



**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**HATAY BÖLGESİNDE TETANOZ İMMUNİTESİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sena İpek KAVCI

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ömer EVİRGEN**

HATAY – 2014

**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**HATAY BÖLGESİNDE TETANOZ İMMUNİTESİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sena İpek KAVCI

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ömer EVİRGEN**

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Adı: HATAY BÖLGESİNDE TETANOZ İMMUNİTESİNİN ARAŞTIRILMASI

Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Sena İpek KAVCI

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof. Dr. Yusuf Önlü
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Prof. Dr. Yusuf Önlü
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Doç. Dr. Ömer Evirgen
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Doç. Dr. Ömer Evirgen
2. Prof. Dr. Hasan Uçmak
3. Doç. Dr. Vicdan Köksaldı Motor
4. Prof. Dr. Sabahattin Ocak
5. Prof. Dr. Ömer Faruk Kökoğlu

I. İÇİNDEKİLER

I. İÇİNDEKİLER	i
II. TABLO LİSTESİ	ii
III. ŞEKİL LİSTESİ	iii
IV. KISALTMA VE SİMGE LİSTESİ	iv
V. TEŞEKKÜR	v
VI. ÖZET	vi
VII. ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Tanım	4
2.2 Tarihçe	4
2.3 Epidemiyoloji	5
2.4 Etiyoloji	11
2.5 Patogenez	13
2.6 Klinik	15
2.6.1 Jeneralize Tetanoz	15
2.6.2 Lokalize Tetanoz	18
2.6.3 Sefalik Tetanoz	18
2.6.4 Neonatal Tetanoz	19
2.7 Prognoz	24
2.8 Tanı	25
2.9 Ayırıcı Tanı	26
2.10 Tedavi	27
2.11 Korunma	28
III. GEREÇ VE YÖNTEM	35
IV. BULGULAR	36
V. TARTIŞMA	43
VI. SONUÇ	48
VII. REFERANSLAR	49
IX. ÖZGEÇMİŞ	59

II. TABLO LİSTESİ

Tablo-1. Global ve Bölgesel Tetanoz Vaka sayıları ve Tetanoz İmmünizasyon Profili, <i>WHO 2013 Global aporu</i>	7
Tablo-2. Ülkelere göre 2006-2012 Yılları Arasında Bildirilen Toplam Tetanoz Vaka Sayıları (WHO, 2013).....	8
Tablo-3. Tetanoz Klinik değerlendirmesinde Dakar Skorlaması.....	25
Tablo-4. Sağlık Bakanlığı Rutin Aşı Takvimi – 2013.....	30
Tablo-5. Maternal ve Neonatal Tetanozu Önlemede Gebelere Aşı uygulamaları.....	31
Tablo-6. Doğurganlık Çağı (15- 49 Yaş)/Gebe Kadınlarda Tetanoz Aşı Takvimi.....	32
Tablo-7. Yara Bakımında Önerilen Tetanoz Profilaksisi Rehberi	33
Tablo-8. Eğitim ile tetanoz immünitesi arasındaki ilişkiyi gösteren frekans tablosu.....	38
Tablo-9. Askerlikte aşılama ile tetanoz immünitesi arasındaki ilişki.....	41
Tablo-10. Tetanoz immunitesi ve bağımsız değişkenler arasındaki korelasyon analizi...	42
Tablo-11. Tetanoz immunitesi ve bağımsız değişkenler arasındaki logit analizi.....	43

III. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Dñnyada gñrñlen toplam tetanoz vakaları ve DPT aşılanma oranları.....	6
Şekil-2: Dñnya Sağlık Őrgñtñ 2000 ile 2012 yılları yenidoğan tetanozu haritası.....	10
Şekil-3: Clostridium Tetani sporları mikroskop gñrñntñsñ.....	12
Şekil-4: Tetanospazmin toksinin sinir sistemine etki mekanizması.....	14
Şekil-5: Tetanoz vakalarında gñrñlen Opistotonus gñrñnñmñ.....	17
Şekil-6: Sefalik Tetanoz Olgusu, hastanede yatıŐ sñresince izlemler.....	20
Şekil-7: Tñrkiye’de 1994-2011 yılları arasında bildirilen Neonatal Tetanoz vakaları....	22
Şekil-8: Tñrkiye’de Bñlgelere Gñre Beşli Karma AŞı Őçñncñ Doz AŞılama Oranı.....	23
Şekil-9: AŞılama Oranlarının (DaBT+IPA+Hib) Uluslararası Karşılaştırması.....	24
Şekil-10: Çalışmaya katılan bireylerin yaş frekans dağılımını gñsteren histogram.....	36
Şekil-11: Yaş aralıklarına gñre tetanoz immunitte yñzdeleri çizgi grafiği.....	37
Şekil-12: Yaş ile IgG seviyelerinin lineer ilişkisini gñsteren Regresyon Grafiği.....	37
Şekil-13: Medeni durum ile tetanoz bağışıklığı bulunan birey sayıları grafiği.....	38
Şekil-14: AŞı òykñsñ ile tetanoz bağışıklığı bulunan birey sayıları grafiği.....	39
Şekil-15: AŞılanma sebebi ile tetanoz bağışıklığı bulunan birey sayıları grafiği.....	39
Şekil-16: Kaza òykñsñ ile tetanoz bağışıklığı bulunan birey sayıları grafiği.....	40
Şekil-17: Tetanoz rapel sayısı ile tetanoz bağışıklığı bulunan birey sayıları grafiği.....	40
Şekil-18: Askerlikte aşılanma ile tetanoz bağışıklığı bulunan birey sayıları grafiği.....	41

IV. KISALTMA VE SİMGE LİSTESİ

C. Tetani	Clostridium Tetani
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
TT	Tetanoz Toksoid
DT	Difteri ve Tetanoz
Td	Erişkin Tip Tetanoz ve Difteri
DBT	Difteri, Boğmaca ve Tetanoz
DaBT	Difteri, Aselüler Boğmaca ve Tetanoz
GA	Güven Aralığı Değeri
ELISA	Enzim Bağımlı Immunosorbent Analiz
Tdap	Erişkin Tip Difteri, Aselüler Boğmaca ve Tetanoz
AAFP	American Academy of Family Physician
GBP	Genişletilmiş Bağışıklama Programı
TİG	Tetanoz İmmünglobulin
IU	Enternasyonal Ünite

V. TEŞEKKÜR

Uzmanlık öğrenimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, hoşgörü ve sabırla her konuda beni destekleyen tez danışmanım Doç. Dr. Ömer Evirgen'e teşekkürü borç bilirim.

Eğitim ve tez çalışmama bilgi birikimleri ve görüşleriyle katkıda bulunan Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalının çok kıymetli öğretim üyeleri, asistanları, arkadaşlarıma, bölüm çalışanlarına ve diğer bölümlerdeki değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca sabır ve desteğini esirgemeyen aileme şükranlarımı sunarım.

Dr. Sena İpek Kavcı
Hatay / 2014

VI. ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, Hatay ilinde tetanoz antitoksin düzeyinin çeşitli yaş gruplarına göre değerlendirilmesi, uygulanan rapeller ile koruyuculuk düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması ve sonuçlara göre aşılama yönelik uygun önerilerin getirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kan bankasına başvuran 219 erkek katılımcı dâhil edildi. Katılımcıların aşılama öyküsü, askerlik, meslek, kaza geçmişi ve eğitim durumu bilgileri kayıt edildi. ELISA kiti ile serum örneklerinde tetanoz toksoidine karşı IgG antikorları araştırıldı. Tetanoz immunitesi için cut-off değeri 0,1 IU/mL kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan 219 bireyden 192'sinde (%87,7) IgG değeri 0,01 IU/mL üzerinde idi. Yaş, medeni durum, eğitim durumu ve gelir durumu değerlendirildiğinde tetanoz antikorlarının koruyuculuğu üzerine etki eden en güçlü değişken yaş idi. Yaş ile IgG seviyeleri arasında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı korelasyon vardı ($r:-0.586$; $p<0,001$). Eğitim değerlendirildiğine, üniversite eğitimi alan bireylerde eğitimsiz bireylere göre 6,5 kat fazla oranda tetanoz immünitesi (%96) olduğu görüldü.

Sonuç: Tetanoz immünizasyon oranları ülkemizde ve yurtdışında farklı bölgelerde yapılan çalışmaların sonuçlarıyla benzerlik gösterdi. Tetanoz aşılmasıyla oluşan koruyucu antitoksin düzeyleri zaman içinde azalmakta ve özellikle ileri yaşlardaki erişkin bireyler hastalığa karşı duyarlı hale gelmektedir. Çalışmamız, 40 yaş ve üzeri kişilerde hatırlatma dozu yapılması gerektiği düşüncesini doğrulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tetanoz antitoksini, aktif immünizasyon, kan donörleri

VII. ABSTRACT

Background: In this study, we aimed to detect tetanus antitoxin levels for various age groups in the province of Hatay, to investigate the relationship between the applied rapel and protection levels, and by the way based on the results, to realize appropriate recommendations for immunization.

Methods: 219 male participants admitted to blood bank of Mustafa Kemal University Faculty of Medicine Hospital, were included in the study. All data of the participants including vaccination, military history, occupation, accident background and educational status were recorded. IgG antibodies against tetanus toxoid were investigated in serum samples by ELISA method. Level 0.1 IU/ml was considered as the cut-off value for tetanus immunity.

Results: 192 of 219 subjects had IgG levels above 0.01 IU/ml (%87.7). Considering age, marital status, education level and income status as variables, the most powerful factor affecting tetanus antibody was age. There was a significant negative correlation between age and IgG levels ($r: -0.58$; $p < 0.001$). Assessing the education levels, individuals with attaining university had 6.5 times greater rate of tetanus immunity (%96) than the uneducateds.

Conclusion: According to the results, tetanus immunization rates in our country and abroad were similar. Immunization-induced protective tetanus antitoxin levels decline over time especially among older adults. This decline makes people susceptible to tetanus disease by ages. Our study confirms the idea that people 40 years or/and older need to have reminder doses.

Key words: Tetanus antitoxin, Active Immunization, Blood Donors

1. GİRİŞ

Tetanoz; kirli veya ezilmiş, nekroze dokuların olduğu cam, metal parçası, diken gibi yabancı cisim içeren tetanojen bir yaralanmadan 2-60 gün sonra yutma güçlüğü, trismus, opustotonus postürü ve özellikle dış uyaranlarla artan ağırlı tonik-klonik kasılmalar ile karakterize bir hastalıktır. *Clostridium tetani*'nin ürettiği tetanospazmin isimli güçlü bir nörotoksin, klinik belirti ve bulgulara sebep olur (1).

Anaerobik, sporlu, gram-pozitif basil olan *Clostridium tetani*, ısıya ve oksijen varlığına duyarlıdır. Isıya ve sıradan antiseptiklere çok dirençli olan sporları ise toprakta ve birçok hayvanın bağırsak ve dışkılarında yaygın olarak bulunur (2). Cilt yüzeyinde herhangi bir çizik, sporların konakçıya inoküle olmasına sebep olabilir. Anaerobik koşulların varlığında, sporlar vejetatif forma geçerek hücre dışı boşluğa tetanolizin ve tetanospazmin toksini olmak üzere iki ekzotoksin salgılar (1, 3). Tetanoz toksini olarak bilinen tetanospazmin, bilinen en potent toksinlerden biridir. Periferik motor uçlar, santral sinir sistemi ve sempatik sinir sistemi içinde birkaç yerde etki eder (1, 4). İnhibitör impulsları bloke ederek nörotransmitter salınımı ile etkileştiğinde tetanozun tipik klinik bulguları ortaya çıkar. Çok küçük miktarda toksin hastalık oluşabilmesi için yeterlidir (5, 6).

Günümüzde dünya çapında tetanoz insidansının yıllık bir milyon olgu olduğu düşünülmektedir. Dünyanın farklı bölgelerinde tetanoz görülme sıklığı ve tetanoza bağlı mortalite oranları değişiklik göstermektedir. Nüfus yoğunluğunun fazla olduğu, toprağın organik maddelerden zengin olduğu, sıcak ve nemli iklimlerde daha sıktır (6, 7). Türkiye'de 1980'de 0,11/100.000 olan insidansın, 2003'de 0,02/100.000'e gerilediği ve mortalite oranının da 0,47/1.000.000'dan 0,08/1.000.000'a azaldığı görülmektedir (8).

Türkiye’de tetanoza karşı aşılama 1960’ların ortalarında başlamış olmasına rağmen tetanoz aşılmasını da kapsayan sistematik bir aşılama programı 1985’deki bir kampanya ile ciddi olarak uygulanmaya başlamıştır. Rapor edilmiş tüm olgular ya aşılanmamış ya da primer aşılanmayı tamamlamış fakat 10 yıl içinde rapel olmamış olgulardır (9, 10). Altmış yaşın üstündeki yetişkinler, tetanoz için en yüksek riske sahip olmayı sürdürmektedir. Bu yaş grubunda hem immün fonksiyonlardaki değişiklikler hem de ilk immünizasyonun üzerinden uzun süre geçmesi nedeniyle tetanoz immünitesi zayıflamıştır. Ne var ki, ABD’de son yıllarda rapor edilmiş olguların insidansındaki azalma ile birlikte, yaş dağılımı genç bir yaş grubuna kaymıştır (11).

Tetanoz toksoidi formaldehitte muamele edilmiş tetanoz toksininden oluşur. Mevcut iki toksoid; adsorbe toksoid ve sıvı toksoid bulunmaktadır (12). Serokonversiyon oranları eşit olmasına rağmen, sıvı toksoide göre antitoksin cevabı daha yüksek titrelere ulaştığı ve daha uzun sürdüğü için adsorbe toksoid tercih edilir (13). Tetanoz toksoidinin, pediatrik DT veya yetişkin Td şeklinde difteri ile kombine edilmiş preparatları ve pediatrik DTaP (difteri, tetanoz toksoidi, asellüler boğmaca aşısı) veya yetişkin Tdap şeklinde hem difteri toksoidi hem de asellüler boğmaca aşısı ile kombine edilmiş preparatları bulunmaktadır. Pediatrik formüller (DT ve DTaP), yetişkin Td ile aynı miktarda tetanoz toksoidi fakat 3-4 katı fazla difteri toksoidi içerir (14). Tetanoz toksoidi, difteri toksoidi ile kombine olarak verilmelidir çünkü her iki antijen için de periodik rapel gerekmektedir (15).

DTaP, 6 haftalıktan 6 yaşa kadar olan çocuklar için önerilen aşıdır. Olağan aşılama şeması; 2, 4, 6 ve 15-18. aylarda 4 dozluk bir primer seri şeklindedir (16). İlk DTaP veya DT dozu uygulandığında çocuk 12 aydan küçükse toplam dört, 12 aylık veya daha büyükse toplam üç doz olmak üzere primer DT serisi tamamlanır. Td, 7 yaş ve üstündeki çocuklar ve yetişkinler için önerilen aşıdır (5). Primer seri, kişinin önceden aşı dozları alıp almamasına ve bu dozları aldığı yaşa bağlı olarak üç veya dört dozdur. On yaş üstündeki adolesanlar ve yetişkinler için 3 dozluk primer seride Td dozlarından birinin yerini Tdap alabilir (17).

Tamamlanmış bir tetanoz toksoid serisinin hemen hemen %100 klinik başarısı vardır (1). Yedi yaş ve üstündeki kişilerde uygun aralıklı 3 doz tetanoz

toksoidi primer serisinden ve 7 yaşın altındaki çocuklarda 4 dozdan sonra tüm alıcılarda 0.01 IU/ml'lik minimal koruyucu seviyeden çok daha fazla antitoksin seviyeleri elde edilir (18). Ancak, antitoksin seviyeleri zamanla azalır. Bazı kişiler yaşam boyu korunabilirken, çoğu kişinin antitoksin seviyeleri son dozdan 10 yıl sonra minimal koruyucu seviyeye yaklaşır. Sonuçta, koruyucu antitoksin titrelerini idame ettirebilmek için her 10 yılda bir ilave Td rapel dozlarına gerek vardır (10, 19).

CDC'nin 2006'daki son önerilerinde çocukluk DTP/DTaP aşılamasını tamamlamış ve henüz Td veya Tdap almamış 10 yaş üstündeki adolesanlara ve son Td dozunu almalarının üstünden 10 yıldan uzun bir zaman geçmiş yetişkinlere rapel olarak bir doz Tdap önerilmektedir (20). Ülkemizde 2008 yılı başından itibaren çocuklarda DaBT-IPA-Hib (Difteri, aselüler-Boğmaca, inaktif-Polio, *Hemofilus İnfluenza*-tip B) beşli aşısı uygulanmaya başlamıştır (21, 22). Bu beşli aşı 2, 4 ve 6. ayların bitiminde birer doz, 18-24. aylar arasında bir kez rapel olmak üzere 4 dozluk bir seri şeklinindedir. İlköğretimin 1. ve 8. sınıflarında Td rapelleri uygulanmaktadır. Kadınlara gebelikleri sırasında 2 doz ve erkeklere askerlikleri sırasında bir doz aşılama yapılmaktadır. Önerilen şemanın kesilmesi veya ardarda dozların gecikmesi sonuçta seri tamamlandığı zaman aşıya cevabı azaltmaz (15, 23).

Bu çalışma ile Hatay ilinde tetanoz bağışıklık oranının ortaya koyulması, tetanoz antitoksin düzeyinin belirlenmesi, çeşitli yaş gruplarına göre antitoksin düzeyinin değerlendirilmesi, uygulanan rapeller ile koruyuculuk düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması ve sonuçlara göre aşılamaya yönelik uygun öneriler getirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

Tetanoz, *Clostridium tetani*' nin salgıladığı toksinle oluşan kaslarda yaygın tonus artışı, paroksizmal kas spazmları ve sempatik aktivite artışı ile giden mortalitesi çok yüksek bir hastalıktır (1). Tetanoz basili birçok küçükbaş, büyükbaş ve kümes hayvanlarının normal dışkı florasında bulunur (12). Dışkı aracılığı ile sporlar doğaya yayılır. Sporlar dış ortama son derece dayanıklıdır. Bilinen dezenfektanların birçoğuna karşı dirençlidir. Dünya Sağlık Örgütü yenidoğan tetanozu görülen ülkeleri sağlık bakımından yetersiz kabul etmektedir. Ülkemiz yenidoğan tetanozunun görüldüğü ülkeler arasındadır, ancak hem yenidoğan tetanozu hem de yaralanma sonrası görülen tetanoz sıklığı giderek azalmaktadır (13, 24).

2.2 Tarihçe

Hastalık eski Mısır ve Yunan hekimlerinden bu yana tanınmaktadır. Esas tanımını 1888'de Gowers yapmıştır. Hastalık çene, ense ve sırt kaslarının kasılması ile başlayan; devamlı tonik kasılmalar, ani şiddetli kasılmalar ile karakterli bir hastalığı olarak tanımlanmıştır. Klinik olarak tetanoz hastalığı beşinci yüzyıldan beri tanınmasına rağmen, ilk olarak 1884'de Nicolaier anaerobik toprak bakterilerinden bir striknin benzeri toksin izole etmiştir. 1897'de Nocard pasif transfer edilen antitoksinin koruyucu etkisini göstermiş ve I. Dünya Savaşı sırasında pasif immünizasyon kullanılmaya başlandı. ABD'de 1940'lara kadar mortalitede belirgin azalma olmuştur. İlk olarak 1924'de Descombey tarafından tetanoz toksoidi geliştirilmesi ile aktif immünizasyon uygulanmaya başlanmıştır (6, 7).

Tetanoz toksoidinin rutin çocukluk çağı immünizasyonuna girdiği 1940'ların sonlarından itibaren günümüze kadar hem rapor edilmiş olgu insidansı hem de mortalitesi sabit bir şekilde azalmıştır. Bu azalmada hem çocuklara uygulanan aşılanmanın yaygınlaşması hem de gelişmiş yara bakımı ve temas sonrası profilaksidede tetanoz toksoidi ve tetanoz immün globülini kullanılması rol oynamaktadır (1, 6).

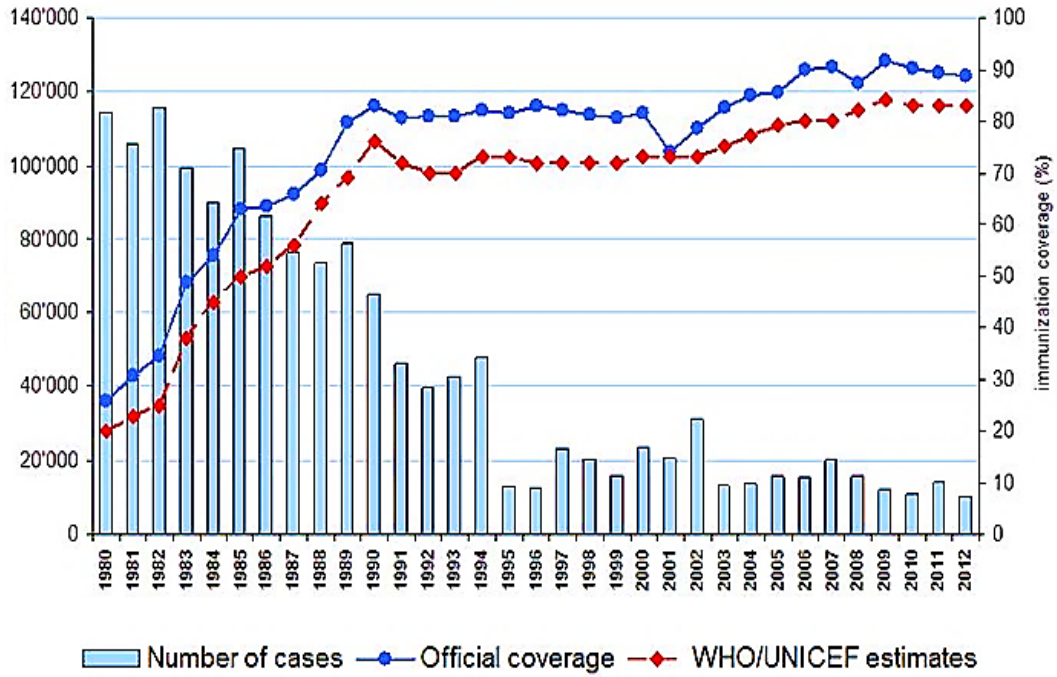
2.3 Epidemiyoloji

Clostridium tetani, zorunlu anaerob, gram pozitif, hareketli, terminal sporlu bir basildir. İnsan ve özellikle hayvan dışkılarında bulunur. Dışkı ile kirlenmiş yerlerde gübrelilikler, toz ve toprakta, elbiselerde, halı ve deri üzerinde bulunur (1). Bakterinin hemen her yerde bulunma özelliği yanında, bir diğer özelliği de vücut dışında özellikle oksijenli ortamlarda üremesini durdurup vejetatif şekilden dayanıklı sporlu şekle geçmesidir (15). Sporlu şekil ısıya, güneş ışınlarına, antiseptik ve antibiyotiklere dayanıklıdır. Dört saat kaynamakla, otoklavda 121 santigrat derecede 15 dk tutmakla sporlar ancak ölürler (19). Yıllarca doğada canlı kalabilen ve yaralanmalarla insan vücuduna giren sporlu şekli anaerobik ortamda vejetatif şekle geçerek lokal bir çoğalma gösterir. Plasmid içeren toksijenik suşlar tetanospazmin ve tetanolizin adlı iki toksin salgılar. Tetanolizin patogeneizde rol oynamaz (25).

Yüksek derecede etkili olan tetanoz toksoidi aşılarının ulaşılabilirliğine rağmen tetanoz dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Tetanoz, temel olarak aşılanmamış bireylerin hastalığıdır ve halk sağlığı programlarının zayıf olarak yürütüldüğü bölgelerde görülmektedir. Bu yüzden vakaların büyük çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerde olup gelişmiş ülkelerde daha nadir görülmektedir. Tetanoz sporları doğada yaygın olarak bulunmaktadır (13). Evcil hayvanlar ve insan dışkısından da izole edilebilen *C. tetani* sporlarına, toprak örneklerinde %20-60 oranında rastlanmaktadır. Etken çevrede yaygın olarak bulunduğu halde hastalık daha çok az gelişmiş, aşırı kalabalık ve sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde görülmektedir. Ilıman iklimlerde, tropikal ve subtropikal bölgelerde, tarımla ilgilenen kırsal kesimde ve yaz ayları boyunca yaygındır (26, 27).

Tetanozun insanlara bulaşması genellikle akut yaralanmalarla olmaktadır. En sık trafik kazaları, savaş yaraları, ezilme, çivi ve tahta parçalarının batması, yanık ve donuk yaralanmaları olmasına rağmen asepsi ve antisepsiye uymadan yapılan kas içine enjeksiyonlar, göbek kordonunun kesilmesi, sünnet ve cerrahi girişimler, açık kırıklar, infekte katgüt ile konulan dikiş, diken batması ve hayvan ısırıklarına bağlı olarak da tetanoz olguları görülmekle birlikte %5-10 oranında ise herhangi bir kaynak bulunmamaktadır (28). Tetanoz son yıllarda uyuşturucu kullanıcıları

arasında da görülmeye başlamıştır. Maddenin ısıtılması esnasında uyuşturucuya karışan bakteri sporları, enjeksiyonla vücuda verilmekte ve tetanoza neden olmaktadır. Giriş yolu belirlenemeyen olgularda enjeksiyon izi, uterusu yabancı cisim, yüzeysel sıyrık ve orta kulak iltihabının olup olmadığının araştırılması ipucu verebilmektedir (29).



Şekil-1: Dünyada görülen toplam tetanoz vakaları ve DPT aşılama oranları: DSÖ 2013 Verileri(30)

Tetanozun global insidansındaki eğilimleri her ülke için farklılıklar arz etmektedir. Özellikle aşılanmadaki düzenli takipler ve ülke bazındaki çalışmalarla bildirilen tetanoz vakalarında yıllar ilerledikçe bariz bir gerileme gözlemlenmektedir (31). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Nisan 2012 verilerine göre doğurganlık yaşında Tetanoz Toksoidi alan kadın sayısı 113 milyona ulaştı. 2012 yılında dünyada toplam 14,660 tetanoz vakası rapor edilmiş olup bunların 4,649'si neonatal tetanoz vakasıdır (32). Gelişmiş ülkelerde yıllık tetanoz insidansı düşüktür. Tetanozun mortalite ve morbiditesinin düşmesinde 1940'tan beri tetanoz toksoidi içeren aşuların yaygın

kullanımı etkili olmuştur (31, 33-36). Dünya Sağlık Örgütüne ait 2013 Haziran verilerine göre (37), bazı ülkelerde 2006-2012 yılları arasında bildirilen toplam tetanoz ve Neonatal Tetanoz vakaları Tablo-1 ve Tablo-2’de gösterilmiştir.

Tablo-1: Global ve Bölgesel Tetanoz Vaka sayıları ve Tetanoz İmmünizasyon Profili, WHO 2013 Global Raporu

Dünya Popülasyonu (x1000)					
	2012	2011	2010	2009	2008
Toplam popülasyon	7'036'567	6'954'776	6'873'237	6'792'044	6'711'236
Canlı Doğum	138'190	137'591	136'827	135'917	134'913
Hayatta Kalan Yeni doğan	133'026	132'311	131'430	130'404	129'284
Popülasyon < 5 yaş	651'487	645'946	639'717	634'363	629'554
Popülasyon > 15 yaş	1'857'213	1'844'880	1'833'966	1'825'891	1'819'723
Kadın (15-49 yaş)	1'809'675	1'795'815	1'780'408	1'763'878	1'745'571
Rapor Edilen Olgu Sayıları					
Tetanoz (neonatal)	4'649	4'214	4'935	5'611	6'637
Tetanoz (total)	10'011	14'298	11'000	11'981	15'850
Hedeflenen Kitledeki Aşılama Yüzdesi					
DTP1	91	91	91	92	91
DTP3	83	83	83	84	82
PAB	81	82	84	83	81
TT2+	75	70	67	70	73

PAB: Protection at birth: Doğumda korunma. Rakamlar Kaynak: "United Nations, Population Division. The World Population Prospects - the 2012 revision". New York, 2013. Rapor: WHO vaccine-preventable disease monitoring system, 2013 global summary.

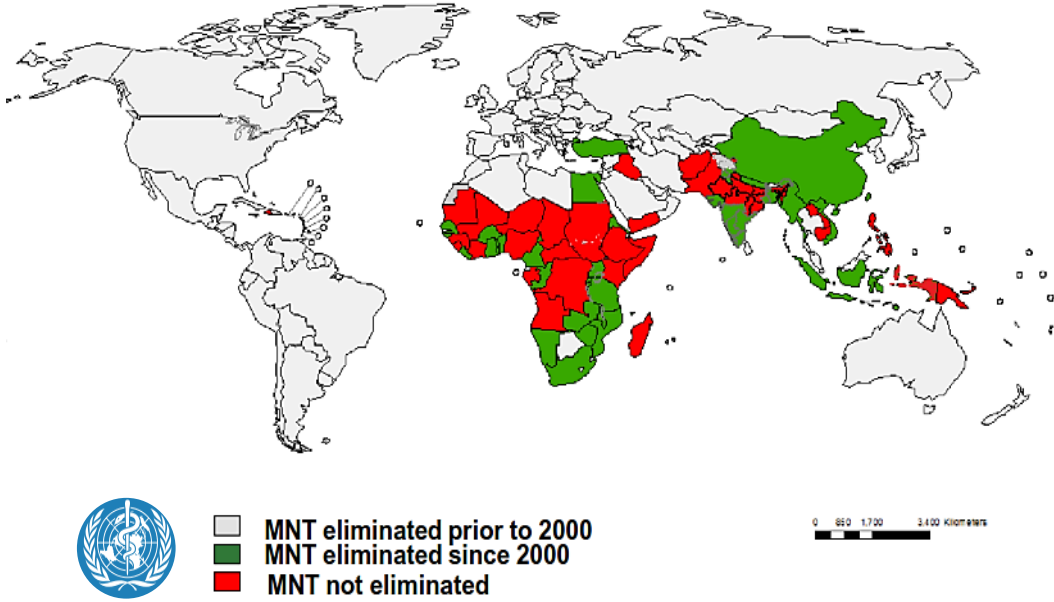
Tablo-2. Ülkelere göre 2006-2012 Yılları Arasında Bildirilen Toplam Tetanoz Vaka Sayıları (WHO, 2013)(37)

Ülke	2012	2011	2010	2009	2008	2007	2006
Afganistan	37	20	23	19	57	71	43
Angora	543	953	490	675	601	790	1633
Arjantin	10	1	5	15	8	6	5
Bangladeş	614	644	710	791	943	1034	1235
Brezilya	314	333	308	278	333	281	431
Bulgaristan	2	4	2	-	2	0	4
Burkina Faso	1	3	74	7	11	13	9
Kamerun	23	93	83	72	65	147	-
Kanada	4	2	3	2	1	5	2
Afrika Cum	74	49	20	15	25	68	-
Çad	225	215	-	146	163	100	-
Şili	6	12	9	10	8	3	7
Kolombiya	50	37	71	40	45	65	63
Kostarika	1	1	0	1	1	1	1
Hırvatistan	1	2	4	9	1	5	4
Küba	0	1	1	3	3	0	3
Kongo	1296	943	1038	1368	1252	1153	802
Dominik Cum.	40	45	50	59	66	64	69
Ekvador	1	2	2	5	15	15	47
Mısır	-	264	-	11	189	34	60
Etiyopya	-	33	75	50	66	62	-
Fransa	-	9	14	8	8	8	16
Gana	456	-	79	256	69	1027	46
Yunanistan	7	11	5	2	7	10	
Hindistan	2404	2843	1756	2126	2959	7491	2815
Endonezya	106	210	147	231	183	141	318
İran	13	18	14	8	10	11	11
Irak	34	39	25	34	18	17	9
İrlanda	1	0	0	0	2	1	0
İsrail	0	0	0	0	0	0	1
İtalya	64	58	57	62		22	-
Jamaika	4	1	3	6	1	10	9
Japonya	116	111	104	113	123	-	117
Ürdün	0	0	0	0	0	1	2
Kazakistan	1	3	0	3	2	4	2
Kenya	2	-	7	9	30	52	-
Liberya	12	3	4	4	8	13	-
Madagaskar	490	728	6	212	227	10	-
Malawi	1	8	4	7	5	7	6
Malezya	34	11	28	19	29	36	28
Maldivler	0	3	0	0	0	0	0
Mali	108	-	86	73	11	117	17
Meksika	28	23	0	39	45	45	54

Tablo-2. Ülkelere göre 2006-2012 Yılları Arasında Bildirilen Toplam Tetanoz Vaka Sayıları (WHO, 2013)(37)

Ülke	2012	2011	2010	2009	2008	2007	2006
Namibya	3	10	13	7	11	15	4
Nepal	359	193	547	276	308	155	240
Nijer	75	131	146	157	136	194	98
Nijerya	112	114	199		721	163	1667
Pakistan	320	516	559	816	984	743	610
N.Guinea	32	56	32	125	-	-	58
Paraguay	5	10	8	12	14	10	11
Peru	17	38	47	19	42	55	28
Filipinler	-	1537	1140	1022	813	1261	1232
Polonya	19	-	16	19	-	19	22
Portekiz	3	0	3	6	1	9	7
Kore rep	17	19	14	17	14	-	10
ÜLKE							
Romanya	7	20	9	9	11	12	10
Rus	21	8	13	10	11	15	15
S. Arabistan	21	26	10	15	17	27	26
Senegal	118	144	21	16	252	41	-
Sırbistan	3	6	2	7	5	11	7
Sierra Leone	-	112	-	12	67	8	15
Somali	-	233	74	53	-	31	-
Güney Afrika	1	-	-	1	1	3	10
İspanya	12	9	9	7	15	11	18
Sri Lanka	8	14	11	18	29	44	37
Sudan	137	174	273	155	173	187	115
İsveç	0	3	0	3	0	0	1
İsviçre	-	-	1	4	1	1	2
Suriye	13	3	6	5	8	6	3
Tacikistan	0	3	4	0	2	1	-
Tayland	105	110	126	126	102	136	146
Togo	20	28	28	17	5	18	-
Tunus	2	1	3	2	5	6	5
Türkiye	-	24	25	12	19	19	28
Türkmenistan	0	0	0	0	0	0	0
Uganda	1019	623	1822	1304	1646	1007	1166
Ukrayna	23	12	13	-	17	28	24
Bir. Arap Em.	3	-	4	-	3	-	-
Birleşik Kral.	6	3	9	6	5	4	3
Tanzanya	-	-	5	6	6	18	18
A.B.D.A	37	37	26	18	19	28	41
Uruguay	0	0	3	1	2	0	2
venezuela	14	26	13	17	0	-	38
Viet Nam	253	186	196	247	221	116	57
Yemen	115	38	93	30	46	48	101
Zambiya	0	0	0	0	16	1	47
Zimbabve	6	7	1	4	1	5	26

Dünya genelinde Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı araştırma sonucunda 2013 yılı için DBT3 aşısının kapsayıcılığı %83 (110,6 milyon Çocuk) olurken Dünya genelinde hayatta kalan infant sayısı 133,2 milyon olarak bildirildi. Ancak halen dünyada 22,6 milyon çocuk aşılanmadan yoksun bulunmaktadır. DSÖ 2013 verilerine göre dünyada görülen toplam tetanoz vakaları ve DPT aşılanma oranları Şekil-1'de gösterilmiştir (37). Maternal Neonatal Tetanoz (MNT) Eliminasyonu Programı, 1994 yılında başlatılmış; Nisan 2009'da Türkiye'nin, yenidoğan tetanozu elimine etmiş ülkeler arasına girdiği belgelenmiştir. Tüm dünyada büyük problem teşkil eden Maternal Neonatal Tetanoz için yapılan araştırmada 2000 ile 2012 yılları arasında içinde Türkiye'nin de olduğu 29 ülkede MNT vakaları artık tamamen elimine olmuştur (38). Ancak Şekil-2' de görüldüğü üzere büyük çoğunluğunu Afrika ve Asya'nın geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerinin oluşturduğu MNT ile tam anlamıyla mücadele edemeyen ülkeler bulunmaktadır (39, 40).



Şekil-2:Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2000 ile 2012 yılları arasında Yenidoğan tetanozu (MNT) için yapılan dünya haritası: *WHO/UNICEF database, January 2013*. **Gri Renk:** 2000 yılından önce MNT ile mücadeleyi kazanmış ülkeler, **Yeşil Renk:** 2000-2012 yılları arasında MNT ile mücadeleyi kazanmış ülkeler, **Kırmızı Renk:** MNT ile mücadelede başarısız olan ülkeler (39).

2.4 Etiyoloji

Clostridium tetani doğada her yerde, insan ve hayvan dışkısında flora elemanı olarak bulunan, peritrih kirpikleri ile hareketli, anaerop, kapsülsüz, sporlu ve sporları terminal formda olan, 0,5–1,1 µm. en, 5 µm boyda bir basildir (1). Zenginleştirilmiş besiyerlerinde ve anaerop koşullarda iyi ürer ve katı besiyerlerinde R tipi koloniler oluşturur. Glikoz bulunan besiyerlerinde yoğun ürer ve spor oluşturur. Bakterinin kirpik ve somatik antijenleri bulunur (41). Bu antijenlerin alt tipleri bulunmasına rağmen bu tiplerin yaptıkları toksinlerde antijenik farklılık gösterilememiştir. Bakteri hastalığı yayılma ile değil doğrudan toksininin etkisiyle yaptığı için başka antijenik faktörleri bulunmamaktadır. Bakteri toksininin iki özelliği bulunur. Birincisi nörotoksin, ikincisi hemolizin özelliğidir. Bakteri vejetatif şekli dezenfektana duyarlı olmasına rağmen spor formu dirençlidir (6, 42, 43).

İnsan ve hayvanlarda tetanus hastalığının etkenidir. Sporlar doğada yaygın olarak bulunduğu için sıklıkla temas içinde bulunmasına rağmen sağlam dokuda sporlar açılıp üreyemediği için hastalık sık görülmez (12). Trafik kazaları, harp yaraları, açık kırıklı yaralar, çivi ve benzeri paslı cisimlerin batma ve kesikleri, göbek bağı yaraları nekrotik doku yapısı oluşumuna neden oldukları için sporların açılıp üremelerine neden olur. Bakterinin veya sporunun vücuda alınmasından 6-14 günlük kuluçka döneminden sonra hastalık enfeksiyon yerinde oluşan ağrı ve uyuşukluk hissi ile başlar. Ense sertliği, çene kilitlenmesi ve kol ve bacakda kas sertleşmesi görülür (44).

Opistotonus, trismus bulguları tam olarak belirir. Tedavi edilmeyen hastalarda yutkunma ve solunum kaslarında oluşan spazmlar sonucunda ölüm görülebilir. Tanı için; yeni oluşmuş yabancı cisim yaralanmalarındaki yabancı cisim, yara temizliği sırasında çıkartılan nekrotik doku ve kan pıhtıları kullanılır (45). Boyalı preparat; alınan materyalden yapılan Gram boyama sonucunda gram pozitif terminal sporlu basillerin görülmesi anlamlıdır. Kültür için; sıvı besiyeri olarak Thioglycolatlı buyyon ve Cooked Meat Broth kullanılır. Katı besiyeri için kanlı agar, glikozlu kanlı agar, laktozlu yumurta sarılı ve sütlü agar gibi besiyerleri kullanılabilir.

Clostridium dışında miks bir bulaşma düşünülüyorsa bu bakterilerin üreyebilmesi için uygun besiyerlerine ekimler yapılmalıdır. Sıvı besiyerlerinde 24-

48 saatlik anaerop ortamdaki inkübasyon sonrasında boyalı preparatlarla ve hareket incelemesi yapılarak ön bilgi edinilebilir (28). Ayrıca bu sıvı besiyerinden katı besiyerine pasajlar yapılarak anaerop koşullarda inkübe edilir. Oluşan koloniler morfolojik ve biyokimyasal testlerle incelenerek kesin tanı koyulur. Bu kolonilerden alınan bakterilerin jelatini eritmesi, indol testinde değişken özellik göstermesi, glikozdan asit oluşturmaması identifikasyon özelliklerini gösterir (23). Serolojik testler olan Floresan antikor, etkisizleştirme ve aglütinasyon testlerinden yararlanılabilir (46).



Şekil-3. *Clostridium Tetani* sporları mikroskop görüntüsü; Sporlu formu dış etkenlere oldukça dayanıklı iken vejetatif formu duyarlıdır.

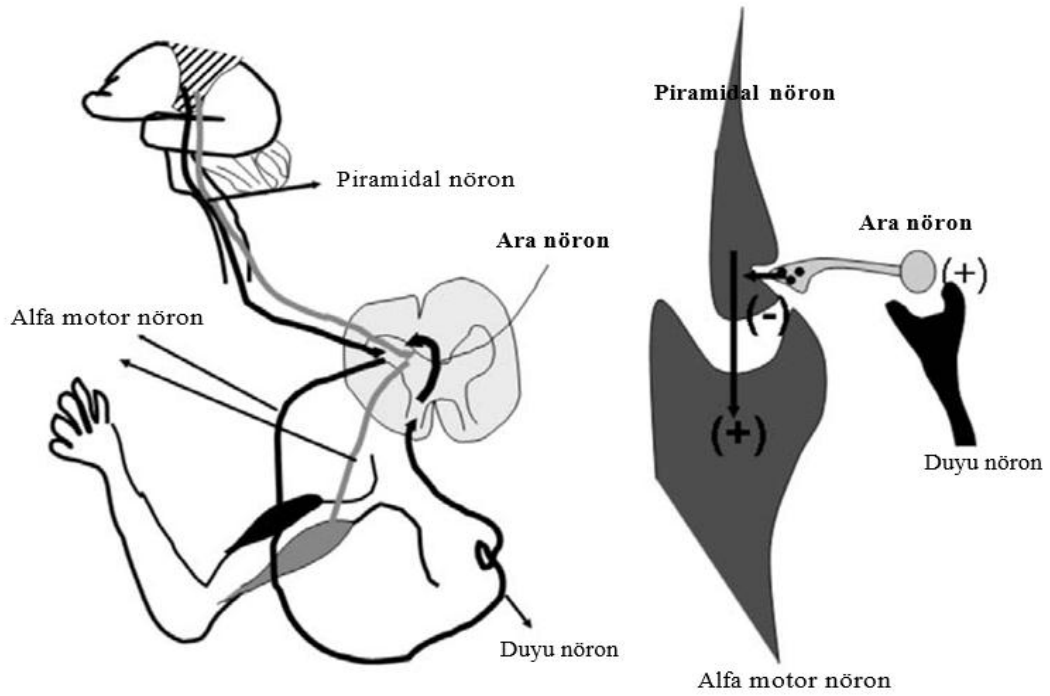
2.5 Patogenez

Tetanoz sporları, toprakta ve insan, at, koyun, sığır, köpek, kedi, fare ve tavukların barsaklarında ve dışkılarında bulunur. Birçok insan tetanozu paslı çivilerle bağdaştırır fakat gerçekte tetanoz sporları her yerdedirler. Tetanoz, gebelikte, cerrahi sonrası, aşılama, intramusküler enjeksiyon, gangren, yanıklar, kronik deri ülserleri, köpek ısırması, penetre göz travmaları, yenidoğanlarda göbek kordonu infeksiyonu sonrası ve uyuşturucu bağımlılarında meydana gelebilir. Tetanoz kliniği oluşumundan sorumlu olan tetanospazmindir. Tetanolizinin tetanoz patogenezindeki rolü açık değildir (29).

Tetanolizinin enfekte yaranın komşuluğunda redoks potansiyelini düşürerek anaerobik organizmaların üremesi için elverişli ortamın sağlanmasından sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Tetanospazmin, ilk sentezlendiğinde mol ağırlığı 151 kDa olan tek bir polipeptid zinciri halindedir. Toksin proteolitik fermentlerle tahrip olmaktadır. Ağız yolundan alındığında etkisizdir (28). Parenteral uygulandığında bir miligramı insan için yaklaşık öldürücü doz 500 pg/kgdır. Tetanospazmin lizisi ile salınır ve salındığı bölgede bulunan alfa motor nöronların sinir kas kavşağından konak hücre içine girer. Membrana bağlı bir vezikül içinde, retrograd olarak intraaksonal yolla sinir hücre gövdesine gelip medulla spinalise, oradan beyin sapına ulaşır. Toksinin transport hızı günlük 250 mm'dir (23, 47).

Toksin aşırı miktarda olursa myonöronal bağlantıdaki lenfatikler ve kan yoluyla tüm vücuda yayılabilir. Kan yolu ile yayılan toksinin etkili olabilmesi için intraaksonal olarak merkezi sinir sistemine iletilmesi gerekir. Nöronal yol içinde ilerleyen toksin, antitoksinde etkilenmez, bu antitoksin uygulanmasına rağmen kliniğin ilerlemesini açıklar. Bu sorunu aşabilmek için immünglobulinin intratekal uygulanmaktadır. Motor sisteme gelen uyarılara karşı, tetanik spazm, agonist ve anta-gonist kasların kasıldığı şiddetli ve sürekli kasılmayla cevap verir (48).

Toksin, norepinefrin, asetilkolin, enkefalin salınımını da azaltır. Epileptik nöbetler azalan GABA ile ilişkilidir (49). Spinal kord veya beyin sapına gelen toksin hücre dışı boşluğa ve buradan da presinaptik inhibitör hücelere geçer. Bu hücreler transmitter olarak GABA ve glisin kullanmaktadırlar. Toksin tarafından bu transmitterlerin salınımının engellenmesi sonucu meydana gelen disinhibisyon, kas tonusunda artışa, rijiditeye neden olur. Otonom sinir sisteminde yaptığı disinhibisyon sonucu katekolamin düzeylerindeki artışa bağlı olarak hipersempatik bir durum ortaya çıkar (50-52). Terleme, taşikardi, pireksi, kalp ritm bozuklukları, periferik damarlarda daralma, kan basıncı değişiklikleri görülebilir. Hastalığın ileri dönemlerinde, toksin nöromusküler kavşakta presinaptik membrana etki ederek asetil kolin salınımını engeller, eksitator sistem bloke olur ve sonuçta kas spazmlarına tonik kasılmalar eklenir (53-55).



Şekil-4. *Tetanospazminin etkisi:* Medulla spinaliste serbest hale gelen tetanospazmin ara nöronun nörotransmitter salgılanmasını bloke ederek nöronun aktivitesini durdurur. Böylece piramidal nöronun gelen her türlü uyarı kontrolsüz olarak alfa motor nörona iletilir, bu durum kas tonusu artışına ve tetanik spazmlara neden olur (56).

2.6 Klinik

Tetanozun inkübasyon periyodu değişkindir; inokülasyondan sonra 24 saat kadar kısa, ortalama yedi gündür ancak birkaç ay kadar uzun olabilir. Bu süre toksinin santral sinir sistemi içinde dolaşması gereken mesafenin ve toksin salınımının miktarı ile ilişkili olduğunun yansımasıdır (57). Bu periyodlar prognostik olarak önemlidir; kısa inkübasyon dönemi hastalığı daha da çok şiddetlendirir. Bakterinin konağa giriş yeri çoğu olguda belirlenebilmektedir. Trafik kazaları, savaş yaraları, kesici ve delici alet yaralanmaları, açık kırıklı yaralar, kıymık, çivi, iğne ve benzeri alet batmaları, yanık, doğum, düşük, uygun olmayan küretaj gibi çok çeşitli durumları takiben tetanoz gelişebileceği gibi giriş yerinin belirlenemediği olgulara da rastlanmaktadır. Bu nedenle basilin giriş yerinin saptanamaması, tetanoz hastalığını ekarte ettirmez (57-60). Tetanoz, klinik değerlendirmesinde farklı şekillerde ortaya çıkabilmektedir. Bu sebeple klinik evrelemesi dört grupta sınıflandırılır ve bu gruplandırma, toksikolojik farklılıkları yansıtmaz ancak tanısal açıdan yararlıdır.

1. *Jeneralize tetanoz*
2. *Lokalize tetanoz*
3. *Sefalik tetanoz*
4. *Neonatal tetanoz*

2.6.1 Jeneralize Tetanoz

Yaygın tonus artışı, tetanik spazmlar, otonom sinir sistemi disfonksiyonu belirtileri şeklinde temel olarak üç grup belirti ortaya çıkar. Inkübasyon süresinin sonunda olguların çoğunda ağızın istemli olarak açılması yapılamaz ve çenede kilitlenme durumu ortaya çıkar. Bu esnada hastada baş ağrısı, huzursuzluk şeklinde yakınmalar olabilir (61). Trismus gelişimi ile birlikte veya kısa süre sonra hastanın yutması zorlaşır. Hastalık yüz kaslarına yayılarak mimik kaslarının sürekli istemsiz kontraksiyonuna yol açar. Bu durum hastanın yüzünde gülümseme ifadesi gelmesine neden olur. Bunu boyun kaslarının kasılması ve ense sertliği gelişimi takip eder. Kas tonusundaki artış yukarıdan aşağı yayılarak vücudun arkaya yay gibi kıvrılmasına neden olur. Daha sonra tonus artışı ekstremitelere yayılır (13, 62).

Tetanozda bilinç bozukluğu ve duyu bozukluğu olmaz. Bilinç bozukluğu olmayan bir hastada trismus gelişimi ve ardından vücutta yukarıdan aşağıya doğru gelişen kas tonusu artışı tetanoz için oldukça tipiktir. Hastalık tanısını koymada ve ayırıcı tanı yapmada çok önemlidir. Trismus başladıktan sonra ağır olgularda klinik tabloya yukarıda anlatılan bulguların yanında tetanik spazmlar denilen paroksizmal olarak ortaya çıkan, tüm vücut kaslarında ardı ardına, çok şiddetli ve ağrılı tonik kasılmalar eklenir (63, 64). Kasılmalar sırasında eller yumruk haline gelir, başparmak avuç içine yerleşir. Kollarda fleksiyon ve adduksiyon gelişir. Alt ekstremitelerde ekstansiyon gelişir. Tüm vücut yay gibi arkaya doğru bükülür. Hastada bilinç kaybı olmadığından ve bu kontraksiyonlar çok ağrılı olduğundan hasta için ızdırap verici bir durum ortaya çıkar (65).

Kontraksiyonlar başlangıçta seyrek ve kısa süreli iken hastalığın ilerlemesi ile birlikte çok sık aralıklarla gelmeye başlar ve dakikalarca sürebilir. Bu esnada larenks kaslarının spazmına bağlı olarak solunum yolu obstrüksiyonu gelişir. Aynı zamanda interkostal kasların ve diyaframın kasılı kalması sonucu asfiksi ve hipoksi gelişir. Mortalitenin en önemli nedeni bu durumun ortaya çıkışıdır. Tonik nitelikteki bu kasılmalar uyarana bağımlıdır. Ses, dokunma, hastaya yapılan girişimler bu kasılmaları başlatabilir. Kasılmaların etkisiyle uzun kemik kırıkları, vertebralarda kompresyon fraktürleri gelişebilir. Kas içine kanama sonucu hematomlar ortaya çıkabilir (62, 66).

Uzun süren kasılmalar sonucu rabdomiyoliz denilen kas nekrozu gelişebilir ve bu esnada ortaya çıkan miyoglobüri sonucunda akut böbrek yetmezliği oluşabilir. Mesane sifinkterinin kasılması sonucunda idrar retansiyonu, ağrılı idrar yapma ortaya çıkabilir. Hastalıkta görülen üçüncü belirti kompleksi otonom disfonksiyondur. Tetanoz toksini sempatik sinir sistemde aktivite artışına neden olur. Buna bağlı olarak taşikardi, disritmi, ani kalp durması, ani ve aşırı terleme, hipertansiyon krizleri, ciltte vazomotor bozukluk görülebilir. Tetanozun doğal seyirinde semptomlar hastalığın başladığı ilk bir haftada giderek artar, birinci haftadan sonra 1-2 haftalık sürede artma veya azalma göstermeden devam eder, sonraki 1-4 hafta içinde azalır (11, 14, 67).

Spazmlar dakikalarca sürer ve 3-4 haftaya kadar devam edebilir. Tamamen iyileşme aylar sürebilir. Spazmlardan birkaç gün sonra nöromuskuler blokaj sonucu ortaya çıkan otonomik disfonksiyon, hastalığın ikinci haftası boyunca pik yapar (66). İlk haftanın sonlarına doğru, dalgalanma gösteren hipertansiyon, taşikardi, yüksek ateş ve aşırı terleme ile birlikte otonomik sinir sisteminin disinhibisyonu belirgin hale gelir. Hipertansiyon artmış sistemik vasküler direnç ve kardiyak outputtaki küçük değişiklikler ile ilişkilidir. Daha az sıklıkla hipotansiyon ve bradikardi meydana gelebilir. Aşırı bronşial ve tükürük sekresyonu karakteristiktir ve aynı zamanda gastrointestinal rahatsızlıklar da görülebilir (68).



Şekil-5.Tetanoz vakalarında görülen Opistotonus görünümü

Otonomik disfonksiyonla ilgili olarak nonoligürik akut renal yetmezlik bildirilmiştir. Dehidratasyon ve rabdomiyoliz de renal disfonksiyona katkıda bulunabilir (65). Tetanozlu hastanın en ciddi problemi solunum ve diyafragma kaslarının tutulumudur. Spazm nedeniyle toraks inspirasyonda kalır, glottis kapanır, hasta siyanoza girer. Acil müdahale edilmez ise genellikle ölümlü sonuçlanır. Nöbet atlatılırsa hipoksi nedeniyle respiratuvar asidoz gelişir. Kramp nöbetleri sırasında hücre metabolizmasının artmasına karşılık yetersiz oksijen miktarı nedeniyle oksidasyon olayları tam olarak yapılamadığından laktik asit gibi metabolizma ürünleri artar ve metabolik asidoz gelişir (11).

Jeneralize tetanozda, ölüm sebeplerinin başında erken dönemde asfiksi ve akut kalp yetmezliği, geç dönemde ise pnömoni gelir. Pnömoni, tetanoz kliniğinde en sık rastlanan ölüm nedenidir. Sıklıkla bacak venlerindeki trombüsten kaynaklanan akciğer embolisi, başta rektus abdominis olmak üzere kramplar esnasında çeşitli kaslarda oluşan yırtıklar, fizik tedaviye iyi cevap veren paraliziler, kasılma sırasında özellikle büyük kemik ve eklemlerde ortaya çıkan kırık ve çıkıklar, bakteriyel süperenfeksiyonlar, dehidratasyon ve konvulsiyonlar görülebilir (62).

2.6.2 Lokalize Tetanoz

Lokalize tetanoz hastalığın nadir görülen bir formudur. Spor inokülasyonunun bölgesi ile ilişkili kasların rijiditesine yol açmaktadır. Bu hafif veya persistant olabilir ve sıklıkla spontan geriler (69). Alt motor nöron disfonksiyonu tutulmuş kasların çoğunda sıklıkla görülür. Hastalığın bu kronik formu, tetanospazmine karşı parsiyel immunitiyi yansıtır. Bununla birlikte, yeterli toksinin santral sinir sistemine girmesi durumunda meydana gelen sınırlandırılmış tetanoz daha sıklıkla jeneralize tetanozun prodromudur (70).

2.6.3 Sefalik Tetanoz

Hastalığın kranial sinir sistemini etkileyen nadir görülen sınırlandırılmış bir formudur. Baş ve yüz yaralanmaları ve otitis media sonucu gelişir. İnkübasyon süresi 1-2 gündür. Alt kranial sinirlerin tek başına veya birlikte tutulumuna bağlı bulgular vardır (71). En çok tutulan kranial sinir fasial sinir olup Bell paralizisine benzer bir tablo oluşturur. Tutulan diğer sinirler III, IV, IX, X ve XII. kafa çiftleridir. Hastalık jeneralize tetanoza ilerleyebilir; mortalitesi %15-30'dur (72, 73). Şekil-6'te sefalik tetanoz hastasının bir haftalık yatışında olan değişiklikler görülmektedir.

2.6.4 Neonatal Tetanoz

Neonatal tetanoz 3-28 günlük yenidoğanlarda ortaya çıkan ve literatürde 7. gün hastalığı olarak bilinen bir jeneralize tetanoz türüdür. Yenidoğanda genellikle sinirlilik, kötü beslenme, katılık, yüz buruşturma ve dokunma ile ortaya çıkan şiddetli spazm görülmektedir (74). Karakteristik özelliği yüz kaslarının erken spazmlarını sırt kaslarının spazmı ardından ve ani, jeneralize tonik nöbetlerin izlemesidir.

Glottis spazmı, solunum yetmezliği ve otonom stabilite bozulması ölüme neden olabilir (75, 76). Tetanoz toksoid aşısı, aseptik obstetrik uygulama, doğum sonrası göbek bakımı ve maternal bağışıklama ile kolaylıkla önlenabilir olmasına rağmen, maternal ve neonatal tetanoz özellikle Asya ve Afrika'da 48 ülkede bir halk sağlığı sorunu olarak devam etmektedir (76). Bu ülkelerde yakın gelecekte hastalığın yok edilmesi için çalışmalar yürütülmektedir. 1994 yılında başlatılmış ve 2005 yılında tekrar gözden geçirilmiş olan Maternal Neonatal Tetanoz (MNT) Eliminasyonu Programı kapsamında, 2006-2007 arasında Tetanoz Aşı Günleri gerçekleştirilmiştir (77). Son olarak; Şubat 2009'da DSÖ danışmanlığında Şırnak ilinde gerçekleştirilmiş olan validasyon çalışması sonucunda, Türkiye, MNT'yi elimine etmiş ülkeler arasına girmiştir (38).

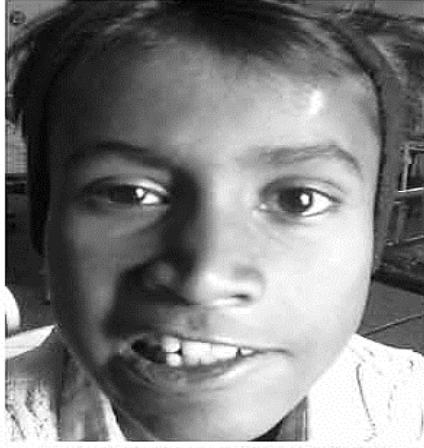


Fig. 1 : On admission, patient showing trismus.

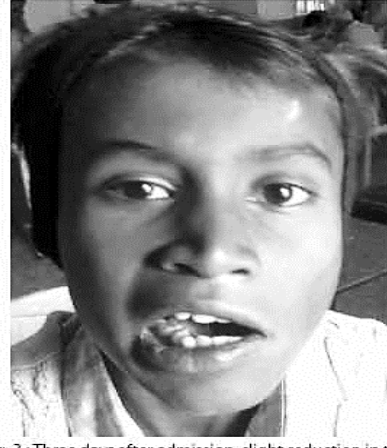


Fig. 3 : Three days after admission, slight reduction in trismus.



Fig. 2 : Left sided infranuclear facial palsy.



Fig. 4 : Seven days after admission, trismus improved with evident left sided infranuclear facial palsy.

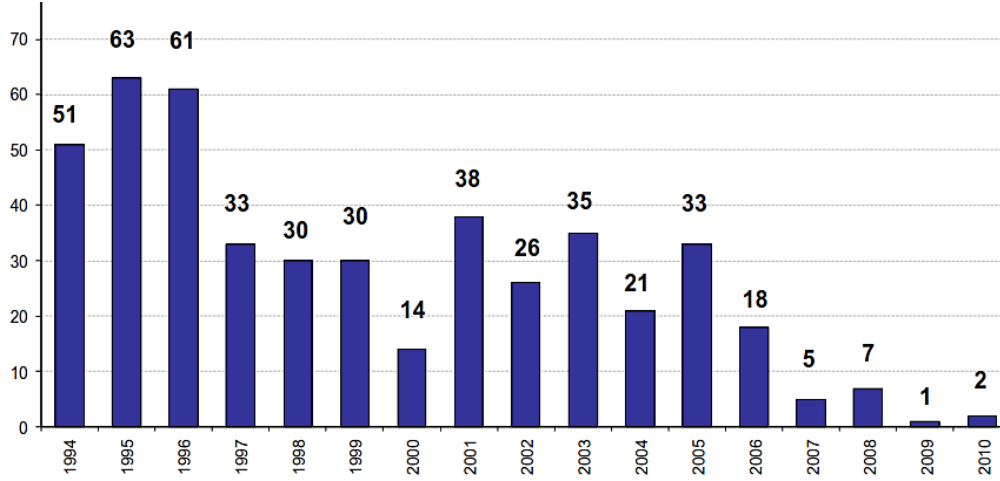
Şekil-6: Sefalik Tetanoz Olgusu. Fig-1: Hastaneye başvurduğu zaman trismus mevcut. Fig-2: Hastanedeki 3. gününde trismusda hafif gerileme mevcut. Fig-3: Sol tutulumlu infranükleer fasyal palsi. Fig-4: Hastanedeki 7. Gününde trismusda sol yan tutulumlu fasyal palsi (78).

Neonatal tetanoz, maternal antikorun transplasental transferi yolu ile yenidoğanları korumak için yeterli antitoksin düzeylerine sahip olmayan annelerin yenidoğan bebeklerinde steril olmayan doğum şartları ve yetersiz umbilikal kordonu bakımı ile ilişkilidir. Neonatal tetanoz insidansı için risk faktörleri; prenatal (bir sağlık kuruluşunda hamile kadınlar için doğum öncesi toksoid aşı ve bakım eksikliği), perinatal (evde doğum, eğitimsiz kişiler tarafından takip doğumlular, el yıkama, kordon kesme aleti temizliği, birden fazla kordon bağı kullanımı) ve neonatal faktörler (hijyenik olmayan yenidoğan ve kordon bakımı, bebeğin ağırlığının 2,5 kg'dan az olması). Neonatal tetanoz vakalarında ölüm oranları (% 10-100), tedavi, hastanın yaşı ve nörolojik yaralanmaya (örn. serebral palsi ve psikomotor retardasyon) bağlı olarak değişmektedir (7, 48, 76).

Neonatal tetanoz olguları bir bölgede kümeleşmeye eğilimlidir. Bu yüzden bir bölge içinde olguların mevcut olduğuna dair her kanıt, o bölgenin “yüksek-risk” sahası olarak kabul edilmesi için yeterlidir. “Yüksek risk” stratejisi gelişmekte olan dünyanın ve dolayısıyla ülkelerin neonatal tetanoz sorununun hızlı bir çözümü için oluşturulmuştur (10). Neonatal tetanozun önlenmesinde uygulanan stratejilerin odak noktasını etkinliği yüksek, maliyeti düşük olan aşılama çalışmaları oluşturmaktadır. Kadınların tetanoza karşı bağışık olmalarının sağlanması hastalığın insidansı üzerinde kısa sürede etki yapmaktadır (79).

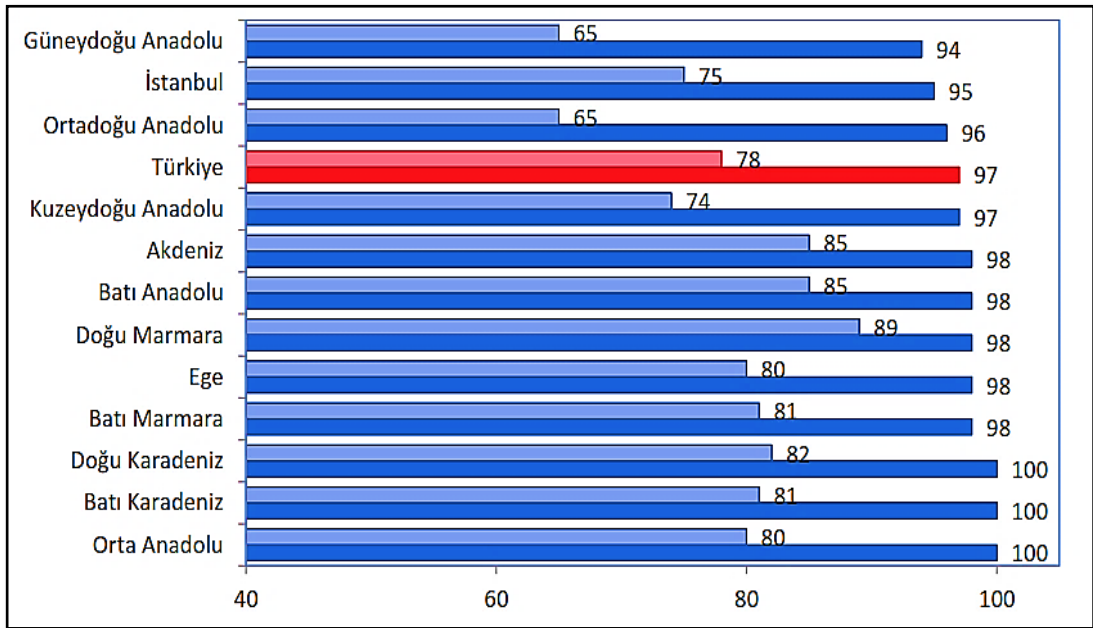
Aşılama aktivitelerinde öncelikli hedef gebe kadınların tespit edilmesi ve primer aşlarının (iki doz) tamamlanmasıdır. Gebe kadınların aşılama sürecindeki amaç, anneyi uzun dönemde, yenidoğanı yaşamının ilk haftalarında tetanoza karşı korumaktır. Neonatal tetanozun önlenmesinde aşılama dışındaki bir diğer strateji de temiz doğum aktivitelerinin sağlanmasıdır. Ancak bu neonatal tetanozun kontrolünde yavaş ve sonuçları uzun vadede alınabilecek bir stratejidir. Türkiye’de neonatal tetanozun potansiyel bir risk olması nedeniyle, hastalığa özgü programların geliştirilerek uygulanması zorunlu kılınmıştır (80). Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan 04.07.1994 tarih ve 6050 sayılı genelgede programın amacı, hedefi ve stratejileri yer almaktadır (81).

Sağlık Bakanlığı aşı bilgilendirme programının amaçları arasında gebelerin tespit edilerek izlenmesi, tespit edilen gebelerin aşı takvimine uygun olarak Tetanoz toksoidi ile aşılması, tüm doğumların temiz koşullarda yapılması ve doğum sonrası uygun bakım uygulanmasının sağlanması, tüm neonatal ölümlerin tespit edilerek neonatal tetanoz açısından incelenmesi ve yüksek riskli bölgelerin belirlenerek bu bölgelerdeki 15-49 yaş grubu bütün kadınların Tetanoz toksoidi ile bağışıklanmasıdır. Bu amaçla Neonatal Tetanoz Şüpheli Olgu İnceleme Formu, Olgu İnceleme ve Değerlendirme Formu, Neonatal Tetanoz Bebek Ölüm Formu geliştirilmiş ve sağlık personeline konu ile ilgili eğitim verilmiştir (10, 80, 81).



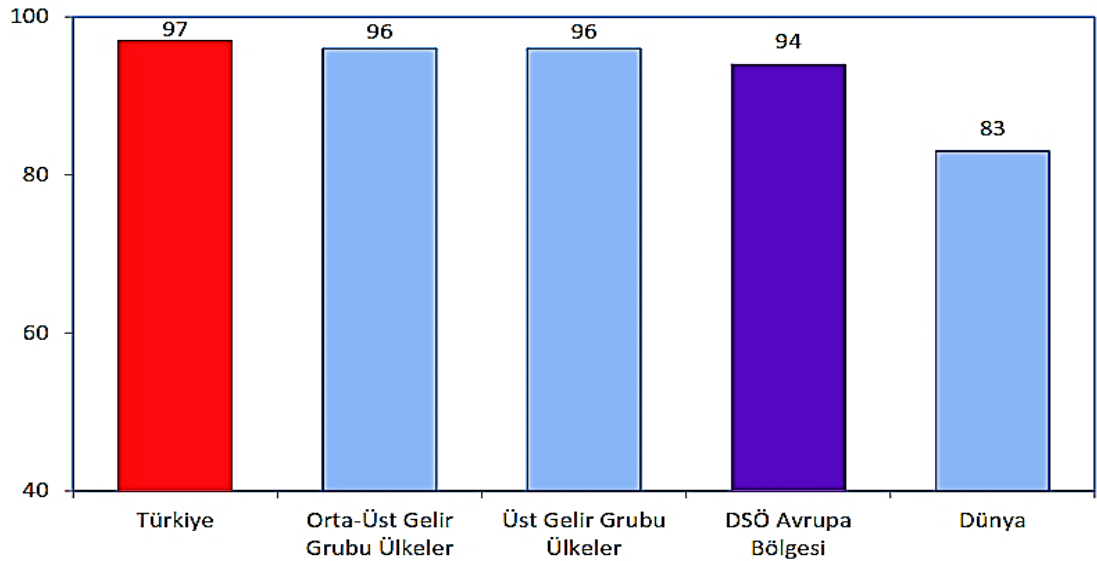
Şekil-7: Türkiye’de 1994-2011 yılları arasında bildirilen Neonatal Tetanoz vakası sayılarının yıllara göre dağılımı (82)

Neonatal tetanoz eliminasyon programının kısa sürede gerçekleştirilmesi, etkinliği yüksek, maliyeti düşük olan TT aşılması ile mümkündür. Öncelikli hedef gebe kadınların tespit edilmesi ve primer aşısının (iki doz) tamamlanmasıdır. TT aşısı düşüğe, konjenital anomaliye neden olmayan gebelikte güvenle yapılabilen tek aşıdır. Aşı, gebeliğin 4. ayından doğumdan önceki 15 güne kadar yapılabilmektedir. Daha önce yeterli dozda tetanoz aşısı almamış veya aşılanma durumu bilinmeyen gebe kadınlar mutlaka aşılanmalıdır (27, 81, 82).



Şekil-8:Türkiye’de Bölgelere Göre Beşli Karma Aşı (DaBT+IPA+Hib) Üçüncü Doz Aşılanma (%) Oranı, 2002-2012 karşılaştırması (83)

Gebelerin aşılmasının kısıtlı olması diğer bir ifade ile TT aşısı alan gebelerin oranının %40 civarında olması nedeniyle yüksek riskli bölgelerde hedef grup doğurgan çağdaki kadınlar olarak genişletilir (39). Bu durumda, ilk doz ilk karşılaşmada, ikinci doz bundan 4 hafta sonra, 3. doz 6 ay, 4. doz 1 yıl ve 5. doz bundan 1 yıl sonra yapılmalıdır (83). Türkiye’de yapılan beşli karma aşıda 3. doz bölgesel aşılama dağılımını gösteren Şekil-8’de görüldüğü üzere, Hatay’ın da içinde bulunduğu Akdeniz bölgesinde, gerek 2002 gerekse 2012 yıllarındaki aşılama oranlarında (%85; %98), Türkiye ortalamalarının üzerinde seyretmektedir. Türkiye, 2011 yılında yapılan DaBT+IPA+Hib aşılama oranları birçok DSÖ bölgesinden yüksek aşılama oranlarına ulaşmıştır. Programın aşılama dışındaki diğer bir stratejisi de temiz doğum aktivitesinin sağlanmasıdır. Temiz doğum aktivitesi bütün doğumların sağlık personeli yardımı ile temiz bir ortamda yapılmasının sağlanması, doğuma yardım eden kişinin en az 3 dakika sabunla el temizliği yapması, göbeğin, 30 dakika kaynatılarak temizlenmiş aletlerle bağlanması ve kesilmesinin sağlanması, doğum sonrası göbek bakımının sağlanması ilkelerini kapsamaktadır.



Şekil-9. Aşılama Oranlarının (DaBT+IPA+Hib) Uluslararası Karşılaştırması (83)

1994 yılında uygulanmaya başlatılmış ve neonatal tetanozun eliminasyonunu hedeflemiş olan programın bugün için hedefe ulaşması mümkün görülmemektedir. Bu programın başarısı sürveyans sisteminin güçlendirilmesine, doğum öncesi bakımın sayı ve kalitesinin artırılmasına, aşılama hizmetlerinin güçlendirilmesine ve

sağlık personelinin konu ile ilgili eğitim ve motivasyonlarının sağlanmasına bağlıdır. Bu aşamada Sağlık Bakanlığı merkez biriminde çalışan personelin hastalığa daha duyarlı bir biçimde yaklaşması büyük bir önem taşımaktadır (10, 38, 77).

2.7 Prognoz

Hastalığın inkübasyon süresi, başlama süresi, giriş yolu, ateş, taşikardi, jeneralize spazmların olması, immunizasyon durumu ve komplike eden faktörlerin olması prognozu belirleyen temel faktörlerdir. Sefalik tetanozun her zaman ciddi, neonatal tetanozun çok ciddi seyrettiğini belirtmek gerekir (29). Tetanozun prognozunu gösteren çeşitli skalalar geliştirilmiştir. Philips ve Dakar skorlama sistemleri inkübasyon periyodunu ve ilk belirtilerin süresini de hesaba katan, nispeten kolay anlaşılabilir şemalardır. Philips skorlaması ayrıca immün korumanın durumunu da içermektedir. Udwardia tarafından geliştirilen klinik sınıflama da faydalıdır (81, 84). *Tablo-3*'de Dakar skorlaması detaylı olarak gösterilmiştir.

Tablo-3. Tetanoz Klinik değerlendirmesinde Dakar Skorlaması

Prognostik Faktörler	Skor 1	Skor 0
<i>İnkübasyon Periyodu</i>	< 7 gün	≥ 7 gün veya bilinmiyor
<i>Başlangıç Periyodu</i>	< 2 gün	≥ 2 gün
<i>Vücuda Giriş Noktası</i>	Umbilicus, yanık, uterine, fraktür, cerrahi yara, IM enjeksiyon	Bu bölgeler dışındaki yaralar veya bilinmeyen yara
<i>Spazm</i>	Mevcut	Mevcut Değil
<i>Ateş</i>	> 38.4°C	< 38.4°C
<i>Taşikardi</i>	Yetişkin > 120 /dk Yenidoğan > 150 /dk	Yetişkin < 120 /dk Yenidoğan < 150 /dk

Tetanozun Dakar Skorlaması ile değerlendirilmesinde Skor 0-1 Hafif olarak değerlendirilirken (Mortalite: %10'un altı), Skor 2-3 Orta (Mortalite: %10-20), Skor 4 Ciddi (Mortalite: %20-40) ve Skor 5-6 Çok ciddi (Mortalite: %50 ve üzeri) olarak yorumlanmaktadır.

2.8 Tanı

Tetanoz hastalığının tanısı hikâye ve klinik bulgulara dayanır. Tüm klinik bulguların görüldüğü jeneralize tetanoz olgularında, hastalığı tanımak kolaydır. Ancak şüpheli veya lokal tetanozda tanı koymak her zaman kolay olmaz. Bu gibi durumlarda laboratuvar tanı önem kazanır; izolasyon süresi birkaç günü alabilmektedir (49).

2.8.1 Mikroskopik inceleme

Tetanozda lezyon yerinde bulunan yabancı cisim, yaranın temizlenmesi esnasında alınan nekrotik doku parçaları veya kan pıhtıları örnek olarak incelenebilir. Direkt boyalı preparatların incelenmesinde ince, uzun, çoğu zaman uçları yuvarlak, terminal sporlu, gram pozitif basillerin görülmesi önem taşır. Floresan antikor tekniği ile yapılan incelemelerde olumlu sonuç alınmasının değeri büyüktür (55).

2.8.2 Kültür, İzolasyon ve İdentifikasyon

Bakteri infekte lezyonlarda %30 civarında izole edilebilmektedir. Kültür için, taze hazırlanmış iki kanlı agar yüzeyine, iki tiyoglikolatlı ve iki de kıymalı buyyona ekimler yapılır. 24 saat 37 °C'de ve anaerob koşullarda inkübasyondan sonra kültürlerden hazırlanan gram boyalı preparatlarda tipik morfolojideki bakteriler araştırılır. 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 ekim yapılır (25). Kanlı agarda C. tetani tip VI dışındaki tüm suşlar hareketli olduğundan katı besiyerinin yüzeyine yayılmış, filamentöz, grimsi R tipi koloniler oluşturur. Bu kolonilerin kenarından öze ile alınan bakterilerin subkültürleri yapılarak saf kültür elde edilir. İzole edilen suşa, C. tetani tanısı konurken hareket ve spor oluşturma özelliği mutlaka kontrol edilmelidir. Morfolojik incelemeyi takiben biyokimyasal ve toksijenite testleri yapılır (85).

Klinik örneklerin direkt olarak inokülasyonu şeklinde yapılabileceği gibi kültürde üremiş bakterinin toksin oluşturup oluşturmadığının saptanması amacıyla da yapılır. Klinik materyal veya kültür süspansiyonu deney hayvanının deri altı veya kas içine verilir. Eğer bunlarda C. tetani varsa enjeksiyondan bir gün sonra hayvanda uygulama yerinden başlayarak yukarı doğru seyreden bir klinik tablo oluşur. Dış uyaranlara karşı tonik ve klonik kasılmalarla cevap veren hayvanda bacak sertliği, felç, tetanik konvulsiyonlar ve ölüm meydana gelir (86). Kültürde üretilmiş C. tetaninin toksijenik olduğunun gösterilmesi yanında bu toksinin spesifik antitoksin ile nötralize olduğunun da gösterilmesi gerekir. Bu amaçla 4 deney hayvanı alınır. Hayvanlardan ikisine basil verilmesinden iki saat önce intraperitoneal olarak farelere 500 Ü, kobaylara 1500 Ü tetanoz antitoksini verilir. Daha sonra hayvanların hepsine, arka bacak kuyruk kökünden kas içi yolla C. tetaninin 4-5 günlük kıymalı buyyon kültürü zerkedilir. Bir gün sonra antitoksin verilmeyen hayvanlarda tetanoz belirtileri oluşurken, antitoksin verilende belirtilerin görülmemesi toksinin nötralize olduğunun göstergesidir (87).

2.9 Ayırıcı Tanı

Tetanoza benzeyen tek durum glisinin antagonize olduğu striknin zehirlenmesidir. Şüphe varsa serumun ve idrarın toksikolojik çalışmaları yapılmalıdır ve striknin zehirlenmesi olarak görünüyorsa bile tetanoz akılda tutulmalıdır. Çünkü tetanoz ve striknin zehirlenmelerinin ilk tedavileri aynıdır. Tedaviye tetkik sonuçları çıkmadan başlanmalıdır. Nöroleptik ilaçlar veya diğer santral dopamin antagonistlerine karşı olan distonik reaksiyonlar, tetanozun ense sertliği ile karıştırılabilir. Fakat distonik reaksiyonu olan hastalar genellikle boyunlarını yana çevirebilirken tetanozda bu çok nadirdir. Antikolinergik ajanlarla tedavi, distonik reaksiyonlara karşı çok hızlı etki gösterir. Peritonsiller apse, temporamandibuler eklem disfonksiyonu, parotitis, mandibula kırığı ve trismus görülebilir (64, 88, 89).

Tetanoz kliniğindeki ense sertliği ile bakteriyel menenjit karışabilir. Ancak bakteriyel menenjitte BOS incelemesi pozitifdir. Kuduz vakalarında da hiperrefleksi görülebilir fakat kuduz bulguları geliştikten hemen sonra bilinç durumunda değişiklikler meydana gelir. Kuduzda nöbetler daha çok klonik özelliktedir. Hayvan ısırma öyküsü vardır ancak ısırma öyküsünün olması tetanoz olma olasılığını dışlamaz. Hayvan ısırıklarından sonra kuduz ve tetanoz gelişebilir (82). Ensefalopati, felç ve toksik sendromlar gibi diffüz kas spazmlarına neden olan durumlar eşlik eden mental durum değişikliği ile ayırt edilebilir. Hipokalsemiye bağlı kas spazmları ile karışabilir. Sefalik tetanoz, Bell paralizi, santral sinir sistemi tümörleri ve inmelerle karışabilir. Yenidoğanda, hipokalemi, hipoglisemi, menenjit ve meningoensefalit ve havale de ayırıcı tanıda düşünülmelidir (87).

2.10 Tedavi

Hasta, öncelikle dış uyaranlardan uzak tutmak amacıyla sessiz ve karanlık bir odaya alınmalıdır. Tetanik kasılmalar sırasında tıkanma riski bulunduğundan, havayolu hızlı ve etkin bir şekilde korunmalıdır. İdeal tedavi şekli, fazla sedasyon ve hipoventilasyona yol açmadan spazmotik aktiviteyi ortadan kaldırmaktır. En çok kullanılan ilaç, bir benzodiazepin ve GABA agonisti olan diazepamdır. Pasif immünizasyon yaralanmadan sonra en kısa sürede yapılmalıdır. Tetanoz antiserumu, tetanospazminin nöron hücresi ile birleşmesini önler. Toksin bir kere bağlanınca ve internalize olunca hiçbir etki göstermeyecektir. Pasif immünizasyon, tetanozun seyrini kısaltır ve şiddetini azaltır. İki tür tetanoz antiserumu kullanılmaktadır. Bunlar, tetanoz insan immünglobulini ve tetanoz toksoidi ile hiperimmun hale gelmiş donörlerin plazmasından elde edilen homolog antiserum ve tetanoz toksoidi ile bağışıklanmış at serumundan elde edilen heterolog antiserumdur (23, 90, 91).

Toksoid ve insan antiserumu, etkileşim olmaması için vücudun farklı yerlerine uygulanmalıdır. Hasta taburcu olmadan önce ikinci doz tetanoz toksoidi, 2. dozdan 4 hafta sonra 3. doz yapılır. Antibiyotik kullanımı: Tetanozda antimikrobiyal tedavinin yeri tartışmalıdır. C.tetaninin invitro duyarlılığı penisilin, sefalosporinler, imipenem, makrolidler ve tetrasiklini kapsamaktadır. Oral metranidazol ve intramusküler penisilini karşılaştıran bir çalışma, metranidazol grubunda daha iyi sağkalım, daha

kısa hospitalizasyon, daha az progresyonunu göstermiştir. Yüksek doz penisilin dirençli mikroorganizmaların kolonizasyonuna neden olabilir. Alfa ve beta adrenerjik sistemi bloke eden ajanlar kullanılır. Kullanılan ilaçlar, labetolol, devamlı infüzyon şeklinde uygulanan esmolol, klonidin ve morfin sülfattır. Kas spazmı, aşırı terleme ve sepsis nedeniyle tetanozlu vakalarda enerjiye ihtiyaç çok fazladır. Gastrointestinal pasajı sağlamak, solunumsal ve jeneralize septik komplikasyonları önlemek için enteral beslenme sağlanmalıdır (92-94).

2.11 Korunma

Tetanozun önlenmesinde serokonversiyon oranları eşit olmasına rağmen, antitoksin yanıtının daha yüksek düzeyde ve daha uzun süreli olması nedeniyle adsorbe toksoid tercih edilir. Tetanoz toksoidi tek ya da kombine şekillerde bulunur; TT: Tetanoz toksoid aşısı, DT: Çocuklarda uygulanan difteri ve tetanoz aşısı, Td: Erişkin tip tetanoz ve difteri aşısı, DBT: Difteri, boğmaca ve tetanoz aşısı, DaBT: Difteri, aselüler boğmaca ve tetanoz aşısı, DaBT-Hib: Difteri, aselüler boğmaca, tetanoz, hemofilus influenza tip b, DaBT-İPA-Hib: Difteri, aselüler boğmaca, tetanoz, inaktif polio ve hemofilus influenza tip b. Pediatrik formüllerde tetanoz toksoidi erişkin tip ile aynıdır ancak difteri toksoidi, erişkin tipten 3-4 kat daha fazladır. Yedi yaş ve üzerinde ise pediatrik serilerini tamamlamamış olsalar bile erişkin tip Td kullanılmalıdır. Periyodik pekiştirme dozu, difteri toksoidi için de geçerli olduğundan tek antijenli tetanoz toksoidi yerine kombine difteri-tetanoz aşısı önerilmektedir. Tam doz aşılanmış ve son doz aşısı 10 yıl içinde yapılmış kişilerde tetanoz meydana gelme olasılığı nadirdir (10, 22, 38, 77).

2.11.1 Bebeklik ve Çocukluk Döneminde Aşılama

Türkiye’de Genişletilmiş Bağışıklama Programı uygulanmaya başladığından bu yana aşının primer aşılama ve birinci rapel dozu ile ilgili bir değişiklik 2008 yılına kadar olmamıştır. Primer aşılama şeması 2, 3, 4. aylardan 2, 4, 6. aylara değiştirilmiş ve boğmaca formu, aselüler boğmaca aşısı olarak değiştirilmiştir. Ulusal programa 2006 yılında eklenen Hib aşısı ve yine 2008 yılında başlanan İPA aşılması da göz

önünde bulundurularak aşı, DaBT-İPA-Hib kombine aşısı şeklinde uygulamaya geçilmiştir. Aşının ikinci ve daha sonraki rapel dozları ise sırasıyla şu şekilde değiştirilmiştir: 2000 yılında ilköğretim birinci ve beşinci sınıflardaki rapel aşısı Td olmuş; 2003 yılında ise ilkokul 1, 5 ve lise birinci sınıflara uygulanan rapel dozlar değiştirilerek ilköğretim 1 ve 8’de Td olarak yapılması ve lise birinci sınıftaki TT dozunun kaldırılmasına karar verilmiştir. Türkiye’de sağlık bakanlığı tarafından uygulanan aşılama şeması Tablo-4’de sunulmuştur.

Tetanoz, anneleri de gebelik ve doğum sırasında bebekler kadar etkiler ve kadınların aşılınmaları yoluyla hem anne hem de bebek ölümleri azalır. Neonatal Tetanoz’un eliminasyonu 1989’da Dünya Sağlık Kurulu ve 1990’da Dünya Çocukları Zirvesi’nde hedef kabul edilmiştir. Neonatal Tetanoz eliminasyonu, her 1000 canlı doğumda 1’den az olgu görülmesi olarak tanımlanmış ve 2000 yılına kadar tüm dünyada bu hedefe ulaşmak amaçlanmıştır (79, 83, 95).

Tablo-4:Sağlık Bakanlığı Rutin Aşı Takvimi - 2013

	0	1. Ayın Sonu	2. Ayın Sonu	4. Ayın Sonu	6. Ayın Sonu	12. Ayın Sonu	18. Ayın Sonu	24. Ayın Sonu	İlk öğretim 1. Sınıf	İlk öğretim 8. Sınıf
Hep-B	I	II			III					
BCG			I							
DaBT-İPA-Hib			I	II	III		R			
KPA			I	II	III	R				
KKK						I			R	
DaBT-İPA									R	
OPA					I		II			
Td										R
Hep-A							I	II		
Suçiçek						I				

DaBT-İPA-Hib: Difteri, aselüler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio, Hemofilus influenza tip b Aşısı (Beşli Karma Aşı), **KPA:** Konjuge Pnömonokok Aşısı, **KKK:** Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşısı, **DaBT-İPA:** Difteri, aselüler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio (Dörtlü Karma Aşı), **OPA:** Oral Polio Aşısı, **Td:** Erişkin Tipi Difteri-Tetanoz Aşısı, **R:** Rapel (Pekiştirme).

Yeni doğanın doğumda tetanoza karşı korunup korunmadığı aşağıdaki Tablo-5’de belirtilen aşı dozları arasındaki minimum aralıklara ve yapılan dozdan sonraki koruma sürelerine göre değerlendirilir. Eğer çocuk son geçerli doz tarafından sağlanan koruma döneminde doğduysa, neonatal tetanoza karşı korunmuş olarak işaretlenir. Çocuk doğduğunda koruma başlamamışsa, bitmişse veya anne hiç aşılanmamış ise doğumda neonatal tetanoza karşı korunmamış olarak işaretlenir (14).

Eliminasyonun sağlanabilmesi için aşılama yüzdesinin en az %80 olması gerekmektedir. Yapılan üç doz TT aşısının, sağlık alt yapısının ve hizmetlerin geliştirilmesi için zaman sağlayacağı düşünülmektedir. Ancak doğurgan yaştaki tüm kadınların aşılanmasının kolay uygulanabilir olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle rutin TT aşılması için gebe kadınlar hedef grup olarak önerilir (69).

Tablo-5: Maternal ve Neonatal Tetanozu Önlemede Gebelere Tetanoz Aşı uygulamaları

Anneye yapılmış dozlar	Koruma süresi
Bir geçerli doz	Yok
İki geçerli doz (<i>Td1’den 4 hafta sonra</i>)	Aşıdan 15 gün sonra başlayan, 3 yıl koruma
Üç geçerli doz (<i>Td2’den en az 6 ay sonra</i>)	Aşıdan 15 gün sonra başlayan, 5 yıl korunma
Dört geçerli doz (<i>Td3’den en az 1 yıl sonra</i>)	Aşıdan 15 gün sonra başlayan, 10 yıl korunma
Beş geçerli doz (<i>Td4’den en az 1 yıl sonra</i>)	Doğurganlık çağı boyunca korunma

DSÖ, tetanoza karşı aşılanmamış gebe ve doğurgan çağ kadınlar için, 5 dozluk bir aşı şeması önermektedir. İlk temasta veya gebelikte mümkün olan en erken dönemde birinci doz, birinci dozdan en az 4 hafta sonra ikinci doz, ikinci dozdan en az 6 ay sonra üçüncü doz, üçüncü dozdan en az 1 yıl sonra dördüncü doz, dördüncü dozdan en az 1 yıl sonra beşinci doz olacak şekilde aşılamanın yapılmasının kadınları doğurganlık çağı boyunca tetanoza karşı koruyacağı bildirilmektedir. Türkiye’de de DSÖ’nün önerdiği aşı şeması kullanılmaktadır. Tablo-6’da, Türkiye’de uygulanan doğurganlık çağı (15- 49 Yaş) ve gebe kadınlarda tetanoz aşı takvimi sunulmuştur. Hiç aşılanmamış gebelerin en az iki doz Td aşısı

almaları sağlanmalıdır. İkinci doz doğumdan en az iki hafta önce tamamlanmalıdır. Yeterli süre sağlanamadıysa tek doz Td almış gebenin ve bebeğinin tetanoz hastalığı açısından risk altında olduğu dikkate alınmalıdır. Kayıtlı tetanoz toksoid dozu olanlar: GBP kapsamında 1980 yılı ve sonrasında doğan kişilerin büyük bölümüne erken çocukluk döneminde veya okul çağında tetanoz aşısı uygulaması yapılmış ve bu çocukların bir kısmı doğurganlık çağına ulaşmıştır (10, 38, 40, 77, 95).

Tablo-6. Doğurganlık Çağı (15- 49 Yaş) /Gebe Kadınlarda Tetanoz Aşı Takvimi – 2009 (10)

Doz sayısı	Aşı Uygulama zamanı	Koruma süresi
Td 1	Gebeliğin 4. ayında - İlk karşılaşmada	Yok
Td 2	Td 1'den en az 4 hafta sonra	1-3 yıl
Td 3	Td 2'den en az 6 ay sonra	5 yıl
Td 4	Td 3'den en az 1 yıl sonra ya da bir sonraki gebelikte	10 yıl
Td 5	Td 4'den en az 1 yıl sonra ya da bir sonraki gebelikte	Doğurganlık çağı boyunca

2.11.2 Erişkinlerde Aşılama

ABD'de Bağışıklama Öneri Komitesi'nin tetanoz aşısı için, erişkin bağışıklama şemasında önerilen uygulama şekli aşı öyküsü bilinmeyen veya güvenilir olmayan kişilere, en az 4 hafta arayla 2 doz ve ikinci dozdan 6-12 ay sonra 3. doz verilerek primer immünizasyon tamamlanmalı, 10 yılda bir rapel aşı yapılmalıdır. Son yıllarda erişkinlerde boğmacanın artması ve aşı yanıtı henüz gelişmeyen küçük bebeklere hastalığı bulaştırmada rol oynayabilecekleri düşüncesiyle adölesan ve erişkin yaşta asellüler boğmaca aşısının yapılması önerilmektedir (7, 18, 81). Bundan sonra erişkinler, 10 yılda bir Td almalıdır. Son aşılamanın üzerinden 10 yıl geçen gebelere ikinci veya üçüncü trimesterde Td aşısı yapılmalıdır. Son aşılması 10 yıldan önce olan gebelere postpartum evrede Tdap verilmelidir (7).

2.11.3 Temas Sonrası Profilaksi

Herhangi bir yaralanma nedeniyle hekime başvuran kişiler tetanoz profilaksisi yönünden değerlendirilmelidirler. Her yara tetanoz sporları ile inoküle olabilmesine rağmen bazı yaralanma türleri tetanozla daha çok ilişkilidir. Bunlar kir, tükürük veya feçesle kontamine olmuş yaralar, nonsteril enjeksiyonlarla olan delinme tarzı yaralanmalar, kurşun yaraları, yanıklar, soğuk ısırılmaları ve ezilme yaralarını kapsamaktadır (81).

Yaralanma sonrasında tetanozdan korunmak için yaranın temizlenmesi, yabancı cismin uzaklaştırılması, yara debridmanı, infeksiyon riski varsa uygun antibiyotik verilmesi ve aşı öyküsü ile yaranın durumuna göre immünoprofilaktik yaklaşımın sağlanması gereklidir. Uygun profilaksi için hastanın yaralanma öyküsü ve aşılama öyküsü iyi değerlendirilmelidir. Ancak aşılama hikayesinin elde edilmesindeki zorluk önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu yüzden, aşılama durumu bilinmeyen durumlarda hastalar aşısız kabul edilmelidir (39, 40).

Tablo-7. Yara Bakımında Önerilen Tetanoz Profilaksisi Rehberi(82)

Tetanoz toksoidi öyküsü	Temiz, küçük yara		Diğer bütün yaralanmalar	
	Td*	TIG	Td	TIG
Bilinmiyor veya <3 doz	Evet	Hayır	Evet	Evet
≥3 doz	Hayır ¹	Hayır	Hayır ²	Hayır

*Td yoksa tetanoz toksoidi tek başına uygulanır
¹ Son aşıdan sonra 10 yıldan fazla zaman geçmişse aşı tekrarlanır
² Son aşıdan sonra 5 yıldan fazla zaman geçmişse aşı tekrarlanır

Hastanın primer aşılama öyküsü varsa veya 10 yıldan az bir zaman önce rapel dozu yapılmışsa, yarası temiz ise tekrar aşı yapılmasına gerek yoktur. Az kirli ve küçük yaralanmalarda eğer kişinin primer aşılama öyküsü varsa veya 5 yıldan daha uzun süreye ait rapel dozu varsa tekrar bir rapel önerilmektedir (*bak. Tablo-7*). Temiz, minör yarası ve 3 dozdan az aşı hikayesi varsa, tedavinin başında tek doz rapel aşı önerilir. Artmış tetanoz riskli yarası olanlarda ve 3 dozdan az bilinen aşısı olanlarda ek bir doz tetanoz aşısına ilaveten TIG yapılmalıdır (82).

2.11.4 Tetanoz İmmünglobulini (TİG)

İnsan antiserumu, tetanoza karşı bağışık olan sağılıklı insanlardan alınan plazma havuzundan elde edilir ve yarı ömrü 24,5 ile 31,5 gündür. Gelişmekte olan ülkelerde yaygın bir şekilde bulunan at formu ise, daha yüksek bir anaflaktik reaksiyon insidansına sahiptir ve yarı ömrü sadece 2 gündür. Koruyucu antitoksin düzeyi yetersiz iken oluşan bir yaralanmada sadece tetanoz toksoidi ile aşılama yapılırsa ilk birkaç hafta koruyuculuk sağlanamamaktadır (21, 23, 82).

Koruyuculuğun ilk günden itibaren başlaması için, pasif immünizasyon yaralanmadan sonra mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır. Toksin bir kere bağlanınca ve internalize olunca hiçbir etki göstermeyecektir. Profilaksi için, 1500-3000 IU at veya 250-500 IU insan serumu intramusküler olarak verilmelidir. TIG ve toksoid eş zamanlı ancak farklı bölgelere uygulanmalıdır. TIG, en az 4-6 hafta süresince serumda koruyucu antikor seviyesi meydana getirir (21).

2.11.5 Aşının Yan Etkileri

Aşıların yapılmaması gereken durumlar çok nadirdir. Kesin kontrendikasyon durumlarında ilgili aşı uygulanmaz. Kesin kontrendikasyon ve önlem alınarak aşı yapılacak durumlarda aşı takviminin ne şekilde tamamlanacağına, takip eden hekim tarafından karar verilir. Minör lokal reaksiyonlar %25-85 oranında görülür. Lezyonlar genellikle kendi kendini sınırlar ve tedaviye gerek yoktur. Aşılamadan birkaç hafta sonra enjeksiyon bölgesinde şişlik palpe edilebilir. Tetanoz toksoidi yapılmasından sonra generalize ürtiker, anafilaksi ve nörolojik komplikasyonlar rapor edilmiştir. Periferal nöropati ve Guillain-Barre Sendromu nadiren saptanabilir. Tetanoz aşısı ile Guillain-Barre Sendromu bağlantısını öne süren bildirimler olmasına rağmen, bu ilişkiyi doğrulayan dikkatli bir epidemiyolojik analiz bulunmamaktadır (21, 64).

2.11.6 Aşı Kontrendikasyonları

Daha önceki tetanoz toksoidi uygulamasında ciddi alerjik reaksiyon gelişenlerde yapılması kontrendikedir. Orta ya da ciddi akut hastalıklarda rutin aşılama ertelenir fakat hafif akut hastalıklar ve ateş, ailede aşuya karşı reaksiyon olması, aşı uygulaması için kontrendikasyon değildir (14).

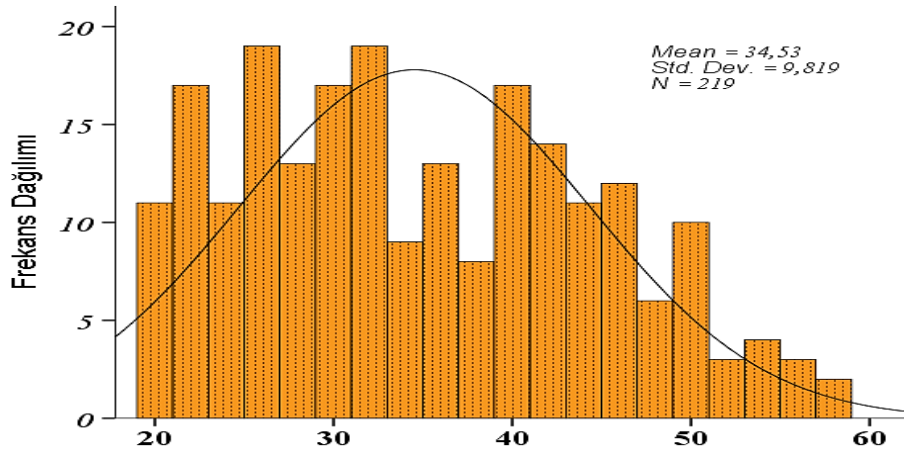
III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kan bankasına başvuran 219 katılımcı dahil edildi. Çalışma için Üniversitemiz Etik Kurulu'ndan etik onay alındı. Tüm katılımcılara çalışma hakkında detaylı bilgi verilerek imzalı onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların tamamı erkek cinsiyette olup belli bir meslek grubu gözetmeksizin aşılma öyküsü, askerlik, meslek, kaza geçmişi ve eğitim durumu bilgileri kayıt edildi. Laboratuvarda hazırlanan ELISA kiti kullanılarak serum örneklerinde tetanoz toksoidine karşı IgG antikorları araştırıldı. Test referans serumunun titresini International Unit (IU) olarak saptamak için, bir tetanoz parçacık aglütinasyon kiti'nin (NovaTec®) referans serumu kullanıldı. Tetanoz IgG antikor titreleri için elde edilen sonuçlar parallel line assay ile değerlendirildi (p:0,05). Katılımcı örneklerinde tetanoz immunitesi için cut-off değeri 0,1 IU/mL kabul edildi (96)

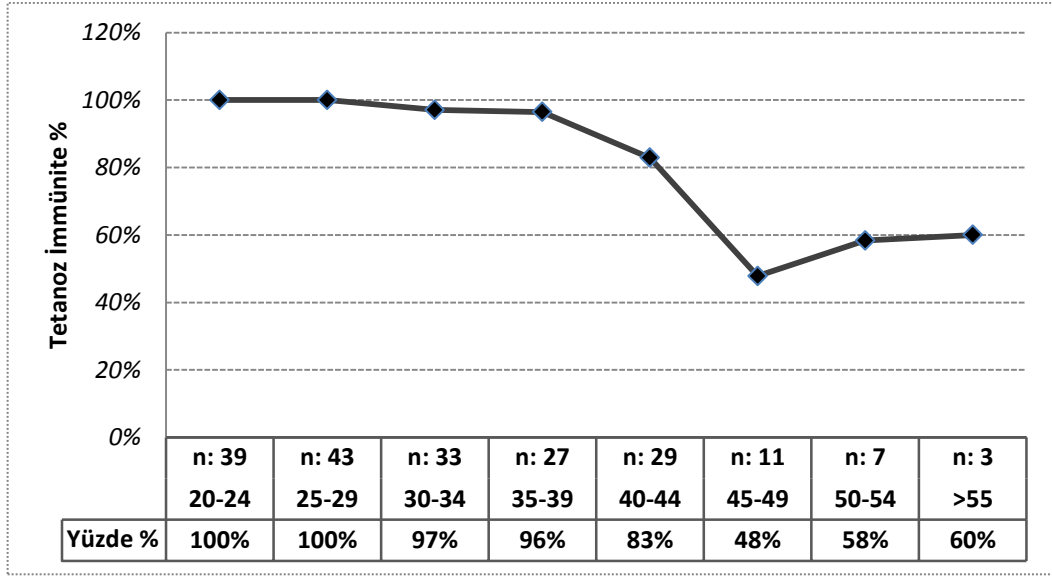
Çalışma verileri Statistical Package for the Social Sciences programı ile analiz edildi (SPSS package for Windows v.13, Illinois, USA). Analizde tanımlayıcı istatistikler için frekans (%), ortalama değer, standart sapma (\pm SS), en yüksek ve düşük değerler kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında kategorik veriler için ki-kare anlamlılık testi kullanıldı. Bağımlı test olan tetanoz immunitesine etki eden olası değişkenleri araştırmak için Pearson Korelasyon analizi yapıldı. Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişken üzerine etkilerini tespit için Binominal Lojistik Regresyon analizi yapıldı. P değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışmaya katılan 219 bireyin tamamı erkek cinsiyette olup katılımcıların yaş ortalaması $34,5 \pm 9,8$ (20-58) idi (Şekil-10). Tetanoz immünitesi ile yaş arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için yapılan Pearson korelasyon analizinde, yaş ile IgG seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon olduğu görüldü ($r:-0,586$; $p<0,001$). Yaş ile IgG seviyeleri arasındaki lineer ilişkinin gösterildiği regresyon analiz grafiği Şekil-12’de verilmiştir ($R^2:0,355$). Alt yaş gruplarına göre tetanoz immünitesi değerlendirildiğinde ilerleyen yaş ile beraber tetanoz açısından korumaya sahip bireylerin yüzdesi anlamlı olarak azalmaktadır ($p<0,001$). Çalışmaya katılan 219 bireyden 192’sinde (%87,7) IgG değeri 0,01 IU üzerinde olduğu görülürken, genç yaşlarda %100 olan tetanoz immünitesi 45 yaş üzerinde ciddi bir gerilemeye uğramıştır (Şekil-11).

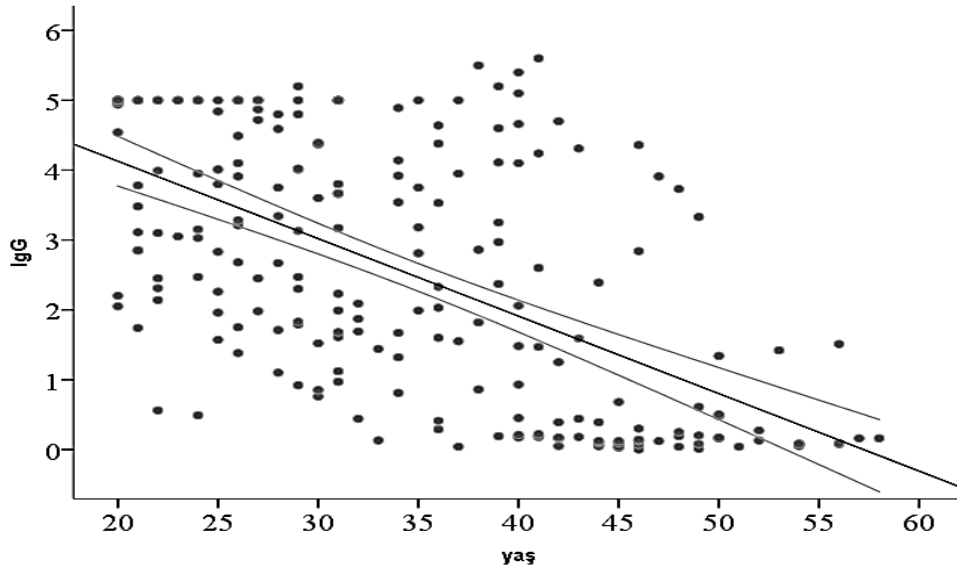


Şekil-10: Çalışmaya katılan bireylerin yaş frekans dağılımını gösteren histogram

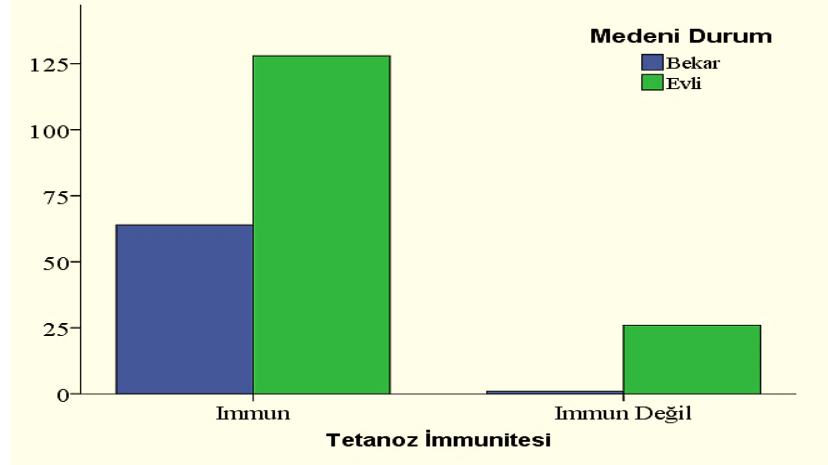


Şekil-11: Yaş aralıklarına göre tetanoz immünite yüzdeleri çizgi grafiği

Çalışmaya katılanların 154 (%70)'ü evli iken 65'ı bekar idi. Evlilerin 26 (%16,8)'i tetanoz immünitesi taşımazken bekar bireylerde bu sayı sadece 1 (%0,01) idi. Medeni durum ile tetanoz immünitesi arasındaki ilişki karşılaştırıldığında Şekil-13'de görüldüğü üzere evli bireylerin sayısı fazla olduğundan immünite sayısı fazla görülse de, oransal olarak bekar bireylerde immünite yüzdesi evli bireylerden anlamlı olarak yüksek bulundu ($p:0,002$).



Şekil-12: Yaş ile IgG seviyelerinin lineer ilişkisini gösteren Lineer Regresyon Grafiği



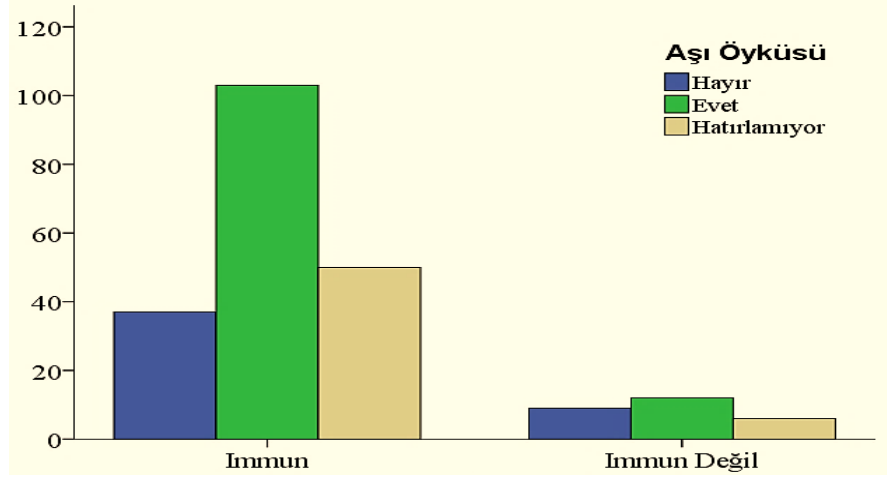
Şekil-13: Medeni durum ile tetanoz bağışıklığı bulunan birey sayıları grafiği

Gelir dağılımı açısından yapılan Pearson korelasyon analizinde gelir dağılımı ile IgG seviyeleri arasında herhangi anlamlı bir bağıntıya rastlanmadı ($p:0,081$). Eğitim seviyeleri ile immünite arasındaki çapraz tablo ki-kare anlamlılık analizinde eğitim seviyesi ile immünite arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p:0,003$). Tahsil açısından üniversite eğitimi alan bireylerde tetanoz immünitesi %96 oranı ile en yüksek oranda görüldü. Bu değeri lise ve ortaokul eğitimi alan bireylerde %90 üzerindedir. Ancak ilkokulda bu oran giderek azalmakta ve okuryazar olmayan bireyler %66'a kadar gerilemektedir (Tablo-8).

Tablo-8: Eğitim ile tetanoz immünitesi arasındaki ilişkiyi gösteren frekans tablosu

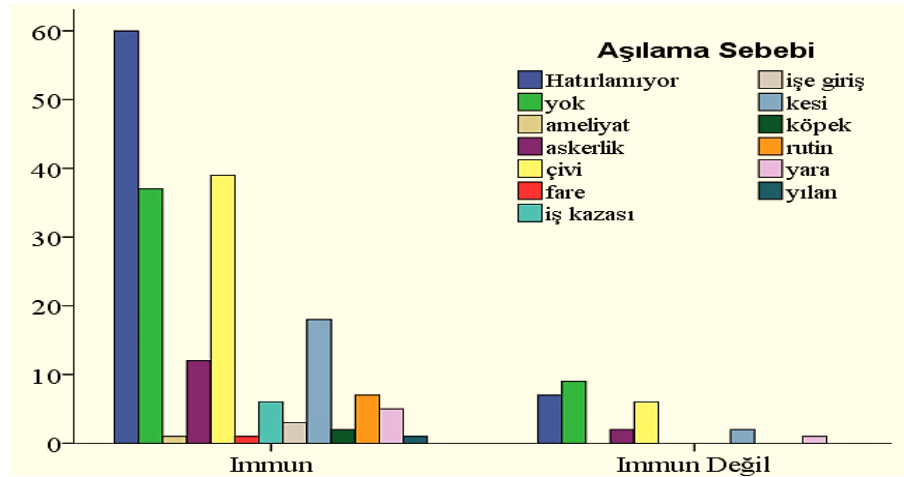
Tetanoz	Yok	İlkokul	Ortaokul	Lise	Üniversite	Toplam
Immün (+)	6 (66%)	40 (75%)	46 (92%)	47 (90%)	53 (96%)	192 (87,7%)
Immün (-)	3 (33%)	13 (25%)	4 (8%)	5 (10%)	2 (4%)	27 (12,3%)
Toplam (%)	9 (4,1%)	53 (24%)	50 (22%)	52 (23%)	55 (25%)	219 (100%)

Tetanoz aşısı öyküsü sorgulanan katılımcılardan 69'una ait rapel sayısı ve 84'üne ait en son ne zaman aşısı yapıldığı bilgisi alınamadı. Aşısı rapel sayısını hatırlayan 101 katılımcıdan 75'i bir doz (74,3%), 13'ü iki doz (12,9%), 8'i üç doz (7,9%), 5'i dört doz (5%) aldığını bildirdi. Aşılama tarihini hatırlayan katılımcılardan 32'si son üç yıl içerisinde aşısı yaptırıldığını bildirirken, 29'u son 3 ile 10 yıl içerisinde aşılandığını bildirdi. Kalan 25'i ise 10 yıldan daha uzun süre önce aşılandığını bildirdi (Şekil-14).



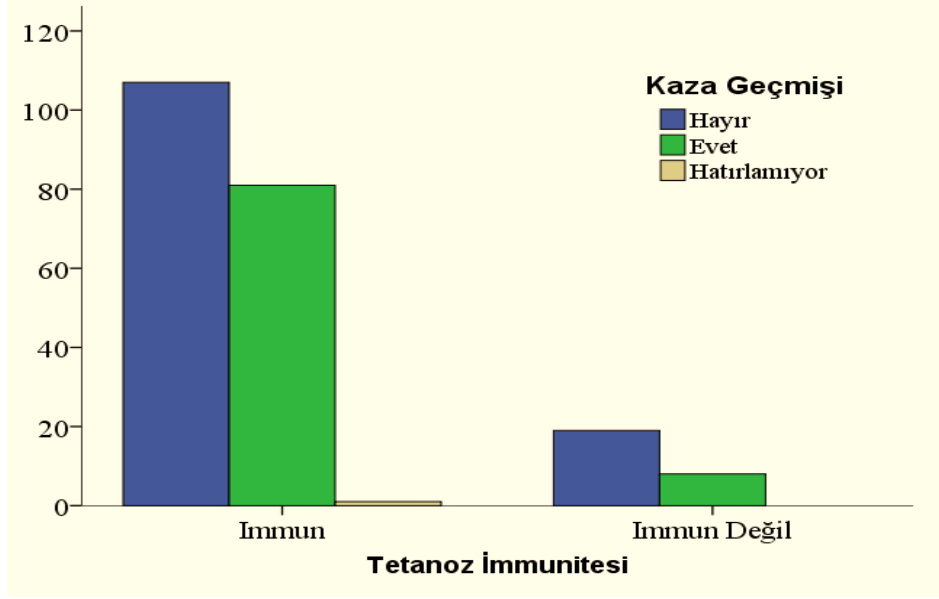
Şekil-14: Aşı öyküsü ile tetanoz bağışıklığı bulunan birey sayıları grafiği

Aşılama sebebi açısından değerlendirildiğinde katılımcıların 49'unda aşı öyküsü yok iken 65 kişi sebebi hatırlamıyordu. En fazla çivi batması (n:44), kesi (n:19) ve askerliğe (n:14) bağlı aşı olduğu tespit edildi. Bunun dışında fare ısırığı (1), iş kazası (6), işe giriş (3), köpek ısırığı (2), rutin (7), yaralanma (6), yılan (1) ve ameliyat (1) gibi sebepler tespit edildi (Şekil-15).

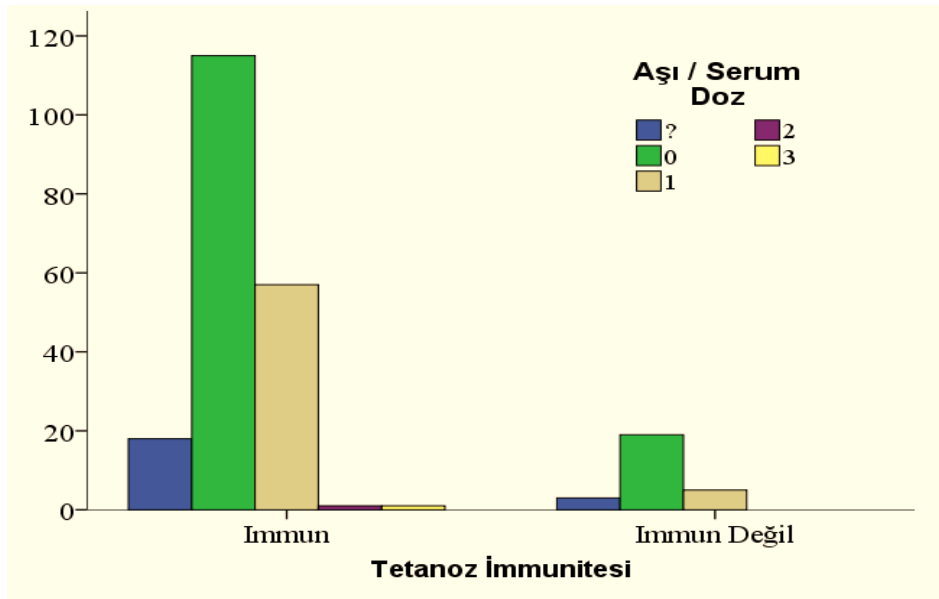


Şekil-15: Aşılanma sebebi ile tetanoz bağışıklığı bulunan birey sayıları grafiği

Kaza öyküsü bulunan 89 kişiden 81'i tetanoz açısından yüksek IgG seviyelerine sahipti. Kaza öyküsü bulunmayanlarda bu oran 126 kişide 107 idi (Şekil-16). Ancak kaza geçmişi ($p:0,384$) ve buna bağlı yapılan rapel sayısı ($p:0,768$) açısından değerlendirildiğinde tetanoz immünitesi ile anlamlı ilişkiye rastlanmadı (Şekil-17).



Şekil-16: Kaza öyküsü ile tetanoz bağışıklığı bulunan birey sayıları grafiği



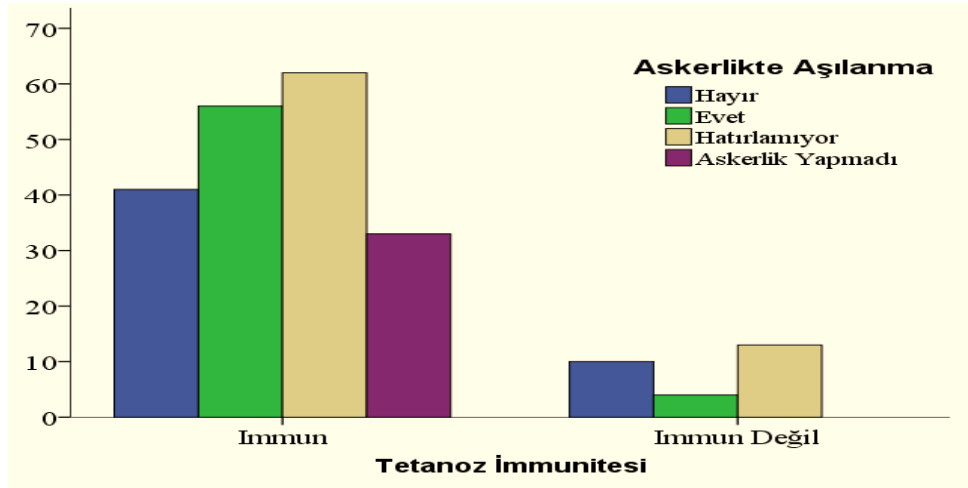
Şekil-17: Tetanoz rapel sayısı ile tetanoz bağışıklığı bulunan birey sayıları grafiği

Katılımcıların askerlik durumları değerlendirildiğinde, askerlik yapmayan 33 kişinin tamamının tetanoza karşı immün olduğu tespit edildi. 60 kişi askerlikte aşı yaptırmışken, bunlardan 4'ü dışında hepsinin tetanoz açısından immün olduğu tespit edildi. Askerlikte aşılanmayan 51 kişiden 10'unda immünite tespit edilmezken aşı geçmişi hatırlamayan 75 bireyden 62'si immün idi (Tablo-9).

Tablo-9: Askerlikte aşılanma ile tetanoz immünitesi arasındaki frekans tablosu

Tetanoz İmmunitesi	Askerlikte Aşılanma Durumu				Toplam
	Hayır	Evet	Hatırlamıyor	Yapmadı	
İmmun	41	56	62	33	192
İmmun Değil	10	4	13	-	27
Toplam (n)	51	60	75	33	219

Askerlikte yapılan aşılanma ile tetanoz immünitesi arasında yapılan ki-kare anlamlılık analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p:0,014$). Bu sonuca göre askerlikte yapılan aşılanmanın tetanoz immunitesi üzerinde anlamlı etkisi bulunmaktadır. Şekil-18’de immünite ile askerlikte aşılanma ilişkisi kutu grafikte gösterilmiştir.



Şekil-18: Askerlikte aşılanma ile tetanoz bağışıklığı bulunan birey sayıları grafiği

Çalışmaya dahil edilen parametrelerden tetanoz immunitesi üzerine etkisi olan bağımsız etkenleri araştırmak için yapılan korelasyon analizinde yaş ($p:0,001$), medeni durum ($p:0,002$), eğitim durumu ($p:0,001$) ve gelir durumu ($p:0,047$) ile tetanoz immunitesi arasında ilişki olduğu tespit edildi. Aşı öyküsü, kaza geçmişi ve askerlik durumu ile anlamlı bağıntı kurulamadı ($p>0,05$) (Tablo-10).

Tablo-10: Tetanoz immunitesi ve bağımsız değişkenler arasındaki korelasyon analizi

	IgG	Yaş	Medeni Durum	Eğitim Durumu	Gelir	Aşı Öyküsü	Kaza Geçmişi	Askerlik Durumu
<i>r katsayı</i>	0,496	-0,473	-0,213	0,243	0,158	0,080	0,094	0,112
<i>p değeri</i>	0,001	0,001	0,002	0,001	0,047	0,236	0,169	0,099
<i>(n)</i>	219	219	219	219	158	219	216	219

Tetanoz antikorlarının koruyuculuğu üzerine etki eden değişkenleri araştırmak için korelasyon analizinde anlamlılık taşıyan yaş, medeni durum, eğitim durumu ve gelir durumu parametrelerini içeren Binominal Lojistik Regresyon analizi yapıldı (*Nagelkerke R2=0,474; Omnibus Model ki-kare p<0,001*). Analiz sonuçlarına göre tüm bu değişkenler içerisinde en fazla etkiyi yaş faktörü göstermektedir. Her geçen sene antikorlarının koruyuculuğu %18 oranında (%12-%34 GA) azalma göstermektedir. Bekar bireylerde tetanoz antikorlarının koruyuculuğu evli bireylere göre %7 fazla görülmektedir (*Odds: 1,07; %95 GA: 0,08-13,1*). Eğitim durumu için eğitimsiz olan bireyler referans alındığında, ilkokul mezunu bireylerde tetanoz antikorlarının koruyuculuğu 4,18 kat fazla iken bu oran ortaokul mezunlarında 3,2 kat, lise mezunlarında yaklaşık 7,2 kattır. Üniversite mezunlarında bu oran 6,5 kat fazladır (Tablo-11).

Tablo-11: Tetanoz immunitesi ve bağımsız değişkenler arasındaki logit analizi

Parametreler	N (%)	Odds	95% GA
Yaş	192 (%87)	0,81	0,74-0,84
Gelir	192 (%87)	1,01	0,99-1,02
Medeni Durum			
<i>Evli</i>	128 (58,4%)	<i>Ref.</i>	<i>Ref.</i>
<i>Bekâr</i>	64 (29,2%)	1,07	0,08-13,1
Eğitim Durumu			
<i>Yok</i>	6 (66%)	<i>Ref.</i>	<i>Ref.</i>
<i>İlkokul</i>	40 (75%)	4,18	0,44-39,7
<i>Ortaokul</i>	46 (92%)	3,20	0,31-33,6
<i>Lise</i>	47 (90%)	7,2	0,55-95,4
<i>Üniversite</i>	53 (96%)	6,5	0,27-158,1

* Kısaltmalar: *Ref.*, Referans değer; *Odds*, Odds Oranı; *GA*: Güven Aralığı

V. TARTIŞMA

Dünya genelinde tetanoza karşı aktif bağışıklama ile çok yüksek oranlarda koruyuculuk elde edilmesine rağmen ileri yaşlarda primer immunizasyonun yetersiz olduğu veya hatırlatma dozlarının yapılmadığı kişilerde erişkin tetanozu görülmeye devam etmektedir. Ülkemizde bağışıklama ile tetanoz vaka sayısında belirgin azalma olmasına karşın tetanoz immunitesi istenilen düzeylerde değildir. Ülkemizde tetanoz immünizasyon oranlarını gösteren yeterli sayıda bölgesel çalışma bulunmaması da bu durumun tespitini zorlaştırmaktadır (16, 82, 97). Çalışmamız, Türkiye'nin güneyinde bulunan Hatay ilinde tetanoz immünitesinin hangi oranlarda olduğunu gösteren bir araştırma olup yaş, medeni durum, eğitim ve gelir dağılımı ile IgG değerlerini kıyaslayan literatüre ve ülkemize bölgesel tetanoz immünizasyonu hakkında katkı sağlayacak orijinal bir çalışmadır.

Peter ve arkadaşlarının, ABD'de yetişkinlerde tetanoz antitoksin düzeylerini araştırdığı çalışmanın sonuçları yaş ortalamaları 69 olan bireylerin %54'ünde tetanoz antitoksin düzeyinin koruyucu düzeyin altında olduğu gösterdi (98). Alagappon ve arkadaşları tarafından yürütülen benzer bir çalışmada, ABD'de 65 yaş üzerinde 129 kişide tetanoz antitoksin düzeylerinin kişilerin %50'sinde yeterli düzeyde olmadığı rapor edildi (99). Bizim çalışmamızda ise tüm katılımcıların yaş aralığı 20 ile 60 arasında idi. Tüm katılımcıların %87,7'de tetanoza karşı yeterli antitoksin olduğu görülürken, genç yaşlardaki %100 oranındaki tetanoz immunitesi 50 yaş üzerinde ciddi bir gerilemeye uğrayarak %58'e düştüğü görüldü. Çalışmamızın 50 yaş üstü sonuçlarının ABD'de yapılan bu iki çalışmanın immunitite oranları ile benzerlik gösterdiği görülmektedir.

Avrupa'da yürütülen çalışmalara baktığımızda Glazka ve arkadaşlarının Polonya'da tetanoza karşı antitoksin düzeylerinin yeterliliğini araştırdıkları çalışmada 40 yaşın altındaki kişilerin %10'unda, 40 yaş ve üzerindeki kişilerin ise %35'inde tetanoza karşı koruyucu antikor düzeylerinin olmadığı saptandı (100). Bu korunmama oranı, Danimarka'da Kjielsen ve arkadaşları tarafından tetanoz

antitoksin düzeyini araştıran 30-70 yaş arasındaki 351 kişide yürütülen çalışmada %51 rapor edildi (101). Bizim alışmamızda, 45 yaş altında ortalama %5'lerin altında olan korunmama oranları 40 yaş üzerinde ciddi artış göstererek Avrupa'daki bu iki çalışmanın sonuçlarına benzer Şekilde yaklaşık %44 oranında tespit edildi.

Wongurani ve arkadaşları tarafından İsrail'de yapılan bir çalışmada 28-39 yaş arası kadınların %7'inde, 40-49 yaş arası kadınların %14'unde, 60 yaş üzeri kadınların da %68'inde tetanoz karşı immunitelik eksikliği rapor edildi (102). Schroder ve arkadaşları, Almanya'da 19-90 yaş arası 487 erkekte %96, 408 kadında ise %71 oranında koruyucu antitoksinlerin varlığını gösterdi ve gençlerde yüksek olan koruyuculuk düzeyinin yaşla birlikte hızla azaldığını gözlemledi (103). İşpanya'da Cilla ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise 49 yaş ve üzerindeki kişilerde tetanoz immunitelik araştırıldı ve yaşları 50-59 arası olan erkeklerde immunitelik olanların oranı %17 bulunurken, 70 yaş ve üzerinde ise %8 olarak bulundu (104). Bizim alışmamızda bu üç çalışmadan farklı olarak cinsiyet faktörü kullanılmadı. Sadece erkek katılımcılarda yürütülen çalışmamızda 50 yaş üstü erkeklerdeki immünizasyon oranı İşpanya'daki çalışmanın sonuçlarından yüksek bulunmuştur.

Matzkin ve ark. 200 kişilik erişkin çalışma grubundaki kişilerin yalnızca %30'unda antitoksinlerin koruyucu düzeyde olduğunu ve yaşla birlikte koruyuculuğun azaldığı sonucunu desteklerken (105); Werner ve ark. 60 yaş üzeri 1546 kişide tetanoz ünitesiyle ilgili yaptıkları çalışmada kişilerin sadece %34'unun korunduğunu ve bu koruyuculuğun da düşük düzeyde olduğunu saptayıp yaşlıların düzenli olarak aşılanmasını gerektiğini bildirdi (106). Oranlar bölgelere göre değişmekle beraber tetanoz immnitesini araştıran çalışmalar ve bizim çalışmamızın sonuçları gösterdi ki koruyucu antitoksin düzeyleri yaşla birlikte anlamlı Şekilde azalma göstermektedir.

Bjorkholm ve ark. İsveç'te hastane personeli ile ilgili olarak yaptıkları çalışmada 102 personelin %81'inin tetanoza karşı korunmuş olduğunu, geri kalan ve korunmayan personelin ise 30 yaşın üzerinde olduklarını saptamışlar ve primer immünizasyon yapılmış olan kişilerde rapel dozun hızla yeterli yanıt oluşturduğunu göstermişlerdi (107). Bizim çalışmamız ise sadece belli bir çalışan kesime göre ayırım yapılmadan randomize katılımcılarla farklı meslek gruplarında yürütülmüştür.

Çalışmamızda rutin dışında aşılama öyküsünde sebep olarak en fazla çivi batması, kesi ve askerliğe bağlı aşı olunduğu tespit edildi. Bunun dışında iş kazası, işe girişi, hayvan ısırığı ve ameliyat gibi sebepler tespit edildi. Kaza öyküsü bulunan 89 kişiden 81'i tetanoz açısından yüksek IgG seviyelerine sahipti. Kaza öyküsü bulunmayanlarda bu oran 126 kişide 107 idi. Askerlikte aşılama olmayan 51 kişiden 10'unda immunité tespit edilmezken aşı geçmişini hatırlamayan 75 bireyden 62'si immün idi.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda Papila ve arkadaşları risk grubu olarak değerlendirilen inşaat işçileri, sanayi çalışanları ve çiftçilerde tetanoz antitoksin düzeylerini araştırdı ve son beş yılda aşılama olan kişilerden % 68'inde, son aşıdan sonra 6-10 yıl geçenlerin %70'inde, 10 yıldan fazla süre geçenlerde ise %31'inde koruyucu antikor varlığını belirledi. Bu katılımcı grubunda koruyuculuk oranları 10-19 yaşta %77; 20-29 yaşta %68; 30 yaş üzerinde ise %29 saptandı (108). Ural ve ark., 1-78 yaş arası 100 kişiden son 5 yılda aşılama olanların %71,1'inde, 10 yıldan önce aşılama olanların ise %2,8'inde koruyucu düzey bulunduğunu gösterdi (109). Akyol ve arkadaşları ise çiftçi, asker, tıp öğrencisi ve anne-bebek çifti olmak üzere toplam 179 kişide yaptıkları çalışmada çiftçide %8, askerde %68, tıp öğrencisinde %53, doğum yapan anne ve bebeklerinde %35 oranında koruyucu antitoksin düzeylerinin bulunduğunu saptadı (110). Çetin ve arkadaşları çalışma gruplarında yer alan çocuk ve adolesanların büyük kısmında koruyucu tetanoz antitoksin düzeylerinin bulunduğunu, ancak 31-59 yaşta olguların % 74'ünde, 51 yaşın üzerindekielerde ise % 86'sında koruyucu düzeyin altında olduğunu saptadı (111). Ülkemizde yapılan bu çalışmaların sonuçları tetanoz immunité oranları açısından çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Kanat ve ark. Ankara ilinde yaptığı çalışmada hemodiyaliz, diyabetik hemodiyaliz, böbrek hastalığı olmayan diyabetik ve sağlıklı grupta tetanoz antitoksin düzeyi ELİSA yöntemiyle araştırıldı. Çalışmaya yaş aralığı 14-88 arasında değişen 452 kişi alındı. Çalışmaya alınanların % 44,2'inde tetanoz antitoksin düzeyi koruyucu düzeyin üzerinde bulunurken gruplar arasında koruyucu antikor oranları açısından fark bulunmadı. Diyabetik hastalarda tam koruyucu antikor saptanma oranları diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulundu. Koruyucu antikor

düzeşinin altta yatan hastalıklardan bağımsız olarak artan yaşla birlikte azaldığı, aşı hikâyesini hatırlayanlarda ve erkeklerde daha yüksek olduğu ve askerliğin bunu etkilemediği görüldü. (112). Yılmaz ve ark., Trabzon'da yürüttüğu çalışmada katılımcıların %48,3'ünün koruyucu değerin altında, % 51,7'sinin koruyucu düzeyde antikor titresine sahip olduğu saptamıştır. Yaş arttıkça tetanoza karşı koruyuculuk düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir. Erkeklerin koruyucu antikor düzeylerinin kadınlardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Eğitim düzeyi arttıkça tetanoza karşı bağışık olma yüzdesinin arttığı saptanmıştır. Evli olanlarda tetanoz antikor düzeyleri, bekârlar ve diğerlerine göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Meslek grupları arasında bağışıklık durumu açısından fark tespit edilmiştir. Tetanoz açısından yüksek riskli olarak kabul edilen meslek gruplarında koruyuculuk yüzdesinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Gelir düzeyi arttıkça, koruyuculuk yüzdesinin arttığı tespit edilmiştir. Yerleşim yeri açısından fark tespit edilmemiştir. Askerlikte aşılanma öyküsü olan erkeklerin diğerlerine göre daha yüksek düzeyde koruyuculuk düzeyine sahip olduğu bulunmuştur (113). Yılmaz ve ark, yaptığı çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızla yakın benzerlik göstermektedir.

Öncü ve ark, Aydın ilinde yürüttükleri birinci basamak sağlık kuruluşuna başvuran hastalarda tetanoz immunitesini araştırdığı çalışmalarında, 356 kişiden 133 (% 37.4)'ünün tetanoza karşı bağışık olduğunu tespit etti (114). Kadınlardan %39,1'i, erkeklerin % 31,2'si tetanoza karşı bağışıklı olduğu görüldü. Düşük gelir düzeyinde tetanoz bağışıklığı % 31,8, orta ve yüksek gelir düzeyindeki kişilerde ise tetanoz bağışıklığı % 66,7 idi. Tetanoz bağışıklığının gelir düzeyi ile anlamlı olarak arttığını belirttiler. Gebelik ve doğum yapmış olmak bağışıklıkta anlamlı bir fark yaratmaz iken (p=0.278), gebelik boyunca bir sağlık kuruluşu veya sağlık görevlisince takip edilmiş olmak bağışıklığı anlamlı olarak arttırmıştı. Mercan ve ark, Manisa ilinde yaşıyan 18 yaş üstü 465'i (%54,3) kadın ve 391'i (%45,7) erkek 856 kişiye ulaşarak, yaş, cinsiyet, eğitim durumu, alkol kullanımı, kronik hastalık varlığı, gebelik, askerlik, kaza öyküsü ve aşı anamnezleri sorgulandı (115). Antitoksin düzeyleri 40 yaşın altında %100 iken, ilerleyen yaşla beraber koruyuculuk düzeylerinde azalma olduğu saptandı. Cinsiyet, öğrenim durumu, alkol kullanımı, gelir gider düzeyi, çocukluk dönemlerinin geçtiği bölge ve askerlikte aşılanma durumları ile tetanoz koruyuculuğu arasında ise anlamlı bir fark bulunmadı.

Tosun ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 17-35 yaş grubunda %85 olan koruyucu antitoksin düzeyinin giderek azaldığı ve 50-70 yaş grubunda bizim çalışmamıza benzer şekilde %56'ya düştüğü rapor edildi (116). Bu çalışmada tetanoz antitoksin düzeyleri koruyucu düzeyin altında olan ve çoğunluğu sağlık çalışanı olan kişilerin çoğu 10 yıldan daha eski bir tarihte aşılandıklarını belirtmiş ve çoğu tetanoz aşısını hatırlayamamışlardı. Bizim çalışmamızda da tetanoz aşısı öyküsü sorgulanan katılımcılardan 69'una ait rapel sayısı ve 84'üne ait en son ne zaman aşı yapıldığı bilgisi alınamadı. Aşı rapel sayısını hatırlayan 101 katılımcıdan 75'i bir doz, 13'ü iki doz, 8'i üç doz, 5'i dört doz aldığını bildirdi. Çalışmamızda aşılama tarihini hatırlayan katılımcılardan 32'si son üç yıl içerisinde aşı yaptırdığını bildirirken, 29'u 3 ile 10 yıl içerisinde aşılandığını bildirdi. Tetanoz aşısı ile primer immunizasyondan sonra aradan 25 yıl gibi uzun bir süre geçtiğinde bile vücut toksinini hatırlamakta ve buna karşı sekonder yanıt oluşturabilmektedir (43). Erişkin ve ileri yaş grubunda düzenli aralarla hatırlatma dozunun yapılmasının tetanoza karşı uzun vadeli korunmada oldukça önemli olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak bölgemizdeki tetanoz immünizasyon oranları gerek ülkemizde yapılan diğer çalışmalar gerekse yurtdışında farklı bölgelerde yapılan çalışmaların sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Tetanoz aşılmasıyla oluşan koruyucu antitoksin düzeyleri zaman içinde azalmakta ve özellikle ileri yaşlardaki erişkin bireyler hastalığa karşı duyarlı hale gelmektedir. Ülkemizde askerlik faktörü aşılanma için olumlu bir fırsat olarak görülse de, uzun vadede herhangi bir yaralanma olmasa bile özellikle 40 yaş ve üzeri kişilerde 10 yılda bir hatırlatma dozunun yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

VI. SONUÇ

Tetanoz, gelişmekte olan ÷lkelerde ileri yaşlarda rapel dozları yapılmadığı için duyarlı hale gelen bireylerde ve anne adaylarının yeterince immünize olmamalarına bağlı olarak göbek kordonunun kirli aletlerle kesilmesi gibi uygulamalar sonucu daha çok neonatal tetanoz şeklinde gör÷lmektedir. Gelişmiş ÷lkelerde ise daha çok ileri yaşlarda serumdaki koruyucu antitoksin düzeyinin azalmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Tetanoz immünizasyon oranları gerek ÷lkemizde yapılan diğer çalışmalar gerekse yurtdışında farklı bölgelerde yapılan çalışmaların sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Tetanoz aşılmasıyla oluşan koruyucu antitoksin düzeyleri zaman içinde azalmakta ve özellikle ileri yaşlardaki erişkin bireyler hastalığa karşı duyarlı hale gelmektedir. ÷lkemizde 40 yaş ve üzeri kişilerde herhangi bir yaralanma olmasa dahi hatırlatma dozu yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

VII. KAYNAKLAR

1. Bleck TP. Tetanus (*Clostridium tetani*). In: Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. Vol 1; 8th Ed. Canada, Elsevier; 2014. Chapter: 246; 2757-2762.
2. Rossetto O, Scorzeto M, Megighian A, Montecucco C. Tetanus neurotoxin. *Toxicon: official journal of the International Society on Toxinology*. 2013;66:59-63.
3. Onuki T, Nihonyanagi S, Nakamura M, Ide T, Hattori J, Kanoh Y, et al. *Clostridium tetani* isolated from patients with systemic tetanus. *Kansenshogaku zasshi The Journal of Japanese Association for Infectious Disease*. 2013;87(1):33-8.
4. Nakayama T. Prevention of infectious diseases and vaccine benefit: A systematic review. *Nihon Rinsho*. 2003;61(3):381-5.
5. Sarwar U, Javed M, Wilson-Jones N. Tetanus prophylaxis: are we getting it right? *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS*. 2014;67(2):287-9.
6. Aksoy M, Celik EC, Ahiskalioglu A, Karakaya MA. Tetanus is still a deadly disease: a report of six tetanus cases and reminder of our knowledge. *Tropical doctor*. 2014;44(1):38-42.
7. Lambo JA, Anokye EA. Prognostic factors for mortality in neonatal tetanus: a systematic review and meta-analysis. *Official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2013;17(12):1100-10.
8. Beyazova U, Yuksel N, Aksakal FN. Comparison of reactogenicity of three different immunization including diphtheria, tetanus, pertussis in Turkey. *Transactions of Royal Society of Tropical Medicine Hygiene*. 2013;107(7):438-43.
9. Tansel O, Ekuklu G, Eker A, Kunduracilar H, Yulugkural Z, Yuksel P. Community-based seroepidemiology of diphtheria and tetanus in Edirne, Turkey. *Japanese journal of infectious diseases*. 2009;62(4):275-8.
10. Dikici B, Uzun H, Yilmaz-Keskin E, Tas T, Gunes A, Kocamaz H, et al. Neonatal tetanus in Turkey; what has changed in the last decade? *BMC infectious diseases*. 2008;8(2):112.
11. Gudmundsson B, Sigurdsson AP, Thorisdottir AS. Tetanus: a case report and literature review. *Laeknabladid*. 2012;98(4):211-4.
12. Murray PR. The Clinician and the Microbiology Laboratory. In: Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. Vol 1; 8th Ed. Canada: Elsevier; 2014. Chapter: 16; 197-204.

13. Ataro P, Mushatt D, Ahsan S. Tetanus: a review. *Southern medical journal*. 2011;104(8):613-7.
14. Gomes AP, Freitas BA, Rodrigues DC, Silveira GL, Tavares W, Siqueira-Batista R. Clostridium tetani infections in newborn infants: a tetanus neonatorum review. *Revista brasileira de terapia intensiva*. 2011;23(4):484-91.
15. Ozturk A, Goahmetoglu S, Erdem F, Mysguroglu Alkan S. Tetanus antitoxin levels among adults over 40 years of age in Central Anatolia, Turkey. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2003;9(1):33-8.
16. Tosun SY, Atman U, Kasirga E, Inceboz U. İleri Yaşlarda Tetanoz Aşısı Rapeli Gerekli mi ? *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*. 2003;33(2):148-52.
17. Yoshida I, Kurtoglu D et al. Tetanus antibody serosurvey application in Turkey. *JJID: Japanese journal of infectious diseases*. 2004;57(3):97-102.
18. Kurtulmus T, Saglam N, Saka G, Imam M, Akpınar F. Tips and tricks in the diagnostic workup and the removal of foreign bodies in extremities. *Acta orthopaedica et traumatologica turcica*. 2013;47(6):387-92.
19. Esen B, Kurtoglu D, Coplu N, Gozalan A, Miyamura K, Ishida S, et al. Tetanus immunization status among women of childbearing age in Turkey. *Japanese journal of infectious diseases*. 2007;60(2-3):92-6.
20. Ping Luo, Liyan Qina Xuhu Mao et al. Identification of a novel linear epitope in tetanus toxin recognized by a protective monoclonal antibody: Implications for vaccine design. *Vaccine*. 2012;30 (45), 6449–6455.
21. Coplu N, Esen B, Gozalan A, Kurtoglu D, Ishid S, Miyamura K. Immunity against tetanus and effect of vaccination in Turkey. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2006;38(11-12):1009-16.
22. Karabay O, Ozkardes F, Tamer A, Karaarslan K. Tetanus immunity in nursing home residents of Bolu, Turkey. *BMC public health*. 2005;5:5.
23. Ergonul O, Sozen T, Tekeli E. Immunity to tetanus among adults in Turkey. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2001;33(10):728-30.
24. Afshar M, Raju M, Ansell D, Bleck TS. Narrative review: tetanus-a health threat after natural disasters in developing countries. *Annals of internal medicine*. 2011;154(5):329-35.

25. Mallick IH, Winslet MC. A review of the epidemiology, pathogenesis and management of tetanus. *International journal of surgery*. 2004;2(2):109-12.
26. Kurtoglu D, Gozalan A, Coplu N, Miyamura K, Morita M, Esen B, et al. Community-based seroepidemiology of tetanus in three selected provinces in Turkey. *Japanese journal of infectious diseases*. 2004;57(1):10-6.
27. Ertem M, Cakmak A, Saka G, Ceylan A. Neonatal tetanus in the South-Eastern region of Turkey: changes in prognostic aspects by better health care. *Journal of tropical pediatrics*. 2004;50(5):297-300.
28. Oladiran I, Meier DE, Ojelade AA, OlaOlorun DA, Adeniran A, Tarpley JL. Tetanus: continuing problem in the developing world. *World journal of surgery*. 2002;26(10):1282-5.
29. Hsu SS, Groleau G. Tetanus in the emergency department: a current review. *The Journal of emergency medicine*. 2001;20(4):357-65.
30. Shakib JH, Korgenski K, Sheng X, Varner MW, Pavia AT, Byington CL. Tetanus, diphtheria, acellular pertussis vaccine during pregnancy: pregnancy and infant health outcomes. *The Journal of pediatrics*. 2013;163(5):1422-6 e1-4.
31. Libster R, Edwards KM. How can we best prevent pertussis in infants? *Clin Infect Dis*. 2012;54(1):85-7.
32. Talbot EA, Brown KH, Kirkland KB, Baughman AL, Halperin SA, Broder KR. The safety of immunizing with tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) less than 2 years following previous tetanus vaccination: Experience during a mass vaccination campaign of healthcare personnel during a respiratory illness outbreak. *Vaccine*. 2010;28(50):8001-7.
33. Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Importance of timing of maternal combined tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization and protection of young infants. *Clin Infect Dis*. 2013;56(4):539-44.
34. Tomovici A, Barreto L, Zickler P, Meekison W, Noya F, Voloshen T, et al. Humoral immunity 10 years after booster immunization with an adolescent and adult formulation combined tetanus, diphtheria, and 5-component acellular pertussis vaccine. *Vaccine*. 2012;30(16):2647-53.
35. Weston W, Messier M, Friedland LR, Wu X, Howe B. Persistence of antibodies 3 years after booster vaccination of adults with combined acellular pertussis, diphtheria and tetanus toxoids vaccine. *Vaccine*. 2011;29(47):8483-6.

36. Halperin BA, Morris A, Mackinnon-Cameron D, Mutch J, Langley JM, McNeil SA, et al. Kinetics of the antibody response to tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine in women of childbearing age and postpartum women. *Clin Infect Dis.* 2011;53(9):885-92.
37. WHO. Vaccine-preventable diseases: monitoring system 2013 global summary http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidencetetanus.html: WHO; 2013.
38. İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar ve Aşılama Genel Bilgiler <http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/sb/bh/asilarbulasici.asp>:Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı Web Sitesi 2012; 26.07.2012.
39. Progress Towards Global Immunization: Vaccine preventable deaths and the Global Immunization Strategy, 2006–2015. *MMWR Mortal Wkly Rep* 55: 511–515.
40. WHO U. A statistical reference containing data through 2012, WHO. USA: 2014.
41. Coplu N, Esen B, Gozalan A, Miyamura K, Yoshida I, Kurtoglu D, et al. Tetanus antibody assay combining in-house ELISA and particle agglutination test and its serosurvey application in a province in Turkey. *Japanese journal of infectious diseases.* 2004;57(3):97-102.
42. Akimaru K, Ueda Y, Shoji T. Tetanus. A report of an aged severe case and review of the literature. *Nihon Ika Daigaku zasshi.* 1992;59(3):54-7.
43. Edsall G, Elliott MW, Peebles TC, Eldred MC. Excessive use of tetanus toxoid boosters. *JAMA.* 1967;202(1):111-3.
44. Aristegui J, Usonis V et al. Facilitating the WHO expanded program of immunization: clinical profile of combined diphtheria and tetanus. *IJID* 2003;7(2):143-51.
45. Reddy VG. Pharmacotherapy of tetanus: a review. *Middle East journal of anesthesiology.* 2002;16(4):419-42.
46. Deming MS, Rongou JB, Kristiansen M, Heron I, Yango A, Guenengafo A, et al. Tetanus toxoid coverage as an indicator of serological protection against neonatal tetanus. *Bulletin of the World Health Organization.* 2002;80(9):696-703.
47. Yaramis A, Tas MA. Neonatal tetanus in the southeast of Turkey: risk factors, and clinical and prognostic aspects. Review of 73 cases, 1990-1999. *The Turkish journal of pediatrics.* 2000;42(4):272-4.

48. Fortes Deguenonvo L, Diop SA, Diouf A, Dia Badiane NM, Ba IO, Manga NM, et al. Elimination of maternal and neonatal tetanus in Senegal: evolution of survey indicators of 2003-2009. *Medecine et sante tropicales*. 2013;23(1):55-9.
49. Mitchell J. Tetanus toxin-enhanced GABA immunoreactivity in living neurons. *The journal of histochemistry and cytochemistry: official journal of the Histochemistry Society*. 1998;46(3):321-6.
50. Empson RM, Amitai Y, Jefferys JG, Gutnick MJ. Injection of tetanus toxin into the neocortex elicits persistent epileptiform activity but only transient impairment of GABA release. *Neuroscience*. 1993;57(2):235-9.
51. Habermann E. Inhibition by tetanus and botulinum A toxin of the release of 3H noradrenaline and GABA from rat brain. *Experientia*. 1988;44(3):224-6.
52. Kryzhanovskii GN, Lutsenko VK, Sakharova OP, Lutsenko NG. Tetanus toxin disturbance of 3H-GABA transport in the synaptosomes. *Biulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 1982;94(7):49-51.
53. Jensen K, Lambert JD, Jensen MS. Tetanus-induced asynchronous GABA release in cultured hippocampal neurons. *Brain research*. 2000;880(1-2):198-201.
54. Heredero J, Korpi ER, Oja SS. Tetanus toxin treatment in vitro inhibits the release of GABA from rat cerebral cortex slices evoked by high K(+) and Na(+)-free media. *Neurochemistry international*. 1983;5(1):137-43.
55. Collingridge GL, Thompson PA, Davies J, Mellanby J. In vitro effect of tetanus toxin on GABA release from rat hippocampal slices. *Journal of neurochemistry*. 1981;37(4):1039-41.
56. James TA, Collingridge GL. Rapid behavioural and biochemical effects of tetanus toxin microinjected into the substantia nigra: a dual role for GABA? *Neuroscience letters*. 1979;11(2):205-8.
57. Naito S, Horino A, Komiya T, Fukuda T, Takahashi M, Ami Y, et al. Induction of protection against tetanus toxin in mice by tetanus toxoid-liposome conjugate. *International archives of allergy and immunology*. 1998;116(3):215-9.
58. Burkin MA, Sviridov VV, Perelygina OV. Determination of tetanus toxin and toxoid by ELISA using monoclonal antibodies. *Prikladnaia biokhimiia i mikrobiologiya*. 2004;40(4):478-84.
59. Naito S, Okada Y, Takahashi M, Kato H, Taneichi M, Ami Y, et al. Anti-tetanus toxoid antibody production and protection against lethal doses of tetanus toxin in mice. *International archives of allergy and immunology*. 2000;123(2):149-54.

60. Gupta RK. ELISA for titration of antibodies to tetanus toxoid in sera of immunized guinea pigs as an alternative to the toxin neutralization test in mice. *Journal of immunological methods*. 1995;179(2):277-9.
61. Habermann E, Dimpfel W. Distribution of 125 I-tetanus toxin and 125 I-toxoid in rats with generalized tetanus, as influenced by antitoxin. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 1973;276(3-4):327-40.
62. Gibson K, Bonaventure Uwineza J, Kiviri W, Parlow J. Tetanus in developing countries: a case series and review. *Canadian journal of anaesthesia: Journal canadien d'anesthesie*. 2009;56(4):307-15.
63. Acke E, Jones BR, Breathnach R, McAllister H, Mooney CT. Tetanus in the dog: review and a case-report of concurrent tetanus with hiatal hernia. *Irish veterinary journal*. 2004;57(10):593-7.
64. Al-Kaabi JM, Scrimgeour EM, Louon A, Al-Riyami BM. Tetanus. A clinical review. *Saudi medical journal*. 2001;22(7):606-9.
65. Arogundade FA, Bello IS, Kuteyi EA, Akinsola A. Patterns of presentation and mortality in tetanus: a 10-year retrospective review. *The Nigerian postgraduate medical journal*. 2004;11(1):58-63.
66. Joshi S, Agarwal B, Malla G, Karmacharya B. Complete elimination of tetanus is still elusive in developing countries: a review of adult tetanus cases from referral hospital in Eastern Nepal. *Kathmandu University medical journal*. 2007;5(3):378-81.
67. McCormack PL. Reduced-antigen, combined diphtheria, tetanus and acellular pertussis vaccine, adsorbed (Boostrix(R)): a review of its properties and use as a single-dose booster immunization. *Drugs*. 2012;72(13):1765-91.
68. Al-Kaabi JM, Scrimgeour EM, Louon A, Al-Riyami BM. Tetanus: A clinical review. *Neurosciences*. 2001;6(4):220-3.
69. Fukutake T, Miyamoto R. Clinical features of tetanus: a review with case reports. *Brain and nerve: Shinkei kenkyu no shinpo*. 2011;63(10):1101-10.
70. Rhee P, Nunley MK, Demetriades D, Velmahos G, Doucet JJ. Tetanus and trauma: a review and recommendations. *The Journal of trauma*. 2005;58(5):1082-8.
71. Zachariades N, Koumoura F, Komis C. Cephalic tetanus: report of case. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2003;41(5):338-9.
72. Alhaji MA, Abdulhafiz U, Atuanya CI, Bukar FL. Cephalic tetanus: a case report. *Case reports in infectious diseases*. 2011;2011:780209.

73. Fujii M, Hokari M, Yokoyama A, Miyashita H, Ishihara A, Fujikawa T. Dysfunction of multiple cranial nerves in cephalic tetanus--case report. *Brain and nerve: Shinkei kenkyu no shinpo*. 2009;61(8):983-7.
74. Golden BJ, Crudo DF, Bass J. Neonatal tetanus: a case report and review of modern therapy. *Military medicine*. 1986;151(3):175-6.
75. Ilic M, Pejic L, Todorovic B, Hasani B, Stankovic S, Milojevic D, et al. Neonatal tetanus: a case. *The Turkish journal of pediatrics*. 2010;52(4): 404-8.
76. Chang SC, Wang CL. Neonatal tetanus after home delivery: report of one case. *Pediatrics and neonatology*. 2010;51(3):182-5.
77. Kurumu THS. Aşıyla Hastalıkları Aşıyoruz <http://www.thsk.gov.tr/tr/index.php/haberler/411-asiyla-hastaliklari-asiyoruz>: TSHK Web Site; 2012. 20.11.2012.
78. Sharma VK, Dubey TN, Nayak R, Agarwal A. Cephalic tetanus with left infranuclear facial palsy. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2007;55:735-6.
79. Roper MH, Vandelaer JH, Gasse FL. Maternal and neonatal tetanus. *Lancet*. 2007;370(9603):1947-59.
80. Akdağ R. Türkiye Sağlık Sistemi Performans Değerlendirmesi 2011. TC Sağlık Bakanlığı: 2011 2012. Report No.
81. Ertem M, Inandi T. Türkiye Halk Sağlığı Raporu. HASUDER: 2012 978-975-97836-2-4.
82. Çoşkun A. Ulusal Aşı Şemasında Son Durum. In: Kurumu TCSBTTHS, editor. PUADER Kongresi; Antalya PUADER; 2012.
83. Bakanlığı S. Sağlık istatistikleri Yıllığı-2012. Sağlık Genel Müd. 2013;917(1):50.
84. Murthy JM, Dastur FD, Khadilkar SV, Kochar DK. Rabies, tetanus, leprosy, and malaria. *Handbook of clinical neurology*. 2014;121:1501-20.
85. Wierik MJ, Hahne SJ, van Ooik PC, van Lier AM, Swaan C. Tetanus prophylaxis after an injury; check the need for vaccination and immunoglobulin. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 2013;157(38):A5906.
86. Heredero J, Oja SS. Ruthenium red interferes with the tetanus toxin inhibition of potassium-stimulated GABA release from rat cerebral cortex slices. *Neurochemistry international*. 1985;7(5):861-6.

87. Inandi T, Ertekin V, Ayyildiz A. Sero-epidemiology of tetanus antibody among the children in eastern Turkey. *Public health*. 2002;116(6):379-82.
88. Halperin SA, Sweet L, Baxendale D, Neatby A, Rykers P, Smith B, et al. How soon after a prior tetanus-diphtheria vaccination can one give adult formulation tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine? *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(3):195-200.
89. Legrand D, Delcour A, Lancellotti P. Clinical case of the month. Tetanus still exists!. *Revue medicale de Liege*. 2013;68(4):157-9.
90. Singh A, Pallikadavath S, Ogollah R, Stones W. Maternal Tetanus Toxoid Vaccination and Neonatal Mortality in Rural North India. *Plos One*. 2012;7(11).
91. Nolla M, Diaz RM, Garces J, Nolla J. Review of tetanus points of entry. Study of 229 cases. *Revista clinica espanola*. 1991;189(3):101-5.
92. Tetanus vaccine. Releve epidemiologique hebdomadaire: Section d'hygiene du Secretariat de la Societe des Nations: Weekly epidemiological record: Health Section of the Secretariat of the League of Nations. 2006;81(20):198-208.
93. Validation of elimination of neonatal tetanus in Turkey by lot quality assurance cluster sampling. Releve epidemiologique hebdomadaire: Section d'hygiene du Secretariat de la Societe des Nations: Weekly epidemiological record: Health Section of the Secretariat of the League of Nations. 2009;84(17):141-6.
94. Chalya PL, Mabula JB, Dass RM, Mbelenge N, Mshana SE, Gilyoma JM. Ten-year experiences with Tetanus at a Tertiary hospital in Northwestern Tanzania: A retrospective review of 102 cases. *World journal of emergency surgery: WJES*. 2011;6:20.
95. Poudel P, Budhathoki S, Manandhar S. Tetanus. *Kathmandu University medical journal*. 2009;7(27):315-22.
96. Thwaites CL, Beeching NJ. Maternal and neonatal tetanus. *Lancet*. 2014;187(27):1315-12.
97. Tosun SY, Aksu S. Tetanus neonatorum: It is still a problem. *International Medical Journal*. 2001;8(209).
98. Peter J, Geraldine M, Michele KA. Population-based serologic survey of immunity to tetanus in the United States. *N Engl J Med*. 1995;332(761).
99. Alagappon K, Rennie W, Falck J. Seroprevalence of tetanus antibodies among adults older than 65 years. *Ann Emerg Med*. 1996;28(18).

100. Glazka A, Kardymowicz B. Tetanus incidence and immunity in Poland. *Eur J Epidemiol.* 1989;5(474).
101. Kjeldsen K, Simonsen O, Heron I. Immunity against diphtheria and tetanus in the age group 30-70 years. *Scandinavian journal of infectious diseases.* 1988;20(2):177-85.
102. Wongurani S. Tetanus immunology. *Isr J Med Sci.* 1989;25(127).
103. Schroder JP, Kuhlmann WD. Tetanusimmunität bei Männern und Frauen in der Bundesrepublik Deutschland. *Immun Infect.* 1991;19(14).
104. Cilla G, Montes P, Part C, Perez-Traller E. Immunity against tetanus in adults over the age of 49 years. *Med Clin (Br).* 1994;103(571).
105. Matzkin H, Regev S. Naturally acquired immunity to tetanus toxin in an isolated community. *Infect Immun.* 1985;48(1):267-8.
106. Werner GT, Fruhwein N, Spiess F, Ulm K. Tetanus immunity in old age. *Z Gerontol.* 1983;16(3):130-3.
107. Bjorkholm B, Wahl M, Granstrom M, Hagberg L. Immune status and booster effects of low doses of tetanus toxoid in Swedish medical personnel. *Scandinavian journal of infectious diseases.* 1994;26(4):471-5.
108. Papila Ç. Risk gruplarında tetanoz antikor düzeylerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, Elazığ. 1997.
109. Ural O, Fındık D. Değişik yaş gruplarında tetanoz antitoksin düzeylerinin indirekt hemagglutinasyon yöntemiyle araştırılması. *Flora Derg.* 1996;1(31).
110. Akyol G, Baysal B. Toplumun çeşitli gruplarında tetanoza karşı antitoksin düzeylerinin araştırılması *Mikrobiyoloji Bülteni.* 1994;28(365).
111. Çetin C, Sönmez E, Bayindir Y, Şerefhanoglu K, Gunal S. Malatya yöresinde tetanoz immunitesi. *Flora Derg.* 2000;5(135).
112. Kanat DÖ. Diyabeti Olan ve Olmayan Hemodiyaliz Hastalarında Tetanoz Antitoksin Düzeyinin Belirlenmesi: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2006.
113. Yılmaz AY. Trabzon İlinde 40 Yaş ve Üzeri Erişkinlerin Tetanoz Antitoksin Düzeyleri ve Etkileyen Faktörler: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi 2010.

114.Oncu S. Birinci Basamak Sağlık Kuruluşuna Başvuran Hastalarda Tetanoz İmmüitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü: Adnan Menderes Ünversitesi 2008.

115.Mercan OK. Manisa Bölgesindeki Erişkin Yaş Grubunda Tetanoz Antikor Düzeylerinin Araştırılması: Celal Bayar Üniversitesi; 2008.

116.Tosun SY, Atman Ü, Kasırğa E, İnceboz Ü. İleri yaşlarda tetanos aşısı rapeli gerekli mi? 2003;33(2):148-52. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergi. 2003;148(52).

IX. ÖZGEÇMİŞ

Dr. Sena İpek KAVCI, 21.08.1984 tarihinde Gaziantep'te dünyaya geldi. İlköğrenimine Mehmetçik İlkokulu'nda başladı. Ortaöğretim ve liseyi Gaziantep Anadolu Lisesi'nde tamamladı. 2002-2008 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde okudu. 2008-2009 yılları arasında Kilis'te pratisyen hekimlik görevi yaptı. 01.12.2009 tarihinde Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji anabilim dalında, araştırma görevlisi olarak göreve başladı.