

## Procjena zaštićenosti protiv tetanusa osoba srednje i starije dobi određivanjem titra specifičnih protutijela

Suzana BUKOVSKI-SIMONOSKI<sup>1</sup>,  
dr. sc., dr. med., specijalist mikrobiolog  
Tatjana JEREN<sup>1</sup>, prof. dr. sc., dr. med.,  
specijalist infektolog  
Bruno BARŠIĆ<sup>1</sup>, prof. dr. sc., dr. med.,  
specijalist infektolog  
Branko VITALE<sup>2</sup>, prof. dr. sc., dr. med.,  
specijalist imunolog  
Ivan BEUS<sup>1</sup>, prof. dr. sc., dr. med.,  
specijalist infektolog

<sup>1</sup>) Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«, Zagreb

<sup>2</sup>) Institut »Ruđer Bošković«, Zagreb

### Ključne riječi

tetanus  
zaštićenost  
protutijela  
srednja i starija dob

### Key words

tetanus  
protection  
antibody  
middle and old age

**Primljeno:** 2007–09–20

**Received:** 2007–09–20

**Prihvaćeno:** 2007–10–29

**Accepted:** 2007–10–29

Znanstveni članak

U našem ispitivanju izmjerili smo titar protutijela protiv tetanusnog toksina u serumu 437 osoba srednje i starije dobi iz gradske i seoske sredine u Koprivničko-križevačkoj županiji. Ispitanici su bili u dobi od 45 do 95 godina. Dvije trećine ispitanika bile su žene (66%). Veliki postotak ispitanika (39,1%) nije znao da li je i kada je cijepljen protiv tetanusa. Traženi *minimalni zaštitni titar* od 0,01 IU/mL u uzorku seruma ispitanika nije utvrđen u **9,09%** ispitanika, i to u 11% žena i 5,3% muškaraca.

U starijim dobnim skupinama žena od 70–74 godine i od 75–79 godina traženi minimalni zaštitni titar nije nađen u 36,6%, odnosno 26,7% ispitanica. U značajno većem broju ispitanika, njih **30%**, više u žena (35%) nego u muškaraca (21%) nije utvrđen titar protutijela od 0,1 IU/mL, poznat u literaturi kao *titar budnosti*. Udio ispitanika koji nisu imali *titar budnosti* značajno se povećava u osoba starih 70 i više godina i kreće se od 38,46% do 66,67% u žena, odnosno od 37,5% do 41,7% u muškaraca. Ipak, u ispitanika u svim dobnim skupinama i svim skupinama definiranim na temelju cjepljene anamneze *medijan* titra protutijela bio je nekoliko puta viši od postavljenog *minimalnog zaštitnog* titra. Naime, najniži *medijan* titra utvrđen u skupini nepoznatog cijepljenog statusa bio je 0,27 IU/mL, odnosno najniži u osoba starih 85 i više godina 0,06 IU/mL. Najviši *medijan* od 1,51 IU/mL zabilježen je u cijepljenih prije manje od 10 godina, a od 0,89 IU/mL u osoba od 45 do 49 godina. Uočene su više vrijednosti protutijela u muškaraca nego u žena i pretpostavili smo da su posljedica redovitog cijepljenja muških ispitanika prije ili za vrijeme vojne obveze.

Na temelju dobivenih rezultata zaključili smo da je većina naših ispitanika srednje i starije dobi zadovoljavajuće zaštićena protiv tetanusa u odnosu na osobe iste dobi u drugim zamljama, iako značajan broj njih nije bio obuhvaćen obveznim programom cijepljenja. Međutim 9,09% naših ispitanika ipak je bilo nezaštićeno i to u svim ispitivanim dobnim skupinama. Stoga smatramo da bi se osobe srednje i starije dobi trebalo organizirano zaštititi protiv tetanusa kako bi se spriječilo obolijevanje populacije te dobi.

### Evaluation of tetanus protection among middle and older age examinees by tetanus antibody measuring

Scientific paper

In our study we measured the level of tetanus antibody titer in 437 sera of middle-aged and elderly urban and rural population of Koprivnica-Križevci county. The examinees were 45–95 years old. Two thirds of examinees were women (66%). The majority of our examinees (39.2%) did not know if they were or when they were vaccinated against tetanus. The required *minimum protective level* of 0.01 IU/mL in the serum sample was not determined in **9,09%** of examinees, in 11% of women and 5.3% of men. In women aged 70–74 and 75–79 years of age, the required titer was not detected in 36.6% i.e. in 26.7% of examinees, respectively. In a significantly higher number of examinees, **30%**, more in women (35%) than in men (21%) the titer of 0,1 IU/mL, the so called *alert titer*, was not determined. The percentage of patients that did not have a required *alert titer* significantly increased in persons aged 70 years and older, ranging from 38.5% to 66.7% in women, i.e. from 37.5% to 41.7% in men. Despite *median* titer was few times higher than the set *minimum protective level* in all age groups as well as in all vaccine groups. Namely, it ranged from 0,27 IU/mL in

the group of examinees of unknown vaccine status to 1,51 IU/mL in those vaccinated less than 10 years ago and from 0,06 IU/mL in persons aged 85 years and older up to 0,89 IU/mL in persons aged from 45 to 49 years. We noticed higher antibody titers in men than in women and supposed that the differences between women and men were in connection with male vaccination history in the army.

Based on obtained results we concluded that the majority of our middle-aged and elderly examinees are satisfactory protected

against tetanus in comparison with the same aged examinees in other countries, especially taking in consideration that most of them were not included in obligatory vaccination program. Nevertheless 9,09 % of our examinees remained unprotected in all age groups. Therefore we believe it is important to implement an organized protection against tetanus of middle-aged and elderly persons to prevent illness among this population.

## Uvod

Tetanus je najčešće akutna bolest dramatičnog tijeka karakterizirana napinjanjem, odnosno zgrčenosti popreč-noprugastih mišića koja, unatoč postojanju učinkovitog i sigurnog cjepiva već više od pet decenija, diljem svijeta je uzrok smrti i do 1 000 000 ljudi godišnje, a od toga oko 500 000 novorođenčadi. Činjenica je da je tetanus ostao veliki javno zdravstveni problem u ekonomski nerazvijenim zemljama, gdje se bilježi najveći broj oboljelih i umrlih od tetanusa. U razvijenim zemljama u posljednjim desetljećima 20. stoljeća zahvaljujući primjeni programa cijepjenja i mogućnosti liječenja u jedinicama intenzivne skrbi obolijevanje i smrtnost od tetanusa značajno je smanjena, te je incidencija 0,2 do 2 oboljela na 100 000 stanovnika, a smrtnost, primjerice u Sjedinjenim američkim državama je početkom 21. stoljeća 0,02/100 000 [1, 2]. Međutim, i u razvijenim zemljama, koje organiziranu zaštitu protiv tetanusa provode dugi niz godina, bolest još nije potpuno pod kontrolom, a od tetanusa oboljevaju i umiru necijepljene osobe, osobito osobe starije dobi [3, 4]. Važni razlozi da tetanus još nije pod kontrolom su sveprisutnost uzročnika *Clostridium tetani* i njegova sposobnost da u nepovoljnim uvjetima sporulira što mu omogućava dugogodišnje preživljavanje, zatim karakter bolesti koja nije tipična prijenosna zarazna bolest i ograničena vremenska zaštita nakon provedenog cijepjenja. Obzirom da tetanus nije prijenosna zarazna bolest javno zdravstvo ne može primijenjenim programom cijepjenja postići kolektivnu zaštitu niti uz visoki cjepni obuhvat više od 90 %. Stoga bi problem tetanusa bilo moguće riješiti, odnosno eliminirati bolest, u jednoj zemlji, samo cijepljenjem koje bi obuhvatilo cjelokupno stanovništvo i to bez obzira na dob. No neki istraživači u svojim radovima ističu da je u starijih osoba imunološki odgovor nakon primjene cjepiva protiv tetanusa znatno sporiji i slabiji. Druge studije međutim pokazuju da se imunološki odgovor starijih osoba, nakon primjene tetanusnog antigena, ne razlikuju značajno od odgovora mlađih osoba [5, 6]. Očito da utjecaj dobi na razinu zaštitnih protutijela nakon cijepjenja nije do kraja istražen.

U Hrvatskoj smo na temelju analize podataka prikupljenih u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević« u Zagrebu za razdoblje od 1983. do 2001. godine,

pokazali da je danas pojavnost tetanusa najveća u osoba starije životne dobi i to pretežito ruralnih područja. Prema našim podacima na 4 500 000 stanovnika od tetanusa je prosječno obolijevalo 14 osoba godišnje, a od toga 28 % je umrlo. U 97 % bolesnici od tetanusa u promatranom razdoblju su bile osobe starije od 45 godina. Cjepni status oboljelih je bio nepoznat. Hospitalizacija i rehabilitacija oboljelih od tetanusa je dugotrajna i skupa [7].

Od 1955. godine u Hrvatskoj je javno-zdravstvena služba uvela organizirano cijepljenje protiv tetanusa. Stoga je današnja epidemiološka slika u Hrvatskoj rezultat činjenice da su programom kontroliranog, redovitog cijepjenja i docjepljivanja bile obuhvaćene osobe rođene 1953. i kasnije. Stanovništvo rođeno prije 1953. godine nije bilo cijepjeno ili je cijepjeno isključivo pri povredivanju, prije operativnih zahvata, odnosno muška populacija na početku služenja vojnog roka. Ovakvo cijepljenje gotovo u pravilu nije bilo dokumentirano, što je rezultiralo učestalim ponavljanjem cijepjenja za određene osobe budući da najčešće nije bilo moguće precizno utvrditi razmak između tada dane doze i doze cjepiva koja je primijenjena u ranijoj incidentnoj situaciji. U Hrvatskoj se provodi cijepljenje protiv tetanusa u dojenačkoj populaciji u dobi od 3, 5, 7, 12 mjeseca, a docjepljivanje u dobi od 4, 7, 14 i 19 godina prema programu obvezatnog cijepjenja. Od 2002. godine u program je uvedeno cijepljenje osoba koje će u tekućoj godini navršiti 60 godina i to primjenom dvije doze cjepiva u razmaku od mjesec dana i docjepljivanjem nakon 6 do 12 mjeseci.

Poznato je da se titar specifičnih protutijela, i nakon uredno provedene primovakcinacije protiv tetanusa, ne zadržava doživotno, između ostalog i zbog toga što se radi o takozvanom »mrtvom« cjepivu, već se mora održavati docjepljivanjem. Tijekom dugog razdoblja primjene tetanusnog cjepiva u svijetu provedena su brojna ispitivanja dužine trajanja zaštitnih tetanusnih protutijela. Većina autora je navela da se u više od 95 % cijepljene populacije zaštitni titar tetanusnih protutijela zadržava i preko 10 godina [8]. Aktivni sastojak u cjepivu protiv tetanusa je toksoid, odnosno pročišćeni, formaldehidom detoksicirani tetanusni toksin. Da bi se postigla zadovoljavajuća klinička zaštita protiv tetanusa, minimalni zaštitni titar specifičnih protutijela je prema većini istraživača 0,01 IU/mL [9, 10], dok se titar koji je deseterostruko viši

smatra titrom budnosti. Titar budnosti bi imao značenje upozoravajućeg čimbenika na temelju kojeg bi se moglo odlučiti o potrebi provođenja pravovremenog docjepljivanja.

Našim istraživanjem željeli smo ispitati kako su u Hrvatskoj osobe srednje i starije dobi zaštićene protiv tetanusa, odnosno kakva je raspodjela titra tetanusnih protutijela u naših ispitanika. Posebice su nas zanimali oni ispitanici koji su rođeni prije uvođenja obveznog programa cijepjenja protiv tetanusa 1955. godine.

## Materijal i metode

### Materijal

Za naše istraživanje odabrali smo suradničku županiju iz sjeverne Hrvatske, Koprivničko-križevačku, za koju smo, u našem ranijem radu [7], utvrdili da je zabilježen veći broj oboljelih od tetanusa nego u drugim dijelovima Hrvatske.

Pripremili smo upitnike za sve ispitanike, temeljem kojih smo dobili, osim općih podataka o spolu, dobi, mjestu rođenja i stanovanja, stručnoj spremi, i podatke o povijesti dosadašnjeg primanja cjepiva protiv tetanusa, dokumentiranosti primljenih doza cjepiva, kao i povredama i operativnim zahvatima. Uzimanje uzoraka krvi obavljeno je u Koprivnici i manjim mjestima, odnosno u seoskim sredinama, u razdoblju od kolovoza 2002. godine do srpnja 2003. godine. Uzorci su nakon centrifugiranja sistematizirani, pohranjeni na  $-20^{\circ}\text{C}$  do serološkog testiranja koje smo proveli komercijalnim ELISA testom u Odjelu za transfuziologiju Imunološkog zavoda d.d. u Zagrebu. Podatke dobivene obradom upitnika i serološkim testiranjem analizirali smo i obradili statistički.

### Ispitanici

U ispitivanje smo uključili osobe, dobrovoljce starosti 45 i više godina. Ispitanici su bili iz Koprivnice, Đelekovca, Imbriovca, Zablatja, Gole, Gotalova, Legrada, Malog Otoka i Sokolovca. Veći dio ispitanika bio je iz seoske sredine, a manji dio bili su ispitanici iz grada, zaposlenici ili umirovljenici.

Svaki ispitanik je svojim potpisom na upitniku potvrdio suglasnost za učešće u našem ispitivanju. Za naše istraživanje posebice su bili važni podaci o dobi ispitanika i povijesti dosadašnjeg primanja cjepiva protiv tetanusa kao glavni parametri za prosudbu imunološkog odgovora i zaštićenosti naše ispitivane populacije.

### Metode

Od ispitanika se venepunkcijom uzelo 7–10 mL krvi, koja se zatim centrifugirala pri 3 000 okretaja tijekom 10 minuta u mikrobiološkom laboratoriju Zavoda za javno zdravstvo Koprivničko-križevačke županije.

Testiranje uzoraka seruma provedeno je ELISA testom (Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG, Ger-

many) radi kvantitativnog određivanja titra IgG klase protutijela koja nastaju u krvi osoba cijepjenih tetanusnim toksoidom. Serumi su ispitivani u duplikatu. Mjerenje količine tetanusnih protutijela obavljeno je automatskim čitačem i izražene u IU/mL.

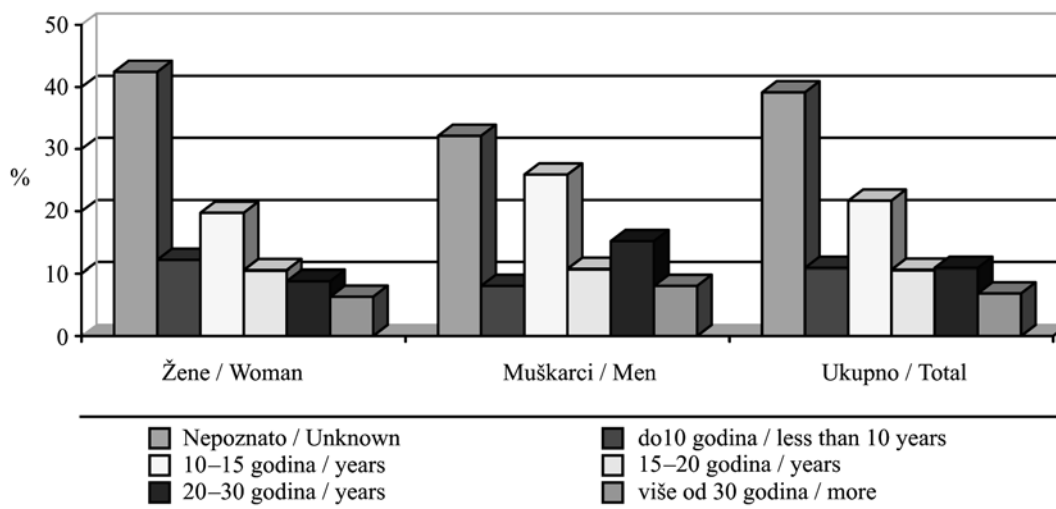
Ispitanici su podijeljeni u devet dobnih skupina s petogodišnjim rasponom u svakoj skupini. Prema cjepnoj anamnezi ispitanika, odnosno cjepnoj povijesti, napravljena je podjela ispitanika u šest skupina, s napomenom da je gotovo zanemariv broj naših ispitanika imao dokumentirane podatke o dosadašnjem cijepljenju, te su podatke o cijepljenju dali ispitanici prema sjećanju.

U statističkoj analizi korištena je deskriptivna statistika. Podaci dobiveni deskriptivnom statistikom (aritmetička sredina, standardna devijacija, medijan, interkvartilni raspon, minimalni i maksimalni titar protutijela) prema dobi i prema cjepnoj anamnezi prikazani su tabelarno i grafički. Za sve statističke analize korištena je programska podrška SAS for Windows, Release 8.02 (SAS Institute, Carry, NC, USA).

## Rezultati

U naše istraživanje bilo je uključeno 499 osoba starosti 45 i više godina. Dvije trećine ispitanika su bile žene (66 %) prosječne dobi 63 godine, dok su muškarci bili prosječne dobi 59,9 godina. Najmlađi ispitanici imali su 45 godina, a najstariji 95 godina. Od svih 499 ispitanika uzeli smo podatke za upitnik i zatim uzorke venske krvi.

Titar specifičnih protutijela određen je u 452 uzorka seruma. Dio uzoraka seruma nismo mogli testirati jer su bili hemolitični. Statističkom obradom obuhvaćeno je 437 ispitanika, 287 žena i 150 muškarca, koji su imali sve parametre potrebne za usporedbu, dob i cjepni status (Tablica 1). U tablici 1 prikazana je dob ispitanika i usporedba definiranih skupina s cjelokupnom populacijom u Hrvatskoj. I u našem ispitivanom uzorku udio ispitanika starijih od 80 godina značajno se smanjuje u odnosu na mlađe dobne skupine, od 45 do 75 godina, kao i u populaciji Hrvatske. Udio najstarije dobne skupine, osoba starih 85 i više godina, u cjelokupnoj hrvatskoj populaciji u odnosu osobe starosti 45–49 godina iznosi 1:7, što odgovara omjeru tih dobnih skupina zastupljenih u našem ispitivanju (1:5). Prema cjepnoj povijesti (Sl. 1) najviše ispitanika je bilo u skupini nepoznatog cjepnog statusa (39,14 %), više žena (42,44 %) nego muškaraca (32,14 %). Petina naših ispitanika (22 %) bilo je cijepjeno prije 10 do 15 godina (muškaraca 25,89 %). Gotovo dvostruko više muških ispitanika bilo je cijepjeno prije 20 do 30 godina nego žena (15,18 % muškaraca : 8,82 % žena). Prije više od 30 godina cjepivo je primilo 6,86 % naših ispitanika, a prije manje od 10 godina samo 10,86 % (Slika 1). Prosječna starost ispitanika u postavljenim skupinama prema cjepnoj povijesti nije se bitno razlikovala i kretala se od 57,83 godine (u skupini koja je bila cijepljena prije 15 do 20 go-



**Slika 1.** Cjepni sustav ispitanika  
**Figure 1.** Examinees vaccine status

**Tablica 1.** Dobni udio ispitanika  
**Table 1.** Age distribution among examinees

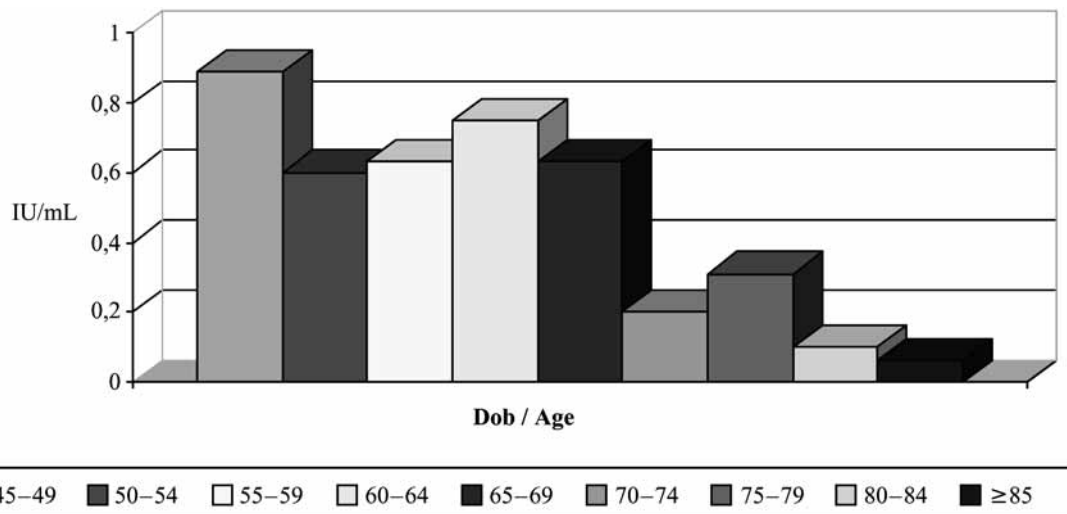
Dobna skupina / Age group	Ispitanici / Examinees						Populacija Hrvatske / Croatian population
	Ž / W	%	M / M	%	Σ	%	≥ 45 godina / years
45–49	45	15,68	31	20,67	76	17,39	7,5
50–54	36	12,54	26	17,33	62	14,19	6,6
55–59	35	12,20	17	11,33	52	11,90	5,2
60–64	37	12,89	18	12,00	55	12,59	5,9
65–69	47	16,38	26	17,33	73	16,70	5,7
70–74	38	13,24	16	10,67	54	12,36	4,6
75–79	30	10,45	12	8,00	42	9,61	3,1
80–84	13	4,53	3	2,00	16	3,66	1,3
≥ 85	6	2,09	1	0,67	7	1,60	0,96
<b>Ukupno / Total</b>	<b>287</b>	<b>100</b>	<b>150</b>	<b>100</b>	<b>437</b>	<b>100</b>	<b>41</b>

dina) do 65,32 godine (u skupini koja je cjevivo dobila prije više od 30 godina). Žene su bile u prosjeku najstarije u skupini osoba nepoznatog cjevskog statusa (64,28 godina) i skupini osoba cijepjenih prije manje od 10 godina (64,72 godina), a najmlađe su bile u skupini cijepjenih prije 15 do 20 godina (56,63 godina). Muški ispitanici su bili najmlađi u skupini cijepjenih prije manje od 10 godina (55,64 godina) i skupini cijepjenoj prije 20 do 30 godina (55,58 godina), dok su najstariji bili u skupini koja je cijepljena prije više od 30 godina (71,92 godina). Vrijednost prosječne dobi u definiranim dobnim skupinama pokazale su da su u svakoj skupini i muški i ženski ispitanici bili podjednako zastupljeni u svih 5 godišta. Najstarija doba skupina obuhvaćala je više godišta obzirom na mali udio ovih godišta u hrvatskoj populaciji i prosječna starost u toj skupini iznosila je 92,57 godina.

U odnosu na **dob** srednja vrijednost titra specifičnih protutijela u uzorcima ispitanika, *medijan*, u svim dobnim

skupinama bio je višestruko veći od minimalnog zaštitnog titra. Najviša vrijednost *medijana* od 0,89 IU/mL zabilježena je u skupini ispitanika od 45 do 49 godina, a najmanja od 0,10 IU/mL u skupini ispitanika od 80 do 84 godine starosti (Slika 2). Kod muških ispitanika *medijan* titra specifičnih protutijela bio je viši nego u žena i iznosio je 0,92 IU/mL. Vrijednosti *medijana* u većini dobnih skupina muških ispitanika bile su više nego u ženskih ispitanica osim u dobnj skupini starosti 80 do 84 godina (viši titar u žena – 0,16 IU/mL).

Prosječna vrijednost titra specifičnih protutijela, *aritmetička sredina titra*, također je u svim dobnim skupinama naših ispitanika bila 20 i više puta veća od traženog minimalnog zaštitnog titra, i kretala se od 0,28 IU/mL u dobnj skupini skupini 80–84 godine do 1,17 IU/mL u skupini osoba 45–49 godina (Tablica 2). I prosječna vrijednost titra protutijela bila je viša u muških ispitanika nego u žena, posebice u mlađim dobnim skupinama. No u



**Slika 2.** Medijan titra tetanusnih protutijela u IU/mL u serumu u odnosu na dob ispitanika

**Figure 2.** Median tetanus antibody titer (IU/mL) in serum according to examinee's age distribution

**Tablica 2.** Vrijednost titra tetanusnih protutijela prema dobi ispitanika

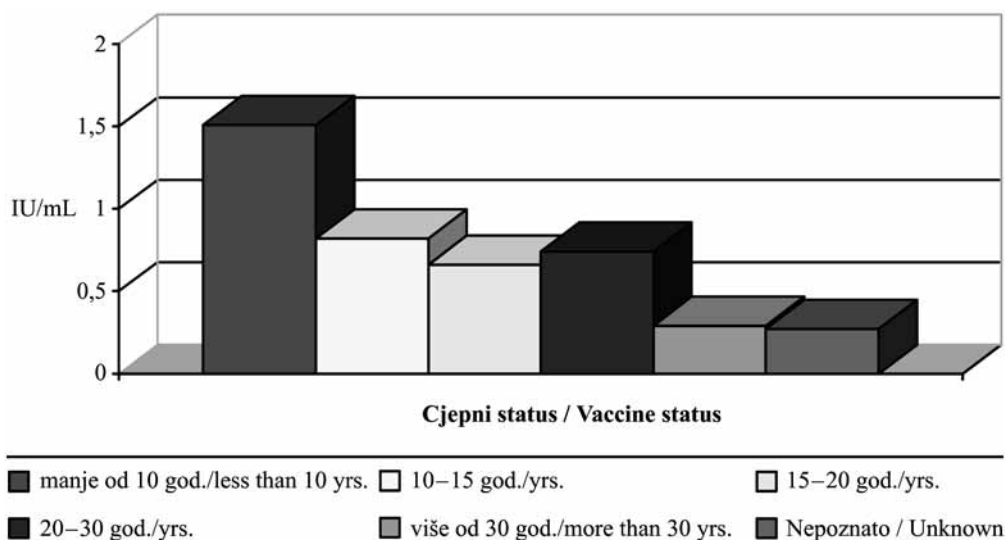
**Table 2.** Tetanus antibody titer according to age distribution of examinees

Dobna skupina / Age group Godina / year	Aritmetička sredina / Arithmetic mean	Minimalni titar / Minimal titer
	Medijan / Median	Maksimalni titar / Maximal titer
45-49	1,17	0,00
	0,89	4,39
50-54	0,96	0,02
	0,60	4,20
55-59	0,95	0,00
	0,63	3,50
60-64	1,12	0,00
	0,75	4,56
65-69	0,99	0,00
	0,63	4,46
70-74	0,58	0,00
	0,20	4,76
75-79	0,72	0,00
	0,31	4,27
80-84	0,28	0,00
	0,10	1,18
≥ 85	0,78	0,01
	0,06	2,72

ispitanica je prosječna vrijednost titra bila upravo u dobi od 80 do 84 godine 10 puta viša nego u muškaraca iste dobi. U svim dobnim skupinama, osim u skupini osoba 50 do 54 godine (titar 0,02 IU/mL) i osoba starih 85 i više godi-

na (titar 0,01 IU/mL), nađen je po jedan ispitanik kod kojeg našim testom nismo mogli izmjeriti titar protutijela. U muških ispitanika u mlađim dobnim skupinama, od 45 do 59 godina, svi ispitanici su imali titar specifičnih protutijela jednak ili viši od 0,01 IU/mL. Najviši titar u uzorcima seruma naših ispitanika bio je 100 i više puta veći od minimalnog zaštitnog (od 1,18 IU/mL do 4,76 IU/mL). Kod žena je najviša vrijednost 4,76 IU/mL zabilježena u skupini od 70 do 74 godine, a u muškaraca u osoba od 60-64 godine (4,56 IU/mL). Zanimljivo je da je u maloj skupini naših ispitanika u dobi od 85 i više godina zabilježen titar od 2,72 IU/mL.

Obzirom na **cjepnu povijest**, odnosno vrijeme od posljednje primljene doze cjepiva protiv tetanusa, *medijan* titra specifičnih protutijela bio je najniži u skupini osoba nepoznatog cjepnog statusa (0,27 IU/mL) i osoba koje su cijepljenje prije više od 30 godina (0,29 IU/mL), a najviši 1,51 IU/mL u skupini osoba koje su cijepljene prije manje od 10 godina (Slika 3). I u muških ispitanika je najniža vrijednost medijana zabilježena u skupini ispitanika cijepljenih prije više od 30 godina (0,11 IU/mL), a najviša u osoba cijepljenih prije manje od 10 godina (2,74 IU/mL). Medijan titra u ženskih ispitanika bio je u svim skupinama cjepne povijesti nešto niži nego u muških ispitanika. I dok je najniži titar protutijela bio kod ispitanica nepoznatog cjepnog statusa (0,13 IU/mL), najviša vrijednost zabilježena u skupini žena cijepljenih prije 15 do 20 godina. U žena koje su izjavile da su cijepljene prije manje od 10 godina medijan je iznosio 0,59 IU/mL. Prosječna vrijednost titra protutijela, *aritmetička sredina* titra bila je najniža u skupini osoba koje su cjepivo primile prije više od 30 godina (0,45 IU/mL) i u skupini nepoznatog cjepnog statusa (0,55 IU/mL) (Tablica 3) i to i u muškaraca i u žena. U osoba cijepljenih prije manje od 10 godina ipak je ta vrijednost bila najviša. U svim skupinama ispitanika imali smo po jednog ispitanika kod kojeg našim testom nismo mogli



**Slika 3.** Medijan titra tetanusnih protutijela u IU/mL u serumu ispitanika u odnosu na cjepnu anamnezu ispitanika  
**Figure 3.** Vaccine status distribution of median tetanus antibody titer (IU/mL)

**Tablica 3.** Vrijednost titra u tetanusnih protutijela prema cijepnoj povijesti ispitanika

**Table 3.** Tetanus antibody titer according to vaccine status of the examinees

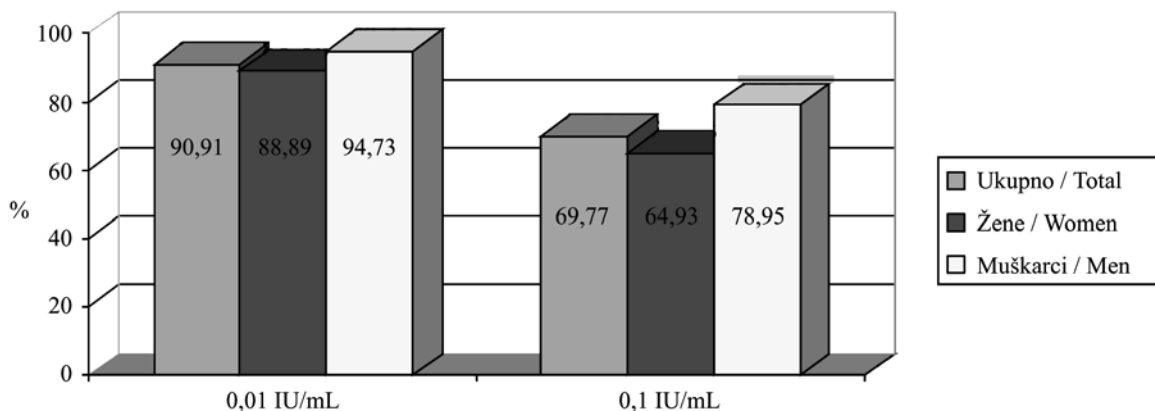
Cijepna povijest / Vaccine status Godina / years	Aritmetička sredina / Arithmetic mean	Minimalni titar / Minimal titer
	Medijan / Median	Maksimalni titar / Maximal titer
IU / mL		
Nepoznato / Unknown	0,55	0,00
	0,27	4,46
<10	1,72	0,00
	1,51	4,76
10-15	1,15	0,00
	0,82	4,27
15-20	0,88	0,00
	0,66	2,75
20-30	0,90	0,00
	0,74	3,02
>30	0,45	0,00
	0,29	2,01

izmjeriti najnižu vrijednost titra specifičnih protutijela. Najviši titar specifičnih protutijela u definiranim cjepnim skupinama zabilježen je u uzorku seruma osoba koje su cijepjene prije manje od 10 godina (4,76 IU/mL), a to je titar koji je zabilježen također u ženskih ispitanica, dok je kod muškaraca u istoj cjepnoj skupini najviši titar imao malo nižu vrijednost (4,56 IU/mL). I u skupini osoba nepoznatog cjepnog statusa, i žena i muškaraca, zabilježena

je visoka vrijednost najvišeg titra od 4,46 IU/mL odnosno 3,82 IU/mL.

Titar tetanusnih protutijela jednak ili veći od *minimalnog zaštitnog titra* od **0,01 IU/mL** utvrđen je u 90,91% naših ispitanika (Slika 4), 88,89% žena i 94,73% muškaraca. U **dobnim skupinama** od 50 do 54 godine i skupini ispitanika od 85 i više godina i kod ženskih i muških ispitanika *minimalni zaštitni titar* od **0,01 IU/mL** ili veći utvrđen je u svim ispitivanim uzorcima (100%), uz napomenu da je u našoj najstarijoj dobnoj skupini (85 i više godina) bilo samo 7 ispitanika. Osim navedenog još je u žena zadani titar u svih ispitanica utvrđen samo u dobnoj skupini od 80 do 84 godine, a u muškaraca u ispitanika mladih dobni skupina, od 45 do 49 godina i od 55 do 59 godina. U većini ostalih dobni skupina traženi titar je zabilježen u visokom postotku ispitanika (90,38% do 98,68%). Najniži postotak ispitanika u čijem uzorku je zabilježen traženi minimalni titar utvrđen je u skupini osoba od 70 do 74 godine i skupini od 75 do 79 godina (75,93% i 76,19% uzoraka). U ženskih ispitanika iz te dvije dobne skupine utvrđen najniži postotak traženog minimalnog titra specifičnih protutijela (68,42% i 73,33% ispitanica).

Usporedbom vrijednosti izmjenog titra specifičnih protutijela, koji je predstavljao zatečenu, temeljnu zaštićenost naših ispitanika, između pojedinih dobni skupina, uočene razlike, i u ženskih i muških ispitanika, bile su značajne. Razlika se pojavljuje u pravilu kod ispitanika kod kojih je dobna razlika 20 ili više godina. Primjerice, izmjereni titar bio je statistički značajno viši u ispitanica 45 do 49 godina nego u ispitanica 70 do 74 godine ( $p=0,036$ ). Također je prosječno niža vrijednost specifičnih protutijela zabilježena kod ispitanika koji su u osmom ili višem desetljeću života.



**Slika 4.** Postotak ispitanika kod kojih je utvrđen titar tetanusnih protutijela  $\geq 0,01$  IU/mL odnosno  $\geq 0,1$  IU/mL  
**Figure 4.** Percentage of examinees with detected tetanus antibody titer  $\geq 0,01$  IU/mL and  $\geq 0,1$  IU/mL

Titar koji bi nam bio smjernica za potrebu ponovnog docjepljivanja, *titar budnosti* (jednak ili veći od **0,1 IU/mL**) utvrđen je u samo 69,77% ispitanika (Slika 4), u 64,93% žena, ali u čak 78,95% muškaraca. Posebice u starijim dobnim skupinama (ispitanici stariji od 74 godine) je udio ispitanika koji su imali traženi titar od 0,1 IU/mL bio tek oko 50%. U žena u svim dobnim skupinama traženi titar budnosti je utvrđen u još manjem postotku nego u muškaraca. Razlika u udjelu osoba s traženim titrom budnosti je nešto manja između žena i muškaraca u skupinama od 70 do 79 godina. I dok kod svih muškaraca starosti od 80–84 godine (trojica) nije zabilježen traženi titar budnosti, jedan jedini ispitanik u skupini osoba 85 i više godina imao je traženi titar. U istoj skupini žena (od 85 i više godina) traženi titar budnosti imale su samo dvije ispitanice, a četiri nisu.

Obzirom na **cjepnu povijest** najmanji udio ispitanika s utvrđenim *minimalnim zaštitnim titrom* od **0,01 IU/mL** bio je u 85,47% ispitanika nepoznatog cjepnog statusa, a najveći udio u ispitanika koji su bili cijepljeni prije 15 do 20 godina 97,62%. U žena je najmanji udio ispitanica imalo minimalni zaštitni titar u skupini nepoznatog cjepnog statusa (82,44%), a najviši udio ispitanica s tim titrom je utvrđen u skupini cijepljenih prije 15 do 20 godina. U skupini cijepljenoj prije više od 30 godina sve su ispitanice imale traženi titar no radilo se o malom uzorku. U muškaraca je najmanji postotak ispitanika koji su imali traženi titar zabilježen upravo u skupini cijepljenih prije više od 30 godina (75%), dok je u ostalim skupinama udio ispitanika koji su imali traženi minimalni zaštitni titar bio viši od 90% (94,74% u ispitanika cijepljenih prije 20 do 30 godina, 97,44% u skupini cijepljenoj prije 10 do 15 godina, te u svih ispitanika cijepljenih prije manje od 10 godina i prije 15 do 20 godina).

U našem ispitivanju statistički značajne razlike u visini izmjerenih specifičnih protutijela koje su uočene bile su vezane uz cjepnu povijest ispitanika, odnosno uz vrijeme od kada je ispitanik primio posljednju dozu cjepiva protiv

tetanusa. Nađeni titar specifičnih protutijela bio je značajno niži kod ispitanika koji su bili u skupini osoba nepoznatog cjepnog statusa i to kod žena u odnosu na skupine cijepljene prije manje od 10 godina, prije 10 do 15 godina i prije 15 do 20 godina ( $p=0,015$ ;  $p=0,015$ ;  $p=0,03$ ), dok je kod muškaraca statistički značajni niži titar izmjeren u ispitanika nepoznate cjepne anamneze u odnosu na cijepljene prije manje od 10 godina ( $p=0,015$ ). Samo usporedbom skupine nepoznatog cjepnog statusa i skupine osoba koje su cijepljene prije više od 30 godina nije bilo veće razlike u vrijednosti titra specifičnih protutijela.

Najniži udio ispitanika u kojih je utvrđen titar budnosti, od **0,1 IU/mL**, obzirom na cjepne skupine, bio je u skupini ispitanika nepoznatog cjepnog statusa (56,98%), a najviši udio od 85,92% u skupini osoba koje su cijepljene prije manje od 10 godina. U muških ispitanika je postotak osoba koje su imale traženi titar bio viši nego u žena u svim cjepnim skupinama, a najviši udio je zabilježen u ispitanika cijepljenih prije manje od 10 godina (92,86%). Međutim u skupini muškaraca koji su cjepivo primili prije više od 30 godina samo 50% ispitanika imalo je zadani titar budnosti. Kod žena je najmanji postotak ispitanica imalo traženi titar u skupini ispitanica nepoznatog cjepnog statusa (52,68%).

## Diskusija

Gotovo od samog otkrića i pripreme cjepiva protiv tetanusa, tridesetih godina 20. stoljeća, pratila se djelotvornost cjepiva, utvrđivanjem vrijednosti stvorenih tetanusnih protutijela u krvi nakon primjene cjepiva, i dužina zaštite koju cjepivo može pružiti, praćenjem dinamike pada titra protutijela. Pokazalo se da pad vrijednosti stvorenih specifičnih protutijela kroz određeno vremensko razdoblje nema ni aritmetički niti geometrijski tijek i da ga matematički nije moguće točno predvidjeti. Ispitivanja koja su se tijekom nekoliko desetljeća 20. stoljeća provodila, a radi utvrđivanja dužine trajanja zaštite protiv tetanusa na-

kon primjene cjepiva, bila su temelj za procjenu kada bi trebalo provesti docjepljivanje. Neki ispitivači su utvrdili da se tetanusna protutijela mogu naći u krvi cijepljene osobe i 6 do 12, odnosno i do 15 do 20 godina nakon cijepljenja [11, 12, 13]. I Edsall je na temelju svog ispitivanja također zaključio da i 15 do 20 godina nakon cijepljenja je zaštitna vrijednost protutijela zadovoljavajuća [14]. Zato je većina istraživača u sedmom desetljeću 20. stoljeća smatrala da bi docjepljivanje trebalo provoditi svakih 10 godina [15, 16]. Međutim, nešto kasnije je Herdegree u svom radu, primjenjujući adsorbirano cjepivo protiv tetanusa, ustvrdio da stečeni imunitet, uzimajući za zaštitni nivo tetanusnih protutijela 0,01 IU/mL, traje tek nešto više od tri godine [17]. Ribero je utvrdio da 15 godina nakon provedenog cijepljenja 24 % cijepljenih osoba u Italiji nema titar od 0,1 IU/mL koji je postavio kao zaštitni [18]. Simonsen, kao i neki drugi autori, je utvrdio da se titar tetanusnih protutijela u danskoj populaciji zadržava dugo, te da je docjepljivanje dovoljno obaviti svakih 20 godina [19, 20, 21]. U Hrvatskoj je Dobrovšak ispitivanjem vrijednosti titra specifičnih protutijela u osoba od 19 do 53 godine utvrdila da su svi ispitanici imali titar od 0,1 IU/mL ukoliko su cjepivo primili prije manje od 15 godina, ali samo 66 % ispitanika ako su ispitanici cjepivo primili prije više od 15 godina. U svom radu je također ustvrdila da nakon 17 godina od posljednjeg cijepljenja vrijednost zaštitnih protutijela pada na 0,1 IU/mL, a tek nakon 25 godina na vrijednost 0,01 IU/mL [8].

Poznato je da na imunološki odgovor pojedinca važan utjecaj imaju vlastite imunološke značajke, zatim sastav i kvaliteta antigena, te posebice broj primijenjenih doza cjepiva protiv tetanusa i vremenski razmaci u kojim se te doze primjenjuju, odnosno, shema imunizacije [22]. Međutim mora se voditi računa i o nekim drugim čimbenicima koji potencijalno mogu utjecati na imunološki odgovor pojedinca, kao što su prisutnost infekcijsnog ili malignog oboljenja, malnutricija, primjena citostatika i drugih imunosupresivnih lijekova, stres, te dob cijepjenika.

U Hrvatskoj je cijepljenje protiv tetanusa obvezatno više od 50 godina. Propisanim programom cijepljenja obuhvaćena je populacija od 3 mjeseca do 19 godina (čl. 42 Zakona o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti, Narodne novine 60/1992). U tom razdoblju ova populacija se cijepi protiv tetanusa 8 puta. Od 2002. godine u obvezatni program zaštite protiv tetanusa sukcesivno se uključuju i osobe koje u tekućoj godini navršavaju 60 godina. Cijepljenje se provodi prema shemi prihvaćenoj još 1949. godine u američkoj vojsci [23, 24, 25, 26]. Sheme cijepljenja protiv tetanusa, koje se primjenjuju u pojedinim zemljama svijeta, međusobno se razlikuju, posebice u provođenju docjepljivanja. U raznim dijelovima svijeta se s cijepljenjem protiv tetanusa započelo u različito vrijeme. Primjerice u Francuskoj je 1950-ih godina započelo s cijepljenjem protiv tetanusa u vojnika [27]. U Italiji cijepljenje protiv tetanusa je obvezno od 1938. godine za vojno osob-

lje, a za djecu, radnike iz rizičnih grupa i atletičare od 1963. godine [28]. Cijepljenje protiv tetanusa u SAD počelo se provoditi sredinom 1940-ih uključujući i djecu [2]. Budući da su u većini zemalja obvezni programi cijepljenja protiv tetanusa dugo obuhvaćali samo djecu i adolescente posljedica je povećana pojavnost tetanusa u starijim dobnim skupinama. Gergen je utvrdio da se zaštitni titar tetanusnih protutijela počinje smanjivati u četrdesetoj godini. U njegovom ispitivanju je samo 27,8 % osoba od 70 godina i starijih imalo zaštitna protutijela [29]. Samo 72 % dobrovoljnih davatelja krvi iz Berlina zaštićeno je potpuno protiv tetanusa sa smanjivanjem učešća zaštićenih u starijim dobnim skupinama [30], a samo 30 % Amerikanaca starijih od 70 godina ima zaštitni titar tetanusnih protutijela [31]. U Italiji se procjenjuje da je čak 21 do 55 % žena u dobi 61 do 70 godina nezaštićeno od tetanusa, a čak 75–90 % žena starijih od 69 godina [32, 33]. U Ottawi, u Kanadi, zabilježena je procijepljenost protiv tetanusa u odraslih osoba od 50 % [34]. Mi smo u svom ranijem istraživanju pokazali da je u Hrvatskoj 97 % oboljelih od tetanusa starije od 45 godina [7]. Obzirom na činjenicu da se u Hrvatskoj počelo s organiziranim cijepljenjem protiv tetanusa već 1955. godine, pretpostavlja se da su danas u Hrvatskoj i osobe stare 47 godina cijepljene protiv tetanusa prema uobičajenoj shemi. Za hrvatsku populaciju također je važna činjenica da je dio osoba srednje i starije dobi tijekom svog života cijepljen protiv tetanusa uglavnom zbog povreda. Osim toga do prije otprilike dva desetljeća često se cijepilo sve osobe i prije operativnih zahvata, osobito gastroenteroloških i ginekoloških.

Stoga smo mi u našem radu željeli procijeniti zaštićenost protiv tetanusa u osoba srednje i starije dobi, odnosno u osoba starijih od 45 godina, u odabranom uzorku ispitanika, a kao jedan od koraka u rješavanju problema pojavnosti tetanusa u osoba srednje i starije dobi.

Prosječna dob naših ispitanika u 9 dobnih skupina i skupinama određene cjepne anamneze nije se bitno razlikovala (od 57,83 do 65,32 godine). U velikog broja ispitanika nije bio poznat cjepni status (39,14 %). Samo 10 % ispitanika bilo je cijepljeno prije manje od 10 godina i to nešto više žena nego muškaraca. Ipak titar manji od *minimalnog zaštitnog titra* od 0,01 IU/mL, imalo je samo 9,09 % ispitanika u dobi od 45 do 85 i više godina. Međutim *titar budnosti* od 0,1 IU/mL nije imalo 30 % ispitanika. Simonsen je sličan postotak nezaštićenih (28 %) dobio u danskih ispitanika, ali u dobi od 25 do 30 godina koji su bili cijepljeni u dječjoj dobi. U Italiji je procijenjeno da je visok udio nezaštićenih žena od tetanusa, čak 75–90 %. Osim toga u naših ispitanika zabilježena je visoka vrijednost *medijana* tetanusnih protutijela (0,46 IU/mL), koja je bila 40 puta viša od minimalnog zaštitnog titra, i to 80 puta viša u muškaraca (0,80 IU/mL) i 40 puta u žena (0,40 IU/mL). U svim skupinama cjepne anamneze *minimalni zaštitni titar* utvrđen je u više od 90 % ispitanika osim u skupini osoba nepoznatog cjepnog statusa gdje je nešto



manje osoba (85,47 %) imalo traženi titar. Najviši *medijan* je izmjeren u skupini osoba koje su cijepljene prije manje od 10 godina (1,51 IU/mL) i bio je gotovo trostruko viši u muškaraca (2,74 IU/mL) nego u žena (0,91 IU/mL). Prosječne vrijednosti titra naših ispitanika pojedinih dobnih skupina su i 50 % više u muškaraca nego u žena i to u mlađim dobnim skupinama (45–49, 50–54, 55–59, 60–64 godine). Razlog tome mogao bi biti cijepljenje muške populacije protiv tetanusa na samom početku ili u tijeku vojne službe. U odnosu na cjepnu povijest *titar budnosti* ipak je imalo najviše ispitanika koji su posljednju dozu cjepiva protiv tetanusa primili prije manje od 20 godina (skupina cijepljenih prije manje od 10 godina –85,92 %, skupina cijepljenih prije 10 do 15 godina –80,85 %), te skupina cijepljenih prije 15 do 20 godina –78,57 %. Prema tome uočili smo da se zastupljenost naših ispitanika s utvrđenim *titrom budnosti* tetanusnih protutijela smanjuje proporcionalno s porastom broja godina od posljednjeg kontakta ispitanika s cjepivom.

## Zaključak

Rezultati provedenog ispitivanja ukazuju da je utjecaj dobi na imunološki status naših ispitanika manji nego se to pokazalo u ispitivanjima izvršenim u drugim zemljama [30, 31, 33, 34]. Tome u prilog bi govorio i imunološki odgovor ispitanika starijih dobnih skupina koji u većem vremenskom razmaku nisu primili docjepnu dozu cjepiva protiv tetanusa, a u kojih je, u velikoj većini, zabilježen postavljeni *minimalni zaštitni titar* tetanusnih protutijela. U postizanju ovakve zaštite u našoj ispitivanoj populaciji značajnu ulogu bi u mlađoj populaciji osoba od 45 do 50 godina starosti mogla imati primjenjivana shema cijepljenja koja obuhvaća osam doza cjepiva do 19 godine. U starijoj populaciji, koja nije bila obuhvaćena obveznim programom cijepljenja, u njihovom prilično zadovoljavajućem udjelu zaštićenih, važnu ulogu bi mogla imati obveza cijepljenja prilikom povređivanja koja je provedena u Hrvatskoj, cijepljenja vojnih obveznika, te cijepljenja prije operativnih zahvata. Naše istraživanje pokazuje da 9,09 % ispitanika nije zaštićeno protiv tetanusa, a čak 39 % ispitanika je slabije zaštićeno ako uzmemo u obzir utvrđene vrijednosti titra budnosti, posebice starijih dobnih skupina. Također smo utvrdili da je titar specifičnih protutijela u naših muških ispitanika bio viši nego u žena. Zbog svega navedenog smatramo da je osobe srednje i starije dobi potrebno organizirano zaštititi protiv tetanusa kako bi spriječili obolijevanje u toj populaciji.

Zahvala:

*Autori se na doprinosu ovom radu zahvaljuju suradnicima iz Koprivničko-križevačke županije Mladenu Brezovcu, Mileni Čošić, Vesni Dragoja, Ljiljani Mišić-Majerus, Stjepanu Milinkoviću, Ljiljani Žiganto-Mraz, Zlati Trnski-Sabolić, Vesni Došenović-Belak, te djelatnicima mikrobiološkog laboratorija, a posebice Mariji Ružić i Biserki Kranjčec.*

## Literatura

- [1] Bleck TP. Tetanus: Dealing with the continuing clinical challenge. *J Crit Illnes* 1987;2:41–2.
- [2] Dire JD. Tetanus. July 2002. Available from: <http://www.emedicine.com/emerg/topics574.htm>
- [3] Saltoglu N, Tasova Y, Midikli D, Burgut R, Dundov IH. Prognostic factor affecting deaths from adult tetanus. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:229–33.
- [4] Richardson JP, Knight AL. The prevention of Tetanus in Eldery. *Arch Intern Med* 1991;151:1712–7.
- [5] Jacson LA, Benson P, Sneller VP, i sur. Immunizations for immunocompromised adults. U: *Guide for Adult Immunization*. 3. izd. Philadelphia: ACP Task Force on Adult Immunization, American College of Physicians; 1994:49–59.
- [6] Avery RK. Vaccination of the immunosuppresses adult patient with rheumatologic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1999;25:567–84.
- [7] Bukovski-Simonoski S, Beus I, Marton E, Bogdanov-Jazić Z, Gmajnički B. Cijepljenje protiv tetanusa – DA i u starijoj dobi. I. Hrvatski epidemiološki kongres. Split: Hrvatski liječnički zbor i Hrvatsko epidemiološko društvo; 1999, str. 42–3.
- [8] Dobrovšak-Šourek V. Evaluacija djelotvornosti i trajnosti zaštite protiv tetanusa (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1987.
- [9] Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, ur. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill Professional Publishing; 2001, str. 780–93.
- [10] Tilton RC. Bacterial immunoserology. U: Collier L, Balows A, Sussman M, ur. *Topley & Wilson's Microbiology and microbial Infections: volumen 2*. 9. izd. London: Hodder Arnold; 1998, str. 417–34.
- [11] Scheibel I, Bentzon MW, Tulinius S, Bojlén K. Duration of immunity to diphteria and tetanus after active immunization. *Acta Path Microbiol Scand* 1962;55:483–495.
- [12] Scheibel I, Bentzon MW, Christensen PE, Biering A. Duration of immunity to diphteria and tetanus after active immunization. *Acta Path Microbiol Scand* 1966;67:380–92.
- [13] Gottlieb S, Martin M, McLanglin FX, Panaro RP, Levine L, Edsall G. Long term immunity to diphteria and tetanus: mathematical model. *Am J Epidemiol* 1967;85:207–19.
- [14] Edsall G, Elliott UW, Peebles TC, Levina L, Eldred MC. Excessive use of tetanus toxoid boosters. *JAMA* 1967;202:111–3.
- [15] Rubbo SD. New approaches to tetanus prophylaxis. *Lancet* 1966;2:449–53.
- [16] Smith JWG. Diphteria and tetanus toxoids. *Br Med Bull* 1969;25:177–82.
- [17] Herdegree MC, Barile MP, Schofield FD, MacLennan R, Kelly A. Immunization against neonatal tetanus in New Guinea. *Bull World Health Organ* 1970;43:439–51.
- [18] Ribero ML, Fara GM, Del Corno G. Duration of tetanus immunity in relation to the number of doses of vaccine. *Bull Ist Sieroter Milan* 1980;59:464–75.
- [19] Simonsen O, Badsberg JH, Kjeldsen K, Moller-Madsen B, Heron I. The fall-off in serum concentration of tetanus antitoxin after primary and booster vaccination. *Acta Path Microbiol Immunol Scand* 1986;94:77–82.

- [20] Bizzini B, Champigneux P, Guyotjeannin C, i sur. Investigation of the immunity status towards tetanus of a population of mechanics at the car-factory »Renault«. *Ann Microbiol* 1978;129B:437–40.
- [21] Christenson B, Bottiger M. Epidemiology and immunity to tetanus in Sweden. *Cand J Infect Dis* 1987;19:429–35.
- [22] Ruben FL, Fireman P. Follow-up study: protective immunization in the elderly. *Am J Public Health* 1983;73:1330.
- [23] Looney JM, Edsall G, Ipsen J, i sur. Persistence of antitoxin levels after tetanus-toxoid inoculation in adults, and effect of a booster dose after various intervals. *N Engl J Med* 1956;254:6–12.
- [24] Guidelines for the medical profession regarding the prevention of tetanus. Proceedings of the Fourth International Conference on Tetanus. Lyon: Foundation Mérieux; 1975, str. 957–61.
- [25] Expanded programme on immunization: Tetanus. *Wkly Epidemiol Rec* 1978;53:269–72.
- [26] Breman JG, Wright GG, Levine L, Latham WC, Campaore KP. The primary serological response to a single dose of adsorbed tetanus toxoid, high concentration type. *Bull World Health Organ* 1981;59:745–52.
- [27] Calendrier vaccinal 2003. *BEH* 2003;6:33–8.
- [28] Prospero E, Appignanesi R, D'Errico MM, Carle F. Epidemiology of tetanus in the Marches Region of Italy, 1992–1995. *Bull World Health Organ* 1998;76:47–54.
- [29] Gergen PJ, McQuillan GM, Kiely M, Ezzati-Rice TM, Sutter RW, Virella G. A population-based serological survey of immunity to tetanus in the United States. *N Engl J Med* 1995;332:761–6.
- [30] Stark K, Schonfeld C, Barg J, Molz B, Vornwald A, Bienzle U. Seroprevalence and determinants of diphtheria, tetanus and poliomyelitis antibodies among adults in Berlin, Germany. *Vaccine* 1999;17:844–50.
- [31] McQuillan GM, Kruszon-Moran D, Deforest A, Chu SY, Warthon M. Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States. *Ann Intern Med* 2002;136:660–6.
- [32] Tarsitani G, Barillaro S, Gagliardi C, D'Alessandro A, Pietrantonio P, Fara GM. Profilassi immunitaria del tetano nei servizi di pronto-soccorso: indagine preliminare in due strutture laziali ed abruzzesi. *Ann Ig* 1992;4:81–8.
- [33] Pedalino B, Cotter B, Ciofi Degli Atti M, Mandolini D, Parrocchini S, Salmaso S. Epidemiology of tetanus in Italy in years 1971–2000. *Euro Surveill* 2002;7:103–10.
- [34] Hockin J, Buckeridge D, Craig C, i sur. Adult Immunisation Survey – Ottawa, 1996. *Can Commun Dis Rep Volume* 1996;22:181–2.
- [35] Bukovski-Simonoski S. Uspoređivanje razine antitijela metodom *in vitro* i *in vivo* u serumu djece imunizirane različitim količinama tetanusnog anatoksinu. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1994.
- [36] Ullberg Olsson K, Eriksson E, Lundstrom R, Wiholm S. Active immunization against tetanus in man. II. Combined active and passive prophylaxis with human tetanus immune globulin. *Z Immunitätsforsch Exp Klin Immunol* 1976;151:191–201.