

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI


ERİŞKİN BİREYLERDE DİFTERİ VE TETANOZ ANTİKOR
DÜZEYLERİNİN SAPTANMASI

175162

Dr. Gonca ÖZYAZICI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
Doç. Dr. A. Yasemin ÖZTOP

SİVAS
2007



Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun 12.03.2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen "Tez Yazım Kılavuzu'na" göre hazırlanmıştır.



Bu çalışma T-264 proje numaralı ‘Erişkin Bireylerde Difteri Tetanoz Antikor Düzeylerinin Saptanması’ proje adı ile Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Bu çalışma jürimiz tarafından Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN : Prof. Dr. Ömer Poyraz.....

ÜYE : Prof. Dr. Yahya Hakgüdener.....

ÜYE : Prof. Dr. M. Zahir Bakıcı.....

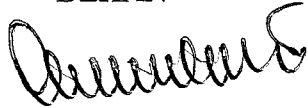
ÜYE : Prof. Dr. Sema Arıcı.....

ÜYE : Doç. Dr. Yasemin Öztop.....

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım

08/06/2007

DEKAN



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
• ÖZET.....	vii
• İNGİLİZCE ÖZET.....	viii
• TABLOLAR DİZİNİ.....	ix
• ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
• 1. GİRİŞ	1
• 2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Difteri.....	3
Tarihçe.....	3
Difteri Etkeni.....	4
Görünüm ve Boyanma Özellikleri.....	4
Kültür Özellikleri.....	4
Biyokimyasal Özellikleri.....	5
Direnç Özelliği.....	6
Antijenik Yapı.....	6
<i>C. diphtheria</i> 'nın Toksin Yapımı.....	6
Patogenez.....	7
Klinik	7
Difteri Komplikasyonları.....	9
Difterinin Klinik Tanısı.....	9
Difterinin Laboratuvar Tanısı.....	10
Moleküler yöntemler.....	11
Difteriye Karşı Bağışıklık ve Difteriye Duyarlılık.....	11
Sağaltım.....	14
Korunma ve Kontrol.....	15
Epidemiyoloji.....	17

	Sayfa
Dünyada Difteri.....	18
Türkiye’de Difteri.....	22
2.2 Tetanoz.....	24
Tarihçe.....	24
Tetanoz Etkeni.....	24
Görünüm ve Boyanma Özellikleri.....	24
Kültür Özellikleri.....	25
Direnç Özelliği.....	25
Antijenik Yapı.....	25
<i>C. tetani</i> ’nin Toksin Yapımı.....	26
Patogenez.....	26
Klinik Bulgular	28
Komplikasyonlar.....	30
Tanı.....	30
Laboratuar Tanısı.....	30
Sağaltım.....	32
Korunma ve Kontrol.....	32
Pasif Bağışıklama.....	34
Epidemiyoloji.....	36
Türkiye’de Tetanoz Morbidite ve Mortalitesi.....	36
• 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
• 4. BULGULAR.....	43
• 5. TARTIŞMA.....	51
• 6. SONUÇ.....	63
• 7. KAYNAKLAR.....	64

ÖZET

ERİŞKİN BİREYLERDE DİFTERİ VE TETANOZ ANTİKOR DÜZEYLERİNİN SAPTANMASI

Sivas il merkezinde yaşayan 15 yaş ve üzerindeki erişkinlerin difteri ve tetanoza duyarlılıklarının saptanması amaçlandı. Rastgele seçilen 186 (%50,3) erkek, 184 (%46,7) kadın olmak üzere 370 kişiden alınan kan örneklerinde ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) ile difteri ve tetanoz IgG antikorları araştırıldı. Antikor düzeyleri $<0,01$ IU/mL'nin altında korunmasız, $0,01-0,09$ IU/ml arasında temel korumalı, $\geq 0,1$ IU/mL'nin üzerinde tam korumalı olarak üç grupta değerlendirildi. Çalışmaya alınan bireylerin %56,5'inin difteri, %63,7'inin tetanozdan tam korunduğu ve korunan bireylerde cinsiyetler arası farkın olmadığı bulundu ($p>0,005$). Difteri ve tetanoz için tam korumalı antikor düzeyine sahip bireylerin oranı sırasıyla, 15-24 yaş grubunda %60.8 - %99.2, 25-34 yaş %56.1 - %53.7, 35-44 yaş grubunda %62.1 - % 47.0, 45-54 yaş grubunda %48.9 - %40.0, 55-64 yaş grubunda %38.5 - %32.3, 65⁺ yaş grubunda %53.8 - %30.8'di. Tetanoz için 15-24 yaş sonrası, difteri için tüm yaş gruplarında korunan bireylerin oranının düşük olduğu bulundu. Bu nedenle erişkin bireylerin her iki hastalıktan korunmasını sağlamak amacıyla uygun aşı programlarının geliştirilmesi toplum sağlığı açısından yarar sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Difteri, tetanoz, IgG, erişkin

SUMMARY

DETERMINATION OF DIPHTHERIA AND TETANUS ANTIBODY LEVELS AMONG ADULT INDIVIDUALS

It has been aimed to determine the susceptibilities of the adult individuals living in Sivas city centre, over 15 years for diphtheria and tetanus. IgG antibodies against diphtheria and tetanus have been examined by ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) in blood samples from 370 random-selected individuals, of whom 186 were male and 184 were female. Antibody levels evaluated in three groups considering the level <0.01 IU/ml as unprotective, the levels between 0.01-0.09 IU/ml as basic immune, ≥ 0.1 IU/ml as full protective. It has been found that %56,5 of the individuals included in the study were full protective against diphtheria and of %63.7 were against tetanus and no difference was seen between gender in these full protective group. The rates of the individuals who have full protective level against diphtheria and tetanus were %60.8 - %99.2, %56.1 - %53.7, %62.1 - %47.0, %48.9 - %40.0, %38.5 - %32.3, %53.8 - %30.8 in the age groups 15-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, 65⁺ respectively. The rate of the individuals with full protective antibody level has been determined low in the 15-24 age group for tetanus and for all age groups for diphtheria. So, it will pay benefit to develop proper vaccination programs to protect adult individuals from both two diseases.

Key words: Diphtheria, tetanus, IgG, adult

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Antitoksin miktarları ve veriliş şekilleri.....	14
Tablo 2. Çocukluk çağı aşı takvimi.....	16
Tablo 3. Gelişmekte olan ülkelerdeki difteri epidemilerinde yaş dağılımı (%).....	19
Tablo 4. DSÖ tarafından önerilen bağışıklama şeması.....	21
Tablo 5. Türkiye'deki difteri olgu ve ölüm sayıları, morbidite ve mortalite hızları.....	23
Tablo 6. Doğurganlık çağı (15-49 yaş) kadınlar için tetanoz aşı takvimi.....	34
Tablo7. Aşılanmamış veya yetersiz aşılanmış kişilerde tetanoz immünglobulin ve tetanoz aşısının uygulanması.....	35
Tablo 8. Aşılı kişilerde tetanoz immünglobulin ve tetanoz aşısının uygulanması.....	35
Tablo 9. Türkiye'deki tetanoz olgu ve ölüm sayıları, morbidite ve mortalite hızları.....	38
Tablo 10. Çalışmaya alınan bireylerin yaş ve cinsiyete göre dağılımı.....	40
Tablo 11. Difteri antikor düzeylerinin cinsiyete göre dağılımı.....	43
Tablo 12. Difteri antikor düzeylerinin yaş gruplarına göre dağılımı.....	44
Tablo 13. Difteriden korunan bireylerin yaş gruplarına göre dağılımı.....	45
Tablo 14. Tetanoz antikor düzeylerinin cinsiyete göre dağılımı.....	46
Tablo 15. Tetanoz antikor düzeylerinin yaş gruplarına göre dağılımı.....	47
Tablo16. Tetanozdan korunan bireylerin yaş gruplarına göre dağılımı.....	48
Tablo 17. Çocukluk çağı aşılanma durumunun yaş gruplarına göre dağılımı.....	49
Tablo 18. Tam korunan bireylerin aşılanma durumuna göre dağılımı.....	49
Tablo 19. Tetanoz antikor düzeylerinin aşı olma zamanına göre dağılımı	50

ŞEKİLLER DİZİNİ**Sayfa**

Şekil 1. Difteri morbidite ve mortalite hızları, Türkiye, 1970-2004.....	22
Şekil 2. Tetanoz morbidite ve mortalite hızları, Türkiye, 1980-2004.....	37
Şekil 3. Semilogaritmik kağıt da standart kontrol eğrisi.....	42
Şekil 4. Bireylerin yaş gruplarına göre difteriden korunma durumları.....	45
Şekil 5. Bireylerin yaş gruplarına göre tetanozda korunma durumları.....	47



GİRİŞ

Tetanoz, aşı ile önlenilebilen bununla birlikte yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan bir hastalıktır. Bu nedenle gelişmekte olan ülkelerin çoğunluğunda hala önemli bir sağlık problemidir. Hastalığın mortalite hızı, yeni doğan döneminde ve yaşlılarda daha yüksektir. Bununla birlikte tetanoza karşı bağışıklama ile %100'e varan oranlarda koruyuculuk sağlanabilmektedir (1,2).

Difteri, yalancı zarın görüldüğü ve basilin oluşturduğu ekzotoksin sonucu sistemik belirtilerin ortaya çıktığı, akut bir hastalıktır. Tüm dünyada düzenli aşı programları ile insidansında bir düşüş sağlanmıştır (3,4). Ancak yakın tarihte, ilki 1982-1985 yıllarında, Rusya, Almanya, İtalya, Portekiz, İsveç ve Türkiye'yi (792 hasta) etkileyen, ikincisi 1990'lı yılların başlarında Rusya'da başlayıp bağımsızlığını yeni kazanan ülkelere yayılan iki epidemi olmuştur. Her iki difteri epidemisi de, özellikle erişkinleri etkilemiştir. Bahsedilen salgınlardaki önemli bir nokta, difteri geçiren bireylerin yaş dağılımındaki değişiklik ve erişkinlerin difteriye karşı duyarlı olma durumudur (1,2). Özellikle yurt dışında yapılan pek çok çalışmada erişkin yaşlarda rapel yapılmazsa difteriye karşı bağışıklığın düştüğü saptanmıştır. Bu durumun daha fazla ve çeşitli araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Dünya Sağlık Örgütü de (DSÖ) farklı yaş grubundaki difteri bağışıklığının belirlenmesi için serolojik çalışmalar yapılması gerektiğini bildirmektedir (4).

Tetanoza ve difteriye karşı aşılama, etkili ve kapsamlı bir koruma için en etkili yoldur. Koruyucu antikor düzeylerinin sağlanabilmesi amacıyla ülkemizde çocukluk yaş grubu aşıları difteri-boğmaca-tetanoz (DBT), erkeklerde askerlikte ve kadınlarda ise doğurganlık dönemi kabul edilen 15-49 yaş grubunda tetanoz, erişkin doz difteri (Td) bağışıklama programları uygulanmaktadır (5,6).

Yurdumuzda erişkinlerin difteri ve tetanoza bağışıklığını gösteren fazla çalışma yoktur. Yapılan alışmalar ise bir bölgeyi yansıtaktan çok, belli gruplar üzerinde olmuştur. Oysaki lkemizdeki erişkinlerin difteri ve tetanozdan korunma düzeyinin belirlenebilmesi ve ulusal bir aşılama şemasının oluşturulabilmesi için Türkiye’yi veya herhangi bir bölgesini yansıtan epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmada, Sivas il merkezindeki 15 yaş ve üzerindeki erişkin bireylerin difteri ve tetanoz IgG antikorlarının düzeylerini belirlemek, korunan bireylerin cinsiyetler ve yaş gruplarına göre dağılımlarını değerlendirmek, ileride erişkinleri için planlanabilecek aşı programlarına katkıda bulunmak amaçlanmıştır.



GENEL BİLGİLER

1.1 DİFTERİ

Tarihçe

Difteri ilk olarak M.Ö. 5.yy'da Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. Dünyanın çeşitli ülkelerinde 18 ve 19. yy'da epidemilere neden olmuştur (7). Fransa'da, 1821'de görülen epidemiye kadar, üst solunum yolu enfeksiyonlarından tam olarak ayrılamamıştır. Pierre Bretonneau bu epidemi sırasında hastalığın ilk kez doğru ve tam bir şekilde kliniğini tanımlamış ve 'la diphtherite' olarak literatüre girmiştir. Etkeni ilk kez Klebs 1883 yılında yalancı zarda göstermiş ve 1884'de Löffler basili saf kültür olarak izole etmiştir. Löffler kendi özel besiyerini kullanarak sağlıklı bireylerin asemptomatik olarak boğazlarında basili taşıyabileceklerini göstermiş ve bu durumun hastalığın yayılmasında önemli rol oynadığını belirtmiştir (8). Roux ve Yersin 1888'de ekzotoksini, 1890'da Emil Von Behring ve Kitasato antitoksini bulmuştur. Roux ve Martin 1894'de Paris'te görülen bir salgında atlardan elde ettikleri antiserumu kullanarak, mortaliteyi, %51'den %24'e indirdiklerini bildirmiştir. Aynı yıl Theobald Smith ve Von Behring çocukları toksin-antitoksin karışımı ile aşılamışlardır (4,8). Schick 1913'de toksini deriye enjekte ederek oluşan lokal reaksiyona göre bir duyarlılık testi geliştirmiştir. 1923'de Romon difteri toksoidini bulmuştur (9). Difteri toksoidi 1940'ların ortalarında boğmaca aşısı ve tetanoz toksoidi ile kombine edilerek günümüzde çocukluk çağı aşılama programında DBT aşısı olarak uygulanmaktadır. Freeman, Groman ve arkadaşları 1950'li yıllarda toksin üretiminin bakteride lizojenik β -faj varlığına bağlı olduğunu göstermiş ve takip eden on yılda toksinin protein sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir (5,8).

Difteri Etkeni

Difteri hastalığının etkeni *Coryneform* bakteriler grubundan *Corynebacterium diphtheriae*'dir. *Corynebacterium* genusunda 46 tür bulunur ve bunların 21 tanesinin tıbbi önemi vardır (10).

Bakteri ismini genellikle uçlarında bulunan şişlikler nedeniyle lobuta benzediği için Yunanca lobut anlamına gelen corynee ve farinks'de oluşturduğu sert zardan dolayı kösele anlamına gelen diphtheriae sözcüklerinden almıştır. *C. diphtheriae*, gram olumlu, sporsuz, kapsülsüz, fakültatif anaerop olmakla birlikte oksijenli ortamlarda daha iyi ürer. Bakteri sadece insanda yaşar (11).

Görünüm ve Boyanma Özellikleri

Corynebacteriae türleri 0,5-1µm eninde ve 1-6 µm boyunda çomakçıklardır. Görünümleri oldukça çeşitlilik gösterir. Bakteriyolojik boyalarla kolay boyanırlar. Gram boyası ile gram olumludurlar. Hastalık örneklerinden hazırlanan preparatların boyanmasıyla bakteriler birbirlerine paralel veya uç uca açılı yapacak şekilde, kültürlerden yapılan boyalarla ise X, V, Y, L, Z ve Çin harflerine benzer şekilde görünürler. Üremeleri sırasında birbirlerinden kopan difteri basilleri yan yana veya uç uca açılı yapacak şekilde dururlar. Bu özellikleri difteri basilleri için karakteristiktir. Basilin içinde anilin boyalarla (Löffler'in metilen mavisi veya toluidin mavisi) boyandığında genellikle uç kısımlarda, seyrek olarak da orta kısımlarında granüller görülür. Koyu renkte boyanan bu metakromatik granüllere 'Babes Ernst Granülleri' adı verilmektedir. Bu granüllerin yapısı polimerize polimetafosfattır. (12, 13).

Kültür Özellikleri

Basilin basit besiyerinde üremesi zordur. İlk izolasyonda zenginleştirilmiş besiyerine ihtiyaç duyar. Kanlı agar, Löffler besiyeri ve tellüritli sisteinli besiyeri, modifiye Tinsdale agar gibi besiyerleri kullanılır (12).

Kanlı agar (%5 koyun kanlı agar yeğlenir) difteri basillerinden başka, benzer tablolar oluşturabilecek etkenlerin ortaya çıkarılması açısından önemlidir. Kanlı agarda küçük, granüllü, kenarları düzensiz ve ince hemoliz zonu ile çevrelenmiş koloniler oluştururlar (11,14).

Tüplere dağıtılmış %75 sığır serumu ve %25 glikoz içeren Löfler buyyonunun yatık olarak otoklavda pişirilmesiyle besiyerinin katılaşması sağlanır. 12-18 saat gibi kısa bir sürede üreme görülür. Koloniler küçük, gri renkte, kısmen dalgalı kenarlı, yüzleri ince granüllüdür (11,12).

Tellüritli sisteinli besiyerindeki %0,3'lük potasyum tellürit, üst solunum yolu florasındaki bakterilerin üremelerini inhibe eder. Böylece *Corynebacterium*'ların daha rahat üremeleri sağlanır. Bütün *Corynebacterium*'lar, potasyum tellüriti indirgeyerek siyah renkli koloniler oluştururlar (11).

Modifiye Tinsdale besiyeri potasyum tellurit, sığır serumu, L-sistein, sodyum tiyosülfat içermektedir. Plak şeklindeki besiyerine tek koloni ekimi yapıldıktan sonra öze dik olarak besiyerine batırılır ve 35°C'de 24-48 saat etüvde inkübe edilir. Ekim materyalinde *C. diphtheriae* varsa ilk olarak batırma yerinden başlayan, sonra tipik kolonilerin etrafında oluşan ve gittikçe rengi koyulaşan kahverengi haleler gelişir(11). Besiyerindeki koloniler morfolojik, biyokimyasal ve hemolitik özelliklerine göre gravis, mitis, intermedius ve belfanti olarak dört guruba ayrılır. Gravis ve mitis suşları oldukça geniş (24 saatte 1-2 mm), keskin sınırlı konveks koloniler, intermedius ise küçük (24 saatte 1 mm) daha siyah ve yoğun koloniler oluştururlar. *C. diphtheriae var belfanti* nitrat (-)'dir, ancak diğer açılardan tamamen *C. diphtheriae var mitise* benzer (15).

Biyokimyasal Özellikleri

Genel olarak difteri basilleri jelatini eritmez, indol (-), H₂S yaparlar. Dekstroz ve levülozu asit yaparak parçalar fakat gaz yapmazlar. Nişasta, glikojen, sükröz, dekstrin üzerine etkileri ve hemoliz yapma özellikleri tiplere göre ayrılık gösterir. *C. diphtheriae* katalaz, glikoz, maltoz (+), sükröz, trehaloz (-), hemoliz yapma özelliği değişkenlik göstermekte ve pyrazinamidase deneyi (-)'dir. *C.diphtheriae var belfanti* hariç diğer suşlar nitrat (+) dir (16).

Direnç Özelliği

Difteri basilleri 60°C de 20 dakikada ölürlür. Isıya dayanıksız olmalarına karşılık kuruluğa oldukça dayanıklıdırlar. Yalancı zar gibi protein içeren organik maddelerin içinde 3 ay kadar yaşayabilirler. Dezenfektanlara ve gün ışığına duyarlıdırlar (11).

Antijenik yapı

Hücre duvarında bulunan yapılar nedeniyle *Nocardia* ve *Mycobacterium*'larla benzerlik gösterirler. *Mycobacterium*'lardakine benzer kord faktör oluşturular ve bu da adjuvan özellik gösterir. Antijenik yapıları iyi bir serolojik sınıflama için uygun değildir. Bu nedenle tanımlanmasında serolojik testler kullanılmaz. Basilin özellikle epidemiyolojik araştırmalardan yararlanılan tipe özgül 35 fajı bulunmaktadır (14).

***C. diphtheriae*'nin toksin yapımı**

C. diphtheriae'nin en önemli virulans faktörü protein yapısındaki ekzotoksinidir. Tüm *C. diphtheriae* suşları toksin yapmaz. Toksinin oluşabilmesi için bakterinin toksin kodlayan gen (tox +) taşıyan β-faj ile lizojenik olması gerekir (15-17). Toksin yapımı için en önemli faktörlerin başında demir iyonu gelir. Ortamda bulunan demirin derişiminin yüksek olması halinde baskılayıcı demir kompleksi oluşur ve bu durumda fajın tox + ile birleşmesiyle toksin yapımı önlenir. Demir iyonun yanında pepton, protein, aminoasitler, karbon ve azot kaynakları da etkilidir (11,14).

Toksinin molekül ağırlığı 62.000 daltondur. A ve B olmak üzere 2 alt birimden oluşur. Enzimatik etkinlikten A parçası sorumludur. Toksin B parçası ile hücreye bağlanır. Bağlanmadan sonra A parçası B den ayrılır. Hücreye giren A parçası protein sentezinde rol alan transfer RNA translokazın (Elongasyon Faktör= EF-2) diftamt bölümlüne bir ADP-ribozil bağlar ve EF-2 inaktive olur. Böylece mRNA ile tRNA etkileşimin önlenerek protein sentezi durdurulur (11,14).

C. diphtheriae'nin ekzotoksini vücuttaki tüm hücreleri etkiler. Ancak en çok kalp (myokardit), böbrek (tübüler nekroz) ve sinir hücreleri (miyelin) üzerine etkilidir (9,11).

Toksin bekletilerek, sıcaklık veya formaldehit ile toksoid şekline döner. İyi bir antijenik özelliği vardır. Hastalık veya aşı ile oluşan antikor, difteri toksini ile özgül olarak birleşme ve nötröle etme yeteneğindedir (18).

Patogenezi

C. diphtheriae invaziv bir bakteri değildir. Hastalık basilin üst solunum yollarına kolonizasyonu ile başlar. Bazen göz, vulva, vajen mukozası ile yara üzerine de yerleşebilir. Basil vücuda giriş bölgesinde ürer ve lokal bir enfeksiyon yapar. Kan ve lenf yoluyla yayılım göstermez (14).

Solunum yolu enfeksiyonunu takiben difteri salgıladığı ekzotoksinle dokuda nekroz yapar. Sonuçta nekrotik epitel hücreleri, lökositler, eritrositler, bakteriler ve fibrin birleşerek gri renkte yalancı zar adı verilen zarı oluşturur. Bulunduğu yere sıkıca yapışık olan zar, kaldırılmak istendiğinde kanamaya neden olur. Bu durumun difteri için tipiktir ve tanısal önemi vardır. Ayrıca difteri zarı suya atıldığında dağılmama özelliğini vardır. Zar ne kadar büyükse, dolaşıma geçen toksin miktarı da o kadar fazladır. Kana karışan ekzotoksin ulaştığı hücrelerde hasara neden olur. Ancak özellikle kalp, böbrek gibi dokuları tutar (8,9).

Klinik

Difteri kişiden kişiye bulaşır ve ortalama 2-5 günlük bir kuluçka dönemi vardır. Hastalık zarın bulunduğu anatomik yerine göre sınıflandırılmıştır:

- 1) Difteri anjini (faringo- tonsiller difteri)
- 2) Laringotrakeal difteri
- 3) Burun difterisi
- 4) Solunum yolu dışı difteriler
 - Vulva- vajina difterisi
 - Göz difterisi
 - Yara ve deri difterisi

1- Difteri anjini

En sık görülen klinik şekildir. Hastalık, hasta ya da taşıyıcı kimselerden damlacık yoluyla duyarlı kişiler tarafından alınmasıyla başlar. Halsizlik, kırıklık, boğaz ağrısı, ve hafif ateş yükselmesi ilk belirtilerdir. Tonsiller şişir. 24 saat içinde zar

oluşur. Önce bir tonsilde başlayan zar daha sonra her iki tonsili, uvulayı, yumuşak damak ve boğazı tamamen kaplar. Başlangıçta beyaz renkte olan zar daha sonra gri-beyaz kirli bir renk alır. Zar kaldırılırsa kanar ve suda erimez. Ağır olgularda submandibular bölgede ve boynun ön tarafında gelişen lenfadenopati ve ödem tipik boğa boynu görünümünü oluşturur. Hastada genel bir toksemi tablosu vardır. Hastalığın şiddeti toksemnin şiddetine bağlıdır. Kalp tutulumuna bağlı olarak, ateşin çok yüksek olmamasına rağmen taşikardi vardır. EKG'de miyokardit bulguları saptanır ve 6-10 gün içinde ölüm görülebilir. Hafif olgularda ise 7-10 günde zar dökülür ve hastalık komplikasyonsuz iyileşir.

2- Laringotrakeal Difteri

Farinks'deki enfeksiyonun alt solunum yollarına yayılmasıyla ya da direkt olarak bu bölgeden de başlayabilir. Krup difterik denen bu formda, yüksek ateş, ses kısıklığı, solunum zorluğu, stridor, havlar tarzda metalik öksürük ortaya çıkar. Solunum yollarının tıkanmasına bağlı olarak taşikardi, takipne, siyanoz, interkostal ve subklaviküler kaslarda çekilmeler görülür. Mekanik olarak zarın temizlenmesi ya da entübasyon yapmak gerekir. Aksi takdirde boğulma sonucu ölüm görülür.

3- Burun Difterisi

Daha çok küçük çocuklarda görülür. Burun mukozasının tutulumu ile sınırlıdır. Mukopürülan burun bir akıntı ile karakterizedir. Özellikle 7-8 gün süren tek taraflı burun akıntılarında akılda tutulmalıdır.

4- Solunum Yolu Dışı Difteriler

Solunum yolu dışı difteri enfeksiyonları, etkenin kontamine eller veya damlacık yoluyla diğer bölgelere bulaşması sonucunda oluşmaktadır.

-Vulvovajina Difterisi: Difterili çocukların elleri ile genital bölgelerini sekonder olarak enfekte etmeleriyle ortaya çıkar. Vajina gelen serofibrinöz salgı karakteristiktir.

-Göz Difterisi: Yine kontamine ellerle basilin konjiktivaya yerleşmesiyle oluşur. Sekonder enfeksiyonlarla panoftalmi ve körlük gelişebilir.

-Deri Difterisi: Kronik cilt lezyonlarının veya her türlü kirli el veya öksürük damlacıkları ile sekonder olarak enfekte olmasıyla gelişir. Özellikle tropikal bölgelerde oldukça sıktır. Klinik gidişi sinsidir. Toksemi belirtileri göstermez. Bu lezyonlar bir yandan yüksek antitoksin düzeyleri oluşturarak doğal bağışıklığa katkıda bulunurken

bir yandan da basil kaynağı olarak hastalığın çevreye bulaşmasına neden olurlar (8,9,11,14).

Difteri Komplikasyonları

Hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan komplikasyonlar, toksine bağlı olarak gelişir. Bu komplikasyonların görülmesi semptomların ortaya çıkması ile antitoksin verilmesi arasındaki zamana bağlıdır. Toksin en sık kalp ve sinir sistemi hücrelerini etkiler ve komplikasyonlar sıklıkla solunum yolu difterisinde görülür.

Kardiyak toksisite: hastalığın en önemli komplikasyonudur. Hastaların 2/3'de görülür. Erken miyokarditte, akut konjestif kalp yetmezliği, kalp seslerinin azalması, galo ritmi, kollaps veya kalp dilatasyonu görülebilir. Geç miyokarditte ise 1. derece kalp bloğu atrioventriküler (AV) disosiyasyon ve aritmiler saptanabilir. AV blok ve sol dal bloğu ölümlle sonuçlanabilir.

Nörolojik toksisite: hafif olgularda nörolojik toksisite daha az gelişirken, ağır olguların 3/4'de nörolojik bulgu vardır. Yumuşak damak ve posteriyor farinkste paralizisi sonucu içilen suyun burundan geldiği görülür. Kafa çiftlerin etkilenmesiyle, göz kasların tutulumu sonucu şaşılık, silier paralizisi sonucu görme bozuklukları oluşabilir. Periferik nörit daha geç dönemde gelişir. Hastalığın başlangıcından 10 gün ile 3 ay arası bir zamanda ortaya çıkabilir. Esas olarak motor defekt vardır. Tutulum proksimalden distale doğrudur. Nörolojik lezyonlar çok yavaş olmakla birlikte tamamen iyileşir (8,9,14).

Difterinin Klinik Tanısı

DSÖ'nün, difterinin solunum yollarına ait klinik tanısındaki sınıflaması aşağıdaki gibidir (19):

Kuşkulu olgu :

- Larenjit veya nazofarenjit veya tonsillit
- Yalancı zar

Muhtemel olgu:

- Kuşkulu olgu ve aşağıdakilerden biri
- Kesin olgu ile yakın zamanda temas (2 haftadan kısa)
- Bölgede difteri epidemisi

- Stridor
- Boyunda şişlik ödem
- Submukoza veya deride peteşiyal kanamalar
- Toksik dolaşım kollapsı
- Akut böbrek yetmezliği
- Miyokardit veya motor paralizi(başlangıçtan 1-6 hafta sonra)
- Ölüm

Kesin olgu:

- Muhtemel olgu
- Toksik *C. diphtheriae* izolasyonu veya serumda antitoksin düzeyinde dört kat veya daha fazla artışın olması.

Difterinin Laboratuvar Tanısı

Hastalığın kesin tanısı ancak laboratuvar yöntemleriyle konulur. Klinik tabloya göre hastalık bölgesinden birden fazla örnek alınır. Nazofarinksden alınan örnekler için dakronlu eküvyon çubuklar kullanılır. Eküvyon çubuklardan birisi, alevden geçirilerek sterillenmiş lamların üzerine sürülerek preparatlar hazırlanır. Gram boyada, gram olumlu, X, V, L vb. harfleri gibi duran basillerin varlığı veya Löffler boyada metakromatik granüller içeren bakterilerin görülmesi klinik bulgularla birlikteyse *C. diphtheriae* lehinedir ve antitoksik sağaltımının başlaması için yeterlidir (11,13).

Alınan örnekler Löffler besiyerine yüzey ekimi, kanlı agar ve sisteinli telluritli besiyerine tek koloni ekimi yapılır. Bütün ekimler 35-37⁰C'de aerobik şartlarda inkübe edilir. Löffler besiyerine ekim 8.,18. ve 24. saatlerde incelenir. Sekizinci saatte henüz gözle görülür bir üreme yokken, besiyeri yüzeyine özenin sürülmesi ile alınarak yapılan preparatların gram boyamasında *C. diphtheriae* basilleri gösterilebilir. Kanlı agar ekimleri daha çok benzer klinik tablolar oluşturabilecek *S. aureus* veya *S. pyogenes*'in ortaya çıkarılabilmemesi için önem taşır. Sisteinli telluritli besiyerinde bakterinin çevresinde gri-kahverengi hale bulunan siyah koloniler oluşturması tipiktir (12). Oluşan kolonilerden gram, metilen mavisi veya neisser boyaları yapılır. Hazırlanan preparatlarda uygun morfolojide difteri basilleri aranır. Olumsuz sonuç için ekimlerin en az 48 saat bekletilmeleri gereklidir (12).

Kesin tanı için bakterinin toksin salgıladığı gösterilmelidir. Toksin oluşumu in vivo veya in vitro saptanabilir. İn vivo toksin aranırken, ilk olarak kobay veya tavşan peritonu içine difteri antitoksini verilir. Daha sonra bakteri kültüründen hazırlanan süspansiyon enjekte edilir. Antitoksinine sahip hayvan sağ kalırken, kontrol hayvanı ölürse otopsi yapılarak bakterinin varlığı araştırılır (11,12).

İn vitro toksin aranırken Elek testi kullanılır. Burada hazır olarak satılan antiserum şeritler halinde kesilmiş filtre kağıtlarına emdirilir. %20 oranında at veya tavşan serumu bulunan jeloz plağa şüpheli kolonilerden çap boyunca çizgi ekimi yapılır. Filtre kağıdı ekim çizgisine dik olacak şekilde plağa yerleştirilir. 24-72 saatlik enkübasyondan sonra toksinin antitoksin ile kesiştiği yerde prepitasyon çizgileri oluştuğunda pozitif kabul edilir (11,12).

Tek tabakalı hücre kültürlerinde, toksin salan kökenlerin yaptığı toksin, hücrelerin içine girerek onları öldürür (9,11,12).

Moleküler Yöntemler

Moleküler yöntemler basilin toksin üretme yeteneğini saptamak için geliştirilmiştir. Pek çok polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) metodu tox genine yönelmiştir ve toksin fragmant A ile ilişkili sekansları bulan primerler kullanılır. Ancak RZR yöntemleri biyolojik olarak aktif toksin üretmeyen suşlardaki toksin geni sekanslarını da gösterebilir (16).

Difteriye Karşı Bağışıklık ve Difteriye Duyarlılık

Difteri, bakteri invazyonundan çok, toksinin zararlı etkilerinin neden olduğu bir hastalıktır. Bu nedenle bağışıklık toksine karşı gelişen antikor varlığına bağlıdır. Antikor immünglobülin G (IgG) tipindedir ve antitoksin olarak adlandırılır (14).

Difteri, kan dolaşımında hiç antikor bulunmayan ya da koruyucudüzeyden daha az antikor bulunan kişilerde görülür. Kanda difteri antikor titresini <0.01U/mL olanların tamamen korumasız oldukları belirtilmektedir. 0.01-0.09 U/mL arasında antikor seviyeleri temel koruyucu düzey, 0.1 U/mL ve üzerindeki antikor düzeyleri ise difteriden kesin koruyucu düzey olarak belirtilmektedir (19-24).

Difteriye karşı gelişen antikor yanıtı, antitoksik olup antienfeksiyöz değildir. Hastalığı geçiren bireylerde ekzotoksine karşı gelişen antikor yanıtı yeterli düzeyde

olursa kişide uzun süreli bir bağışıklık oluşur. Bir kişinin difteri toksinine karşı antikor durumu ortaya çıkarılarak onun difteriye karşı eğilim ve direnç derecesi ölçülebilir (11,18).

A) Serumda bulunan antikor düzeyinin saptanması

İn vivo yöntemler

1- Deneysel hayvanlarında nötralizasyon yöntemi

Toksinin dermonekrotik özelliğinden yararlanılarak yapılır. Pahalı ve zaman alıcı bir yöntemdir. Uygulanması zor ve iyi eğitilmiş elemanlar gerekmektedir. Bu yöntemle antikorun toksini nötralize etme kapasitesi ölçülür.

Farklı oranlarda sulandırılmış hasta serum örnekleri belirli titredeki difteri toksini ile karıştırılır. Daha sonra deneysel hayvanlarının derisine enjekte edilir. Böylece, belirli bir toksin dozunu nötralize edebilecek antitoksinin ne miktar serum içinde bulunduğu saptanmış olur. Bugün artık kullanılmamaktadır (13,14).

İn vitro yöntemler

1- Mikropalak hücre kültürlerinde nötralizasyon

Mikro hücre kültürlerinde uygulanır. Çok duyarlı bir testtir. Ancak özel deneyimli personel ve laboratuvar araçları gerektirir.

Difteri toksininin memeli hücrelerinin yaşamlarını inhibe etmesi esasına dayanır. Mikropalaklardaki renk değişikliği ve inverted mikroskopta görülen sitopatik etkiye göre değerlendirilir. Serumda antitoksin varsa bu sonuç gözlenmez (18,19).

2- Pasif hemaglutinasyon

Hızlı, tekrar edilebilir ve duyarlı bir yöntemdir. Ancak düşük düzeydeki antikorları saptamada yetersiz kalır. Test eritrosit yüzeyindeki antijenlere karşı oluşan nonspesifik aglutininlerden etkilenebilir. Bu tür maddeler, serumun 56⁰C'de ısıtılması, serumun 2-merkaptto etanol ile işleme sokulması veya serumun duyarlılaştırılmamış eritrositler ile muamele edilmesi sayesinde en aza indirilebilir.

Test, toksin ile işaretlenmiş eritrositlerin, hasta serumlarının değişik sulandırılmalarıyla karşılaştırılması ile gerçekleşir. Saptanan hemaglutinasyon titresine bakılarak serumdaki antitoksin düzeyi belirlenir (18,19).

3- ELISA

Enzimli immün deney antijen-antikor ilişkisini antikorlara bağlanmış bir enzimin aktivitesinin izlemesi temeline dayanır.

Polietilen yapıdaki bir plağa özgül antijen (difteri toksoidi) bağlanır. Hasta serumu bu plağa konulduğunda antijenle antikor birleşir. Özgül antijen antikor bağlanmasını göstermek amacıyla enzimle işaretlenmiş insan globulini antiserumu eklenir. Uygun antijen-antikor bileşmesi olmuşsa insan antiglobulini buraya bağlanır ve yıkama ile uzaklaştırılmaz. Daha sonra kuyucuklara enzime uygun kromojen substrat eklenir. Enzim bu substratı parçaladığında ortaya çıkan renklenme optik dansite olarak spektrofotometre de okunur. Antijen aramak içinde kuyucuklar antikor ile kaplanır. Daha sonraki basamaklarda aynı prensiple çalışılır. ELISA testi basit, hassas, hızlı ve ucuzdur (12,19).

B) Difteri toksinine karşı duyarlılığın belirlenmesi (Schick test)

Testte difteri toksininin dermonekrotik özelliğinden yararlanılır. Nadiren kullanılmaktadır. Bir Schick test dozu, ön kola 0.001U standart antitoksin ile karıştırıldıktan sonra 10 mm çapında eritemli bir lezyon oluşturan toksin miktarıdır. Diğer kola ise ısıtılmış toksin veya toksoid verilir. Sonuçlar 24-48 saatler ve 4. ve 6. günlerde kontrol edilir (11,12).

A) Olumlu reaksiyon: Toksinin verildiği kolda önce şişlik daha sonra kızarıklık oluşur. Reaksiyon 4. günde en yüksek sınırına ulaşır ve 6-7. günlerde lezyon iyileşir. Lezyon toksinin deri hücrelerindeki öldürücü etkisine bağlıdır. Kontrol kolunda reaksiyon olmaz. Olumlu reaksiyon kişide yetersiz düzeyde antitoksin bulunduğunu gösterir.

B) Olumsuz reaksiyon: Her iki kolda da reaksiyon görülmez, bağışıklığı gösterir.

C) Aykırı veya yalancı reaksiyon: Her iki kolda da 6-18. saatlerde ortaya çıkan ve 2-4. günlerde kaybolan reaksiyon oluşur. Reaksiyon, toksin dışındaki protein yapısındaki maddelere karşı oluşur. Genellikle önceden difteri geçirip duyarlılık kazanmış kişilerde görülür. Olumsuz reaksiyon gibi değerlendirilir.

D) Birleşik reaksiyon: Her iki kolda da erken dönemde kızarıklık ve şişlik oluşur. Kontrol kolundaki reaksiyon 2-4 günde kaybolur. Test yapılan kolda ise olumlu reaksiyon bulguları görülür. Sonuç, kişinin difteriye bağışık olmadığı ama basile karşı duyarlı olduğu şeklinde yorumlanır.

Sağaltım

Difteri hastalığı basilin invazyonuna bağlı olmaksızın salgıladığı ekzotoksin nedeniyle geliştiği için sağaltım iki basamaktan oluşmaktadır (14).

A) Antitoksinle sağaltım:

Antitoksin sadece dolaşımdaki toksini nötralize eder ve hastalığın ilerlemesini engeller. Antitoksik serum toksin hücrelere bağlanmadan önce verilirse yararlıdır. Dokulara bağlanmış toksini nötralize etmez. Verilecek antitoksin miktarı, hastalığın yeri, ağırlık derecesi ve hastalığın süresi ile doğrudan ilişkilidir. Antiserumlar at, sığır, koyun, keçi ve tavşanlardan elde edilirse de, genellikle atlardan elde edilen antitoksik serum tercih edilir. Sağaltım için dozun tamamı bir kerede verilmelidir. Uygulamadan sonra olguların %10'unda aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişir. Şüpheli durumlarda deri testleri yapılmalıdır. Difteride önerilen antitoksin miktarları ve veriliş şekilleri Tablo1'de verilmiştir (11,25,26).

Tablo 1. Antitoksin miktarları ve veriliş şekilleri.

Difteri tipi	Dozaj	Veriliş şekli
Burun	10.000-20.000 U	IM
Tonsil	15.000-25000 U	IM veya IV
Farinks (48 saaten kısa süren hastalık)	20.000-40.000 U	IM veya IV
Kombine tip	40.000-50.000 U	IV
Ağır difteri veya 3 günden fazla süren hastalık ya da boyunda ileri derecede ödem	80.000-120.000 U	IV

IM: intra musküller

IV: intra venöz

B) Antibiyotik sağaltımı:

Basilin yok edilmesi hem toksin yapımını durdurur hem de basilin sağlam bireylere taşınmasını önler. Penisilin, eritromisin, rifampin, klindamisin, ve tetrasiklin basile etkili antibiyotiklerdir. Tedavide genellikle penisilin ve eritromisin kullanılır. Sağaltım süresi en az 14 gündür. Sağaltımın bitiminden sonra 24 saat ara ile kültürün üç kez negatif olması basilin yok edildiğini gösterir (9,27).

Penisilin sağaltımında IM prokain penisilin G tercih edilir. Çocuklara 25.000-50.000 U/kg/gün erişkinlere 600.000-1.2 milyon U/gün kullanılır. Eritromisin taşıyıcılığı azaltmada penisilinden daha üstündür. Eritromisin 40 mg/kg/gün dozunda verilir (9,27).

C) Destek sağaltım:

Hastalığın erken döneminde yatak dinlenme önemlidir. Kalp yetmezliğini minime indirmek ve aritmileri baskılamak gereklidir. Kardiyak komplikasyonların ve sağaltımının izlemi için elektrokardiografi uygundur.

Solunum yolu komplikasyonlarında ise yerinden kopan zar parçaları hava yolunu tıkayıp ölüme sebep olabilir. Bu nedenle larinks tutulumu varsa erken dönemde trakeostomi veya entübasyon önerilmektedir. Zarların mekanik olarak temizlenmesi gerekebilir (9-11).

Difteri hastalığını geçirenler hastaneden çıkmadan önce difteri toksoidi ile aşılanmalıdır. Çünkü klinik hastalık her zaman yeterli antikor düzeyi oluşturmaz (8,18).

Korunma ve Kontrol

Korunmayı sağlayan difteri aşısı 1923'de Ramon tarafından bulunmuştur. Bugün kullandığımız toksoid aşılar iki formdadır:

Sıvı toksoid: %0.3-0.4 oranındaki formol ile toksinin işleminden sonra 37⁰ C' de bir ay bekletilmesiyle elde edilir. Böylece toksik etkisi ortadan kalkmış fakat antijenik özelliği korunmuş olur. Elde edilen formol toksoid saflaştırılıp flokulasyon üniteleri haline getirilir. Ülkemizde kullanılan aşının en önemli yan etkisi içerdiği basile ait proteinler nedeniyle genellikle erişkinlerde açığa çıkan reaksiyonlardır. Küçük çocuklarda bu reaksiyonlara pek rastlanmaz.

Alüminyum ile presipite edilmiş toksoid: sıvı toksoid %1-2 potasyum alum ile presipite edilir. Presipitat suda çözünmediğinden deri altında uzun süre kalır ve bağışıklığın uzamasına yol açar. Bununla birlikte aşırı duyarlılığa neden olabilir (11-14).

Günümüzde iki farklı difteri toksoidi kullanılmaktadır. Bunlar çocuklar için full potens toksoid (7-25 Lf/doz) ve erişkinler için düşük potens toksoidtir (1-7.5 Lf/ doz) (25).

Difteri aşısı, 1996 yılı sonuna kadar 2, 3, 4. ayların bitiminde birer doz DBT, daha sonra 18. ayda DBT ve ilkökul birinci sınıfta DT şeklinde uygulanmıştır. Fakat Rusya'daki son difteri epidemisi nedeniyle, 1997 yılından itibaren ilkökul 5. sınıf öğrencilerine de Td uygulamasına geçilmiştir. 1998'den itibaren de 1. sınıflara uygulanan DT aşısı Td şeklinde uygulanmaya başlanmıştır (6).

Bağışıklama Danışma Kurulunun 2005 yılında aldığı karara göre uygulanacak olan aşı takvimi tablo 2'de verilmiştir (28).

Yedi yaşın üzerindeki çocuklarda ve erişkinlerde ise aşı 4-8 haftalık aralarla, Td şeklinde iki kez yapılır. Son dozdan 6-12 ay sonra bir rapel önerilir. Daha sonrası içinse her 10 yılda bir rapel doz uygulaması önerilmektedir (8-9). Doz aralarının uzaması halinde primer aşılama baştan başlamaya gerek yoktur, kaldığı yerden devam edilir (26).

Tablo 2. Çocukluk çağı aşı takvimi (30).

Aşılar	Doğumda	2.ay	3.ay	4.ay	9.ay	12. ay	16-24. ay	1.sınıf	8.sınıf
BCG		I						R	
DBT		I	II	III			R		
Hib		I	II	III			R		
Polio		I	II	III			R	R	
MMR						I		R	
Hepatit B	I	II			III				
Td								+	+

I: ilk aşı II: 2. aşı III: 3. aşı R: rapel

Uygun zaman aralıklarında yapılan, çocuklarda dört dozluk, erişkinlerde üç dozluk ilk aşılama sonrası kişilerin %95'inde koruyucu antitoksin düzeyi sağlanır (26).

Difteri geçiren hastalarla son yedi gün içinde yakın ilişkisi bulunan kişiler risk altındadır. Yakın temas, ev halkı, arkadaşlar ve akrabalar, cinsel temaslılar, okulda aynı sınıftakiler, işte aynı odada çalışanlar ve orofarengeal sekresyona maruz kalan sağlık çalışanlarını kapsamaktadır (14).

Bütün yakın ilişkili bireyler, difteri semptomlarını saptamak için yedi gün kontrol altında tutulmalıdırlar. Yakın ilişkili bireyler son bir yıl içinde aşılanmamışlarsa yaşlarına uygun formda bir doz difteri toksoidi uygulanmalıdır. Daha önceden tam aşılanmış olanlara ek doz aşı gereklidir. Bakteriyolojik kültür alındıktan sonra tek doz IM benzatin penisilin veya 7-10 gün kemoproflaksi başlanır (3,27).

Epidemiyoloji

C. diphtheriae'nin bilinen tek rezervuarı insandır. Hastalık üst solunum yolları ve boğaz mukozasında bulunan bakterinin damlacık yoluyla veya enfekte deri lezyonlarından direkt ilişkiyle bulaşır. Kontamine olmuş süt ve süt ürünleri de hastalığın yayılmasına neden olabilir (9).

Hem epidemik hem de endemik difteri için asemptomatik taşıyıcılık önemlidir. Endemik bölgelerde taşıyıcılık oranı %3-5'dir. Batı ülkelerinde taşıyıcılık oldukça nadirdir. Tropikal ülkelere ait bir problem olduğu düşünülen deri difterisi, yakın zamanda Avrupa ve Kuzey Amerika'da alkolikler ve diğer risk gruplarında epidemiler şeklinde ortaya çıkmıştır. Bu nedenle bakterinin deri taşıyıcılığının damlacık yoluyla olan taşıyıcılıktan daha etkin olduğu düşünülmektedir. Hastalık tüm dünyada görülür ve mevsimsel bir özellik gösterir. Genellikle kış ve sonbahar aylarında ortaya çıkar. Enfeksiyon, aşılanma yapılmadığı zaman erken yaşlarda klinik ve subklinik geçirilir. Böylece toplumda koruyucu antitoksin düzeyleri yaygınlaşır (29-32).

C. diphtheriae ile deri enfeksiyonlarının sık görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde, 6-8 yaşlarındaki çocukların %75'i koruyucu serum antitoksin düzeylerine sahiptir. Deri enfeksiyonlarında küçük miktarlardaki toksin absorpsiyonu, bağışık yanıt için yeterli uyarıyı yapar ancak hastalık oluşturmaz (13).

Genellikle çocukluk çağı hastalığı olarak kabul edilen difteri, çocuklarda sık görülmemekle birlikte, adolesan ve erişkin insidansında bir artış bildirilmektedir. 1990 -1991 yıllarında Rusya ve Ukrayna'daki epidemide tüm olguların %75'ini erişkinler oluşturmuştur (33,34).

Dünyada difteri toksoidi ile yaygın aşılanma uygulanmadan önceki yıllarda, çocuklar duyarlıyken yetişkinlerin *C. diphtheriae* toksiniyle daha önce karşılaştıkları için difteriye karşı güçlü ve uzun süren bağışıklığı vardı. Kitle aşılamalarıyla toplumun genç bireylerinde yüksek bağışıklık düzeylerine ulaşılması sağlandı. Buna paralel olarak klinik difteri olguları azaldı, asemptomatik difteri taşıyıcılığı nadir hale geldi. *C. diphtheriae* ile doğal ilişkinin azalması, yetişkinlerde difteriye karşı bağışıklığın oluşması ve sürdürülmesi şansını azalttı. Son veriler çocuklukta aşılanma sonrası bağışıklığın, sürekli uyarı ile tekrarlanmadığı takdirde, hızla azaldığı ve yetişkinlerin difteriye duyarlı duruma geldiklerini göstermektedir. Bu nedenle erişkinlere toksoid ile belirli aralıklarla rapel yapılması gerekmektedir (34).

Son görülen epidemiden sonra 1994'de DSÖ ve United Nations Children's Fund (UNICEF) tarafından bir epidemi kontrol programı hazırlanmıştır. Bu kontrol programının hedefleri aşağıda özetlenmiştir (19,34):

1. Toplumun tümünün en az bir doz aşı ile bağışıklanması sonucu bağışık bir toplum yaratılması: DSÖ, difteri eliminasyonunu sağlamak için minimum bağışıklık oranının, çocuklarda %90, erişkinlerde %75 olması gerektiğini belirtmiştir.
2. Olguların erken belirlenmesi ve uygun biçimde kontrol altına alınması.
3. Erken tanı ve difterili olgularıyla temasın önlenmesi, klinik bakımdan belirti vermeyen taşıyıcılarında sağaltımlarının yapılması gerekir. Sağaltımda penisilin, eritromisin gibi kemoterapatikler kullanılabilir.

Dünyada Difteri

Ramo'nun 1923'de difteri toksoidini bulmasından sonra, 1940'larda Avrupa'da aşılanma programı başlamış ve birçok ülkede hastalık elimine edilmiştir (35,36). Gelişmekte olan ülkelerde ise, DSÖ'nün 1974 yılında tüberküloz, boğmaca,

difteri, tetanoz, kızamık ve polio hastalıklarına karşı tüm çocukların aşılama amacıyla başlattığı genişletilmiş bağışıklama programından sonra tüm çocukların aşılmasına başlanmıştır. Bu ülkelerde ortalama DBT oranı 1985'de %46'dan 1992'de %79'a ulaşmıştır. Son 20 yılda tüm dünyadan bildirilen difteri olgularının %80-90'nı geliştirmekte olan ülkelerde ortaya çıkmıştır ve difteri epidemileri hem genç hem de ileri yaş grupları etkilenmiştir (Tablo 3). Bu durum aşılama oranlarının yükselmesiyle geliştirmekte olan ülkelerde de gelişmiş ülkelerdeki gibi difteri olgularının görülme yaşının değişmeye başladığını göstermektedir (36).

Tablo 3. Geliştirmekte olan ülkelerdeki difteri epidemilerinde yaş dağılımı (%) (36).

Yaş	Ürdün 1977-78	Sudan 1978	Yemen 1981-82	Ürdün 1982-83	Sudan 1988	Lesotho 1989	Çin 1988-89
0-4	44	50	67	9	20	6	10*
5-9	37	39	28	11	52	9	12*
10-14	15	11	3	14	25	38	
15-19	-	-	2	17	3	27	9*
20-29	4	-	-	31	-	10	35
30-39	-	-	-	14	-	10	29
≥40	-	-	-	3	-	-	6

* yaş grupları: 0-7, 8-15, 16-20

Avrupa ülkelerinde bağışıklama programlarının yaygınlaştırılmasıyla difteri insidansında belirgin bir azalma görülmüştür. Bu bölgeden DSÖ' ne bildirilen en düşük hasta sayısı 1980'de 623'dür. Bu yıldan sonra iki büyük epidemi ortaya çıkmıştır. İlki 1982-1985 yıllarındaki epidemide Rusya, Almanya, İtalya, Portekiz, Türkiye ve İsveç etkilenmiştir. Epidemi sırasındaki en yüksek olgu sayısı 1983'de 1917 olarak saptanmıştır. Türkiye'de ise 792 olgu saptanmış bunların 70'i ölümlle sonuçlanmıştır (37-39).

Rusya'daki son epidemi 1990 yılında başlamış, 1991'de Ukrayna, 1994'de ise bağımsızlığını yeni kazanmış ülkeleri (BYKÜ) etkisi altına almıştır. 1990 yılında tüm dünyadan bildirilen difteri olgularının %80'i Güneydoğu Asya, Doğu Karadeniz, ve Afrika'dan olmasına karşın, 1995 yılında tüm olguların %95'i BYKÜ'de görülmüştür (35,38,39). 1991'de 1876 olan olgu sayısı 1995'de 35.652'ye çıkmıştır. Rusya'da 1994'de insidans: 100.000'de 26.84, 1995'de, 100.000'de 24.19 ile en yüksek düzeye ulaşmıştır. Rusya dışındaki ülkelere en yüksek insidans 1995'de 100.000'de 75.13 ile Tacikistan'da ve 100.000'de 15.07 ile Kırgızistan'dan bildirilmiştir (39).

Rusya Federasyonu ve Ukrayna'da mortalite hızı 1994'de % 2-3, Ermenistan, Kazakistan ve Moldovya' da %6-10, Azarbaycan, Gürcistan ve Türkmenistan'da %17-23 olmuştur. Bazı bölgelerde mortalitenin yüksek olmasının nedeni, tanının geç konulması antitoksin ve antibiyotik eksikliğidir. Epideminin başladığı 1990 yılından 1999 yılına kadar 150.000'den fazla olgu ve 4500 ölüm meydana gelmiştir. Epidemi görülen ülkelere olguların yaş dağılımının ülkelere göre farklılık gösterdiği saptanmıştır. Belarus, Latvia, Rusya Federasyonu ve Ukrayna'da 14 yaş üzeri adolesan ve erişkinlerde, Ermenistan, Azerbaycan, Gürcistan, Kırgızistan, Moldovya ve Tacikistan'da ise 14 yaş ve altı çocuklarda ortaya çıkmıştır (40).

Ünelere göre yaş dağılımı farklı olmasına rağmen olguların tamamı değerlendirildiğinde yaklaşık %75'inin erişkin yaştaki kişiler olduğu görülmüştür. DSÖ, Doğu Avrupa'daki bu epideminin nedenleri olarak: çocuklardaki düşük aşılama oranları, erişkinlerdeki bağışıklık açığı, artan mülteci hareketlerini göstermiştir (40).

Difteri Epidemisini Kontrol Altına Almak İçin Öneriler:

DSÖ ve UNICEF difteri salgınlarını kontrol altına almak ve yayılmasını önlemek için 'toplumun tümü bağışıklanmalıdır' önerisinde bulunmuştur. Önerilen aşı şeması Tablo 4'deki gibidir (34, 41). Bu aşı programının hedefleri şunlardır:

1. İki yaş altındaki tüm çocukların 4 doz DBT ile bağışıklama oranlarını %95'e çıkarmak
2. Okul öncesi ve ilkokul birinci sınıf öğrencilerinin (3-6 yaş) bir doz DT ile %95 oranında aşılması
3. 7-60 yaş arası herkesi en az bir doz Td ile aşılama

Tablo 4. DSÖ tarafından önerilen bağışıklama şeması.

Yaş grubu	Önerilen aşı
1 yaş altı	3 DBT veya 3DT
12-23 ay	1DBT veya 1DT
3-6 yaş	1DT
7-14 yaş	1Td
15-29 yaş	1Td
30-39 yaş	2Td
40-49 yaş	3Td
50 yaş ve üzeri	1Td

Son difteri epidemisi, difteri bağışıklama programı için önemli dersler vermiştir. Bunlar üç grupta toplanabilir (37):

1- Çocukluk çağı aşılama yüksek düzeylere ulaşılmalıdır: Epideminin çocukluk çağı aşılama yetersizliği nedeniyle çocuklarda başladığı ve hızla duyarlı erişkinlere yayıldığı düşünülmektedir. DSÖ'nün de belirttiği gibi çocukluk çağı primer aşı şemasına göre aşılanmış çocuk oranının en az %90 olması gerekmektedir.

2- İleri yaş gruplarının difteri bağışıklığı devam ettirilmelidir: Avustralya, Avusturya, Kanada, Almanya, İtalya ve ABD'de 10 yıllık aralarla Td ile rapel önerilmektedir. BYKÜ ve Bulgaristan'da 25 ve 35 yaşlarında rapel doz tavsiye edilmektedir. Yaralanma gibi tetanoz aşılması gereken durumlarda Td uygulaması da erişkinlerdeki bağışıklığın devamını sağlanmasını kolaylaştıracak bir yöntemdir.

3- Epidemiyi kontrolünde aşılama kullanılmalıdır: DSÖ'nün önerisiyle 1995'de yoğun bağışıklık stratejisi benimsenerek 16-59 yaş arası herkese en az bir doz, 30- 49 yaş arasındakilere ek bir doz Td uygulanmıştır. Bunun sonucunda 1996'da olgu sayıları düşmeye başlamıştır.

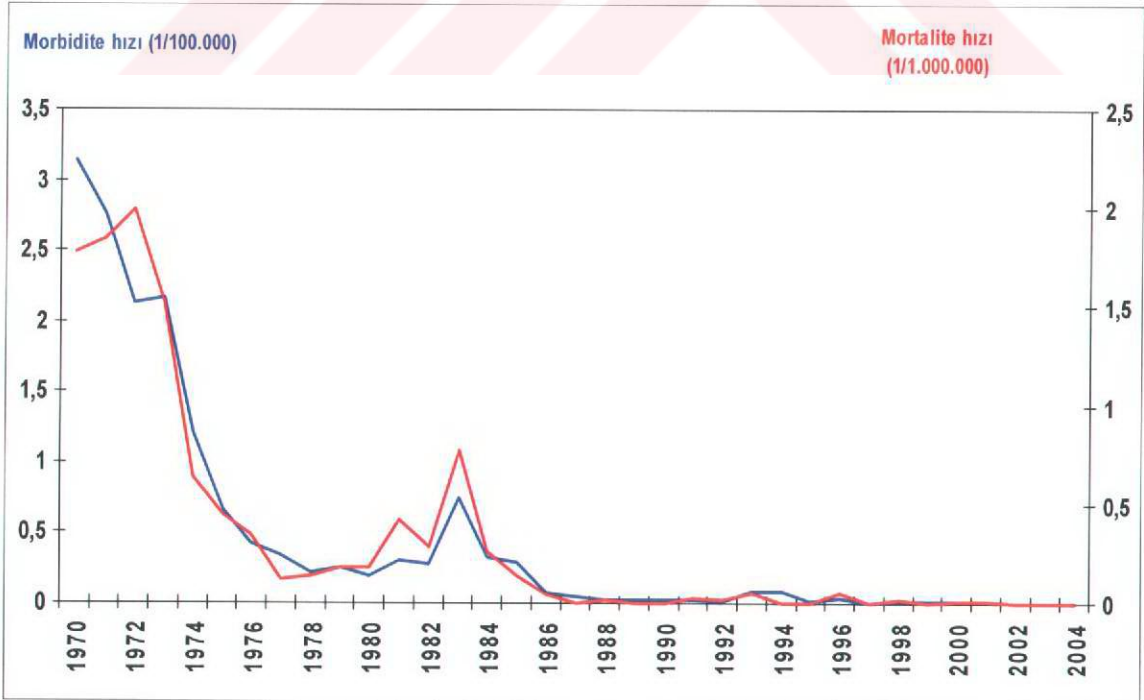
Büyük difteri epidemisi, toplumun bağışıklık düzeyinin bilinmesinin önemini de ortaya çıkarmıştır. Her toplumun, farklı yaş gruplarındaki difteri bağışıklık durumunu saptamak, risk altındaki grupları belirlemek için serolojik çalışmalara gerek vardır (37).

Türkiye’de Difteri

Ülkemizde difteri toksoidi üretimine ve aşı uygulamalarına 1930’lu yıllarda başlanmıştır. Difteri toksoidi 1937’den 1968’e kadar tek başına uygulanmış, 1968’den sonra ise DBT şeklinde uygulanmıştır. Fakat bu yıllarda aşı uygulamaları çok sınırlı kalmıştır. 1981’de DSÖ’nün genişletilmiş bağışıklama programı uygulansa da pek çok engelle karşılaşılmıştır. Ancak 1985 yılındaki Ulusal Aşı Kampanyasında 5 yaş altındaki 4.3 milyon çocuk DBT, polio ve kızamık aşılarıyla aşılanmış ve oran %76’ lara çıkmıştır (42).

Ülkemizde difteri morbidite hızı 1930 yılında 100.000’de 9.37den, 1950’li yıllarda 100.000’ de 19’a kadar yükselmiştir. Aşılama hizmetlerindeki gelişmeler sonucunda 1990’da 100.000’de 0.03’e, 1992’de 100.000’de 0.01’e düşmüştür. Ancak, Avrupa bölgesinde, özellikle komşusu olduğumuz ülkelerdeki epidemi ile birlikte 1993 ve 1994 yıllarında olgu sayılarında ani bir artış olmuş ve her iki yılda da 49 olgu bildirilmiştir. 1995, 1996 ve 1997 yıllarında sırasıyla 4, 22, 2 difteri olgu bildirimini olmuştur (42).

Türkiye’de 1930’lu yıllarda 100.000’de 10, 1950’ li yıllarda 100.000’de 20 olan ölüm hızı, 1993 ve 1994 yıllarında 0.08’den, 1995, 1996 ve 1997 yıllarında sıfıra düşmüştür (Şekil1,Tablo 5), (28).



Şekil 1. Difteri morbidite ve mortalite hızları, Türkiye, 1970-2004 (28).

Tablo 5 Türkiye'deki difteri olgu ve ölüm sayıları, morbidite ve mortalite hızları (28).

Yıllar	Yıl Ortası Nüfus	Vaka Sayısı	Morbidite Hızı (100.000)	Ölüm Sayısı	Mortalite Hızı (1.000.000)
1970	35.321.000	1.110	3,14	63	1,78
1971	36.215.000	998	2,76	67	1,85
1972	37.132.000	792	2,13	74	1,99
1973	38.072.000	821	2,16	58	1,52
1974	39.036.000	470	1,20	25	0,64
1975	40.078.000	265	0,66	18	0,45
1976	40.915.000	170	0,42	14	0,34
1977	41.768.000	142	0,34	5	0,12
1978	42.640.000	93	0,22	6	0,14
1979	43.530.000	107	0,25	8	0,18
1980	44.438.000	86	0,19	8	0,18
1981	45.540.000	136	0,30	19	0,42
1982	46.688.000	131	0,28	13	0,28
1983	47.864.000	361	0,75	37	0,77
1984	49.070.000	155	0,32	13	0,26
1985	50.306.000	145	0,29	7	0,14
1986	51.546.000	36	0,07	2	0,04
1987	52.845.000	26	0,05	0	0,00
1988	54.176.000	11	0,02	1	0,02
1989	57.426.316	17	0,03	0	0,00
1990	57.582.446	20	0,03	0	0,00
1991	57.736.288	16	0,03	2	0,03
1992	59.088.101	8	0,01	1	0,02
1993	60.384.474	49	0,08	3	0,05
1994	61.779.288	49	0,08	0	0,00
1995	63.206.510	4	0,01	0	0,00
1996	62.727.000	22	0,04	3	0,05
1997	63.745.000	2	0,00	0	0,00
1998	64.786.000	6	0,01	1	0,02
1999	65.819.000	4	0,01	0	0,00
2000	67.844.903	4	0,01	1	0,01
2001	69.081.716	5	0,01	0	0,00
2002	70.415.064	2	0,00	0	0,00
2003	71.772.711	1	0,00	0	0,00
2004	71.152.000	0	0,00	0	0,00

2.2. TETANOZ

Tarihçe

Tetanoz, Hippocrates zamanından beri bilinen önemli bir tıbbi problemdir. Hastalık etkeni, 1884 yılına kadar gizli kalmıştır. Corle ve Rottone bu tarihte tetanozdan ölen bir hastanın yara yerinden aldığı örneği, tavşana enjekte etmiş ve hastalık oluştuğunu gözlemiştir. Aynı yıl Nicolair, küçük laboratuvar hayvanlarına subkutan yoldan toprak süspansiyonları inoküle etmiş, ince uzun bir basilin varlığını tanımlamış ve bunları karışık kültürlerde sürekli üretmeyi başarmıştır. Kitasato 1889 yılında organizmanın saf kültürünü yapmış, yayılma özelliğinin olmadığını söylemiş ve hastalıkla ilişkisini ortaya koymuştur. Behring ve Kitasato 1890'da değişik hayvanlarda antitoksin üretmeyi başarmıştır (9,14) .

Tetanoz Etkeni

Clostridium cinsi içinde endospor oluşturan, katalaz ve sitokrom oksidaz enzimleri negatif, anaerob veya aerotoleran, gram olumlu, sporlu bakteriler yer alır. Çoğu türde sporun çapı basilin eninden daha geniştir. Fosfolipazlar, proteinolitik enzimler gibi yayılım faktörlerine sahiptirler. Bilinen en ölümcül ekzotoksinleri içeren, 20'den fazla farklı toksin sentezlerler. Guanin+sitozin (G+C)'nin DNA'ya oranı %26-36 moldür. Ancak son yıllarda *Clostridium* cinsine dahil edilen bazı türlerde bu oran %38-56 mol arasındadır. İnsanlarda hastalık oluşturan patojen türler düşük G+C oranına sahiptir (43,44).

Görünüm ve Boyanma Özellikleri

Clostridium cinsindeki *C. tetani*, 0.3-0.5 µm en ve 2-5 µm boyundadır. Basilin uçları yuvarlaktır ve genellikle tekli olmakla birlikte kısa zincirler oluşturarak ikiyeşerli gruplar veya filamentöz şekilde görülebilirler. Taze kültürlerde gram olumlu yapıda olup, 48 saati geçen kültürlerde ise bu özelliklerini kaybeder, gram olumsuz boyanırlar. Sporlu bakterileri tenis raketi veya davul tokmağına benzemektedir (11,13).

Kültür Özellikleri

Zorunlu anaerop basillerdir. Bu nedenle anaerop koşulların sağlanmış olduğu bütün besiyerlerinde üreyebilirler. Besiyerine kan, serum, beyin, doku parçası gibi maddeler eklendiğinde üremeleri kolaylaşır. Karbohidrat içermeyen besiyerlerine fakültatif ve/veya aerob bakterilerle birlikte ekildiği durumlarda, diğer organizmaların oksijeni kullanması nedeniyle oluşan anaerop ortamda kolayca ürerler. Bakterilerin, 14-43⁰C arasında üreyebilmelerine karşın, optimal üreme sıcaklıkları 37⁰C'dir. Spor oluşumu ise ikinci günde, oda ısısında da 8-10. günlerde başlamaktadır (11,14).

Kanlı agar besiyerinde: genç kültürlerde 4-6 mm çapında, ortası hafif kabarık, kenarları basık, üstü pürtüklü, kısmen yarı saydam, gri büyük ve düzensiz R tipi koloniler oluştururlar. Koloni etrafında tetanoz toksininin neden olduğu dar bir hemoliz zonu oluşur. Jeloz içinde oluşan koloniler önce yuvarlak olup sonraları kenarlarından pamuk ipliği şeklinde uzantılar çıkar (11,13).

Aminoasitleri doğrudan oksidasyon yoluyla kullanırlar. Glutamik asit, serin, aspartik asit gibi aminoasitlere etkileri ile CO₂, NH₃, asetik asit ve bütirik asit oluşturmaktadırlar. Karbonhidratları fermante etmezler, nitratları nitritlere indirgemezler. H₂S ve indol oluşumu değişkendir (14, 45).

Direnç özelliği

Bütün vejetatif bakterilerde olduğu gibi dezenfektanlara, fiziksel ve kimyasal etkenlere duyarlıdırlar. Bununla birlikte sporlu şekilleri bu tür etkilere daha dirençlidir. Sporların yok edilebilmesi için 4 saat kaynatılmaları, 121⁰C'de 20 dakika otoklavda ve 160⁰ C'de 1 saat kuru sıcaklıkta bekletilmeleri gerekir (14). Hastane dezenfektanları arasında en güçlü sporosidal etkiye sahip kimyasal ajanlar, alkalik hipoklorit ve glutraldehittir (46,47).

Antijenik yapı

C. tetani' nin somatik (O), kirpik (H), ve spor antijenleri bulunmaktadır. Peritriş kirpikleri sayesinde hareketlidir ve kapsülsüzdür. *C. tetani* suşları O ve H antijenlerine göre 10 ayrı tipte incelenmektedir. Tüm tipleri tarafından oluşturulan tetanospazmin antijenik olarak benzer yapıdadır ve antitoksin ile nötralize edilebilmektedir (11-13).

***C. tetani*'nin toksin yapımı**

C. tetani'nin yayılma özelliği yoktur. Vücuda giren tetanus basilleri o bölgede çoğalır ve oluşturdukları toksin ile hastalığa neden olurlar. *C. tetani*'nin bazı suşları toksin oluşturur ve bu oluşum 75 kb'lik yapısal bir plazmidin kontrolündedir. Bu plazmidi taşımayan suşlar toksin üretmez (13, 48).

Tetanoz toksini tetanospazmin ve tetanolizin olmak üzere iki parçadan oluşmaktadır. Tetanolizinin hastalığıdaki rolü tam olarak bilinmemektedir. *C. tetani*'nin aktif üreme döneminde üretilip, dış ortama salgıladığı bir hemolizin olduğu düşünülmektedir. İnsan eritrositleri üzerine etki göstermez. Toksinin enfekte yaranın komşuluğundaki redoks potansiyelini düşürerek anaerobik organizmalarının üremesi için uygun ortam sağlanmasından sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Tetanolizin hücre zarını parçalayabilmekte ve zar lipitlerini doğrudan hasara uğratabilmektedir (8, 13).

Tetanospazmin ise nörotoksin özelliğindedir. Hücre içinde sentezlendiği zaman 150.000 dalton molekül ağırlığında ve tek bir polipeptit zinciri şeklindedir. Hücreden ayrılırken bakteri proteazları tarafından parçalanarak aralarında disülfid bağları bulunan biri ağır (100.000 D) ve diğeri hafif (50.000 D) olmak üzere iki kısa zincir haline gelir. Ağır zincir üzerindeki, gangliyozyd yardımıyla konak hücreye tutunmayı sağlar. Hafif zincir ise toksik aktiviteden sorumludur (11,14).

Patogenez

C. tetani'nin insanda hastalık oluşturabilmesi için basilin vücuda girmesi, yerleşmesi, o bölgede uygun potansiyelin oluşması, toksinlerin salınması ve kişide bu toksini nötralize edecek yeterli antitoksin bulunmaması gerekir. Sporun açılıp vejetatif hale geçmesi ve toksin oluşturması, kan pıhtısı, nekrotik doku parçaları kıymık, toprak, elbise parçaları gibi yabancı cisimlerin bulunduğu lezyonlarda daha kolay olmaktadır. Lezyon bölgesinde aerob veya fakültatif anaerob bakteriler, ortamın oksijenini kullanarak redoks potansiyelini düşürüp, sporların açılmasına neden olurlar (11,14).

Tetanospazmin bilinen en güçlü mikrobiyal toksinlerden biridir. Aminoasit dizisi tanımlanmış olan tetanospazminin *C. botulinum* toksini ile büyük benzerliklere sahip olduğu saptanmıştır. Toksin proteolitik fermentlerle tahrip olmaktadır. Ağız yoluyla alındığında etkisizdir. Parenteral uygulandığında ise 1mg'ı 50-70 milyon fareyi

öldürmeye yetmektedir. Toksin kimyasal maddelere, ısı ve güneş ışığına duyarlıdır ve metil alkol ile işleme konulduğunda kristal şekline dönüşmektedir (49).

Tetanospazmin'in merkezi sinir sistemi (MSS) hücrelerine afinitesi olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Toksin deney hayvanlarının deri altına verildiği zaman bu bölgede kısa sürede kaybolurken bölgesel periferik sinirlerde saptanabilmektedir. Oluşan toksinin verdiği hasar: Hücreye bağlanma, internalizasyon, zar translokasyonu, sitozolde hedef modifikasyonu olmak üzere 4 basamaklı bir süreç sonucu gerçekleşir (47, 49).

Yüksek dozdaki toksin, beyin dokusu ile birlikte duyarlı hayvana enjekte edildiğinde, toksin beyin hücreleriyle birleşir ve ortamda serbest toksin kalmadığı için hayvanda bir hasar oluşmaz. Bu olay Wassermann–Takaki fenomeni olarak isimlendirilir (13).

Bakteri hücresi içinde protoplazmik bir protein halinde bulunan tetanospazmin, hücre lizisi ile ortama salınır. O bölgede bulunan α -motor nöronların sinir-kas kavşağından konak hücre içine girer. Zira bağlı bir vezikül içinde retrograd olarak intraaksonal yolla sinir hücre gövdesine gelip, medulla spinalise, oradan beyin sapına ulaşır. Toksin aşırı miktarda olursa myonöral bağlantı ve kan yoluyla tüm vücuda yayılabilir. Ancak kan yoluyla yayılan toksinin etkili olabilmesi için intraaksonal olarak MSS'ye iletilmesi gerekir. Bu nedenle toksin enjeksiyonu ile hastalık belirtileri arasında daima bir süre bulunur. Bu süre 8 saat veya daha fazladır (46).

Tetanoz hastalığının belirtileri tetanospazminin çok yönlü etkileri sonucu ortaya çıkar. Etki yerine göre hastada görülen belirti ve bulgular şunlardır (9,14):

1. Toksin MSS ve medulla spinalis ön boynuzundaki afferent nöronların inhibitör nörotransmitterlerinden olan glisin ve gama amino bütirik asit (GABA) salınımını bloke eder. Kas tonusu artar rijidite meydana gelir. Hasta, dış uyaranlara agonist ve antagonist kasların aynı anda kasıldığı sürekli ve şiddetli klonik kasılmalarla cevap verir.
2. Toksin hastalığın ileri dönemlerinde, nöromüsküler kavşakta presinaptik zara etki ederek asetil kolin salınımını bloke eder. Eksitatör sistem bloke olur ve sonuçta kas spazmlarına tonik kasılmalar eklenir.
3. Toksinin otonom sinir sistemine etkisi ile terleme, taşikardi, preksi, kalp ritim bozuklukları, periferik damarlarda daralma, kan basıncında değişiklikler

görülebilmektedir. Gerek plazma gerekse idrar katekolamin düzeyleri artar. Sempatik reflekslerde spinal disinhibisyon gelişir.

4. Toksin direkt kaslar üzerine etki ederek sinirlere bağlı olmadan da kasılmalara yol açabilir.
5. Bazı hastalarda sempatik tonus artışı olmaksızın görülebilen bradikardi ve hipotansiyon, toksinin parasempatik sinir sistemi üzerinde de etkili olduğunu düşündürmektedir.

Klinik Bulgular

Tetanoz, *C. tetani*'nin toksini ile meydana gelen ülke içi bildirimi zorunlu bir hastalıktır. Tetanozun inkübasyon süresi 7-14 gündür. Bu süre yaralanmanın olduğu bölge, yarada yabancı cisim varlığı, doku nekrozunun meydana gelmesi, sporların vejetatif şekle dönüşmesi, toksin üretimi ve oluşan toksinin MSS'ne ulaşması gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak, 2 gün gibi kısa veya 100 gün gibi uzun olabilir. Trafik kazaları, savaş yaraları, kesici delici alet yaraları, açık kırıklı yaralar, doğum, düşük gibi durumlarda tetanoz gelişebileceği gibi giriş yolunun belirlenemediği olgulara da rastlanmaktadır. Giriş yerinin gösterilememesi tetanoz tanısından uzaklaştırmaz (9, 14).

1- Jeneralize Tetanoz

Tetanozun en sık görülen şeklidir ve olguların %90'nını oluşturur. Olgularda 1-4 gün süren başlangıç döneminde, halsizlik, huzursuzluk, baş ağrıları, kaslarda gerilme kramplar, yara yerinde ağrı ve uyuşukluk görülür. İlk belirtiler yüz ve boyun kaslarında görülür. Masseter kasındaki tonus artışına bağlı olarak gelişen trismus, olguların %75'inde görülen karakteristik bir bulgudur. Yüz kaslarındaki kasılmaya bağlı olarak alaycı bir gülümseme ifadesi oluşmasına ise risus sardanicus adı verilir. Kas rijiditesinin artması ile ense setliği ortaya çıkar. Hastalık yukardan aşağıya doğru ilerler. Sırt kol ve bacak kaslarının sertleşmesi ile hasta yay gibi kıvrılır. Üst ekstremitelerde fleksiyon, alt ekstremitelerde ekstansiyonla karakterize tabloya opistotonunus denir. Hastalık süresince bilinç kaybı görülmez. Işık, ses ve çevresel uyaranlara karşı oluşan tetanik kasılmalar ağrılıdır ve hastalığın tipik özelliğidir (9,46).

Tetanozlu hastada en önemli problem solunum ve özellikle de diyaframın tutulumudur. Buna bağlı olarak spazm nedeniyle toraks inspirasyonda fiske olur. Glottis

kapanır, hasta siyanoza girer. Jeneralize tetanozda ölüm sebeplerinin başında erken dönemde boğulma ve akut kalp yetmezliği, geç dönemde ise pnömoni gelir (13,46).

2- Lokal Tetanoz

Tetanospazmine karşı kısmi bağışıklığın olduğu durumlarda görülür. Yaralanma yerine yakın kas gruplarında rijidite görülmesi en önemli özelliğidir. En sık alt motor nöron bozuklukları, kuvvetsizlik ve kas tonusunda azalma karşımıza çıkar. Derin tendon refleksleri artmıştır. Sık görülmeyen bu tetanozun mortalitesi %1 dolaylarındadır (8,9,46).

3- Sefalik Tetanoz

Lokal tetanozun yüzde görülen şeklidir. Kuluçka dönemi 1-2 gündür. Genellikle kafa yaralanmalarından sonra gelişir. İlk bulgu genellikle N. facialis tutulumu sonucu gelişen yüz felcidir. Nadir olarak ekstra göz kas tutulumuna bağlı olarak oftalmoplejik tetanoz görülebilir (9,46).

4- Neonatal tetanoz

Gelişmekte olan ülkelerde jeneralize tetanozun yeni doğanlarda görülen klinik şeklidir. Yedinci gün hastalığı olarak da bilinir. Bağışıklığı yeterli düzeyde olmayan annelerin, aseptik koşullarda doğum yapmaları sonucu umbilikal kordun enfeksiyonuna bağlı olarak gelişir. Bebeğin toprağa sarılması gibi yerel kültürel uygulamalarda tetanoz oluşum riski artar (46).

Yenidoğanda emme güçlüğü ve irritabilite vardır. Dokununca spazmlar olur. Ölüm nedenlerinin arasında, ilk haftada apne, ikinci haftada sepsis bulunur. Mortalite oranı %90 civarındadır (9,46).

Hastalığın klinik şekillerinden bağımsız olarak başka faktörler de prognozda rol oynamaktadır. Giriş yolu, kötü bir prognostik faktördür. Çünkü, yanıklar, umbilikal kordon, cerrahi girişimler, septik abortus, IM enjeksiyonlar, IV ilaç kullanımı gibi yollarla çok sayıda *C. tetani* inoküle olabilir. Bunun dışında inkübasyon süresinin 7 günden kısa olması hastalık belirtilerinin iki günden kısa sürede ortaya çıkması, jeneralize tetanoz ve ateşin 40⁰ C' den fazla olması kötü prognostik faktörlerdir.

Bazen hastalık minimal kas spazmları ve yalnızca trismusun bulunduğu hafif bir formda seyreder ve prognoz iyidir. Orta derece şiddetindeki hastalık trismus, diffaji, rijiditeyle, şiddetli form ise, jeneralize konvülsyonlar ve solunum yetmezliği ile karakterizedir. Orta ve şiddetli formda iyileşme genelde 3 ile 6 hafta arasındadır ve bu süre genelde yoğun bakımda geçer. En sık ölüm nedeni pnömoni ve otonom sinir sistemi bozukluğuna bağlıdır (9,13,50). En iyi şartlarda dahi mortalite oranı %40 civarındadır (51).

Komplikasyonlar

Müsküler hiper aktivasyona bağlı rabdomyoliz ve özellikle yaşlı hastalarda vertabral kompresyon kırıkları gelişir. Yara yerlerinde süper enfeksiyonlar, kateter enfeksiyonları ve dekübit ülserleri görülebilir. Hastaların %40'ında psikolojik sorunlar tabloya eşlik edebilir. Solunum yetmezliği en önemli ölüm sebeplerindendir. Diğer ölüm nedenleri arasında ise pnömoni, atelektazi, aspirasyon, venöz tromboz ve pulmoner emboli yer alır (9).

Tanı

Tetanoz hastalığının tanısı genellikle anamnez ve klinik bulgularla konulur. Olguların çoğunda bir yaralanma öyküsü bulunmakla birlikte, yaklaşık %7-21 kadar hastada belirgin bir odak saptanamaz. Özellikle lokal tetanoz formunda klinik olarak hastalığı tanımlamak zor olduğundan böyle durumlarda laboratuvar tanısı gerekebilir (13).

Laboratuvar Tanısı

C. tetani'nin anaerobik bir mikroorganizma olması ve diğer çoğu yaralanmanın örnek almaya uygun olmaması nedeniyle yara kültüründen ender olarak soyutlanır. Enfekte bir lezyondan alınan örnekten yapılan kültürde bakteriyi izole etme şansı %30 dolayındadır. İnceleme örneği olarak yarada bulunan kıymık, cam gibi yabancı cisimlerle nekrotik dokular ve kan pıhtıları incelenir. Alınan örneklerden yapılan gram boyalı preparatların incelenmesinde, ince, uzun, çoğu zaman uçları yuvarlak, terminal sporlu, gram olumlu basillerin görülmesi önem taşır. Floresan antikor tekniği ile yapılan incelemelerde olumlu sonuç alınmasının önemi büyüktür (9,14). Ancak kesin tanı için kültür yapmak gerekir. Lezyondan alınan örnek, ikişer adet kanlı agara, tiyoglikonatlı

buyyona ekilir ve 24 saat, 37⁰C'de ve anaerop koşullarda bekletilir. Sıvı besiyeri ekim tüplerinden birisi 80⁰C'lik sıcak suda 10 dakika bekletildikten sonra ısıtılmış ve ısıtılmamış her iki kültürden %5 agar içeren plak besiyerine tek koloni ekim yapılır.

Kanlı agar besiyeri incelenir, eğer örnekte basil varsa, *C. tetani* tip VI dışındaki tüm suşlar hareketli olduğundan, katı besiyerinin üzerine yayılmış, filamantöz, grimsi, R tipi koloniler şekilde bir üreme gözlenir. *C. tetani* normal agar içeren (%1.5-3) plak besiyerlerinde yayılarak üreme gösterdiğinden kolonileri elde etmek için %5 agarlı besiyeri kullanılır. Bu plaktan %5'lik agarlı plaklara ve sıvı besiyerine ekim yapılır ve 4-5 gün anaerop koşullarda üretilir. Plak besiyeride oluşan koloniler incelenir ve saf kültür elde edilir. Sıvı besiyeri diğer ekimlerden sonuç alınmazsa kullanılacaktır. Bunlar morfolojik, biyokimyasal ve toksinojenik bakımdan incelenerek tanımlanır. *C. tetani*'nin jelatini eritmesi ve karbohidratlara etki etmemesi, ekzotoksin yapması en önemli karakterleridir. İzole edilen suşa *C. tetani* tanısı konulurken hareket ve spor oluşturma özelliği mutlaka kontrol edilmelidir (11,14).

Klostridyal hastalıkların laboratuvar tanısında başvurulan yöntemlerden biri de, klinik örneklerde veya kültürlerde patojen bakteriye ait toksinlerin serolojik yöntemlerle aranmasıdır. Bu amaçla nötralizasyon, hücre kültürlerinde sitotoksinite, flokülasyon immüdiffüzyon, indirekt hemaglütinasyon, lateks aglütinasyon, ELISA, RIA gibi yöntemler kullanılabilir. Nörotoksinlerin aranmasında en duyarlı ve özgül yöntem fare inokülasyonu ile nötralizasyondur (46,52).

Son yıllarda klinik örneklerde bulunan bakteriyel antijenlerin belirlenmesi için floresan antikor testi temeline dayanan çok sayıda kit üretilmiştir. Ancak patojen tüm *Clostridyum* türlerinin doğru olarak saptanabilmesi için, çok sayıda ve çeşitli antiserum koleksiyonlarına gerek duyulması, çapraz reaksiyonların sık görülmesi, mevcut serumlar ile aglütine olmayan yeni bir suşla karşılaşıldığında ortaya çıkan olumsuzluklar gibi nedenlerle, özgül reaktiflerle yapılan mikrobiyolojik tanı yöntemleri giderek cazibesini kaybetmiştir. Son yıllarda nükleik asit homoloji temeline dayanan çeşitli moleküler tekniklerin uygulama alanında kullanılmaya başlamasıyla birlikte pratik serolojik yaklaşımlara olan ilgi de azalmıştır (46,49).

Sağaltım

Yüksek mortalite ile seyreden bir hastalık olması nedeniyle en kısa sürede sağaltıma başlanmalıdır. Sağaltımın amacı, tetanoz basilinin bulunduğu yerden toksin salınımını durdurmak, kan dolaşımındaki toksinleri nötralize etmek, MSS'deki nöronlara yerleşmiş olan toksinlerin etkinliği kayboluncaya kadar geçen zaman süresince hastayı nöromüsküler spazmlar ve diğer komplikasyonlardan korumaktır. Bunun için, hasta sessiz, loş, çeşitli uyaranlardan uzak bir odaya yatırılmalıdır. Yaradan her türlü yabancı cisim çıkarılmalı ve mümkünse yara açık bırakılmalıdır. Solunum yolu açık tutulmalıdır. Tetanik spazm ve rijidite için benzodiazepinler, kullanılmakta olan en iyi ajanlardır. İmmüno terapide homolog ve heterolog antiserumlar kullanılır. Homolog antiserum: tetanoz toksoidi ile hiperimmün hale gelmiş donörlerin plazmasından hazırlanır. Heterolog antiserum: tetanoz toksoidi ile bağışıklanmış at serumundan elde edilir. Etken, metranidazol, penisilinler, sefalosporinler, imipenem, eritromisin, makrolidler ve tetrasikline duyarlıdır. Daha önceleri çoğu araştırmacı sağaltımda penisilin G 10-20 milyon U/gün önermekteydi. Ancak GABA antagonisti olarak penisilin, tetanospazmin ile sinerjik etki göstererek hipertonic semptomları artırabilmekte ve benzodiazepinlerin etkinliğini azaltabilmektedir. Ayrıca yüksek dozdaki penisilin, dirençli mikroorganizmaların kolonizasyonuna neden olabilmektedir. Otonom sinir sistemi disfonksiyonu, için α ve β adrenerjik sistemi bloke eden ajanlar kullanılmaktadır (9,48,50).

Korunma ve Kontrol

Tetanoz, geliştirilmiş etkin bir aşının yaygın bir şekilde uygulanması ile önlenebilen önemli bir enfeksiyon hastalığıdır. Aşılama programının düzenli bir şekilde uygulandığı ülkelerde morbidite ve mortalitenin önemli ölçüde düştüğü bilinmektedir. Tetanoz olgularının çoğu bağışık olmayan veya yetersiz olarak bağışıklanan kişilerdir. Yaş ilerledikçe bu hastalığın görülme insidansı artar (3,53).

Tetanoza karşı aktif bağışıklamada *C. tetani* toksinlerinden inaktif toksoid aşılar hazırlanmaktadır. Tetanoz toksoidi, tetanospazminin formaldehit ile muamelesi ile elde edilebileceği gibi alüminyum ile presipite edilerek de hazırlanabilmektedir. Alüminyumla adsorbe aşı daha uzun süreli antikor titresini sağladığından tercih edilmektedir (54).

Tetanoz toksoidi, genellikle difteri toksoidi ve boğmaca aşısı ile birlikte karma aşı (DBT) şeklinde uygulanmaktadır. DBT karma aşısı 30 Lf (bir birim antitoksini en çabuk floküle eden toksin miktarı) difteri toksoiti, 8 Lf tetanoz toksoiti, 220 milyar ölü *B. pertussis* basili içeren bir aşıdır. DBT, 2 aylık bebeklere birer ay ara ile 3 doz kas içine verilir. Daha fazla difteri tetanoz aşı rapelleri yapılanlarda seyrek de olsa Artus benzeri aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilmektedir. Primer immünizasyon programı olarak tanımlanan bu aşıları tamamlayan bireylerde koruyuculuk oranı %95'dir (9, 42, 54).

Yedi yaş ve üzeri çocuklar ve erişkinlerdeki bağışıklamada değişiklik yapılarak boğmaca aşısı tamamen çıkarılmış, difteri toksoid dozu ise 1/8-1/15 oranında azaltılmıştır (Td). Erişkinlerde bu formun kullanılmasının amacı, boğmaca aşısının ve daha yüksek dozlardaki difteri toksoidinin yan etkilerinin sık olmasından kaynaklanmaktadır.

Tetanoz aşısı yalnızca difteri ve boğmaca aşısı ile birlikte değil, polio, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, *H. influenza* tip b, hepatit B gibi aşılarla birlikte kullanılabilir. Aşı 2-8⁰C'de saklanmalıdır. 4 güne kadar buzdolabı dışında etkisini kaybetmeden kalabildiği söylenmesine karşılık buzdolabında saklanması önerilmektedir (53-55). Çocukluk çağı aşı takvimi Tablo 2'de verildiği gibidir.

Gebelik sırasında tetanoz toksoidi ile aşılama gerek fetus gerekse anne açısından bir risk oluşturmamakta hatta yeni doğan tetanoz riski göz önüne alındığında gebelik sırasında tetanoz aşılamaının önemi daha da belirgin hale gelmektedir (56,57).

Gebelerin tetanoz immün profilleri araştırılmalı, primer serisini almamış ya da tamamlamamış gebelere doğumdan en az 3 ay önce mutlaka aşılama önerilmelidir. Gebeliklerinin son iki ayında yeterli antitoksin seviyesine sahip kadınlardan geçecek antikolar, yeni doğanı yaşamının ilk aylarında korumaktadır. Doğurganlık çağı (15-49 yaş) kadınlar için tetanoz aşı takvimi Tablo 6'da verilmiştir (28,55).

Tablo 6. Doğurganlık çağı (15-49 yaş) kadınlar için tetanoz aşısı takvimi (28).

DOZ SAYISI	UYGULAMA ZAMANI	KORUMA YÜZDESİ	KORUMA SÜRESİ
TT1	Gebeliğin 4. ayında (ya da ilk karşılaşmada)	-	YOK
TT2	TT1'den en az 4 hafta sonra	80	1-3 yıl
TT3	TT2'den en az 6 ay sonra	95	5 yıl
TT4	TT3'den en az 1 yıl sonra ya da bir sonraki gebelikte	99	10 yıl
TT5	TT4'den en az 1 yıl sonra ya da bir sonraki gebelikte	99	Doğurganlık çağı boyunca

TT: tetanoz toksoidi

Tetanoz başta az gelişmiş ülkeler olmak üzere, dünyada yaygın olarak karşılaşılan bir hastalıktır. Bu nedenle bu ülkelere yolculuk yapacak bireylerin primer aşısı durumlarına göre tetanoz toksoidi yaptırımları gerekmektedir (56).

Tetanoz toksoidinin kullanımı gerek asemptomatik, gerekse semptomatik Human Immünodeficiency Virus (HIV) ile enfekte olgularda önerilmektedir. Ancak bu hastalarda aşısı yapılmasına rağmen bağışıklamaya alınan cevap minimaldir. Lösemi veya lenfoma gibi kemoterapi uygulanan hastalıklardan sonra tetanoz immünitesi kaybolur. Ayrıca kemik iliği veya kök hücre transplantasyonu sonrasında bağışıklık azalması nedeniyle tetanoz aşısı önerilmektedir. Düzenli bağışıklama yapıp yapılmadığının takibinde önem verilmesi gereken diğer gruplar ise: parenteral ilaç kullananlar, sokaklarda yaşayan evsizler, inşaat işçileri, tarım işçileri vb.'dir. Yaşlı insanlarda tetanozun sık görülmesi ve ağır seyretmesi bu kişilerin aşılamaya yoluyla korunmalarını gerektirmektedir. İleri yaşlarda görülen mortalite oranı, 65 yaş altı tetanoz olgularında görülenden 10 kat daha fazladır (57-59).

Pasif Bağışıklama

Tetanozdan korunmak için pasif olarak yapılan bağışıklamada antitoksin verilmektedir. Tetanoz antitoksoidi insan kökenli ise 250 IU, at kökenli ise 3000 IU immünglobulin içermektedir. Antitoksin kas içine verilerek bağışıklama yapılmaktadır (46).

Yaralanmış olarak acil servise gelmiş hastalar için, tetanoza karşı koruyucu önlemlerin uygulanması önerilmektedir (14,46). Yaraya ilk yaklaşımda temel nokta, yaranın temiz olup olmadığıdır. Temiz olmayan diğer tüm yaralarda, yara yeri bakımı anaeropik koşulları tamamen ortadan kaldırmaya yönelik olmalıdır. Geniş ve kirli bir yara varlığında tüm nekrotik dokular ve yarsa yabancı cisimler ortamdan uzaklaştırılmalıdır (6-9).

İmmünoprofilaksi için kişinin immünizasyonu ve yara durumu göz önüne alınmalıdır. Yaralanma sonrası uygulanan tetanoz profilaksisi Tablo 7 ve Tablo 8 'de verilmiştir.

Tablo 7. Aşılanmamış veya yetersiz aşılanmış kişilerde tetanoz immünglobulin ve tetanoz aşısının uygulanması (14).

Yara tipi	Öneriler
Temiz yaralar	Hemen bir doz aşı ve aşılama programı tamamlanır
Kirli yaralar	Bir doz tetanoz aşısı ve ayrı bir yerden 250-500 U antiserum yapılır Aşı programı tamamlanır
24 saatten fazla ihmal edilmiş yaralar	Kirli yaralarla aynı işlem yapılır

Tablo 8. Aşılı kişilerde tetanoz immünglobulin ve tetanoz aşısının uygulanması (14).

Yara tipi	Öneriler
Temiz yaralar	Aşı ve antiserum gerekmez
Kirli yaralar	Son aşıdan sonra 5 yıl geçmişse tek doz aşı Daha kısa süre geçmişse aşı ve antiserum gerek yok
24 saati geçmiş kirli yaralar	Tek doz aşı ve 250-500 U antiserum

Epidemiyoloji

Epidemiyolojide toplumun aşılama durumu önemlidir. Evcil hayvanlar ve insan dışkılarından da izole edilebilen *C. tetani* sporlarına, toprak örneklerinde %20-60 oranında rastlanmaktadır. Etken çevremizde yaygın olarak bulunduğu halde hastalık daha çok, az gelişmiş, aşırı kalabalık ve sosyo-ekonomik düzeyi düşük ülkelerde görülmektedir. Hastalık ılıman iklimlerde, tropikal ve subtropikal bölgelerde, tarımla uğraşan kırsal kesimde yaygındır. Irk, cins ve yaş gözetmez. Doğum sonrası bebeklerde görülen enfeksiyonlar en az rastlanan fakat en ölümcül olan gruptur. ABD’de neonatal tetanozlu olgularda mortalite oranı %75 olarak bildirilmiştir. Fransa’da görülen tetanoz olgularının %70’ni 65 yaş üzerindeki, ABD’de hemen hemen tamamına yakını 60 yaş üzerindeki kişiler oluşturmaktadır (13).

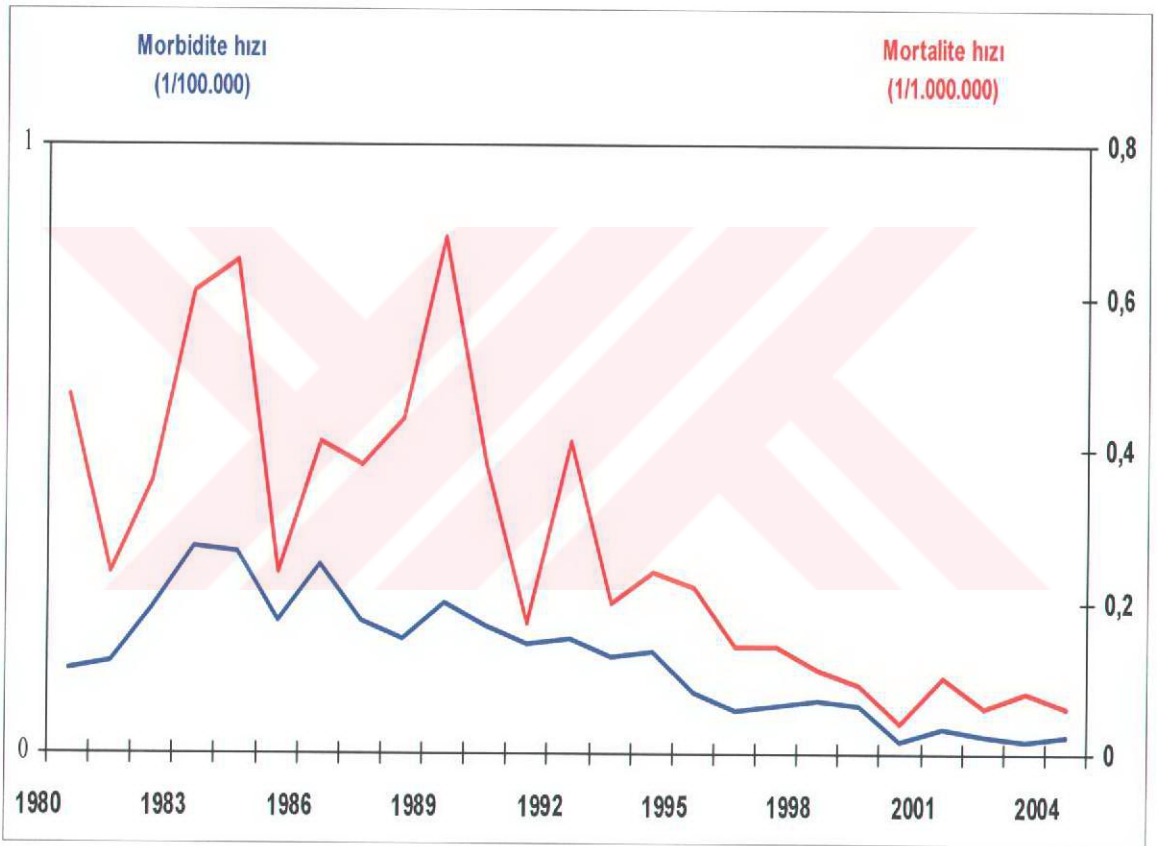
Ülkemizde ise Aydın ve ark. 1991- 1995 yılları arasında izledikleri 21 tetanozlu hastanın %42.8’ inin 60 yaş ve üzeri olduğunu saptamışlardır. Hastalığın özellikle bu yaş grubunda görülmesinin nedeni, aşılanmanın ileri yaşlarda yetersiz ve düzensiz şekilde uygulanmasıdır (60).

DSÖ 1997 yılında dünyada 415.000 tetanoz olgusu ve 275.000 kişinin tetanozdan öldüğünü rapor etmiştir (51).

Tetanoz son yıllarda IV ilaç kullanıcılarında sık görülmeye başlamıştır. Maddenin ısıtılması sırasında uyuşturucuya karışan bakteri sporları enjeksiyonla vücuda verilmekte ve tetanoza neden olmaktadır. Giriş yolu belirlenemeyen olgularda enjeksiyon izi, intrauterin yabancı cisim, yüzeysel sıyrık ve orta kulak iltihabının olup olmadığının araştırılması hastalığın tanımlanmasında ipucu verecektir (13).

Türkiyede Tetanoz Morbidite ve Mortalitesi

Ülkemizde tetanoz daha çok Eylül ve yaz aylarında görülmektedir. Olguların %75’i erişkin ve daha ileri yaş grubundandır. Mortalite oranı ise %45 civarındadır (13). 1980-2004 yılları arasındaki mortalite ve morbidite hızları Şekil 2’de ve Tablo 9’da verilmiştir (28).



Şekil 2. Tetanoz morbidite ve mortalite hızları, Türkiye, 1980-2004 (28).

Tablo 9. Türkiye'deki tetanoz olgu ve ölüm sayıları, morbidite ve mortalite hızları (28).

Yıllar	Yıl Ortası Nüfus	Vaka Sayısı	Morbidite Hızı (100.000)	Ölüm Sayısı	Mortalite Hızı (1.000.000)
1980	44.438.000	248	0,56	21	0,47
1981	45.540.000	269	0,59	11	0,24
1982	46.688.000	110	0,24	17	0,36
1983	47.864.000	162	0,34	29	0,61
1984	49.070.000	161	0,33	32	0,65
1985	50.306.000	113	0,22	12	0,24
1986	51.546.000	160	0,31	21	0,41
1987	52.845.000	116	0,22	20	0,38
1988	54.176.000	104	0,19	24	0,44
1989	57.426.316	141	0,25	38	0,66
1990	57.582.446	123	0,21	22	0,38
1991	57.736.288	102	0,18	10	0,17
1992	59.088.101	110	0,19	24	0,41
1993	60.384.474	95	0,16	12	0,20
1994	61.779.288	105	0,17	15	0,24
1995	63.206.510	63	0,10	14	0,22
1996	62.727.000	42	0,07	9	0,14
1997	63.745.000	51	0,08	9	0,14
1998	64.786.000	60	0,09	8	0,12
1999	65.819.000	53	0,08	6	0,09
2000	67.844.903	11	0,02	3	0,04
2001	69.081.716	24	0,03	7	0,10
2002	70.415.064	16	0,02	4	0,06
2003	71.772.711	17	0,02	6	0,08
2004	71.152.000	22	0,03	4	0,06

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kullanılan Araç ve Gereçler

- Derin dondurucu
- Buzdolabı
- Santrifüj (Hettich ESA 38)
- Hazneli pipet (Socorex swiss 411), mikropipet (Medispec-plus)
- Mezür
- Distile su cihazı
- ELISA mikroplate okuyucu (Sanofi-Pasteur PR1100)
- Yıkama cihazı (Sanofi-Pasteur PW 40)

Kullanılan Kitler

1. Difteri IgG ELISA kiti (IBL, Almanya):

96 kuyucuklu mikroplak, IgG-Ab standart serumlar (0 IU/mL, 0,01 IU/mL, 0,1 IU/mL: 0,5 IU/mL, IU/mL: 1 IU/mL), kullanıma hazır enzim konjugat (12 mL), TMB substrat çözeltisi (12 mL), stop çözeltisi (12 mL), sulandırma çözeltisi (125 mL), yıkama çözeltisi (50 mL).

2. Tetanoz IgG ELISA kiti (IBL, Almanya):

96 kuyucuklu mikroplak, IgG-Ab standart serumlar (0 IU/mL, 0,02 IU/mL, 0,1 IU/mL, 0,2 IU/mL, 1.0 IU/mL, 2.0 IU/mL), kullanıma hazır enzim konjugat (12 mL), TMB substrat çözeltisi (12 mL), stop çözeltisi (12 mL), sulandırma çözeltisi (125 mL), yıkama çözeltisi (50 mL).

Çalışmaya Alınan Bireyler

Sivas ilindeki 15⁺ yaş grubundaki bireylerde difteri-tetanoz serum antikor düzeylerini saptayabilmek için, $Nt^2pq/(N-1)d^2+t^2pq$ $\alpha=0.05$ $d=0.05$ $p=0.60$ değerleri kullanılarak 370 kişi örnekleme alındı. Kadın ve erkek bireylerin sayısı tabakalı örnekleme ile sırasıyla 184 (%48) ve 186 (%52) olarak belirlendi. Erkek ve kadın yaş grupları tabaka olarak kullanılarak her yaş grubundan ne kadar sayıda bireyin örnekleme alınacağı bulundu. Bireyler onarlı yaş grupları şeklinde altı gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan 370 kişinin minimum yaşı 18, maksimum yaşı 84 olup, yaş değerleri $35,73 \pm 15,78$ olarak bulundu. Bireylerin yaş ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 10'da verildi.

Tablo 10. Çalışmaya alınan bireylerin yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Yaş dağılımı	Erkek	Kadın
15-24	67	58
25-34	40	42
35-44	32	34
45-54	23	22
55-64	12	14

Kan örneklerinin alınması

Kan örnekleri, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 1-3-2005 tarih ve 2005-3/2 nolu kararı ve bireylerin onayı alındıktan sonra Mayıs-Ağustos 2005 tarihleri arasında toplandı. Alınan kan örnekleri 1500 rpm'de 10 dakika santrifuj edilerek serumlarına ayrıldı ve steril mikrotüplere konuldu. Serumlar çalışma gününe kadar -20⁰ C'de saklandı. Rastgele seçilen bireylere yaşları, çocukluk çağı aşılı,

askerlik, gebelik döneminde ve yaralanma durumlarda tetanoz aşılarının yapılıp yapılmadığı birebir sorgulandı.

Testlerin Yapılışı

Difteri ve tetanoza yönelik testler kit yönergesine göre şu şekilde uygulandı:

1. 20 mL yıkama çözeltisi 380 mL distile su ile 1/20 oranında sulandırıldı.
2. 10 µL serum 1ml sulandırma tamponu ile 1/101 oranında sulandırıldı. Her test için kullanıma hazır plak kuyucuklarına, 100'er µL hazır haldeki standart serumlar ve sulandırılmış serumlar konuldu.
3. Plaklar kapalı olarak 1saat 25⁰ C'de inkübe edildi.
4. Üç defa 300µL yıkama tamponuyla yıkandı.
5. Her kuyucuğa 100 µL enzim konjugat konuldu.
6. Plaklar kapalı olarak 30 dakika 25⁰C'de inkübe edildi.
7. Üç defa 300µL yıkama tamponu ile yıkandı.
8. Her kuyucuğa TMB substrat çözeltisinden 100 µL konuldu.
9. Plaklar 20 dakika karanlıkta bekletildi.
10. Her kuyucuğa 100 µL TMB stop çözeltisi konuldu.
11. 30 dakika içinde 450 nm'de absorbans değeri ölçüldü.

Antikor titrelerinin değerlendirilmesi

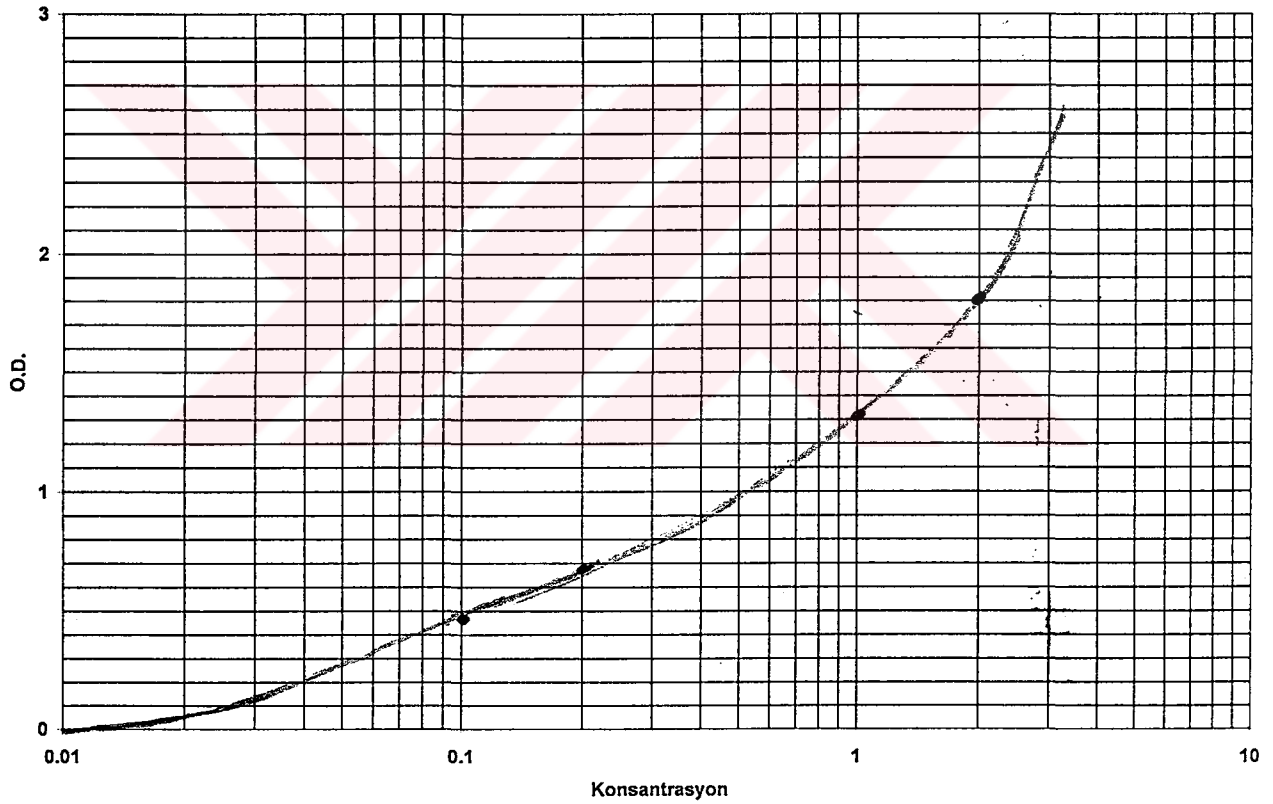
Kit içeriğinde bulunan semilogaritmik kağıda, standartlar kullanılarak 'Standart Kontrol Eğrisi' çizildi. Standartların IU/mL cinsinden değerleri X eksenine, okunan optik dansite değerleri (OD) Y eksenine işaretlendi. Her iki eksenin kesişme noktaları birleştirilerek bir parabol elde edildi. Daha sonra okunan OD değerleri Y eksenine üzerine yerleştirildi ve parabolü kestiği yerden X eksenine dik çizildi. X eksenindeki değer o bireyin difteri veya tetanoz için sahip olduğu antikor konsantrasyonunu gösterdi (Şekil 3).

İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen sonuçlar SPSS 10.0'a kaydedildi. Daha sonra ki kare testi yöntemi kullanılarak sonuçların istatistiki değerlendirilmesi yapıldı.

Sonuçların değerlendirilmesi

Antikor titreleri <0.01 IU/mL ise bireylerin korunmadığı, $0.01-0.09$ IU/mL ise temel korumalı düzeyde antikorları olduğu, ≥ 0.1 IU/mL ise tam korumalı düzeyde antikorlara sahip oldukları yani korundukları kabul edilmiştir.



Şekil 3. Semilogaritmik kağıtta standart kontrol eğrisi.

4. BULGULAR

Sivas il merkezinde yaşayan çeşitli yaş gruplarındaki bireylerin difteri ve tetanoz duyarlılıklarının araştırıldığı çalışmada 370 bireyin 136'sının (%36.8) hem difteri hem de tetanoza karşı tam korumalı olduğu bulundu.

Difteri antikor titrelerinin değerlendirilmesi sonunda, toplam 370 bireyin 19'unun (%5.1) korunmadığı, 142'sinin (%38.4) temel korumalı, 209'unun (%56.5) tam korumalı düzeyde antikora sahip olduğu saptandı.

Çalışmaya alınan 186 erkeğin 106'sının (%57), 184 kadının 103'ünün (%56) antikor titresinin 0.1 IU/mL ve üzerinde olduğu ve antikor düzeyleri cinsiyetler arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aradaki farkın önemsiz ($p>0.05$) olduğu bulundu (Tablo 11).

Tablo 11. Difteri antikor düzeylerinin cinsiyete göre dağılımı.

Cinsiyet	Antikor düzeyleri (IU/mL)						Toplam
	<0.01		0,01-0,09		≥0.1		
	Sayı	(%)*	Sayı	(%)*	Sayı	(%)*	
Erkek	5	(2.7)	75	(40.3)	106	(57.0)	186
Kadın	14	(7.6)	67	(36.4)	103	(56.0)	184
Toplam	19	(5.1)	142	(38.4)	209	(56.5)	370

$$X^2 = 4,74 \quad p > 0.05$$

*sıra yüzdesi

Difteri antikor düzeylerinin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 12.'de ve Şekil 4.'de verilmiştir. Buna göre, 15-24 yaş grubundaki 125 bireyin 76'sının (%60.8), 25-34 yaş grubundaki 82 bireyin 46'sının (%56.1), 35-44 yaş grubundaki 66 bireyin 41'inin (%62.1), 45-54 yaş grubundaki 45 bireyin 22'sinin (%48.9), 55-64 yaş grubundaki 26 bireyin 10'unun (%38.5), 65⁺ yaş grubundaki 26 bireyin 14'ünün (% 53.8) tam korumalı antikor düzeyine sahip olduğu bulundu. Difteri antikor düzeyleri yaş gruplarına göre istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, korumasız antikor düzeyine sahip bireylerin yaş grupları arasındaki farkın önemsiz ($p>0.05$), temel korumalı ve tam korumalı antikor düzeyine göre yaş grupları arasındaki farkın önemli ($p<0.05$) olduğu bulundu.

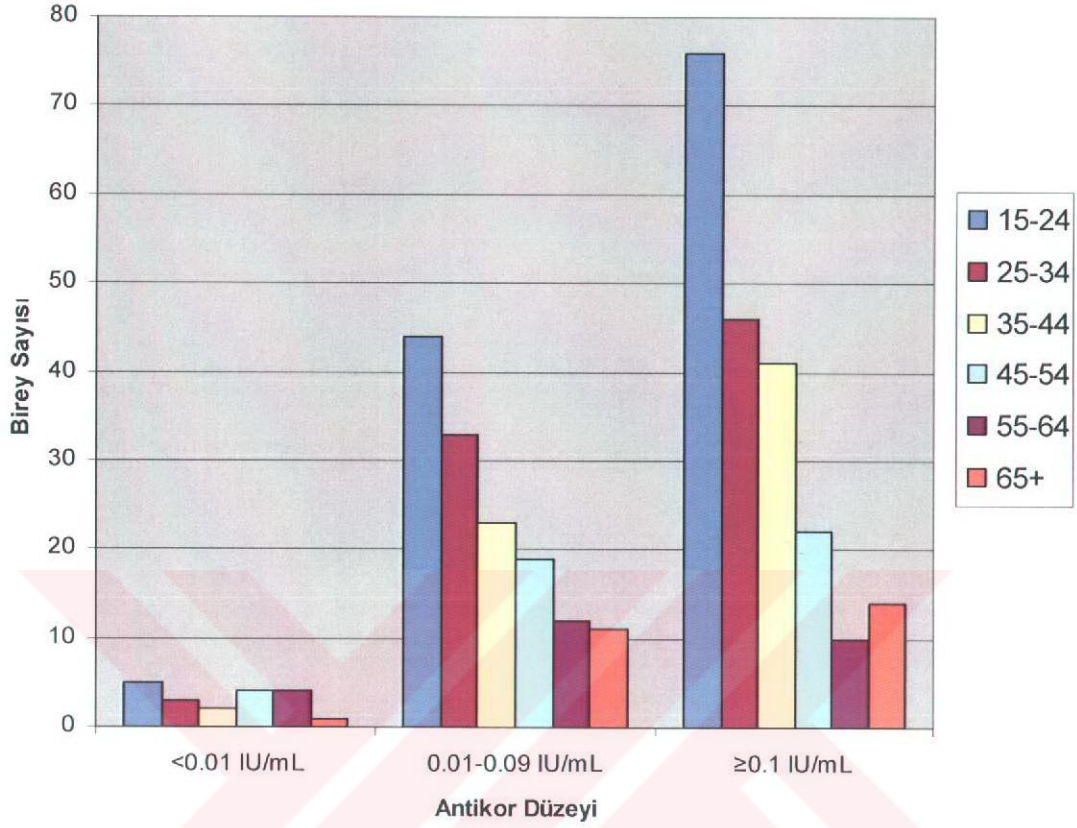
Tablo 12. Difteri antikor düzeylerinin yaş gruplarına göre dağılımları

Yaş grupları	Antikor düzeyleri (IU/mL).						Toplam
	<0.01		0.01-0.09		≥0.1		
	Sayı	(%)*	Sayı	(%)*	Sayı	(%)*	
15-24	5	(4.0)	44	(35.2)	76	(60.8)	125
25-34	3	(3.7)	33	(40.2)	46	(56.1)	82
35-44	2	(3.0)	23	(34.8)	41	(62.1)	66
45-54	4	(8.9)	19	(42.2)	22	(48.9)	45
55-64	4	(15.4)	12	(46.2)	10	(38.5)	26
65 ⁺	1	(3.8)	11	(42.3)	14	(53.8)	26
Toplam	19	(5.1)	142	(38.4)	209	(56.5)	370
χ^2 , p	3.42	0.635	34.62	0.000	88.21	0.000	

* satır yüzdesi

Difteriye karşı tam korumalı antikor düzeyine sahip olan bireylerin yaş gruplarına göre olan dağılımı Tablo 13.'de bulunmaktadır. Antikor düzeyleri yaş grupları arasında karşılaştırıldığında, tam korunan bireyler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$), artan yaşla birlikte tam korunan bireylerin sayısında azalma

görüldürken, en fazla antikor titresine sahip bireylerin 15-24 yaş grubunda olduğu bulundu.



Şekil 4. Bireylerin yaş gruplarına göre difteriden korunma durumları.

Tablo 13. Difteriden korunan bireylerin yaş gruplarına göre dağılımı.

	Yaş grupları						Toplam
	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65 ⁺	
Sayı	76	46	41	22	10	14	209
(%)	(36.4)	(22.0)	(19.6)	(10.5)	(4.8)	(6.7)	(100)

$$X^2=237 \text{ p}<0.05$$

Tetanoz antikor titrelerinin değerlendirilmesi sonunda, toplam 370 bireyin 77'sinin (%20.8) tetanozdan korunmadığı, 57'sinin (%15.4) temel korumalı, 236'sının (%63.7) tam korumalı düzeyde antikora sahip olduğu bulundu.

Tetanoz antikor düzeylerinin, cinsiyetlere göre dağılımı Tablo 14.'de verildi. Buna göre, çalışmaya alınan 186 erkeğin 124'ünün (%66.7), 184 kadının 112'sinin (%60.9) antikor titresi 0.1 IU/mL'nin üzerindeydi. Tetanoz antikor düzeyleri cinsiyetler arasında karşılaştırıldığında aradaki farkın önemsiz olduğu ($p>0.05$) saptandı (Tablo 14).

Tablo 14. Tetanoz antikor düzeylerinin cinsiyete göre dağılımı.

Cinsiyet	Antikor düzeyleri (IU/mL)						Toplam
	<0.01		0.01-0.09		≥0.1		
	Sayı	(%)*	Sayı	(%)*	Sayı	(%)*	
Erkek	30	(16.1)	32	(17.2)	124	(66.7)	186
Kadın	47	(25.5)	25	(13.6)	112	(60.9)	184
Toplam	77	(20.8)	57	(15.4)	236	(63.8)	370

$$X^2=5.21 \quad p>0.05$$

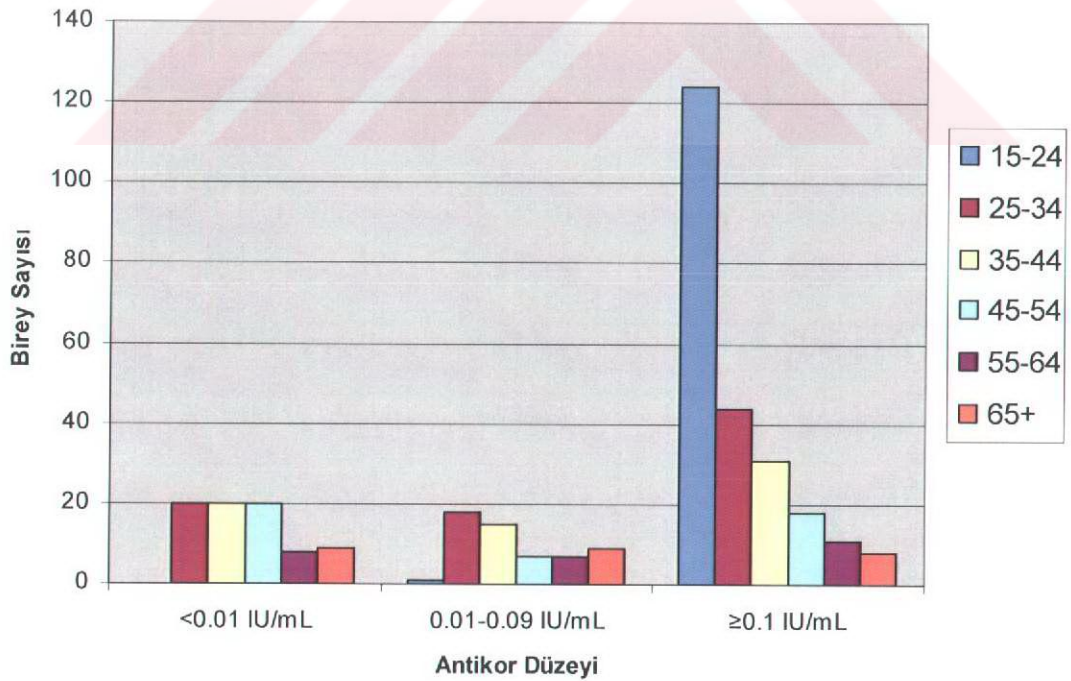
* satır yüzdesi

Tetanoz antikor düzeylerinin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 15.'de ve Şekil 5'de verildi. Buna göre 15-24 yaştaki toplam 125 bireyin 124'ü tam korumalıyken, 1'i (%0.8) temel korumalı antikor düzeyine sahipti. Tetanoza karşı tam koruyuculuk oranı en fazla %99.2 ile bu yaş grubuna aitti. Tetanoz antikor düzeyleri yaş gruplarına göre istatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasındaki farkın önemli olduğu ($p<0.05$) bulundu (Tablo 15).

Tablo 15. Tetanoz antikor düzeylerinin yaş gruplarına göre dağılımı.

Yaş grupları	Antikor düzeyleri (IU/mL)						Toplam Sayı
	<0.01		0.01-0.09		≥0.1		
	Sayı	(%)*	Sayı	(%)*	Sayı	(%)*	
15-24	-	-	1	(0.8)	124	(99.2)	125
25-34	20	(24.4)	18	(22.0)	44	(53.7)	82
35-44	20	(30.3)	15	(22.7)	31	(47.0)	66
45-54	20	(44.4)	7	(15.6)	18	(40.0)	45
55-64	8	(30.8)	7	(26.9)	11	(32.3)	26
65+	9	(34.6)	9	(34.6)	8	(30.8)	26
Toplam	77	(20.8)	57	(15.4)	236	(63.7)	370
X^2 , p	10.33	0.035	19.73	0,001	241.5	0,000	

*sattır yüzdesi

**Şekil 5.** Bireylerin Yaş Gruplarına Göre Tetanozdan Korunma Yüzdesi.

Tetanoza karşı tam korumalı bireylerin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 16.'da görülmektedir. Tetanozdan tam korunan bireylerin oranı en fazla 15-24 yaş grubundaydı (%52.5). Korunan bireylerin yaş gruplarına göre dağılımı istatistiksel olarak değerlendirildiğinde farkın önemli olduğu ($p<0.05$), artan yaşla birlikte antikor düzeylerinde azalma olduğu saptandı.

Tablo16. Tetanozdan korunan bireylerin yaş gruplarına göre dağılımı.

	Yaş grupları						Toplam
	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65 ⁺	
Sayı	124	44	31	18	11	8	236
Yüzde	52.5	18.6	13.1	7.6	4.7	3.4	100

$\chi^2=241$ $p<0.05$

Çalışmaya alınan bireylerin çocukluk çağı aşılama durumlarına ait veriler 'aşıları tam, aşıları tam değil ve bilmiyor' olarak gruplandırılarak, Tablo 17'de verildi. Çocuklukta aşı olma durumlarının yaş gruplarına göre istatistiksel olarak karşılaştırılması sonunda farkın önemli olduğu bulundu ($p<0.05$). Tabloda da görüldüğü gibi 55-64 yaş ve 65 yaş üstü grubundaki bireylerin sırasıyla %46.2 ve % 50.0'nin aşıları tam değilken, 15-24 yaş grubundaki bireylerin %81.6'nın, 25-34 yaş grubundaki bireylerin %63.4'nün aşıları tamdı.

Çocukluk yaş grubu aşılara göre aşılamanın tam olduğunu belirten bireylerin 178'inin 141'i (%79.2) tetanoza, 100'ünün (%56.1) difteriye karşı tam koruyucu antikor düzeyine sahip olduğu görüldü (Tablo 18).

Tablo 17. Çocukluk çağı aşılama durumunun yaş gruplarına göre dağılımı.

Yaş dağılımı	Aşıları tam		Aşıları tam değil		Bilmiyor		Toplam
	Sayı	(%)*	Sayı	(%)*	Sayı	(%)*	
15-24	102	(81.6)	1	(0.8)	22	(17.6)	125
25-34	52	(63.4)	2	(2.4)	28	(34.1)	82
35-44	18	(27.3)	9	(13.6)	39	(59.1)	66
45-54	5	(11.1)	4	(8.9)	36	(80.1)	45
55-64	1	(3.8)	12	(46.2)	13	(50.0)	26
65 ⁺	-	-	13	(50.0)	13	(50.0)	26
Toplam	178	(48.1)	41	(11.1)	151	(40.8)	370

$X^2= 19.23$ $p<0.05$

* satır yüzdesi

Tablo18. Tam korunan bireylerin aşılama durumuna göre dağılımı.

Çocukluk aşısı	Tetanoz (≥ 0.1 IU/mL)		Difteri (≥ 0.1 IU/mL)		Toplam
	Sayı	%	Sayı	%	
Tam değil	14	34.1	23	56.1	41
Tam	141	79.2	100	56.2	178
Bilmiyor	80	53.3	85	56.7	151

Çalışmaya alınan 186 erkeğin, 58'i (%31.2), 184 kadının ise 25'i (%13.6) askerlik, gebelik veya yaralanma gibi sebeplerden dolayı tetanoz aşısı olmuşlardı. Tetanoz antikor titrelerinin aşı olma zamanına göre dağılımı Tablo 19.'da verildi. Buna göre 1-5 yıl önce aşı olanların %71.4'ünün, aşılanma zamanı 5 yıldan daha fazla olanların % 41.8'inin tam korumalı antikor düzeyine sahip oldukları görüldü. Aşı olma zamanı yükseldikçe tetanoz antikor titresi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 19. Tetanoz Aşısı ve Koruyuculuk Oranları

Aşılanma Durumu	Antikor Düzeyleri (IU/ml)						Toplam
	< 0,01		0,01-0,09		≥0,1		
	Sayı	(%)*	Sayı	(%)*	Sayı	(%)*	
1-5 yıl önce	5	(6,2)	3	(10,7)	20	(71,4)	28
5 yıldan daha uzun	17	(29)	15	(27,2)	23	(41,8)	55
$X = 6.68 \quad p < 0.05$							

* satır yüzdesi

5. TARTIŞMA

Difteri ve tetanoz, toksinler aracılığıyla oluşan hastalıklardır. Her iki hastalıktan da korunma serumdaki antikor varlığına bağlıdır (11,13). Enfeksiyon hastalıklarının önlenmesi için geliştirilen aşilar sayesinde diğler pek çok hastalıkla birlikte difteri ve tetanoz da eski önemini kaybetmiştir. Fakat aşılama programlarının tam olarak uygulanmadığı gelişmekte olan ülkelerdeki çocuk ve erişkinler, çocukluk çağı bağışıklama programlarının tam olarak uygulandığı gelişmiş ülkelerde ise, zamanla bağışıklığın azalması nedeniyle erişkin ve yaşlı popülasyon risk altındadır (34).

Bağışıklama programlarının uygulamaya konulmasından önce difteri genellikle çocukluk çağında geçirilen hastalıklar arasında olmuştur. Hastalığın çocukluk yaşlarda semptomatik veya asemptomatik olarak geçirilmesiyle, antitoksik antikorlar oluşur. Daha sonra erişkin dönemde geçirilen asemptomatik enfeksiyonlar ise sürekli bir antijenik uyarı oluşturarak antikor düzeylerinin yüksek kalmasını sağlar (9, 3, 12). Yapılan çalışmalarda, bağışıklama programlarının uygulanmasıyla, küçük yaşta ortaya çıkan difteri olgularında büyük oranda azalma olduğu görülmüştür. Aşı ile oluşan antikor düzeyleriyle bireylerin çocukluk yaşlarda korunduğu, rapellerin düzenli yapılmamasıyla erişkin yaşta antikor düzeylerinin düştüğünü ve difteriye karşı duyarlı hale geldikleri gösterilmektedir (11,18,61). Aynı durum tetanoz için de geçerlidir. Bununla birlikte, tetanoz aşısı ülkemizde, gebelik, askerlik, kaza ve yaralanma gibi durumlarda sağlık kuruluşlarında yapılmaktadır. Ancak rapellerin düzensiz yapılmasına bağlı olarak yaşlı popülasyonun tıpkı difteri gibi tetanoz açısından risk altında olduğunu gösteren araştırmalar vardır. Üstelik bu yaş grubundaki ölüm oranları diğler yaş gruplarına göre daha yüksektir (62,63).

Toksin nötralizasyon, ELISA, RIA, pasif hemaglutinasyon gibi çeşitli yöntemler kullanılarak serumda difteri ve tetanoz IgG antikor düzeyleri saptanabilir. Önemli olan nokta kullanılan yöntemlerin birbirleriyle olan uyumudur. Toksin nötralizasyon testi ve ELISA'nın karşılaştırıldığı çalışmalarda: yüksek antikor titrelerinde (0,1IU/mL) iki yöntem arasındaki uyum %80'nin üzerindedir. Ancak düşük antikor düzeylerinde her iki yöntem arasında farklılıklar vardır (18,64,65). Mikroplak hücre kültüründe yapılan toksin nötralizasyon ve ELISA'nın karşılaştırıldığı bir çalışmada, nötralizasyon yöntemi ile 53 serumda 0,001 IU/mL'in altında değer bulunmuşken, aynı serumlar ELISA ile çalışıldığında, sadece iki serumda 0,001 IU/mL'in altında antikor düzeyleri bulunmuştur. Kalan 51 serumun 24'ünde 0,01-0,1 IU/mL, 27'inde ise 0,1 IU/mL'nin üzerinde antikor değerleri ölçülmüştür (65). Toksin nötralizasyon testinde 0,001 IU/ml olan antikor titreleri ELISA testinde 10-100 kat daha yüksek çıkabilmektedir (18). Çalışmamızda bireylerin difteri ve tetanoza bağışıklığı, DSÖ'nün (18) önerisine göre değerlendirilmiştir. Buna göre antikor titreleri düzeyi <0.01 IU/mL ise bireylerin korunmadığı, 0,01-0,09 IU/mL ise temel korumalı düzeyde antikorları olduğu, ≥ 0.1 IU/mL ise tam korumalı düzeyde antikorlara sahip oldukları yani korundukları kabul edilmiştir.

Serumda difteri-tetanoz antikor düzeyini ölçmek için önerilen yöntem toksin nötralizasyon testidir. Ancak toksin nötralizasyon testi pahalı, iyi yetiştirilmiş personele gerek duyan ve zaman alıcı bir yöntemdir (18). Bu nedenle ucuz kolay ve hızlı bir yöntem olan ELISA önerilmektedir (64,65).

Tetanoza karşı koruyucu düzey antitoksin miktarı genellikle 0.1 IU/mL olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte serumdaki sabit antitoksin seviyesi, yüksek miktardaki toksin dozunun altında olabilir. Fazla miktarda toksin varlığı ve onu nötralize edecek yeterli miktarda antitoksin olmaması durumunda hastalanma riski bulunmaktadır (18). Yapılan bir çalışmada 0.01 IU/mL'nin üzerinde antikor düzeyine sahip 3 olgu bildirilmiştir. Goulon ve arkadaşları 64 tetanoz olgusunda, 54 hastanın serum antikor seviyesinin 0,01 IU/mL'nin altında, 9 hastanın antikor düzeyi 0,01-0.1 IU/mL aralığında, bir hastanın antikor düzeyininse 0,1-1 IU/mL aralığında bulmuşlardır. Berger ve arkadaşları tetanozun başlangıcındaki bir hastada antikor düzeyini 0,04 IU/mL olarak ölçmüşlerdir (61).

Possen ve arkadaşları şiddetli generalize tetanozu olan bir hastanın, çocukluğunda tam olarak bağışık olduğu ve hastalıktan 4 ve 8 sene önce rapel dozları aldığını bildirmişlerdir. Bu hastanın serum antikor düzeyini hastalığın başlangıcında 0,16 IU/ml olarak ölçmüşlerdir. Çalışmalar vücuttaki antitoksin miktarı, toksin miktarını nötralize edecek düzeyin altında ise bireyin hastalandığını göstermektedir (61).

Yurdumuzdaki primer bağışıklama çalışmaları 1930'lu yıllarda başlamıştır. Aşılama çalışmaları 1985 yılındaki Ulusal aşılama kampanyasına kadar istenilen düzeye ulaşamamıştır. Bu yıldan sonra aşılama oranı %76'ya çıkmıştır. Ülkemizdeki Sağlık Bakanlığı verilerine göre, 1970'de 1110 olan difteri olgu sayısı 2004 yılında sıfıra düşmüştür. Fakat komşu ülkelerde görülen son difteri epidemisinden ülkemiz de etkilenmiş, 1993'de 49, 1994'de 49 olgu bildirilmiştir. Gelecek yıllar içinde çıkabilecek bir difteri epidemisinde ülkemizdeki bireylerin hastalığa karşı duyarlılık oranlarının bilinmesi ve buna yönelik önlemlerin önceden alınması çok önemlidir. Yurdumuzda bazı il merkezlerinde difteri bağışıklığını araştıran çalışmaların olmasına rağmen tüm bölgelerimizi içeren geniş kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır.

Yıldırım ve arkadaşlarının Ankara ili Ahiboz ve Beynam Köylerinde 15 yaş ve üzeri erişkinlerde difteri seroprevalansını araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada, bireylerin %44.7' sinde difteri antikor düzeyleri 0.1 IU/mL'nin altında bulunmuştur. Erkeklerin %45.6'sının, kadınların %63.5'inin difteriye karşı korunduğu ve cinsiyetler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.05$) bildirilmiştir (66).

Özgüven ve arkadaşlarının 20-25 yaşlarındaki 410 kişilik asker popülasyonunda ELISA ile difteri IgG antikor düzeylerini araştırdıkları çalışmada, 20 yaş grubunda koruyucu düzeyde antitoksin bulunduranların oranı %75.5, 21-24 yaş grubunda %70.6 ve daha büyük yaşlardakilerde ise, %70 olarak bulunmuştur (67).

Çiftçi ve arkadaşlarının Ankara'da 20 yaş ve üzerindeki 150 kişide ELISA ile anti-difteri IgG düzeylerini araştırdıkları çalışmada, difteriden korunma oranının %62, bu oranın kadınlarda %57.7 ve erkeklerde %66.7 olduğunu, cinsiyetler arasında farkın olmadığını belirtmişlerdir. Aynı çalışmada, 20-29 yaş grubunda %80, 30-39 yaş grubunda %71.4, 40-49 yaş grubunda %50, 50-59 yaş grubunda %55.6, 60-69 yaş grubunda %47.6, 70-79 yaş grubunda ise %60 oranında difteriye karşı koruyucu

antikor düzeyleri (0.1 IU/mL'nin üzeri) saptanmıştır. Artan yaşla beraber antikor düzeylerinde azalma olmasına rağmen, yaş gruplarında difteriden korunmada istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır. Gruplar 40 yaş altı ve üstü olarak değerlendirildiğinde ise, 40 yaş üstündekilerde koruyucu antikor titrelerinde düşme olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada 70-79 yaş grubundaki bireylerin antikor düzeylerinde artış görülmüş ve bu kişilerin difteri epidemilerinin görüldüğü yıllarda bağışıklığı doğal yollardan kazanmış olabilecekleri ileri sürülmüştür (68).

Samsun, Diyarbakır ve Antalya'da 2081 sağlıklı bireyde toksin nötralizasyon testiyle difteri antikorları değerlendirildiği çalışmada, bireylerin %64'ünün 0.1 IU/mL antitoksin titresiyle tamamen korunduğu bulunmuştur. Difteri antitoksin düzeyleri 20 yaşın altındaki bireylerde yüksek olduğu 20-40 yaş grubunda azalmadığı ve 40 yaş üzerindeki bireylerde tekrar yükseldiği gösterilmiştir (69).

Egemen ve arkadaşlarının İzmir'de 1-70 yaş grubundaki 743 kişide yaptıkları çalışmada, difteriden korunma oranını %79.1, erişkinlerde ise %60 olarak bulmuşlardır. Yaş artıkça antikor düzeyinde azalma olduğu bildirilmiş ve geometrik antikor titresinin 30-44 yaş grubunda en düşük (0.19 IU/mL) olduğu saptanmıştır (20).

Çalışmamız, Sivas il merkezinde yaşayan erişkin bireylerin difteriye karşı duyarlılığı belirleyen ilk araştırma olması yönünden önemlidir. Toplam 370 kişinin 209'unun (%56.5) tam korumalı antikor düzeyine sahip olduğu bulunmuştur. Cinsiyetlere göre difteriden korunan bireylerin oranları değerlendirildiğinde, erkeklerin %57'sinin, kadınların %56'sının antikor titresinin 0.1 IU/mL ve üzerinde olduğu görülmüştür. Bu oranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$). Yurdumuzda yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde, difteriden korunan bireylerin oranının %60 dolaylarında olduğu görülmüştür. Çalışmamızda bulduğumuz %56.5 oranı ve cinsiyetler arasındaki farkın olmaması diğer çalışmalarla uyum göstermiştir. Yaş gruplarına göre difteriden korunan bireylerin dağılımını değerlendirdiğimizde, tam korumalı bireylerin oranının en fazla 15-24 yaş grubunda olduğu bulunmuştur. Artan yaşla birlikte korunan bireylerin oranında azalma olduğu istatistiksel olarak saptanmıştır ($p< 0.05$). Çalışmamızdaki, yaş grupları diğer çalışmalarla birebir aynı değildir ve çalışmaya alınan bireyler toplumu yansıtacak şekilde seçilmiştir. Bu nedenle diğer çalışmalarda bulunan

sonuçlarla tam olarak karşılaştırma yapamamaktayız. Bununla birlikte, yaş artıka korumalı bireylerin oranındaki azalmanın diğerk çalışma sonuçlarıyla uyumlu olduğunu söyleyebiliriz.

Difteriye karşı bağışıklık oranları ülkeleregöre değışmektedir. Çeşitli ülkelerde yaş gruplarına yönelik araştırmalar yapılmış ve yaşlı populyasyonda korunan bireylerin oranlarında azalma olduğu bildirilmiştir. Polonya'da sağlıklı erişkin populyasyonda difteriye karşı oluşan IgG antikorları ELISA ile araştırılmış ve 2442 serum örneğiyle yapılan bu çalışmada, bireylerin difteriye karşı %32'sinin korunmadığı, %63'ünün temel korumalı düzeyde antikora sahip olduğu , %5'inin korunduğu bulunmuştur. 30-64 yaş grubundaki bireylerin %43'ünün korumasız olduğu belirtilmiş ve yetişkinlerde difteriye karşı bağışıklığın yetersiz olduğu vurgulanmıştır (70).

Avustralya'da 1950 serumla yapılan bir çalışmada difteriden korunan bireylerin oranları (0.1 IU/mL ve üzerinde), 5-9 yaş grubunda %93, 10-19 yaş grubunda %70, 20-29 yaş grubunda %51, 30-39 yaş grubunda %50, 40-49 yaş grubunda %45, 50-59 yaş grubunda %33, 60-69 yaş grubunda %29, 70 yaş ve üzerindekiilerde %33 olarak bulunmuştur. Antitoksin düzeylerinin yaşla birlikte azaldığı, kadın ve erkeklerin antitoksin düzeylerinin benzer olduğu bildirilmiştir. 50 yaş ve üzerindekiilerde temel ve tam koruyucu düzeyde antikora sahip bireylerin oranının %60 olduğu ve hastalıktan koruma için önlemlerin alınmasının gerekli olduğu ileri sürölmüştür (71).

İngiltere'de kan donörlerinde toksin nötralizasyon yöntemiyle yapılan çalışmada, bireylerin %30,9'unda tam koruyucu, %31.5'inde temel koruyucu düzeyde antikor düzeyinin olduğu, %37.6'sının duyarlı olduğu bulunmuştur. Yapılan çalışmada 20-29 yaş grubundakilerin %25.2'sinin, 50-59 yaş grubundakilerin %52.8'inin duyarlı olarak bulunması nedeniyle, yetişkinlerde bağışıklamanın yapılmasının gerekli olduğu vurgulanmıştır (72).

ABD'de 6 yaş ve üzerindeki kadınların %57'sinin difteriye karşı korunduğu yaş artıka bağışıklığın azaldığı bulunmuştur (73). Aynı ülkede 1988-1994 yılları arasında 18045 kişiyi kapsayan başka bir çalışmada, 0.1 IU/mL ve üzerinde antikor düzeyine sahip bireylerin oranı %60.5 olarak bulunmuştur. Bu oran 20 yaş ve üzerindekiilerde %47'ye, 70 yaş ve üzerinde ise, %29.5'e düşmüştür (74).

Mısır'da sağlıklı 2 ay-105 yaş arasındaki 709 bireyde ELISA ile anti difteri IgG antikorlarının araştırıldığı çalışmada, 0.1 IU/mL ve üzerinde difteri antikor düzeyine sahip bireylerin oranı %22.1 olarak bulunmuştur. Popülasyonun çoğunun duyarlı olması nedeniyle aşılamanın yapılması gerekliliği vurgulanmıştır (75).

Fransa'da yapılan çok merkezli bir çalışmada erkeklerin %58 kadınların ise %39'unun olmak üzere toplam 1004 bireyin % 49'unun difteriye karşı tam koruyucu (0.1 IU/mL ve üzerinde) antikor düzeyine sahip olduğu bulunmuştur. Bu antikor titrelerinin yaş gruplarındaki durumu değerlendirildiğinde, koruyucu antikor düzeyli bireylerin oranları, 40 yaş altındakilerde %75, 40-65 yaş arasında %46, 65 yaş ve üzerinde %33 olarak saptanmıştır. Çoğu endüstrileşmiş ülkede olduğu gibi Fransa'da da erişkin popülasyonda aşılama ile difteriye bağışıklığın artırılmasının gerekli olduğu ileri sürülmüştür (76).

İtalya'da 0-84 yaş arasındaki 3111 sağlıklı bireylerin serumlarında floreans immunoassay ile difteri antitoksinleri araştırılmış ve bireylerin %59.9'unun difteriden korunduğu, cinsiyetler arasında farkın olmadığı duyarlı bireylerin prevalansının yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir (77).

Tayvan'da toksin nötralizasyonu yöntemiyle yapılan çalışmada 1239 serumda (0-91 yaş) difteri antikor düzeylerine bakılmıştır. Tüm yaş gruplarının %36.6' sının 0.1 IU/mL ve üzerinde antikor düzeyine sahip oldukları bulunmuştur. 20-29 yaş grubunda %8.5 oranında tam koruyucu antikor düzeyi ölçülmüştür (78).

Almanya'da tüm yaş gruplarını içeren çalışmada tam bağışıklık oranı %76 olarak bulunurken, bu oranın en düşük bulunduğu yaş grubunun yeni doğan ve 50 yaş üzerindeki bireyler olduğu belirlenmiştir. Cinsiyetler arasında istatistiksel olarak fark bulunmadığı bildirilmiştir (79).

Aynı ülkede 1994 ve 1997-98 yıllarında sırasıyla 277 ve 282 kan donöründe ELISA ile difteri antitoksin düzeylerinin ölçüldüğü çalışmada, 0.1 IU/mL ve üzerinde difteri antikor düzeyine sahip bireylerin oranı sırasıyla, %1.5 ve %3.5 olarak bulunmuştur. Genel olarak tüm yaş gruplarına bakıldığında en düşük antikor düzeyi 40-49 yaş arasında saptanmıştır. 50 yaş ve üzeri grupta ise antikor düzeyleri 40-49 yaş grubuna göre anlamlı olarak yüksek ($p<0.05$) bulunmuştur (80).

İkinci Dünya Savaşı yıllarında tüm dünyada difteri insidansında bir artış olmuştur. Bazı ülkelerde yaşlı kişilerin geçmişteki epidemilerde kazanılmış doğal

bağışıklığı bağlı olarak difteriye bağışık oldukları saptanmıştır (7,18,29,36). Çalışmamızda difteriden tam korunan 209 bireyin %36.4'ünün 15-24 yaş grubunda olduğu bulunmuştur. Yaş grupları arttıkça tam korunan bireylerin oranlarında azalma görülürken, 65⁺ yaş grubundaki oran bir önceki yaş grubundaki orandan yüksek bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamsız olan bu oransal yüksekliği, 65 yaş ve üzerindeki bireylerin doğal yollardan kazanmış olabildiklerine bağlayabiliriz.

Yapılan çalışmalar, üç doz DBT aşılmasını izleyen ilk bir yılda bile koruyuculuğun azaldığını göstermektedir (18,36). Çocukların % 10'unun DBT aşısından sonraki ilk bir yılda, %67'sinin 3-13 yılda, %83'ünün 14-23 yıldan sonra bağışıklığı kaybettiği saptanmıştır (34,29). Danimarka'da yapılan bir çalışmada ise, primer aşılama 25-30 yıl sonra toplumun % 22'sinin korunmasız olduğu bulunmuştur (7). Çalışmamızda çocukluk çağı aşılarının tam olduğunu bildiren 178 kişinin ancak %56.2'sinin tam korumalı antikor düzeyine sahip olduğu görülmüştür. Bu durum primer bağışıklaması tam olan bireylerde de yıllar içinde korunmanın az olduğunu göstermektedir. DSÖ'nün çocuklarda en az %90, erişkinlerde %75 olarak hedeflediği bağışıklık düzeyine ulaşabilmek için erişkinlerin bağışıklığını saptamaya yönelik çalışmaların yapılmasını ve sonuçlara göre gerekli önlemlerin alınmasını önermekteyiz.

Tetanoza karşı bağışıklığın araştırıldığı çeşitli çalışmalar değerlendirildiğinde cinsiyete, çeşitli yaş veya meslek gruplarına göre antikor durumlarının araştırılmış olduğu görülmektedir. Bu çalışmalardan biri, Haznedaroğlu ve arkadaşlarının 410 askerle yaptıkları çalışmadır. Yirmi yaş grubu bireylerin %26'sında, 21-24 yaş grubunun ise %11.8'inde 0.1 IU/mL'nin altında tetanoz antikor düzeyi saptanmıştır. Karadeniz Bölgesinden ve Güney Doğu ve Doğu Anadolu Bölgesinden gelen askerlerin diğer bölgelerden gelenlere göre korunma oranları daha düşük bulunmuştur (81).

Kırıkkale'de 157 gebe kadını kapsayan bir çalışmada %34.4' ünün tetanoza karşı korunmasız olduğu gösterilmiştir (82).

Eskişehir'de 20 yaş üzeri 530 kişide yapılan çalışmada erkeklerin %24.9'unun, kadınların %28.9'unun tetanoza karşı duyarlı olduğu bulunmuştur. Yaşlılarda, kadınlarda ve aşı olmadığını bildirenlerde koruyucu düzeyin daha düşük olduğu saptanmıştır (83).

Kurtoğlu ve arkadaşlarının üç ilde yaptıkları çalışmada, Antalya'da erkeklerin %72'si kadınların %74.7'si; Diyarbakır'da erkeklerin %61.7'si kadınların %58.2'si; Samsun'da erkeklerin %75.8'i kadınların %74.3'ü tam korunmalı antikor düzeyine sahip bulunmuştur. Cinsiyetler arası farkın önemsiz olduğu gösterilmiştir (84).

Kayseri'de kırk yaş üzerindeki 249 kişi üzerinde yapılan çalışmada tetanoza karşı koruyucu düzeyde antikor bulunan erkeklerin oranı %29.8, kadınların ise %21.5 olarak saptanmıştır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (85).

Aydın'da 50 yaş üzerindeki bireylerde yapılan çalışmada erkeklerin %25.7'sinin kadınların %15.8'inin tetanoza karşı koruyucu düzeyde antikora sahip olduğu gösterilmiştir. Cinsiyetler arasındaki fark anlamsız olarak değerlendirilmiştir (86).

Akyol ve arkadaşlarının 179 kişilik grupta yaptıkları çalışmada, askerlerin %68'inin, doğum yapmış kadınların %35'inin koruyucu düzeyde antikora sahip olduğu bulunmuştur (63).

Çalışmamızda tetanoza karşı bağışıklığın cinsiyetlerdeki durumunu değerlendirdiğimizde, erkeklerdeki tam korunmalı antikor düzeyinin (%66.7) kadınlara (%60.9) göre biraz daha yüksek bulunmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Bu sonucun yurdumuzda yapılan çeşitli çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmektedir. Erkeklerdeki antitoksin düzeyi oranındaki yüksekliğin askerlikteki bağışıklamanın yanısıra, dış ortamdaki travmalara daha fazla maruz kalmaları ve daha çok aşılannmaları nedeniyle olabildiğini düşünmekteyiz.

Kayseri'de 40 yaş üstü bireylerde tetanoz antitoksin düzeylerine bakılmış ve bireylerin, %25.3'ünde 0.1 IU/mL'nin üzerinde antikor düzeyine sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışmada, 40-49 yaş grubunda %38.2 olan tam korunma oranının, 50 yaşından sonra %20 civarına indiği belirlenmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur (85).

Aydın'da 50 yaş üzerindeki 242 hastada yapılan bir çalışmada %20.2 oranında 0.1 IU/mL'nin üzerinde tetanoz antikor düzeyine sahip birey bulunmuştur. Koruyucu antikor düzeyleri 50-59 yaş grubunda %24.1, 60-69 yaş grubunda % 18.8, 70⁺ yaş grubunda ise %13 olarak gösterilmiştir. Çalışmada yaş ilerledikçe korunma oranının düştüğü belirtilmekle birlikte, yaş grupları arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (86).

Kocatepe Üniversitesinde 76 mermer işçisi ve 65 kan donöründe yapılan çalışmada, 22-48 yaş arasındaki mermer işçilerinin %23.7' sinde, 20-58 yaş arasındaki

kan donörlerinde ise %32.3'de tam korumalı antikor düzeyi (0,1 IU/mL) bulunmuştur (87).

Sağlık çalışanlarında yapılan bir çalışmada bireylerin koruyucu antikor düzeyleri yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde aradaki fark anlamlı çıkmıştır. Tetanoz antikor titrelerinin yaş artıka düştüğü gösterilmiştir (88).

Malatya yöresinde 1-79 yaş arasındaki 175 kişide tetanoza karşı bağışıklığın araştırıldığı çalışmada, antitoksin düzeyleri 13-20 yaş grubunda %5.9, 21-30 yaş grubunda %25, 31-50 yaş grubunda %74.3, 51 ve üzeri yaş grubunda %85.7 oranında tam korumalı düzeyin altında bulunmuştur. 0-30 yaş gruplarındaki tetanoza karşı bağışık durumdaki bireylerin oranı 31 ve üzerindeki yaş gruplarından istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (89).

Söyletir ve arkadaşlarının 60 yaş üzeri bireylerde tetanoz antikor düzeylerini araştırılan çalışmasında korunan bireylerin oranının %54 olduğu bulunmuştur (90).

Samsun, Antalya ve Diyarbakır'da 2000-2001 yıllarında, toplam 2094 serum örneğinde tetanoz antikor düzeylerine bakılmıştır. Tam korumalı antikor düzeylerine sahip bireylerin oranı Antalya'da %73.5, Diyarbakır'da %59.9, Samsun'da %75 olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmada artan yaşla birlikte tetanoz antikor düzeylerinde bir düşme görülmüştür. 0.1 IU/mL'nin üzerinde antikor düzeyi bulunan 50 yaş ve üzerindeki oranı, Antalya'da %24, Diyarbakır'da %11.9, Samsun'da %10.9'a indiği bulunmuştur (84).

Akyol ve arkadaşlarının 179 kişilik grupta yaptıkları çalışmada, askerlerin %68'inin, doğum yapmış kadınların %35'inin, tıp fakültesi öğrencilerin % 53.3'ünün, tarımla uğraşanların %8,3'ünün koruyucu düzeyde antikora sahip olduğu bulunmuştur (63).

İndirekt hemaglutinasyon yöntemiyle Konya'da (91) yapılan bir çalışmada %69, aynı yöntemle Sivas'ta (92) 400 kişilik grupta yapılan bir başka çalışmada, tetanoza bağışık bireylerin oranı %60.5 bulunmuştur. 6-15 yaş grubunda diğer gruplara göre antitoksin düzeylerinin önemli derecede yüksek, 30 yaşından büyüklerin yer aldığı grupta ise önemli derecede düşük olduğu görülmüştür. Çalışmamızda tetanoza karşı toplumun %63.7' sinin korunduğu ve bu oranın daha önce yöremizde yapılan çalışmayla da uyumlu olduğu görülmektedir.

Çeşitli ülkelerde tetanoza karşı bağışıklığın araştırıldığı birçok çalışma bulunmaktadır. Almanya'da 1994 yılına ait 277 ve 1997-98 yıllarına ait 282 kan donöründe yapılan çalışmada, tetanoza karşı korunmayan bireylerin oranları sırasıyla %0.5 ve %1.1 olarak bulunmuştur (80).

Polonya'da sağlıklı erişkin populasyonun %24'ünün 0.1IU/mL altında antikor düzeyine sahip olduğu bildirilmiştir (70).

Avusturalya'da yapılan çalışmada tetanoza karşı korunan bireylerin oranları, 20-29 yaş grubunda %79, 30-39 yaş grubunda %82, 40-49 yaş grubunda %65, 50-59 yaş grubunda %49, 60-69 yaş grubunda %39, 70 yaş ve sonrasında %25 olarak bulunmuştur. 50 yaş ve üzerinde temel ve tam koruyucu düzeyde antikora sahip bireylerin oranı %75 olarak bildirilmiştir (71).

Amerika'da 6 yaş ve üzerindeki bireylerde difteri ve tetanoz antikor düzeylerini araştırmak için yapılan çalışmada, tetanoz için tam koruyucu antikor düzeyine sahip bireylerin oranı %72.3 olarak bulunmuştur. Bu oran 70 yaş ve üzerinde %31'e düşmüştür (74).

Mısır'da 2 ay -105 yaş arası bireylerde yaş arttıkça tetanoza karşı duyarlılık oranının %90.3'e kadar yükseldiği, 2 ay-50 yaş arası bireylerin %68.3'ünde 0.1 IU/mL'nin üzerinde antikor düzeyi bildirilmiştir (93).

Çalışmamızda tam koruyucu antikor düzeyine sahip bireylerin oranının en fazla 15-24 yaş grubunda olduğu (%99.2), 55-64 yaş ve 65 yaşın üzerindeki bireylerin ise, %32.3 ve %30.8 oranlarıyla en az korunan gruplar olduğu bulunmuştur. Bulgularımız tetanoz antikor titrelerinin yaş gruplarına göre dağılımını inceleyen çalışmalarda saptanan oranlarla uyumludur. Artan yaşla birlikte bireylerde koruyucu antikor düzeyinde azalma görülmektedir. Çalışmamızda da yaşla birlikte tetanoz antikor düzeyinde azalma olduğu bulunmuştur. Bu durum genç ve ileri yaş grubundaki bireylerde yapılan çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir.

Tetanoz aşısı Sağlık Bakanlığı'nın önerisine göre askerlik, gebelik ve yaralanma dışında çocukluk çağında yapılmaktadır. Çocukluk çağı aşı uygulaması ilk 2. 3. 4., 16-24. aylar olmak üzere yaşamın ilk iki yılı içinde ve ilkokul 1.-8. sınıflarında uygulanmaktadır. Erişkin bireyler için uygulanan düzenli bir aşılama programı bulunmamaktadır. Önerilen aşı programından sonra bireylerde yeterli bağışıklama sağlanabilmektedir. Aşılamadan sonraki yıllar içinde antikor düzeyinde

azalma olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Tuncer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 10 yıl içinde tetanoz aşısı olanların %33.3'ünün korunduğu, daha uzun süre önce aşı olanların ise, %25'inin korunduğu bulunmuştur (86). Ankara eğitim hastanesinde sağlık çalışanları içinde aşı olma zamanı bir yıldan az olanların %83'ünün, 1-5 yıl olanların %68'inin, 6-10 yıl olanların %59'unun ve son aşısının üzerinden 11 yıl geçenlerin ise, %33'ünün tetanoza karşı tam korumalı oldukları bildirilmiştir (88). Öztürk ve arkadaşlarının 40 yaş üstü erişkinlerde yaptıkları çalışmada son 5 yıl içinde aşı olanların %63.6'sının, 5-10 yıl önce aşı olanların %53'ünün 10 yıldan uzun zaman önce aşı olanların ise 28'inin yeterli antitoksin düzeyine sahip oldukları saptanmıştır (85). Risk gruplarında tetanoz antikor düzeylerini araştıran başka bir çalışmada, tetanoza karşı koruyuculuk oranları 10 yıl içinde aşı olanların %70, 10 yıldan uzun süre önce aşı olanların %29 olduğu bulunmuştur (94).

Çalışmamızdaki bireylerin çocukluk çağı aşılarının tam olduğunu bildirenlerin oranı %48.1, tam olmayanların %11.1 ve bilmeyenlerin ise, %40.8'di. Yaş arttıkça aşılama durumu tam olan bireylerin oranında azalma görülmektedir, aradaki fark istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.05$). Çocukluk çağı aşılarının tam olduğunu bildiren 178 bireyin %79.2'sinin, tam olmayanların %34.1'inin, aşı durumlarını bilmeyenlerin %53.3'ünün tam korumalı düzeyde antikorları olduğu saptanmıştır. Askerlik, gebelik veya travma gibi nedenlerden dolayı son 5 yıl içinde tetanoz aşısı olanların %71.4'ünün, 5 yıldan uzun süre önce aşı olanların %41.8'inin korunduğu bulunmuştur. Aşılama zamanına göre saptanan bu oranların istatistiksel olarak farklı olduğu ve aşılama süresi arttıkça tam korumalı antikor düzeyine sahip bireylerin oranında azalma olduğu görülmüştür. Bu durum yurdumuzda yapılan diğer çalışmalarla da uyum göstermektedir.

Yurdumuzda difteri ve tetanoz aşıları birlikte yapılmaktadır. Çalışmamızda, her iki hastalığa karşı tam korumalı düzeyde antikora sahip bireylerin oranı %36.8 bulunmuştur. Bu oran diğer çalışmalarla da uyumludur. Tetanoz ve difteriden korunan bireylerin oranları ayrı ayrı değerlendirildiğinde, tetanozla ilgili oranın difteriden daha yüksek olduğu (%63.7, %56.5) görülmüştür. Bunun nedeni erişkin dönemde tetanoz aşılarının askerlik, gebelik ve yaralanma gibi nedenlerle uygulanması olabilir.

Çalışmamızda, ilimizde yaşayan ve difteri ve tetanozdan korunan bireylerin oranları düşük bulunmuştur. Ayrıca yaş artıkça her iki hastalığa olan duyarlılık artmaktadır. Toplumdaki bireylerin bağışıklığının sürdürülebilmesi için primer bağışıklama uygulamalarından sonra rapellerin düzenli aralıklarla yapılması ve bireylerin bu konuda bilinçlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.



6. SONUÇLAR

1. Sivas il merkezinde yaşayan 15 yaş ve üzerindeki toplam 370 bireyin, %63.7'sinin tetanozdan, %56.5'inin difteriden, %36.8'inin her ikisinden korunduğu bulundu.
2. Difteri ve tetanoz antikor düzeyleri cinsiyetler arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, aradaki fark önemsizdi ($p > 0.05$).
3. Tam korumalı bireylerin antikor titreleri yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde: tam korumalı bireylerin oranının en fazla 15-24 yaş grubunda olduğu (difteri için %60.8, tetanoz için %99.2) ve artan yaşla birlikte azaldığı saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p < 0.05$).

Bu sonuçlar, difteri ve tetanoza karşı bağışık bireylerin oranının DSÖ' nün belirlediği oranlara çıkartabilmesi için, erişkin bireylere rapel dozlarının yapılması gerekliliğini göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Behrman RE, Kliegman RM. Tetanus. In: Nelson Essentials of Pediatrics- 2nd Ed. 1994. s: 815-817
2. Bertan M, Güler Ç. Bağışıklama. Halk Sağlığı Temel Bilgiler (Ankara). 1995. s: 349-356
3. Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR. *Corynebacteria*. In: Infectious Disease- 2nd Ed. 1998. s: 1622-1628
4. Plotkin SA, Mortimer EA. Diphtheria Toxoid. In: Vaccines- 2nd Ed. 1994. s: 41-56
5. Krugman S, L. Missouri. Diphtheria. Tetanus. In: Infectious Diseases of Children. Ed: Krugman S, L. Missouri, Kalts S Ninth Edition, 1992. s: 65-78, 501-508
6. Sağlık Bakanlığı Genelge ve Resmi Yazıları (07.04.2004 tarih ve 05762 sayı)
7. WHO: Diphtheria: Manual for the Management and Control of Diphtheria in the European Region, ICP/EPI 038 (B), Copenhagen 1994.
8. Macgregor RR. *Corynebacterium diphtheriae*. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth Edition. Ed: Mandell G.L, Bennett J.E, R. Douglas.Jr. RG. Churchill Livingstone. 2000: s: 2190-2198
9. Bitirgen M. Difteri: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları. Enfeksiyon Hastalıkları. Ed:Topçu W.A, Söyletir G, Doğanay M. 1996. s: 339-344

10. Funke G, Bernard AK. *Coryneform* gram-positive rods. In: Manual of Clinical Microbiology. Ed: Murray R.P, Baron J.E, Pfaller A.M, Tenover C.F. 1999. s: 319-345
11. Bilgehan H. Gram olumsuz sporlu basiller, Gram olumlu sporlu basiller. . Klinik Mikrobiyoloji. 2000. s: 364-377, 400-421
12. Bilgehan H. Gram Olumlu Sporsuz Bakteriler, Klinik Mikrobiyolojik Tanı. 2002. s: 553-558
13. Gökengin D. *Corynebacterium diphtheriae* diğer Corynebacterium Türleri. Başlıca Bakteriyel, Paraziter ve Mikotik Enfeksiyon Hastalıkları. Ed: Serler D, Ertem E, Gökengin D. 2000. s: 206-211
14. Kıyan M, Fındık D. Bakteriyoloji, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ed: Ustaçelebi Ş, Mutlu G, İmir T, Cengiz TA, Tümbay E, Mete Ö. 1999 s: 387-399, 624-649
15. Efstratiou A, Engler K, Mazurova I, Popovic T. Current Approaches to the Laboratory Diagnosis of Diphtheria. J Infect Dis 2000. s: 138-45
16. Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E. Aerobic and Facultative Gram-Pozitive Bacilli In: Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology 2006. s: 783-834
17. Efstratiou A, George RC. Laboratory Guidelines for the Diagnosis of infections caused by corynebacterium diphtheria and C. ulserans. Commun Dis Public Health 1999. s: 250-257
18. WHO. Diphtheria. The Immunological Basis for Immunization 2. Geneva. WHO/EPI/GEN/93.12. 1993
19. WHO. Diphtheria. Manual for the Laboratory Diagnosis of Diphtheria. Copenhagen WHO/ ICP/EPI 038 (C). 1994

20. Egemen A, Kurugöl Z, Akşit S, Ozacar T, Keskinoglu P, Afşar İ. immunity to diphtheria in İzmir, Turkey. *European Journal of Epidemiology* 2000. 16: s: 1039-1042
21. Melker H.E ,Berbers G.A.M, Nagelkerke N.J.D: Diphtheria Antitoxin Levels in the Netherlands: a Population-Based Study. *Emerging Infectious Diseases*. 1999. 5(5): s: 694-700
22. Hasselhorn HM, Hofmann F, Tiller FW: Boosting Antitoxic Diphtheria Immunity in Adults. *Infection*.1999. 24 (2): s: 168-169
23. Hunolstein C, Rota MC, Alfarone G, Ricci ML, Salmaso S, Italian Serology Working Group: Diphtheria Antibody Levels in the Italian Population. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, 2000. s:433-437
24. WHO Regional Office for Europe: Antibiotic Prophylaxis of Contacts of Diphtheria Cases, EUR/ICP/CMDS. 1996.
25. WHO Regional Office for Europe: Measurement of Amount and Potency of Diphtheria Toxoid, EUR/ICP/CMDS. 1996
26. CDC, MMWR, General Recommendations on Immunization. 43, RR-1: Jan1994.
27. WHO: Diphtheria Epidemic in Europa: Emergency and Response,Report on a WHO Meeting, EUR/ICP/EPI 038, 1994
28. Sağlık bakanlığı 2006 kayıtları
29. Galazka AM, Robertson SE, Ablabenko GB. Reemergence of Diphtheria. *European J Epidemiol* 1995. s: 95-105
30. Viksna L, Rozentale A, Brila A, Krumiova, Luse V, Sondore V. The outbreak of diphtheria in closed community with a high protective titre. Eleventh European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2001 April, Turkey.

31. CDC, Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Disease. 1995
32. CDC, MMWR, Vaccine Side Effects, Adverse Reactions, Contraindications and Precautions.1996
33. WHO Regional Office for Europe: Diphtheria Prevention and Immunization Programmes in Newly Independent States. 1995
34. WHO Regional Office for Europe: Diphtheria vaccines and immunization. WHO/UNICEF Satellite Meeting on Diphtheria Control in European Countries participating in MECACAR. Ankara. 31 January-1 February 1995, Turkey.
35. Hardy BRI, Dittmann S, Sutter WR. Current situation and control strategies for resurgence of diphtheria in newly independent states of the former Soviet Union. Lancet .1996. s: 1739-44
36. Galazka A.V., Robertson SE: Immunization against diphtheria with special emphasis on immunization of adults. Vaccine. 1996. s: 845-857
37. Galazka A. The Changing Epidemiology of Diphtheria in the Vaccine Era. J Infect Dis., Feb 2000. s: 2-8
38. CDC, Difteri Epidemisi-Eski Sovyetler Birliğinin Yeni Bağımsız Devletler Topluluğu, 1990-1994. JAMA Haziran 1995
39. WHO/OMS: Diphtheria: Incidence rates in the current epidemic in the Newly Independent States of Former Soviet Union. 1998
40. UNICEF-WHO-IFRC: Public Health Emergency Appeal For Diphtheria Control in The Newly Independent States. July 1995 - June 1996
41. WHO. Diphtheria: Plan of Action for the Prevention and Diphtheria in the European Region, ICP/EPI 038 (A) Copenhagen, 1994

42. T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı ve Salgın Hastalıklar Daire Başkanlığı: Genişletilmiş Bağışıklama Programı. Ankara. 2000
43. Hatheway CL, Johnson EA. Clostridium: The spore-bearing anaeropes. In: Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. Ed: Collier L, Balows A, Sussman M. London 1998. s: 731-782
44. Cato EP, George WL, Finegold SM. Genus Clostridium. In: Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Ed: Sneath PHA, Mair NS, Sharpe ME, Holt JC. 1986. s: 1141-1199.
45. Akan E. Tıbbi Mikrobiyoloji, 2. basım İzmir. 1993. s: 252-89
46. Sussman M, Borriello SP, Taylor DJ. Gas gangrene and other clostridial infections. In: Topley & Wilson's Microbiology and Microbial infections. Ed: Collier L, Balows A, Sussman M. London 1998. s: 669-69
47. Andreesen JR, Bahl H. Introduction to the physiology and biochemistry of the genus Clostridium. In: Clostridia Ed: Minton NP, Clarke DJ. 1989. s: 27-46
48. Kılıç SS. Merkezi Sinir Sistemi İnfeksiyonları. Sistemik İnfeksiyon Hastalıkları. Ed: Felek S. 2000. s: 39-44
49. Johnson EA. Extrachromosomal virulence determinants in the Clostridia. In: Molecular Genetics and Pathogenesis of the Clostridia. Ed: Rood J, Songer G. London 1997. s: 324-341
50. Moray G, Çakmakçı M. Tetanoz Hastalığı ve Profilaksi. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 1993. s: 119-122

51. Dünya Sağlık Örgütü Dünya Sağlık Raporu (Çev. ed: Metin B, Akın A, Güngör İ). T.C. Sağlık Bakanlığı Dış ilişkiler Dairesi Başkanlığı, Ankara 1998. s: 52-66
52. Willis AT. Clostridium: The sporebearing anaerobes. In: Topley & Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunology. Ed: Parker MT Collier LH. London 1990. s: 211-246
53. Ceyhan M, Kanra G. Yetişkin ve adölesan dönemde immunizasyon. *Pediatric Dergisi*. 1998. 19 : s: 321-340
54. Özbal Y. Temel immünoloji. Nobel Tıp Kitapevleri, Kayseri 2000: s: 408-409
55. Turgut H, Yalçın AN, Erensoy S. Erişkinde bağışıklama. *Ankem Dergisi*. 2000. 14(4): s: 440-46
56. Pehlivan HT, Türkay AF. Seyahatte immunizasyon. *Katkı Pediatric Dergisi* 1998. 19(2): s: 369-379
57. Karakuş R. Tetanoz. Aktaş F, Hızal K. Erişkinde Bağışıklama Ankara. 1. Baskı. Bizim Büro Basımevi 1999. s: 122-30
58. Balestra JD, Littenberg B. Tetanus immunization in adults. *JAMA* 1998. 272(24): s: 1900-2001
59. Nizar Ajjan. Yaşlılarda Bağışıklama. *Bağışıklama Paris*: 1995. s: 93-100
60. Aydın K, Koksall I, Volkan S, Çaylan R, Öksüz R, Kardeş AB, Koksall H. Tetanoz olgularının immünizasyon tedavi ve prognozlarının değerlendirilmesi. *Flora Dergisi*. 1996. 1: s: 66-69
61. WHO. Tetanus: The Immunological Basis for Immunization 3. WHO/EPI/GEN/93.13. 1993 Geneva

62. Göktaş P, Hitit ÖG, İnan A, Karagül E, Er Ö. Tetanoz olgularının immünizasyon, tedavi ve prognozlarının değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi*. 2000. 14 (4): s: 459-462
63. Akyol G, Baysal B. Toplumun çeşitli gruplarında tetanoza karşı antitoksin seviyelerinin araştırılması. *Mikrobiyoloji Bült.* 1995. 29: s: 365-373
64. Smith M, Balfour A. Estimation of *Corynebacterium diphtheriae* antitoksin in human sera, a comparison of an enzyme-linked immunosorbent assay with the toxin neutralisation test. *J. Med. Microbiol.* 1988. 25: s: 279-283
65. Corbel JM, Sesardic D. Testing for neutralising potential of serum antibodies to tetanus and diphtheria toxin. *The Lancet*. 1999. 340: s: 737-8
66. www.dicle.edu.tr/~halks/m46.htm - 155k
67. Özgüven V, Haznedaroğlu T, Pehlivan HT. Genç erişkinlerde difteri antikor seroprevalansı. *Flora* 1999. 4(4): s: 293-298
68. Çiftçi A, Tekeli ME. Toplumun çeşitli kesimlerinde difteriye karşı antikor düzeyleri. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 2002. 36(1): s: 15-21
69. Levent B, Kurtoğlu D, Gözalan A. Türkiye’de enfeksiyon hastalıklarının kontrolü projesi: Sağlıklı bireylerde difteri seroepidemiolojisi. XXXI.Türk Mikrobiyoloji Kongre Kitabı Sözel Sunum Özetleri S-2.3 s: 249
70. Walory J, Grzesiowski P, Hryniewicz W. Immunity against diphtheria and tetanus in the adult Polish population. *Pol Merkuriusz Lek.* 2000. 9(52): s: 687-692
71. Gidding HF, Backhouse JL, Burgess MA, Gilbert GL. Immunity to diphtheria and tetanus in Australia: a national serosurvey. *Med J Aust.* 2005. 183(6): s: 301-304

72. Maple PA, Efstration A, George RC, Andrew NJ, Sesardic D. Diphtheria immunity in UK blood donors. *Lancet*. 1995. 15(3) s: 963-965
73. Kruszon-Moran D, McQuillan GM, Chu SY. Tetanus and diphtheria immunity among females in the United States: are recommendations being followed? *Am J Obstet Gynecol*. 2004. 190(4): s:1070-1076
74. McQuillan GM, Kruszon-Moran D, Deforest A, Chu SY. Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States. *Ann Intern Med*. 2002. 136(9): s: 660-666
75. Redwan EM, El-Awady MK. Status of diphtheria immunity in the Egyptian population. *Ann Trop Med. Parasitol*. 2005. 99(1): s: 93-99
76. Ballereau F, Schrive I, Fisch A, Speich M, Laurichesse H. A multicentre serosurvey on diphtheria immunity in a French population of 1004 subjects. *Eur J Epidemiol*. 1998. 14(5): s: 499-503
77. von Hunolstein C, Rota MC, Alfarone G, Ricci ML. Diphtheria antibody levels in the Italian Population. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000. 19(6): s: 433-437
78. Lee HF, Tseng LR, Yueh YY, Wu YC. Immunity against diphtheria in Taiwan. *J Microbiol Infect*. 1999. 32(3): s: 206-212
79. Klouche M, Lüthmann D, Kirchner H. Low prevalence of diphtheria antitoxin in children and adults in Northern Germany. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 1995. 14: s: 682-685
80. Aue A, Hennig H, Kruger S, Closius B, Kirchner H. Immunity against diphtheria and tetanus in German blood donors. *Med Microbiol Immunol* 2003. 192(2): s: 93-97

81. Haznedaroğlu T, Pehlivan HT, Özgüven V. Tetanoz antikor seroprevelansını etkileyen bazı epidemiyolojik faktörler. *Gülhane Tıp Dergisi* 1999. 41(3): s: 354-360
82. Sağsöz N, Apan T. Gebelerde tetanoz, Hepatit B ve rubella seropozitiflik oranları. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji-Obstetrik* 2002. 12(1): s: 52-55
83. Kalyoncu C, Metintaş S, Akgün Y, Arslantaş D. Eskişehir kırsal alan erişkinlerinde tetanoz seroprevalansı. *Sağlık ve Toplum*. 2001. 11(4): s: 51-55
84. Kurtoğlu D, Gözalan A, Coplu N, Miyamura K, Esen B. Community-Based Seroepidemiology Of Tetanus in Three Provinces in Turkey. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 2004. 57: s: 10-16
85. Öztürk A, Gökahmetoğlu S, Erdem F. 40 yaş üstü erişkinlerde tetanoz antitoksin düzeyi. *Türk Mikrobiyoloji Dergisi* 2001. 31(3): s: 266-271
86. Tuncer- Ertem G, Sakarya S, Aydın N, Cenani N. Yaşlı insanlarda tetanoz bağışıklığının araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 2004. 18(1): s: 35-38
87. Altındiş M, Aktepe OC. Mermer işçilerinde tetanoz antikor düzeyleri. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2002. 3(7): s: 31-36
88. Kılıç D, Tülek N, Çavuşoğlu T, Uçar AE, Yıldırım C. Sağlık çalışanlarında tetanoza yaklaşım ve tetanoz antitoksin düzeylerinin belirlenmesi. *İnfeksiyon Dergisi*. 2001. 15(4): s: 499-504
89. Çetin C, Sönmez E, Bayındır Y, Şerefhengolu K, Günel S. Malatya yöresinde tetanoz immünitesi *Flora*. 2000. 5(2): s: 135-141
90. Söyletir G, Topkaya A, Yağcı A, Çiragil P. Detection of anti-tetanus antibodies in Turkish population. *Trop. Doc.* 1999. 3: s: 161-62

91. Ural O, Fındık D. Değişik yaş gruplarında tetanoz antitoksin düzeylerinin indirekt hemaglutinasyon yöntemiyle araştırılması. Flora Dergisi. 1998. 1: s: 31-35
92. Atabey N, Gökoğlu M. Çeşitli yaş gruplarında tetanoza karşı saptanan antitoksin düzeyleri. Mikrobiyoloji Bülteni. 1990;.24: s: 133-40
93. Redwan el-RM, Al-away MK. Prevalence of tetanus immunity in the Egyptian population. Hum Antibodies. 2002. 11(1): s: 55-59
94. Papila Ç,Felek S, Kalkan A. Risk Gruplarında Tetanoz Antikor Düzeyleri. Flora 1998.3(4): s: 235-238.

