

**T.C.**  
**CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ**  
**Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**

**MANİSA BÖLGESİNDEKİ ERİŞKİN YAŞ GRUBUNDA  
TETANOZ ANTİKOR DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. ÖZGE KAYA MERCAN**

**TEZ YÖNETİCİSİ**  
**DOÇ. DR. ÖZLEM TÜNGER**

**MANİSA, 2008**

## ÖNSÖZ

İhtisasım boyunca bilimsel bir eğitim ve araştırma ortamının oluşması için her türlü olanağı sağlayan, her zaman teşvik ve desteğini gördüğüm, iyi birer hekim ve insan olarak yetişmemiz için emek veren, bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan değerli hocalarım Doç. Dr. Özlem Tünger ve Doç. Dr. Ç. Banu Çetin'e, eğitimimin her aşamasında büyük desteğini gördüğüm başta Prof. Dr. Beril Özbakkaloğlu ve Prof. Dr. Süheyla Sürücüoğlu olmak üzere tüm Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine, tez çalışmalarımda büyük destek aldığım sayın Doç. Dr. Sinem Akçalı, Doç. Dr. Gönül Dinç ve ihtisas arkadaşım Dr. Şehriban Vural'a, ihtisasım sırasında huzurlu bir çalışma ortamında pek çok güzelliği paylaştığım asistan arkadaşlarıma ve hemşire arkadaşlarıma, tez çalışmamda isimlerini sayamadığım üniversitemizin tüm çalışanlarına ve her zaman en büyük desteğim olan eşime ve aileme sonsuz teşekkürler ederim.

Dr. Özge KAYA MERCAN

## **İÇİNDEKİLER**

<b>I. GİRİŞ</b>	4
<b>II. GENEL BİLGİLER</b>	5
1.Tarihçe	5
2. Etiyoloji	5
3. Patogenez	8
4. Epidemiyoloji	9
5. Klinik	12
5.1.1. Generalize Tetanoz	13
5.1.2. Lokalize Tetanoz	15
5.1.3. Sefalik Tetanoz	15
5.1.4. Neonatal Tetanoz	16
6. Tanı	16
7. Ayırıcı Tanı	18
8. Prognoz	20
9. Tedavi	21
10. Korunma ve Kontrol	26
10.1.1. Tetanoz Toksoidi	26
10.1.2. Aşı Şeması ve Kullanımı	27
10.1.3. Aşının Yan Etkileri	31
10.1.4. Temas Sonrası Profilaksi	32
<b>III. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	34
<b>IV. BULGULAR</b>	37
<b>V. TARTIŞMA</b>	53
<b>VI. ÖZET</b>	62
<b>VII. İNGİLİZCE ÖZET</b>	63
<b>VIII. KAYNAKLAR</b>	64

## I. GİRİŞ

Tetanoz, *Clostridium tetani* tarafından yara yerinde salınan tetanozpozmin isimli güçlü bir nörotoksin nedeniyle kontrol edilemeyen kas spazmlarıyla seyreden bir hastalıktır. Tetanoz, *C.tetani* sporlarının direkt olarak vücuda girmesi ile bulaşır. Genellikle kirli yaralanmalar, doku içine girmiş yabancı cisimlerin varlığı gibi durumların dışında basit ve temiz yaralanmanın olduğu veya yaralanmanın hiç hatırlanmadığı olgular da vardır (1).

Aşı ile önlenebilen bu hastalıktan her yıl bir milyon kişi ölmektedir (1). Gelişmekte olan ülkelerde tetanoz yenidoğan, çocuk ve genç erişkinlerde görülürken, gelişmiş ülkelerde daha az sıklıkta olup, özellikle 50 yaş üzerinde ve primer immunizasyonun eksik olduğu bireylerde rastlanmaktadır (2). Amerika'da yapılan surveyans çalışmasında 1995-1997 yılında 124 olgu tanımlanırken, 1998-2000 yılında 43 olgu bildirilmektedir (3).

Tetanoz profilaksisinde uygulanan aktif bağışıklama çocukluk çağı primer aşı şemasında yer almaktadır. Ülkemizde aşılama difteri-tetanoz-boğmaca (DBT) şeklinde kombine olarak, doğumun ikinci ayında başlayarak dört haftalık aralıklarla üç doz şeklinde uygulanır. Daha sonra 18. ayda tetanoz toksoidi, 7.12.15. yaşlarda ise tetanoz toksoidi ve erişkin tip difteri aşısı (Td) şeklinde rapelleri uygulanır. Ayrıca kadınlar gebelikte ve erkekler de askerlik döneminde tekrar aşılanmaktadırlar (4). Ancak yaşla beraber bağışıklığın azalması yaşlılarda tetanoz riskini arttırmaktadır. ABD'de (Amerika Birleşik Devletleri) yapılan çok merkezli çalışmada altı yaş ve üzerinde bağışıklık oranı % 72,3 iken yetmiş yaş ve üzerinde bu oran % 31 olarak bildirilmiştir (5). Türkiye'de yapılan bir çalışmada 30 yaşına kadar olanlarda koruyuculuk oranı %93,1 iken, 70 yaş üzerinde %20 olarak bildirilmiştir (6).

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

## II. GENEL BİLGİLER

### 1. TARİHÇE

Tetanoz Hipokrat zamanından beri bilinen bir hastalık olup, 14. yüzyılda tarımla uğraşanlarda görülmekte iken, 18. yüzyılda sıklıkla epileptik konvülsiyonlarla karıştırılmıştır (7). Etiyolojisine ait ilk bulgular 1884 yılında Carle ve Rattone tarafından elde edilmiştir. Tetanozdan ölen bir hastadan alınan örneğin tavşanın siyatik sinirine verilmesiyle hastalık oluştuğu gözlenmiştir. Aynı yıl Nicolaier, toprak örneklerinden oluşturduğu süspansiyonları hayvanlara enjekte ederek hayvanlarda tetanoz oluşturmuş ve anaerobik toprak bakterisinden striknine benzer bir toksin izole etmiştir. Daha sonra 1889 yılında Kitasato organizmayı izole ederek hayvanlara verdiği hastalık oluştuğunu göstermiş, 1890 yılında Behring ve Kitasato bakterinin inaktive derivelere ile immunizasyon sağlamışlardır (1, 8). Nocard 1897'de pasif yolla verilen antitoksinin koruyucu etkisini göstererek Birinci Dünya Savaşı'nda kullanılmasını sağlayarak birçok hayat kurtarmıştır. Tetanoz toksoidi Descombey tarafından geliştirilerek İkinci Dünya Savaşı'nda aktif immunizasyonda kullanılmıştır (9).

### 2. ETİYOLOJİ

Tetanoz hastalığının etkeni olan *Clostridium tetani*, peritrişiyöz flagellaları ile hareket eden, sporlu, zorunlu anaerob bir basildir. *Clostridium* cinsinden olup, 0,3-0,5 µm eninde, 2-2,5 µm boyunda kapsülsüz bakterilerdir. Boyanma özelliği değişkenlik gösterir. Taze kültürlerde Gram pozitif boyanma özelliği gösterirken, 24 saat inkübasyondan sonra boyandıklarında Gram negatif görünüm kazanırlar. Çoğunlukla tek tek, bazen ikiyeşerli, nadiren de zincir yapmış halde bulunurlar (10).

Organizma, dış ortamda kısa zamanda spor oluşturur. Spor oluşumu pH, ısı ve ortamın durumundan etkilenir (11). Yüksek (>41°C) ya da düşük (<25°C) ısı, asit ortam, doymuş yağ asitleri, antibiyotikler spor oluşumunu

azaltabilmektedir. Sporların germinasyonu anaerob ortamda gerçekleşir, laktik asit ve hücrelere toksik etki gösteren kimyasal maddeler germinasyonu artırıcı etki gösterir (12). Sporların şekli genelde yuvarlak, bazen ovaldir, bakterinin ucunda (terminal) yerleşirler. Çapları basilin eninden fazla olduğundan bu şekli ile topuz, toplu iğne veya davul tokmağına benzerlik gösterir. Taze kültürlerinde sporlar da boyayı alırken, sonraları yalnız kenarları boyalı, ortası boşluk biçiminde görülürler (13). Spor çevre şartlarına ve basilin aksine ısıya çok dayanıklıdır, germinasyon ve patojenitelerini korurlar. Güneş ışığıyla karşılaşma olmazsa toprakta aylarca hatta yıllarca canlılığını sürdürebilirler (14). Kaynatılmaya dirençlidirler. %5'lik fenol, %1'lik kloramin, %6'lık hidrojen peroksit ve %3'lik formalin ile 15-24 saatte sporlar inaktive olur, 121 °C 'de 15- 20 dakika otoklavlama, iyodin, %2'lik glutraldehit ile infeksiyöz özelliklerini kaybederler (1, 11).

*Clostridium tetani* anaerop koşullarda tiyoglikolat, kazein hidrolizat ve pişirilmiş et gibi tüm besiyerlerinde 33-37 °C'de üreyebilirler. Suşa bağlı olarak üreme ısısı 14-43 °C arasında değişkenlik gösterebilir, ancak optimal üreme ısısı 37 °C'dir (15). *C. tetani* birçok besiyeri içerisinde kan, serum, beyin, doku parçaları gibi maddeler bulunduğu zaman daha iyi ürer. Glikoz ve diğer karbonhidratları parçalamamalarına karşın, besiyerinde glikoz bulunduğu zaman üremeleri kolaylaşır ve spor oluşturma özellikleri artar. Besiyerinde R tipinde, ortası kabarık, kenarları basık ve düzensiz, pürtüklü, yarı saydam, gri büyük koloniler yaparlar. Oluşan kolonileri önce yuvarlak olup, sonraları kenarlarından pamuk ipliği şeklinde uzantılar çıkarırlar. Kolonilerin etrafında toksinin sebep olduğu hafif bir hemoliz, gaz oluşumu ve kötü koku eşlik eder (11, 13).

Bakterinin invazyon yeteneği yoktur. İyi kanlanan temiz ve sağlam dokuya giren sporlar açılmazlar. Açılıp üreyebilmeleri için buldukları dokuda düşük redoks potansiyelinin bulunması gereklidir. Toprak, elbise parçaları, saman çöpleri, kıymık, cam kırıkları, mermi ve benzeri yabancı cisimler, ezilme ile oluşmuş nekrotik doku, kan pıhtısı sporların açılıp bakterilerin yerleşmesi için uygun ortam sağlarlar (11, 13).

*C. tetani* basilleri ve sporları için esas çevresel kaynak topraktır. Birçok çalışmada sporların basilin çoğalmasında yardımcı olan nemli, ılık iklimde, alkalin pH'sı olan, zengin içerikli toprakta buldukları bildirilmektedir.

Mikroorganizmanın tek rezervuarı toprak değildir, birçok etobur ve otobur hayvan basilleri ve sporları intestinal sistemlerinde taşırlar, dışkılarıyla etrafa yayarlar. Literatürde atlarda fekal taşıyıcılık oranı %10-20, köpek ve kobaylarda %25-30 olarak bildirilmektedir. Koyun, sığır gibi hayvanların fekal örneklerinde de bakteri saptanabilir (14). İnsan intestinal kolonizasyon oranlarını belirlemeye yönelik çalışmalarda bu oran %0-40 olarak saptanmıştır (17).

Bakterinin O (somatik) ve H (kirpik) antijenlerine göre 10 tipi bulunmaktadır. Tüm tipleri tarafından oluşturulan tetanoz pazmin antijenik olarak benzer yapıdadır ve antitoksin ile nötralize olabilmektedir (7, 15).

*Clostridium tetani* anaerobik şartlarda ekzotoksin oluşturur ve bu oluşum plazmid kontrolündedir. Toksinleri tetanoz pazmin ve tetanolizindir (17). Tetanolizin oksijene duyarlı bir hemolizindir (18). Tetanolizinin tetanoz patogenezindeki rolü açık değildir (1). Ancak infeksiyonu çevreleyen canlı dokuya hasar vererek bakterinin çoğalabilmesi için optimal koşulların oluşmasında etkili olduğu düşünülmektedir (19).

Esas olarak tetanoz kliniğinden sorumlu olan tetanoz pazmin bir nörotoksidir ve genellikle tetanoz toksini olarak bilinir (20). Bakteri ağırlığının %5'inden fazlasını teşkil etmektedir (21). Tetanoz toksinini oluşturan amino asit dizisi tanımlanmış ve botulinum toksini ile benzer özellikler gösterdiği anlaşılmıştır (19). Bilinen en güçlü toksinlerden birisidir. Bildirilen minimum insan için öldürücü doz 2,5 ng/kg'dır, 1 mg'ı 50-70 milyon sıçanı öldürebilecek güçtedir (22, 23). Moleküler ağırlığı 150.000 Da'dur ve tek bir polipeptit zinciri olarak sentez edilir. Proteolitik enzimlerle ikiye ayrılır. Polipeptidin ağır zinciri (moleküler ağırlığı 100.000 Da) ve hafif zinciri (fragman A) (moleküler ağırlığı 50.000 Da) birbirine disülfid köprüsü ile bağlanmıştır (19). Ağır zincir pepsinle iki ayrı fragmana (B ve C) ayrılabilir (1). Ağır zincir hücre yüzey reseptörlerine bağlanmayı ve proteinlerin taşınmasını sağlar. Lokal sinir terminallerinin hücre membranındaki gangliosid reseptörlerine bağlanır. Hafif zincir ise presinaptik inhibisyona neden olarak klinik tetanozu oluşturur (24). Tetanoz nörotoksininin hafif zinciri çinko bağımlı metalloproteinaz aktivitesine sahiptir. Bu aktivitesi ile membran proteini olan sinaptobrevinin normal yapısını bozarak nörotransmitter salınımını önler.

### 3. PATOGENEZ

Genellikle infeksiyon vücuda minör veya major yaralanma, kesi ve yanıkla giren sporların inokülasyonu ile başlar (25). Dokunun hasarı ve nekrozu nedeniyle ortamda anaerobik koşullar oluşur, bu da sporların germinasyonu ve basillerin çoğalması için gereklidir. Vejetatif şekle dönüşen bakteri içerisindeki tetanozpozmin bakterinin lizisi ile ortama salınır ve etkisini göstermeye başlar (23).

Toksinin yaralanma bölgesinden santral sinir sistemi (SSS)'ne ilerlemesi komplike bir olaydır. Kas içindeki toksinin bir kısmı intraaksonal transport ile SSS'e ulaşırken, diğer kısmı lenfatiklerle taşınıp, hematojen yolla yayılır (26). Toksinin büyük bir kısmı kan dolaşımı yoluyla yayılmasına karşın, kan beyin bariyerini geçemez (11). Toksin, kasa ait olan alfa motor nöronların nöromusküler kavşağına girdikten sonra retrograd aksonal transport ile spinal kordun ön boynuzunda bulunan nöronal hücre gövdesine ya da kranial sinirlerin motor nükleuslarına ilerler (27). Nöronal yol içinde ilerleyen toksin, antitoksinde etkilenmez, bu antitoksin uygulanmasına rağmen kliniğin ilerlemesini açıklar. Bu sorunu aşabilmek için immünglobulinin intratekal uygulanımı söz konusu olabilmektedir (7).

Tetanozpozmin, periferik motor son plakları, spinal kord, beyin ve sempatik sinir sistemine etki eder (26). Toksin çinko bağımlı bir metalloproteazdır. Sinaptik vezikül membran proteini olan sinaptobrevin-2 klivajı yapar ve presinaptik inhibitör fibrillerden glisin ve  $\gamma$ -aminobütirik asit (GABA) gibi nörotransmitterlerin salınımını inhibe eder. Böylece spinal kord refleksi arkalarının disinhibisyonuna neden olur (28). İnhibisyon bir kez bloke edildiğinde uyarıcı refleksi kontrolsüz şekilde çoğalır ve bu şekilde tetanik spazmlar görülür. Klinik tablo motor nöronlardaki postsinaptik glisin reseptörlerine kompetitif olarak bağlanarak etki eden striknin zehirlenmesine benzerlik gösterir (29).

Tetanozpozmin ayrıca otonomik sinirleri de etkiler. Sempatik refleksi spinal düzeyde inhibe etmesiyle terleme, taşikardi, ritim bozuklukları, idrarda ve plazmada katekolamin artışı, ateş, kan basıncı değişiklikleri, periferik



damarlarda daralma görülebilir (1). Toksinin nöromusküler kavşakta asetilkolin salınımını engelleyerek eksitatör sistemin inhibe olmasına neden olur. Lezyona en yakın kas gruplarında denervasyon değişiklikleri görülür. Lokal ve sefalik tetanozda görülen paraliziler buna bağlıdır (7).

#### 4. EPİDEMİYOLOJİ

Etkin bir aşının varlığına karşın dünyada tetanoz önemli bir sağlık sorunudur (19). Gerçek insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte, tüm dünyada her yıl 500.000 ile bir milyon olgu tanımlanmaktadır. Olguların büyük bir kısmı gelişmekte olan ülkelerden ve %50'den fazlası neonatal tetanoz olgusudur (30).

ABD'de tetanoz toksoidinin yaygın kullanıma girmesi ile 1940'ların ortalarından itibaren tetanoza bağlı mortalite ve morbidite oranlarında dramatik bir azalma söz konusudur (31). Amerika Ulusal Tetanoz Surveyans Sistemi verilerinde 1947 yılında 560 morbidite olgusu bildirilirken, 2001 yılında bu sayının 37 olduğu belirtilmektedir. 1950'lerde tetanoza bağlı ölümlerin üçte birinden fazlası bir yaşından küçük çocuklarda saptanmaktayken, 1990'lı yıllarda olguların çoğunluğu ve ölümlerin tümü yaşlı populasyonda görülmüştür. Ayrıca 1950'lerde beyaz ırk dışındakilerde insidans beş kat daha fazla, neonatal tetanoz ise 10 kat daha fazla saptanmıştır (32).

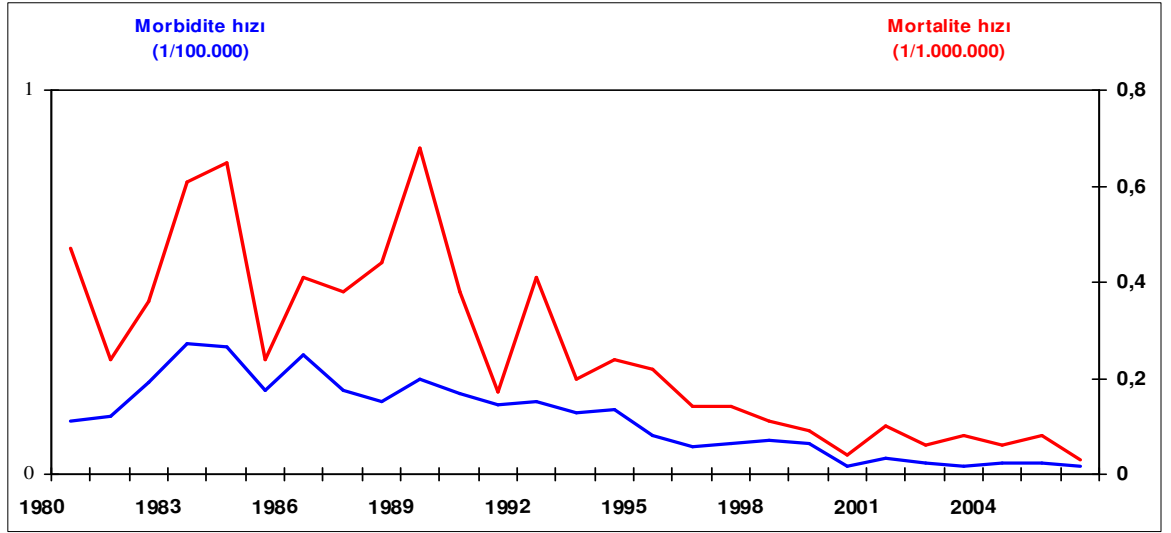
1996-2000 döneminde ABD'de toplam 202 olgu bildirilmiş, bunların 72'si (%36) 60 yaş ve üzerinde, 116'sı (%57) 20-59 yaşlarda, 14'ü (%7) ise 20 yaş altında olarak saptanmış, iki neonatal tetanoz olgusu görülmüştür (33, 34, 35). ABD'de yapılan bir çalışmada 1992-2000 yıllarında 15 yaş altı çocuklarda görülen 13 tetanoz olgusunun 11'nin dini nedenlerle aşılammış bireyler olduğu saptanmıştır (36).

Ülkemizde tetanoza en çok yaz ayları ile Eylül ayında rastlanmaktadır (15). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye'de 1980-2001 yılları arasındaki tetanoz olgularının mortalite ve morbidite hızları Tablo-1 ve Şekil-1'de gösterilmiştir (37).

**Tablo 1:** Türkiye’de 1980-2006 yılları arasındaki tetanoz olgu, mortalite ve morbidite hızları.

Yıllar	Yıl ortası nüfus	Olgu sayısı	Morbidite hızı(100.000)	Ölüm sayısı	Mortalite hızı (1.000.000)
1980	44.438.000	48	0,11	21	0,47
1981	45.540.000	69	0,15	11	0,24
1982	46.680.000	110	0,24	17	0,36
1983	47.864.000	162	0,34	29	0,61
1984	49.070.000	161	0,33	32	0,65
1985	50.306.000	113	0,22	12	0,24
1986	51.546.000	160	0,31	21	0,41
1987	52.845.000	116	0,22	20	0,38
1988	54.176.000	104	0,19	24	0,44
1989	57.426.316	141	0,25	38	0,66
1990	57.582.446	123	0,21	22	0,38
1991	57.736.288	102	0,18	10	0,17
1992	59.088.101	110	0,19	24	0,41
1993	60.384.474	95	0,16	12	0,20
1994	61.779.288	105	0,17	15	0,24
1995	63.206.510	63	0,10	14	0,22
1996	62.727.000	42	0,07	9	0,14
1997	63.745.000	51	0,08	9	0,14
1998	64.786.000	60	0,09	8	0,12
1999	65.819.000	53	0,08	6	0,09
2000	66.834.000	11	0,02	3	0,04
2001	67.844.903	24	0,04	7	0,10
2002	70.415.064	16	0,02	4	0,06
2003	71.772.711	17	0,02	6	0,08
2004	71.152.000	22	0,03	4	0,06
2005	72.065.000	19	0,03	6	0,08
2006	65.789.167	10	0,03	2	0,03

**Şekil 1:** Ülkemizdeki tetanoz olgularının 1980-2006 yılları arasındaki mortalite ve morbidite hızları.



*C.tetani* sporları, çevremizde yaygın olarak bulunduğu halde hastalık sıklıkla az gelişmiş, aşırı kalabalık ve sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde görülmektedir. Hastalık ılıman iklimlerde, tropikal ve subtropikal bölgelerde, tarımla uğraşan kırsal kesimde yaygındır. Tetanozun gelişimine neden olan sebepler olarak; delici kesici yaralanmalar, yanık, kırık, hayvan ısırıkları, bası yarası, cerrahi girişimler, diş çürükleri, orta kulak iltihabı, dövme yaptırılması, uygunsuz şartlarda yapılan abortus bildirilmektedir (17). ABD'deki olguların %70'inin delici kesici yaralanmalar sonrasında, %23'ünün diğer sebeplere bağlı olarak geliştiği bildirilmiş, 7'inde ise kaynak belirlenememiştir (1).

Toksoid kullanımının yeni başladığı dönemde birçok olgu serisinde infeksiyonla ilişkili olarak akut yaralanmalar sorumlu tutulmuş, çok az olguda yaralanma öyküsü saptanamamıştır (38). İntravenöz uyuşturucu kullanan kişilerde uyuşturucu maddenin ısıtılması sırasında bu maddeye karışan sporların vücuda direkt olarak girmesiyle tetanoz gelişebildiği gösterilmiştir (39). Cerrahi girişimler özellikle kolon operasyonları risk oluşturabilmektedir (40). Yenidoğan tetanozunun gelişmemiş veya gelişmekte olan ülkelerde görülme oranı daha fazla olup, genellikle annenin yetersiz bağışıklanmasıyla,

steril olmayan koşullarda gerçekleşen doğumlar, gberek kordonunun yeterli eğitim almayan kişiler tarafından steril olmayan şartlarda kesilmesi ya da yeterli el yıkamanın olmaması ile ilişkilidir (41).

Tetanoz toksoidi içeren aşıların kullanıma girmesine karşın tetanoz dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. 1989'da Dünya Sağlık rgt neonatal tetanozun eliminasyonunu hedef kabul edilmiştir. Neonatal tetanozun eliminasyonu, her 1000 canlı doğumda birden az olgu görülmesi olarak tanımlanmış ve 2000 yılına kadar tüm dünyada bu hedefe ulaşılması amaçlanmıştır (42). 1997 yılında dünyada neonatal tetanoza bağlı 248.000 ölüm bildirmiş, bu sayı 1999 yılında 215.000'e, 2000 yılında ise 200.000'e, 2002 yılında ise 180.000'e inmiştir (41, 42). Neonatal tetanoz, ülkemizde de tüm sağlık kurumları tarafından bildirim zorunlu olan hastalıklardandır. Buna karşın Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü verilerine göre 2001 ve 2002 yıllarında 32 olgu görülürken, 2003'te bu sayı 41'e ulaşmış, 2004'te ise 15, 2005'de 32 ve 2006'da 18 olgu saptanmıştır. Bu olguların 2001'de 19'u, 2002'de 17'si, 2003'de 20'si, 2004'de 12'si, 2005'de 24', 2006'da ise 9'u ölüm ile sonuçlanmıştır (37). Ancak tüm olguların bildirimemesi nedeniyle bu sayıların gerçeği yansıtmadığı düşünülmektedir.

## 5. KLİNİK

Tetanoz, *C.tetani* bakterisinin girdiği bölgede çoğalması ve parçalanması ile ortaya çıkan tetanoz pazminin etkisiyle oluşan, kontrol edilemeyen kas spazmalarıyla karakterize, dünyanın her bölgesinde görülebilen mortalitesi yüksek bir hastalıktır.

Etkenin vücuda girmesi ile klinik belirtilerin ortaya çıkmasına kadar geçen inkübasyon periyodu değişkendir (19). Inkübasyon dönemi bir gün ile aylar arasında değişmekle birlikte, olguların büyük çoğunluğu spor inokulasyonundan iki hafta sonra görülmektedir (7). Hastalığın ilk haftasında kas spazmları ve rijiditesi görülürken, otonomik disfonksiyon spazmlardan birkaç gün sonra başlar, 1-2 hafta devam eder (19).

İnokulasyon bölgesi ve inkübasyon süresi arasında bir ilişki vardır. Santral sinir sistemine uzak olan yaralanmalarda inkübasyon dönemi uzun,

baş ve gövde yaralanmalarında ise inkübasyon dönemi kısa olarak bildirilmektedir (43). Ayrıca salınan tetanoz pazmin miktarı ne kadar az ise, toksin sadece bölgesel sinir yollarına ulaşabilir ve kas gerginliği, nöral mesafenin uzunluğu ile orantılı olarak daha geç görülür. Ortamda bol miktarda üretilen toksinin kana karışması daha hızlı olacaktır (7). İnkübasyon süresi hastalığın şiddetiyle ters orantılıdır. İnkübasyon süresi 10 gün ya da daha uzun olgularda klinik bulgular hafif iken, yaralanmadan sonraki ilk yedi gün içinde gelişen olgular ağır seyirlidir (23).

İnkübasyon periyodunun bitiminden tipik tetanik kasılmalara kadar geçen süre başlangıç süresi olarak adlandırılır. Başlangıç süresinin uzunluğunu, sporların vejetatif şekle geçmesindeki süre, basilin toksin yapma gücü ve toksinin absorbe edilerek sinir sistemi hücrelerinde yerleşmesi ve patolojik değişikliklerin oluşması için geçen süre belirler (44).

Tetanozda generalize tetanoz, lokalize tetanoz, sefalik tetanoz ve neonatal tetanoz olmak üzere dört farklı klinik form görülebilir (1):

### **5.1.1. Generalize Tetanoz**

Tetanoz olgularının %80'inden fazlası generalize tiptir. Olgularda bir ile dört gün süren başlangıç döneminde, halsizlik, baş ağrısı, yutma ve çiğneme zorluğu, yara yerinde ağrı ve uyuşukluk gibi belirtiler görülebilir. En sık görülen ilk bulgu "trismus" ya da "lockjaw" adı verilen çiğneme kaslarının spazmıdır. Olguların %50-75'inde görülür (23). Yüz kas spazmının eşlik ettiği trismusda, tetanozun tipik yüz görünümü olan, dudaklar hafif aralık, köşeleri yana kaymış, burun kanatları açılmış, alın kırışmış haliyle, alaycı gülüş (rizus sardonicus) görünümü oluşur. Bu tabloya genellikle huzursuzluk hissi, terleme ve salya akması eşlik eder. Kas rijiditesinin artması ve boyun kaslarının tutulumu ile ense sertliği meydana gelir. Hastalık yukardan aşağıya doğru ilerler, boyun kasları, göğüs, sırt, karın ve ekstremiteler kasları tutulabilir. Yaygın hiperrefleksi görülebilir. Sırt kaslarının devamlı bir şekilde kasılması, kolların addüksiyon ve fleksiyonu ile dekortike postüre benzeyen "opistotonus" denilen tetanoza özgü postür oluşur. Opistotonus ile sonuçlanan, tüm kas gruplarının ani, ağrılı kasılmalarına, generalize tonik tetanik nöbet benzeri aktivitelere tetanoz pazm adı verilir. Bunlar ani ses, ışık, dokunma gibi hafif dış uyaranlarla ortaya çıkabilir ve bu kasılmalar çok ağrılıdır. Abdominal rijidite

olabilir (1, 15, 23, 25). İstemli hareket ya da hafif şiddetteki duyuşal uyarınlarla oluşan spazmlar dakikalarca sürer (19). Spazmlar 3-4 haftaya kadar devam edebilir, tamamen iyileşme aylar alabilir (45). Glottis spazmı ani ölümlle sonuçlanabilir. Ciddi spazmlara vücut ısısında 2-4°C artış eşlik eder. Tetanoz toksini duyuşal sınırları veya kortikal fonksiyonları etkilemediğinden kognitif fonksiyonlar bozulmaz, bilinç açıktır (11, 15).

Generalize tetanozda otonom fonksiyonların bozulması sonucunda labil hipertansiyon, progresif veya refrakter hipotansiyon, periferel vazokonstrüksiyon, epizodik taşikardi, bradikardi veya asistoli, aritmi, ateş, terleme, bronşiyal sekresyonların artması, gastrik staz veya ileus, üriner retansiyon görülebilir (46).

Generalize tetanozun klinik gidişı değışkenlik gösterir. Hastalık iki hafta progresyon gösterir ve ardından yavaş bir şekilde iyileşme başlar, komplikasyon gelişmezse bir ay sürer (11, 45). Hastaya aktif immünizasyon uygulanmazsa rekürren tetanoz gelişebilir, çünkü üretilen toksin immüniteyi indüklemek için yeterli değıldir. Hastaya mutlaka aktif immunizasyon da uygulanmalıdır (46).

Generalize tetanozda ölüm oranı %25-50 arasında değışkenlik gösterir (46). Yoğun bakım şartlarının iyileşmesinden ve solunumsal problemlere daha iyi yaklaşılmışından dolayı semptomların başlangıcından günler sonra ortaya çıkan otonomik disfonksiyon esas ölüm nedenini oluşturmaktadır. Ancak hastalıktan ölüm riski, sunulan destek tedavisinin kalitesinin yanı sıra hastanın yaşına ve bağışıklık durumuna da bağılıdır (46).

Tetanozlu hastanın en ciddi problemi solunum ve diyafragma kaslarının tutulumudur. Spazm nedeniyle toraks inspirasyonda kalır, hasta siyanoza girer. Acil müdahale edilmez ise ölümlle sonuçlanır. Nöbet atlatılırsa hipoksi nedeniyle respiratuvar asidoz gelişir. Kramp nöbetleri sırasında hücre metabolizmasının artmasına rağmen yetersiz oksijen miktarı nedeniyle oksidasyon reaksiyonları tam olarak yapılamadığından laktik asit gibi metabolizma ürünleri artar ve metabolik asidoz gelişir. Asidoz kas spazmını artırır ve hasta kısır döngüye girer (15).

Generalize tetanozda ölüm sebeplerinin arasında erken dönemde asfiksi ve akut kalp yetmezliğı, geç dönemde ise pnömoni yer almaktadır. Pnömoni en sık ölüm nedenidir. Toksin ayrıca üriner retansiyon ve disfajiye

yol açabilir. Bunlara ek olarak bacak venlerinden kaynaklanan pulmoner emboli, kramplar sırasında gelişen kas yırtıkları, dekübit ülserleri, bakteriyel süperinfeksiyonlar, kateter infeksiyonları ve kasılmalar sırasında büyük kemik ve eklemlerde kırık çıkıklar, kontraktürler gibi komplikasyonlar görülebilir (11). İleri dönemde uzamış kas yorgunluğu, hiperosteo, osteoartrit, konuşma, hatırlama zorlukları, mental kapasite problemleri gibi komplikasyonlar bildirilmiştir. Gebelikler abortusla sonlanabilir. Tetanozun komplikasyonlarını özetleyecek olursak (15);

- Solunum Sistemi: Aspirasyon pnömonisi, akciğer embolisi, atelektazi, amfizem, trakeobronşit, pnömotoraks.
- Dolaşım Sistemi: Akut kalp yetmezliği, aritmi, miyokardit, kardiyomiyopati, hipotansiyon, hipertansiyon.
- Sinir Sistemi: Frenik sinir felci, laringeal sinir felci, mononöropati.
- Kas - İskelet Sistemi: Rabdomiyoliz, myozitis ossifikans circumscripta, kas yırtıkları, kosta kırıkları, eklem çıkıkları.
- Diğer: Mide ülserleri, dekübit ülserleri, bakteriyel süperinfeksiyonlar, abortus, üriner infeksiyon.

### **5.1.2. Lokalize Tetanoz**

Tetanoz pazmine karşı kısmi bağışıklığı olan kişilerde gelişen nadir bir formdur (25). Yaralanma bölgesinde sentezlenen toksin lokal sinirlerle taşındığı zaman bu tablo görülmektedir. Spor inokülasyonu olan yaralanma bölgesindeki kaslarda spazm ve sertlik meydana gelir (1). Kasların kontraksiyonları haftalarca sürebilir ve kasılmaların şiddeti değişebilir (11, 23). Kasılmalar hafif, persistan olabilir ve genellikle kendiliğinden düzelir. Hastalığın kronik formu tetanoz pazmine kısmi immüniteyi yansıtabilir (1). Genellikle lokal tetanoz insanda sık görülmemektedir, bunun nedeni toksinin hızla kan dolaşımına yayılması ve yaralanma bölgesinden daha fazla miktarda santral sinir sistemine yakın bulunan sinir uçları tarafından alınmasıdır. Ölüm oranı %1'in altındadır (46). Ancak ağır seyreden bir patoloji olan generalize tetanozun işareti de olabilir (23).

### 5.1.3. Sefalik Tetanoz

Sefalik tetanoz nadir görülür ve özellikle fasiyal sinir ve göz çevresinde saptanan baş ya da yüz yaralanmalarıyla ilişkilidir (11). İnkübasyon dönemi genellikle 1-2 gündür. Daha çok kafa travmalarından sonra gelişir. Ayrıca kronik orta kulak iltihabıyla da ilişkili olabilir. İlk bulgu sıklıkla *Nervus facialis* tutulumuna bağlı olarak gelişen yüz felcidir. Generalize spazmlarla karakterize olan generalize tetanozun tersine sefalik tetanoz tek ya da kombine olarak 3. 4. 6. 9. 10. ve 12. sinirlerini içeren atonik kranial sinir tutulumlarına neden olur. Trismus görülebilir. Hastalık generalize tetanoza ilerleyip, kötü prognoz gözlenebilir. Mortalitesi yüksektir (11, 23, 25).

### 5.1.4. Neonatal Tetanoz

Gelişmekte olan ülkelerde görülen en sık tip olan neonatal tetanoz, infekte göbek kordonu kesilme bölgesine bağlı immünizasyonu tam olmayan annelerin yenidoğan bebeklerinde görülen bir generalize tetanoz formudur (41). Hayatın ilk iki gününde emme yeteneği normal olan bebekte doğumdan sonraki 3-14. günlerde ortaya çıkar. Hastalık emme güçlüğü, iritabilite ve ağlama ile başlar. Ardından değişen düzeyde trismus, yutma güçlüğü, opistotonus ve diğer tetanik spazmlar gelişir. Neonatal tetanozda ölüm nedeni birinci haftada apne, ikinci haftada sepsistir. Ayrıca dehidratasyon, aspirasyon pnömonisi ve pulmoner hemorajiye bağlı ölüm de görülebilir. Umbilikal kordun bakteriyel infeksiyonu bebeklerin yarısında sepsise neden olmakta ve bu da tedaviye rağmen oluşan ölüm oranını arttırmaktadır. Mortalite %90'ların üzerindedir ve hayatta kalan bebeklerde gelişme geriliği saptanmaktadır (1).

## 6. TANI

Tetanozun tanısı primer olarak anamnez ve kliniğe dayanmaktadır (1, 11, 23, 25 ). Öyküde toprakla veya diğer materyallerle kirlenmiş yara ya da ısırık öyküsü, karakteristik yüz görünümü ve spazmların olması tanıya yardımcıdır (11). Olguların çoğunda eşlik eden yaralanma öyküsü olmamasının yanı sıra, %7-21 oranında herhangi bir odak saptanamamıştır (7). Tetanozun karakteristik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Rutin laboratuvar



incelemelerinde çoğunlukla herhangi bir patoloji saptanmaz (1, 25, 47). Yoğun kas kasılmaları beyin omurilik sıvısı basıncını yükseltebilirse de genellikle normaldir (23, 47).

Generalize tetanozda, kliniğin tipik olması nedeniyle hastalığı tanımlamak zor değildir. Ancak şüpheli veya lokal tetanozda tanı koymak kolay olmayabilir. Böyle durumlarda laboratuvar tanı önem kazanır ve bunun için etken aranır.

Etkilenen bölgeden alınan aspirasyon örneklerinde gram boyamada tipik terminal ya da subterminal sporlu, gram olumlu ince, uzun basiller bazen görülebilir (13). Kesin tanı ve identifikasyon için kültür gereklidir. Ayrıca kültürde üreyen etkenin toksin üretmesi önemlidir. Doku veya aspirasyon örneklerinin anaerob kültürleri genellikle negatif sonuç verir. Yara örneklerinde *C. tetani* izolasyon oranı %30'dur (48).

Taze hazırlanmış iki kanlı agar ile iki kıymalı buyyona (veya tiyoglikolatlı) ekim yapılır. İki-üç gün 37°C'de ve anaerob koşullarda inkübasyondan sonra yapılan gram boyamada mikroorganizmalar aranır. Kanlı agarda, besiyeri yüzeyine yayılmış, filamentöz, grimsi R tipi koloniler aranmalıdır. Ayrıca hareket incelemesi yapılır, tip VI dışındaki tüm *C. tetani* bakterileri hareketlidir. Ekim yapılan sıvı besiyeri tüplerinden birisi 70°C'lik sıcak suda 10 dakika bekletildikten sonra, ısıtılmış ve ısıtılmamış olan her ikisinden de % 5 agar içeren plak besiyerleri yüzeyine tek koloni ekimi yapılır ve 35°-37°C'de 48 saat anaerob ortamda inkübe edilir. *C. tetani* kanlı agarda plak yüzeyine yayılma şeklinde üreme gösterir. Saf kültür elde edilmesinden sonra yapılan biyokimyasal testlerde *C. tetani* jelatini hidrolize eder, süt sindirimi değişkendir, hidrojen oluşturur, indol pozitifliği %40-60'dır (13).

Hayvan deneyleri, klinik örneklerin direkt olarak inokülasyonu şeklinde olabileceği gibi, kültürde üremiş bakterinin toksin oluşturup oluşturmadığını saptamak için kullanılır. Bunun için klinik materyel veya kültür süspansiyonu hayvanın derialtına veya kas içine uygulanır. Kobayda kas spazmları ve tetanik konvülziyonlar olur (13). Uyarılara karşı tonik ve klonik kasılmalarla cevap veren hayvanda sonunda ölüm meydana gelir.

Hafif başlangıçlı olgularda elektromiyografi tanıyı yönlendirebilir. Posterior farinks stimülasyonu ile trismusun ortaya çıkması tanıda yardımcı olabilmektedir. Özellikle sefalik tetanoz gibi trismusun olmadığı olgularda,

periferik sinirler ve presinaktik nöromusküler birleşim yerindeki disfonksiyonun elektromiyografik testlerle tespit edilmesi tanıya yardımcıdır (46).

Glisin antagonisti olan striknin zehirlenmesinde, tetanoz benzeri tablo oluşur. Böyle durumda serum ve idrar örneklerinde toksikolojik çalışmalar yapılmalıdır (1).

Kişide immünizasyon durumuna yönelik yapılacak tetanoz antikor düzeylerinin belirlenmesi tanıyı destekleyecektir. Genel olarak koruyucu antikor düzeyi *invivo* olarak 0.01 U/ml veya *invitro* olarak 0,15 U/ml'dir (30). Ancak semptomlar başladığı zaman serumda tetanoz antikorlarının yokluğu veya düşüklüğü tanıyı desteklese de koruyucu düzeyde antikor olan bazı olgular bildirilmiştir (1, 41). Tetanoz antikorları *invivo* veya *invitro* tekniklerle ölçülebilir:

- *In vivo* nötralizasyon testi: Tetanoz antitoksininin biyolojik etkisini ölçer. Laboratuvar hayvanlarında serumun toksin nötralize edici etkisini gösterir. Pahalı bir tekniktir. Zaman ve iyi yetişmiş personel, çok sayıda hayvan ve serum gerektiren duyarlı bir testtir (49).
- *In vitro* teknikler: Tetanoz antikoru ile tetanoz toksini arasındaki etkileşim *invitro* olarak ölçülür. Bunun için PHA (Pasif hemaglütinasyon testi), EIA (Enzyme immuno assay), RIA (Radyo immuno assay) gibi testler kullanılabilir. Bu teknikler kolay, hassas, hızlı ve pahalı olmayan tekniklerdir (50).

## 7. AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda başlangıç semptomları ve tetanozun klinik formu önem taşır:

- Sefalik tetanoz, Bell paralizi ve trigeminal nörit ile karışabilir. Sefalik tetanoza sıklıkla disfaji, trismus ve ense sertliği gibi kafa çifti tutulum bulguları eşlik eder (43).
- Trismus tetanozun yanısıra tonsillit, peritonsiller apse, temporomandibular eklem disfonksiyonu, parotit, diğer santral sinir sistemi patolojilerinde görülebilir.
- Kuduz hastalarında hiperrefleksi görülebilir, ancak kuduzda hallüsinasyonlar, hidrofobi, stupor, mani, hayvan ısırma öyküsü vardır ve

trismus genellikle görülmez. Kuduzda nöbetler klonik özelliindedir, tetanozpasmlar ise uzun süreli ve tonik özelliindedir.

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

Tetanoz ense sertliği nedeniyle bakteriyel menenjitler ile karışabilir.

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

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

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

- Histeri tetanozu taklit edebilir. Ancak histeri hastaları uzun süreli muayene sırasında ya da dikkatleri başka yöne çekilince rahatlarlar ve tonik spazmlar yerine klonik spazmlar sergilerler (11).

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

Ayıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar (15, 51, 52);

A)Generalize form:

- Fenotiazin reaksiyonu
- Menenjit, ensefalit
- Hipokalsemik tetani
- Retroperitoneal hemoraji
- Epilepsi
- Deserebrasyon
- Narkotiklerin birden kesilmesi
- Sitriknin zehirlenmesi
- Peritonit

B) Trismus tablosu:

- Diş abseleri
- Mandibula kırığı
- Mandibuler osteomyelit
- Difteri, kabakulak
- Retrofaringeal abse

C) Diğer:

- Distonik reaksiyon
- Kuduz, polyo

## 8. PROGNOZ

Generalize tetanoz, en iyi şartlarda, en uygun tedaviye rağmen mortalitesi %25-50 oranındadır. Prognozu belirlemek için geliştirilmiş birçok skora sistemi geliştirilmiştir, bunlardan biri Dakar skora sistemi (53).

Dakar skorası:

<b><u>Prognostik faktör</u></b>	<b><u>Skor 1</u></b>	<b><u>Skor 2</u></b>
İnkübasyon süresi	7 günden kısa	7 günden uzun veya bilinmiyor
Başlama süresi	2 günden kısa	2 günden uzun
Giriş bölgesi	Göbek kordonu, yanık cerrahi girişim, septik abortus, açık kırık, intramusküler enjeksiyon	Diğerleri
Spazm durumu	Var	yok
Ateş	>38.4°C	<38.4°C
Taşikardi	erişkinde >120 atım/dak yenidoğanda >150 atım/dak	erişkinde <120 atım/dak yenidoğanda <150 atım/dak

Toplamda elde edilen değer 0-1 ise mortalite %10'un altında, 2-3 ise %10-20, 4 ise %20-40, 5-6 ise %50 oranındadır.

Kullanılan bir diğer skorum sistemi ise Ablett sınıflamasıdır (46, 52);

Grade I (hafif): Hafif-orta Őiddette trismus, genel spastisite, solunum sıkıntısı yok, disfaji yok veya hafif derecede

Grade II (orta): Belirgin rijidite, trismus, disfaji, orta derecede solunum sıkıntısı

Grade III (ciddi): Ciddi trismus, disfaji, solunum sıkıntısı, ciddi spazmların eşlik ettiği generalize kas rijiditesi

Grade IV (çok ciddi): Grade III'ün bulgularına ek olarak otonomik disfonksiyon

Grade yükseldikçe hastanın mortalitesi artmaktadır. Ablett sınıflaması kullanımı kolay, basit ve daha çok tercih edilen derecelendirme sistemidir (46).

## 9. TEDAVİ

Tetanoz, kısa sürede tanı konulup, tedaviye başlanması gereken yüksek mortaliteye sahip bir hastalıktır. Tedavinin amacı, santral sinir sistemine ulaşmış olan toksinin neden olduğu semptomlara yönelik destek tedavi, dolaşan toksinlerden daha fazlasının santral sinir sistemine ulaşmasının engellenmesi ve mikroorganizmanın eliminasyonu ile toksin üretiminin engellenmesidir.

Tetanozlu hastada iyi bir bakım çok önemlidir. Hasta sessiz, loŐ bir odaya alınmalı, ani ve yüksek ses gibi uyaranlardan uzak tutulmalıdır. Amaç spazmların ve solunumun kontrolü ile geçen süre içinde gelişebilecek komplikasyonların önlenmesidir. Tetanozun tedavisi altı başlık altında incelenebilir:

### 1) Spazmların kontrolü:

Sedatifler: Hayatı tehdit eden spazmların kontrolü için kullanılan gama aminobütrik asit (GABA) agonisti olan benzodiyazepinler, toksinin etkisini

indirekt olarak antogonize eder (1). En çok tercih edilen diazepam genellikle 0,5-15 mg/kg/gün dozda kullanılmaktadır, doz giderek arttırılabilir. Farklı çalışmalarda farklı dozlarda yanıt alınmıştır, 3400 mg/gün kullanılan olgular rapor edilmiştir (20). Lorazepam ve midazolam kullanılan diğer benzodiyazepinlerdir. Midazolam yarı ömrü kısa olduğu için devamlı infüzyonu gerekmektedir ve dozu 5-15 mg/kg/saat kullanılabilir (54). Lorazepam uzun etkili olduğu için tercih edilebilir. Diazepam ve lorazepamın intravenöz formunda bulunan koruyucu madde olarak kullanılan propilen glikol, laktik asidoza neden olabilir (1). Genel anestetik olan propofol, sedatif olarak infüzyon şeklinde benzodiyazepin tedavisinin yanında kullanılabilir ancak pahalı bir ajandır (55). Yan etki olarak hipotansiyon, bradikardi, pankreatik disfonksiyon görülebilir, çocuklarda kullanılmamaktadır (56). Geçmiş yıllarda tetanoz tedavisinde kullanılan barbitüratlar solunum depresyonu ve komaya yol açtıkları için günümüzde kullanımları önerilmemektedir.

Nöromuskuler bloker ajanlar: Konservatif tedavi işe yaramazsa veya hastanın spazmları çok olursa nöromüsküler blokaj düşünülmelidir. Önceleri kullanılan uzun etkili pankuronyumun katekolamin geri alımını bloke ettiğini ve kardiyak instabiliteyi arttırdığını bildiren yayınlardan dolayı minimum otonomik instabiliteye neden olan vekuronyum tercih edilmelidir (19, 46). Atrakuryum da bir alternatiftir. Nöromüsküler bloke edici ajanlar kullanıldığı zaman solunuma yardımcı olunmalıdır. Hastanın durumunu değerlendirmek ve olası komplikasyonları gözlemleyebilmek için gün içinde tedaviye ara verip elektroensefalografik monitorizasyon yapılmalıdır (1).

Baklofen: GABA agonisti olan baklofen için tetanozun tetanik spazmlarını önlemede yüksek doz intratekal kullanımını öneren çalışmalar vardır (57). İntratekal kullanımın avantajı, oral kullanıma göre daha düşük dozda 600 kat daha potent olmasıdır (46).

Dantrolen: Sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını inhibe eder. İzole tetanik spazmların tedavisinde kullanıldığını ve mekanik ventilasyona ihtiyacı azalttığını bildiren yayınlar bulunmaktadır (46).

## 2) Otonomik Disfonksiyonun Kontrolü:

Spazmların kontrolünü sağlayan ilaçlar, tetanozda esas ölüme neden olan komplikasyonlara yol açan sempatik hiperaktiviteyi azaltmazlar. Otonomik disfonksiyon genellikle aşırı katekolamin salınımına bağlıdır. Bu amaçla çeşitli ilaçlar kullanılabilir.

Adrenerjik blokerler: Alfa ve beta blokaj yapan labetolol en sık kullanılan ajandır, ancak yararlı olduğu kanıtlanmış uygun bir terapötik rejim bulunmamaktadır. Alfa ve beta blokajın dezavantajları tedaviyi sınırlar. Alfa blokaj ile refleks taşkardi görülmesi, beta blokaj ile hipertansiyonun kötüleşmesi ve ani ölüm riskinin artması istenmeyen etkiler olarak karşımıza çıkmaktadır (58).

Morfin ve fentanil kullanımının, artmış sempatik uyarıyı azaltılmada, taşikardi ve hipertansiyonun kontrolünün sağlanmasında etkin olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (59, 60).

Klorpromazin: GABA agonistlerle kullanımı, artmış sempatik etkiyi baskılamakta yararlı olabilmektedir (52). Dozu erişkinde 50-150 mg ve bebeklerde 4-12 mg, 4-8 saatte bir intramusküler olarak kullanılabilir.

Magnezyum sülfat: Magnezyum, nöromusküler kavşakta kalsiyumla yarışarak iletimi antagonize eder. Bu fonksiyonundan dolayı kullanımını öneren birçok çalışma vardır (61, 62). Ancak katekolamin salınımını arttırabildiği için dikkatli kullanılmalıdır.

Epidural anestezi: Bu yöntemin otonomik disfonksiyonun kontrolünü başarıyla sağladığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (1).

## 3) Antitoksin Tedavisi:

Hastanın durumunu kontrol altına alır almaz, kanda dolaşan toksinin nötralizasyonu için antitoksin verilmelidir (11, 15, 47, 50). İki tip antitoksin bulunmaktadır:

a) Homolog antitoksin: Tetanoz insan immünglobulini (TİG) tetanoz toksoidi ile hiperimmün hale gelmiş insan donörlerin plazmasından hazırlanır. Yarılanma ömrü 25 gün olduğu için tek doz kullanımı yeterlidir (63). Blake ve arkadaşlarının (30) yaptığı çalışmada 500 U intramusküler TİG'in sistemik tetanoz toksinini nötralize etmek için yeterli olduğu gösterilmiş olsa da 3000-6000 U gibi yüksek dozlar da tavsiye edilebilmektedir. Yara yerine

uygulanmasının avantajı bulunmamaktadır. Ayrıca gebelerde kullanımı güvenli bulunmuştur (24).

b) Heterolog antitoksin: At kaynaklı tetanoz antitoksininin kullanım dozu 50.000-100.000 U şeklindedir ancak 10.000 U'de yeterli olabilir. Antitoksin verilen kişilerde anafilaksi ve serum hastalığı gibi ciddi yan etkiler oluşabilmektedir.

Tetanoz immünglobulinin (TİG) veya at kaynaklı antitoksinin intratekal kullanımı için çelişkiler vardır. Sistemik kullanımda kan beyin bariyerini geçemediğinden intratekal kullanım pratik anlamda santral sinir sisteminde (SSS) bağlı olmayan toksini bağlamaya olanak sağlamaktadır. Abrutyn ve Berlin 'nin (64) yaptığı metaanalizde intratekal kullanımın mortaliteyi azalttığı rapor edilmiştir. Buna rağmen pek çok randomize kontrollü çalışma ise özellikle neonatal tetanozda intratekal kullanımın yararını gösterememiştir (1).

#### 4) Antibiyotik:

Nekrotik dokuda toksin üretmeye devam eden vejetatif formdaki bakterileri ortadan kaldırmak için uygun antibiyotik tedavisi uygulanması gerekir. Penisilin, metronidazol, sefalosporin, eritromisin, tetrasiklin, kloramfenikol, imipenem, klindamisin kullanılacak antibiyotiklerdir (19). Önceleri penisilin önerilmekle birlikte, GABA salınımını inhibe ederek tetanoz pazuinin agonisti gibi etki edebildiği için günümüzde birçok merkezde metronidazol antimikrobiyal tedavide ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Metronidazol 500 mg dozda günde dört kez 7-10 gün uygulanmalıdır.

#### 5) Yara temizliği:

Hastaya gerekli müdahaleler yapıldıktan sonra cerrahi debridman uygulanmalıdır. Yara yerinde bulunan yabancı cisimler çıkarılmalı, ölü dokular debride edilmeli ve günlük pansumanları yapılmalıdır.

#### 6) Hasta bakımı:

Uzun süre yatması gereken hastaya yeterli kalori desteği gerekmektedir. Hastanın durumu uygunsa nazogastrik sonda ile beslenmelidir, aldığı çıkardığı takibi yapılmalı, gelişebilecek dekübit ülserleri için önlem alınmalı, pulmoner emboliyi önlemek için antikoagülan, gastrointestinal kanama için H<sub>2</sub> reseptör blokleri kullanılmalıdır (24). Hastada gelişebilecek nozokomiyal infeksiyonlar açısından da dikkatli olunmalıdır.



Tetanoz hastalığı tetanozpozmine karşı bir immünite oluşturmaz (1). Bu nedenle tüm şüpheli tetanoz hastalarına tanı sırasında ya da konvalesan dönemde primer seri toksoid aşısı başlanmalı ya da önceden başlanan şema tamamlanmalıdır.

Generalize tetanoz için tavsiye edilen tedavi protokolü (1):

### **İlk bir saat: Tanı ve stabilizasyon**

1. Hava yolunu açıp solunumu sağlayın. Gerekirse benzodiyazepin ve nöromüsküler bloke edici ajanlar kullanarak endotrakeal entübasyon yapın.
2. Antitoksin düzeyini belirlemek, elektrolit, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, kreatin kinaz ve üriner miyogloblin düzeyini saptamak için örnek alın.
3. Giriş yolu, inkübasyon periyodu, invazyon periyodu ve bağışıklama öyküsünü belirleyin.
4. Dopamin, bloke edici ajanla oluşan distonik reaksiyonları ekarte etmek için benztropin (1-2 mg, IV) veya difenhidramin (50 mg IV) verin.
5. Spazmları kontrol etmek ve rijiditeyi azaltmak için intravenöz benzodiyazepin verin. Eğer doz solunumu baskılıyorsa, kısa süreli nöromüsküler bloke edici ajan verip entübasyon yapın. Hastayı yoğun bakımın sakın, karanlık bir alanına taşıyın.

### **İlk 24 saat: Erken tedavi dönemi**

1. 500 IU insan tetanoz immünglobulinini intramüsküler olarak verin.
2. Farklı bir bölgeden yaşına uygun olarak tetanoz toksoidini tetanoz-difteri aşısı (0.5ml) veya difteri-boğmaca-tetanoz aşısı (0.5 ml) şeklinde intramüsküler olarak verin.
3. İntravenöz olarak, 7-10 gün 6 saate bir olacak şekilde 500 mg metronidazol başlayın.
4. Spazmlar hava yolunu kapatacak olursa trakeostomi açın.
5. Gerekli ise yarayı debride edin.
6. Yumuşak bir nazal beslenme tüpü veya santral venöz kateter yerleştirilerek beslemeye başlayın. Total parenteral nütrisyon alan hastalara parenteral H<sub>2</sub> blokör veya başka mide koruyucu ajanlar başlayın.
7. Spazmları kontrol etmek ve sedasyon oluşturmak için benzodiyazepinler kullanın. Eğer yeterli kontrol sağlanamazsa uzun etkili nöromüsküler bloke

edici ajanlar (vekuronyum, 6-8 mg/saat) ilave edin. Sedasyon için benzodiyazepinlere devam edin ve elektroensefolografik monitorizasyon yapın. Nöromüsküler bloke edici ajanların birikimini önlemek ve hastanın muayenesini yapmak için ilacı gün aşırı verin.

### **Geç tedavi dönemi: Sonraki 2-3 hafta**

1. Sempatik hiperaktiviteyi labetalol (0.25-1.0 mg/saniye) veya morfin (0.5-1.0 mg/kg/saat) kullanarak tedavi edin. Lokal anestetik ile epidural blokajı değerlendirin. Kan basıncı kontrolü için diüretiklerden kaçınin.
2. Hipotansiyon varsa tuz tedavisine başlayın. Pulmoner arter kateteri yerleştirin ve hastanın semptomlarına göre sıvı, dopamin veya norepinefrin verin.
3. Uzun süreli bradikardi pacemaker gerektirebilir. Atropin veya isoproterenol pacemaker yerleştirilirken gerekli olabilir.
4. Profilaktik heparin tedavisine başlayın.
5. Dekübit ülserlerini önlemek için havalı yatak kullanın.
6. Spazm şiddeti azalana kadar benzodiyazepinleri kullanın, sonra azaltarak kesin.
7. Rehabilitasyonu planlamaya başlayın

### **Konvelesan dönem: 2-6 hafta**

1. Spazmlar sonlanınca fizik tedaviye başlayın.
2. Taburcu olmadan önce hastaya bir doz daha tetanoz-difteri veya difteri-boğmaca-tetanoz aşısı yapın.
3. İkinciden dört hafta sonra yapılmak üzere üçüncü dozun randevusunu verin.

## **10. KORUNMA**

### **10.1.1. Tetanoz Toksoidi**

Tetanoz toksoidi, tetanozpozminin formaldehit ile işlem görmesi ile elde edilir. Adsorbe (alüminyum fosfat ya da alüminyum hidroksit ile presipite edilmiş) ve sıvı toksoid olmak üzere iki tip toksoid vardır. Adsorbe toksoid kas içi, sıvı toksoid ise cilt altına uygulanır. Primer immünizasyon şemasına göre

adsorbe toksoid ile üç doz gerekliyken, sıvı toksoidde dört doz gereklidir. Serokonversiyon oranları eşit olmasına karşın adsorbe toksoid tercih edilir, bunun nedeni antitoksin yanıtının daha yüksek düzeyde, daha uzun süreli olması ve antikör azalma hızının daha yavaş olmasıdır (11). Aşının toksoid protein içeriğinin ölçümü standart antitoksin ile flokülasyon yoluyla saptanır ve Lf olarak ölçülür. Adsorbe aşı doz başına 5-20 Lf protein, sıvı toksoid ise 10-40 Lf protein içermektedir. Doz olarak 0,5 ml kullanılmaktadır.

### 10.1.2. Aşı Şeması ve Kullanımı

Tetanoz, etkin bir aşının yaygın bir şekilde kullanımı ile önlenebilen bir hastalıktır. İyi bir aşılama programı ile hastalığın morbidite ve mortalitesi dramatik olarak azalmaktadır. Uygulanan aşı tipleri:

DT: Çocuklar için difteri ve tetanoz aşısı

DBT: Difteri, tetanoz ve spesifik olmayan boğmaca aşısı

DaBT: Difteri, tetanoz ve aselüler boğmaca aşısı

DaBT-Hib: Difteri, tetanoz, aselüler boğmaca, *Haemophilus influenzae* tip b

DaBT-IPA-Hib: Difteri, tetanoz, aselüler boğmaca, inaktif polyo ve *H.influenzae* tip b

Td: Adolesan ve erişkin için tetanoz ve difteri aşısı

TT: Tetanoz toksoid aşısı

Çocuk formüllerinde (DT, DaBT ve DaBT-IPA-Hib) tetanoz toksoidi erişkin Td aşısındaki ile aynıdır ancak difteri toksoidi miktarı erişkin aşıdan 3-4 kat daha fazladır. Yedi yaşından küçük çocuklarda DaBT ya da pediatrik DT uygulanmalıdır. Yedi yaş ve üzerindeki bireylerde ise, DaBT ya da pediatrik DT serileri tamamlanmamış olsa bile erişkin formülü Td uygulanmalıdır. Periyodik kamçılama dozu difteri toksoidi için de gerekli olduğundan ve aynı popülasyonun difteriye karşı da duyarlı olmasından dolayı difteri toksoidi tetanoz toksoidi ile birlikte uygulanır.

Her yıl yenilenen gözden geçirilen Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 'in önerdiği primer aktif aşılama şeması Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** ACIP'in önerdiği aşılama şeması

7 yaşından küçükler	1.Doiz	6. veya 8. haftada	DaBT
	2.Doiz	İlk dozdan 4-8 hafta sonra	DaBT
	3. Doiz	2. dozdan 4-8 hafta sonra	DaBT
	4. Doiz	3. dozdan 6 ay-1 yıl sonra	DaBT
	Rapel	4-6 yaşında ve 11-12 yaşında Her 10 yılda bir rapel	Td
7 yaşından büyükler	1.Doiz	İlk karşılaşma	Td
	2.Doiz	İlk dozdan 4-8 hafta sonra	Td
	3.Doiz	2. dozdan 6 ay-1 yıl sonra	Td
	Rapel	Her 10 yılda bir	Td

Yedi yaş ve üzerindeki kişilerde üç doz, yedi yaşından küçük çocuklarda ise dört doz primer tetanoz toksoidi uygulamasından sonra genellikle koruyucu düzeylerin üzerinde antitoksin düzeyleri saptanır. Toksoidin etkinliği tam bir aşılama şemasından sonra %100 olarak bildirilmektedir, tam doz aşılanmış ve son doz aşısı 10 yıl içinde uygulanmış kişilerde tetanoz saptanma olasılığı oldukça düşüktür (65). Antitoksin düzeyleri zamanla azalmaktadır. Bazı kişilerde ömür boyu immünite görülmekteyken, çoğunlukla antitoksin düzeyleri son dozdan 10 yıl sonra minimal koruyucu düzeylere yaklaşır. Sonuç olarak rutin kamçılama dozlar 10 yılda bir önerilmektedir.

Tetanoz aşısı ülkemizde 1968 yılından itibaren çocukluk çağı rutin aşılamasında kullanılmaktadır. En son olarak Bağışıklama Danışma Kurulu kararıyla 2008 yılı başlarından itibaren uygulanmakta olan bağışıklama programında çocukluk döneminde 8 haftalıktan itibaren 8 hafta aralarla 3 doz, 18-24. aylarda ek rapel doz DaBT ile ilköğretim 1. ve 8. sınıflarda rapel Td aşıları yapılmaktadır (Tablo 3).

**Tablo 3.** Çocukluk dönemi aşılama şeması.

Aşılar	Doğumda	1. ayın sonu	2. ayın sonu	4. ayın sonu	6. ayın sonu	12. ay	18-24 ay	İlköğretim 1. sınıf	İlköğretim 8. sınıf
Hep B	I	II			III				
BCG			I						
DaBT-IPA-Hib			I	II	III		Rapel		
KKK						I		Rapel	
OPA					✓		✓	✓	
Td								✓	✓

Hep B: Hepatit B aşısı

BCG: Verem aşısı

DaBT-IPA-Hib: Difteri, aselüler boğmaca, tetanoz, inaktif polyo, *Haemophilus influenzae* tip B aşısı

KKK: Kızamık, kızamıkçık, kabakulak aşısı

OPA: Oral Polyo aşısı

Td: Erişkin Tipi difteri-tetanoz aşısı

Rapel: Pekiştirme dozu

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

Yapılan birçok çalışmada gebelik sırasında verilen aşının neonatal tetanozdan ölümleri azalttığı gösterilmiştir (41). 1981 yılında ülkemizde başlatılan genişlemiş bağışıklama programıyla, aşı ile önlenebilen hastalıkların önüne geçilmesi hedeflenerek, gebelerin ve bebeklerin aşılanmasıyla neonatal tetanozun eliminasyonu amaçlanmıştır.

Sağlık Bakanlığı Verilerine Göre Türkiye’de Bölgelere ve Yıllara Göre Gebelerde TT2+ Aşılama Oranları (%) (37):

Bölgeler	2002	2003	2004	2005	2006
Marmara Bölgesi	25	26	29	30	37
Ege Bölgesi Bölgesi	58	56	63	69	71
Akdeniz Bölgesi	53	51	58	68	70
İç Anadolu Bölgesi	48	47	48	53	55
Karadeniz Bölgesi	47	46	49	57	60
Doğu Anadolu Bölgesi	24	22	27	38	48
Güneydoğu Anadolu Bölgesi	18	18	23	31	39
Türkiye	37	37	41	47	90

Gebeliğin dördüncü ayından sonra en az bir ay arayla ve son doz tahmini doğum tarihinden en az 2 hafta önce olmak şartı ile iki kez tetanoz aşısı alan gebelerde tetanoza karşı oluşan antikorlar bebeği ikinci aya kadar koruyabilmektedir. 1987’den beri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) geliştirmekte olan ülkelerde bağışık olmayan doğurgan çağındaki kadınlara beşli aşılamayı önermektedir (66).

**Tablo 4.** Doğurganlık çağındaki kadınlarda aşı uygulaması şeması

Doz	Zamanlama	Koruyuculuk süresi
Td 1	Gebeliğin 4. ayında – ilk 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	10 yıl
Td 5	Td 4’den en az 1 yıl sonra	Doğurganlık çağı boyunca

### 10.1.3. Aşının yan etkileri

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

#### 1. Lokal yan etkiler:

%0-95 oranıyla en yaygın görülen yan etkidir. Yapılan doz sayısı arttıkça lokal reaksiyon oranı artar. Eritem, ödem (%25-30), enjeksiyon bölgesinde ağrı (%50-85) yaygın olarak görülür, ancak genellikle kendi kendini sınırlar ve tedavi gerektirmez (25). Ciddi şişlik %2'den az olguda görülür. Enjeksiyon bölgesinde uzun süreli nodül oluşumu gözlenebilir (67). Yine enjeksiyon bölgesinde apse formasyonu bildirilmiştir. Alüminyum adjuvan içeren aşılar da lokal reaksiyonların daha sık gözlemlendiğine dair yayınlar bulunmaktadır (68). Ayrıca bu ürünler sıvı toksoidlere göre, kompleman indüksiyonu ve makrofaj aktivasyonu yoluyla lokal inflamatuvar yanıtı daha fazla uyarmaktadır.

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

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

#### 2. Arthus benzeri reaksiyonlar:

Genellikle difteri ve tetanoz kombine aşılarının uygulanmasını takiben bildirilmiştir. Omuzdan dirseğe uzanan ağrılı şişlik görülür. Enjeksiyondan 2-8 saat sonra ortaya çıkar, genellikle aşılama aralıklarının sık olduğu erişkinlerde bildirilmiştir. Bu tür ciddi reaksiyonlar enjekte edilen toksoidin antikorlarla kompleks oluşturması sonucu oluşurlar ve gözlenen bireylerde genellikle serum antitoksin düzeyleri yüksek saptanır, Antikor-toksoid kompleksi komplemanları ve lökositleri çeker, lokalize vasküler hasar oluşur (1, 30, 32). Bu kişilere rutin ya da acil durumlarda 10 yıldan kısa aralıklarla kamçılama dozu uygulanmamalıdır.

### 3. Ciddi sistemik reaksiyonlar:

Generalize őrtiker, anafilaksi, ya da nőrolojik komplikasyonlar tetanoz toksoidi kullanımından sonra görülebilir. Periferik nőropati ve Guillain Barré sendromu nadiren saptanabilir (1).

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

DaBT ve DT (pediatrik), Td, DaBT/Hib ve tetanoz toksoidi 2-8 °C'de saklanmalıdır. Dondurulması tetanoz komponentinin potensini azaltır (25, 65).

#### **10.1.4. Temas sonrası profilaksi**

Herhangi bir tip yaralanma nedeniyle doktora başvurmuş kişi tetanoz profilaksisi yönünden değerlendirilmelidir. Parsiyel oksijen basıncının düşmesine engel olmak ve yaranın diğer bakterilerle kontaminasyonunu önlemek için, yabancı cismin çıkarılması ve devitalize dokuların temizlenmesi tavsiye edilmektedir. Eğer gerekli ise drenaj ve irrigasyon yapılmalıdır (15). Hastanın aşılama durumu dikkatlice değerlendirilmeli, yaptırılmış olan önceki dozlar ve son dozun tarihi öğrenilmelidir. Aşılama öyküsü bilinmeyen veya emin olunmayan hastalar aşısız olarak kabul edilmelidir (69).

Yaranın tipi aşılama yapılmasında önemlidir. Yaralar tetanoz riski az ve fazla olarak incelenebilir. Kir, toprak, salya veya gaita ile kontamine olmuş yaralar, delici yaralar ve avulsiyonlar, künt travmalar, yanık ve hayvan ısırıkları gibi yaralanmalar tetanoz olasılığı yüksek olan yaralar olarak tanımlanmaktadır. Eğer hastanın primer aşılama öyküsü varsa veya 10 yıldan az bir zaman önce tetanoz rapel dozu almışsa, yarası temiz ve küçükse tekrar aşı yapılmasına gerek yoktur. Aşılama öyküsünün küçük bir kısmında antikorların koruyucu düzeyi 10 yıl devam etmemektedir. Bunun için az kirli ve küçük yaralanmalarda eğer kişinin primer aşılama öyküsü varsa veya beş yıldan uzun süre önceye ait rapel dozu varsa tekrar bir rapel önerilmektedir. Temiz, minör yarası olan ve üç dozdan az bilinen toksoid aşı olanlarda tedavinin başında tek doz rapel aşı yapılır. Riskli yarası olanlarda ve üç dozdan az bilinen aşı olanlarda ek bir doz tetanoz aşısına ilave uygun



pasif bağışıklama yapılmalıdır (69, 70, 71). Tetanozda temas sonrası profilaksi Tablo 5'de görülmektedir (69, 71).

**Tablo 5.** Temas sonrası profilaksi.

Aşı öyküsü	Temiz ve küçük yaralanmalar		Diğer yaralanmalar	
	Td	TİG <sup>9</sup>	Td	TİG <sup>9</sup>
Bilinmiyor veya 3 dozdan az ise	Evet	Hayır	Evet	Hayır
3 dozdan fazla ise	Hayır <sup>1</sup>	Hayır	Hayır <sup>2</sup>	Hayır

<sup>9</sup> Tetanoz immünglobulinin (TİG) dozu; homolog için 250-500 Ü, heterolog için 3000-5000 Ü

<sup>1</sup> Son dozdan 10 yıl ve daha fazla geçmiş ise yapılmalı

<sup>2</sup> Son dozdan 5 yıl ve daha fazla geçmiş ise yapılmalı

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Araştırma Tipi

Bu çalışma, Manisa bölgesinde erişkin yaş grubunda tetanoz antikor düzeylerinin belirlenebilmesi amacıyla planlanan kesitsel epidemiyolojik tipte bir araştırmadır.

### Örnekleme Yöntemi

Araştırmanın evrenini Manisa Merkez ilçede yaşayan 18 yaş ve üzeri erişkin kişiler oluşturmaktadır. Araştırma bir örnek grubunda yürütülmüş olup, ulaşılması gereken minimum örnek büyüklüğü hesaplanırken, tetanoz antikor düzeyi yetersizliği %30, tahmin edilen oranla ilgili yanılma payı %3 ve tip 1 hata düzeyi %5 olarak alınmıştır. Buna göre örnek grubu aşağıdaki formül kullanılarak yaklaşık 896 olarak hesaplanmıştır.

$$n = \frac{p(1-p) t_{0,05}^2}{s^2} = \frac{(0,30) \times (0,70) \times (1,96)^2}{(0,03) \times (0,03)} = 896$$

Veri toplama amacı ile örnek grubunu oluşturan haneler ziyaret edildiğinde evde bulunamayan veya görüşmeyi reddeden kişilerin de olabileceği düşünülerek, örnek grubunun 1000 kişi seçilmesine karar verilmiştir.

Araştırmanın Manisa Merkez İlçede kentsel, gecekondular ve kırsal olmak üzere üç farklı sosyal yapı gösteren sağlık ocağı bölgelerinde uygulanmasına karar verilmiştir. Bunun için Manisa Sağlık Müdürlüğü 2004 İstatistik Yıllığı verileri kullanılmış, 2004 yılında Manisa Merkez İlçe sınırları içinde yaşayan kişilerin yerleşim yeri tipine göre dağılımı dikkate alınmıştır. Buna göre kişilerin %55,2'sinin kentsel yerleşim yerlerinde, %29,7'sinin

gecekondu yerleşim yerlerinde ve %15,1'inin kırsal yerleşim yerlerinde yaşadıkları saptanmıştır. Örnek grubunun oluşturulmasında rasgele örnekleme yöntemi kullanılmış, kentsel, gecekondu ve kırsal yerleşim yeri nüfuslarının evren (Manisa Merkez İlçe) nüfusu içindeki payları kadar örnekte yer almalarına dikkat edilmiştir. Bunun için üç farklı tipteki sağlık ocağı bölgesinden örneğe çıkacak haneler Ev Halkı Tesbit fişlerinden belirlenmiştir. Seçilen ev halkı tesbit fişlerinde yer alan 18 yaş ve üzeri kişiler araştırmanın örnek grubunu oluşturmuştur. Dolayısı ile ulaşılan örnek grubu Manisa kent merkezinde yaşayan kişileri temsil eden bir grup olmuştur. Örnek grubu olarak seçilen 1000 kişiden 850'sine ulaşılmıştır.

### **Veri Toplama**

Veri toplama aşaması Haziran-Kasım 2007 tarihleri arasında yürütülmüştür. Veri toplamak amacı ile kişilerden yazılı onam formu alındıktan sonra bir anket formu kullanılarak, yüz yüze görüşme tekniği ile bilgi edinilmiştir. Anket formuna yaş, cinsiyet, öğrenim durumu, çocukluk dönemi aşılarının yapılıp yapılmadığı, çocukluk döneminin geçtiği şehir, medeni durum, gebelik veya askerlik durumları, mevcut kronik hastalıklar, ilaç kullanımı, alkol kullanımı, kaza veya yaralanma öyküsü, daha önce tetanoz aşılama durumu, yaşanan ev ile ilgili bilgiler (şebeke suyu, oda sayısı, kişi sayısı, sağlık güvencesi, gelir-gider durumu) kaydedilmiştir. Ayrıca bu çalışma ile kişilerin serum tetanoz antikor düzeylerinin değerlendirileceği ve bunun için kan örneğinin incelenmesi gerektiği vurgulanıp, kan örnekleri toplanmıştır.

### **Serumların Test Edilmesi**

Tetanoz antikor düzeyini belirlemek için kişilerden 10 cc kan örneği alınmış, santrifüje edilerek serumları ayrılmıştır. Elde edilen serum örneklerinde EIA (IBL, Hamburg) yöntemiyle tetanoz IgG araştırılması ile kişilerin tetanoza karşı duyarlılık durumu ortaya konmuştur (4, 72). Bu yöntemde test striplerindeki her bir çukurcuğa, ayrı kişilere ait olmak üzere 100 µl serum örnekleri eklenmiştir. Böylece insan serumunda aranan antikorların test striplerinin üzerine kaplanmış antijen ile birleşerek immunkompleks oluşturması sağlanmıştır. Bağlanmamış immunglobülinler yıkama ile uzaklaştırıldıktan sonra, enzim konjugatı eklenmiştir. Substrat

solüsyonunun eklenmesi ile enzimin substratı kullanması sonucu mavi renk oluştuğu, stop solüsyonunun eklenmesiyle de rengin maviden sarıya dönüştüğü gözlenmiştir. Oluşan renk spektrofotometrede okutularak elde edilen optik dansite değerleri kağıt üzerinde işaretlenerek standart eğri elde edilmiş ve serum örneklerinin adsorbans değerlerine karşılık gelen Ig G düzeyleri IU/ml cinsinden belirlenmiştir.

### **Sonuçların Yorumlanması**

Test sonuçlarının yorumlanmasında son literatür bilgilerine göre tetanoz IgG düzeyi  $<0.1$  IU/ml olan kişiler yetersiz bağışık veya duyarlı ve tetanoz IgG düzeyi  $\geq 0.1$  IU/ml olanlar ise tam bağışık olarak değerlendirilmiştir (4).

### **İstatistiksel Analiz**

Araştırmanın verileri SPSS for Windows 10.0 istatistik paket programında değerlendirilmiş olup, verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı ölçütler olarak ortalama ve standart sapma ile yüzde dağılımları hesaplanmıştır. Tetanoz antikor yetersizliği ile ilgili risk gruplarının belirlenmesi amacı ile “tetanoz antikor düzeyi yetersizliği yüzdelerinin karşılaştırılması” ve “farklı grupların tetanoz antikor düzeyi dağılımları arasındaki farkların karşılaştırılması” şeklinde iki farklı yaklaşımla analizler yapılmıştır. Bu yöntemlerden tetanoz antikor düzeyi yetersizliği yüzdelerinin karşılaştırılması için yapılan analizlerde farklı grupların tetanoz antikor düzeyi yetersizliği açısından riskleri (tahmini rölatif risk ve % 95 güven aralığı) hesaplanmış, karıştırıcı faktörlerin düzeltilmesi amacı ile lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Farklı grupların tetanoz antikor düzeyi dağılımındaki farklılıkların karşılaştırılması yaklaşımında ise Mann-Whitney U testi, Kruskal-Wallis varyans analizi testi kullanılmıştır.

Yaşa göre düzeltilmiş istatistiksel karşılaştırmalarda yapılan lojistik regresyon analizinde yaş değişkeni karıştırıcı faktör olarak dikkate alınmıştır.

## BULGULAR

### Örnek Grubunun Tanımlayıcı Özellikleri:

Çalışmamıza katılan kişilerin yaş ortalaması  $41,26 \pm 14,79$  (18-88 yaş) olarak belirlenmiştir. Kişilerin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6.** Yaş gruplarına göre dağılım

Yaş grupları	Sayı	%
20 ve altı	24	2,8
21-30	220	25,7
31-40	223	26,1
41-50	157	18,3
51-60	134	15,7
61-70	68	7,9
71 ve üzeri	30	3,5
Toplam	856	100,0

Çalışmaya katılan kişilerin 391'i (%45,7) erkek, 465'i (%54,3) kadındı. Yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı Tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo 7.** Yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı

Yaş grupları	Erkek		Kadın		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
20 ve altı	5	1,3	19	4,1	24	2,8
21-30	96	24,6	124	26,6	220	25,7
31-40	111	28,4	112	24,1	223	26,1
41-50	66	16,9	91	19,5	157	18,3
51-60	64	16,3	70	15,1	134	15,7
61-70	31	7,9	37	8,0	68	7,9
71 ve üzeri	18	4,6	12	2,6	30	3,5
Toplam	391	100,0	465	100,0	856	100,0

Çalışmaya katılan kişilerin 109'unun (%12,7) okuryazar olmadığı, 42'sinin (%4,9) okula gitmediği, ancak okuryazar olduğu, 434'ünün (%50,7) ise ilkokul mezunu olduğu gözlenmiştir. Öğrenim durumuna göre dağılım Tablo 8'de özetlenmiştir.

**Tablo 8.** Öğrenim durumuna göre dağılım

Öğrenim durumu	Sayı	%
Okur yazar değil	109	12,7
Okur yazar	42	4,9
İlkokul	434	50,7
Ortaokul	67	7,8
Lise	140	16,4
Üniversite	64	7,5
Toplam	856	100,0

Araştırmaya katılan kişilerin 502'sinin (%58,6) çocukluklarının Batı Bölgesi'nde geçtiği belirlenmiştir. Çocukluk döneminin geçirildiği bölgelere göre dağılım Tablo 9'da gösterilmiştir.

**Tablo 9.** Çocukluk döneminin geçtiği bölgelere göre dağılım

Bölgeler	Sayı	%
Batı	502	58,6
Doğu	224	26,1
Orta	87	10,2
Kuzey	11	1,3
Güney	11	1,3
Yurtdışı	21	2,5
Toplam	856	100,0

### **Tetanoza Karşı Bağışıklık Durumunu Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi:**

Araştırmaya katılan kişilerin 581'i (%67,9) tetanoz aşısının yapıldığını hatırlarken, 106'sı (%12,4) aşının yapılmadığını belirtmiştir. Tetanoz aşısı yapılan 581 kişinin 251'i (%29,3) aşının son beş yıl içinde, 151'i (%17,6) son 10 yılda yapıldığını, 179'u (%20,9) ise hatırlamadığını ifade etmiştir. Tetanoz aşılama durumu Tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 10.** Tetanoz aşısı yapılma durumu

<b>Tetanoz aşısı</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
Yapıldı	581	67,9
Yapılmadı	106	12,4
Hatırlamıyor	169	19,7
Toplam	856	100,0

Araştırmaya katılan kişilerin 73'ünde (%8,5) bağışıklık sistemini baskılamak suretiyle antitoksin düzeylerini etkileyebilecek kronik hastalıklar (diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, malignite gibi) ile bağışıklığı baskılayan ilaç kullanımı (steroid, kemoterapötik, interferon gibi) durumlarından en az birinin olduğu saptanmıştır. Kronik hastalık ve ilaç kullanım durumuna göre dağılım Tablo 11'de gösterilmiştir.

**Tablo 11.** Kronik hastalık ve ilaç kullanım durumuna göre dağılım

<b>Kronik hastalık ve ilaç kullanım durumu</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
Bağışıklığı baskılayan kronik hastalık ve ilaç kullanımı	73	8,5
Bağışıklığı baskılamayan kronik hastalık	118	13,8
Hastalık yok	665	77,7
Toplam	856	100,0

Araştırmaya katılan kişilerin 49'u (%5,7) altı ay veya daha uzun süreli alkol kullanımı olduğunu ifade etmiştir. Alkol kullanım durumuna göre dağılım Tablo 12'de gösterilmiştir.

**Tablo 12.** Alkol kullanım durumuna göre dağılım

<b>Alkol kullanım durumu</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
Haftada bir-iki kez veya daha sık	19	2,2
Ayda-yılda birkaç kez	26	3,0
Artık içmiyor	4	0,5
Kullanmıyor	807	94,3
Toplam	856	100,0

Çalışma grubunun 506'sı (%59,1) yaşanan ev tipini apartman, 350'si (%40,9) müstakil veya gecekodu şeklinde bildirmiştir.

Araştırma kapsamına giren kişilerin 579'u (%67,6) gelir-gider durumunu birbirine eşit şeklinde belirtmiştir. Gelir-gider durumuna göre dağılım Tablo 13'de gösterilmiştir.

**Tablo 13.** Gelir-gider durumuna göre dağılım

<b>Gelir gider durumu</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
Gelir gidere eşit	579	67,6
Gelir giderden az	272	31,8
Gelir giderden fazla	5	0,6
Toplam	856	100,0

Araştırmaya katılan kişilerin 598'i (%69,9) sağlık güvencesinin SSK (Sosyal Sigortalar Kurumu) olduğunu bildirmiştir. Sağlık güvencesine göre dağılım Tablo 14'de gösterilmiştir.



**Tablo 14.** Sağlık güvencesine göre dağılım

<b>Sağlık güvencesi</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
Yok	39	4,6
SSK	598	69,9
Emekli sandığı	100	11,7
Bağkur	53	6,1
Yeşil kart	66	7,7
Toplam	856	100,0

Çalışmamıza katılan kişilerin 645'i (%75,4) okul öncesi veya okul döneminde en az bir kez tetanoz aşısının yapıldığını belirtmiştir. Aşıların yapılma durumuna göre dağılım Tablo 15'de özetlenmiştir.

**Tablo 15.** Okul öncesi veya okul döneminde aşılarının yapılma durumu

<b>Okul dönemi aşıları</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
Aşı yapılanlar	645	75,4
Aşı yapılmayanlar	211	24,6
Toplam	856	100,0

Araştırmaya katılanların 665'inin (%77,7) kaza veya yaralanma geçirmediği, 168'inin (%19,6) ise geçirdiği belirlenmiştir. Kaza veya yaralanma geçirenlerin sadece 95'inin (%56,5) sonrasında aşının yapıldığını hatırladığı gözlenmiştir. Kaza veya yaralanma durumuna göre dağılım Tablo 16'da özetlenmiştir.

**Tablo 16.** Kaza veya yaralanma geçirme durumu

<b>Kaza veya yaralanma</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
Evet	168	19,6
Hayır	665	77,7
Hatırlamıyor	23	2,7
Toplam	856	100,0

Araştırmaya katılan 465 kadının 431'i (%92,7) gebe kaldığını belirtmiştir. Daha önce gebe kalmış olan bu 431 kadının tetanoz aşılama durumu Tablo 17'de özetlenmiştir.

**Tablo 17.** Gebelikte tetanoz aşısı yapılma oranları

<b>Aşılama durumu</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
1 tane yapılmış	20	4,7
2 tane yapılmış	169	39,2
Kaç tane yapıldığını hatırlamıyor	42	9,7
Aşı yapılmamış veya hatırlamayanlar	200	46,4
Toplam	431	100,0

Araştırmaya katılan 391 erkeğin 362'sinin (%92,6) askerliğini yaptığı belirlenmiştir. Askerliğini yapan erkeklere askerlikte tetanoz aşısı yapıp yapılmadığı sorulduğunda 276'sına (%70,6) yapıldığı saptanmıştır. Tablo 18'de askerlikte tetanoz aşılama durumları gösterilmiştir.

**Tablo 18.** Askerlikte tetanoz aşılama durumu

<b>Askerlikte aşılama durumu</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
Aşı yapılanlar	276	70,6
Aşı yapılmayanlar	9	2,3
Hatırlamayanlar	77	19,7
Askerlik yapmayanlar	29	7,4
Toplam	391	100,0

Araştırmaya katılan kişilere daha önce tetanoz aşısı yapıp yapılmadığı, yapıldı ise doz sayısı hakkında bilgi edinilmiştir. Kişilerin gebelik, askerlik veya kaza ve yaralanma sonrası gibi yaşam boyunca tetanoz aşısı yapılabilecek farklı olaylar sırasında tetanoz aşılama durumu tekrar sorgulanmıştır. Böylece kişilerin tetanoz bağışıklama durumları konusunda olabildiğince doğru bilgi elde edinilmeye çalışılmıştır. Okul öncesi veya okul

döneminde, gebelik, askerlik veya kaza sonrasında yapılan aşı sayıları kaydedilmiştir. Tablo 19’da kişilerin genel aşılanma durumu özetlenmiştir.

**Tablo 19.** Genel aşılanma durumu

<b>Aşılanma durumu</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
Bir kez aşılanlar	545	63,7
2 kez aşılanlar	124	14,5
3 kez aşılanlar	8	0,9
Hiç aşılanmayanlar	179	20,9
Toplam	856	100,0

#### **Tetanoz Antikor Düzeyleri:**

Araştırmaya katılan kişilerin 740’ında (%86,4) tetanoz IgG düzeyi  $\geq 0,1$  IU ve 116’sında (%13,6) ise  $< 0,1$  IU olarak saptanmıştır. Tetanoz IgG düzeyi ortalaması 0,701 IU olarak bulunmuştur. Tablo 20’de tetanoz antikor düzeylerinin dağılımı gösterilmiştir.

**Tablo 20.** Tetanoz antikor düzeyi dağılımı

		<b>Tetanoz IgG düzeyi</b>
Ortalama		0,701
Minimum – maksimum		0,041-3,461
Yüzdeler	25	0,238
	50	0,382
	75	0,935
		<b>Sayı (%)</b>
Yetersiz ( $< 0,1$ IU)		116 (%13,6)
Yeterli ( $\geq 0,1$ IU)		740 (%86,4)

### Tetanoz Antikor Düzeyi Yetersizliği İle İlişkili Faktörler:

Araştırmaya katılan kişilerde yaş grupları ile tetanoz antikor düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. 40 yaşın altında tam koruyuculuk saptanırken, yaş ilerledikçe koruyuculuğun azaldığı, 71 yaş ve üzerinde oranın %16,7 olduğu belirlenmiştir (Tablo 21).

**Tablo 21.** Yaş gruplarına göre tetanoz bağışıklık durumları

Yaş grupları	Bağışıklık durumu					
	Tetanoz IgG <0,1 IU		Tetanoz IgG ≥0,1 IU		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
20 ve altı	-	-	23	100,0	23	100,0
21-30	-	-	220	100,0	220	100,0
31-40	-	-	223	100,0	223	100,0
41-50	3	1,9	154	98,1	157	100,0
51-60	39	29,1	95	70,9	134	100,0
61-70	49	71,0	20	29,0	69	100,0
71 ve üzeri	25	83,3	5	16,7	25	100,0
Toplam	116	13,6	740	86,4	856	100,0

p= 0.001, eğimde ki kare testi

Araştırma kapsamına giren kişiler arasında cinsiyet ile tetanoz bağışıklık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Cinsiyete göre tetanoz bağışıklık durumlarının karşılaştırılması Tablo 22’de gösterilmiştir.

**Tablo 22.** Cinsiyete göre tetanoz bağışıklık durumları

	Bağışıklık durumu					
	Tetanoz IgG <0,1 IU		Tetanoz IgG ≥0,1 IU		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Erkek	51	13,0	340	87,0	391	100,0
Kadın	65	14,0	400	86,0	465	100,0
Toplam	116	13,6	740	86,4	856	100,0

p= 0.09, yaşa göre düzeltilmiş (lojistik regresyon analizi)

Yaş gruplarına göre sınıflandırılmış cinsiyet dağılımına bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 23).

**Tablo 23.** Yaş gruplarına göre sınıflandırılmış cinsiyet dağılımının bağışıklık durumları

Yaş		Bağışıklık durumu					
		Tetanoz IgG <0,1 IU		Tetanoz IgG ≥0,1 IU		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
<50	Erkek	1	0,4	277	99,6	278	100,0
	Kadın	2	0,6	343	99,4	345	100,0
51-60	Erkek	17	26,6	47	73,4	64	100,0
	Kadın	22	31,4	48	68,6	70	100,0
61-70	Erkek	19	61,3	12	38,7	31	100,0
	Kadın	49	71,0	20	29,0	69	100,0
>71	Erkek	14	77,8	4	22,2	18	100,0
	Kadın	11	91,7	1	8,3	12	100,0

<50 yaş için Fisher'in kesin ki kare testi p= 0.5

51-60 yaş için ki kare p= 0.5

61-70 yaş için ki kare p= 0.1

>71 yaş için ki kare p= 0.3

Araştırma kapsamına giren kişiler arasında eğitim durumlarına bakıldığında okula gitmeyen kişilerde (okuryazar olan ve olmayan) koruyuculuk oranları diğer gruplara göre daha düşük saptanmıştır. Ancak bu

fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Öğrenim durumuna göre tetanoza karşı bağışıklık durumu Tablo 24'de özetlenmiştir.

**Tablo 24.** Öğrenim durumuna göre tetanoz bağışıklık durumları

Öğrenim durumu	Bağışıklık durumu					
	Tetanoz IgG <0,1 IU		Tetanoz IgG ≥0,1 IU		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Okuryazar değil	39	35,8	70	64,2	109	100,0
Okuryazar	15	35,7	27	64,3	42	100,0
İlkokul	49	11,3	385	88,7	434	100,0
Ortaokul	7	10,4	60	89,6	67	100,0
Lise	6	4,3	134	95,7	140	100,0
Üniversite	-	-	64	100,0	64	100,0
Toplam	116	13,6	740	86,4	856	100,0

p= 0,8, yaşa göre düzeltilmiş

Araştırma kapsamına giren kişiler arasında çocukluk döneminin geçtiği batı, doğu, orta, kuzey, güney ve yurtdışı bölgeleri ile antikor düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 25).

**Tablo 25.** Çocukluk döneminin geçtiği bölgeye göre bağışıklık durumları

Bölgeler	Bağışıklık durumu					
	Tetanoz IgG <0,1 IU		Tetanoz IgG ≥0,1 IU		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Batı	60	12,0	442	88,0	502	100,0
Doğu	25	11,2	199	88,8	224	100,0
Orta	16	18,4	71	81,6	87	100,0
Kuzey	2	18,2	9	81,8	11	100,0
Güney	-	-	11	100,0	11	100,0
Yurtdışı	13	61,9	8	38,1	21	100,0
Toplam	116	13,6	740	86,4	856	100,0

p= 0,1, yaşa göre düzeltilmiş

Araştırma kapsamına giren kişiler arasında çocukluk döneminde aşılanma yapılmayanlarda tetanoz koruyuculuk oranı daha düşük görünmektedir ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tablo 26'da çocukluk dönemi aşılanma durumuna göre bağışıklık durumu gösterilmiştir.

**Tablo 26.** Çocukluk döneminde aşılanma durumuna göre bağışıklık durumları

Aşılanma durumu	Bağışıklık durumu					
	Tetanoz IgG <0,1 IU		Tetanoz IgG ≥0,1 IU		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Aşılanma yapılmış	39	6,0	608	94,0	647	100,0
Aşılanma yapılmamış	77	36,8	132	63,2	209	100,0
Toplam	116	13,6	740	86,4	865	100,0

p= 0.004, yaşa göre düzeltilmiş

Araştırma kapsamına giren kişiler arasında bağışıklık durumunu baskılayan kronik hastalık ve ilaç kullanımı olan grupta bağışıklık oranı anlamlı oranda daha düşük bulunmuştur (Tablo 27).

**Tablo 27.** Bağışıklığı baskılayan kronik hastalık ve ilaç kullanımı durumuna göre bağışıklık durumları

Kronik hastalık ve ilaç kullanım durumu	Bağışıklık durumu					
	Tetanoz IgG <0,1 IU		Tetanoz IgG ≥0,1 IU		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Bağışıklığı baskılayan kronik hastalık ve ilaç kullanımı	33	45,2	40	54,8	73	100,0
Bağışıklığı baskılamayan kronik hastalık	32	27,1	86	72,9	118	100,0
Toplam	65	34,0	126	66,0	191	100,0

p= 0.009, yaşa göre düzeltilmiş

Araştırmaya katılan kişiler arasında alkol kullanımı ile bağışıklık oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Tablo 28'de alkol kullanımı ile tetanoza karşı bağışıklık durumları gösterilmiştir.

**Tablo 28.** Alkol kullanım durumuna göre bağışıklık durumu

Alkol kullanımı	Bağışıklık durumu					
	Tetanoz IgG <0,1 IU		Tetanoz IgG ≥0,1 IU		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Haftada 1-2 kez veya daha fazla	1	5,3	18	94,7	19	100,0
Ayda-yılda Birkaç kez	1	3,8	25	96,2	26	100,0
Artık içmiyor	-	-	4	100,0	4	100,0
Kullanmıyor	114	14,1	693	85,9	807	100,0
Toplam	116	13,6	740	86,4	856	100,0

p= 0.6, yaşa göre düzeltilmiş

Araştırma kapsamına giren kişiler arasında gelir gider durumları ile tetanoz antikor düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 29).

**Tablo 29.** Gelir gider durumuna göre bağışıklık durumları

Gelir gider durumu	Bağışıklık durumu					
	Tetanoz IgG <0,1 IU		Tetanoz IgG ≥0,1 IU		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Gelir gidere eşit	82	14,2	497	85,8	579	100,0
Gelir giderden az	34	12,5	238	87,5	272	100,0
Gelir giderden fazla	-	-	5	100,0	5	100,0
Toplam	116	13,6	740	86,4	856	100,0

p= 0.8, yaşa göre düzeltilmiş



Araştırma kapsamına giren kişiler arasında farklı sağlık güvencelerine sahip gruplar ile bağışıklık oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Tablo 30'da çeşitli sağlık güvencesine göre bağışıklık durumları özetlenmiştir.

**Tablo 30.** Sağlık güvencesine göre bağışıklık durumu

Sağlık güvencesi	Bağışıklık durumu					
	Tetanoz IgG <0,1 IU		Tetanoz IgG ≥0,1 IU		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Yok	3	7,7	36	92,3	39	100,0
SSK	73	12,2	525	87,8	598	100,0
Emekli sandığı	17	17,0	83	83,0	100	100,0
Bağkur	13	24,5	40	75,5	53	100,0
Yeşil kart	10	15,2	56	84,8	66	100,0
Toplam	116	13,6	740	86,4	856	100,0

p= 0.08, yaşa göre düzeltilmiş

Araştırmaya katılan kadınlar arasında daha önce gebe kalmış kadınlarda gebelikte aşılama durumu ile bağışık olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Tablo 31'de gebelikte aşılama durumlarına göre tetanoz bağışıklık durumları gösterilmiştir.

**Tablo 31.** Gebelikte aşılama durumlarına göre bağışıklık durumu

Gebelikte aşılama durumu	Bağışıklık durumu					
	Tetanoz IgG <0,1 IU		Tetanoz IgG ≥0,1 IU		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
1 aşı	-	-	20	100,0	20	100,0
2 aşı	-	-	169	100,0	168	100,0
Kaç tane hatırlamıyor	1	2,4	41	97,6	42	100,0
Hiç yapılmamış ve gebe kalmamış	64	27,4	170	72,6	234	100,0
Toplam	65	14,0	400	86,0	465	100,0

p= 0.01, yaşa göre düzeltilmiş

Araştırmaya katılan erkekler arasında askerlikte aşılama durumu ile tetanoz antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 32).

**Tablo 32.** Askerlikte aşılama durumlarına göre bağışıklık durumu

Askerlikte aşılama durumu	Bağışıklık durumu					
	Tetanoz IgG <0,1 IU		Tetanoz IgG ≥0,1 IU		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Aşı yapılmış	21	7,6	255	92,4	276	100,0
Aşı yapılmamış	-	-	9	100,0	9	100,0
Hatırlamayanlar	30	39,0	47	61,0	77	100,0
Askerlik yapmayanlar	-	-	29	100,0	29	100,0
Toplam	51	13,0	340	87,0	391	100,0

p= 0.9, yaşa göre düzeltilmiş

Kaza sonrası tetanoz aşılama durumuna göre antikor düzeylerine bakıldığında en fazla kaza sonrası aşılama yapılanlarda antikor düzeyinin yükseldiği görülmüş, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 33).

**Tablo 33.** Kaza sonrası aşılama durumuna göre antikor düzeyleri

Kaza sonrası aşılama durumu	Bağışıklık durumu					
	Tetanoz IgG <0,1 IU		Tetanoz IgG ≥0,1 IU		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Aşı yapılmış	-	-	95	100,0	95	100,0
Aşı yapılmamış	6	16,7	30	83,3	36	100,0
Hatırlamayanlar	8	21,6	29	78,4	37	100,0
Kaza geçirmeyenler	102	14,8	586	85,2	688	100,0
Toplam	116	13,6	740	86,4	856	100,0

p= 0.008, yaşa göre düzeltilmiş

Araştırmaya katılanlar arasında daha önce tetanoz aşısının yapılma zamanı ile antikor düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. Tablo 34'de aşılama zamanına göre antikor düzeyleri gösterilmiştir.

**Tablo 34.** Tetanoz aşısı yapılma zamanına göre antikor düzeyleri

Aşı yapılma zamanı	Bağışıklık durumu					
	Tetanoz IgG <0,1 IU		Tetanoz IgG ≥0,1 IU		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Son 5 yıl	-	-	251	100,0	251	100,0
Son 10 yıl	2	1,3	149	98,7	151	100,0
Hatırlamayanlar	12	6,7	167	93,3	179	100,0
Aşı yapılmayanlar	102	37,1	173	62,9	275	100,0
Toplam	116	13,6	740	86,4	856	100,0

P= 0.001, yaşa göre düzeltilmiş

Araştırmaya katılan kişiler okul, gebelik, askerlik dönemi veya kaza sonrası gibi çeşitli durumlardaki aşılama durumları açısından ayrıntılı olarak sorgulanmıştır. Yaşamının herhangi bir döneminde aşılama yapılanlarda, hiç aşı yapılmayanlara göre tetanoz antikor düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 35).

**Tablo 35.** Toplam aşılama sayısına göre tetanoz antikor düzeyleri

Aşılama durumu	Bağışıklık durumu					
	Tetanoz IgG <0,1 IU		Tetanoz IgG ≥0,1 IU		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Hiç aşılanmayanlar	26	14,5	153	85,5	179	100,0
1 kez aşılanlar	81	14,9	464	85,1	545	100,0
2 kez aşılanlar	9	7,3	115	92,7	124	100,0
3 kez aşılanlar	-	-	8	100,0	8	100,0
Toplam	116	13,6	740	86,4	856	100,0

p= 0.038, yaşa göre düzeltilmiş

## TARTIŞMA

Tetanoz dünyada aşı ile önlenilebilen hastalıkların başında gelmektedir. Bununla birlikte özellikle aşılanmamış ya da aşılanma programları tamamlanmamış kişilerde ölüm oranı hala yüksek olan bir infeksiyon hastalığıdır. Bu nedenle aşılanma programlarının uygulanması çok önemlidir. Tetanozun sorun olduğu yaş grupları ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre değişmektedir. Gelişmiş ülkelerde belirli bir yaşın üzerinde antikor titrelerinin koruyucu düzeylerin altına inmesi nedeniyle özellikle yaşlılarda tetanoz görülürken, gelişmemiş veya gelişmekte olan ülkelerde daha çok neonatal tetanoz görülmektedir.

Ülkemizde DBT şeklinde çocukluk dönemi aşılması 1968 yılında başlamış, 1985 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından programlı hale getirilmiştir. Bu dönemden beri çocukluk çağı aşı programı içinde yer alan tetanoz aşısı düzenli olarak uygulanmaktadır. Çocuklara doğumdan itibaren 2. 4. 6. aylarda ve son aşından 12 ay sonra aşılanma yapılmaktadır. Ayrıca okul çağında 6 yaş döneminde bir doz daha uygulanmaktadır. Bu uygulama primer bağışıklama olarak isimlendirilmekte olup, sonrasındaki dönemde 10 yılda bir rapeller önerilmektedir (37). Uygulanan aşı toksoid tipte aşı olması nedeniyle gebelere 20. haftadan sonra sorunsuzca uygulanabilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004 yılında bildirdiği rakamlara göre tetanoza bağlı 290.000 ölümün 257.000'i neonatal tetanoza bağlıdır. Ülkemizde 1990-2006 yılları arasında toplam 658 neonatal tetanoz olgusunun 305'inin ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir. 1980-2006 yılları arasında ise toplam 2398 tetanoz olgusu bildirilmiş ve bunun 389'u (%16,3) ölümle sonuçlanmıştır.

Manisa ilinde erişkin yaş grubunda yaptığımız çalışmada 18 yaş üstü 856 kişiye ulaşıldı ve koruyuculuk oranı %86,4 olarak saptandı. Kullandığımız EIA testi (IBL, Hamburg), fazla sayıda örneğin aynı anda çalışıldığı, 2-3 saat gibi kısa bir sürede antitoksinlerin saptandığı, gerektiğinde elle de uygulanabilen, ekonomik ve kolay bir testtir. Bu yöntem özellikle tetanoz gibi

bazı hastalıkların seroepidemiolojik olarak araştırılmasında kullanılabilir uygun bir yöntemdir (72).

Sedwick ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hızlı kantitatif mikro EIA yönteminin, antitoksin düzeyinin belirlenmesinde zaman açısından avantajlı olduğunu ve aynı zamanda immun sistemi baskılanmış kişilerde bile düşük antitoksin düzeyinin ölçümünde kullanılabilirliği bildirilmiştir (73).

Çalışmamızda 0.10 IU/ml'nin üstündeki antitoksin düzeyleri koruyucu düzey olarak kabul edilmiştir (4, 74). Yaş dağılımı olarak bakıldığında 40 yaşın altında tam koruma sağlandığı belirlenirken, yaş ilerledikçe koruyuculuk düzeylerinin giderek azaldığı gözlenmiştir. Buna göre 41-50 yaş grubunda tetanoza karşı immünite oranı %98,1, 51-60 yaş grubunda %70,9 olarak saptanmış, 61-70 yaş grubunda koruyuculuk oranında (%29,0) anlamlı bir düşme gözlenmiş, 70 yaş üzerinde ise %17,6'lara kadar indiği belirlenmiştir (Tablo 22). Bu, 40 yaş altındaki kişilere okul, askerlik, gebelik sırasında uygulanan aşularla açıklanabilir.

Avustralya'da yapılan bir çalışmada çeşitli yaş gruplarına ait 2884 kişide tetanoz antikor düzeyleri araştırılmış, 30-39 yaş grubunda koruyuculuk %91-97 iken, 50-59 yaş grubunda %67-76, 70 yaş üzerinde ise %42-52 olduğu bildirilmiştir (74).

İngiltere ve Galler'de 3142 kişide yapılan bir çalışmada 4-39 yaş arasında koruyuculuk oranı %80 iken, 40-49 yaş grubunda bu oran %70'lere ve 60 yaş ve üzerinde ise %53'lere düştüğü gözlenmiştir (75).

Almanya'da yaş aralığı 18-64 olan 1742 kan donöründe yapılan bir çalışmada erkeklerin %98,7'sinin, kadınların ise %94,1'nin tetanoz koruyuculuğu olduğu bildirilmiştir (76). Yine Almanya'da Stark ve arkadaşları (77) tarafından 2079 kan donöründe yapılan bir araştırmada 30 yaşın altında tetanoza karşı koruyuculuk oranı %80 bulunmuş, 50 yaş ve üzerinde bu oranın %54'e düştüğü bildirilmektedir.

Alagappan ve arkadaşları (78) 65 yaş ve üzeri 129 hastada tetanoz antitoksin düzeylerinin %86 oranında koruyucu olmadığını saptamışlardır. Bu durumun, artan yaş ile birlikte T hücre aktivitesinin ve interlökin 1, 2 düzeylerinin azalmasına, böylece antijenlere karşı yanıt verme yeteneğinde azalmaya bağlı olabileceğini açıklamışlardır.

Gergen ve arkadaşları (2) yaptıkları çalışmada tetanoza karşı immünite oranının 6-11 yaş grubunda %87,7 olduğunu ve 70 yaş üzerinde ise bu oranın %27,8'lere düştüğünü bildirmişlerdir.

İsrail'de yapılan erkekleri kapsayan bir çalışmada 21-25 yaş arasındaki bireylerde tetanoza karşı koruyuculuk oranı %94,2 ve 51-54 yaş grubunda ise bu oran %63,2 olarak bildirilmiştir (79).

Finlandiya'da 240 kişilik hasta grubunda EIA ile tetanoz antitoksin düzeyleri araştırılmış, 18-25 yaş grubunda %98,4, 26-35 yaş grubunda %93,3, 36-45 yaş grubunda %68,8, 46 yaş üzerinde ise %83,6 oranında koruyucu düzeyin üzerinde olduğu saptanmıştır. Bu ülkede 26 yaş üzerindeki kişilerde aşılama takibi tamamen kişilerin kendilerine bırakılmış olmakla birlikte, 35-40 yaş grubunu kapsayan aşı programı oluşturulması gerektiği savunulmaktadır (80).

Yunanistan'da yapılan 405 sağlıklı erişkini kapsayan bir çalışmada %64,4 koruyuculuk saptanmış, yaş dağılımına bakıldığında 21-30 yaş arasında % 83,3, 31-40 yaş arasında %70,1, 41-50 yaş arasında % 71,6, 51-60 yaş arasında 59,7 olan koruyuculuk 60 yaş ve üzerinde % 51,2'ye düştüğü bildirilmiştir (81).

İspanya'da Pachon ve arkadaşlarının (82) 3932 kişide yaptıkları bir çalışmada tetanoza karşı koruyuculuk oranı 20 yaş altında %95 bulunurken, 30 yaş üzerinde bu oranın %64'lere düştüğü saptanmıştır.

Toronto'da Yuan ve arkadaşları (83) 20 yaş ve üzerindeki 710 kan örneğinde yaptıkları bir çalışmada tetanoza karşı koruyuculuğun %82,5 olduğunu, bu oranın 60 yaşın üzerinde % 41,8'e düştüğünü bildirmişler ve tetanoza karşı duyarlılığın yaşla artmakta olduğunu vurgulamışlardır.

Katonya'da yapılan çalışmada; 1316 çocuk ve 1296 erişkinde tetanoz antikoru koruyuculuğuna bakıldığında, çocuklarda koruyuculuk %99,4 iken erişkinde %68,3 olarak saptanmıştır (84).

Okada ve arkadaşlarının (85) Japonyada yaptığı seroepidemiolojik çalışmada 0-28 yaş aralığında tetanoz koruyuculuğu %91,7 oranında, 29-80 yaş aralığında ise %10,5 olarak bildirilmiştir.

Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde, toplumun farklı sosyal kesimlerinde tetanoza karşı immünite oranlarını araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Bu

çalışmalarda tetanoza karşı immünite oranlarının %8,3 ile %100 arasında değiştiği gözlenmektedir.

Çetin ve arkadaşlarının (86) Malatya bölgesinde 175 örnekte yaptıkları bir çalışmada tetanoz antitoksin düzeyleri 21-30 yaş grubunda %75, 1-50 yaş grubunda %35,7 ve 51 yaş üzerindeki grupta ise %14,3 olarak bildirilmiştir.

Erzurum ve çevresinde Arseven ve arkadaşlarının (87) 178 kişide yaptığı bir çalışmada, tetanoz koruyuculuk düzeyinin %89,3 oranında olduğu saptanmıştır.

Papila ve arkadaşları (88) Fırat Üniversitesi'nde yaptıkları çalışmada, çeşitli risk gruplarında bulunan 300 kişide tetanoz antitoksin düzeyleri, 10-19 yaş grubunda %77, 20-29 yaş grubunda %68 ve 30 yaş üzerinde ise %28 oranında saptamışlardır.

Ergönül ve arkadaşlarının (6) 18 yaş üstü 100 kişide yaptıkları çalışmada tetanoza karşı koruyuculuk oranı 18-30 yaş grubunda %93,1 olarak saptanırken, koruyuculuk düzeyinin yaşla birlikte azaldığı ve 70 yaş üzerinde bu oranın %20'lere düştüğü belirlenmiştir.

Öztürk ve arkadaşları (89) 40 yaş üzerindeki 249 kişide yaptıkları çalışmada %25,3 oranında koruyuculuk saptamışlardır. Bu oran 40-49 yaş grubunda %38,2 olarak saptanırken, 60 yaş üzerindeki grupta %19,4 olarak bulunmuştur.

Doğruöz'ün (90) Denizli'de 20-85 yaş grubunda yaptığı çalışmada koruyuculuk oranı 20-40 yaş grubunda %100 iken, 55-59 yaşları arasında %50 olarak saptanmıştır.

Dündar ve arkadaşları (4) Kocaeli bölgesinde yaptığı çalışmada, 20 yaş üzeri 595 kişinin %19,5'inde tetanoza karşı koruyuculuk olmadığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada yaş dağılımına göre tetanoz duyarlılık oranlarına bakıldığında 40 yaşın altında %5, 40-60 yaş grubunda %23,7, 60 yaş üzerinde ise %34,5 oranında saptanmıştır.

Manisa bölgesinde yapılan benzer bir çalışmada yaşları 17 ile 72 arasında değişen toplam 143 kişide tetanoz antitoksin düzeyleri çalışılmış, 107 (%74,8) kişide tetanoz antitoksin düzeyleri koruyucu değer üzerinde, 12 (%8,4) kişide zayıf pozitif ve 24 (%16,8) kişide ise negatif olarak belirlenmiştir (91).



İzmir'de 20 yaş ve üzerinde 339 kişide yapılan diğer bir çalışmada tetanoza karşı duyarlılık oranı %39,5 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada koruyuculuk oranı 20-29 yaş grubunda yüksek (%91,8) olarak saptanırken, 70 yaş üzerinde %46,3'lere indiği bildirilmiştir (92).

Yapılan örnekleme yöntemiyle tüm Manisa ilçe merkezini temsil eden bir örnek grubunda yürütülen çalışmamızda Türkiye'de yapılan diğer çalışmalara benzer oranlar elde edilmiş, 50 yaş ve üzerinde azalma olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda incelenenlerin cinsiyetlerine göre tetanoza karşı koruyuculuk durumları değerlendirildiğinde, cinsiyetler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 22). Çalışmaya katılan bireylerin askerlikte erkeklere, gebelik döneminde de kadınlara uygulanan tetanoz aşısına bağlı olarak cinsiyetler arasında koruyuculuk açısından farklılık beklenmeyebilir.

Çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu olarak Finlandiya'da erkeklere 19 yaşında ek bir aşılama uygulanmasına karşın erkekler ve kadınlar arasında immünite açısından belirgin bir farklılık bulunmamıştır (80). Ayrıca Yuan ve arkadaşlarının (83) yaptığı çalışmada cinsiyetlere göre tetanoz antikor düzeyleri arasında fark saptanmamıştır. Türkiye'de yapılan Ergönül ve arkadaşlarının (6) Öztürk ve arkadaşlarının (89) ve DüNDAR ve arkadaşlarının (4) yaptığı çalışmalarda da benzer şekilde cinsiyetler ile koruyuculuk arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Almanya'da yapılmış bir çalışmada erkeklerde immünite düzeyleri kadınlara oranla daha yüksek bulunmuştur (77). Yunanistan'da yapılan çalışmada benzer olarak erkeklerin koruyuculuğu daha yüksek bulunmuştur (81). Yapılan bu çalışmalardaki yüksek oran erkeklerin askerlikte aşılınmalarına ve daha sık kazaya maruz kalıp aşılınmalarına bağlanmıştır. Avustralya'da yapılan çalışmada ise belirgin olarak erkeklerin tetanoz koruyuculuk düzeyleri daha düşük bulunmuş, aynı yaş grubu kıyaslandığında erkeklerde oran %37 iken kadınlarda %60 olarak saptanmıştır (74).

Çalışmamızda incelenen kişilerin eğitim durumları incelendiğinde okuryazar olmayan ve sadece okuryazar olan grupta koruyuculuk oranları daha düşük olmasına rağmen bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 24).

Amerika'da yapılan çalışmalarda eğitim düzeyinin yüksek olduğu bireylerde tetanoza karşı immünite oranı yüksek bulunmuştur (2, 4). Benzer şekilde ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda da eğitim düzeyinin artmasıyla koruyuculuk düzeyinin de arttığı gösterilmiştir (4, 89).

Çalışmamız Manisa il merkezini kapsamına rağmen, bu ilin diğer bölgelerden çok göç alması nedeniyle incelenen grubun çocukluk dönemini geçirdikleri bölgelerin koruculuk düzeylerine bir etkisi olabileceği düşünüldü. Bu nedenle kişilerin 12 yaşına kadar geçen çocukluk dönemlerinde yaşadıkları bölgeler ile tetanoz koruyuculuğu arasındaki ilişki araştırıldı, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 25).

Çalışmamıza katılanların öykülerinden alınan bilgilere göre çocukluk döneminde rutin aşılama yapılmayanlarda anlamlı olarak tetanoz antikor düzeyleri düşük saptandı (Tablo 26). Ülkemizde planlı aşılanmanın 1985'te başladığını düşünürsek, çalışmamıza katılan kişilerin yaşları doğrultusunda primer aşılanmanın yapılmadığı söz konusu olabilir. Ayrıca tam uygulanmayan immunizasyona bağlı olarak da yeterli koruyuculuk oluşmayabilir.

İncelenen grupta immün sistemi etkileyebilecek kronik hastalıklardan malign hastalık, kronik böbrek hastalığı, diyabet, immünsüpresif ilaç ve kortikosteroid kullanımı sorgulandı. Kronik hastalığa sahip olanlar ile olmayanlar arasında tetanoza karşı immünite açısından anlamlı bir fark saptandı (Tablo 27). Kılıç ve arkadaşlarının (93) tip 2 diyabetli hastalarda tetanoz immunitelerini değerlendirdikleri çalışmada, tetanoz koruyuculuğunun diyabetik erkeklerde anlamlı olarak düşük olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızda aynı şekilde koruyuculuk düzeyine etkili olabilecek, immün sistemi zayıflatan bir durum olarak alkol kullanımı da sorgulandı. Ancak altı ay ve daha uzun süreli alkol kullanımıyla tetanoza karşı immünite arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 28).

İmmünizasyonun yapılmasına veya infeksiyonun doğal olarak geçirilmesine ve bununla bağlantılı olarak tetanoz bağışıklık oranlarına kişilerin ekonomik düzeyleri etkili olabilir. Bununla ilişkili olarak bazı çalışmalarda kişilerin gelir düzeyleri ile tetanoz bağışıklık oranları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Amerika'da 10618 kişide yapılmış olan serolojik bir çalışmada gelir düzeyi fakirlik sınırının üzerindeki grupta tetanoza karşı

immünite oranı daha yüksek saptanmıştır (2). Yine Amerika'da yapılmış bir diğer çalışmada yüksek ekonomik düzey tetanoz immünitesi ile orantılı olarak saptanmıştır (5). Ancak yaptığımız bu çalışmada incelenen grubun gelir düzeyi ile tetanoza karşı immüniteleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 29). Bu durum, çalışmaya alınan popülasyondaki bireylerin büyük bir çoğunluğunun gelir düzeyinin orta, çok az bir kısmının ise diğer gruplarda olmasına bağlanabilir. Aynı şekilde ekonomik düzey ile sağlık güvencesi de birbiriyle ilişkili olduğundan, çalışmamızda ev halkı reisinin sağlık güvencesine göre koruyuculuk oranlarında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 30).

Gebelikte uygulanan tetanoz aşılması ileri yaştaki antikor düzeylerini direkt olarak etkilemektedir. Bilindiği gibi, Türkiye'de sağlık ocakları tarafından gebelere iki doz tetanoz aşılama programı düzenli olarak uygulanmaktadır. Çalışmaya katılan kadınların gebelik öyküleri sorgulanmış, gebelikleri sırasında tetanoz aşılması ve kaç kez yapıldığına ilişkin öyküleri alınmıştır. Gebeliğinde en az bir kez tetanoz aşısı yapılanlarda koruyuculuk anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 31). Ankara'da Maral ve arkadaşlarının (94) yaptığı çalışmada 493 gebenin tetanoz koruyuculuğu araştırıldığında, hiç aşılanmayanlarda koruyuculuk oranı %46,4 bulunurken, bir aşı yapılanlarda %93,5, iki aşı yapılanlarda ise %95,6 olarak saptanmıştır. Aboud ve arkadaşlarının (95) yaptığı çalışmada benzer şekilde tetanoz aşılama öyküsü bulunan 176 gebede tetanoz koruyuculuk oranı %94,5 olarak bulunmuştur.

Ülkemizde 1995 yılında başlayan "Maternal ve Neonatal Tetanoz Eliminasyon Programı" nedeniyle 15-49 yaş grubundaki kadınlara, gebelik takipleri sırasında birer ay arayla iki doz tetanoz aşısı, altı ay sonra üçüncü doz ve bunu takiben birer yıl arayla iki doz daha olmak üzere toplam beş doz tetanoz aşısı uygulaması yapılmaktadır.

Askerlik de gebelik gibi erişkin yaş grubundaki kişilerin rutin olarak aşılanabildiği başka bir dönemdir. Ülkemizde de askerlik döneminde kişilere tetanoz aşılması uygulanmaktadır. Çalışmamızda askerlik döneminde uygulanan aşılama ile tetanoz immünitesi karşılaştırılmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, yaş grubumuzun 18 yaş üstü olması nedeniyle askerliğini yapmayan grupta yeterli sayıya ulaşılamamıştır (Tablo 32).

Amerika'da yapılan çalışmalarda askerliğini yapanlarda tetanoza karşı koruyuculuk oranları daha yüksek olarak saptanmıştır (2, 5). Yuan ve arkadaşlarının (83) yaptıkları çalışmada ise askerlikte yapılan aşılama ile tetanoza karşı koruyuculuk arasında anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir. Türkiye'de Dündar ve arkadaşlarının (4) yaptığı çalışmada benzer şekilde askerlik ile tetanoz koruyuculuğu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Fernandez ve arkadaşlarının (96) yaptığı çalışmada ise askerlik öyküsü ile tetanoz koruyuculuğu arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Çalışmamızdaki erkeklerin askerliği sırasında aşılarının yapıldığı dikkate alınırsa, ileri yaştaki antikor düzeylerinin düşmesi yaşla ilişkili olabilir. Ayrıca askerliğini yapmadığı halde tetanoz koruyuculuğunun olduğu grupta ise, genç yaştaki erkeklerin daha askerliğe gitmeden önce okul dönemi sırasında yaptırmış oldukları rapel dozlara bağlı olarak antikor düzeylerinin yüksek olabileceği düşünülmüştür.

Gebelik ve askerlik dönemleri dışında kişilerin yaşamları sırasında tetanoz aşısı yaptırmaları gereken başka bir durum da yaralanma sonrası aşı uygulamalarıdır. Çalışmamıza katılan kişilerin yaşadıkları kaza ve yaralanma sonrası tetanoz aşısı yapılıp yapılmadığı ayrıntılı bir şekilde sorgulanmış ve kaza sonrası yapılan tetanoz aşısı ile tetanoz immunitesi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 33).

Kişilerin aşı anamnezleri değerlendirildiğinde gruptaki bireylerin %21,6'sı aşı öykülerini hatırlamamaktaydı. Hatırlayanlar arasında tekrar analiz yapıldı ve 0-5 yıl önce aşılananlarda immünite oranı %100 iken, bu oran 10 yıldan daha önce aşılananlarda %98,7'ye inmekteydi (Tablo 34). Araştırmaya katılanlar arasında daha önce tetanoz aşısının yapılma zamanı ile antikor düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sonuçta aşının 10 yıllık dönemde koruyucu düzeyde bir immünizasyon sağlamasına karşın, 10 yıldan sonraki dönemlerde immünizasyonun azaldığı görülmektedir. Bu durum en az 10 yılda bir aşılama yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Yuan ve arkadaşları (83) aşılama öyküsü net olmayanlarda immünite oranlarını düşük saptamışlardır. Öztürk ve arkadaşları (89) beş yıl içinde aşılanma öyküsü olanlarda immünite oranını %63,6, 10 yıldan daha önce aşılananlarda ise bu oranı %28,6 olarak saptamışlardır. Ergönül ve

arkadaşları (6) ise son 10 yıl içinde aşılanelarda immünite düzeyini 10 yıldan daha önce aşılanelara göre daha yüksek saptamışlardır. Yaptığımız bu çalışmada daha önce tetanoz aşısını yaptırmamış olduğunu belirtenlerde %62.9 düzeyinde bağışıklık bulunması, kişilerin aşılaneları ile ilgili verdikleri bilgilerin dikkatli yorumlanması gerektiğini düşündürmektedir. Çalışmaya katılan kişilerde ölçülen yüksek antikör düzeylerinin yapılmış olası aşılara bağlı olabileceği düşünülmüştür. Sonuçta kişilerin bildirmiş oldukları sayılardan daha fazla bir aşılama deneyimleri olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır.

Sonuç olarak, Manisa ilinde farklı sosyokültürel düzeylere sahip kişilerde yaptığımız bu epidemiyolojik çalışmada tetanoz antitoksin koruyuculuk düzeyi %86,4 olarak bulunmuş, koruyuculuğun yaşla birlikte azaldığı belirlenmiştir. Çocukluk döneminde yapılan primer aşılamların tamamlanması, gebelik döneminde kadınların aşılamları, kaza veya yaralanma sonrası aşılamanın uygulanması erişkinleri tetanoza karşı belirli döneme kadar korumaktadır. Gerek çocukluk gerekse gebelik dönemlerinde uygulanan aşılama çalışmalarına verilen önem gün geçtikçe artmaktadır. Neonatal ve maternal tetanozu önlemeye yönelik ülke çapında başlatılan kampanyalar bu amaca yöneliktir. Ancak ilerleyen yaşla beraber azalan tetanoz immünitesi ve yüksek tetanoz mortalitesi unutulmaması gereken önemli bir konudur. Bu çalışmayla birlikte tetanoz koruyuculuğunun 40 yaşın üzerinde belirgin olarak azalması nedeniyle, özellikle bu yaşın üzerinde ek dozlar yapılması gerekliliği ortaya konulmuştur.

## VI. ÖZET

Tetanoz, günümüzde çok sık karşılaşılmayan, ancak aşı yapılmamış veya yetersiz aşılanmış kişilerde görülen mortalitesi çok yüksek bir infeksiyon hastalığıdır. Manisa ilinde tetanoz bağışıklık oranının ortaya koyulması, antitoksin düzeyinin belirlenmesi, çeşitli yaş gruplarına göre antitoksin düzeyinin değerlendirilmesi, uygulanan rapeller ile koruyuculuk düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması ve sonuçlara göre aşılama yönelik uygun öneriler getirilmesi amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

Manisa ilinde yaşayan 18 yaş üstü 465'i (%54,3) kadın ve 391'i (%45,7) erkek 856 kişiye ulaşılarak, yaş, cinsiyet, eğitim durumu, alkol kullanımı, kronik hastalık varlığı, gebelik, askerlik, kaza öyküsü ve aşı anamnezleri sorgulandı. Görüşülen kişilerden toplanan serum örneklerinde EIA (IBL, Hamburg) yöntemiyle tetanoz IgG düzeyleri araştırıldı. IgG düzeyi  $\geq 0.1$  IU/ml olanlar tetanoza karşı bağışık ve  $< 0.1$  IU/ml olanlar ise duyarlı olarak değerlendirildi. İncelenen grupta tetanoz koruyuculuk oranı %86,4 olarak bulundu. Antitoksin düzeyleri 40 yaşın altında %100 iken, ilerleyen yaşla beraber koruyuculuk düzeylerinde azalma olduğu saptandı.

Çalışmaya katılanların, tetanoza karşı duyarlılık oranları ile çocukluk dönemindeki aşılama durumu, kronik hastalık ve ilaç kullanımı, gebelikte aşılama durumu, kaza sonrası aşılama, aşı yapılma zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ( $p < 0.05$ , Fisher'in kesin  $\chi^2$  testi). Cinsiyet, öğrenim durumu, alkol kullanımı, gelir gider düzeyi, çocukluk dönemlerinin geçtiği bölge ve askerlikte aşılama durumları ile tetanoz koruyuculuğu arasında ise anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç olarak, tetanoz aşı ile önlenabilir bir hastalık olup, aşının koruyuculuğu yaşla birlikte azalmaktadır. Bu çalışmayla birlikte, tetanoz koruyuculuğunun 40 yaşın üzerinde belirgin olarak azalması nedeniyle, özellikle bu yaşın üzerinde ek dozlar yapılması gerekliliği ortaya konulmuştur.

## VII. SUMMARY

Nowadays, tetanus is a rarely encountered disease. However it is associated with incomplete or lack of vaccination and have the risk of life-threatening infection. This study was planned to present tetanus immunity in Manisa, to determine the antitoxin levels, to improve the antitoxin levels in various groups of age, to analyse the relation between the booster doses and protected levels and according to the results to suggest available vaccination programs.

Blood samples collected from 856 people living in Manisa and aged at least 18 years old. Of these, 465 (%54,3) were women and 391 (%45,7) were men. A questionnaire was given to the subjects for asking age, sex, education, alcohol use, co-morbidity, pregnancy, military service, injury and vaccination history. Tetanus antitoxin levels measured by the EIA (IBL, Hamburg) method. The levels of 0,1 IU/ml and above were considered to immune also below the 0,1 IU/ml titers were accepted insufficient immunity to tetanus. According to this; overall, 86,4 percent of people had protective levels of tetanus antibodies. All of the people younger than 40 years old had protective levels but protective levels of tetanus antibodies decreased by years.

In our study, there was a relation between tetanus immunity and primary childhood vaccination, co-morbidity, vaccination in pregnancy, vaccination after injury and vaccination time ( $p < 0.05$  Fisher's exact chi-square test). However, there was no significant difference in the rate of immunity between subjects in terms of sex, education, alcohol, place of birth, social statuses and vaccination in military service.

In conclusion, tetanus is a vaccine preventable disease but the immunity decreases by aging. Our results demonstrated that adult people can be susceptible in older ages. For this reason, we suggest that people who are older than 40 have to be immunized with booster doses.

## KAYNAKLAR

- 1) Black TP. Clostridium tetani (Tetanus). In: Mandel GL, Bennelt JE, Dolin R (eds) Principles and practice of infectious diseases, 6th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005: 2817–2822.
- 2) Gergen PJ, Mc Quillan GM, Kiely M, et al. A population–based serologic survey of immunity to tetanus in the United States. N Engl J Med 1995; 332: 761-766.
- 3) Pascual FB, McGinley E, Zanardi L, Cortese M, Murphy T. Tetanus Surveillance-United States, 1998-2000. CDC MMWR, Surveill Summ June 20, 2003: 52; 1-8.
- 4) Dündar V, Yumuk Z, Öztürk-Dündar D. Prevalance of tetanus immunity in Kocaeli region, Turkey. Jpn J Infect Dis 2005: 58; 279-282.
- 5) McQuillan GM, Kruszon-Moran D, Deforest A, et al. Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States. Ann Intern Med 2002: 136; 660-666.
- 6) Ergönül Ö, Sözen T, Tekeli E. Immunity to tetanus among adults in Turkey. Scand J Infect Dis 2001: 33; 728-730.
- 7) Tekeli E. Tetanoz. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2002: 1043-1049.
- 8) Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe S, Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. eds. 10th ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2007.



- 9) Piscopo T, Azzopardi CM. Tetanus: forgiven, not forgotten. *Malta Med J* 2003; 16(4): 34-37.
- 10) Bilgehan H. Anaeroplara. *Klinik Mikrobiyoloji*. 10.baskı 2000: 364-400.
- 11) Wassilak SGF, Roper MH, Murphy TV, Orenstein WA. Tetanus toxoid. In: Plotkin SA and Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders Press. 2003; 745-781.
- 12) Tulloch WJ. Report of bacteriological investigation of tetanus carried out on behalf of the War Office Committee for the study of tetanus. *J Hyg* 1919; 18: 103-202.
- 13) Bilgehan H. Gram olumlu aerob, anerob ve fakültatif anaerob sporlu basiller. *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*, 2002: 533-552.
- 14) Bartlett JG. Tetanus. In: *Cecil Textbook of Medicine*; Goldman Lee, Bennett JC, eds 21st Edition. Philadelphia: W.B. Saunders 2001: 1675-1677.
- 15) Kıyan M. Anaerob, sporlu, gram pozitif basiller. Ustaçelebi Ş, Mutlu G, İmir T, Cengiz AT, Tümbay E, Mete Ö kitabında, *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş kitabevi, 1999: 624-629.
- 16) Bruggemann H, Baumer S, Fricke WF, The genome sequence of clostridium tetani, the causative agent of tetanus disease. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100(3): 1316-1321.
- 17) Allen DS, Emery LC, Siders JA. Clostridium. In: Murray P, Baran EJ, eds. *Manual of Clinical Microbiology* 1999: 654-660.
- 18) Blumenthal R, Habig W H. Mechanism of tetanolysin-induced membrane damage: studies with black lipid membranes. *J Bacteriol*. 1984; 157: 321–323.

- 19) Cook TM, Protheroe RT, Handel JM, Tetanus: a review of the literature, *Br J Anaesth* 2001; 87(3): 477-487.
- 20) Thwaites CL. Tetanus. *Curr Anaesth Crit Care* 2005; 16: 50-57.
- 21) Mellanby J. The effect of glutamate on toxin production of clostridium tetani. *J Gen Microbiol* 1968; 54: 77-82.
- 22) Gill DM. Bacterial toxins: A table of lethal amount. *Microbiol Rev* 1982; 46: 86-94.
- 23) Bartlett JG. *Clostridium tetani*. Gorbach, Sherwood L, Blacklow, In: *Infectious Diseases*, 3rd Edition Lippincott Williams & Wilkins: 1998; pp1915-1919.
- 24) Bleck TP, Brauner JS. Tetanus. In: Scheld WM, Whitely RJ, Durack DT, eds. *Infections of the central nervous system*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997: 629-653.
- 25) CDC, Atkinson W, Grant J, Mayfield M, Furphy L: *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable disease*. 10th Edition, (The Pink Book) 2007; 71-80
- 26) Kryzhanovsky GN. The mechanism of action of tetanus toxin: effect on synaptic processes and some particular features of toxin binding by the nervous tissue. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1973 30;276(3):247-70
- 27) Prince DL, Griffin J, Young A, Peck K. Tetanus toxin: direct evidence for retrograde intraaxonal transport. *Science* 1975; 188(4191): 945-947.
- 28) Schiavo G, Benfenati F, Poulain B. Tetanus and botulinum-B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin. *Nature* 1992; 18: 241-244.

- 29) Boyd RE, Brennan PT, Denj JF. Strychnine poisoning. *Am J Med* 1983; 74: 507-512.
- 30) Hsu SS, Groleau G. Tetanus in the emergency department: A current review. *J Emerg Med* 2001; 20(4): 357-365.
- 31) Bardenheier B, Prevots DR, Khetsuriani N, Wharton M. Tetanus surveillance-United States, 1995-1997. *MMWR* 1998; 47: 1-13.
- 32) Axnick NW, Alexander ER. Tetanus in the United States: A review of the problem. *Am J Public Health* 1957; 47(12): 1493-1501.
- 33) Bardenheier B, Prevots DR, Khetsuriani N, et al. Tetanus surveillance United States, 1995-1997. *MMWR* 1998; 47: 1-13.
- 34) CDC. Neonatal tetanus Montana, 1998. *MMWR* 1998; 47: 928-930.
- 35) CDC. Summary of notifiable disease United States 1999. *MMWR* 2001; 48:(53); 1-104
- 36) Fair E, Murphy T V, Golaz A, Wharton M. Philosophic objection to vaccination as a risk for tetanus among children younger than 15 years. *Pediatrics* 2002; 109: e2-2.
- 37) Sağlık Bakanlığı Verileri ([www.saglik.gov.tr](http://www.saglik.gov.tr)).
- 38) LaForce FM, Young LS, Bennett JV. Tetanus in United States 1965-1966. *N Engl J Med* 1969; 280: 569-574.
- 39) Talan DA, Moran GJ. Tetanus among injection drug users-California, 1997. *Ann Emerg Med* 1998; 32: 385-386.

- 40) Parker L, Mandal BK. Postoperative tetanus (editorial). *Lancet* 1984; 324: 964-965.
- 41) Roper MH, Vandelaer JH, Gasse FL. Maternal and neonatal tetanus. *Lancet*, 2007; 370 (9603): 1947-1959.
- 42) Sönmez Y. Görünmez katil: neonatal tetanus. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni*, 2006;5: 229-233
- 43) Weinstein L. Tetanus. *N Engl J Med* 1973; 298: 1293-96.
- 44) Montecucco C, Schiavo G. Structure and function of tetanus and botulinum neurotoxins. *Q Rev Biophys* 1995; 28(4): 423-72
- 45) Steinglass R, Brenzel L, Percy A. Tetanus. In *Disease Control Priorities in Developing Countries*, Jamison DT, Mosley WH, Measham AR and Bobadilla JL, eds, New York: Oxford University Press, 1993: 189-220.
- 46) Bhatia R, Prabhakar S, Grover VK. Tetanus: review article. *Neurology India* 2002; 50: 398-406.
- 47) Behraman RE, Kliegmen RM, Jenson HB: *Nelson textbook of Pediatrics*. 16th Edition, 2002: 544; 878-880.
- 48) Rhee P, Nunley MK, Demetriades D. Tetanus and trauma: A review and recommendations: *J Trauma* 2005; 58: 1082–1088.
- 49) Galazka A, Gasse F. The present status of tetanus and tetanus vaccination. *Curr Top Microbiol Immunol* 1995; 195: 31-53.
- 50) Galazka AM. The immunological basis for immunization series module 3: Tetanus. WHO/EPI/GEN/93.13, Geneva, 1993.
- 51) Mallick HI, Winslet MC. A review of the epidemiology, pathogenesis and management of tetanus. *Int J Surg* 2004; 2(2): 109-112.

- 52) Attygalle D, Rodrigo N. New trends in the management of tetanus. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004; 2(1): 73–84.
- 53) Farrar JJ, Yen LM, Cook T, Fairweather N, Binh N, Parry J, et al. Tetanus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 69: 292–301.
- 54) Ernst ME, Klepser ME, Foust M, Marangos N. Tetanus: pathophysiology and management. *Ann Pharmacother* 1997; 31(12): 1507-1513.
- 55) Borgeat A, Dessibourg C, Rochani M. Sedation by propofol in tetanus is it a muscular relaxant? *Intensive Care Med* 1991; 17(7): 427-429.
- 56) Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30: 117-141.
- 57) Santos ML, Mota-Miranda A, Alves-Pereira A. Intrathecal baclofen for the treatment of tetanus. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 321-328.
- 58) Wesley AG, Hariparsad D, Pather M, Labetalol in tetanus: The treatment of sympathetic nervous system overactivity. *Anaesthesia* 1983; 38(3): 243-249.
- 59) Wright DK, Lalloo UG, Nayiager S, et al. Autonomic nervous system dysfunction in severe tetanus: current perspectives. *Crit Care Med* 1989; 17: 371-75.
- 60) Moughabghab AV, Prevost G, Scolovsky C. Fentanyl therapy controls autonomic hyperactivity in tetanus. *Br J Clin Pract* 1996; 50: 477-478.
- 61) Attagylle D, Rodrigo N. Magnesium sulfate for the control of spasms in severe tetanus. *Anaesthesia* 1999; 54: 302- 303.

- 62) Ceneviva GD, Thomas J, Kees-Folts D. Magnesium sulfate for control of muscle rigidity and spasms and avoidance of mechanical ventilation in pediatric tetanus. *Lippincott Williams & Wilkins PCCM* 2003; 4(4); 480-484.
- 63) Edlich RF, Hill LG, Mahler CA. Management and Prevention of Tetanus. *J Long-Term Eff Med Implants* 2003; 13(3): 139–154.
- 64) Abrutyn E, Berlin JA. Intrathecal therapy in tetanus. A metanalysis. *JAMA* 1991; 226: 2262-2267.
- 65) CDC. Tetanus surveillance United States, 1998-2000. *MMWR* 2003; 52: 1-12.
- 66) WHO. Field manual for neonatal tetanus elimination WHO/V&B/99.14, World Health Organization Geneva, 1999.
- 67) Jacobs RL, Lowe RS, Lanier B. Adverse reactions to tetanus toxoid *JAMA* 1982; 247(1): 40-42.
- 68) Gupta RK, Relyyeld EH. Adverse reactions after injection of adsorbed diphtheria-pertussis-tetanus (DPT) vaccine are not due only to pertussis organisms or pertussis components in the vaccine. *Vaccine* 1991; 9(10): 699-702.
- 69) Rhee P, Nunley M, Demetriades D. Tetanus and trauma: A review and recommendations. *J Trauma* 2005; 58: 1082–1088.
- 70) CDC, Notice to Readers:Deferral of routine booster doses of tetanus and diphtheria toxoids for adolescents and adults. *MMWR* 2001; 50: 418-427.
- 71) CDC, Immunization Practices Advisory Committee. Diphtheria, Tetanus, and Pertussis: Recommendations for Vaccine Use and Other

Preventive Measures Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1991; 40: 1-28.

72) Cox JC, Preier RP, Finger W, Hurrell JG. A comparison of enzyme immunoassay and bioassay for the quantitative determination of antibodies to tetanus toxin. *J Biol Stand* 1983; 11(2): 123-128.

73) Sedgwick AK. Rapid quantitative microenzyme-linked immunosorbent assay for tetanus antibodies. *J Clin Microbiol* 1983; 18: 104-109.

74) Gidding HF, Bachouse JI, Burgess MA, Gilbert GL. Immunity to diphtheria and tetanus in Australia: a national serosurvey. *Med J Aust* 2005; 183(6): 301-304.

75) Maple C, Jones C, Wall EC. Immunity to diphtheria and tetanus in England and Wales. *Vaccine* 2000; 19(2-3): 167-173.

76) Martin S, Giss A, Ackermann B, Russer S. Assessment of the tetanus immune status in plasma donors of the Blood Donor Service of the Bavarian Red Cross. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130 (31-32): 1810-1813.

77) Stark K, Schönfeld C, Barg J. Seroprevalence and determinants of diphtheria, tetanus and poliomyelitis antibodies among adults in Berlin, Germany. *Vaccine* 1999; 17(7-8): 844-850.

78) Alagappan K, Rennie W, Narang V. Immunologic response to tetanus toxoid in geriatric patients. *Ann Emerg Med* 1997; 30: 459-462.

79) Matzkin H, Regev S, Kedem R, Nili E. A study of the factors influencing tetanus immunity in Israeli male adults. *J Infect* 1985; 11(1): 71-78.

80) Viljanen MK, Nieminen S. Immunity to tetanus in Finland. *Scand J Infect Dis* 1980; 12: 211-213.

- 81) Symeonidis N, Symeonidis C, Souliou E. Serological survey of immunity to tetanus in adult population of Northern Halkidiki, Greece. *Eur J Epidemiol* 2003; 18(12): 1147-1152.
- 82) Pachon I, Amela C, De Oyr F. Age specific seroprevalence of poliomyelitis, diphtheria and tetanus antibodies. *Epidemiol Infect* 2002; 129: 535-541.
- 83) Yuan L, Lau W, Thippawong J. Diphtheria and tetanus immunity among blood donors in Toronto. *Can Med Assoc J* 1997; 156: 985-990.
- 84) Domínguez A, Plans P, Costa J. The seroepidemiology of tetanus in Catalonia, Spain. *Med Microbiol Immunol* 2007; 196(2): 115-119.
- 85) Okada K, Ueda K, Morokuma K, Epidemiological Report. Seroepidemiologic study on pertussis, diphtheria, and tetanus in the Fukuoka Area of Southern Japan: Seroprevalence among persons 0-80 years old and vaccination program. *Jpn J Infect Dis* 2004; 57(2): 67-71.
- 86) Çetin C, Sönmez E, Bayındır Y. Malatya yöresinde Tetanus immünitesi. *Flora*; 2000; 5(2): 135-141.
- 87) Arseven G. Erzurum yöresinde değişik yaş gruplarında tetanus antitoksin düzeylerinin ELISA yöntemiyle değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, 1994, Erzurum.
- 88) Papila Ç, Felek S, Kalkan A. Risk gruplarında tetanoz antikor düzeyleri. *Flora*, 1998; 3(4): 235-239.
- 89) Ozturk A, Gokahmetoglu S, Erdem F, Misguroglu AS. Tetanus antitoxin levels among adults over 40 years of age in Central Anatolia. *Turkey Clin Microbiol Infect* 2003; 9(1): 33-38.



- 90) Doğruöz Gözcü F. Denizli yöresinde tetanoz antitoksin düzeyinin araştırılması. Uzmanlık tezi, 2001, Denizli.
- 91) Yegane Tosun S, Atman Ü, Kasırga E. İleri Yaşlarda Tetanus Aşısı Rapeli Gerekli mi? Türk Mikrobiyol Cem Derg 2003; 33: 148-152.
- 92) Yıldız Karaca B. Erişkin yaş grubunda tetanus antikor düzeylerinin ELISA yöntemiyle araştırılması. Uzmanlık tezi, 2004, İzmir.
- 93) Kiliç D, Kaygusuz S, Saygun M. Seroprevalence of tetanus immunity among noninsulin-dependent diabetes mellitus patients. J Diabetes Complications 2003; 17(5): 258-263.
- 94) Maral I, Cirak M, Aksakal FN, Baykan Z. Tetanus immunization in pregnant women. Serum levels of antitetanus antibodies at time of delivery. Eur J Epidemiol 2001; 17(7): 661-665.
- 95) Aboud S, Lyamuya EF, Kristoffersen EK. Tetanus immunity among pregnant women attending antenatal care in Dar es Salaam, Tanzania Africa. J Reprod Health 2002; 6(2): 87-93.
- 96) Fernandes R, Valcour V, Flynn B. Tetanus immunity in long-term care facilities. J Am Geriatr Soc 2003; 51(8): 1116-1119.