

İleri Yaşlarda Tetanoz Aşısı Rapeli Gerekli mi ? (*)

Selma YEGANE TOSUN (**), Ümit ATMAN (***), Erhun KASIRGA (****),
Ümit İNCEBOZ (*****)

(*) X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresinde (15-19 Ekim 2001 Adana) sunulmuştur.
(**) Moris Şinasi Çocuk Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Servisi, Manisa
(***) Celal Bayar Üniv Tıp Fak Halk Sağlığı ABD, Manisa
(****) Celal Bayar Üniv Tıp Fak Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Manisa
(*****) Celal Bayar Üniv Tıp Fak Kadın Hast ve Doğum ABD - Manisa

ÖZET

Tetanoz hastalığı, gelişmekte olan ülkelerde endemik olarak görülmeye devam etmektedir fakat insidansı değişkendir. En sık görülen formu olan yenidoğan tetanusundan her yıl anneleri yeterince immünize olmayan çok sayıda yenidoğan kaybedilmektedir. Bunun yanısıra yeterince immünize olmayan erişkinler de halen tetanoz hastalığı nedeniyle ölmektedir. Bu çalışmada Manisa bölgesinde yaşları 17 ile 72 arasında değişen toplam 143 kişilik çalışma grubundan ve 50 kişilik sağlıklı kontrol grubundan alınan kan örneklerinde tetanus antitoksin düzeyleri mikro EIA yöntemi ile araştırılmıştır. Çalışma grubundaki kişilerden 107'sinde (% 74.8) tetanus antitoksin düzeylerinin koruyucu değer üzerinde; 12'sinde (% 8.4) zayıf pozitif ve 24'ünde (% 16.8) ise negatif olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubunda yer alan tüm bireylerde koruyucu değer oldukça üzerinde antitoksin düzeyleri saptanmıştır. Yaşla ilişki değerlendirildiğinde 17-35 yaş arasındaki olgularında antitoksin düzeyinin 36 yaş ve üzerindekiilere göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (p=0.001). Sonuç olarak tetanoz hastalığının önlenmesi için aktif immünizasyonun yaşam boyu devam ettirilmesi ve bu nedenle aktif immünizasyon sonrası yeterli antitoksin düzeyine sahip olanların her 10 yılda bir hatırlatma dozlarının yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tetanus, antitoksin düzeyi, mikro EIA yöntemi

SUMMARY

Is the Booster Vaccine for Tetanus in Older Age Necessary?

Tetanus occurs worldwide and is endemic in developing countries, but it's incidence varies considerably. The most common form, neonatal tetanus, kills many infants each year because the mother was not immunized. In addition, many of the unimmunized people worldwide die each year from tetanus disease.

In this study, we studied the antitoxin levels for tetanus by micro EIA in blood samples of 143 subjects aged between 17-72 and 50 controls in Manisa region. We found antitoxin levels in 107 subjects (74.8 %) were protective levels (positive); in 12 (8.4 %) were weak positive and in 24 (16.8 %) were under the protective levels (negative). All of the control subjects were found as highly positive. Tetanus protective immunity level was higher in between 17-35 years age group than 36 and older ones, and the result was statistically significant (p=0.001). In conclusion, for prevention of tetanus disease an effective immunization programme should be provided during all period of life. We consider that the vaccination should be done every 10 years for people who have had enough antitoxin levels after active immunization.

Key words: Tetanus, antitoxin level, EIA method

GİRİŞ

Tetanoz karşı aktif bağışıklama ile % 100'e varan koruyuculuk elde edilmesine rağmen yeterli ve düzenli aşılama programının uygulanmaması nedeniyle tetanoz hastalığı günümüzde halen önemini sürdürmektedir. Tetanoz hastalığı, gelişmekte olan ülkelerde anne adaylarının yeterince immünize olmamalarına bağlı olarak göbek

kordonunun kirli aletlerle kesilmesi gibi uygulamalar sonucu daha çok neonatal tetanoz şeklinde seyretmekte, ayrıca ileri yaşlarda rapel dozları yapılmadığı için duyarlı hale gelen bireylerde de görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde ise daha, çok ileri, yaşlarda serumdaki koruyucu antitoksin düzeyinin azalmasına/kaybolmasına bağlı olarak hastalık ortaya çıkmaktadır (1-4).

Ülkemizde tetanoz aşılmasına bebeklik döneminde başlanmakta, daha sonra ilköğretim okullarının birinci ve beşinci yılında ve lise 1’de aşilar tekrarlanmaktadır. Bunun yanısıra gebelik sırasında anne adayları ücretsiz olarak Devlet tarafından aşılanırken askere gidenlere yapılan rutin tetanus aşılması ile genç erişkin erkekler de bu hastalıktan korunmuş olmaktadır. Ancak eğitimini ilkokuldan sonra sürdürmeyenlere, askerlik sırasında herhangi bir nedenle aşılanmayan veya askerliğini er olarak yapmayan erkekler, ve yine gebeliği sırasında Sağlık Ocağına gitmediği için aşılanmayan veya gebelik söz konusu olmayan kadınlara tetanoz aşılmasının rapel dozları yapılamamakta ve zaman içinde bu kişilerde antitoksin düzeyi azalarak kaybolabilmektedir. Bu durum özellikle eksik aşılanma, düzensiz uygulanan aşı takvimi gibi nedenlere bağlı olarak primer aşılama sorunları olan kişiler başta olmak üzere zaman içinde azalan antitoksin düzeylerine bağlı olarak ileri yaşlarda kişilerin tetanoza duyarlı hale gelmesine yol açmaktadır.

Bu çalışmada tetanoz aşısı sonrası oluşan koruyucu antitoksin düzeylerinin yaşla değişiminin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma Temmuz 2000-Mart 2001 tarihleri arasında sürdürülmüş ve yaşları 17 ile 72 (OD \pm SD: 40.6 \pm 13.1) arasında değişen; çoğunluğu doktor, hemşire, laborant ve 112 Acil Yardım çalışanları gibi sağlık çalışanı olmak üzere toplumun değişik kesimlerinden kişilerin yer aldığı toplam 143 kişilik çalışma grubundan ayrıca kontrol grubu olarak da sağlıklı görünümde 25 lise öğrencisi ile şimdiki veya daha önceki gebelikleri sırasında olmak üzere son beş yıl içinde Sağlık Ocağında tetanus aşuları yapılmış olan 25 gebenin yer aldığı 50 kişilik kontrol grubundan 5'er cc kan alınmıştır. Ayrılan serum örneklerinde tetanus antitoksin düzeyleri mikro EIA yöntemiyle (Sorin-Biomedica-İtalya) araştırılmıştır. Testler üretici firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmiş; kontrol için test kitinde hazır olarak yer alan farklı konsantrasyonlardaki kalibratörler kullanılmıştır. Sonuçlar optik okuyucuda okunmuş ve en düşük koruyucu antitoksin düzeyi 0.01 IU/ml

olarak, 0.005-0.01 IU/ml arası değerler zayıf pozitif ve 0.1 IU/ml üzeri değerler ise mutlak koruyucu düzey olarak kabul edilmiştir (3). Çalışma sonucunda zayıf pozitif veya negatif olarak saptanan olgulara aşı önerilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 10.0 paket programı kullanılarak yapılmış, gruplar arası farkı belirlemede X^2 testinden yararlanılmış ve $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma sonunda çalışma grubundaki kişilerden 107’sinde (% 74.8) tetanoz antitoksin düzeylerinin koruyucu değer üzerinde; 12’sinde (% 8.4) zayıf pozitif ve 24’ünde (% 16.8) ise negatif olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubunda yer alan tüm bireylerde koruyucu değer olduğu üzerinde antitoksin düzeyleri saptanmıştır (Tablo 1). Koruyucu tetanus antitoksin düzeyi saptanan kişi sayısı olarak çalışma grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($X^2 = 10.56$, $p=0.001$).

Tablo 1. Saptanan tetanoz antitoksin düzeyleri

	Çalışma grubu n: 143	Kontrol grubu	
		Öğrenci n:25	Gebeler n:25
Tetanoz antitoksin düzeyi 0.1 IU/mL nin üzerinde (pozitif)	107 (%74.8)	25 (% 100)	25 (% 100)
Tetanoz antitoksin düzeyi 0.005-0.01 IU/mL arasında (zayıf pozitif)	12 (% 8.4)	0	0
Tetanoz antitoksin düzeyi 0.005 IU/mL nin altında (negatif)	24 (% 16.8)	0	0
TOPLAM	143	25	25

Tablo 2 . Tetanoz antitoksin düzeyi sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı

	17-35 yaş	36-49 yaş	50-70 yaş	TOPLAM
Tetanoz antitoksin düzeyi 0.1 IU/mL nin üzerinde (pozitif)	40 (% 85)	48 (% 78)	19 (% 56)	107 (74.8)
Tetanoz antitoksin düzeyi 0.005-0.01 IU/mL arasında (zayıf pozitif)	2 (% 4)	5 (% 8)	5 (% 15)	12 (% 8.4)
Tetanoz antitoksin düzeyi 0.005 IU/mL nin altında (negatif)	5 (% 11)	9 (% 14)	10 (% 29)	24 (% 16.8)
TOPLAM	47	62	34	143

Yaşla ilişki değerlendirildiğinde 16-35 yaş arasındaki olgularda yeterli antitoksin düzeyi saptanan olguların oranı % 85 olarak saptanırken, yaşla birlikte koruyucu düzeyi olan olgu sayısının azaldığı ve 50-70 yaş grubundakilerde bu oranın % 56'ya düştüğü saptanmış ancak gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($X^2= 9.34, p=0.009$).

Çalışma grubunda yer alan ve tetanoz antitoksin düzeyleri zayıf pozitif saptanan 12 olgunun sorgulamasında çoğunun son 10 yıl içinde tetanoz aşısı yapıp yapılmadığını hatırlamadıkları öğrenilmiş; negatif olan olguların ise tümü son 10 yıl içinde tetanoz aşısı yapılmadığını belirtmiştir.

Kontrol grubunda yer alan tüm olgularda tetanoz antitoksin düzeyleri koruyucu düzeyin üzerinde saptanmış olup bu olgular sorgulandığında lise öğrencilerinin tümüne Lise 1'de tetanoz aşısı yapılmış olduğu; gebelerin ise şu andaki gebelikleri veya son beş yıl içindeki gebelikleri sırasında Sağlık Ocağında iki doz tetanoz aşısının yapıldığı öğrenilmiştir.

TARTIŞMA

Gelişmiş ülkelerde çok düşük oranlarda saptanan hatta bazılarında artık hiç görülmemeyen yenidoğan tetanozuna gelişmekte olan ülkelerde halen rastlanmaktadır (5-7). Buna karşılık gelişmiş ülkelerde yenidoğan tetanozu görülmemekte ve ileri yaştaki erişkinlerde tetanoz olguları saptanmaktadır (8-11). Ülkemizde olgu sayısında belirgin bir azalma olmakla birlikte gerek yenidoğan tetanozu gerekse erişkin tetanoz olguları görülmeye devam etmektedir (12-14).

Erişkin tetanoz olguları genel olarak ileri yaşlarda görülmekte ve çoğunlukla primer immünizasyonun yetersiz olduğu ve/veya hatırlatma dozlarının yapılmadığı kişilerde görülmektedir. ABD'de yapılan ve yaş ortalamaları 69 olan kişilerdeki tetanoz antitoksin düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada kişilerin % 54'ünde tetanoz antitoksin düzeyinin koruyucu düzeyin altında olduğu, yine ABD'de 65 yaş üzerinde 129 kişide tetanoz antitoksin düzeylerinin kişilerin % 50'inde yeterli düzeyde olmadığı saptanmıştır (15,16).

İsrail'de yapılan bir çalışmada 28-39 yaş arası kadınların % 7'sinde, 40-49 yaş arası kadınların % 14'ünde, 60 yaş üzeri kadınların da % 68 'inde tetanoza karşı immünite eksikliği saptanmış (17), İspanya'da yapılan bir çalışmada ise 49 yaş ve üzerindeki kişilerde tetanoz immünitesi araştırılmış ve yaşları 50-59 arası olan erkeklerde immün olanların oranı % 17, 70 yaş ve üzerinde ise % 8 olarak bulunmuştur (18). Polonya'da tetanoza karşı yeterli antitoksin düzeyleri araştırılmış ve 40 yaşın altındaki kişilerin % 10 'unda, 40 yaş ve üzerindeki kişilerin ise % 35 'inde koruyucu antikor düzeylerinin olmadığı saptanmıştır (19). Kjielsen ve ark. (20) Danimarka'da 30-70 yaş arasında 351 kişide ELISA yöntemiyle tetanoz antitoksin düzeyini araştırmışlar ve kişilerin % 51'inin korunmadığını saptamışlardır.

Yapılan birçok çalışmada koruyucu antitoksin düzeylerinin yaşla birlikte anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir. Schroder ve ark. (21) Almanya'da 19-90 yaş arası 487 erkekte % 96, 408 kadında ise % 71 oranında koruyucu antitoksinlerin varlığını göstermişler ve gençlerde yüksek olan koruyuculuk düzeyinin yaşla birlikte hızla azaldığını gözlemişlerdir. Matzkin ve ark. (22) 200 kişilik erişkin çalışma grubundaki kişilerin yalnızca % 30'unda antitoksinlerin koruyucu düzeyde olduğunu ve yaşla birlikte koruyuculuğun azaldığını saptarken Werner ve ark. (23) 60 yaş üzeri 1546 kişide tetanus immünitesiyle ilgili yaptıkları çalışmada kişilerin sadece % 34'ünün korunduğunu ve bu koruyuculuğun da düşük düzeyde olduğunu saptayıp yaşlıların düzenli olarak aşılanmasını gerektiğini bildirmişlerdir.

Bjorkholm ve ark. (24) İsveç'te hastane personeli ile ilgili olarak yaptıkları çalışmada 102 personelin % 81'inin tetanoza karşı korunmuş olduğunu, geri kalan ve korunmayan peronelin ise 30 yaşın üzerinde olduklarını saptamışlar ve primer immünizasyon yapılmış olan kişilerde rapel dozun hızla yeterli yanıt oluşturduğunu göstermişlerdir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda Papila ve ark. (25) risk grubu olarak değerlendirilen inşaat işçileri, sanayi çalışanları ve çiftçilerde tetanoz antitoksin düzeylerini araştırmışlar ve son beş yılda aşılanan

kişilerden % 68'inde, son aşından sonra 6-10 yıl geçenlerin % 70'inde, 10 yıldan fazla süre geçenlerde ise % 31'inde koruyucu antikor varlığını belirlemişler ve 10-19 yaşta % 77; 20-29 yaşta % 68; 30 yaş üzerinde ise % 29 oranında koruyuculuk saptamışlardır. Ural (26). ve ark. 1-78 yaş arası 100 kişiden son 5 yılda aşılanağın % 71.1 'inde,10 yıldan önce aşılanağın ise % 2.8'inde koruyucu düzey bulunduğunu göstermişlerdir. Akyol ve ark. (27) çiftçi, asker, tıp öğrencisi ve anne-bebek çifti olmak üzere toplam 179 kişide yaptıkları çalışmada çiftçilerde % 8, askerlerde % 68, tıp öğrencilerinde % 53, doğum yapan anneler ve bebeklerinde ise % 35 oranında koruyucu antitoksin düzeylerinin bulunduğunu saptamışlardır.

Çetin ve ark. (28) ise çalışma gruplarında yer alan çocuk ve adolesanların büyük kısmında koruyucu tetanoz antitoksin düzeylerinin bulunduğunu ancak 31-59 yaşta olguların % 74'ünde 51 yaşın üzerindekiilerde ise % 86'sında koruyucu düzeyin altında olduğunu saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda 17-35 yaş grubunda % 85 olan koruyucu antitoksin düzeyinin giderek azaldığı ve 50-70 yaş grubunda % 56'ya düştüğü belirlenmiştir. Tetanoz antitoksin düzeyleri koruyucu düzeyin altında olan ve çoğunluğu sağlık çalışanı olan kişilerin hemen tümü 10 yıldan daha eski bir tarihte aşılandıklarını belirtmişler ve çoğu da tetanoz aşılamağın hatırlayamamışlardır. Bu grupta yer alan ve askerliğini yedek subay olarak yapmış olan doktorların tümü aşığı ihmal edip yaptırmadıklarını belirtmişler, bayanlar ise gebelikleri sırasında kendilerini izleyen Kadın Doğum uzmanının aşığı yaptırmamalarını önerdiğini ifade etmişlerdir. Oysa tetanoz aşığı ile primer immünizasyondan sonra aradan 25 yıl geçtiğinde bile vücut toksoidi hatırlamakta ve buna karşı sekonder yanıt oluşturabilmektedir ve bu nedenle düzenli aralarla hatırlatma dozunun yapılması uzun vadeli korunmada oldukça önemlidir (29-31).

Sonuç olarak tetanoz aşılamağıyla oluşan koruyucu antitoksin düzeyleri zaman içinde azalmakta ve özellikle ileri yaşlarda kişiler hastalığa duyarlı hale gelmektedir; bu nedenle herhangi bir yaralanma olmasa bile özellikle 40 yaş üzeri kişilerde 10 yılda bir hatırlatma dozunun yapılması gereklidir.

KAYNAKLAR

- 1-Arnon SS: Tetanoz. "Behrman RE, Kliegman RM,Jenson HB. (eds): Nelson Textbook of Pediatrics ", pp878, 16th edition. WB Saunders Company , Philadelphia (2000).
- 2-Wilfert C,Hotez P: Tetanus. "Katz SL, Gershon AA, Hotez P. (eds): Krugman's Infectious Diseases of Children, pp 501,tenth edition. Mosby Year Book,St Louis (1998).
- 3-Bleck T.P.: Clostridium tetani (Tetanus). "Mandell GL,Bennet JE,Dolin R. (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, pp 2537,5th edition. Churchill Livingstone Inc, New York (2000).
- 4-Tekeli E. Tetanoz. "Topcu AW, Söyletir G, Doganay M (eds): Infeksiyon Hastalıkları, s 903, 1. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul (1996).
- 5-Badiane S, Coll-Seck AM, Diop BM, Ould FA, Sow S: Neonatal tetanus in Dakar. Epidemiologic, clinical and prognostic aspects (apropos of 1159 cases,1979-1989). Bull Soc Pathol Exot 84:550 (1991).
- 6-Rochat R, Ahkter HH: Tetanus and pregnancy-related mortality in Bangladesh. Lancet 30;354:1562 (1999).
- 7-Perry H, Weierbach R, Hassain I; Islam R : Tetanus toxoid immunization coverage among women in zone 3 of Dhaka city; the challenge of reaching all women of reproductive age in urban Bangladesh. Bull World Health Organ 76:449(1998).
- 8-Pectermans WE,Schepens D: Tetanus -still a topic of present interest; a report of 27 cases from a Belgian referral hospital. J Intern Med 239:249 (1996).
- 9-Prospero E, Appignanesi R, D'Errico MM, Carle F: Epidemiology of tetanus in the Marches Region of Italy,1992-95. Bull World Health Organ 76:47 (1998).
- 10-Bordenheier B, Prevots DR, Khetsuriani N, Wharton M: Tetanus surveillance-United States,1995-1997. Mor Mortal Wkly Re CDC Surveill Summ 3;47:1(1998).
- 11-Simonsen O, Bloch AV, Heron I: Epidemiology of tetanus in Denmark 1920-1982. Scand J Infect Dis 19:437 (1987).
- 12- Gurkan F, Basnak M, Dikici B, et al. Neonatal tetanus : a continuing challenge in the southeast of Turkey:risk factors,clinical features and prognostic factors. Eur J Epidemiol 15:171 (1999)
- 13- T.C.Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri 1995. Araştırma Planlama ve Koordinasyon Kurulu Başkanlığı ,Yayın no:579 (1996)
- 14-Tosun SY, Aksu S: Tetanus neonatorum: It is still a problem. International Medical Journal 8:209 (2001).
- 15- Peter J, Geraldine M, Michele K.A: population -based serologic survey of immunity to tetanus in the United States. N Engl J Med 332:761(1995).
- 16-Alagappon K,Rennie W,Falck J : Seroprevalence of tetanus antibodies among adults older than 65 years. Ann Emerg Med 28:18 (1996).
- 17-Wongurani S: Tetanus immunology. Isr J Med Sci 25:127 (1989).

- 18- Cilla G, Montes P, Part C, Perez-Traller E: Immunity against tetanus in adults over the age of 49 years. *Med Clin (Brc)*103:571 (1994).
- 19- Glazka A, Kardymowicz B: Tetanus incidence and immunity in Poland. *Eur J Epidemiol* 5:474 (1989).
- 20- Kjeldsen K, Simonsen O, Heron I: Immunity against diphtheria and tetanus in the age group 30-70 years. *Scand J Infect Dis* 20:177 (1988).
- 21- Schroder JP, Kuhlmann WD: *Immun Infect* 19:14 (1991).
- 22-Matzkin H, Regev S: Naturally acquired immunity tetanus toxin in an isolated immunity. *Infect Immun* 48:267 (1985).
- 23-Werner GT, Fruhwein N, Spies F, Ulm K: Tetanus immunity in old age. *Z Gerontol* 16:130 (1983).
- 24-Bjorkholm B, Wahl M, Granstram M, Hagberg L: Immune status and booster effects of low doses of tetanus toxoid in Swedish medical personnel. *Scand J Infect Dis* 26:471 (1994).
- 25-Papila Ç: Risk gruplarında tetanoz antikor düzeylerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, Elazığ (1997).
- 26- Ural O, Fındık D: Değişik yaş gruplarında tetanoz antitoksin düzeylerinin indirekt hemagglütinasyon yöntemiyle araştırılması. *Flora Derg* 1:31 (1996).
- 27-Akyol G, Baysal B: Toplumun çeşitli gruplarında tetanoza karşı antitoksin düzeylerinin araştırılması. *Mikrobiyol Bülteni* 28:365 (1994).
- 28-Çetin C, Sönmez E, Bayındır Y, Şerefhanoglu K, Günel S: Malatya yöresinde tetanoz immünitesi. *Flora* 5:135 (2000).
- 29- Huest M: Invitro titration of tetanus antitoxin. *Arch Inst Pasteur Tunis*. 64:385 (1987).
- 30-Edsall G, Elliott MW, Peebles TG, Eldred MC: Excessive use of tetanus toxoid boosters. *JAMA* 202:17 (1967).
- 31-Peebles TG, Eldered MC, Edsall G: Tetanus emergency boosters. *N Engl J Med* 280:575 (1969).