	(100,0)
Toplam	123	(36,3)	216	(63,7)	339	(100,0)

Araştırmaya alınanların 123’ü (%36,3) erkek, 216’sı (%63,7) kadın olup, yaş ortalamaları $49,33 \pm 15,28$ (20-81 yaş) olarak saptanmıştır.

3- İncelenenlerin cinsiyete göre tetanoza karşı koruyuculuk oranları Tablo-8’de gösterilmiştir.

Tablo-8: İncelenenlerin cinsiyetlerine göre tetanoza karşı koruyuculuk oranı

CİNSİYET	KORUYUCULUK					
	> 0.1 IU/ml		< 0.1 IU/ml		Toplam	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Erkek	79	(64,2)	44	(35,8)	123	(100,0)
Kadın	126	(58,3)	90	(41,7)	216	(100,0)
Toplam	205	(60,5)	134	(39,5)	339	(100,0)

İncelenenler arasında kadın ve erkek cinsiyet arasında tetanoza karşı koruyuculuk açısından anlamlı fark bulunmamıştır. $\chi^2_{\text{Yates}} = 0,91$ $p = 0,3412$

4- İncelenenlerin yaşlarına göre koruyuculuk oranları Tablo-9’da gösterilmiştir.

Tablo-9: İncelenelerin yaşlarına göre tetanoza karşı koruyuculuk oranları

YAŞ	KORUYUCULUK					
	> 0.1 IU/ml		< 0.1 IU/ml		Toplam	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
20-29	45	(91,8)	4	(8,2)	49	(100,0)
30-39	31	(68,9)	14	(31,1)	45	(100,0)
40-49	44	(61,1)	28	(38,9)	72	(100,0)
50-59	41	(50,0)	41	(50,0)	82	(100,0)
60-69	25	(50,0)	25	(50,0)	50	(100,0)
70-81	19	(46,3)	22	(53,7)	41	(100,0)
Toplam	205	(60,5)	134	(39,5)	339	(100,0)

Yaş arttıkça immüitenin azaldığı saptandı. 20-29 yaş grubunda 70-81 yaş grubuna göre immünite 13,03, 30-39 yaş grubunda ise 2,56 kat daha fazla olarak saptandı. Eğitimde χ^2 testi kullanıldı. $p<0,0001$

5- İncelenenlerin eğitim durumu ile koruyuculuk oranları Tablo-10’da gösterilmiştir.

Tablo-10: İncelenenlerin eğitim düzeylerine göre tetanoza karşı koruyuculuk oranları

EĞİTİM DURUMU	KORUYUCULUK					
	> 0.1 IU/ml		< 0.1 IU/ml		Toplam	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
İlkokul	40	(47,1)	45	(52,9)	85	(100,0)
Ortaokul	22	(68,8)	10	(31,3)	32	(100,0)
Lise	48	(64,0)	27	(36,0)	75	(100,0)
Üniversite	88	(66,2)	45	(33,8)	133	(100,0)
Okuryazar Değil	7	(50,0)	7	(50,0)	14	(100,0)
Toplam	205	(60,5)	134	(39,5)	339	(100,0)

$\chi^2=10,5$ $p= 0,0379$ olarak saptandı. Elle analiz yapıldı ve istatistiksel farklılığın ilkokul mezunu olan gruptan kaynaklandığı saptandı. Bu grup çıkarılıp tekrar elle ki kare testi yapıldığında diğer gruplar arasında tetanoza karşı immünite açısından anlamlı fark saptanmadı.

6-İncelenenlerin mesleklerine göre koruyuculuk durumları Tablo-11’de gösterilmiştir.

Tablo-11: İncelenenlerin meslekleri ile tetanoza karşı koruyuculuk oranı ilişkisi

MESLEK	KORUYUCULUK					
	> 0.1 IU/ml		< 0.1 IU/ml		Toplam	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Memur	74	(58,3)	53	(41,7)	127	(100,0)
Asker	7	(50,0)	7	(50,0)	14	(100,0)
İşçi	10	(66,7)	5	(33,3)	15	(100,0)
Ev Hanımı, İşsiz, Öğrenci	83	(61,0)	53	(39,0)	136	(100,0)
Çiftçi	4	(57,1)	3	(42,9)	7	(100,0)
Diğer	27	(67,5)	13	(32,5)	40	(100,0)
Toplam	205	(60,5)	134	(39,5)	339	(100,0)

İncelenenlerin meslekleriyle tetanoza karşı immüniteleri arasında anlamlı fark bulunamadı.

$$\chi^2=2,02, p=0,8467$$

7- İncelenenlerin yaşadıkları yere göre koruyuculuk oranları Tablo-12’de gösterilmiştir.

Tablo-12: İncelenenlerin yaşadıkları yer ile tetanoza karşı koruyuculuk oranı ilişkisi

YAŞADIKLARI YER	KORUYUCULUK					
	> 0.1 IU/ml		< 0.1 IU/ml		Toplam	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Kır	43	(67,2)	21	(32,8)	64	(100,0)
Kent	162	(58,9)	113	(41,1)	275	(100,0)
Toplam	205	(60,5)	134	(39,5)	339	(100,0)

İncelenenlerin yaşadıkları yer ile tetanoza karşı immüniteleri arasında anlamlı bir ilişki

bulunamamıştır. $\chi^2_{Yates}=1,16$ $p= 0,2809$

8- İncelenenlerin gelir durumlarıyla tetanoza karşı immüniteleri arasındaki ilişki Tablo-13’de gösterilmiştir.

Tablo-13: İncelenenlerin gelir durumuyla tetanoza karşı koruyuculukları arasındaki oran

GELİR DURUMU	KORUYUCULUK					
	> 0.1 IU/ml		< 0.1 IU/ml		Toplam	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Asgari	8	(53,3)	7	(46,7)	15	(100,0)
Orta	192	(60,4)	126	(39,6)	318	(100,0)
Yüksek	5	(83,3)	1	(16,7)	6	(100,0)
Toplam	205	(60,5)	134	(39,5)	339	(100,0)

Gelir durumuyla immünite arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Eğimde χ^2 testi yapıldı ve statcalc programı kullanıldı. χ^2 lineer trend=1,119 $p=0,2736$

9- İncelenenlerin sigara, alkol gibi alışkanlıklarıyla tetanoza karşı immüniteleri arasındaki ilişki Tablo-14’de gösterilmiştir.

Tablo-14: İncelenenlerin sigara, alkol gibi alışkanlıkları ile tetanoza karşı koruyuculukları arasındaki oran

ALİŞKANLIK	KORUYUCULUK				
	> 0.1 IU/ml		< 0.1 IU/ml		Toplam
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı (%)
Yok	130	(57,0)	98	(43,0)	228 (100,0)
Sigara, alkol	72	(68,0)	34	(32,0)	106 (100,0)
Toplam	202	(60,5)	132	(39,5)	334 (100,0)

Sigara ve alkol kullanımıyla tetanoza karşı immünite arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

$$\chi^2_{\text{Yates}} = 3,05 \quad p = 0,0807$$

10- İncelenenlerin tetanoz aşısı öyküleri ile tetanoza karşı immüniteleri arasındaki ilişki Tablo-15’de gösterilmiştir.

Tablo-15: İncelenenlerin tetanoz aşılama öyküleri ile tetanoza karşı koruyuculukları arasındaki oran

AŞI	KORUYUCULUK					
	> 0.1 IU/ml		< 0.1 IU/ml		Toplam	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Hatırlıyor	71	(67,6)	34	(32,4)	105	(100,0)
Hatırlamıyor	134	(57,3)	100	(42,7)	234	(100,0)
Toplam	205	(60,5)	134	(39,5)	339	(100,0)

Hatırlayanlar ve hatırlamayanlar arasında anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2 = 2,38 \quad p = 0,0924$)

Bu nedenle hatırlamayanlar analiz dışı bırakılarak eğimde χ^2 testi yapıldı. Hatırlayanlar arasında tekrar yapılan analiz sonuçları Tablo-16’da gösterilmiştir.

Tablo-16: İncelenen grupta aşılama öyküsünü hatırlayanlarda tetanoza karşı koruyuculuk oranı

AŞI	KORUYUCULUK				
	> 0.1 IU/ml		< 0.1 IU/ml		Toplam
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı (%)
0-5 Yıl Önce	41	(82,0)	9	(18,0)	50 (100,0)
6-10 Yıl Önce	12	(60,0)	8	(40,0)	20 (100,0)
10 Yıldan Önce	18	(51,4)	17	(48,6)	35 (100,0)
Toplam	71	(67,6)	34	(32,4)	105 (100,0)

Sonuç olarak 0-5 yıl önce aşılananların koruyuculuk oranları 10 yıldan daha önce aşılananlara göre 4,30 kat daha yüksek olarak saptandı. χ^2 lineer trend = 9,025 p= 0,00266

11- İncelenenlerin kronik hastalıkları ile tetanoza karşı immüniteleri arasındaki ilişki Tablo-17’de gösterilmiştir. Kronik hastalıklar olarak malign hastalık, kronik böbrek yetmezliği ve kortikosteroid kullanımını gerektiren hastalıklar sorgulandı.

Tablo-17: İncelenenlerin kronik hastalık öyküleri ile tetanoza karşı koruyuculukları arasındaki ilişki

KRONİK HASTALIK	KORUYUCULUK					
	> 0.1 IU/ml		< 0.1 IU/ml		Toplam	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Yok	194	(60,6)	126	(39,4)	320	(100,0)
Var	11	(58,0)	8	(42,0)	19	(100,0)
Toplam	205	(60,5)	134	(39,5)	339	(100,0)

İncelenen grubun kronik hastalıkları ile tetanoza karşı immüniteleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. χ^2 Yates=0,000 p=0,0996

12- İncelenenlerin sağlık kurumlarına başvuru sıklığı ile tetanoza karşı immüniteleri arasındaki ilişki Tablo-18’de gösterilmiştir.

Tablo-18: İncelenen grupta sağlık kurumlarına başvuru sıklığı ile tetanoza karşı koruyuculuk arasındaki ilişki

SAĞLIK KURUMLARINA BAŞVURU	KORUYUCULUK					
	> 0.1 IU/ml		< 0.1 IU/ml		Toplam	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Ayda 1 den Fazla	43	(64,2)	24	(35,8)	67	(100,0)
6 Ayda 1	65	(50,8)	63	(49,2)	128	(100,0)
Yılda 1	61	(62,2)	37	(37,8)	98	(100,0)
Yılda 1 den Az	36	(78,3)	10	(21,7)	46	(100,0)
Toplam	205	(60,5)	134	(39,5)	339	(100,0)

Elle analiz yapıldı. İstatistiksel olarak farklılığın sağlık kurumlarına yılda birden daha az sıklıkta başvuran gruptan kaynaklandığı saptandı. Ancak bu gruptaki hasta sayısının az olması nedeniyle klinik olarak önemsiz olarak değerlendirildi. Bu grup analizden çıkarılıp elle ki kare testi tekrarlandığında diğer 3 grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

$$\chi^2=4,49 \quad p=0,1058$$

13- İncelenen gruptaki erkek bireylerin askerlik durumları ile tetanoza karşı immüniteleri arasındaki ilişki Tablo-19’da gösterilmiştir.

Tablo-19: İncelenenlerin askerlik durumları ile tetanoza karşı koruyuculukları arasındaki ilişki

ASKERLİK DURUMU	KORUYUCULUK					
	> 0.1 IU/ml		< 0.1 IU/ml		Toplam	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Yapmış	68	(61,2)	43	(38,8)	111	(100,0)
Yapmamış	10	(90,9)	1	(9,1)	11	(100,0)
Toplam	78	(63,9)	44	(36,1)	122	(100,09)

Fischer exact test yapıldı, 2 grup arasında anlamlı fark saptandı. $p=0,0449$

14- İncelenen gruptaki bayanların gebelik öyküsü ile tetanoza karşı immüniteleri arasındaki ilişki Tablo-20’de gösterilmiştir.

Tablo-20: İncelenenlerin gebelik öyküleri ile tetanoza karşı koruyuculukları arasındaki ilişki

GEBELİK ÖYKÜSÜ	KORUYUCULUK					
	> 0.1 IU/ml		< 0.1 IU/ml		Toplam	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Var	96	(53,9)	82	(46,1)	178	(100,0)
Yok	30	(78,9)	8	(21,1)	38	(100,0)
Toplam	126	(58,3)	90	(41,7)	216	(100,0)

$\chi^2_{\text{Yates}}=7,066$ $p=0,008$ olarak saptandı. Gebelik öyküsü olanlarda ise gebelik anamnezlerine göre ki kare testi yapıldı.

Gebelik öyküsü olanlarda tetanoza karşı immünite oranı Tablo-21’de gösterilmiştir.

Tablo-21: İncelenen grupta gebelik öyküsü olanlarda tetanoza karşı koruyuculuk oranı

GEBELİK ÖYKÜSÜ	KORUYUCULUK					
	> 0.1 IU/ml		< 0.1 IU/ml		Toplam	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
0-5 yıl	9	(81,8)	2	(18,2)	11	(100,0)
6-10 yıl	13	(68,4)	6	(31,6)	19	(100,0)
10 yıldan önce	74	(50,0)	74	(50,0)	148	(100,0)
Toplam	96	(53,9)	82	(46,1)	178	(100,0)

10 yıldan daha önce gebeliği olanlara göre 0-5 yıl öncesinde gebeliği olanların tetanoza karşı immüniteleri 4,50 kat, 5-10 yıl önce olanların ise 2,17 kat daha yüksek düzeyde saptandı.

Statcalc programı kullanıldı, χ^2 lineer trends= 5,903 $p=0,0151$

TARTIŞMA

Tetanoz özellikle aşılanmamış ya da aşılanma programları tamamlanmamış kişilerde nadir görülen ancak ölüm oranı yüksek olan bir infeksiyon hastalığıdır. Bu nedenle aşılama ile hastalıktan korunmanın önemi büyüktür. Ancak aşılamaya rağmen, özellikle gelişmiş ülkelerde belirli bir yaşın üzerinde koruyucu antikor titrelerinin sağlanamaması tetanozdan korunma sorununu yeniden güncel hale getirmiştir.

Dünyada tetanozdan yılda yaklaşık 1 milyon ölüm bildirilmektedir. Bu sayının yaklaşık yarısını geliştirmekte olan ülkelerde görülen neonatal tetanoz olguları oluşturmaktadır(134). Gelişmiş ülkelerde ise tetanoz sıklıkla bağışıklığı yeterli olmayan ya da zamanla azalmış olan yaşlı kişilerde görülmektedir ve bu grupta hastalığın mortalitesi daha yüksektir(1,2,143,144). Aydın ve arkadaşları 1991-1995 yılları arasında inceledikleri tetanoz olgularının %95'inin 35 yaş üzerinde olduğunu ve ülkemizde tetanoza karşı koruyucu antikor düzeyinin erken yaşlarda azaldığını tespit etmişlerdir(145).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 1985 yılında başlatılan aşı kampanyası sonrasında çocukluk çağı aşı programı içinde yer alan tetanoz aşısı düzenli olarak uygulanmaktadır. Çocuklara doğumdan itibaren 2.4.6. aylarda ve son aşıdan 12 ay sonra aşılama yapılmaktadır. Ayrıca okul çağında 6 yaş döneminde bir doz daha uygulanmaktadır. Bu uygulama primer bağışıklama olarak isimlendirilmekte olup sonrasındaki dönemde 10 yılda bir rapeller önerilmektedir(65).

İzmir ilinde erişkin popülasyonda yaptığımız çalışmada araştırmaya alınan 339 kişinin %60,5'inde tetanoza karşı koruyucu antikor saptanmış ve %39,5'inin ise tetanoza karşı duyarlı oldukları görülmüştür. İncelenenler yaş gruplarına ayrıldığında, 20-29 yaş grubunda tetanoza karşı immünite oranları %91,8 iken bu oran yaş ilerledikçe azalmakta, 50-59 yaş grubunda %50 koruyuculuk oranı ile anlamlı bir düşme gözlenmekte ve 70 yaş üzerinde %46,3'lere kadar inmektedir ($p<0,0001$)(Tablo-9). Bu 50 yaş altındaki kişilere okul, askeriye, gebelik sırasında uygulanan aşılarla açıklanabilir. İmmünizasyon programı ülkemizde 35 yıldır uygulanmaktadır, bu nedenle 50 yaşın üzerindeki gruba okul döneminde tetanoz toksoidi uygulanmamıştır.

Amerika'da yapılan çalışmaların sonuçları bizim sonuçlarımızla paralellik göstermektedir. Alagappan ve arkadaşları 65 yaş ve üzeri 129 hastada tetanoz antitoksin düzeylerinin %86 oranında koruyucu olmadığını saptamışlardır. Bu durumu, artan yaş ile birlikte T hücre aktivitesinin azalması ve interlökin 1, 2 düzeylerinin azalmasına böylece antijenlere karşı yanıt verme yeteneğinde azalma olmasına bağlamışlardır(146). Geraldine M

ve arkadaşları yine Amerika'da yaptıkları bir çalışmada 6 yaş ve üzerindeki bireylerde tetanoza karşı koruyuculuk oranlarını %72,3, 70 yaş üzerindeki bireylerde %31 olarak bildirmektedirler.(147) Gergen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 6-11 yaş grubunda tetanoza karşı immünite oranını %87,7 ve 70 yaş üzeri popülasyonda ise bu oranın %27,8'lere düştüğünü bildirmektedirler(1). Erişkinlerde rapellerin 10 yılda bir tekrarlanması önerilmektedir(148).

Finlandiya'da 1957 yılından itibaren aşılama çalışmaları düzenli olarak yürütülmektedir. Bu ülkede 240 kişilik hasta grubunda ELISA ile bir tetanoz antitoksin düzeyleri taranması planlanmıştır. Tetanoz antitoksin düzeyleri 18-25 yaş grubunda %98,4, 26-35 yaş grubunda %93,3, 36-45 yaş grubunda %68,8, 46 yaş üzerinde ise %83,6 oranında koruyucu düzeyin üzerinde saptanmıştır. Bu ülkede 26 yaş üzerindeki kişilerde aşılama takibi tamamen kişilerin kendilerine bırakılmıştır, ancak 35-40 yaş grubunu kapsayan aşı programı oluşturulması gerektiği savunulmaktadır(149).

Almanya'da Stark ve arkadaşları tarafından 2079 kan donöründe yapılan bir çalışmada 30 yaşın altında tetanoza karşı immünite oranı %80 iken, 50 yaş ve üzerinde bu oran %54'e düştüğü bildirilmektedir(150).

İngiltere ve Galler'de Maple ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 3142 serumda tetanoz IgG çalışılmıştır. 4-39 yaşlar arasında koruyuculuk oranı %80 iken 40-49 yaş grubunda bu oran %70'lere ve 60 yaş ve üzerinde ise %53'lere düşmektedir (151).

İtalya'da 20-30 yaş grubunun sadece %34'ünün tetanoza karşı koruyucu düzeyde antikor taşıdıkları bildirilmiştir(152).

Danimarka'da yapılan bir çalışmada 30-70 yaş arasındaki kişilerin %51'inde ve 60-69 yaş grubunda %68 oranında tetanoza karşı immünite saptanmamıştır(153).

İspanya'da Pachon ve arkadaşlarının 3932 kişide yaptıkları bir çalışmada tetanoza karşı koruyuculuk oranını 20 yaş altında % 95 bulurlarken, 30 yaş üzerinde bu oranın %64'lere düştüğünü saptamışlardır(154).

Yuan ve arkadaşlarının Toronto'da 710 kan donöründe yaptıkları bir çalışmada tetanoza karşı koruyuculuğu %17,5 oranında yetersiz olarak saptamışlardır. Tetanoza karşı duyarlılığın yaşla artmakta olduğunu vurgulamışlardır(155).

İsviçre'de Hüllstrung ve arkadaşlarının 65 yaş üzerindeki 40 hastada yaptıkları çalışmada tetanoz immünite oranını %92,5 gibi yüksek bir değer olarak saptamışlardır (156).

İsrail'de yapılan bir çalışmada 21-25 yaş arasındaki bireylerde tetanoza karşı koruyuculuk oranı %94,2 ve 51-54 yaş grubunda ise bu oran %63,2 olarak bildirilmektedir(157).

İspanya’da farklı bir yöntem kullanılarak, pasif hemaglutinasyon ve nötralizasyon tekniği ile yapılan bir çalışmada tetanozdan korunma oranı %12,3 olarak bulunmuştur. Bu oran 70 yaş üzerinde %7,7’ye düşerken, 50-59 yaş grubunda %17,3 olarak saptanmıştır(158). Tetanoz toksoidine karşı immün yanıtı değerlendirmede standart yöntemin toksin nötralizasyon yöntemi olduğu bilinmekte olup bu çalışmada bu yöntem pasif hemaglutinasyon yöntemiyle birlikte kullanılmıştır, diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında daha düşük düzeyde titrasyon elde edilmesi farklı yöntem kullanımına bağlı olabilir.

Türkiye’nin çeşitli bölgelerinde yapılmış olan toplumun farklı kesimlerindeki tetanoza karşı immünite oranlarını araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda tetanoza karşı immünite oranı %8,3 ile %100 arasında değişmektedir (Tablo-22).

Çetin ve arkadaşlarının 2000 yılında 175 örnekte yaptıkları çalışmada tetanoz antitoksin düzeylerini 21-30 yaş grubunda %75, 31-50 yaş grubunda %35,7 ve 51 yaş üzerindeki grupta %14,3 olarak saptamışlardır(159).

Atabey ve arkadaşları tarafından Sivas’ta 1990 yılında 400 kişide yapılan çalışmada 5 yaş altındaki çocuklarda %84,1, 30 yaş altındakilerde %70-88, 30 yaş üzerinde ise %24,2 oranında koruyuculuk belirlenmiştir(160).

Hacıbektaşoğlu ve arkadaşları’nın Ankara’da 1991’de 155 kişide yaptıkları çalışmada 12-48 yaş arasında değişen ve yaş ortalaması 20,1 olarak verilen 155 kişinin %7,1’inin tetanoza duyarlı olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaya göre 12-48 yaş grubunun %92,9’u tetanoza karşı immündür. İleri yaşlarda bu oranın azalacağı açıktır(161).

Atabey ve arkadaşlarının 1992’de yaptıkları bir başka çalışmada indirek hemaglutinasyon yöntemi ile 1-85 yaş arasındaki yaş grubunda %50,7 oranında koruyuculuk saptamışlardır(162).

Papila ve arkadaşları Fırat Üniversitesi’nde yaptıkları çalışmada çeşitli risk gruplarında bulunan 300 kişide tetanoz antitoksin düzeylerini, 10-19 yaş grubunda %77, 20-29 yaş grubunda %68 ve 30 yaş üzerinde ise %28 oranında saptamışlardır(163).

Öztürk ve arkadaşları 40 yaş üzerindeki 249 kişide yaptıkları çalışmada %25,3 oranında koruyuculuk saptamışlardır. Bu oranın 40-49 yaş grubunda %38,2 iken 60 yaş üzerindeki grupta %19,4’e düştüğünü bildirmişlerdir(164).

Ergönül ve arkadaşlarının 100 kişide yaptıkları çalışmada tetanoza karşı immünite oranları 18-30 yaşta %93,1 iken, immünite düzeyi yaşla azalmakta ve 70 yaş üzerinde bu oran %20’lere düşmektedir(165).

Doğruöz’ün Denizli’de 20-85 yaş grubunda yaptığı çalışmada koruyuculuk oranı 20-40 yaş grubunda %100, 55-59 yaşları arasında %50 olarak saptandığı bildirilmiştir(166).

Eskitürk ve arkadaşları Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde çalışan sağlık personelinde pasif hemaglutinasyon yöntemiyle tetanoza karşı antikor düzeylerini çalışmışlardır. Seropozitiflik oranını %63,3 olarak saptamışlardır. Doktor ve hemşireler arasında anlamlı fark olmamasına karşın, sağlık teknisyenlerinde koruyuculuk oranı bu 2 gruptan daha düşük oranda saptanmıştır. Ayrıca yaşla immünite arasında da anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (167).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda genel olarak İzmir'in koruyuculuk oranları Ankara ve Denizli ile benzerlik göstermekte olup çoğunlukla 50'li yaşlarda azalma göstermektedir, daha doğu ve kırsal bölgelerde tetanoz antitoksin titreleri 30'lu yaşlardan itibaren düşmektedir. Bu nedenle önerilecek rapeller planlanırken antitoksin titrasyonlarının düşme süreleri gözönünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda incelenenlerin cinsiyetlerine göre tetanoza karşı koruyuculuk durumları değerlendirildiğinde, cinsiyetler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,3412$)(Tablo-8). Ülkemizde aşılama oranları cinsiyete göre farklılık göstermemekte olup, ayrıca eğitim durumu açısından çalışmaya alınan bireylerin cinsiyet farkı olmamasına ve askerlikte erkeklere, gebelik döneminde de bayanlara uygulanan tetanoz aşısına bağlı olarak cinsiyetler arasında koruyuculuk açısından farklılık beklenmeyebilir. Ancak bu oran Türkiye'nin sosyokültürel yapısı farklı olan bölgelerinde farklı saptanabilir.

Çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu olarak Finlandiya'da erkeklere 19 yaşında ek bir aşılama uygulanmasına karşın erkekler ve kadınlar arasında immünite açısından belirgin bir farklılık bulunmamıştır(149). Benzer şekilde literatürde cinsiyetler arasında tetanoza karşı immünite açısından bir fark saptanmadığını bildiren yayınlar vardır(155). Eskitürk ve arkadaşlarının çalışmasında ise erkeklerde kadınlara göre koruyuculuk daha yüksek görünmesine rağmen istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır(167). Cinsiyetler arasında tetanoza karşı immünitede fark saptanmadığını bildiren Türk yayınlar bulunmaktadır(164-166).

Almanya'da yapılmış bir çalışmada erkeklerde immünite düzeyleri kadınlara oranla daha yüksek bulunmuştur(150). İspanya'da yapılan bir diğer çalışmada erkeklerde immüniteyi kadınlardan daha yüksek düzeyde saptamışlardır, bunu askerlikte yapılan rapel doza bağlamışlardır(154). İspanya'da pasif hemaglutinasyon ve nötralizasyon yöntemleriyle yapılmış olan bir çalışmada kadınlarda koruyuculuk oranları %5,4 ile erkeklere göre (%17) daha düşük bulunmuştur. Bu erkeklerin askerlikte aşılama ya da daha fazla travmaya maruz kalmalarıyla açıklanabilir(158).

Çalışmamızda incelenen grubun eğitim durumları gözönüne alındığında ise ilkokul mezunu olan grupta tetanoza karşı immünite oranı diğer gruplara göre anlamlı ölçüde düşük olarak saptandı. Bu bireylerin lise döneminde aşılammalarına bağlanabilir. Diğer gruplar arasında immünite açısından anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo-10).

Amerika’da yapılan çalışmalarda eğitim düzeyinin yüksek olduğu bireylerde tetanoza karşı immünite oranı yüksek bulunmuştur(1,147). Benzer sonuçlara sahip Türk yayınlar da bulunmaktadır. Öztürk ve arkadaşlarının Kayseri’de yaptıkları çalışmada eğitim düzeyi arttıkça immünite durumunun da arttığı bildirilmiştir(164).

Çalışmamızda incelen grubun tetanoza karşı koruyuculuk oranları tetanoz açısından riskli oldukları bilinen mesleklere göre (inşaat işçisi, sanayide çalışanlar, tarım) değerlendirilmiştir. Ancak tetanoza karşı immünite ile meslekler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo-11). Bu incelenen popülasyonda riskli mesleklere sahip bireylerin sayılarının az olmasına bağlı olabilir. Benzer şekilde literatürde Türkiye’den yapılan yayınlarda tetanoza karşı immüniteyle meslek arasında anlamlı ilişki saptanmadığı bildirilmektedir(164,165). Akyol ve arkadaşları tarafından Selçuk Üniversitesinde 1994 yılında yapılan bir çalışmada tarım işiyle uğraşan 18-68 yaş grubundaki kişilerde yapılan çalışmada %8,3 oranında tetanoza karşı immünite saptamışlardır(168). Olguların meslek dağılımlarına bakıldığında; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakteriyoloji Anabilim Dalında 1968-1988 yılları arasında izlenen 15 olgunun meslek dağılımları %43 ev hanımı, %21 çiftçi, %12 işçi olarak sınıflandırılmıştır(169). Finlandiya’da 1969-1985 yılları arasında izlenen tetanoz olgularının %26’sının tarım ve ormancılık alanında çalışmakta oldukları ve iş yaralanmasını takiben hastalığın görüldüğü bildirilmiştir(170).

Çalışmaya alınan grup yaşadıkları yere göre değerlendirildiğinde kır veya kent arasında tetanoza karşı immüniteleri açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo-12). Kır ve kent arasında immünite açısından farklılık olmaması, Ege Bölgesinde sağlık hizmetlerinin köylere rahatlıkla ulaşabilmesi, doğu bölgelerdeki gibi kırsal ve kent arasında uzaklıklar ve ulaşım sorunlarının olmamasına bağlı olabilir. Almanya’da yapılmış bir çalışmada bizim çalışmamıza paralel şekilde tetanoza karşı immünitenin yaşanılan bölge ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığı saptanmıştır(150). Türkiye’den de benzer yayınlar bildirilmektedir(164,165).

İncelenen grubun gelir düzeyi ile tetanoza karşı immüniteleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo-13). Bu, çalışmaya alınan popülasyondaki bireylerin büyük bir çoğunluğunun gelir düzeyinin orta, çok az bir kısmının ise diğer gruplarda olmasına bağlanabilir. Literatürde Amerika’da 10618 kişide yapılmış olan serolojik bir çalışmada gelir

düzeyi fakirlik sınırının üzerindeki grupta tetanoza karşı immünite oranı daha yüksek saptanmıştır(1). Yine Amerika’da yapılmış bir diğer çalışmada yüksek ekonomik düzey tetanoz immünitesi ile orantılı olarak saptanmıştır(147).

Çalışmaya alınan bireylere sigara ve alkol kullanıp kullanmadıkları soruldu. Sigara ve alkol kullanımıyla tetanoza karşı immünite arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı(Tablo-14).

Çalışmamızda aşı anamnezleri değerlendirildiğinde gruptaki bireylerin %57,3’ü aşı öykülerini hatırlamamaktaydı (Tablo-15). Hatırlayanlar arasında tekrar analiz yapıldı ve 0-5 yıl önce aşılananlarda immünite oranı %82 iken bu oran 10 yıldan daha önce aşılananlarda %51,4’e inmekteydi (Tablo-16). Bu sonuçlar Atabey ve arkadaşlarının(162) çalışmalarının sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur. Bu da; aşının 10 yıllık dönemde koruyucu düzeyde bir immünizasyon sağlamasına karşın, 10 yıldan sonraki dönemlerde immünizasyonun azaldığı, dolayısıyla en az 10 yılda bir aşılama yapılması gerekliliğini vurgulamaktadır. Yuan ve arkadaşları aşılama öyküsü net olmayanlarda immünite oranlarını düşük saptamışlardır (155). Türkiye’de Öztürk ve arkadaşları 5 yıl içinde aşılanma öyküsü olanlarda immünite oranını %63,6, 10 yıldan daha önce aşılananlarda bu oranı %28,6 olarak saptamışlardır(164). Ergönül ve arkadaşları ise son 10 yıl içinde aşılananlarda immünite düzeyini 10 yıldan daha önce aşılananlara göre daha yüksek saptamışlardır(165).

İncelenen grupta immün sistemi etkileyebilecek kronik hastalıklardan malign hastalık, kronik böbrek hastalığı ve kortikosteroid kullanımı sorgulandı. Kronik hastalığa sahip olanlar ile olmayanlar arasında tetanoza karşı immünite açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo-17). Ancak hastalıkların ağırlık dereceleri, süreleri ve alınan tedaviler ile ilgili bilgiler yeterli olmadığından yapılan değerlendirme sağlıklı olmayabilir.

Çalışmamızda sağlık kurumlarına başvuru sıklığı ile tetanoza karşı immünite arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı fark görülmedi (Tablo-18). Amerika’da ise sağlık kurumlarına başvuru sıklığı immüniteyle ilişkili olarak bildirilmektedir(147).

Çalışmamızda askerlik yapan ve yapmayan gruplar arasında tetanoza karşı koruyuculuk açısından farkı tespit etmek için askerlik yapmayan grupta sayı az olduğundan anlamlı bir veri elde edilemedi(Tablo-19). Amerika’da yapılan çalışmalarda askerliğini yapanlarda tetanoza karşı immünite oranlarını daha yüksek olarak saptanmıştır(1,147). Yuan ve arkadaşlarının çalışmasında ise askerlik durumu ile tetanoza karşı immünite arasında anlamlı fark saptanmadığı bildirilmektedir(155). Türkiye’de Akyol ve arkadaşları askerlerde tetanoz antitoksin oranını %68 olarak saptamıştır(168). Felek ve arkadaşlarının Fırat Üniversitesi’nde yaptıkları bir çalışmada Türkiye’nin farklı bölgelerinden gelen 100 askerin %82’sinde tetanoza karşı koruyucu düzeyin üzerinde antikör saptamışlardır. Kentten

gelenlerde köyden gelenlere göre koruyuculuk oranını daha yüksek düzeyde olduğunu bildirmişlerdir(171).

Çalışmaya alınan bayanların gebelik öyküleri sorgulandı. Türkiye’de sağlık ocakları tarafından gebelerde 2 doz tetanoz aşılama programı düzenli olarak uygulanmaktadır. Gebelik öykülerine göre; 0-5 yıl içerisinde gebelik öyküsü olanlarda tetanoza karşı immünite düzeyi %81,8 iken, 10 yıldan daha önce gebelik anamnezi verenlerde ise bu oran %50,0 olarak saptandı. 10 yıldan daha önce gebeliği olanlara göre 0-5 yıl öncesinde gebelik öyküsü olanların tetanoza karşı immüniteleri 4,50 kat ve 5-10 yıl önce gebeliği olanları ise 2,17 kat daha yüksek düzeyde saptandı. (Tablo-20,21) ($\chi^2=5,903$ p=0,0151)

Aksu ve arkadaşları tarafından Adana’da 1989 yılında gebelerde yapılan bir çalışmada %58,5 oranında duyarlılık saptanmıştır ve ülkemizde neonatal tetanoz sıklığına dikkat çekilmiştir(172).

Ural ve arkadaşları Ankara Hastanesi’nde 2000 yılında yaptıkları çalışmada 88 gebede tetanoz immünite oranını %73,8 olarak bulmuşlardır. Ayrıca yaş grupları değerlendirildiğinde 21 yaş altında koruyuculuk oranı %93,7 iken, 30 yaş üzerinde bu oran %41,6 olarak saptanmıştır. Anne yaşının artmasıyla seropozitivitenin azalması rapellerin düzenli olarak uygulanmamasına bağlanmıştır(173).

Türkiye’de yapılan çalışmalarda toplumun çeşitli kesimlerinde saptanan tetanoz koruyuculuk oranları Tablo-22’de görülmektedir.

Tablo-22: Türkiye’de toplumun çeşitli kesimlerinde saptanan tetanoz koruyuculuk oranları.

Çalışma grubu, Yeri ve Yılı (Kaynak no)	Araştırılan grup (Sayı)	Tetanoz antikor olumluluk oranı (%)
Çetin ve ark, Malatya, 2000 (159)	21-30 yaş } (175) 31-50 yaş } 51 yaş üzeri }	75 35,7 14,3
Atabey ve ark, Sivas, 1990 (160)	5 yaş altı } (400) 30 yaş üzeri }	84,1 24,2
Hacıbektaşoğlu ve ark, Ankara, 1991 (161)	12-48 yaş (155)	92,9
Atabey ve ark, Sivas 1992 (162)	1 gün-85 yaş (400)	50,7
Papila ve ark, Elazığ, 1998 (163)	10-19 yaş } 20-29 yaş } (300) 30 yaş üzeri }	77 68 28
Öztürk ve arkadaşları, Kayseri, 2002 (164)	40 yaş üzeri (249)	25,3
Ergönül ve ark, Ankara, 2001 (165)	18-30 yaş } 30-40 yaş } 40-50 yaş } (100) 50-60 yaş } 60-70 yaş } 70 yaş üzeri }	93,1 77,3 58,3 41,7 36,4 20
Doğruöz, Denizli, 2001 (166)	20-40 yaş } (174) 55-59 }	100 50
Eskitürk ve ark, İstanbul, 1998 (167)	Sağlık personeli (101)	63,3
Akyol ve ark, Konya, 1994 (168)	Tarım 18-68 yaş } Asker } Doğum yapan } (179) Tıp öğrencileri }	8,3 68 35 53,3
Felek ve ark, Elazığ, 1993 (169)	Asker (100)	82
Aksu ve ark, Adana, 1989 (170)	Gebe (346)	58,5
Ural ve ark, Ankara, 2000 (171)	Gebe (88)	73,8

Tetanoz için 0,01 IU/mL olarak belirlenen koruyucu antikor düzeyinin mutlak bir koruyucu değeri olmadığı, bu düzeyde antikor bulunduğu halde tetanoz hastalığının geliştiğini birçok yayın bildirmektedir(174-176). Dünya Sağlık Örgütü gebelikte yapılan 2 doz tetanoz aşısının %80-90 oranında koruyuculuk sağladığını ve bunları takiben 3. doz yapıldığında bu oranın %95-98'lere ulaşacağını ve 5 yıl süreyle kalıcı olacağını, 4 ve 5. dozlarla ise bu sürenin 10-20 yıla kadar uzatılabileceğini bildirmektedir(177).

Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda değişik yöntemler kullanılmasına karşın benzer sonuçlar elde edilmiştir. Avrupa ülkelerinde yaşlı nüfusun yaklaşık yarısının, Kanada'da ise üçte birinin tetanoza duyarlı oldukları görülmektedir. Bu durumdaki ülkelere bildirilen yayınlarda aşı şemalarının tekrar gözden geçirilmesi ve yaşlıların acil olarak aşı programına alınması gerekliliği savunulmaktadır. Primer immünizasyonu tamamlanmış bireylerde sistemik rapel dozlar planlanmalıdır. Gelişmekte olan ülkelere ise neonatal tetanoz ve yaşlılarda görülen tetanoz sık görülmekte ve önemli bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır. Ülkemiz için bu iki hastalık incelenmesi ve dikkatle üzerinde durulması gereken konuları oluşturmaktadır.

Gerek yenidoğanlarda gerekse yaşlı grupta tetanozdan korunma sistemik bir aşılama programıyla mümkündür. Yaşlılarda görülen tetanozun ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkacağı görülmektedir. Ülke genelinde kırsal bölgenin tetanoza karşı korunması açısından daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. 50 yaşın üzerindeki bireylerde nüfusun yarısından fazlası tetanoza duyarlı hale geldiğinden 50 yaş bir sınır olarak görülebilir ve özellikle 40 yaşında ek bir tetanoz aşısı uygulaması önerilebilir.

KAYNAKLAR

- 1-Gergen PJ, Mc Quillan GM, Kiely M, et al. A population-based serologic survey of immunity to tetanus in the United States. N Engl J Med.1995;332: 761-766.
- 2-Prevots R, Sutter RW, Strbel PM, Cochi SL, Hadler S. Tetanus Surveillance-United States,1989-1990.MMWR CDC Surveill Summ 1992;41(SS-8):1-9.
- 3-Black TB.Clostridium tetani (Tetanus). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases, 2000;2537-2543.
- 4-Akın L, Biliker MA, Egeman A. Türkiye’de neonatal tetanoz sorunu. Türk Hij Biol D 1993;50,1:25-32.
- 5-Sözen TH. Tetanoz hastalığında mortaliteye etki eden faktörler. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 1988;90/741,1:95.
- 6-Wassilak SGF, Orenstein WA, Sutter RW. Tetanus toxoid. In: Plotkin and Orenstein’s Vaccines. 1999;441-474.
- 7-Bizzini B. Tetanus. In Germanier R (ed). Bacterial Vaccines Orlando, FL, Academic Press,1984; pp38-68.
- 8-Bytchenko B. Microbiology of tetanus. In Veronesi R (ed).Tetanus, Important New Concepts. Amsterdam, Excerpta Medica,1981;pp 28-39.
- 9-Willis AT, Clostridium: The spore- bearing anaerobs. In Wilson G, Miles A, Parker MT (eds). Topley and Wilson’s Principles of Bacteriology, Virology and Immunity. Vol 2. Baltimore, Williams and Wilkins, 1983; pp 442-475.
- 10-Cato EP, George WL, Finegold SM. Genus Clostridium praemozski 1880, 23. In: Smeath PHA, Mair NS, Sharpe ME, Holt JG, eds. Bergey’s Manual of Systematic Bacteriology, v.2.Baltimore:Williams and Wilkins,1986;1141-1200.

- 11-Tulloch WJ. Report of bacteriological investigation of tetanus carried out on behalf of the war office committee for the study of tetanus. J Hyg (Camb) 1919;18:103-202.
- 12-Bilgehan H.Gram olumlu aerob, anaerob ve fakültataif anaerob sporlu basiller. Klinik Mikrobiyolojik Tanı, 2002; 533-552.
- 13-Weinstein L.Tetanus. N Engl J Med 1973;289:1293-1296.
- 14-Eisel U, Jarausch W, Goretzki K, et al.Tetanus toxin: Primary structure, expression in E. coli, homology with botulinum toxins. EMBO J.1986;5:2495-2502.
- 15-Bartlett JG. Clostridium tetani. In: Gorbach Bartlett Blacklow Infectious Diseases. 1998;pp1915-1919.
- 16-Bytchenko B.Geographical distribution of tetanus in the world,1951-60. Bull World Health Organ 1966;34:71-104.
- 17-Smith JWG. Tetanus and its prevention Prog Drug Res 1975;19:391-401.
- 18-Bizzini B. The chemistry of tetanus toxin as a basis for understanding its immunological and biological activities. In Nistico G, Mastroeni P, Pitzurra M (eds) Seventh International Conference on Tetanus; Copanello, Italy; September 1984;10-15.
- 19-Schiavo G, Papini E, Genna G, Montecucco C. An intact interchain disulfide bond is required for the neurotoxicity of tetanus toxin. Infect Immun 1990;58:4136-4141.
- 20-Ahnert- Hilger G, Dauzenroth M, Habermann E, et al. Chains and fragments of tetanus toxin and their contribution to toxicity. J Physiol 1990;84:229-236.
- 21-Parton RG, Critchley DR, Ockleford CD.Tetanus toxin binding to mouse spinal cord cells. An evaluation of the role of gangliosides in toxin internalization. Brain Res 1988;475:118-127.

- 22-Laird WJ, Aaronson W, Silver RP et al. Plasmid associated toxigenicity in *Clostridium tetani*. *J Infect Dis* 1980;142:623.
- 23-Finn LW Jr, Silver RP, Habig HW et al. The structural gene for tetanus neurotoxin is on a plasmid. *Science* 1984;224:881-884.
- 24-Gill DM, Bacterial toxins: A table of lethal amount. *Microbiol Rev* 1982;46:86-94.
- 25-Wright GP. The neurotoxins of *Clostridium botulinum* and *Clostridium tetani*. *Pharmacol Rev* 1955;7:413-456.
- 26-Sow PS, Diop BM, Barry HL et al. Tetanos et pratiques traditionnelles a Dakar. *Dakar Med* 1993;38:55-59.
- 27-Eregie CO. Uvulectomy as an epidemiological factor in neonatal tetanus mortality: Observations from a cluster survey. *West Afr J Med* 1994;13:56-58.
- 28-Kryzhanovsky GN. Pathophysiology. In Veronesi R (ed) .Tetanus, Important New Concepts. Amsterdam, Excerpta Medica,1981;pp 109-182.
- 29-Bizzini B.Tetanus toxin. *Microbiol Rev* 1979;43:224-240.
- 30-Green J, Erdmann JG, Wellhoner HH. Is there retrograde axonal transport of tetanus toxin in both alpha and beta fibres? *Nature* 1977;265:370.
- 31-Schwab ME, Thoenen H. Selective binding, uptake and retrograde transport of tetanus toxin by nerve terminals in the rat iris. *J Cell Biol* 1978;77:1-13.
- 32-Parton RG, Critchley DR, Ockleford CD. Tetanus toxin binding to mouse spinal cord cells. An evaluation of the role of gangliosides in toxin internalization. *Brain Res* 1988; 475:118-127.

- 33-Fedlinec AA. Current studies on pathogenesis of tetanus. In Nistico G, Mastroeni P, Pitzurra M (eds). Seventh International Conference on Tetanus; Copanello, Italy; September 10-15,1984.Rome, Gangeni Publishing Company,1985; pp61-68.
- 34-Price DL, Griffin JW, Young A, et al. Tetanus toxin: Direct evidence for retrograde axonal transport. *Science* 1975;188:945-957.
- 35-Manning KA, Erichsen JT, Evinger C. Retrograde transneuronal transport properties of fragment C of tetanus toxin. *Neuroscience* 1990;34:251-263.
- 36-Parton RG, Critchley DR, Ockleford CD. A study of mechanism of internalisation of tetanus toxin by primary mouse spinal cord cultures. *J Neurochem* 1987;49:1057-1068.
- 37-Bleck TP, Brauner JS. Tetanus. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, eds. *Infections of the Central Nervous System*, ed 2. New York: Raven Press;1997;629-653.
- 38-Sanford JP. Tetanus –forgotten but not gone (editorial). *N Engl J Med* 1995;332: 812-813.
- 39-Habig WH, Nelson PG, Hardegree MC, et al. Tetanus toxin in dissociated spinal cord cultures: Long term characterization of form and action. *J Neurochem* 1986;47:930-937.
- 40-Empson RM, Gutnick MJ, Jefferys JG, Amitai Y. Injection of tetanus toxin into the neocortex elicits persistent epileptiform activity but only transient impairment of GABA release. *Neuroscience* 1993;57:235-239.
- 41-Brooks VB, Curtis DR, Eccles JC. Mode of action of tetanus toxin. *Nature* 1955;175:120-121.
- 42-Brooks VB, Asanuma H. Action of tetanus toxin in the cerebral cortex. *Science* 1962;137:674-676.
- 43-Schiavo G, Benfenati R, Poulain B, et al. Tetanus and botolism B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin. *Nature* 1992;359:832-835.

44-Cornille F, Fournie-Zaluski MC, Roques BP, et al. Cooperative exocite-dependent cleavage of synaptobrevin by tetanus toxin light chain. *J Biol Chem* 1997;272:3459-3464.

45-Bleck TP. Tetanus: Pathophysiology, management, and prophylaxis. *Dis Mon* 1991;37:545-603.

46-Bleck TP. Pharmacology of tetanus. *Clin Neuropharmacol* 1986;9:103-120.

47-Schiavo G, Rosetto O, Tonello F, Montecucco C. Intracellular targets and metalloprotease activity of tetanus and botulinum neurotoxins. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1995;195:257-274.

48-Schiavo G, Rosetto O, Benfenati F, et al. Tetanus and botulinum neurotoxins are zinc proteases specific for components of the neuroexocytosis apparatus. *Ann N Y Acad Sci*. 1994;710:65-75.

49-Bleck TP, Tetanus. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, eds. *Infections of the Central Nervous System*. New York: Raven Press;1991:603-624.

50-Boyd RE, Brennan PT, Denj J-F, et al. Strichnine poisoning. *Am J Med* 1983;74:507-512.

51-Wellhoner JJ. Tetanus neurotoxin. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1982;93:1-68.

52-Habermann E, Dreyer F, Bigalke H. Tetanus toxin blocks the neuromuscular transmission in vitro like botulinum A toxin. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 1980;311:33-40.

53-Bytchenko BD, Causse G, Grab B, Kereselidze TS. Tetanus: Recent trends of world distribution. In Meieux C (ed). *Sixth International Conference on Tetanus*; Lyon, France; December 3-5, 1981. Lyon, Collection Foundation Merieux, 1981; pp 97-111.

54-Galazka A, Cook R. Neonatal tetanus today and tomorrow. In Nistico G, Mastroeni P, Pitzurra M (eds). *Seventh International Conference on Tetanus*; Copanello, Italy; September 10-15, 1984. Rome, Gangeni Publishing Company, 1985; pp 350-363.

55-Rey M, Tikhomirov E. Non neonatal tetanus over the world. In: Nistico G, Bizzini B, Bytchenko M, Triau R (eds). Eighth International Conference on Tetanus; Leningrad, USSR; August 25-28, 1987. Rome, Pthagora Press, 1989; pp 506-518.

56-Luisto M. Epidemiology of tetanus in Finland from 1969 to 1985. Scand J Infect Dis 1989;21:655-663.

57-Galazka A, Kardymowicz B. Tetanus incidence and immunity in Poland. Eur J Epidemiol 1989;5:474-480.

58-Bardenheier B, Prevots DR, Khetsuriani N, Wharton M. Tetanus surveillance-United States, 1995-1997. In CDC surveillance summaries (July 3). MMWR 1998;47(No.SS-2):1-13.

59-Axnick NW, Alexander ER. Tetanus in the United States: A review of the problem. Am J Public Health 1957;47:1493-1501.

60-Heath CW, Zusman J, Sherman IL. Tetanus in the United States, 1950-1960. Am J Public Health 1964;54:769-779.

61-Bardenheier B, Prevots DR, Khetsuriani N, et al. Tetanus surveillance United States, 1995-1997. Mor Mort Wkly Rep CDC Surveill Summ. 1998;47:1-13.

62-CDC. Neonatal tetanus Montana, 1998. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1998;47:928-930.

63-CDC. Summary of notifiable diseases United States, 1999. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2001;48.

64-Fair E, Murphy TV, Golaz A et al. Philosophic objection to vaccination as a risk for tetanus among children younger than 15 years. Pediatrics. 2002;109:E2.

65-Sağlık Bakanlığı Verileri (www.saglik.gov.tr)

66-Progress towards the global elimination of neonatal tetanus,1990-1998 Wkly Epidemiol Rec.1999;74:73-80.

67-US Fund for UNICEF. Eliminating maternal and neonatal tetanus; Available at <http://www.unicefusa.org> 2002

68-LaForce FM, Young LS, Benett JV. Tetanus in the United States (1965-1966). N Engl J Med 1969;280:569-574.

69-Buchanan TM, Brooks GF, Martin S, Bennett JV. Tetanus in the United States,1968 and 1969. J Infect Dis 1970;122:564-567.

70-Blake PA, Feldman RA. Tetanus in the United States 1970-1971. J Infect Dis 1975;131:745-748.

71-Vakil BJ, Armitage P. Therapeutic trial of intracisternal human tetanus immunoglobulin in clinical tetanus.Trans R Soc Trop Med Hyg 1979;73:579-583.

72-Christensen NA, Thurber DL.Clinical experience with tetanus:91 cases.Proc Mayo Clin 1957;32:146-158.

73-Faust RA,Vickers OR, Cohn I. Tetanus: 2449 cases in 68 years at Charity Hospital. J Trauma 1976;16:704-712.

74-Bowen W, Johnson J, Boyle J, Snelling CF. Tetanus –a continuing problem in minor injuries.Can J Surg 1988;31:7-9.

75-Bleck TP. Tetanus: Dealing with the continuing clinical challenge. J Crit Illness.1987;2:41-52.

76-Levinson AK, Marske RL, Shein MK.Tetanus in heroin addicts. JAMA 1955;157:658-660.

77-Cherubin CE. Urban tetanus: The epidemiologic aspects of tetanus in narcotic addicts in New York City. Arch Environ Health 1967;14:802-808.

78-Cherubin CE. Epidemiology of tetanus in narcotic addicts. NY State J Med 1970;70:267-271.

79-Sangalli M, Chierchini P, Aylward RB, Forastiere F. Tetanus: A rare but preventable cause of mortality among drug users and the elderly. Eur J Epidemiol 1996;12:539-540.

80-Talan DA, Moran GJ. Tetanus among injection drug users-California, 1997. Ann Emerg Med. 1998;32:385-386.

81-Postoperative tetanus (editorial). Lancet 1984;2:964-965.

82-Federmann M, Kotzerke M. Postoperativ tetanus. Dtsch Med Wochenschr 1989;114:1833-1836.

83- Ray SN, Ray K, Grover SS. Serosurvey of diphtheria and tetanus antitoxin. Indian J Med Res 1978;68:901-904.

84- Dastur FD, Awatramani VP, Dixit SK. Response to single dose of tetanus vaccine in subjects with naturally acquired tetanus antitoxin. Lancet 1981;2:219-222.

85-Veronesi R, Bizzini B, Focaccia R, et al. Naturally acquired antibodies to tetanus toxin in humans and animals from the Galapagos Islands. J Infect Dis 1983;147:308-311.

86-Matzkin H, Regev S. Naturally acquired immunity to tetanus toxin in an isolated community. Infect Immun 1985;48:267-268.

87-Veronesi R. Naturally acquired tetanus immunity: Still a controversial theme? In Nistico G, Mastroeni P, Pitzurra M (eds). Seventh International Conference on Tetanus; Copanello, Italy; September 10-15, 1984. Rome, Gangeni Publishing Company, 1985; pp365-372.

88-Leshem Y, Herman J. Tetanus immunity in kibbutz women. *Isr J Med Sci* 1989;25:127-130.

89-Galazka AM. The immunologic basis for immunization: Tetanus. Geneva, World Health Organization. WHO/EPI/GEN/91.13.

90-Smith JWG. Tetanus. In Wilson G, Miles A, Parker MT (EDS). *Topley and Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunity*. Vol. 3 Baltimore Williams and Wilkins, 1984; pp 345-368.

91-Traverso HP, Kamil S, Rahim H, et al. A reassessment of risk factors for neonatal tetanus. *Bull World Health Organ*. 1991;69:573-579.

92-Suleman O. Mortality from tetanus neonatarum in Punjab (Pakistan). *Pakistan J* 1982;6:152-183.

93-Marshall FN. Tetanus of the newborn: With special reference to experiences in Haiti, W. I. *Adv Pediatr* 1968;15:65-110.

94-Adams JM, Kenny JD, Rudolph AJ. Modern management of tetanus neonatarum. *Pediatrics* 1979;64:472-477.

95-Stanfield JP, Galazka A. Neonatal tetanus in the world today. *Bull World Health Organ* 1984;62:647-669.

96-Hinmann AR, Foster SO, Wassilak SGF. Neonatal tetanus: Potential for elimination in the USA and the world. *Pediatr Infect Dis* 1987;6:813-816.

97-Leroy O, Garenne M. Risk factors of neonatal tetanus in Senegal. *Int J Epidemiol* 1991;20:521-526.

98-Hlady WG, Bennety JV, Samadi AR, et al. Neonatal tetanus in rural Bangladesh: Risk factors and toxoid efficacy. *Am J Public Health* 1992;82:1365-1369.

99-Bennett J, Schooley M, Travesro H, et al. Bundling, a newly identified risk factor for neonatal tetanus:Implications for global control. *Int J Epidemiol* 1996;25:879-884.

100-Jagetiya P, Bhandari B. Analysis of tetanus neonatarum cases admitted in a hospital during 1976-1977. *Indian J Public Health* 1979;23:103-105.

101-Hamid ED, Daulay AP,Lubis CP, et al. Tetanus neonatarum in babies delivered by traditional birth attendants in Medan, Indonesia.*Pediatr Indones* 1985;25:167-174.

102-Cliff J. Neonatal tetanus in Maputo, Mozambique. Part 1:Hospital incidence and childbirth practices. *Cent Afr J Med* 1985;31:9-12.

103-Traverso HD,Bennett JV, Kahn AJ , et al. Ghee application tothe umbilical cord: A risk for tetanus.*Lancet* 1989;1:486-488.

104-Bennett J, Azhar, Rahim F, et al. Further observations on gheeas a risk factor for tetanus.*Int J Epidemiol* 1995;24:643-647.

105-Roison AJ, Prazuch T,Tall F, et al. Risk factors for neonatal tetanus in west Burkina Faso: A case-control study. *Eur J Epidemiol* 1996;12:535-537.

106-Baltazar JC, Sarol JN. Prenatal tetanus immunization and other practices associated with neonatal tetanus. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1994;25:132-138.

107-Kumar S, Malecki JM. A case of neonatal tetanus. *South Med J* 1991;84:396-398.

108-Craig AS, Reed GW, Mohon RT, et al. Neonatal tetanus in the United States: A sentinel event in the foreign born. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:955-959.

109-Luisto M, Iivanainen M. Tetanus of immunized children. *Dev Med Child Neurol*.1993;35:351-355.

110-Trujillo MJ, Castillo A, Espana JV, et al. Tetanus in the adults: Intensive care and management experience with 233 cases. *Crit Care Med* 1980;8:419-423.

111- Izureta HS, Sutter RW, Strebel PM, et al. Tetanus surveillance –United States,1991-1994.MMWR CDC Surveill Summ 1996;46(SS-2):16-24.

112-Yen LM, Dao LM, Day NPJ, et al. Role of quinin in the high mortality of intramuscular injection tetanus. Lancet 1994;344:786-787.

113-Anlar B, Yalaz K, Dizmen R. Long term prognosis after neonatal tetanus. Dev Med Child Neurol. 1989;31:76-80.

114-Kurtoğlu S, Caksen H, Ozturk A, et al. A review of 207 newborn with tetanus. JPMA J Pak Med Assoc. 1998;48:93-98.

115-Bleck TP. Clinical aspects of tetanus. In: Simpson LL, ed. Botulinum Neurotoxin and tetanus Toxin. New York: Academic Press,1989;379-398.

116-Goulon M, Girard O, Grosbuis S, et al. Les antitetaniques. Presse Med.1972;1:3049-3050.

117-Orko R, Rosenberg PH, Himberg JJ. Intravenous infusion of midazolam, propofol and vecuronium in a patient with severe tetanus. Acta Anaesthesiol Scand.1988;32:590-592.

118-Dianto , Mustadjab I. The influence of pyridoxin in the treatment of tetanus neonatorum. Pediatr Indones 1991;31:165-169.

119-Caglar MK. Pyridoxine in the treatment of tetanus neonatorum. Pediatr Indones 1989;29:233-236.

120-Paydas S, Akoğlu TF, Akkiz H, et al. Mortality-lowering effect of systemic corticosteroid therapy in severe tetanus. Clin Ther 1988;10:276-280.

121-Blake PA, Feldman RA, Buchanan TM, et al. Serologic therapy of tetanus in the United States,1965-1971. JAMA 1976;235:42-44.

122-Rey M, Diop-Mar I, Robert D. Treatment of tetanus. In Veronesi R (ed). Tetanus, Important New Concepts. Amsterdam, Excerpta Medica,1981; pp 207-237.

123-Ahmadsyah I, Salim A. Treatment of tetanus: An open study to compare the efficacy of procain penicillin and metronidazole. Br Med J 1985;291:648-650.

124-Turner TB, Velasco-Joven EA, Prudovsky. Studies on the prophylaxis and treatment of tetanus. Studies pertaining to treatment. Bull Johns Hopkins Hosp 1958;102:71-84.

125-Cain HD, Falco FG. Recurrent tetanus. Calif Med 1962;97:31-33.

126-Nolla-Salas M, Garces-Bruses J. Severity of tetanus in patients older than 80 years: Comparative study with younger patients. Clin Infec Dis.1993;16:591-592.

127- Jones FG, Moss JM. Studies on tetanus toxoid. The antitoxic titer of human subject following immunization with tetanus toxoid and tetanus alum precipitated toxoid. J Immolol 1936;30:115-125.

128-Mc Quillan GM, Kruszon-Moran D, Deforest A, et al. Serologic immunity to diphteria and tetanus in the United States. Ann Intern Med. 2002;136:660-666.

129-Ruben FL, Nagel J, Fireman P. Antitoxin responses in the elderly to tetanus–diphteria (Td) immunization. Am J Epidemiol 1978;108:145-149.

130-Crossley K, Irvine P, Warren B, et al.Tetanus and diphteria immunity in urban Minnesota adults. JAMA 1979;242:2298-2300.

131-Weiss BP, Strassburg MA, Feeley JC. Tetanus and diphteria immunity in an elderly population in Los Angeles County. Am J Public Health 1983;73:802-804.

132-Stair O, Lippe MA,Russel H, Feeley JC. Tetanus immunity in emergency department patients. Am J Emerg Med 1989;7:563-566.

133-Koblin BA, Townsend TR. Immunity to diphtheria and tetanus in inner-city women of childbearing age. *Am J Public Health* 1989;79:1297-1298.

134-CDC. Tetanus surveillance-United States, 1998-2000. *MMWR* 2003;52(SS-3):1-12.

135-Barile MF, Hardegree MC, Pittman M. Immunization against neonatal tetanus in New Guinea. The toxin neutralization test and the response of guinea pigs to the toxoids as used in the immunization schedules in New Guinea. *Bull World Health Organ* 1970;43:453-459.

136-Christiansen G. Quantification of tetanus antitoxin by toxin neutralization test in mice. A comparison between lethal and paralytic techniques. *J Biol Stand* 1981;9:453-460.

137-Ourth DD, Murray ES, Mac Donald AB, et al. An indirect immunofluorescent test for human antibodies to tetanus toxoid using an insoluble toxoid as antigen. *J Clin Exp Immunol* 1975;19:571-577.

138-Edsall G. Problems in the immunology and control of tetanus. *Med J Aust* 1976;2:216-220.

139-Ourth PP, Mac Donald AB. Neutralization of tetanus toxin by human and rabbit immunoglobulin classes and subunits. *Immunology* 1977;3:807-815.

140-Vernacchio L, Madico G, Verastegui M, et al. Neonatal tetanus in Peru: Risk assesment with modified enzyme-linked immuno-sorbent assay and toxoid skin test. *Am J Public Health* 1993;83:1754-1756.

141-Simonsen O, Bentzon MW, Heron I. ELISA for routine determination of antitoxic immunity to tetanus. *J Biol Standard* 1986;14:231-39.

142-Simonsen O, Schou C, Heron I. Modification of the ELISA for the estimation of tetanus antitoxin in human sera. *J Biol Standard* 1987;15:143-57.

143-Sanford J: Tetanus: Forgotten but not gone [editorial]. *N Engl J Med* 1995;332:812-813.

144-Alagappan K, Richardson J, Knight A: Prevention of tetanus in the elderly. Arch Intern Med 1991;151:1712-1717.

145-Aydın K, Köksal İ, Volkan S. Tetanoz olgularının immünizasyon, tedavi ve prognozlarının değerlendirilmesi. Flora,1996;1:66-69.

146-Alagappan K, Rennie W, Narang V, Auerbach C: Immunologic Response to Tetanus Toxoid in Geriatric Patients. Annal of Emerg Med 1997;30:4459-462.

147-Geraldine M, Mc Quillan PhD. et al. Serologic immunity to diphteria and tetanus in the United States. Annal of Intern Med 2002;136;9:660-666.

148-General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1994;43 (RR-1):1-38, American Academy of Pediatrics. Tetanus. In: Peter G, ed.1994 Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases. 23rd ed. Elk Grove Village, 3: American Academy of Pediatrics,1994:458-63.

149-Viljanen MK, Nieminen S. Immunity to Tetanus in Finland. Scand J Infect Dis 1980;12:211-213.

150-Stark K, Schönfeld C et al. Seroprevalance and determinants of diphteria, tetanus and poliomyelitis antibodies among adults in Berlin, Germany. Vaccine 1999;17:844-850.

151-Maple PAC, Jones CS et al. Immunity to diphteria and tetanus in England and Wales. Vaccine 2001;19:167-173.

152-Picerno I, Loggini F, Delia S. On the presence of antibodies against diphteria and tetanus in a sample of population. Ann Sclavo 1976;18:494.

153-Kjeldsen K, Simonsen O, Heron I. Immunity against Diphteria and Tetanus in the Age Group 30-70 years. Scand J Infect Dis 1988;20:177-185.

154-Pachon I, Amela C, De Ory F. Age spesific seroprevalence of poliomyelitis, diphteria and tetanus antibodies in Spain. *Epidemiol.Infect.* 2002 ;129:535-541.

155-Yuan L, Lau W et al. Diphteria and tetanus immunity among blood donors in Toronto. *Can Med Assoc J* : 1997;Apr.1,156(7):985-990.

156-Hüllstrung HD, Mausezahl D et al. Tetanus immunization in geriatric patients with accidental wounds: How much is needed? *Swiss Med Wkly* . 2003;133:227-232.

157-Matzkin H, Regev S, Kedem R, Nili E. A study of the factors influencing tetanus immunity in Israeli male adults. *Journal of Infection* 1985;2:71-78.

158-Cilla G, Saenz-Dominguez JR, Montes M, Part C, Perez-Trallero E. Immunity against tetanus in adults over the age of 49 years. *Medicina Clinica*. 1994;103(15):571-3.

159-Çetin C, Sönmez E, Bayındır Y, Şerefhanoglu K ve ark. Malatya Yöresinde Tetanoz İmmünitesi. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi, Flora*;2000;5(2):135-141.

160-Atabey N, Gökoğlu M. Çeşitli yaş gruplarında tetanoza karşı saptanan antikor düzeyleri. *Mikrobiol Bült* , 1990;24:133-40.

161-Hacıbektaşoğlu A, Pahsa A, Demiröz P, Serbes S, Barut A. Tetanoz aşısı yapılanlarda tetanoz antitoksin düzeylerinin araştırılması. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 1991;vol:48,no:2.

162-Atabey N, Gökoğlu M. Tetanoz aşılamaından sonra geçen sürenin antitoksin düzeyleri üzerine etkisi.*Türk Mikrobiyol Cem Derg* , 1992;22:101-4.

163-Papila Ç, Felek S, Kalkan A, Akbulut A, Kılıç SS. Risk gruplarında tetanoz antikor düzeyleri. *Flora* , 1998;3(4):235-239.

164- Öztürk A, Göahmetoğlu S, Erdem F, Alkan SM. Tetanus antitoxin levels among adults over 40 years of age in Central Anatolia, Turkey. *Clin Microbiol Infect* , 2003;9:33-38.

165- Ergönül Ö, Sözen T, Tekeli E. Immunity to tetanus among adults in Turkey. Scand J Infect Dis 2001;33:728-730.

166-Doğruöz Göncü F, Denizli yöresinde tetanoz antitoksin düzeyinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, 2001, Denizli.

167-Eskitürk A, Topkaya A, Söyletir G. Sağlık personelinde antitetanoz antikorlarının belirlenmesi. Flora1998;3(3): 207-209.

168-Akyol G, Baysal B. Toplumun çeşitli gruplarında tetanoza karşı antitoksin seviyelerinin araştırılması. Mikrobiyol Bült, 1994 ;28:365-369.

169-Sözen TH. Tetanoz hastalığında mortaliteye etki eden faktörler. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası , 1988;41,1:95.

170-Luisto M, Seppalainen AM. Tetanus caused by occupational accidents. Scand J Work Environ Health. 1992;18(5):323-6.

171-Felek S, Kılıç S, Ordulu U, Ocak S, Akbulut A. Türkiye’de uygulanan tetanoz aşı programının retrospektif olarak yükümlü askerlerde değerlendirilmesi. Klimik Dergisi, 1993;6:76-8.

172-Aksu HS, Satar M, Burgut R. Gebe kadınlar ve tetanozlu bebeklerde tetanoz antikor düzeyleri. Çukurova Üni Tıp Fak Derg , 1989;3:374-7.

173-Ural G, Çevik MA, Erdiñ FŞ. Gebelerde ve yenidoğan göbek kordonunda tetanoz antitoksin seropozitifliğinin araştırılması. İnfeks Derg , 2000;14 (2):213-217.

174-Crone NE, Reder AT. Severe tetanus in immunized patients with high antitetanus titers. Neurology, April1992;42:761-764.

175-Gareau AB, Eby RJ, McLean BA, Williams DR. Tetanus Immunization status and Immunologic Response to a booster in an Emergency Department Geriatric Population. Annals of Emergency Medicine, December 1990;19(12):761-766.

176-O'Malley C, Smith N, Braun R, Prevots DR. Tetanus associated with body piercing. CID, November 1997;27:1343.

177-World Health Organisation. Global Immunization Policies. Prevention of neonatal tetanus by immunizing women with tetanus toxoid. Global Programme Vaccines Immunization. <http://www.who.int/vaccines-diseases/service/policy.htm>.



ÖZET

ERİŞKİN YAŞ GRUBUNDA TETANOZ ANTİKOR DÜZEYLERİNİN ELISA YÖNTEMİYLE ARAŞTIRILMASI

Tetanoz, aşı yapılmamış ya da aşılamanın eksik yapıldığı bireylerde görülen, mortalitesi yüksek olan bir enfeksiyon hastalığı olup gelişmekte olan ülkelere yenidoğanları ve genç erişkinleri, gelişmiş ülkelere ise daha çok yaşlı popülasyonu etkilemektedir. Aşılamayla önlenabilir olması ve yenidoğan ile 60 yaş üzerinde mortal seyretmesi açısından tetanoza karşı bağışıklığın değerlendirilmesi gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda tetanoza karşı bağışıklık yaş ilerledikçe azalmaktadır. Bu çalışmada Türkiye’de erişkin yaş grubunda tetanoza karşı duyarlılığı ortaya koymak ve rapel aşı gerekliliğini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı’na tetkik için kan vermek üzere gelen 20-81 yaşlarındaki 339 hastayla görüşülerek yaş, cinsiyet, eğitim durumu, yaşadıkları yer, gebelik ve askerlik durumu, sigara-alkol kullanımı, kronik hastalık varlığı, sağlık birimlerine başvuru sıklığı, aşı anamnezleri sorgulandı. Hastaların serumlarında ELISA (Genzyme Virotech Almanya) yöntemiyle tetanoz IgG düzeyleri saptandı. IgG düzeyi $\geq 0,1$ IU/ml olanlar koruyuculuğa sahip ve 0,1 IU/ml duyarlı olarak değerlendirildi. İncelenen grupta tetanoza karşı duyarlılık oranı %39,5 olarak saptandı. Koruyuculuk oranı 20-29 yaş grubunda %91,8 iken, 70 yaş üzerinde %46,3’lere inmekteydi.($p<0,0001$)

Çalışmaya alınanların cinsiyet, yaşadıkları bölge, gelir düzeyleri, sigara-alkol kullanımı, kronik hastalıklarının varlığı, sağlık kurumlarına başvuru sıklığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Tetanoz aşısına karşı oluşan bağışıklık yaşla birlikte azalmakta olup duyarlılığın erişkin yaş grubunda arttığı bu çalışmada gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre Türkiye’de erişkin yaş grubunda 10 yılda bir tetanoz aşılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler:Tetanoz, immünite, erişkin, ELISA

SUMMARY

EVALUATING THE IMMUNITY TO TETANUS IN ADULTS WITH ELISA

Tetanus is a major cause of death in neonates in developing countries and in individuals over 60 years old in developed countries. The disease particularly affects unvaccinated people or who have incomplete vaccination schedule.

The object of this study is to show the immunity to tetanus in adult population in Turkey. A total of 339 blood samples were collected from patients aged between 20-81 and tetanus antitoxin levels were studied with Enzyme Linked Imunosorbent Assay method. Titers below 0,1 IU/ml were considered to show insufficient immunity to tetanus. Of the studied population 39,5% had insufficient immunity against tetanus. With increased age tetanus immunity decreased. In 20-29 age group immunity rate to tetanus was 91,8% and in the 70-81 group was 46,3%.

There was no significant difference in the rate of immunity between subjects in terms of sex, occupation, cigarette-alcohol use, level of income, immunocompromising diseases such as chronic renal failure, malignency and corticosteroid use and frequency of submitting to health centers.

According to these results adults have to be immunized with booster doses. The present vaccination schedule must include boosters every 10 years in order to provide all the population against tetanus.

Key words: Tetanus, immunity, adult, ELISA

EKLER-1

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'na başvuran Erişkin Yaş Grubunda Tetanoz Antitoksin Düzeyinin Saptanması

Anket Formu

Form no:

Ad Soyad:

Protokol no:

Yaş:

Cinsiyet: Erkek ☐ Kadın ☐

Yaşadığı yer: Kır ☐ Kent ☐

Eğitim düzeyi: İlkokul ☐ Orta ☐ Lise ☐ Üniversite ☐

Meslek: Memur ☐ Asker ☐ İşçi ☐ Ev hanımı ☐ İşsiz ☐ Öğrenci ☐ Çiftçi ☐

Diğer ☐

Gelir düzeyi: Düşük ☐ Orta ☐ Yüksek ☐

Alışkanlıklar: Sigara ☐ Alkol ☐

Aşı anamnezi: 0-5 yıl önce ☐

6-10 yıl önce ☐

10 yıl-daha önce ☐

Hatırlamıyor ☐

Kronik hastalık: Var ☐ Yok ☐

Sağlık kurumlarına başvuru sıklığı: Ayda 1'den fazla ☐

6 ayda 1 ☐

Yılda 1 ☐

Yılda 1'den az ☐

Askerlik durumu: Yapmış ☐ Yapmamış ☐

Gebelik öyküsü: 0-5 yıl önce ☐

6-10 yıl önce ☐

10 yıldan daha önce ☐

Tetanoz IgG düzeyi: <0,03 ☐ 0,03-0,1 ☐ 0,1-0,5 ☐ 0,6-1,0 ☐ 1,1-5,0 ☐