

**T.C**  
**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**MİKROBİYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI**

**ERİŞKİN TİP 2 DİABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA**  
**TETANOZA KARŞI İMMÜN DURUMUN BELİRLENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**Şerife AKKÜÇÜK**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. Melek İNCİ**

**HATAY-2015**

**T.C**  
**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**MİKROBİYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI**

**ERİŞKİN TİP 2 DİABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA**  
**TETANOZA KARŞI İMMÜN DURUMUN BELİRLENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**Şerife AKKÜÇÜK**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. Melek İNCİ**

Bu tez Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 11121 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

**T.C**  
**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**MİKROBİYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI**

**ERİŞKİN TIP 2 DİABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA**  
**TETANOZA KARŞI İMMÜN DURUMUN BELİRLENMESİ**

Yüksek Lisans Tezi  
Şerife AKKÜÇÜK

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 13/01/2015 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oybirliği ile kabul edilmiştir.

**Tez Jürisi:** Jüri Başkanı: Doç. Dr. Nizami DURAN

Jüri Üyesi: Doç. Dr. Melek İNCİ

Jüri Üyesi: Doç. Dr. Özlem Makbule KAYA

Bu tez, Enstitümüz Mikrobiyoloji (Tıp) Anabilim Dalında hazırlanmıştır.

...../...../.....

Doç.Dr. Yaşar ERGÜN

Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

*Yüksek lisans eğitimim süresince her zaman desteğini gördüğüm, bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, yardım ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Melek İNCİ'ye,*

*Eğitimimde, tezimin düzenlenmesinde bana yardımcı olan, huzurlu bir ortamda çalışmamızı sağlayan hocalarım Doç. Dr. Nizami DURAN, Doç. Dr. Burçin ÖZER, Doç. Dr. Erkan YULA ve Doç. Dr. Meryem ÇETİN'e,*

*Tez çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Cumali GÖKÇE ve Doç. Dr. Zafer YÖNDEN'e,*

*Tez çalışmam sırasında bana her türlü kolaylığı gösteren Kan Alma Ünitesi ve Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına,*

*Varlığı ile hayatıma her daim anlam katan, desteği ile her zaman hayatımı kolaylaştıran değerli eşim Yrd. Doç. Dr. Seçkin AKKÜÇÜK'e,*

*Kendileriyle birlikte bizi de büyüten canım çocuklarım Elif Gamze, Alper ve Arda'ya sonsuz teşekkür ediyorum.*

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
Şekiller Dizini.....	VI
Çizelgeler Dizini.....	VII
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini .....	VIII
ÖZET .....	IX
ABSTRACT .....	X
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Tetanoz.....	3
2.1.1. Tarihçe .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji .....	4
2.1.3. Etyoloji.....	6
2.1.4. Kültür Özellikleri.....	7
2.1.5. Patogenez .....	8
2.1.6. Klinik .....	10
2.1.7. Prognoz .....	16
2.1.8. Tanı .....	17
2.1.9. Ayırıcı Tanı .....	19
2.1.10. Tedavi.....	19
2.1.11. Korunma ve Önleme .....	21
2.2. Diabetes Mellitus .....	25
2.2.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı .....	25
2.2.2. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması .....	25
2.2.3. İnsülin Direnci .....	27
2.2.4. İnsülin Sekresyonunda Azalma .....	27
2.2.5. Diyabette Bağışıklık Sistemi .....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	28
3.1. Çalışma Popülasyonu.....	28
3.2. Laboratuvar Çalışmasının Yapılması.....	28
3.2.1. Testin Çalışılması .....	29

3.3. Sonuçların Değerlendirilmesi .....	29
3.4. İstatistiksel Analiz .....	30
4. BULGULAR .....	31
5. TARTIŞMA .....	36
6. SONUÇ .....	40
7. KAYNAKLAR .....	42
8. ÖZGEÇMİŞ .....	46

## Şekiller Dizini

<u>Şekil No</u>		<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1	: Gram boyama x 600 büyütme ile tetanoz basilinin görünümü .....	6
Şekil 2.2	: Trismus .....	11
Şekil 2.3	: Risus sardonicus .....	12
Şekil 2.4	: Opistotonus pozisyonu .....	13
Şekil 2.5	: Yenidoğan tetanozunda opistotonus .....	16

## Çizelgeler Dizini

<u>Çizelge No</u>	<u>Sayfa No</u>
Çizelge 2.1 : Sağlık Bakanlığı aşı Çizelgesi .....	22
Çizelge 2.2 : ACIP'in (Advisory Committee on İmmünisation Practices) akut yarada tetanoz profilaksi önerileri .....	23
Çizelge 2.3 : Yara özelliklerine göre tetanoz riski .....	24
Çizelge 4.1 : Hasta grubunun demografik verileri.....	32
Çizelge 4.2 : Hasta ve kontrol grubunda tetanoz antikor değerlerinin koruyuculuk düzeyleri .....	33
Çizelge 4.3 : Hastaların yaş grupları ile tetanoz antikor düzeyleri arasındaki ilişki.....	33
Çizelge 4.4 : Hastaların eğitim düzeyleri ile tetanoz antikor değerleri arasındaki ilişki...34	
Çizelge 4.5 : Hastaların gelir düzeyleri ile tetanoz antikor değerleri arasındaki ilişki.....	34
Çizelge 4.6 : DM için kullanılan tedavi ile tetanoz antikor düzeyleri arasındaki ilişki.....	35
Çizelge 4.7 : Hastalık süresi ile tetanoz antikor değerleri arasındaki ilişki.....	35



## Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACIP	: Advisory Committee on Immunisation Practices
<i>C. tetani</i>	: <i>Clostridium tetani</i>
DaBT-İPA	: Difteri, aselüler Boğmaca, Tetanoz-İnaktif Polio Aşısı (Dörtlü Karma Aşı)
DaBT-İPA-Hib	: Difteri, aselüler Boğmaca, Tetanoz-İnaktif Polio-Hemofilus İnfluenza tip b aşısı (Beşli Karma Aşı)
DBT	: Difteri, Boğmaca, Tetanoz
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
IU	: International Unit
KKK	: Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak aşısı
KPA	: Konjuge Pnömonokok Aşısı
ml	: mililitre
OPA	: Oral Polio Aşısı
R	: Rapel (pekiştirme)
RIA	: Radio Immuno Assay
SSS	: Santral Sinir Sistemi
Td	: Erişkin tipi Difteri Tetanoz aşısı
TIG	: Tetanoz İmmünoglobulin
TMB	: tetramethylbenzidine
β	: Beta
μl	: mikrolitre
°C	: santigrad derece

## ÖZET

### Erişkin Tip 2 Diabetes Mellitus'lu Hastalarda Tetanoza Karşı İmmün Durumun Belirlenmesi

Tetanoz mortalitesi yüksek olan fakat etkin aşılama ile önlenebilen bir hastalıktır. Her yaş grubunda görülebilmekle birlikte özellikle yenidoğan ve yaşlılar hastalık için daha riskli grubu oluştururlar. Diabetes mellitus(DM) gibi immün sistemi baskılayan hastalıklar enfeksiyon gelişimi ve enfeksiyona bağlı komplikasyonların görülmesi açısından önem arz ederler. Bu çalışmada tip 2 DM'li hastalarda tetanoz antikor seviyelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Kliniği'ne 2014 yılı Nisan ve Haziran ayları arasında başvuran 240 tip 2 DM'li hasta ve 118 sağlıklı birey dâhil edildi. Her iki grubun antikor düzeyleri mikroELISA yöntemi kullanılarak belirlendi. Hastaların antikor düzeyleri ile yaş, cinsiyet, eğitim durumu, gelir düzeyi, hastalık süresi ve aldıkları tedavi tipi arasındaki ilişki araştırıldı. Antikor düzeyi <0.1 IU/ml olarak bulunanlar koruyucu antikor yok, 0.1-1.0 IU/ml olarak saptananlar etkin koruma var, >1.0 IU/ml bulunanlar ise uzun süreli koruma var olarak kabul edildi. Antikor düzeyleri koruyuculuk düzeylerine göre sınıflandırılarak hasta ve kontrol grubu arasındaki farklar incelendi.

Diyabetli grupta tetanoz antikor düzeyleri ortalaması  $0.48 \pm 0.93$  IU/ml, kontrol grubunda  $1.06 \pm 2.12$  IU/ml olarak tespit edildi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Diyabetli hastaların 111'inde (% 46.3) tetanoz antikor seviyeleri koruyucu düzeyde değilken, 97'sinde (%40.4) etkin koruma, 32'sinde ise (%13.3) uzun süreli koruma saptandı. Kontrol grubunda ise tetanoza karşı 36 kişide (%30.5) koruyuculuk yokken, 50 kişide (%42.4) etkin koruma, 32 kişide ise (%27.1) uzun süreli koruma mevcuttu. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında koruyuculuk düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Diyabetik hastalarda yaş ilerledikçe, hastalık süresi uzadıkça, eğitim ve gelir düzeyi düştükçe ve insülin kullanan grupta tetanoz antikor düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu.

Diyabet hastalarının sağlıklı bireylerle kıyaslandığında tetanoza karşı bağışıklığının daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu yüzden diyabetik hastaların takipleri sırasında tetanoz aşılıarı hatırd tutularak ve tetanoz hastalığı ile ilgili gerekli eğitimler planlanarak hastalarda daha efektif korunma sağlanabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetes Mellitus; Tetanoz; Antikor

## ABSTRACT

### Determination of the Immunity against Tetanus in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Tetanus is a disease with high mortality but can be prevented by vaccination programs. Although tetanus can be seen in all age period, especially neonatals and elder patients form the high risky group. Immune suppressive diseases like diabetes mellitus are important because of the infection occurrence and related infectious complications. We aimed to determine the antibody levels against tetanus in patients with type 2 diabetes mellitus.

Two hundred and forty patients with type 2 diabetes mellitus and 118 healthy individuals who were admitted to endocrine clinic in Medical Practice and Research Hospital of Mustafa Kemal University between April and June 2014 were included to the study. Antibody levels of both groups were compared after the detection with microELISA method. Antibody levels of patients were compared according to age, sex, level of education, level of income, duration of the disease and type of medication. The differences between patient and control groups were analyzed after classification according to age and antibody levels. Antibody levels below 0.1 IU/ml were accepted as there was no protective antibody. If antibody levels were between 0.1 IU/ml and 1.0 IU/ml, it was accepted as protective antibody level was existing and antibody levels more than 1.0 IU/ml was considered as long term protection.

The mean tetanus antibody level was  $0.48 \pm 0.93$  IU/ml in diabetic group and  $1.06 \pm 2.12$  IU/ml in control group and there was a statistically significant difference between groups. While 111 (46.3%) of the patients had antibody values below the protective level, antibody values of 97 patients (40.4%) were in protective levels and of 32 patients (13.3%) were in long term protection levels. While 36 (30.5%) of the volunteers had antibody values below the protective level, antibody values of 50 volunteers (42.4%) were in protective levels and of 32 patients (27.1%) were in long term protection levels. There was a statistically significant difference between groups according to protection levels. Tetanus antibody levels were detected as decreased in diabetic patients with older age, longer duration of illness, low education and income levels and who receive insulin treatment.

The risk for tetanus disease was found to be increased in diabetic patients. Hence, recommendation of tetanus immunization during applications of other vaccines and planning education programs about tetanus and protection to diabetic patients can provide more effective protection against disease.

**Key Words:** Diabetes Mellitus; Tetanus; Antibody

# 1. GİRİŞ

Tetanoz, *Clostridium tetani*'nin neden olduğu uygulanan bağışıklama programlarına rağmen halen tüm dünya genelinde önemli bir halk sağlığı problemi olan bir hastalıktır (Dhalla 2004, Tekeli. 2002, Wassilak ve Brink 1986). *C. tetani* anaerobik bir basil olup doğada her yerde görülmekle birlikte özellikle toprakta yaygın olarak bulunur. Hastalık bakterinin sporları ile genellikle bir yaralanma sonucunda bulaşır. Steril olmayan ortamlarda uygulanan kulak deldirme, sünnet, diş çekirme, uygun olmayan ortamlarda ve yöntemlerle yapılan düşükler ve hayvan ısırıkları gibi başka nedenler de hastalığa yol açabilir (Sutter ve ark 1998, Bleck 2000, Atkinson ve ark. 1995). Tetanospazmin isimli ekzotoksini salgılar. Yaranın kirli, nekrotik ya da enfekte olması toksinin salınımını elverişli hale getiren durumlardır. Salgıladığı bu toksinle epilepsi nöbetlerine benzeyen kasılmalara yol açarlar (von Behring ve ark. 1991, Kantha 1992, Levinson ve Jawetz 1998).

Tetanoz toksoidinin aşısı olarak kullanımı 1889 yılında başlamış, 1897 yılında tetanoz antiserumu insanlar üzerinde kullanılmaya başlanmıştır (Wassilak ve Brink 1986, Atkinson ve ark. 1995, 3, Kantha 1992). Günümüzde gelişmiş ülkelerdeki etkin aşılama programları sayesinde tetanoz insidansı hızlı bir azalma göstermiş olsa da gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelere özellikle yenidoğan ve yaşlı ölümlerine sebep olmaktadır (Levinson ve Jawetz 1998, Brooks ve ark. 1999, Karaarslan ve US 2004, Kıyan 1999, Demiröz 2004, Bartlett 1992). İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yılda 50-70 vaka bildirilirken Güney Afrika'da yıllık tetanoz olgusu 300 civarındadır (Gergen ve ark. 1995, Wilkins ve ark 1988). Dünyada tetanoza bağlı ölümlerde neonatal tetanoz vakaları ilk sırada yer almaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2004). Afrika ve Güney Asya'da neonatal tetanoza bağlı ölümler aşılamanın ve tedavinin yetersizliği nedeniyle çok daha yüksek oranlara çıkabilmektedir (Steinglass 1993). Yenidoğanlarda görülen tetanozun sebepleri arasında ilk sıralarda evde hijyenik olmayan şartlarda yapılan doğumlar, annenin gebelik sırasında aşılanmamış olması gelmektedir (Yaramış ve Taş 2000).

Hastalık daha çok bireysel olarak aşı programlarına katılmamış olanlarda ve aşılanmayı tamamlamış olsa da takip eden 10 yıl içerisinde rapel uygulanmamış olanlarda görülmektedir. Bununla birlikte immünsüpresif ilaç kullananlar, immün yetmezliği olanlar ve immüniteyi baskılayan Diabetes mellitus (DM) gibi hastalığı olanların da tetanoz hastalığı açısından riskli gruplar olduğu düşünülmektedir (Coplu ve ark. 2006).

Yüksek mortalite ve morbiditesi ile halen korkutucu bir hastalık olan tetanoz, enfeksiyona yatkın olan ve enfeksiyona bağlı komplikasyonların sık görüldüğü diyabetik hastalarda istenmeyen maddi ve manevi kayıplara yol açabilir. Bu çalışmada tip 2 DM'li erişkin hastalarda tetanoza karşı immün durumun saptanması, böylece risk altında olan hastaların belirlenip aşılanması konusunda önerilerde bulunulması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tetanoz

Tetanoz *Clostridium tetani* ekzotoksinin sebep olduğu ağrılı kas kontraksiyonları ile karakterize ölümcül fakat önlenbilir bir hastalıktır. Gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı problemi olabilmekte ve bu ülkelerde vakaların neredeyse yarısı yenidoğanlarda görülüp, mortalite %90'lara kadar çıkabilmektedir. Öte yandan gelişmiş ülkelerde tetanoz çok yaygın değildir. Avrupa, Amerika ve Kanada'da insidansı %0-3.5 arasında değişmektedir ve hastalık çoğunlukla cerrahi sonrası özellikle de batın cerrahisini takiben ortaya çıkmaktadır. Aşı programlarının etkili uygulanması ile insidansı yıllar geçtikçe azalmaktadır (Dhalla 2004, Tekeli 2002, Wassilak ve Brink 1986).

#### 2.1.1. Tarihçe

Hastalık ismini eski Yunanca'da kasılma anlamına gelen "Tetanoz" kelimesinden almaktadır (Tekeli 2002). Hipokrat döneminden beri bilinen bir hastalık olan tetanozun sebebi 1884 yılında kasılmalar ile ölen bir hastanın yara sürüntüsünün Carle ve Rattone tarafından tavşan siyatik sinirine enjekte edilmesiyle insandakine benzer bir klinik tablonun ortaya çıkması sonucu bulunmuştur. Ayrıca aynı dönemlerde toprakta bulunan anaerobik bakteriden striknin benzeri toksin izole edilmiştir (Sutter ve ark 1998). Başlangıçta epileptik konvülsyonlarla karıştırılan hastalığın tanımı 1888 yılında yapılabilmiş ve sürekli tonik kasılmalarla karakterize olan sinir sisteminin bir hastalığı olarak tanımlanmıştır (Bleck 2000). Tetanoz toksoidi ile aktif bağışıklama 1889 yılında Kitasato tarafından mikroorganizmanın saf kültürden izole edilmesi ile birlikte 1890 yılında başlamıştır (Wassilak ve Brink 1986, Atkinson ve ark. 1995, von Behring ve ark. 1991). 1897 yılında insanlarda kullanılmak üzere antiserum geliştirilmiştir (Kantha 1992). Her ne kadar tetanoza karşı kitlesel korunma Birinci Dünya Savaşında tetanoz antiserumunun yaralı askerlere enjekte edilmesiyle başlamış olsa da ısıyla inaktive edilmiş tetanoz toksoidinin geliştirilmesi ve kullanılmasıyla 1924 yılında aşılama programı uygulamaya konmuştur (Sutter ve ark 1998, Atkinson ve ark. 1995).

### 2.1.2. Epidemiyoloji

Tetanoz sporları esas olarak toprakta ve evcil hayvanların bağırsaklarında bulunur (Wassilak ve Brink 1986, Brooks ve ark. 1999). İnsanların da bağırsaklarında *C. tetani* olduğu belirlenmiştir (Brooks ve ark. 1999). Toprak örneklerinde %20-60 oranında *C. tetani* sporları izole edilmiştir (Karaarslan ve US 2004, Kıyan 1999, Demiröz 2004).

Doğada çok yaygın bulunmasına rağmen aşılama programlarının yaygınlaşmasının da etkisiyle tetanoza özellikle az gelişmiş, ekonomik şartları kötü, kalabalık, kötü hijyenik koşullara sahip ve standart bağışıklama programından yoksun ülkelerde rastlanır. Daha çok gelişmekte olan ülkelere, sıcak iklimlerde ve toprağın ekilip biçildiği kırsal alanlarda yaygındır. (Bartlett 1992).

Dünya genelinde tetanoz insidansının 18/100000 olduğu tahmin edilmektedir (Bleck 2000). Gelişmekte olan ülkelere tetanoz daha çok yenidoğanlarda ortaya çıkarken, gelişmiş ülkelere erişkin yaşlarda daha çok görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 1995 yılında tetanoz hastalığının eradikasyonu ile ilgili bildirgesine rağmen halen tüm dünyada görülmekte ve ölümcül seyretmeye devam etmektedir. Güney Afrika'da yılda yaklaşık 300 olgu görülürken, Britanya'dan yılda 12-15, Amerika Birleşik Devletleri'nden (ABD) ise 50-70 olgu bildirilmektedir (Gergen ve ark. 1995, Wilkins ve ark 1988).

Tetanoz olgularının mortalite hızı yıllar içerisinde azalma göstermekle birlikte halen tüm dünyadan farklı oranlarda bildirilmektedir. Dünya genelindeki mortalite oranları, tedavi şekilleri, tıbbi bakımın geçerliliği ve hastaların yaş dağılımından etkilenmektedir. Yaşlı hastalar için bu hız daha yüksektir (T.C. Sağlık Bakanlığı 2004). Gelişmekte olan ülkelere mortalite oranı tüm popülasyonda 28/100000 iken, gelişmiş ülkelere bu oran 0.1/100000'den azdır (Bleck 2000).

Dünyada tetanoza bağlı ölüm en çok yenidoğan yaş grubunda görülmektedir. Özellikle gelişmekte olan ülkelere neonatal tetanoza bağlı ölüm oranları %50'lere kadar çıkmaktadır. Türkiye'de tetanoz nedeniyle ölen bebek sayısı rutin aşılama programlarına tetanoz aşısının dâhil edildiği 1985 yılından bu yana hızla azalmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2004). 1980 yılında 0.11/100000 ölüm görülürken Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2005 yılında tüm doğumlar sonrasında neonatal tetanoza bağlı ölüm sayısı 32'dir.

Tetanoza bağlı yenidoğan ölümlerinin en büyük kısmı %80'lik oranla Afrika ve Güneydoğu Asya'da görülmektedir. DSÖ tedavi edilmemiş yenidoğan tetanoz olgularında mortalite hızının %85 olduğunu belirtmektedir (Steinglass ve ark. 1993). Ülkemizde yenidoğan tetanoz olguları incelendiğinde büyük çoğunluğunun nedeninin evde uygunsuz Şartlarda yapılan doğumlar olduğu ve annelerin gebelik süresince aşılanmadığı tespit edilmiştir (Yaramış ve Taş 2000).

Rutin aşılama programları olan ülkelerde tetanoz olguları daha çok erişkinlerde ortaya çıkmaktadır. Hastalık daha çok bireysel olarak aşı programlarına katılmamış olanlarda ve aşılanmayı tamamlamış olsa da takip eden 10 yıl içerisinde rapel uygulanmamış olanlarda görülmektedir (Coplu ve ark. 2006). Erişkin tetanoz olgularının çoğu kırsal kesimde tarımla uğraşanlarda bildirilmektedir. Gelişmiş ülkelerde uyυřturucu kullananlarda da görülme sıklığı topluma göre daha yüksektir (Steinglass ve ark. 1993). Ülkemizde yapılan bir çalışmada kırsal kesimde hastalığın daha yaygın olduğu, bulaş yolunun daha çok çivi, paslı tel gibi metal parçalarıyla yaralanmaya bağlı olduğu çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir (Coplu ve ark. 2006, Ergönül ve ark. 2003). Bunun yanında odun parçasının batması, trafik kazaları, ezilme, kesilme gibi minör travmalar, sterilizasyon kurallarına uyulmadan yapılan yasa dışı cerrahi girişimler, diş çekilmeleri de bilinen diğer yaygın bulaş yolları arasındadır (Wassilak ve Brink 1986, Atkinson ve ark. 1995). Mortalite oranları %45-58 arasında değişmektedir. (Ergönül ve ark. 2003, Aydın ve ark. 1996)

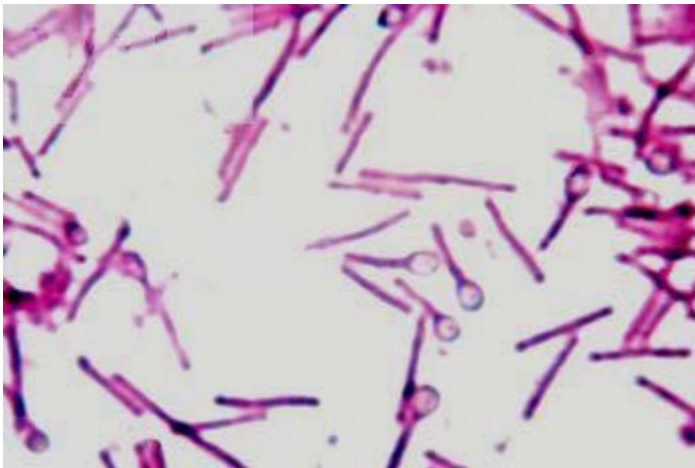
Aşılanmamış yetişkinler, yaşlılar, damar içi ilaç bağımlıları, immün sistem bozukluğu olanlar ve yenidoğanlar tetanoz için riskli gruplardır (Wassilak ve Brink 1986, Brooks ve ark. 1999, Steinglass ve ark. 1993). Aşısız ya da eksik aşılı kadınlara steril olmayan uygulamalarla yaptırılan düşükler ve doğumlar sonrası gelişen uterus kontaminasyonu tetanoz hastalığının en yaygın nedenidir (Bergsj ve Villar 1997, Fauveau ve ark. 1993). Gelişmekte olan ülkelerde bebek ölümlerinin önemli bir kısmını oluşturan yenidoğan tetanozu özellikle steril olmayan aletler ile göbek kordonun klemlenmesi ve annenin yetersiz bağışıklanması ile ilişkilidir (Atkinson ve ark. 1995, Steinglass ve ark. 1993). Gelişmiş ülkelerde titizlikle yapılan gebelik takipleri ve standart aşılama programları sayesinde yenidoğan tetanozunun görülme sıklığı büyük lde azalmıştır (Erener- Ercan ve ark. 2014).



Yaş ile birlikte tetanoz görülme oranının artmasının bir nedeni antikor titresindeki azalmadır (Richardson ve Knight 1991). İki farklı çalışmada 50 yaş üzeri toplumda tetanoz koruyucu antikor oranları %20 ve %56 olarak bulunmuştur (Öztürk ve ark. 2003, Stark ve ark. 1999). Tetanoza yakalanma olasılığı yüksek bir diğer grup damar yoluyla uyuşturucu kullananlardır. 1997 yılında ABD'deki toplam olguların %55'ini ilaç bağımlıları oluşturmuştur (CDC 1998). İmmünsüpresif ilaç kullananlar, immün yetmezliği olanlar ve immüniteyi baskılayan DM hastalarının da tetanoz hastalığı açısından riskli gruplar olduğu düşünülmektedir (Coplu ve ark. 2006).

### 2.1.3. Etyoloji

Tetanoz, yeryüzünde özellikle toprakta ve birçok hayvanın bağırsağında yaygın olarak bulunan *C. tetani*'nin nörotoksinine bağlı olarak gelişir. *C. tetani* 0.3-0.5 µm eninde, 2-2.5 µm boyunda gram pozitif boyanan, kapsülsüz, flagellaları ile hareket edebilen, zorunlu anaerob bir bakteridir. Taze kültürlerde gram pozitif olarak boyansa da, dokularda ve 24 saati geçmiş eski kültürlerde gram negatif de boyanabilir (Bleck 2000, Bartlett 1992). Spor yapısının çapı bakteriden büyük olduğundan ve uç kısmında yer aldığından karakteristik davul tokmağı veya tenis raketi şeklindedir (Forbes ve ark. 2002) (Şekil 2.1).



**Şekil 2.1:** Gram boyamada x600 büyütme ile tetanoz basilinin görünümü  
(Corbis Images 2014)

Anaerobik ortamda üreyip toksin oluşturabilen bakteri, oksijenli ortamlarda hayatını sürdürebilmek için sporlu forma geçer. Sporlar doğada özellikle güneş ışığından korundukları durumlarda aylar hatta yıllar boyunca yaşayabilirler. Ortam ısısı, pH ve diğer etkenler spor oluşumunu etkilerler. Yüksek (>41°C) ya da düşük (<25°C) ısı, asit ortam, doymuş yağ asitleri, antibiyotikler spor oluşumunu azaltabilmektedir (31). Sporlar 37°C'de 2 günde, oda sıcaklığında ise 8-10 günde oluşmaya başlarlar (Kıyan 1999).

*C. tetani*'nin vejetatif formu ısı ve dezenfektanlara karşı duyarlı iken, sporları ısı, etanol, fenol, formalin gibi kimyasal ajanlara oldukça dayanıklıdır. Kaynatmaya, birçok antiseptiğe, antibiyotiklere, kuru sterilizasyona dayanıklı olmakla beraber iyot, %2'lik glutraldehit, %6'lık hidrojen peroksit, %5'lik fenol, %1'lik kloramin, %3'lük formaline duyarlıdır. 15-20 dakikada sporlar inaktive olur. Ayrıca 4 saat boyunca kaynatmakla, 121°C ısıda 12 dakika boyunca otoklavlama işlemiyle ya da pastör fırınında 160°C'de 1 saatte öldürülebilirler (Wassilak ve Brink 1986, Sutter ve ark. 1998, Atkinson ve ark. 1995, Bartlett 1992).

#### **2.1.4. Kültür Özellikleri**

Zorunlu anaerob oldukları için anaerob ortamın sağlandığı hemen tüm besiyerlerinde üreyebilirler. Üreme için en uygun ısı 37° C'dir. Üreme 48 saate kadar görülmeyebilir ve hareketli olmasından dolayı kümeleşme oluşur, belirgin kolonilerden ziyade tabaka şeklinde görülürler (Hatheway 1990). Koloniler kanlı agar besiyerinde 4-6 mm çapında, ortası hafif kabarık, kenarları basık, yassı, saydam, gri renkli, mat yüzeyli, düzensiz sınırlı görülürler. Koloni etrafında tetanoz toksininin sebep olduğu dar bir hemoliz alanı görülür (Bartlett 1992, Özbal 2000). *C. tetani* için biyokimyasal testlerin çoğu negatiftir. Şekeri fermente etmez, lektinaz ve lipaz üretmez, nitratı indirgemez. Ancak hidrojen sülfür ve indol üretir (Hatheway 1990). Hafif proteolitikdir. Koagüle serum, jelatin ve yumurta beyazını uzun sürede eritir. Fakültatif ve/veya aerob bakterilerle birlikte içinde karbonhidrat bulunmayan besiyerlerine ekildiklerinde, diğer organizmaların ortamdaki oksijeni kullanmaları nedeniyle daha kolay ürerler. Ortamdaki fakültatif ve/veya aerob bakterilerin besiyerindeki karbonhidratı parçalayarak asit oluşturması neticesinde üremeleri yavaşlar (Kıyan 1999).

*C. tetani* suşları somatik (O) ve kirpik (S) antijenlerine göre 10 tipe ayrılırlar ancak tüm bu tiplerce oluşturulan tetanospazmin antijenik açıdan benzer yapıdadır ve antikor ile nötralize edilebilirler (Kıyan 1999, Demiröz 2004).

*C. tetani* invaziv bir bakteri olmadığından enfeksiyon canlılığını yitirmiş dokularda sınırlı kalmaktadır. Bu yüzden enfekte olan doku hacmi küçükse hastalık hafif seyredebilir (Jawetz ve ark. 1989, Brooks ve ark. 1999). Cilt yüzeyindeki çizik, kesi ve sıyrık gibi bütünlüğünü yitirmiş dokular bakterinin teması sonucu sporlar konakçıya inoküle olabilirler. İyi kanlanan temiz ve sağlam dokuya giren sporlar açılmazlar. Nekrotik dokular, kan pıhtıları bakterinin açılıp üremesi için uygun ortam sağlarlar (Bilgehan 2004). Bakteri, üremesi sırasında tetanospazmin ve tetanolizin olarak adlandırılan iki ekzotoksin salgılar (Bleck 2000). Tetanolizin, tetanoz hastalığına sebep olmamakla birlikte enfeksiyonun oluşmasında rol oynayan oksijene duyarlı bir hemolitik toksindir. Yara çevresinde hemoliz oluşturup redoks potansiyelini düşürerek anaerobik bakterilerin üremesini kolaylaştıran ortam sağladığı düşünülmektedir. Tetanospazmin ise, en etkili toksinlerden birisidir ve santral sinir sistemi (SSS), sempatik sinir sistemi ve periferik motor uçlarda etki göstererek tetanozun klinik bulgularının ortaya çıkmasından sorumludur (Bleck 2000, Brooks ve ark. 1999). Sentezlendiklerinde 150000 dalton ağırlığında tek polipeptit zinciri şeklindedir. Bakteriden ayrılırken proteazlar tarafından ağır (100000 dalton) ve hafif (50000 dalton) zincirlere parçalanırlar. Ağır zincirler konak hücrelere tutunmayı sağlarken, hafif zincirler toksik aktiviteyi ortaya çıkarırlar. Daha önceden bağışıklanmış kişilerde toksin etkisiz hale gelir ve hastalık gelişmez (Bilgehan 2000, Kıyan ve Fındık 1999).

### **2.1.5. Patogenez**

Doğada yaygın olarak bulunan *C. tetani* yara, kesi ve yanıklar gibi cilt bütünlüğü bozulmuş, enflamasyon ya da nekrotik dokulardan vücuda girerek oksijenlenmesi bozuk, nemli alanlarda vejetatif hale geçip, çoğalarak hastalığa yol açan toksinlerini salgırlarlar. Özellikle yaranın kirli olup, diğer bakterilerle enfekte olması durumunda ortamdaki oksijeni tüketip anaerob ortam oluşmasına destek sağlayarak sporların vejetatif forma geçmesini kolaylaştırırlar (Atkinson ve ark. 1995, Bartlett 1992, Steinglass ve ark. 1993). Öte yandan

*C. tetani* invazif bir bakteri olmadığı için epidemilere neden olmaz. (Steinglass ve ark. 1993).

Vejetatif hale geçen bakteri tetanozpozmin ve tetanolizin salgılar. Eğer kişi daha önceden bağışıklanmış ise üretilen toksinler etkisiz hale getirilerek hastalık önlenmiş olur (Balestra 2002). Bağışıklığı olan annenin bebeğine doğum sırasında bakteri bulaşsa bile transplasental geçen antikorlar hastalığın ortaya çıkmasını önler. Hastalığın oluşabilmesi için göbek kordonunda veya başka bir yarada üretilen toksinin kan yolu ile yayılıp sinirlere ulaşarak beyin sapına ve medulla spinalise geçmesi gerekirken mevcut antikorlar bu tabloya engel olurlar. Bağışıklığı olmayan annenin bebeğinde ise toksinlerin etkisiz hale getirilememesi nedeniyle yenidoğan tetanozu tablosu ortaya çıkar (Dastur ve ark. 1993, Cook ve ark. 2001). Tetanolizin de hemolize sebep olarak ortamdaki kan pıhtıları ve nekrotik dokularla birlikte redoks potansiyelini düşürerek anaerob ortam sağlanmasını kolaylaştırır. Klinik bulgulardan sorumlu tetanozpozmin, protoplazmik bir protein olarak sentezlenir ve basilin lizisi ile salınır. Bilinen en potent toksinlerden birisidir (Wongurani 1989). Toksin, kas-sinir kavşaklarından alındıktan sonra intraaksonal olarak membran kaplı kesecikler içinden spinal nöronlara günde 250 mm hız ile taşınır ve santral sinir sistemine ulaşır (Bartlett 1992). Toksin sinir yoluyla taşınabilmekle birlikte büyük bir bölümü de kan ve lenfatikler yoluyla vücudun miyonöral bileşkelere yayılır, ancak kan-beyin bariyerini geçemez (Wassilak ve ark. 1989). Toksin retrograd transportla motor nöronların gövdesine ulaşır ve presinaptik terminallere geçer. Burada grup 1A inhibitör afferent motor nöronların kullandığı glisin ve gaba-aminobütirik asit (GABA) gibi inhibitör transmitterlerin salınımını engelleyerek etkisini gösterir. İnhibitör transmitterlerin etkisi ortadan kalkınca agonist ve antagonist kaslarda spazmlar ortaya çıkar, kas tonusu artar ve rijidite ortaya çıkar. Hasta dış uyarılara maruz kaldıkça agonist ve antagonist kasların eş zamanlı kasılmaları ile cevap verir. Şiddetli ve sürekli olan klonik kasılmalar ortaya çıkar (Kıyan ve Fındık 1999). Hastalık ilerledikçe toksin asetil kolin salınımını da inhibe ederek tonik kasılmaların da ortaya çıkmasına neden olur. Otonom sinir sistemine de etki ederek terleme, taşikardi, periferik vazokonstriksiyon, hipotansiyon, preksi, kalp ritim bozuklukları ortaya çıkar. Ayrıca direkt olarak kaslar üzerine de etki ederek sinirlere bağlı olmaksızın kasılmalara yol açar. Toksin bağlanması geri dönüşümsüz bir olaydır ve nöromusküler bileşkedeki iyileşme yeni bir akson terminalinin oluşup büyümesine bağlıdır (Bleck 2000). İnhibisyonun yokluğu agonist ve antagonist kasların sürekli kasılmasıyla

sonuçlanır (Bartlett 1992). Nöronal yola ulaşmış toksin bu aşamadan sonra uygulanan antikordan etkilenmez ve hastalığın ilerlemesi devam eder. Bu tabloda intratekal immunoglobulin uygulamaları denenebilir (Topçu ve ark. 2002).

Salınan toksin miktarı ve alması gereken nöral mesafe tetanozun klinik seyrini belirleyen en önemli faktörlerdendir. Toksinin tüm vücuda kan ve lenf akımı yoluyla yayılabileceği durumlarda ilk etkilenen bölgeler en kısa nöral yolla innerve edilen kas gruplarıdır. Dolayısıyla çiğneme, yüz ve boyun kasları ilk olarak etkilenir, diğer kas grupları hastalığın ilerlemesiyle birlikte toksinin etkisi altına girerler. Yüksek toksin konsantrasyonu da hastalığın seyrini hızlandırır. Az miktarda toksin tüm vücuda yayılmayıp daha çok bölgesel sinirleri etkiler. Bu da kat edilmesi gereken daha uzun nöral mesafe anlamına geldiği için kas spasiteleri daha geç sürede ortaya çıkar (Tekeli 2002).

#### **2.1.6. Klinik**

Tanı ve tedavisi zor olan tetanozun mortalitesi yüksektir. Nadiren tespit edilebilir bir yaralanma ya da giriş yeri olmaksızın hastalık gelişirse de, hikâyede genellikle bir yaralanma durumu söz konusudur (Ergönül ve ark. 20001). Travma dışında steril olmayan ortamlarda uygulanan cerrahi işlemler (kulak deldirme, diş çekimi, sünnet, küretaj gibi), kulak ve deri enfeksiyonları, dövme yaptırma, hayvan ısırıkları da tetanoz hastalığına sebep olabilmektedir. Yetişkin kadınlarda doğum ya da düşükler sırasında uterusun kontamine olması da hem anne hem de yenidoğan için tetanoz riskine yol açmaktadır (Steinglass ve ark. 1993). İnkübasyon süresi yaralanma bölgesi ile santral sinir sistemi arasındaki mesafeye bağlı olarak 2 gün-2 ay arasında değişir (Bartlett 1992, Bleck 1991). Ayrıca bulaşın olduğu yarıdaki nekroz, enfeksiyon gibi toksin oluşumunu arttıran ve hızlandıran durumlar inkübasyon periyodunu kısaltırlar. İnkübasyon periyodunun kısalması kötü prognozla ilişkilidir (Bleck 2000, Atkinson ve ark. 1995, Kıyan ve Fındık 1999, Farrar ve ark. 2000). İnkübasyon periyodunun bitiminden tipik tetanik kasılmalarına kadar geçen süre başlangıç süresi olarak adlandırılır. Başlangıç süresinin uzunluğunu, sporların vejetatif sekle geçmesindeki süre, basilin toksin yapma gücü ve toksinin absorbe edilerek sinir sistemi hücrelerinde yerleşmesi ve patolojik değişikliklerin oluşması için geçen süre belirler (Montecucco ve ark. 1995). Başlangıç süresi 1-4 gün arasında değişir

(Tekeli 2002). Yenidoğan tetanozunda ise semptomlar genellikle doğumdan ortalama 7 gün (4-14 gün) sonra ortaya çıkmaktadır (Atkinson ve ark. 1995).

Klinik açıdan tetanoz yaygın (generalize) tetanoz, lokalize tetanoz, sefalik tetanoz ve yenidoğan tetanozu olarak dörde ayrılır (Bleck 2000, Bartlett 1992, Wood 2004).

### **2.1.6.1. Generalize Tetanoz**

Generalize tetanoz en sık görülen klinik form olup hastaların %80'inden fazlasını kapsar. (Bleck 2000, Bartlett 1992, Wood 2004). Başlangıçta hafif ateş, huzursuzluk, baş ağrısı, halsizlik, yara yerinde uyuşma ve ağrı gibi 1-4 gün süren özel olmayan semptomlar hâkimdir. Sonrasında klasik olarak inen tarzda bir ilerleme gösterirler. İlk olarak boyun, yüz ve çiğneme kasları etkilenir. Trismus (çene kilitlenmesi) (Şekil 2.2), risus sardonicus (orbicularis oriste tonus artışına bağlı olarak alaycı gülüş) (Şekil 2.3) gibi bulgular bu dönem de sıklıkla görülür. Yutma ve çiğneme güçlüğü de hastaların çoğunda ortaya çıkar (Bartlett 1992, Bleck 1991). Yutma güçlüğüne bağlı olarak ağızda salya görülür (Bleck 2005). Boyun kaslarındaki spazm ense sertliğine sebep olur. Birkaç gün içinde sırt, gövde ve ekstremitelerde de rijidite oluşur. Karın ve sırt kasları kasılınca karın içe doğru çöker ve ağrı ortaya çıkar. (Wassilak ve Brink 1986, Sutter ve ark. 1998, Bartlett 1992, 4, 14).



**Şekil 2.2:** Trismus

(Green Sanctuary 2011)



**Şekil 2.3:** Risus sardonicus

(My notes for USMLE 2013)

Rijiditenin yayılması hastada yay gibi gerilmeye yol açar (opistotonus pozisyonu) (Şekil 2.4). Opistotonus pozisyonunda üst ekstremiteler fleksiyonda iken alt ekstremiteler ekstansiyondadır (Sussman ve ark. 1998). Gürültü, ışık, dokunma gibi dış uyaranlar opistotonus ile sonuçlanan tetanoz pazm denen dakikalarca süren yaygın tonik tetanik nöbetleri ortaya çıkarır. Hasta bu dönemde bilişsel fonksiyonlarını yitirmemiştir ve şiddetli ağrı hisseder. Bu kasılmalara eşlik edebilen glottis spazmları ani ölümlere yol açabilir. Kasılmalar sırasında vücut ısısında yaklaşık 2-4°C'lik artışlar olur. Bu kasılmalar 3-4 hafta süren iyileşme periyodu boyunca devam eder (Bleck 1991).



**Şekil 2.4:** Opisthotonus pozisyonu

(Goodpix galleries 2014)

Hipertansiyon, progresif veya refrakter hipotansiyon, periferik vazokonstriksiyon, taşikardi, bradikardi veya asistoli, aritmi, ateş, terleme, bronşiyal sekresyonların artması, gastrik staz veya ileus, rabdomiyoliz, üriner retansiyon gibi semptomlar otonom fonksiyonların bozulmasına bağlı olarak generalize tetanozda görülebilen diğer semptom ve bulgulardır (Bhatia ve ark. 2002). Otonomik disfonksiyonun görüldüğü dönem genellikle hastalığın ikinci haftasıdır (Farrar ve ark. 2000). Ayrıca otonomik disfonksiyona bağlı klinik tablo yaşlılarda ve uyuşturucu bağımlılarında daha ağır seyreder ve prognoz daha kötüdür (Steinglass ve ark. 1993, Wassilak 1989)

Sürekli devam eden kontraksiyonlar ve konvulziyonlardan dolayı oluşan kırıklar, aspirasyon, pulmoner emboli, bakteriyel süperenfeksiyonlar, dehidratasyon, solunum yetmezliği ve kardiyak arrest tetanozun başlıca komplikasyonlarıdır (Atkinson ve ark. 1995, Bartlett 1992). Otonomik fonksiyon bozukluğu akut fazdaki diafragma paralizi ve laringeal spazma bağlı olarak ortaya çıkan akut solunum yetmezliğini atlatan hastalardaki en önemli ölüm nedenidir (Bleck 1991, Trujillo ve ark. 1987)

İki haftalık progresif seyirden sonra hastalık komplikasyon gelişmemesi halinde bir ay içerisinde yavaş bir seyirle iyileşmeye başlar. Komplikasyonlar iyileşme periyodunu



engelleyerek hastalık süresinin uzamasına sebep olur. Enfeksiyon sırasında oluşan toksin immüniteyi uyaracak kadar yeterli olmadığı için hastalara muhakkak aktif bağışıklama uygulanmalıdır. Aksi takdirde tekrar eden tetanoz klinikleri görülebilir (Bartlett 1992, Bleck 1991).

Solunum ve diyafragma kaslarının tutulumu tetanozlu hastanın en ciddi problemidir. Spazm nedeniyle toraks inspirasyonda kalır, glottis kapanır, hasta siyanoza girer. Acil müdahale gerektiren bu tablo başarılı yönetilemez ise genellikle ölümlü sonuçlanır. Hipoksi solunumsal asidoz ile sonuçlanır. Ayrıca kramplar sırasında yetersiz oksijenizasyon laktik asit artışına, bu da metabolik asidoza yol açar. Oluşan asidoz kas spazmlarını artırır ve hasta kısır döngüye girer (Kıyan 1999).

Generalize tetanozda ölüm oranı yoğun bakım şartlarının iyileşmesinden ve solunumsal problemlere daha iyi yaklaşılmasından dolayı %25-50 arasında değişkenlik gösterir. Hastalıktan ölüm riskini belirleyen etkenler; uygulanan tedavi, yoğun bakım şartları, hastanın yaşı ve bağışıklık durumudur (Bhatia ve ark. 2002, Giding ve ark. 2005).

#### **2.1.6.2. Lokalize Tetanoz**

Toksinin hızla kan dolaşımına katılması ve santral sinir sistemine giden sinirler tarafından alınması nedeniyle insanlarda nadir görülen lokalize tetanoz daha çok kısmi bağışıklığı olan veya bağışıklığı olmayan bireylere tedavi dozu yerine koruyucu doz hiperimmünglobulin verilmesiyle ortaya çıkar. Yalnızca sporun inoküle olduğu yaralanma bölgesindeki kasların spazmı, ağrısı, rijiditesi ile seyreden bir tablodur. Rijidite neredeyse devamlıdır ve haftalarca sürebilir. Generalize tetanoza göre klinik tablo daha hafif olup progresyon göstermeksizin aylarca sürebilir. Bazen yaygın tetanoz tablosu gelişebilirse de çoğunlukla hastalık kendiliğinden düzeler (Bleck 2000). Mortalite oranı yaklaşık %1'dir (CDC 1998). Etkilenen kasta sıklıkla zayıflık ve tonus azalması şeklinde alt motor nöron fonksiyon bozukluğu mevcuttur. Hastalığın bu kronik formu eğer yeterli miktarda toksin SSS'ye geçerse tetanozspazmine parsiyel bir bağışıklık sağlayabilir. Yeterli toksinin SSS'ye geçmesi durumunda da generalize tetanoz görülebilirse de antikor verilmedikçe immünite sağlanamaz (Bleck 2000).

### 2.1.6.3. Sefalik Tetanoz

Aslında lokalize tetanozun bir formu olan sefalik tetanoz oldukça nadir görülen ancak mortalitesi yüksek olan bir klinik tablodur. Çoğunlukla kafa yaralanmaları sonrası ortaya çıksa da orta kulağın *C. tetani* ile gelişen enfeksiyonu ya da buruna yabancı cisim kaçması sonrasında da bildirilmiştir (Driessche ve ark. 2013, Morales ve ark. 2014). İnkübasyon periyodu 1-2 gündür (Wood 2004, Berdenheier ve ark. 1997). Klinik olarak izole veya kombine kraniyel sinir fonksiyon bozukluğu görülür (Bartlett 1992). Kasılmaların aksine paraliziler ile karakterizedir (Cook ve ark. 2001). En sık VII. cranial sinir (Fasiyal sinir) tutulumuna bağlı olarak yüz felci görülür (Sussman ve ark. 1998, Mayo ve Berciano 1985). Ekstraoküler kas tutulumu nadiren ortaya çıkar (Bleck 2000). Çene kilitlenmesi hemen her vakada görülür. Lokalize kalabildiği gibi generalize tetanoza da ilerleyebilir. Tedaviye erken başlanması ile iyi prognoz elde edilir. Ancak tanı ve tedavide geç kalınması durumunda mortalite %15-30 oranındadır (Hsu ve Groleau 2001).

### 2.1.6.4. Yenidoğan Tetanozu

Generalize tetanozun yenidoğan yaş grubunda görüldüğü klinik tiptir. Aşılama programlarının titizlikle uygulandığı, doğum sırasında asepsi ve antisepsi kurallarına uyulduğu gelişmiş ülkelerde çok nadir iken, gelişmekte olan ülkelerde sık görülür (Bartlett 1992, Erener-Ercan ve ark.2014, Lassi ve ark. 2014). Hastalık, annenin yetersiz bağışıklığı olması durumunda doğumların aseptik ortamlarda gerçekleştirilmesi sonucu ya da göbek kordonu bakımının hijyenik olmayan şartlarda yapılması sonucunda ortaya çıkar (Thwaites ve ark. 2014). Özellikle bazı doğu toplumlarında bebeğin toprağa sarılması da etken olarak göze çarpar (Sussman ve ark. 1998). Doğumu izleyen 4-14 gün içinde ortaya çıkmakla beraber en sık 7. günde karşılaşılır ve bu sebeple 7. gün hastalığı olarak da adlandırılır (Gürses ve Aydın 1993).

Başlangıçta ağlama, emme ve yutma güçlüğü ön planda iken zamanla kusma, konvülzyonlar, opistotonus (Şekil 2.5) ve yüz buruşturma görülür. Yüksek mortalite oranları ile karakterizedir (%70-90). Ölüm sebebi ilk hafta içinde solunum yetmezliği iken daha sonraki günlerde sepsistir. Hayatta kalabilen bebeklerde gelişme gerilikleri görülür. Bebeğin 10 günden küçük olması, semptom süresinin beş günden az olması, ateş veya risus

sardonicus varlığı kötü prognoz göstergelerindendir (Gürses ve Aydın 1993, Datta ve ark. 2013, Lambo ve Anokye 2013).



**Şekil 2.5:** Yenidoğan tetanozunda opistotonus

(My notes for USMLE 2013)

Aşılama programları ve gebe takip programları ile gebelik sırasında annenin bağışıklanması ile yenidoğan tetanozu önlenebilir. Annede gelişen antikorlar plasentadan geçerek yenidoğanda tetanoza karşı koruyuculuk sağlar (Alhaji ve ark. 2013).

### **2.1.7. Prognoz**

Hastalığın sıklıkla karşılaşılan semptomları yüksek ölüm riski ile beraberdir. Tüm formları ile değerlendirildiğinde tetanozda genel mortalite oranı %5–35 arasında iken neonatal tetanozda ve yaşlılarda bu oran %60'lara kadar çıkmaktadır (Cook ve ark. 2001).

En sık karşılaşılan tetanoz komplikasyonları:

- Solunum kasları ve/veya laringospazm sonucunda gerçekleşen solunum yetmezliği
- Şiddetli kasılmalar ve konvülzyon atakları sırasında uzun kemik veya vertebra kırıkları
- Otonom sinir sistemi aktivitesi sonucunda hipertansiyon ve aritmi
- Pnömoni ve dekübit ülserlerinin enfeksiyonlarına bağlı sekonder enfeksiyonlar
- Dehidratasyon, kardiyak arrest, pulmoner emboli
- Hamilelik sırasındaki düşükler

- Aspirasyon pn6monisi
- Koma

Tetanozda prognozu etkileyen fakt6rler; hastanın yaşı, inkübasyon süresi, yaranın durumu ve niteliği, ateş, kasılmaların frekansı ve süresidir. İnkübasyon süresinin 7 günden kısa olması, hastalığın 48 saatten önce başlaması, generalize tetanoz, taşikardi, 40°C'nin üzerinde ateş, göbek kordonu enfeksiyonu, septik düşükler, etkenin cerrahi girişimler ile bulaşması kötü prognostik kriterlerdir (Cook ve ark. 2001, Farrar ve ark. 2000).

Tetanoz bazı hastalarda sadece trismus ve kas spazmları şeklinde hafif olarak atlatılır. Orta şiddetteki tetanozda trismus, aralıklı kas spazmları, disfaji ve rijidite vardır. Yaygın spazmlar, konvülzyonlar ve solunum yetmezlikleri de ağır tetanoz formlarında görülür. Orta ve ağır tetanozda hastaların yoğun bakım gözlemleri gereklidir ve iyileşme genellikle 3-6 hafta içerisinde olur (Cook ve ark. 2001, Farrar ve ark. 2000). Tetanozun ciddiyetini tanımlamak için Phillips, Dakar, Abblet gibi çeşitli evreleme sistemleri kullanılmaktadır (Alhaji ve ark. 2013, Muteya ve ark. 2013, Goonetilleke ve Haris 2004).

### **2.1.8. Tanı**

Tanıda klinik değerlendirme ve anamnez en önemli basamaktır. Toprak ile kontamine yara ya da kirli materyallerle oluşan yaralanma hikâyesi sonrasında oluşan trismus ve diğer kaslarda oluşan spazmlarda hastalık akla gelmelidir. Özellikle tüm klinik bulguların ortaya çıktığı generalize tetanoz vakalarında tanı koymak çok kolaydır. Ancak hastalığın hafif formlarında ya da lokalize tetanozda tanıya gitmek çok kolay değildir (Wood 2004, Bleck 2005, Sussman ve ark. 1998).

Her ne kadar laboratuvar testleri tanı koymada çok yardımcı olmasa da bazı testlere başvurulabilir. Laboratuvar testleri diğer tanıların dışlanması ve bağışıklığın saptanmasında kullanılır. Koruyucu antikor düzeyi olan 0.1 IU/ml veya üzerindeki bir seviyenin kanda tespit edilmesi tetanozu tamamen ekarte ettirmese de tanıdan uzaklaştırır (Gürses ve Aydın 1993, Atabey ve Gökoğlu 1990). Tetanoz hastalığı koruyucu antikor titresine sahip hastalarda da gelişebilir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi basınç artışı dışında normaldir. Beyaz küre seviyesi orta derecede artmıştır (Bleck 2000, Wood 2004). Elektroensefalogram genellikle uyku paternindedir. Elektromyografi çalışmaları bazen şüpheli vakalarda faydalıdır (Bleck 2000, Bartlett 1992).

Yarada tespit edilen yabancı cisimler, nekrotik doku parçaları veya kan pıhtıları örnek olarak incelense de tetanoz tanısı kesinleşmiş hastalarda dahi, kültür çalışmalarında *C. tetani* %30 oranında üretilbilmiştir (Atkinson ve ark. 1995). Öte yandan mikroorganizmanın üretilbilmesi de tanı için kesin kanıt olmayabilir (Bleck 2000, Bleck 1991, Wood 2004). Bununla birlikte direkt boyalı preparatlarda ince, uzun, çoğu zaman uçları yuvarlak, terminal sporlu gram pozitif basillerin görülmesi önem taşır. Floresan antikor tekniği ile yapılan incelemelerde olumlu sonuç alınmasının tanı değeri büyüktür (Kıyan 1999, Demiröz 2004, Bilgehan 2004).

Lezyonlardan alınan örnekler, taze hazırlanmış her birinden ikişer tane kanlı agar ve kıymalı buyyon (veya tiyoglikolatlı buyyon) agara ekilir. Anaerob koşullarda 24 saat 37° C’de inkübasyondan sonra kültürlerden hazırlanan gram boyalı preparatlarda bakteriler ve hareket incelemesi araştırılır. Tip VI dışındaki tüm *C. tetani* bakterileri hareketlidir. Sıvı besiyeri tüplerinden birisi 70-80° C’lik sıcak suda 10 dakika bekletildikten sonra ısıtılmış ve ısıtılmamış olan her ikisinden de %5 agar içeren plak besiyeri yüzeyine tek koloni ekim yapılır (Kılıç ve ark. 2003). Kanlı agardaki koloniler, *C. tetani* tip VI dışındaki tüm suşlar hareketli olduğundan, besiyerinin yüzeyine yayılmış, filamentöz, grimsi R tipi koloniler şeklindedirler. Biyokimyasal ve toksijenite testleri morfolojik incelemeden sonra yapılır (Farrar ve ark. 2000, Dündar ve ark. 2005). İndol pozitifliği %40-60’tır. Jelatini eritmesi, hidrojen oluşturması, karbonhidrat ile etkileşmemesi, ekzotoksin yapması *C. tetani*’nin en önemli özelliğidir (Bilgehan 2002).

Bir diğer laboratuvar tanı yöntemi de serolojik testlerdir. Nötrolizasyon, hücre kültürlerinde sitotoksisite, flokülasyon immünodifüzyon, indirekt hemaglutinasyon, lateks hemaglutinasyon, ELISA (Enzyme-Linked İmmünoSorbent Assay), RIA (Radioimmunoassay) gibi yöntemler serolojik değerlendirme amacıyla kullanılabilir (Sussman ve ark. 1998, Willis 1990).

Hastalığın tanısında kullanılabilecek diğer bir klinik yöntem de spatula testidir. Farinks arka duvarının spatula ile uyarılması sonrasında şiddetli masseter spazmı ortaya çıkar ve bu spazm tetanozlu hastanın spatulayı ısırmasıyla sonuçlanır. Testin spesifitesi %100, sensitivitesi ise %94 olarak belirlenmiştir (Apte ve Karnad 1995).

### 2.1.9. Ayırıcı Tanı

Striknin zehirlenmesi gerçek anlamda generalize tetanoz ile karışabilecek tek patolojidir. Nöroleptik ilaçlar ve diğer santral dopamin antagonistlerine bağlı gelişen distonik reaksiyonlar tetanozla karışabilir (Bleck 1991, Attygalle ve Rodrigo 2004).

Ense sertliğine neden olması ile tetanoz ile karışabilen menenjit ateş ve bilinç bulanıklığının olması ile tetanozdan ayrılır. Ayrıca bakteriyel menenjitte BOS incelenmesinde bakteri görülür. Tetanozda mental durum bozulmadığı için ensefalopati, felç gibi yaygın kas spazmına neden olan durumlar ayırt edilebilir (Samuel ve Groleau 2001). Hipokalsemi nedeniyle oluşan kas spazmları da tetanoz ile karışabilir ancak laboratuvarında hipokalseminin tespiti ile ayırıcı tanı kolaydır (Million 1997). Neonatal tetanoz ise sepsis, menenjit, meningoensefalit, konvülzyonlar, hipokalsemi, hipoglisemi ile karışabilir (Farrar ve ark. 2000, Goonetilleke ve Haris 2004).

### 2.1.10. Tedavi

Tetanoz yüksek mortalite ile seyreden bir hastalık olduğu için tanı sonrasında ve hatta tanı çalışmaları sırasında hızlı ve etkin bir şekilde tedaviye başlanmalıdır. Tedavide dikkat edilmesi gereken en önemli aşamalar;

1. Yaranın uygun temizliğinin sağlanması ile tetanoz basiline bulduğu yerden kana toksin salgılanmasının önüne geçmek,
2. Salgılanıp dolaşıma geçmiş olan toksinleri nötralize etmek,
3. Hastalığın klinik bulguları ortaya çıktıktan sonra gerekli resüstasyonun sağlanarak ölüme sebep olabilen komplikasyonların önüne geçmek olarak özetlenebilir.

Hava yolunu açık tutmak ve solunum desteği sağlamak tedavi başlangıcındaki en önemli basmadır (Bleck 2000).

Generalize tetanozda önerilen tedavi protokolü:

I. Tanı ve stabilizasyon: Kabulden sonraki ilk saat içerisinde tanı çalışmaları ve hastanın stabilizasyonuna başlanmalıdır.

A. Hava yolu ve solunum değerlendirilmelidir. Solunum kaslarının spazmı gibi akut solunum yetmezliği tablosu riskinde gerekli görüldüğü takdirde hasta sedatize edilerek endotrakeal entübasyon uygulanmalıdır.

B. Tanı ve ayırıcı tanı çalışmaları için kan ve idrar örnekleri alınmalıdır.

C. Hastanın kendisinden ya da çoğu zaman yakınlarından hastalığın giriş yolu, inkübasyon periyodu, başlangıç zamanı ve aşı öyküsü öğrenilmeye çalışılmalıdır.

D. Distonik reaksiyonu ekarte etmek için benzotropin (1-2 mg intravenöz) veya difenhidramin (50 mg intravenöz) uygulanmalıdır.

E. Kasılmaları kontrol edebilmek ve gerginliği azaltmak için sedatizasyon amaçlı intravenöz benzodiazepin uygulanmalıdır. Başlangıçta uygulanacak doz sedasyon sağlayacak ve refleks kasılmaları azaltacak kadar olmalıdır. Bu arada kullanılan ajan ile solunumu baskılanırsa entübasyon yapılmalıdır. Konvülzyon ve spazmları engellemek amacıyla hasta yoğun bakım ünitesinde tercihen sessiz ve karanlık bir alana alınmalıdır (Bleck 1991).

## II. Erken tedavi dönemi: ilk 24 saat

A. Dolaşan toksinleri etkisizleştirmek amacıyla 500 IU insan tetanoz immünoglobulini (TIG), bulunamaması halinde 1500-3000 IU at immünoglobulini uygulanmalıdır (Farrar ve ark. 2000).

B. Hastanın yaşına uygun kombinasyon ile tetanoz-difteri aşısı (0.5 ml) veya difteri-boğmaca-tetanoz aşısı (0.5 ml) gibi tetanoz toksoidi uygulanmalıdır.

C. Sistemik antibiyotik tedavisi amacıyla öncelikle metranidazol tercih edilmelidir. Alternatif olarak penisilin G, eritromisin, tetrasiklin ve kloramfenikol de kullanılabilir (7-10 gün).

D. Hastalığın giriş bölgesindeki nekrotik, kanamalı, kirli dokuların debridmanı önemli olduğundan kısa süre içerisinde yara temizliği yapılmalıdır.

E. Beslenme ve sıvı desteği amacıyla santral venöz kateterizasyon ve eğer uygunsa nasoenteral yumuşak, ince lümenli beslenme tüpü yerleştirilmelidir.

F. Sedasyon uygulamalarına devam edilmelidir.

## III. Ara tedavi dönemi: sonraki 2-3 hafta

A. Sempatik hiperaktivitenin baskılanması amacıyla labetalol (kan basıncını kontrol edecek kadar 0.25-1mg/dk) veya morfin (0.5-1mg/kg/saat) uygulanmalıdır. Yüksek tansiyonu kontrol altına almak için sıvı kaybına neden olabilecek diüretiklerden kaçınılmalıdır.

B. Hipotansiyon durumunda sıvı yüklenmesine başlanmalıdır. Dopamin veya norepinefrin gibi ajanlar sıvı tedavisine rağmen devam eden hipotansiyon durumunda tedaviye eklenmelidir.

C. Kalp pili kontrol edilemeyen bradikardi tablosunda gerekebilir.

D. Emboli ve trombüs riskini azaltmak amacıyla profilaktik heparin başlanmalıdır.

E. Dekübitis ülserlerinden korunmak amacıyla sık pozisyon değişikliği ve havalı yatak kullanımı tercih edilmelidir.

F. Kasılmaların ciddiyetinde önemli azalma olana ve nöromusküler blokaj sonlandırılana kadar sedasyona devam edilmelidir.

G. Rehabilitasyon planına başlanmalıdır.

IV. İyileşme Dönemi: 2-6 hafta

A. Kasılmalar sonlandıktan ve entübasyona son verilip hasta mobilize edildikten sonra destekleyici psikoterapi ve fizik tedaviye başlanmalıdır.

B. Hasta taburcu edilmeden önce aşının 2. dozu uygulanmalıdır. Üçüncü doz aşının uygulanması için hasta dört hafta sonra çağrılmalıdır.

### **2.1.11. Korunma ve Önleme**

Tetanoz yüksek mortalitesine karşın etkili aşılama programları ile önlenebilir bir hastalıktır. İlk kez 1924 yılında bulunan tetanoz toksoidinin yaygın kullanımı 2. Dünya savaşı sırasında olmuştur ve bu sayede savaş sırasındaki tetanoz insidansı belirgin olarak azalmıştır (Kretsinger ve ark. 2008).

Tetanoz toksoidi tetanozpozminin formaldehit ile inaktive edilmiş şeklidir. Aktif bağışıklama için aşının ikişer ay ara ile üç kez yapılması 5 yıl koruyuculuk sağlar. Ülkemizde tetanoz aşılması çocukluk çağında rutin programda olup 10 yıl aralıklarla



rapel önerilmektedir. Ayrıca gebe takipleri ve askerlik sırasında da aşılama yapılmaktadır. Tetanoz aşısı tek ya da kombine olarak bulunur. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın uyguladığı aşı formları:

- DaBT-İPA-Hib: (Difteri, aselüler Boğmaca, Tetanoz-İnaktif Polio-Hemofilus influenza tip b aşısı (Beşli Karma Aşı)): Bebeklere 2, 4, 6 ve 18. ayların sonunda uygulanır.
- DaBT-İPA: (Difteri, aselüler Boğmaca, Tetanoz-İnaktif Polio aşısı (Dörtlü Karma Aşı)): İlköğretim 1. sınıfta uygulanır.
- Td: (Erişkin Tipi Difteri-Tetanoz Aşısı): İlköğretim 8. sınıfta adölesan, genç erişkin ve ileri yaş bireyler uygulanır.
- TT: (Tek antijen tetanoz toksoidi): Erişkinlere uygulanır.

**Çizelge 2.1:** Sağlık Bakanlığı aşı takvimi (Sağlık Bakanlığı 2013)

#### Sağlık Bakanlığı Aşı Takvimi - 2013

	Doğumda	1. Ayın Sonu	2. Ayın Sonu	4. Ayın Sonu	6. Ayın Sonu	12. Ayın Sonu	18. Ayın Sonu	24. Ayın Sonu	İlköğretim 1. Sınıf	İlköğretim 8. Sınıf
Hep-B	I	II			III					
BCG (Verem)			I							
DaBT-İPA-Hib			I	II	III		R			
KPA			I	II	III	R				
KKK						I			R	
DaBT-İPA									R	
OPA					I		II			
Td										R
Hep-A							I	II		
Su Çiçeği						I				

DaBT-İPA-Hib: Difteri, aselüler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio, Hemofilus influenza tip b Aşısı (Beşli Karma Aşı)

KPA: Konjuge Pnömonokok Aşısı

KKK: Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşısı

DaBT-İPA: Difteri, aselüler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio (Dörtlü Karma Aşı)

OPA: Oral Polio Aşısı

Td: Erişkin Tipi Difteri-Tetanoz Aşısı

R: Rapel (Pekiştirme)

Tam bir aşılama programı sonrası tetanoz aşısının etkinliği %100 olarak bildirilmekte ve düzenli olarak 10 yıl aralarla rapel uygulanan bireylerde ömür boyu koruyuculuk sağlanmaktadır. Tam doz aşılanmış ve rapel uygulanmış kişilerde hastalık görülme olasılığı oldukça düşüktür (Bleck 2000, Bartlet 1992).

Tetanoz aşılması yanında yaralanmalar ile başvuran hastalara uygulanacak olan ilk müdahale ve tedavi planı da tetanozu önlemede bir diğer önemli noktadır (Morales ve ark. 2014). Yaranın oksijenlenmesini engelleyecek yabancı cisim, kan pıhtısı ve nekrotik doku gibi etkenlerin yaradan uzaklaştırılması, bağışıklığın sorgulanması ve sağlanması ve antibiyotik profilaksisi ilk yapılması gereken işlemler arasındadır (Bartlet 1992). Yaralanma ile gelen hastaların aşılanma öyküsü ve yaranın durumuna göre profilaksi planlanması Çizelge 2.2’de sunulmuştur.

**Çizelge 2.2:** ACIP’in (Advisory Committee on İmmünisation Practices) akut yarada tetanoz profilaksi önerileri

Tetanoz aşı öyküsü	Temiz, küçük yaralar		Diğer bütün yaralar	
	Td*	TIG	Td*	TIG
<b>Bilinmiyor veya 3 dozdan az</b>	Evet	Hayır	Evet	Evet
<b>3 doz veya daha fazla</b>	Hayır. Son dozdan sonra 10 yıldan fazla geçtiyse → Evet	Hayır	Hayır. Son dozdan sonra 5 yıl geçtiyse → Evet	Hayır

\*< 7 yaş ise DBT, ≥ 7 yaş ise Td

Td: erişkin tipi Difteri-tetanoz aşısı

TIG: Tetanoz İmmünglobülin

DBT: Difteri-Boğmaca-Tetanoz

Her yaralanmadan sonra tetanoz oluşabileceği unutulmamalıdır. Ancak bazı yara tipleri hastalığın ortaya çıkabilmesi için daha fazla zemin hazırlar. Bu yaralanmalar özellikle toprak, salya, feçes ile kontamine olmuş yaralanmalar, yanıklar, donmalar, delici

yaralanmalar, doku kaybı olan yaralanmalar ve eziklerdir. Açık kırıklar ve apseler de tetanoz gelişme olasılığı yüksek durumlar arasındadır (Current Trends Tetanus 1988, Rhee ve ark. 2005). Çizelge 2.3'te yara tiplerine göre risk ilişkisi sunulmuştur (Samuel ve Groleau 2001).

**Çizelge 2.3:** Yara özelliklerine göre tetanoz riski

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

Aşı sonrası lokal ağrı, ödem, eritem, hafif düzeyde ateş, halsizlik, kırgınlık gibi reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Nadiren aşı yerinde kalıcı nodül veya steril apse görülebilir. Reaksiyonlar doz aralıklarının önerilenden daha kısa sürelerde tekrarlanması durumunda daha şiddetli olabilir. Daha önceki aşılar sonrası reaksiyon hikâyesi aşı uygulaması için kontrendikasyon değildir. Öte yandan oldukça nadir ortaya çıkan anaflaktik reaksiyonlar, nöropatiler ve ensefalopatiler aşılama için gerçek kontrendikasyonu oluştururlar (Bleck 2000, Samuel ve Groleau 2001, ACIP 1991).

Aşılama sırasında kullanılacak olan TIG insan kaynaklı ise 250 IU, at kökenli ise 3000 IU immünoglobulin içerir (52). Tetanoz immünoglobulini kas içine uygulanmaktadır. Tetanoz riski yüksek yaralanmalarda ve aşı programı bilinmeyenlerde doz 500 üniteye kadar çıkarılabilir (Bartlett 1992). İnsan TIG'in içerdiği antikorların 25 günlük yarı ömrü vardır. Tek doz verilmesi uzun süren koruma sağlar. İnsan antikoruna göre daha ucuz olan atlardan elde edilen antiserum 1500-3000 IU dozunda kas içine uygulanabilir (Farrar ve

ark. 2000). At kökenli TIG'in yarılanma ömrü 2 gündür (Aydın 1997). At antikoru kullanımında %10 oranında serum hastalığı ve 1/100000 insidansla fatal anafilaksi riski vardır (Stiehm 1979).

## **2.2. Diabetes Mellitus**

### **2.2.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı**

Diabetes Mellitus insülin sekresyonunun azalması, insülin etkisinin yetersizliği veya her ikisinin birden mevcudiyeti nedeniyle hiperglisemiyle karakterize metabolik hastalıklar grubudur. Kronik hiperglisemi uzun sürede başta göz, böbrek, sinir, kalp ve kan damarları olmak üzere çeşitli organlarda hasar, fonksiyon kaybı ve yetmezliklere yol açmaktadır. Hareketsiz yaşam, yemek alışkanlıklarındaki değişim ve yaşlı popülasyondaki artış hastalığın yaygınlığını da arttırmaktadır. (Satman ve ark. 2009, ADA 2010).

### **2.2.2. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması**

Amerikan Diyabet Birliği (ADA-American Diabetes Association), Boston'da 1997 yılının Haziran ayındaki toplantısında yeni bir DM sınıflaması yapmıştır ve DM dört alt başlık altında sınıflandırılmıştır (ADA 2010, Olgun ve ark. 2010).

#### **1. Tip 1 Diyabetes Mellitus**

- Tip 1A Diyabet (Otoimmün)
- Tip 1B Diyabet (İdiyopatik)

#### **2. Tip 2 Diabetes Mellitus**

- İnsülin direnci
- İnsülin sekresyonunda azalma

#### **3. Diğer Spesifik Tipler**

- $\beta$  hücresinde genetik bozukluklar
- İnsülin etkisinde genetik bozukluklar
- Endokrin pankreas hastalıkları
- Endokrinopatiler

- İlaç veya kimyasal ajanlarla oluşan
- Enfeksiyonlara bağlı
- Otoimmün diyabetin nadir formları
- Bazen diyabetle ilişkili olabilen diğer genetik sendromlar

#### 4. Gestasyonel Diyabet

##### 2.2.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Pankreastaki beta hücrelerinin otoimmün yıkımı ve buna bağlı olarak insülin eksikliğinden kaynaklanan kronik bir hastalıktır (ADA 2010). Tip 1 DM genellikle 40 yaşından önce görülmektedir. Tip II DM'a göre daha nadir görülmekte olup tüm diyabetli bireylerin %10 kadarında tespit edilmektedir. Tip 1 diyabetli hastaların %90'ını otoimmün (Tip 1A), %10 kadarını da non-otoimmün (Tip 1B) grup oluşturmaktadır (Satman ve ark. 2009).

Tip 1A Diyabet (Otoimmün): Genetik yatkınlığı bulunan bireylerde çevresel faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) otoimmüniteyi tetiklemesi ile ilerleyici  $\beta$ -hücre hasarı başlamaktadır. Tip 1A diyabetli hastaların serumlarında başlangıçta kanda adacık otoantikörleri pozitif bulunur (Satman ve ark. 2009).

Tip 1B Diyabet (İdiyopatik): Otoimmünite dışındaki bazı nedenlere bağlı insülin eksikliği sonucu gelişir. Tip 1B (idiyopatik) diyabetlilerin serumlarında hiç bir evrede adacık otoantikörleri bulunmaz (Satman ve ark. 2009).

##### 2.2.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip II DM'de sorun, birbirine eşlik eden insülin direnci ve insülin eksikliğidir. Her hastada insülin salgısındaki yetersizlik ve insülin direnci değişen derecelerde sorunun bir parçasını oluşturmaktadır (ADA 2010).

Dünya genelinde Tip 2 diyabet sıklığı %4 civarındadır. Bu oran yetişkin nüfusta ortalama %6 civarındadır (IDF 2009). Genellikle 40 yaş üstündeki bireylerde görülen ve yaşlanma ile artan Tip II DM diyabetli tüm bireylerin %90 kadarını oluşturmaktadır (Olgun ve ark. 2010, Nural ve ark. 2009).

### **2.2.3. İnsülin Direnci**

Hücre-reseptör defektinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle glikoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz. İnsülin etkisi periferik dokularda (özellikle kas, karaciğer ve yağ dokusunda) yetersizdir ve kas, yağ hücresinde glikoz tutulumu azalmıştır.

### **2.2.4. İnsülin Sekresyonunda Azalma**

Yeteri kadar insülin salgılayamayan pankreas, kan glikoz düzeyine yanıt verememektedir. Karaciğerde glikoz yapımı artmıştır (Satman ve ark. 2009).

### **2.2.5. Diyabette Bağışıklık Sistemi**

Diyabetin ciddi immün sistem fonksiyonlarını bozduğu bilinmekle birlikte bu konuyla ilgili güçlü epidemiyolojik kanıtlar yoktur (Bertoni ve ark. 2001). Diyabetik hastalarda damar içi ve üriner girişimler, travma, cilt kuruluğu gibi cilt bütünlüğünü bozan durumlar, diyabetik vasküler hastalıklar ve nöropatiler enfeksiyona yatkınlık oluşturmaktadır. Diyabetik ketoasidoz sırasındaki pH değişikliklerinin serum apotransferritininin demire bağlanma affinitesini azalttığı, böylece mikroorganizmaların üremesini hızlandıracak demirin serumda arttığı belirtilmektedir (Van Der Meer ve Kullberg 2002).

Diyabetik hastalarda görülen başlıca savunma bozuklukları;

- Opsonizasyon bozukluğu
- Granülositlerin kemotaktik aktivitesinde bozukluk
- Yüksek glukoz konsantrasyonunda, yüksek osmolaritede ve düşük pH'da adhezyon ve fagositozun azalması
- Granülositlerin bakteriyel fonksiyon bozukluğu
- Hücre aracılı bağışıklıkta değişiklikler
- Kompleman faktör 4 düzeyinde düşüklük ve uyarı sonrası azalmış sitokin yanıtı gibi humoral bağışıklık bozukluklarıdır (Van Der Meer ve Kullberg 2002, Geerlings ve Hoepelman 1999).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları / Endokrinoloji polikliniğine Nisan - Haziran 2014 tarihleri arasında başvuran tip 2 DM tanısı almış 240 hasta ve 118 sağlıklı gönüllü dâhil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, eğitim ve gelir düzeyleri, erkek hastalarda askerlik durumu, DM hastalığının bilinen süresi, DM nedeni ile kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Hastalar yaşlarına göre 18-25, 26-35, 36-45, 46-55, 56-65 ve 65 yaş üstü olarak gruplandırıldı. Gelir düzeylerine göre 1000 TL altı düşük, 1000-2000 TL orta, 2000 TL üstü yüksek gelir düzeyi olarak sınıflandırıldı. Özgeçmişinde immün yetmezliğe neden olan diğer hastalıkları olanlar (HIV pozitifliği, hipertansiyon, karaciğer yetmezlikleri, böbrek yetmezlikleri, otoimmün bozukluklar, ciddi kan hastalıkları, kronik metabolik hastalık, organ nakli uygulananlar, sistemik enfeksiyon hastalıkları, kanser tanısı alanlar), alkol ve/veya ilaç bağımlılığı olanlar, farklı nedenlerle iletişim kurulamayanlar, 18 yaş altında olanlar ve çalışmaya katılmak istemeyenler çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran herhangi bir tanı konmamış sağlıklı erişkin bireyler arasından seçildi. Çalışma Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

#### 3.2. Laboratuvar Çalışmasının Yapılması

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerden 5'er ml venöz kan alındı. 3000 devir/dakika hızda 5 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan serumlar ependorf tüplerine konup çalışma zamanına kadar - 70°C'de saklandı. Hem hasta hem kontrol grubunda Tetanoz IgG araştırıldı. Tetanoz IgG düzeyleri mikroELISA yöntemi ile Nova Tec Lisa<sup>TM</sup> Clostridium tetani toxin 5S IgG kiti kullanılarak (Nova Tec, Almanya) üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı.

### 3.2.1. Testin Çalışılması

1. Mikropleyitin her bir kuyucuğuna 100'er µl kullanıma hazır olan dilüsyon solüsyonundan, standart ve kontrol serumlarından ve dilüe edilmiş hasta serumlarından konuldu. Hasta serumlarının dilüsyonu 10 µl seruma 1 ml dilüsyon solüsyonu katılarak yapıldı.
2. Pipetaj sonrası mikropleyitin üstü kapalı olarak 1 saat 37°C'de inkübe edildi.
3. İnkübasyonun ardından her bir kuyucuk 350-400 µl yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı ve her bir yıkama sonrasında yıkama solüsyonu aspire edildi. Mikropleyt selüloz pede hafifçe vurularak solüsyon kalıntıları temizlendi.
4. Her bir kuyucuğa pipetle 100 µl hazır konjugat konuldu.
5. Mikropleyt üstü kapalı olarak 30 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.
6. Konjugat inkübasyonu 3. basamaktaki gibi tekrar edildi.
7. Her bir kuyucuğa pipetle 100 µl tetrametilbenzidine (TMB) substrat solüsyonu konuldu. Substrat solüsyonu 15 dakika oda sıcaklığında üzeri kapalı olarak karanlıkta inkübasyona bırakıldı.
8. Substrat reaksiyonunu sonlandırmak için her bir kuyucuğa pipetle 100 µl'lik durdurucu solüsyon konuldu. Mikropleyt dikkatli bir şekilde sıvı tamamen karışmıca kadar ve homojen sarı bir renk görününceye kadar sallandı.
9. Ölçümler mikroELISA okuyucu fotometrik cihazda 450 nm dalga boyunda durdurucu solüsyon eklendikten sonraki 30 dakika içinde gerçekleştirildi.

### 3.3. Sonuçların Değerlendirilmesi

Tüm çalışma popülasyonunda tetanoz antikor seviyeleri ölçüldü. Antikor düzeyi <0.1 IU/ml olarak bulunanlar koruyucu antikor yok, 0.1-1.0 IU/ml olarak saptananlar etkin koruma var, >1.0 IU/ml bulunanlar ise uzun süreli koruma var olarak kabul edildi. DM'li hastaların antikor düzeyleri ile sağlıklı bireylerin sonuçları uygun istatistik testler kullanılarak karşılaştırıldı.



### **3.4. İstatistiksel Analiz**

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 15.0 yazılım programı kullanılarak yapıldı. Dağılımları değerlendirmek amacıyla Kolmogorov-Simirnov ve histogram analizleri yapıldı. Çalışmada normal dağılımlı gruplarda parametrik testlerden Student T-Testi, non parametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılımı olmayan gruplarda non parametrik Wilcoxon testi kullanıldı. Bağımsız grupların analizi Chi-Square testi ile yapıldı. Tekrarlayan örnekler ve ikiden fazla grupların analizinde One-Way Anova testi, grupların korelasyon analizi için ise Pearson Korelasyon testi kullanıldı. p değerinin 0.05'ten küçük olduğu ( $p < 0.05$ ) testler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen tip 2 DM'li hastaların yaşları 22-84 arasında olup, yaş ortalaması  $58.41 \pm 11.25$  olarak bulundu. 112'si kadın (%46.7), 128'i erkek (%53.3) hastadan oluşmaktaydı. Hastaların medeni durumuna bakıldığında 233'ünün evli (%97.1), 7'sinin bekâr (%2.9) olduğu görüldü. Eğitim düzeyleri incelendiğinde 61 hastanın (%25.4) okuma-yazma bilmediği, 107 hastanın (%44.6) ilkokul mezunu, 24 hastanın (%10) ortaokul mezunu, 41 hastanın (%17.1) lise mezunu, 7 hastanın ise (%2.9) üniversite mezunu olduğu görüldü. Hastaların 15'i (%6.3) düşük gelirlili, 221'i (%92.1) orta gelir düzeyinde, 4'ü (%1.7) yüksek gelir düzeyinde idi. Hastalık süreleri açısından değerlendirildiğinde, 6 hastanın (%2.5) bir yıldan az süredir DM tanısı aldığı görüldü. Hastaların 76'sı (%31.7) 1-5 yıldır, 86'sı (%35.8) 6-10 yıldır, 72 hasta (%30) 10 yıldan daha uzun süredir hastalık nedeniyle takip ve tedavi altındaydı. Hastaların 161'i (%67.1) oral antidiyabetik ile 79'u (%32.9) insülin ile tedavi edilmekte idi. Çalışmaya katılan erkek hastalar sorgulandığında tümünün askerliğini yapmış olduğu saptandı. Hastaların demografik özellikleri Çizelge 4.1'de sunulmuştur.

Diyabetli hastaların 111'inde (% 46.3) tetanoz antikör seviyeleri koruyucu düzeyde değilken, 97'sinde (%40.4) etkin koruma, 32'sinde ise (%13.3) uzun süreli koruma saptandı. Kontrol grubunda ise tetanoza karşı 36 kişide (%30.5) koruyuculuk yokken, 50 kişide (%42.4) etkin koruma, 32 kişide ise (%27.1) uzun süreli koruma mevcuttu (Çizelge 4.2). Koruyucu antikora sahip olmayan bireylerin sayısı diyabetli grupta kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak bulundu ( $p < 0.05$ ). Etkin koruma açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p > 0.05$ ). Uzun süreli koruma açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak kontrol grubu lehine anlamlı fark tespit edildi ( $p < 0.05$ ). Diyabetli grupta tetanoz antikör düzeyleri ortalaması  $0.48 \pm 0.93$  IU/ml iken, kontrol grubunda  $1.06 \pm 2.12$  IU/ml olarak tespit edildi. Hastalar ile kontrol grubunun ortalama antikör düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p < 0.05$ ).

**Çizelge 4.1:** Hasta grubunun demografik verileri

<b>Araştırılan Özellikler</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	112	46.7
Erkek	128	53.3
<b>Medeni Durum</b>		
Evli	233	97.1
Bekâr	7	2.9
<b>Eğitim Düzeyi</b>		
Okuma-Yazma yok	61	25.4
İlkokul mezunu	107	44.6
Ortaokul mezunu	24	10.0
Lise mezunu	41	17.1
Üniversite mezunu	7	2.9
<b>Gelir Düzeyi</b>		
Düşük seviye	15	6.3
Orta seviye	221	92.1
Yüksek seviye	4	1.7
<b>Kullanılan İlaç</b>		
Oral antidiyabetik	161	67.1
İnsülin	79	32.9
<b>DM Süresi</b>		
< 1 yıl	6	2.5
1-5 yıl	76	31.7
6-10 yıl	86	35.8
>10 yıl	72	30.0

**Çizelge 4.2:** Hasta ve kontrol grubunda tetanoz antikor değerlerinin koruyuculuk düzeyleri

<b>Gruplar</b>	<b>Koruyuculuk Düzeyleri</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>DM</b>	Koruma yok	111	46.3
	Etkin koruma var	97	40.4
	Uzun süreli koruma var	32	13.3
<b>Kontrol</b>	Koruma yok	36	30.5
	Etkin koruma var	50	42.4
	Uzun süreli koruma var	32	27.1

Hastalar yaşlarına göre gruplandığında da 18-25 yaş aralığındaki 1 (%0.4) hastanın ortalama antikor düzeyi 2.4 IU/ml, 26-35 yaş aralığındaki 7 (%2.9) hastanın ortalama antikor düzeyi 2.5 IU/ml, 36-45 yaş aralığındaki 19 (%7.9) hastanın ortalama antikor düzeyi 0.9 IU/ml, 46-55 yaş aralığındaki 68 (%28.3) hastanın ortalama antikor düzeyi 0.5 IU/ml, 56-65 yaş aralığındaki 87 (%36.3) hastanın ortalama antikor düzeyi 0.4 IU/ml ve 65 yaş üzerindeki 58 (%24.2) hastanın ortalama antikor düzeyi 0.2 IU/ml idi. Hastaların yaş grupları ile antikor düzeyleri arasında yapılan korelasyon çalışmasında yaş arttıkça antikor düzeylerinde azalma olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). (Çizelge 4.3). Öte yandan kontrol grubunun antikor düzeyleri ile yaş grupları arasında herhangi bir istatistiksel fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

**Çizelge 4.3:** Hastaların yaş grupları ile tetanoz antikor düzeyleri arasındaki ilişki

<b>Yaş</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama Antikor Düzeyi (IU/ml)</b>	<b>p</b>
18-25	1	2.4	<0.05
26-35	7	2.5	
36-45	19	0.9	
46-55	68	0.5	
56-65	87	0.4	
>65	58	0.2	

Ortalama antikor düzeyleri DM'li kadın hastalarda  $0.37 \pm 0.07$  IU/ml iken, erkek hastalarda  $0.58 \pm 0.09$  IU/ml olarak bulundu. Erkek hastaların ortalama antikor düzeyleri kadın hastalara göre daha yüksek olmakla birlikte cinsiyet ile antikor düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Hastaların eğitim düzeyleri değerlendirildiğinde okur-yazar olmayan hastaların ve ilkokul mezunu olan hastaların ortalama antikor değerleri ortaokul, lise ve üniversite mezunu olan hastaların değerlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p < 0.05$ ) (Çizelge 4.4).

**Çizelge 4.4:** Hastaların eğitim düzeyleri ile tetanoz antikor değerleri arasındaki ilişki

<b>Eğitim Düzeyi</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama Antikor Düzeyi (IU/ml)</b>	<b>p</b>
Okuma-Yazma yok	61	0.4	<0.05
İlkokul mezunu	107	0.3	
Ortaokul mezunu	24	0.9	
Lise mezunu	41	0.7	
Üniversite mezunu	7	0.8	

Gelir düzeyi ile antikor düzeyleri karşılaştırıldığında gelir düzeyi arttıkça antikor seviyesinin de arttığı görüldü ( $p < 0.05$ ) (Çizelge 4.5).

**Çizelge 4.5:** Hastaların gelir düzeyleri ile tetanoz antikor değerleri arasındaki ilişki

<b>Gelir Düzeyi</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama Antikor Düzeyi (IU/ml)</b>	<b>p</b>
Düşük	15	0.1	<0.05
Orta	221	0.5	
Yüksek	4	0.6	

Tip 2 DM nedeniyle uygulanan tedavi yöntemi ile antikor düzeyleri karşılaştırıldığında insülin kullanan hastalarda oral antidiyabetik ilaç kullananlara göre antikor düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulundu ( $p<0.05$ ) (Çizelge 4.6).

**Çizelge 4.6:** DM için kullanılan tedavi ile tetanoz antikor düzeyleri arasındaki ilişki

<b>Tedavi Tipi</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama Antikor Düzeyi (IU/ml)</b>	<b>p</b>
Oral antidiyabetik	161	0.5	
İnsülin	79	0.4	<0.05

Hastalık süresinin artışı ile antikor düzeyleri arasında negatif korelasyon mevcuttu ve hastalık süresi arttıkça istatistiksel olarak anlamlı derecede antikor düzeyi azalmakta idi ( $p<0.05$ ) (Çizelge 4.7). Bir yıldan az süre boyunca hastalık tanısı alanların antikor seviyeleri en düşük seviyede bulundu. Ancak bu gruptaki hasta sayısının 6 kişi olması ve örneklem aralığının dar olmasının sonucu etkilemiş olabileceği düşünülmektedir.

**Çizelge 4.7:** Hastalık süresi ile tetanoz antikor değerleri arasındaki ilişki

<b>Hastalık Süresi</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama Antikor Düzeyi (IU/ml)</b>	<b>p</b>
< 1 yıl	6	0.1	
1-5 yıl	76	0.6	
6-10 yıl	86	0.5	<0.05
>10 yıl	72	0.3	

## 5. TARTIŞMA

Doğada hemen her yerde bulunabilen *C. tetani* sporları hastalık için potansiyel bir tehdit oluşturmaktadır. Dünyanın pek çok bölgesinde olduğu gibi ülkemizde de yetişkinler hastalık için daha riskli grubu oluşturmaktadır. Bireyler yaşlandıkça tetanoz aşısının koruyuculuğu azalabilmektedir. Ülkemizde askerlik ve gebelik sırasında erişkin aşılamaları yapılsa da daha sonraki dönemlerde rapel dozların ihmal edilmesi nedeniyle özellikle 50 yaş üstü popülasyonda antikor titreleri koruyucu düzeyin altında kalmaktadır. Günümüzde yenidoğan tetanozları dışındaki tetanoz vakaları sıklıkla yetişkinlerde özellikle de aşılama hikâyesi bilinmeyen popülasyonda görülmektedir (Laroche ve ark. 1999, Bowie 1996). Yapılan çalışmalar aşılamasının sadece çocukluk çağında olmaması, yetişkinlerin de antikor titresini arttırıcı rapel dozlara ihtiyacının olduğunu ortaya koymaktadır (Bowie 1996, Tamer ve ark. 2005).

DM'li hastaların influenza virüs, Hepatitis B virüsü ve pnömokoka karşı aktif immünizasyon sağlanması amacı ile aşı uygulanması gerektiği bildirilmektedir (Athamneh ve Sansgiry 2014). Öte yandan yapılan aşuların koruyucu etkisinin diyabetik hastalarda azaldığını gösteren çalışmalar da vardır. Wisman ve ark. (1991) yaptıkları bir çalışmada sağlıklı bireylere kıyasla diyabetik hastaların hepatit B aşısına düşük oranda cevap verdiğini bildirmişlerdir. Cevabın azalmasını dolaşımdaki B hücre kapasitesindeki azalmaya ya da supressör T hücrelerindeki defektin B hücrelerindeki olgunlaşma bozukluğuna yol açmasına bağlamışlardır.

Enfeksiyona yatkınlık ve enfeksiyon sonrası komplikasyonlar genel olarak diyabetik hastalarda bilinen sorunlardır (Beran 2006). Bu sebeptendir ki tip 2 DM'li hastalar için tetanoz hastalığı riski de anlamlı derecede artmış görünmektedir. Özellikle diyabetik ayak hastalığı gelişmiş hastalarda yara yerinin *C. tetani* için önemli bir giriş yeri olabileceği unutulmamalı ve bu hastalara hem aktif immünizasyon sağlanmalı hem de yara yeri bakımına özen gösterilmelidir. Rogers ve Frykberg'in (2006) yaptığı bir çalışmada ABD'de generalize tetanoz görülen diyabetik hastaların %25'inde ayak ülserlerinin ve gangrenlerin varlığı tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda DM’li hastaların ortalama serum tetanoz antikör düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olmasından ve koruyucu antikora sahip olmayan bireylerin sayısının diyabetli grupta anlamlı şekilde daha yüksek bulunmasından dolayı diyabetli hastaların sağlıklı bireylere kıyasla hastalığa daha duyarlı olduğu saptanmıştır. Pachon ve ark. yaptıkları bir çalışmada 50 yaş üstü diyabetik bireylerde hem antikör değerlerinin koruyucu seviyenin altında olduğunu hem de bu yaştan sonra uygulanan aşılar cevabın daha az seviyede olduğunu belirtmişlerdir. Bu durumun yaşlanma ile birlikte T helper hücrelerinin toksoide olan cevabındaki yetersizliğe bağlı olduğu düşünülmektedir (Pachon ve ark. 2002). Ayrıca yaşlı popülasyonda rapel uygulamaların yeterince yaygın olmaması da yaş ile antikör düzeyi arasındaki negatif korelasyonu açıklayabilir (Sehgal 1997). Nematı ve ark. (2014) tip 2 DM’li hastaların serum tetanoz antikör düzeyleri ile ilgili yapmış olduğu çalışmada 40 yaş üstü hastaların serum antikör düzeylerinde önemli ölçüde azalmalar olduğunu belirtmişlerdir. Tamer ve ark. tip 2 DM’li hastalarda tetanoz immünitesini değerlendiren çalışmada 50 yaş üstü diyabetik hastaların serum tetanoz antikör düzeylerinde anlamlı olarak azalma olduğunu göstermişlerdir (Tamer ve ark. 2005). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kontrol grubunda yaşla birlikte tetanoz antikör seviyesi değişmezken, hasta grubunda yaş artıkça antikör düzeylerinin azaldığı görülmüştür.

Tip 1 ve tip 2 DM hastaların hastalık süresinin uzaması ile birçok immünolojik bozukluğun ortaya çıktığı, özellikle dolaşımdaki T helper hücrelerinin sayısında azalmanın primer immün cevapta önemli rol oynadığı görülmüştür. Bu hücrelerin sayısal ve niteliksel bozukluklarının savunmada defektlere yol açtığı bilinmektedir (Alexiewicz ve ark. 1997). Nematı ve ark. (2014) çalışmalarında hastalığın süresinin artışı ile tetanoz antikör seviyelerinin azaldığını tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer olarak hastalık süresi uzadıkça antikör düzeylerinde anlamlı derecede azalma tespit edilmiştir. Kontrol grubundaki bireylerde yaşla birlikte antikör seviyesinde azalma olmaması yaştan daha çok tip 2 DM süresinin antikör değerleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte yaş ve/veya hastalığın süresinin antikör düzeyleri üzerine etkisini incelemek amacıyla daha geniş kapsamlı ve farklı yaş grubundaki hastaları içeren detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.



Diyabetik hastalarda cinsiyetle tetanoz antikor seviyesinin ilişkisi hakkında literatürde farklı veriler mevcuttur (Kılıç ve ark. 2003, Nemati ve ark. 2014). Erkeklerin askerlik yapmaları, iş yaşamında yaralanmalara daha fazla maruz kalmaları ve medikal destek sırasında aşı uygulanmış olabileceğinden dolayı antikor düzeyi kadınlardan daha yüksek olabilmektedir (Stark ve ark. 1999, Farrar ve ark. 2000, Giding ve ark. 2005). Wesche ve Overfield (1992) yaşlı bireylerdeki tetanoz immünitesini araştırdıkları çalışmalarında erkeklerin %19'unun kadınların ise %8'inin koruyucu antikor düzeylerine sahip olduklarını bildirmişlerdir. Alagappan ve ark. (1996) yaptıkları çalışmalarında benzer şekilde erkeklerin %27'sinin kadınların ise %59'unun tetanoz antikor titrelerinin koruyucu düzeyin altında olduğunu tespit etmişlerdir. Kılıç ve ark.'nın (2003) çalışmasında diyabetik erkeklerde kadınlara göre tetanoz antikor düzeylerinin daha yüksek olduğunu, bunun da erkeklerin askerlik sırasında tetanoza karşı aşılınmış olmalarından kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Bunun yanısıra cinsiyetler arasında tetanoz antikor seviyeleri açısından fark olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (Ergönül ve ark. 2001, Dünder ve ark. 2005). Bizim çalışmamızda da erkeklerde kadınlara kıyasla antikor düzeyleri daha yüksek bulunmasına rağmen, istatistiksel olarak cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Gelişmiş ülkelerde sağlık hizmetlerine ulaşımın daha kolay olması, eğitimin ve bunun sonucunda farkındalığın artması sebebiyle aşılama ve koruyuculuk daha iyi seviyededir (Öztürk ve ark. 2003, Kılıç ve ark. 2003). McQuillan ve ark. (2002) ABD'de tetanoz ve difteri immünitesini araştırdıkları çalışmalarında bireyleri eğitim düzeylerine göre sınıflandırmışlar, hiç okula gitmemiş ya da ilkokula gitmiş olan bireylerin tetanoz antikor düzeylerinin en düşük seviyede olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada ortaokul, lise ve üniversite eğitimi almış bireylerin de eğitim düzeyi arttıkça tetanoz antikor düzeylerinin de arttığı görülmüştür. ABD'de Gergen ve ark. (1995) tetanoz antikor düzeyleri ile ilgili yaptıkları çalışmada yoksulluk seviyesinin üzerinde gelir düzeyine sahip olanlarda tetanoza karşı koruyucu antikor seviyesinin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Trabzon'da 40 yaş ve üzeri erişkinlerin tetanoz antikor düzeyleri ve etkileyen faktörler ile ilgili yapılan bir çalışmada hem eğitim hem de gelir seviyesindeki iyileşmenin tetanoz antikor seviyesindeki artış ile doğru orantılı olduğu belirtilmiştir (Yavuzylmaz 2010). Bizim çalışmamızda da diyabetik hastaların eğitim ve gelir düzeyi arttıkça antikor düzeylerinin arttığı görülmüştür.

Ayrıca çalışmamızın ilginç sonuçlarından birisi de, insülin kullanan hastalarda oral antidiyabetik ilaç kullanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede antikor seviyelerinin daha düşük bulunmuş olmasıdır. Literatür araştırması yapıldığında insülin tedavisi ve insülin hormonunun tetanoz ile ilişkisini gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanamamıştır.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda sonuç olarak;

1. Diyabetli grup ile kontrol grubunun ortalama antikor düzeyleri karşılaştırıldığında, kontrol grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0.05$ ).
2. Hastaların yaş grupları ile antikor düzeyleri arasında yapılan korelasyon çalışmasında yaş arttıkça antikor düzeylerinde azalma olduğu görülmüştür ( $p<0.05$ ).
3. Kontrol grubu antikor düzeyleri ile yaş grupları arasında herhangi bir istatistiksel fark tespit edilmemiştir.
4. Erkek hastaların ortalama antikor düzeyleri kadın hastalara göre daha yüksek olarak tespit edilmişse de cinsiyet ile antikor düzeyleri arasında istatistiksel fark saptanmamıştır.
5. Hasta grubunda eğitim ve gelir düzeyi arttıkça istatistiksel olarak anlamlı derecede antikor düzeylerinin de arttığı tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ).
6. İnsülin kullanan hastaların antikor düzeyleri oral tedavi alanlara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ).
7. Hastalık süresi arttıkça antikor düzeylerinin de istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ).

Ülkemizde askerlik ve gebe takipleri sırasında yapılan aşılama sonucunda orta yaş grubunda tetanoza karşı koruyucu antikor titrelerinin elde edilmesi sağlansa da bu durum süreklilik arz etmemektedir. Çalışmamızın sonucunda diyabet hastalarının sağlıklı bireylere göre C. tetani ile temas sonrasında tetanoz hastalığına karşı daha duyarlı olabileceği tespit edilmiştir. Özellikle uzun DM hikâyesi olan, ileri yaş ve insülin kullanan hastalar için bu riskin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu yüzden diyabetik hastaların takipleri sırasında tetanoz aşılı hatırlatılarak hastalarda daha optimal korunma sağlanabilir. Bu sayede yıkıcı sonuçlar doğurabilen bu hastalıktan ve sebep olacağı maddi ve manevi kayıplardan basit aşı uygulamaları ile korunma sağlanabileceği düşünülmektedir.

Ayrıca diyabet hastalarını bilinçlendirme amacıyla eğitim toplantıları düzenlenmeli ve tetanoz aşısının önemi vurgulanmalıdır. Bu uygulamaların Sağlık Bakanlığı'nın

kontrolünde ve ulusal medya desteği ile organize edilmesinin daha etkili olabileceği kanaatindeyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. **ADA.** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, **2010**, 33 (1): 62-9.
2. **ADA.** Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care*, **2010**, 33 (1): S11-61.
3. **Alagappan K, Rennie W, Kwiatkowski T, Falck J, Silverstone F ve ark.** Seroprevalence of tetanus antibodies among adults older than 65 years. *Ann Emerg Med.* **1996**, 28(1):18-21.
4. **Alexiewicz JM, Kumar D, Smorgorzewski M, Massry SG.** Elevated cytosolic calcium and impaired proliferation of B lymphocytes in type II diabetes mellitus. *American Journal of Kidney Diseases*, **1997**, 30: 98– 104.
5. **Alhaji MA, Bello MA, Elechi HA, Akuhwa RT, Bukar FL ve ark.** A review of neonatal tetanus in University of Maiduguri Teaching Hospital, North-eastern Nigeria. *Niger Med J.* **2013**, 54(6):398-401.
6. **Apte NM, Karnad DR.** Short report: the spatula test: A simple bedside test to diagnose tetanus. *Am J Trop Med Hyg*, **1995**: 53: 386-7.
7. **Atabey N, Gököğlü M.** Çeşitli yaş gruplarında tetanoza karşı saptanan antikor düzeyleri. *Mikrobiol Bül.* **1990**, 24: 133-140.
8. **Athamneh LN, Sansgiry SS.** Influenza vaccination in patients with diabetes: disparities in prevalence between African Americans and Whites. *Pharm Pract (Granada)*. **2014**, 12(2):410.
9. **Atkinson W, Wolfe C, Hamborsky J.** Tetanus (Chapter 3). In: *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*, CDC, **1995**, S: 47-55.
10. **Attygalle D, Rodrigo N.** New trends in the management of tetanus. *Expert Rev Anti-infect Ther*, **2004**, 2: 73-84.
11. **Aydın K.** Tetanoz. *Prognoz*, **1997**, 1(2): 83-88.
12. **Aydın K, Köksal İ, Volkan S, Çaylan R, Öksüz R ve ark.** Tetanoz olgularının immünizasyon, tedavi ve prognozlarının değerlendirilmesi. *Flora*, **1996**, 1: 66-9.
13. **Balestra DJ.** Diphtheria and tetanus immunity. *Ann Intern Med*, **2002**, 137(9): 774-5.
14. **Bartlett JG.** Clostridium tetani. In: *Infectious Diseases* 2nd edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia **1992**, S: 1580-1583.
15. **Beran J.** Diabetes mellitus and immunization. *Vnitş Lek.* **2006**, 52(5):438-42.
16. **Berdenheier B, Prevots DR, Khetsuriani N, Wharton M.** Tetanus surveillance- United States, 1995-1997. *MMWR*, **1998**, 47 (2) : 1-13.
17. **Bergsjö P, Villar J.** Scientific basis for the content of routine antenatal care. II. Power to eliminate or alleviate adverse newborn outcomes; some special conditions and examinations. *Acta Obstet Gynecol Scand*, **1997**, 76: 15-25.
18. **Bertoni AG, Saydah S, Brancati FL.** Diabetes and the risk of infection-related mortality in the U.S. *Diabetes Care*, **2001**, 24 (6): 1044-9.
19. **Bhatia R, Prabhakar S, Grover VK.** Tetanus: review article. *Neurology India*, **2002**, 50: 398-406.
20. **Bilgehan H.** Gram olumlu sporlu basiller. *Klinik Mikrobiyoloji*, **2000**; s: 400-21.
21. **Bilgehan H.** Gram olumlu aerop, anerop ve fakültatif anaerop sporlu basiller. In: *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*, **2002**: 533-52.
22. **Bilgehan H.** Gram olumlu aerop, anaerop ve fakültatif anaerop sporlu basiller içinde: Clostridium. In: *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*, 4. Baskı, Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, **2004**, 536-8.
23. **Bleck TP.** Tetanus: Pathophysiology, management, and prophylaxis. *Dis Mon*, **1991**, 37 (9): 545-603.
24. **Bleck TP.** Tetanus. In: *Infections of the central nervous system* 2nd edition. Raven Press, New York **1991**, S: 603-624
25. **Bleck TP.** Clostridium tetani. In: *Principles and Practise of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone, New York, **2000**, S: 2537-43.
26. **Bleck TP.** Clostridium tetani (Tetanus). In: *Principles and practice of infectious diseases*, 6th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, **2005**, 2817–2822.
27. **Bowie C.** Tetanus toxoid for adults—too much of a good thing. *Lancet*, **1996**, 438: 185– 1186.
28. **Brooks FG, Butel JS, Ornston LN.** In: *Medical Microbiology* 20<sup>th</sup> edition. Appleton & Lange, Connecticut, **1999**, S: 176-177.
29. **Brooks FG, Butel JS, Ornston LN.** In: *Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology*. Twentieth Edition, **1999**, 176-7.
30. **CDC.** Current Trends Tetanus—United States, 1987 and 1988. *MMWR*, **1990**, 39: 37-41.

31. **CDC.** Tetanus Among Injection Drug Users- California, **1997**. *MMWR*, 1998, 47 (8): 149- 51.
32. **Cook TM, Protheroe RT, Handel JM.** Tetanus: a review of the literature. *Br J Anaesth*, **2001**, 87(3): 477-87.
33. **Coplu N, Esen B, Gozalan A, Kurtoglu D, Ishid S, Miyamura K.** Immunity against tetanus and effect of vaccination in Turkey. *Scand J Infect Dis*, **2006**, 38(11-12): 1009- 16.
34. **Corbis Images.** Clostridium Tetani Bacteria. Erişim: <http://www.corbisimages.com/stock-photo/rights-managed/42-18705359/clostridium-tetani-bacteria>. **2014**. Erişim tarihi: 24.12.2014.
35. **Dastur FD, Awatramani VP, Chitre SK, D'Sa JA.** A single dose vaccine to prevent neonatal tetanus. *J Assoc Physicians India*, **1993**, 41(2): 97-9.
36. **Datta SS, Barnabas R, Sittler A, Guarenti L, Toikilik Sve ark.** Three cases of neonatal tetanus in Papua New Guinea lead to development of national action plan for maternal and neonatal tetanus elimination. *Western Pac Surveill Response J*. **2013**, 26;4(2):40-3
37. **Demiröz P.** Clostridium Tetani. In: *Tip ve Diş Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji*. Güneş Kitabevi, **2004**; 578-582.
38. **Dhalla S.** Postsurgical tetanus. *Can J Surg*. **2004**,47(5): 375-9.
39. Diphtheria, tetanus, and pertussis: recommendations for vaccine use and other preventive measures: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR*, **1991**, 40: 1-28.
40. **Driessche AV, Janssens B, Coppens Y, Bachmann C, Bachmann J.** Tetanus: a diagnostic challenge in the western World. *Acta Clin Belg*, **2013**, 68(6): 416-20.
41. **Dündar V, Yumuk Z, Öztürk-Dündar D, Erdoğan S, Gacar G.** Prevalance of tetanus in the Kocaeli Region, Turkey. *Jpn J Infect Dis*, **2005**, 58: 279-82.
42. **Erener-Ercan T, Aslan M, Vural M, Erginoz E, Kocazeybek B ve ark.** Tetanus and diphtheria immunity among term and preterm infant-mother pairs in Turkey, a country where maternal and neonatal tetanus have recently been eliminated. *Eur J Pediatr*. **2014** Aug 30. [Yayınlanmamış].
43. **Ergonul O, Sozen T, Tekeli E.** Immunity to tetanus among adults in Turkey. *Scand J Infect Dis*, **2001**, 33(10): 728-30.
44. **Ergönül O, Erbay A, Eren S, Dokuzoğuz B.** Analysis of the case fatality rate of tetanus among adults in a tertiary hospital in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, **2003**, 22: 188-90.
45. **Farrar JJ, Yen LM, Cook T, Fairweather N, Binh N, Parry J, Parry CM.** Neurological aspects of tropical disease: Tetanus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **2000**, 69: 292-301.
46. **Fauveau V, Mamdani M, Steinglass R, Koblinsky M.** Maternal tetanus: magnitude, epidemiology and potential control measures. *Int J Gynecol Obstet*, **1993**, 40: 3-12.
47. **Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS.** Overview and General Considerations (Chapter 46). In: *Diagnostic Microbiology* 11th edition. Mosby, St. Louis **2002**, S:510-36.
48. **Geerlings SE, Hoepelman AI.** Immun dysfunction in patients with diabetes mellitus. *FEMS Immunol Med Microbiol*, **1999**, 26: 259-65.
49. **Gergen PJ, McQuillan GM, Kiely M, Ezzati-Rice TM, Sutter RW ve ark.** A population-based serologic survey of immunity to tetanus in the United States. *N Engl J Med*, **1995**, 332(12): 761-6.
50. **Giding HF, Backhouse JL, Burgess MA, Gilbert GL.** Immunity to diphtheria and tetanus in Australia: A national serosurvey. *MJA*, **2005**, 183: 301-4.
51. **Goodpix Galleries.** Opisthotonus. Erişim: <http://pixgood.com/opisthotonus.html>. **2014**. Erişim Tarihi: 24.12.2014
52. **Goonetilleke A, Haris JB.** Clostridial neurotoxins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **2004**, 75: 35-9.
53. **Green Sanctuary.** What is Trismus? Erişim: <http://greensanctuary56.blogspot.com.tr/2011/01/what-is-trismus.html>. **2011**. Erişim Tarihi: 24.12.2014
54. **Gürses N, Aydın M.** Factors affecting prognosis of neonatal tetanus. *Scand J Infect Dis*, **1993**, 25: 353-5.
55. **Hatheway CL.** Toxigenic clostridia. *Clin Microbiol Rev*, **1990**, 3 (1): 66-98.
56. **Hsu SS, Groleau G.** Tetanus in the emergency department: a current review. *The Journal of Emergency Medicine*, **2001**, 20(4): 357-365.
57. **IDF.** *Diabetes Atlas* 4th edition. IDF Publ. Brussels, **2009**.
58. **Jawetz E, Melnick L, Adelberg AE, Brooks FG.** In: *Medical Microbiology*, Eighteenth Edition, **1989**,129: 177-178.
59. **Kantha SS.** The legacy of von Behring and Kitasato. *Immunol Today*, 1992;13 (9): 374.

60. **Karaarslan A, Us E.** Tetanoz. In: *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*. Nobel Tıp Kitabevleri, **2004**; s. 918- 920.
61. **Kılıç D, Kaygusuz S, Saygun M, Çakmak A, Üzer H ve ark.** Seroprevalence of tetanus immunity among noninsulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Diabetes Complications*, **2003**, 17: 258-63.
62. **Kıyan M.** Anaerob, sporlu, gram pozitif bakteriler. In: *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Güneş Kitabevi, Ankara, **1999**; 624-632.
63. **Kıyan M, Fındık D.** In: *Bakteriyoloji, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. **1999**, s: 387-399, 624-649.
64. **Kretsinger K, Moran JS, Roper MH.** Tetanus. In: Wallace RB (ed). *Maxcy-Rosenau-Last Public Health & Preventive Medicine*, 15th edition, McGraw-Hill Companies, USA, **2008**; 115-117.
65. **Lambo JA, Anokye EA.** Prognostic factors for mortality in neonatal tetanus: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. **2013**,17(12):e1100-10.
66. **Laroche P, Barrand M, Wood SC, Van Hasbrouck K, Lang J ve ark.** The immunogenicity and safety of new combined diphtheria, tetanus and poliomyelitis booster vaccine (Td-eIPV). *Infection*, **1999**, 27: 53– 60.
67. **Lassi ZS, Mansoor T, Salam RA, Das JK, Bhutta Za.** Essential pre-pregnancy and pregnancy interventions for improved maternal, newborn and child death. *Reprod Health*, **2014**, 11(1): 1-19.
68. **Levinson EW, Jawetz E.** In: *Medical Microbiology & Immunology* 3<sup>rd</sup> edition. Appleton & Lange, Connecticut, **1998**, S: 81-82.
69. **Mayo J, Berciano J.** Cephalic tetanus presenting with Bell's palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **1985**, 48: 290.
70. **McQuillan GM, Kruszon-Moran D, Deforest A, Chu SY, Wharton M.** Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States. *Ann Intern Med*. **2002**, 136(9):660-6
71. **Million A.** Diagnosis, treatment, and prevention of tetanus. *Primary Care Update for Ob/Gyns*, **1997**, 4(3): 75-79.
72. **Montecucco C, Schiavo G.** Structure and function of tetanus and botulinum neurotoxins. *Q Rev Biophys* **1995**, 28(4): 423-72
73. **Morales E DP, Bertran PJ, Cardona RZ, Almodovar MJC, Figueroa NA.** Cephalic tetanus following penetrating eye trauma: a case report. *Bol Asoc Med P R*, **2014**, 106(2): 25-9.
74. **Muteya MM, Kabey AK, Lubanga TM, Tshamba HM, Nkoy AM.** Prognosis of tetanus patients in the intensive care unit of Provincial Hospital Jason Sendwe, Lubumbashi, DR Congo. *Pan Afr Med J*. **2013** ;14:93. doi: 10.11604/pamj.2013.14.93.2180
75. **My notes for USMLE.** Clostridium tetani. Erişim: [http://mynotes4usmle.tumblr.com/post/46935147088/clostridium-tetani#.VCXCvPl\\_vwk](http://mynotes4usmle.tumblr.com/post/46935147088/clostridium-tetani#.VCXCvPl_vwk). **2013**. Erişim tarihi: 24.12.2014
76. **Nemati M, Zarrin M, Mir-Abdollah SA, Rezayati MT, Mirzaee V ve ark.** Lower serum level of anti-tetanus toxin antibodies in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Med Indones*. **2014**, 46(1): 44-50.
77. **Nural N, Hindistan S, Gürsoy AA, Bayrak N.** Bir sağlık ocağına başvuran Tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastaların epidemiyolojik özellikleri ve prognozu. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, **2009**, 8 (4): 297-306.
78. **Olgun N, Eti AF, Çoşansu G, Çelik S.** Diyabetes Mellitus. In: *Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım*. Ed: Karadakovan, A., Eti Aslan, F., Nobel Kitapevi, **2010**, sy. 829-864.
79. **Özbal Y.** In: *Temel İmmünoloji*. Nobel Tıp Kitapevleri, Kayseri, **2000**, S:408-9.
80. **Öztürk A, Gokahmetoğlu S, Erdem F, Mysgüroğlu Aklan S.** Tetanus antibody levels among adults over 40 years of age in Central Anatolia, Turkey. *Clin Microbiol Infect*, **2003**, 9: 33-8.
81. **Pachon I, Amela C, De Ory F.** Age-specific seroprevalence of poliomyelitis, diphtheria and tetanus antibodies in Spain. *Epidemiol Infect*, **2002**, 129: 535-541.
82. **Rhee P, Nunley MK, Demetriades D, Velmahos G, Doucet JJ.** Tetanus and trauma: a review and recommendation. *J Trauma*, **2005**, 58: 1082-88.
83. **Richardson JP, Knight AL.** The prevention of tetanus in the elderly. *Arch Intern Med*, **1991**, 151 (9): 1712-17.
84. **Rogers LC1, Frykberg RG.** Tetanus prophylaxis for diabetic foot ulcers. *Clin Podiatr Med Surg*. **2006**, 23(4):769-75, vii-i.
85. **Sağlık Bakanlığı aşı takvimi 2013.** <https://www.asidunyasi.com/bagisiklama/saglik-bakanligi.aspx>. Erişim Tarihi: 24.12.2014
86. **Samuel S, Groleau G.** Tetanus in the emergency department: a current review. *J Emerg Med*, **2001**, 20 (4): 357-65.

87. **Satman İ, İmamoğlu İ, Yılmaz C.** TEMD Diabetes Mellitus Çalışma Grubu. In: *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. 4. Baskı. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara, **2009**.
88. **Sehgal, R.** Tetanus toxoid for adults. *Lancet*, **1997**,349, 573.
89. SPSS Inc. SPSS for Windows. Version 15.0, SPSS Inc.,Chicago, 2006.
90. **Stark K, Schönfeld C, Barg J, Molz B, Vornwald A ve ark.** Seroprevalence and determinants of diphtheria, tetanus and poliomyelitis antibodies among adults in Berlin, Germany. *Vaccine*, **1999**, 17: 844-50.
91. **Steinglass R, Brenzel L, Percy Allison.** Tetanus. In: Disease control in developing countries. Oxford University Press, London **1993**, S: 189-216.
92. **Stiehm ER.** Standart and special human immune serum globulins as therapeutic agents. *Pediatrics* 63, **1979**, (1): 301-19.
93. **Sussman M, Borriello SP, Taylor DJ.** Gas gangrene and other Clostridial infections. In: *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial infections*. London, **1998**, S: 669.
94. **Sutter RW, Orenstein WA, Wassilak SGF.** Tetanus. *Bacterial Infectious of Humans Epidemiology and Control* 3rd edition. Plenum Medical Book Company, New York, **1998**, S: 741-57.
95. **Tamer A, Karabay O, Ekerbicer H, Tahtaci M, Selam B ve ark.** Impaired immunity against tetanus in type 2 diabetes. *Med Sci Monit.* **2005**, 11(12):CR580-4.
96. **Tekeli E.** Tetanoz. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul **2002**, S: 1043-9.
97. **Tekeli E.** Tetanoz. **Topçu AW, Söyletir G, Doganay M.** *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri **2002**, 1043-9.
98. Tetanoz Morbidite ve Mortalite Hızları, Türkiye, 1980-2004. **T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Çalışma Yıllığı**. Ankara, **2004**
99. **Thwaites CL, Beeching NJ, Newton CR.** Maternal and neonatal tetanus. *Lancet*, **2014**. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60236-1.
100. **Trujillo MH, Castillo A, Espana J, Manzo A, Zerpa R.** Impact of intensive care management of the prognosis of tetanus. Analysis of 641 cases. *Chest*, **1987**, 92: 63-65.
101. **Tulloch WJ.** Report of bacteriological investigation of tetanus carried out on behalf of the War Office Committee for the study of tetanus. *J Hyg*, **1919**, 18: 103-202.
102. **Van Der Meer JWM, Kullberg BJ.** Defects in host defence mechanisms. *Clinical approach to infection in the compromised host* 4 th edition. Kluwer/Academic Press, New York **2002**, S: 5-47.
103. **von Behring E, Kitasato S.** The mechanism of diphtheria immunity and tetanus immunity in animals. *Mol Immunol.* **1991**, 28: 1317-1320.
104. **Wassilak SGF, Brink EW.** Tetanus. *Public health & preventive medicine*.13<sup>th</sup> edition. Last MJ, Wallace BR (eds). Appleton & Lange, California, **1986**, S: 76-8.
105. **Wassilak SGF, Orenstein WA, Sutter RW.** Tetanus Toxois: *Vaccine*. 3<sup>rd</sup> Edition. W.B. Saunders, Philadelphia, **1999**. s: 441-73.
106. **Wesche HA, Overfield T.** Tetanus immunity in older adults. *Public Health Nurs.* **1992**, 9(2):125-7.
107. **Wilkins CA, Richter MB, Hobbs WB, Whitcomb M, Bergh N ve ark.** Occurrence of Clostridium tetani in soil and horses, *S Afr Med J*, **1988**, 73(12): 718-20.
108. **Willis AT.** Clostridium: the sporebearing anaerobes. *Topley & Wilson's principles of Bacteriology, virology and immunology*. London, **1990**. S: 211-46.
109. **Wismans PJ, van Hattum J, de Gast GC, Bouter KP, Diepersloot RJA ve ark.** A prospective study of in vitro anti-HBs producing B cells (spot-ELISA) following primary and supplementary vaccination with a recombinant hepatitis B vaccine in insulin dependent diabetic patients and matched controls. *Journal of Medical Virology*, **1991**,35: 216– 22.
110. **Wongurani S.** Tetanus immunology. *Isr J Med Sci*, **1989**, 25: 127.
111. **Wood MJ.** Toxin-Mediated Disorders: Tetanus, botulism and diphtheria. *Infectious Disease* 2nd edition. Harcourt Publisher Ltd, London **2004**, S: 289-296.
112. **Yaramış A, Taş MA.** Neonatal tetanus in the southeast of Turkey: risk factors, and clinical and prognostic aspects. Review of 73 cases, 1990-1999. *Turk J Pediatr*, **2000**, 42(4): 272-274.
113. **Yavuzılmaz A.** Trabzon ilinde 40 yaş ve üzeri erişkinlerin tetanoz antikor düzeyleri ve etkileyen faktörler. Uzmanlık tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Trabzon, **2010**.



## 8. ÖZGEÇMİŞ

Şerife Akkçük 1978 yılında Ankara'da doğdu. İlk orta ve lise öğrenimini Ankara'da tamamladı. 1995 yılında Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Biyoloji Öğretmenliği Bölümü'nde lisans eğitimine başladı. 1997 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Eğitim Fakültesi'ne yatay geçiş yaptı. 2000 yılında lisans eğitimini tamamladı. 2012 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı.