

TETANOZ

AŞI TAKVİMİ

Ülkemizde tetanoz aşılama öyküsünün başlangıcı ve gelişimi difteri aşılması ile hemen hemen aynı yolu izlemiştir. Halen Sağlık Bakanlığı çocukluk çağı aşı takvimine göre tetanoz aşısı uygulamaları; hayatın ilk ikinci, üçüncü ve dördüncü aylarının sonlarında toplam üç doz DBT, 16-24 aylarda bir doz DBT, ilkokul 1 ve 5. sınıflarda toplam iki doz Td, lise 1. sınıfta bir doz TT aşısı şeklindedir (Ek-1). Bu programın yanı sıra; 1990'larda neonatal tetanozun eliminasyonu hedefi doğrultusunda gebelerin tetanoza karşı aşılması çalışmaları da hız kazanmıştır. Ayrıca erkek populasyona askerlik döneminde de tetanoz aşısı uygulanmaktadır. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü 1999 yılı verilerine göre DBT ile birinci, ikinci ve üçüncü doz uygulama oranları Samsun'da sırası ile %92, %91 ve %89, Türkiye genelinde; %85, %82 ve %79'dur. Gebelere uygulanan TT1 ve TT2+ aşı formlarının oranları ise Samsun'da sırası ile %48 ve %52, Türkiye genelinde %36 ve %36'dır (Ek-2).

GEREÇ VE YÖNTEM

Uygulamada standardizasyon için sağladığı kolaylık gözönüne alınarak; difteri için kullandığımız ELISA test prosedürü, bu çalışmada tetanoza karşı bağışıklık düzeyinin araştırılmasında da metod olarak seçilmiştir.

Laboratuvarımızda hazırlanan (in-house) ELISA kiti kullanılarak serum örneklerinde tetanoz toksoidine karşı IgG antikorları araştırılmıştır. Paralel line assay ile test referans serumunun titresini International Antitoksin Unit (IU) olarak saptamak için, bir tetanoz partikül aglütinasyon kiti'nin (Kaketsuken, Japan) referans serumu kullanılmıştır. 96 kuyucuklu mikropalaklar (Greiner, Immuran 600, Germany), karbonat-bikarbonat tampon (pH 9.6) solüsyonunda 5µg/mL olacak şekilde sulandırılan saf tetanoz toksoidinin (400 Lf/mL, 122 mgPN/mL; Biken, Japan) 100µl'si ile kaplanmış ve bir gece buzdolabında nemli ortamda bekletilmiştir. Bundan sonraki basamaklar tümü ile Kısım 2.'de difteri için anlatıldığı gibi uygulanmıştır. Tetanoz IgG antikor titreleri için

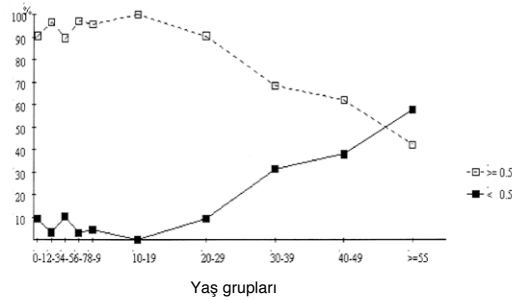
elde edilen sonuçlar paralel line assay ile değerlendirilmiştir (p=0.05).

ELISA ve benzeri in-vitro yöntemlerle gösterilen antikor değerlerinin in-vivo nötralizasyon teknikleriyle ölçülebilen antitoksin düzeyleri ile korelasyonunda henüz bazı endişeler bulunduğundan dolayı (1); bu çalışmada elde edilen bulgular için "koruyucu düzey" terminolojisi kullanılmamıştır. Bu nedenle araştırma grubuna dahil olan örneklerde ölçülen antikor değerleri de üç düzeyde/aralıkta değerlendirmeye alınmış olup bunlar; <0.5 IU/mL, ≥0.5 IU/mL ve ≥1 IU/mL şeklindedir.

BULGULAR

Tetanoz Antikor Düzeylerinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

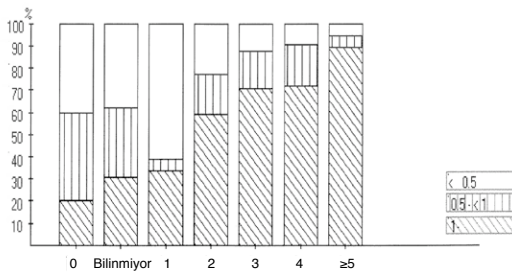
Tetanoz toksoidine karşı IgG antikor düzeyleri, araştırmaya katılan 343 bireyden, 322'sinin serum örneğinde değerlendirilmiştir.



Şekil 3-a: Araştırma grubunda tetanoz için ELISA ile ölçülen antikorların, <0.1 IU/mL, ≥0.1 IU/mL ve ≥0.5 IU/mL düzeylerinde, yaş gruplarına göre dağılımı; Samsun, Şubat-2000

Şekil 3-a'da tetanoz antikor değerlerinin yaşa göre dağılımı görülmektedir. Değerlendirmede kullanılabilirlik bakımından (bkz: tartışma) 0.5 IU/mL düzeyi kullanılmıştır. Sonuçlara göre çocuklarda yüksek düzeyde pozitif antikor değerleri görülmektedir. ≥0.5 IU/mL üzeri değerlerde, populasyonun antikor düzeyleri oranı 0-20 yaş arasında %90 seviyesini korurken, takip eden

yaşlarda yaşa bağlı olarak düşüş göstermekte ve 50+ yaş grubunda %42 ile en düşük değere ulaşmaktadır (Şekil 3-a). ≥ 0.5 IU/mL antikor düzeyleri için geometrik ortalamalar da aynı seyri izlemektedir. Buna göre; erişkinlerde yaşa bağlı düşüş izlenmiş ve geometrik ortalamalar 20'li yaşlarda 100.5 iken 50+ yaş grubunda 10-0.5 olarak hesaplanmıştır (Tablo 3-a).



Şekil 3-b: Araştırma grubunda tetanoz için < 0.5 IU/mL, ≥ 0.5 IU/mL ve ≥ 1 IU/mL aralıklarındaki antikor düzeylerinin tetanoz aşısı doz sayısına göre (DBT, dT/DT, TT) dağılımı; Samsun, Şubat 2000

Tetanoz Antikor Düzeylerinin Aşı Öyküsüne Göre Dağılımı

Araştırma grubunda bireylerin anket formlarındaki aşı öyküleri (DBT, DT, dT, TT gibi tüm aşılarda) baz alındığında; ELISA ile ölçülen tetanoz antikor düzeylerinin hızının aşı dozuna bağlı olarak arttığı izlenmektedir (Şekil 3-b, Tablo 3-b). Tek doz aşı uygulaması için ≥ 0.5 IU/mL ve ≥ 1 IU/mL titre aralıklarında bu değerler sırası ile %38.9 ve %33.3 bulunmuşken, beş ve üzeri dozlarda %94.5 ve %100'lere geldiği görülmüştür. Aşılanmamış 20 kişinin tamamı erişkin yaş grubundadır (25-76 yaş arası) ve aşı öyküleri hatırlamaya dayalıdır.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, değerlendirmelerde 0.5 IU/mL antitoksin düzeyleri kullanıldı, çünkü laboratuvarımızda hazırlanan (in-house) ELISA test yöntemi ile 0.5 IU/ml altında bulunan antitoksin titre değerlerinin bazılarının, fare nötralizasyon testi, partiküler aglütinasyon reagen testi gibi diğer bazı test yöntemleri ile uyum göstermediği saptandı.

Tablo 3-a: Araştırma grubunda tetanoz için ELISA metodu ile ölçülen antikor düzeylerinin yaş gruplarına göre dağılımı; Samsun, Şubat-2000

Yaş grupları	ELISA ile tetanoz antikor düzeyleri						G.O.* Log.10	Toplam	
	<0.5 IU/mL		≥ 0.5 IU/mL		≥ 0.1 IU/m			S	%
	S	%	S	%	S	%			
0-1	3	9.4	6	18.8	23	71.9	0.3	32	9.9
2-3	1	3.2	5	16.1	25	80.6	0.5	31	9.6
4-5	3	10.3	8	27.6	18	62.1	0.1	29	9.0
6-7	1	2.9	3	8.6	31	88.6	0.8	35	10.9
8-9	1	4.3	1	4.3	21	91.3	0.4	23	7.1
10-19	0	0.0	1	3.2	30	96.8	0.5	31	9.6
20-29	3	9.4	2	6.3	27	84.4	0.5	32	9.9
30-39	11	31.4	8	22.9	16	45.7	-0.03	35	10.9
40-49	11	37.9	8	27.6	10	34.5	-0.1	29	9.0
50+	26	57.8	14	31.1	5	11.1	-0.5	45	14.0
Toplam	60	18.6	56	17.4	206	64.0	0.3	322	100.0

* Geometrik ortalamalar yalnızca ≥ 0.5 IU/mL antikor düzeylerini içermektedir.

Tablo 3-b: Araştırma grubunda ELISA yöntemi ile elde edilen tetanoz antikor düzeylerinin, tetanoz aşısı doz sayısına göre (DBT,dT/ DT,TT) dağılımı; Samsun, Şubat 2000

Antikor titreleri (IU/mL)	Tetanoz aşısı doz sayısı												Toplam	
	Aşısız		1		2		3		4		≥5		S	%
	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%		
<0.5	8	40.0	11	61.1	5	22.7	9	12.5	7	9.3	4	5.5	44	15.7
0.5-1	8	40.0	1	5.6	4	18.2	12	16.7	14	18.7	4	5.5	43	15.4
≥1	4	20.0	6	33.3	13	59.1	51	70.8	54	72.0	65	89.0	193	68.9
Toplam	20	100.0	18	100.0	22	100.0	72	100.0	75	100.0	73	100.0	280	100.0

Bu raporda, uygulamada standardizasyon için sağladığı kolaylık gözönüne alınarak tetanoz toksoidine karşı IgG antikorlarının araştırılmasında da ELISA test prosedürünün seçildiği daha önce belirtilmişti. Öte yandan, henüz sonuçları alınmamış olduğundan bu raporun gereç-yöntem ve bulgular kısmında verilemeyen iki alternatif yöntem (partikül aglütinasyon ve in-vivo toksin nötralizasyon deneyleri) ile de tetanoz için araştırmamız sürdürülmektedir.

Klasik bilgilere göre doğal enfeksiyon yolu ile tetanoza karşı antitoksin gelişmemektedir. Bu nedenle, serum örneklerinde saptanmış antitoksinlerin aşısı yolu ile geliştiği varsayılabilir. Hayvan deneylerine göre tetanoz antitoksini koruyucu düzeyi ≥ 0.01 IU/ml olarak belirtilmektedir, ancak 0.16 IU/ml titre olup tetanoz gelişen vakalar mevcuttur.

Daha sonraki raporlarda daha düşük seviyelerdeki antitoksin düzeyleri incelenecektir.

KAYNAKLAR

1. Immunological basis for immunization. Module 3: Tetanus. WHO / EPI / GEN / 03.13