Ocena ochronnego poziomu przeciwciał dla toksyny tężcowej u osób dorosłych w Polsce

Evaluation of the protective level of antibodies to tetanus toxin in adults in Poland

Karolina Śmietańska, Anna Chróst, Natalia Rokosz-Chudziak,
Urszula Roguska, Waldemar Rastawicki

Zakład Bakteriologii i Zwalczania Skażeń Biologicznych,
Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny w Warszawie

Oceniono ochronny poziom przeciwciał dla toksyny tężcowej u osób dorosłych w Polsce. U czterech z 493 badanych osób nie wykryto odczynem ELISA firmy IBL poszczepiennych przeciwciał klasy IgG dla toksyny tężcowej. Najwięcej, bo aż 258 osób posiadało przeciwciała na poziomie 0,1-1,0 IU/ml, u 220 osób wykryto te przeciwciała na poziomie 1,0-5,0 IU/ml i tylko u 11 osób na poziomie powyżej 5,0 IU/ml. Co bardzo istotne, wraz z wiekiem badanych osób spadał odsetek wyników z wysokim poziomem przeciwciał dla toksyny tężcowej (> 1,0 IU/ml). Przeprowadzone badania wykazały także wysoki poziom ochronny przeciwko tężcowi u kobiet w ciąży oraz statystycznie znamienne częstsze występowanie wysokiego poziomu przeciwciał dla toksyny tężcowej u mężczyzn niż u kobiet.

Słowa kluczowe: tężec, toksyna tężcowa, *Clostridium tetani*, przeciwciała poszczepienne

ABSTRACT

Introduction: The aim of the research was to assess the protective level of antibodies for tetanus toxin in adults in Poland. The obtained research results provide information on how the protective level of anti-tetanus antibodies is formed after the administration of basic doses and booster doses in people of different ages and gender.

Material and Methods: A total of 493 serum samples collected from 321 adult individuals, 86 blood donors and 86 pregnant women with ages ranging from 20 to 40 years were investigated. Antibody concentrations were measured with an enzyme-linked immunosorbent assay (Tetanus IgG ELISA, IBL International, Germany).

Results: The results showed that among 493 individuals examined, only four were not detected with an IBL ELISA antibody for tetanus toxin. The most, as many as 258 people had antibodies at the level of 0.1-1.0 IU / ml, in 220 people these antibodies were detected at 1.0-5.0 IU / ml and only in 11 people at the level above 5.0 IU / ml. What is very important, the percentage of results with a high level of antibodies to the tetanus toxin (>1.0

IU/ml) decreased with the age of the examined patients. Analysis of the results showed that statistically significantly higher levels of antibodies (>1.0 IU/ml) were detected more frequently in men than in women. The percentage of highly positive results (over 1.0 IU/ml) was significantly higher in pregnant women (73.3%) than in the group of all 169 other women examined (24.3%) and higher than in the group of 50 women (40.0%) and 61 men (57.4%) at a similar age of 19-39 years as pregnant women.

Conclusions: The results we obtained testify generally to a relatively good level of immunization against tetanus in the adult population in Poland up to 50 years of age. A high percentage of older people, especially after the age of 60, with a low level of vaccine anti-tetanus antibodies indicate the desirability of administering doses of the anti-tetanus vaccine in people in this age group.

Key words: tetanus, tetanus toxin, *Clostridium tetani*, post-vaccination antibodies

WSTĘP

Tężec to zakaźna choroba układu nerwowego człowieka wywoływana przez toksyny Gram-dodatnich laseczek *Clostridium tetani*. Głównym rezerwuarem *C. tetani* jest gleba zanieczyszczona odchodami zwierząt, kurz, woda, nawozy, przewód pokarmowy zwierząt (2, 8, 9). Objawy tężca mogą być zróżnicowane i przybierać postać uogólnioną, łagodną lub miejscową (2, 6, 9, 10). Do głównych powikłań tężcowych zaliczamy: niewydolność oddechową, niewydolność serca, upośledzenie umysłowe (2, 13). Szczególnym przypadkiem jest tężec noworodkowy, w którym w 90% przypadków dochodzi do zgonu.

Tężec jest chorobą występującą na całym świecie. Według danych WHO w 2017 roku odnotowano 12476 przypadków tężca na świecie (19). Obecnie największy problem stanowi on na terenie Azji, Afryki i Ameryki Południowej (1, 2, 5, 7, 8). W krajach rozwiniętych, dzięki zachowaniu odpowiednich zasad higieny, powszechnym szczepieniom oraz stosowaniu odpowiednich procedur medycznych (m.in. podawanie immunoglobulin przeciw-tężcowych osobom zgłaszającym się do szpitali z zanieczyszczonymi ranami) liczba odnotowywanych przypadków tężca jest znacznie mniejsza. Według danych Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC) w 2016 roku odnotowano 89 zgłoszeń zachorowań na tężec w krajach Unii Europejskiej, najwięcej we Włoszech - 30, Polsce - 12 oraz Hiszpanii - 9, z czego 48 przypadków zostało potwierdzonych. Zachorowania na tężec występowały głównie u osób powyżej 65 roku życia oraz częściej u kobiet niż u mężczyzn (4). W Polsce w 2017 roku odnotowano 12 przypadków zachorowań na tężec (21).

Najlepszą metodą zapobiegania tężcowi jest zastosowanie immunoprofilaktyki u osób zdrowych poprzez uodpornienie czynne (szczepienia) (16,22). W Polsce zarejestrowanych jest 17 szczepionek zawierających komponent tężcowy (dane Zakładu Badania Surowic i Szczepionek NIZP-PZH). Występuje on jako jedyny antygen w szczepionce lub też w skojarzeniu z innymi antygenami: błonica-tężec, błonica-tężec-krztusiec, błonica-tężec-polio, błonica-tężec-krztusiec-polio, błonica-tężec-krztusiec-polio-haemophilus typu b, błonica-tężec-krztusiec-HBV-polio-haemophilus typu b, dur brzuszny-tężec. Brak jest natomiast szerszych danych w zakresie możliwych różnic w immunogenności składnika tężcowego w różnych szczepionkach.

U osób nieszczepionych lub posiadających zbyt niski poziom przeciwciał przeciwtężcowych (np. na skutek braku szczepień przypominających lub zaburzeń układu immunologicznego) występuje ryzyko wystąpienia tężca w przypadku zranienia. Szczepienia przeciwtężcowe znajdują się w Obowiązkowym Programie Szczepień i obejmują cztery dawki szczepienia podstawowego w wieku: 2, 4, 5-6 oraz 16-18 miesięcy oraz 3 szczepienia przypominające, w wieku 6, 14 i 19 lat (3, 4, 13, 15.). Tak więc, zgodnie z kalendarzem szczepień, zakończenie cyklu uodparniania kończy się w wieku 19 lat. W literaturze fachowej, wielu autorów zaznacza, iż ochronny poziom poszczepiennych przeciwciał w kierunku tężca utrzymuje się średnio przez 10 lat i w celu podtrzymania ochronnego poziomu zaleca się podanie dawek przypominających u dorosłych co 10 lat (12, 13, 14). Z powodu rzadko wykonywanych szczepień przypominających u osób dorosłych, do głównej grupy ryzyka zachorowania na tężec należą osoby po 60 roku życia (12). Do grupy ryzyka zalicza się również osoby, które nie odbyły pełnego cyklu szczepień ochronnych przewidzianych w Programie Szczepień Ochronnych. Szczególną grupę stanowią kobiety w ciąży, ponieważ obecny u nich poziom przeciwciał przeciwtężcowych ma ogromne znaczenie dla noworodka. Noworodki są chronione przed tężcem dzięki odporności biernej zapewnionej przez matczyne przeciwciała, które przenikają przez łożysko. Około 80% matczynych przeciwciał jest wciąż obecnych u niemowląt miesiąc po urodzeniu, dzięki czemu, w przypadku gdy matka posiada wysoki poziom przeciwciał przeciwtężcowych, ochrona jest utrzymana do chwili odbycia cyklu szczepień podstawowych i jest maksymalna w okresie największej podatności na zachorowanie, kiedy może dojść do zakażenia pępka (17). W związku ze specyfiką wykonywanej pracy na zakażenia *C. tetani* narażone są osoby pracujące w służbie zdrowia, w służbie wojskowej, hodowcy zwierząt, pracownicy oczyszczalni ścieków, rolnicy, ogrodnicy (3). *Nemati* i wsp. (11) wskazali jeszcze jedną istotną grupę ryzyka, którą stanowią osoby z cukrzycą, u których często występują owrzodzenia. Trudno gojąca się stopa cukrzycowa może stanowić drogę zakażenia *C. tetani* i w konsekwencji tężec.

Celem rozpoczętego w NIZP-PZH cyklu badań jest ocena poziomu poszczepiennych przeciwciał przeciwtężcowych w populacji polskiej. Zakładamy, że uzyskane wyniki badań dostarczą informacji jak kształtuje się ochronny poziom przeciwciał przeciwtężcowych po podaniu dawek podstawowych oraz dawek przypominających u osób w różnym wieku oraz jaki rodzaj szczepionki powinien być rekomendowany. Pozwoli to na weryfikację poprawności przyjętego schematu szczepień przeciwko tężcowi oraz przede wszystkim dostarczy informacji kiedy należy stosować szczepienia przypominające u osób dorosłych.

W aktualnie prezentowanej pracy, będącej pierwszą z cyklu, skupiono się na występowaniu ochronnego poziomu przeciwciał dla toksyny tężcowej u osób dorosłych w Polsce.

MATERIAŁ I METODY

Próbki surowicy. Głównym przedmiotem badań było 321 próbek surowicy uzyskanych od osób dorosłych w różnym wieku. Próbki te zostały przysłane do Zakładu Bakteriologii NIZP-PZH w celu wykonania rutynowych badań w kierunku różnych zakażeń bakteryjnych. Do badań wybrano próbki surowicy w których nie wykryto podwyższonego poziomu przeciwciał w przeprowadzonych badaniach. Ze względu na fakt przekazywania poszczepiennych przeciwciał klasy IgG przez łożysko, co ma znaczenie w zapobieganiu tężca noworodkowego, badaniom

poddano również 86 kobiet w ciąży. W badanej grupie osób wiek kobiet w ciąży wynosił od 20 do 40 lat. Osobną grupę stanowiło 86 klinicznie zdrowych dorosłe osób – krwiodawców. Nie dysponowano danymi co do wieku krwiodawców.

Odczyn immunoenzymatyczny ELISA. Badania przeprowadzono pośrednim testem immunoenzymatycznym ELISA firmy IBL International przeznaczonym do ilościowego oznaczania poziomu przeciwciał klasy IgG dla toksyny tężcowej *Clostridium tetani*. Badanie wykonano zgodnie z instrukcją producenta. Poziom przeciwciał w jednostkach międzynarodowych (IU/mL) wyznaczano z krzywej wykreślonej na podstawie badania pięciu surowic kontrolnych - kalibratorów rekomendowanych przez WHO (1st International Standard TE-3). Odczytu absorbancji dokonywano przy długości fali 450 nm.

WYNIKI I ICH OMÓWIENIE

W celu określenia ochronnego poziomu poszczepiennych przeciwciał dla toksyny tężcowej zbadano 493 próbek surowicy uzyskanych od osób dorosłych zamieszkałych w Polsce. W tabeli I przedstawiono występowanie poszczepiennych przeciwciał klasy IgG dla toksyny tężcowej u 321 osób dorosłych w Polsce w poszczególnych grupach wiekowych. Zgodnie z interpretacją podaną przez producenta testu IBL każdy wynik uzyskany w odczynie ELISA zakwalifikowano do jednego z czterech zakresów: <0,1 IU/ml (zalecane wykonanie podstawowej immunizacji), 0,1-1,0 IU/ml (wystarczająco wysoki poziom ochronny, zalecane badanie kontrolne po roku lub dwóch latach), 1,0-5,0 IU/ml (wystarczająco wysoki poziom ochronny, zalecane badanie kontrolne po 2-4 latach), >5,0 IU/ml (wystarczająco wysoki poziom ochronny, zalecane badanie kontrolne po 4-8 latach). Ogółem, tylko u czterech z 321 badanych osób dorosłych nie wykryto odczynem ELISA firmy IBL przeciwciał dla toksyny tężcowej. Najwięcej, bo aż 195 osób posiadało przeciwciała na poziomie 0,1-1,0 IU/ml, u 116 osób wykryto te przeciwciała na poziomie 1,0-5,0 IU/ml i tylko sporadycznie (6 osób) na poziomie powyżej 5,0 IU/ml. Co bardzo istotne, wraz z wiekiem badanych osób spadał odsetek wyników z wysokim poziomem przeciwciał dla toksyny tężcowej (> 1,0 IU/ml).

Tabela I. Występowanie przeciwciał poszczepiennych klasy IgG w kierunku tężca u osób dorosłych

Wiek badanych osób (lata)	Liczba próbek (321)	Liczba i odsetek próbek surowicy, w których wykryto poszczepienne przeciwciała klasy IgG w kierunku tężca (IU/ml)			
		< 0,1	0,1-1,0	1,0-5,0	>5,0
19-29	51	-	29 (56,9%)	22 (43,1%)	-
30-39	60	-	27 (45%)	33 (55%)	-
40-49	61	1 (1,6%)	26 (42,6%)	30 (49,2%)	4 (6,6%)
50-59	51	1 (2%)	34 (66,6%)	15 (29,4%)	1 (2%)
60-69	57	1 (1,8%)	46 (81%)	10 (17,5%)	-
>69	41	1 (2,4%)	33 (80,5%)	6 (14,6%)	1 (2,4%)
Razem	321	4	195	116	6

Ze względu na fakt, iż najczęściej wykrywano przeciwciała na poziomie 0,1-1,0 IU/ml przeanalizowano szczegółowo 195 wyników uzyskanych w odczynie ELISA w tym przedziale (Tabela II). Okazało się, że aż w połowie przypadków poziom przeciwciał oscy-

lował na granicy wykrywalności w odczynie ELISA i wynosił od 0,1 do 0,2 IU/ml. Co więcej, u osób w wieku powyżej 50 lat życia przeciwciała na tak niskim poziomie były zdecydowanie częściej wykrywane niż u młodszych osób, w wieku 19-49 lat.

Tabela II. Występowanie przeciwciał poszczepiennych klasy IgG w kierunku tężca u osób dorosłych

Wiek badanych osób (lata)	Liczba próbek (195) 0,1-1,0 IU/ml	Liczba i odsetek próbek surowicy, w których wykryto poszczepienne przeciwciała klasy IgG w kierunku tężca (IU/ml)				
		0,1-0,2	0,3-0,4	0,5-0,6	0,7-0,8	0,9-1,0
19-29	29	8 (27,6%)	10 (34,5%)	5 (17,2%)	4 (13,8%)	2 (6,9%)
30-39	27	6 (22,2%)	11 (40,7%)	5 (18,5%)	3 (11,1%)	2 (7,4%)
40-49	26	12 (46,1%)	6 (23,1%)	4 (15,4%)	3 (11,5%)	1 (3,8%)
50-59	34	20 (58,8%)	7 (20,6%)	4 (11,8%)	2 (5,9%)	1 (2,9%)
60-69	46	26 (56,5%)	6 (13%)	4 (8,7%)	7 (15,2%)	3 (6,5%)
>69	33	26 (78,8%)	1 (3%)	3 (9,1%)	1 (3%)	2 (6,1%)
Razem	195	98	41	25	20	11

W tabeli III porównano ochronny poziom poszczepiennych przeciwciał klasy IgG dla toksyny tężcowej u 169 kobiet i 152 mężczyzn. Analiza wyników wykazała, że statystycznie istotnie częściej wykrywano wysoki poziom przeciwciał (>1,0 IU/ml) u mężczyzn niż u kobiet. W prowadzonych przez nas badaniach nie mieliśmy możliwości sprawdzenia danych socjoekonomicznych pacjentów, ale nie można wykluczyć, że jednym z powodów wyższego poziomu ochronnych przeciwciał przeciwtężcowych u mężczyzn jest wykonywany przez nich zawód i związana z tym konieczność szczepień przypominających. Podobne obserwacje o wyższym poziomie przeciwciał przeciwtężcowych u mężczyzn niż u kobiet zamieszkałych w różnych europejskich krajach poczynili *Weinberger* i wsp. (18). Według tych autorów może to być związane ze szczepieniami podczas pełnienia przez mężczyzn służby wojskowej oraz częstszym doszczepieniem się po urazach. Z drugiej strony, według raportu ECDC z 2016 roku, zachorowania na tężec występowały częściej u mężczyzn niż u kobiet. Wyjątek stanowiła grupa osób w wieku powyżej 65 roku życia, w której liczba odnotowanych zachorowań na tężec w krajach Europejskich była większa u kobiet (40 przypadków) niż u mężczyzn (23 przypadki) (4).

Tabela III. Występowanie przeciwciał poszczepiennych klasy IgG w kierunku tężca w zależności od płci

Płeć	Liczba próbek (321)	Liczba i odsetek próbek surowicy, w których wykryto przeciwciała poszczepienne klasy IgG w kierunku tężca (IU/ml)			
		< 0,1	0,1-1,0	1,0-5,0	>5,0
Kobiety	169	4 (2,4%)	124 (73,3%)	40 (23,7%)	1 (0,6%)
Mężczyźni	152	-	71 (46,7%)	76 (50%)	5 (3,3%)
Razem	321	4	195	116	6

Jak wynika z przeprowadzonych przez nas badań, we wszystkich 86 badanych próbkach surowicy uzyskanych od kobiet w ciąży wykryto poszczepienne przeciwciała IgG na poziomie powyżej 0,1 IU/ml, które zapewniają tym samym wystarczający poziom

ochronny przeciw toksynie tężcowej (Tabela IV.). Również odsetek wyników wysoko dodatnich (powyżej 1,0 IU/ml) był znacznie wyższy u kobiet w ciąży (53,5%) niż ogółem w grupie wszystkich 169 pozostałych zbadanych kobiet (24,3%) oraz wyższy niż w grupie 50 kobiet (40,0%) w podobnym wieku 19-39 lat co kobiety w ciąży. Taki wynik badania może świadczyć o tym, że kobiety planujące ciążę lub będące już w ciąży częściej poddają się zalecanym, przypominającym szczepieniom w kierunku tężca w porównaniu do ogółu dorosłej populacji. Thwaites i wsp. (17) wskazuje jednoznacznie, iż kobiety w ciąży, które nie odbyły pełnej immunizacji w kierunku tężca wymagają dwukrotnego szczepienia w odstępie miesiąca w celu utworzeniu ochronnego poziomu przeciwciał. Ochronny poziom przeciwciał matki jest bardzo istotny dla noworodka ponieważ przeciwciała klasy IgG przekazywane są przez łożysko i zapobiegają tężcowi noworodka (19). Program Szczepień Ochronnych na rok 2018 w Polsce, jak również organizacje międzynarodowe, takie jak Amerykańskie Towarzystwo Położnictwa i Ginekologii – ACOG, rekomendują szczepienia uzupełniające dla kobiet planujących ciążę bądź będące w ciąży (zaleca się stosowanie szczepionki Tdap kobietom będącym w 27-36 tygodniu ciąży) (3,19). Wysoki stopień zaszczepienia kobiet w ciąży przeciw tężcowi, sprawia że tężec noworodkowy został całkowicie wyeliminowany w naszym kraju (22).

Tabela IV. Występowanie przeciwciał poszczepiennych klasy IgG w kierunku tężca u kobiet w ciąży bądź planujące ciążę.

Kobiety w ciąży bądź planujące ciążę	Liczba próbek (86)	Liczba i odsetek próbek surowicy, w których wykryto przeciwciała poszczepienne klasy IgG w kierunku tężca (IU/ml)			
		< 0,1	0,1-1,0	1,0-5,0	>5,0
	86	-	40 (46,5%)	45 (52,3%)	1 (1,2%)

W tabeli V przedstawiono występowanie poszczepiennych przeciwciał przeciw tężcowi w grupie 86 klinicznie zdrowych dorosłych osób – krwiodawców. Odsetek osób, u których wykryto wysoki poziom przeciwciał poszczepiennych (>1,0 IU/ml) u krwiodawców był wyraźnie wyższy (73,3%) niż odsetek osób z takim samym poziomem przeciwciał w zbadanej grupie 321 osób dorosłych (38,0%). Wynika to zapewne z faktu, że krwiodawcy to w większości młodzi mężczyźni, szczególnie dbający o stan swojego zdrowia.

Tabela V. Występowanie przeciwciał poszczepiennych klasy IgG w kierunku tężca u osób zdrowych (krwiodawcy)

Osoby zdrowe (krwiodawcy)	Liczba próbek (86)	Liczba i odsetek próbek surowicy, w których wykryto przeciwciała poszczepienne klasy IgG w kierunku tężca (IU/ml)			
		< 0,1	0,1-1,0	1,0-5,0	>5,0
	86	-	23 (26,7%)	59 (68,6%)	4 (4,7%)

Podsumowując wyniki badań należy stwierdzić, iż w zbadanych przez nas 493 próbkach surowicy uzyskanych od osób dorosłych tylko w 4 próbkach nie wykryto ochronnych przeciwciał dla toksyny tężcowej. Jednakże, przy użyciu testu ELISA firmy IBL, w badanej grupie aż u 110 osób (22,3%) przeciwciała te wykryto na bardzo niskim, ledwie

wykrywalnym poziomie 0,1-0,2 IU/ml, a u kolejnych 58 osób (11,8%) na poziomie 0,3-0,4 IU/ml. Nie jest wykluczone, że przy użyciu testu ELISA innej firmy uzyskano by nieco odmienne wyniki i w niektórych tych próbkach nie stwierdzono by obecności poszczepiennych przeciwciał nawet w najniższym poziomie 0,1 IU/ml.

Z wytycznych WHO wynika, iż wykrycie, przy użyciu testu ELISA, u pacjenta poszczepiennych przeciwciał przeciwtężcowych na poziomie 0,1-0,2 IU/ml powinno być uznawane za wystarczająco wysoki poziom ochronny (19). Jednak w celu podjęcia decyzji o wykonaniu przypominających szczepień ochronnych, poza wynikami badań serologicznych należy uwzględnić dane z wywiadu o przeprowadzonych wcześniej szczepieniach.

Uzyskane przez nas wyniki świadczą generalnie o stosunkowo dobrym poziomie uodpornienia przeciwko tężcowi w populacji osób dorosłych w Polsce do 50 roku życia. Wysoki odsetek osób starszych, zwłaszcza po 60 roku życia, z niskim poziomem poszczepiennych przeciwciał przeciwtężcowych świadczy o celowości podawania przypominających dawek szczepionki przeciwtężcowej u osób w tej grupie wiekowej.

Praca wykonana w ramach zadania nr 6/EM.1 na rok 2018, Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie

PIŚMIENNICTWO

1. *Campbell JJ, Lam TM, Huynh TL i inni.* Microbiologic characterization and antimicrobial susceptibility of *Clostridium tetani* isolated from wounds of patients with clinically diagnosed tetanus. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 80: 827-31.
2. *Cook T.M, Protheroe R.T, Handel, J.M.* Tetanus: a review of the literature. *Brit J Anaesth* 2001; 87: 477-87
3. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia. Warszawa dnia, 19 października 2015r. Poz.63 Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 16 października 2015 w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2016.
4. ECDC: Surveillance report. Annual Epidemiological Report for 2016. Tetanus. https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2016-tetanus-rev.pdf
5. *Farrar JJ, Yen LM, Cook T i inni.* Tetanus. *Neurological Aspects of Tropical Disease. Neurol Neurosurg Psych* 2000; 69: 292-301.
6. *Kłapeć T, Stoczyńska-Sikorska M.* Tęžec-choroba wciąż aktualna w Polsce. *Medycyna Ogólna* 2010; 16: 340-6.
7. *Kuszewski K.* Szczepionka przeciwko tężcowi. W: *Wakcynologia. Red. Magdzik W, Naruszewicz-Lesiuk D, Zieliński A.* Alfa-Medica Press, Bielsko-Biała 2007, 452-5
8. *Kuszewski K.* Tęžec. W: *Choroby zakaźne i pasożytnicze-epidemiologia i profilaktyka. Wydanie VI. Red. Magdzik W, Naruszewicz-Lesiuk D, Zieliński A.* Alfa-Medica Press, Bielsko-Biała 2007, 291-4.
9. *Melville S.* Clostrida: diarrheal disease, tissue infection, botulizm, and tetanus. W: *Mechanisms of Microbial Disease. Red. Engleberg NC, DiRita V, Dermody TS.* Lippincott Williams&Wilkins, Baltimore 2007; 234-5.
10. *Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA,* Clostridium. W: *Mikrobiologia. Red. Wyd. Polskiego: Przondo-Modarska A, Martirosian G, Szkaradkiewicz A, Elsevier Urban&*

Partner, Wrocław 2011, 371-3.

11. *Nemati M, Zarrin M, Mir-Abdollahi S i wsp.*, Lower serum level of anti-tetanus toxin antibodies in patients with type 2 diabetes mellitus. *Indones J Intern Med* 2014; 46: 44-50.
12. *Paradowska-Stankiewicz I.* Szczepienia przypominające przeciw błonicy i krztuścowi. *Zakażenia* 1/2012.
13. Portal Wakcynologiczny „Wydział Szczepień”; adres źródłowy www.wydzialszczepin.pl (z dnia 29.11.2013).
14. *Prygiel M, Mosiej E, Zasada A.A.* Szczepienie kobiet w ciąży. *Med Dośw Mikrobiol*, 2016; 68: 225-234
15. *Śmiateńska K, Rokosz-Chudzik N, Rastawicki W.* Charakterystyka *Clostridium tetani* i laboratoryjna diagnostyka tężca. *Med Dośw Mikrobiol*, 2013; 65: 285-295
16. *Taylor AM.* Tetanus. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2006; 6:101-4
17. *Thwaites CL, Loan HT.* Eradication of tetanus. *British Med Bull* 2015; 116: 69-77.
18. *Weinberger B. i wsp.* Protection against Tetanus and Diphtheria in Europe: The impact of age, gender and country of origin based on data from the MARK-AGE Study. *Experimental Gerontology*, Vol. 105, 2018: 109-12.
19. WHO Immunological Basis for Immunization Series Module 3: Tetanus Update 2018 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275340/9789241513616eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>)
20. WHO. Tetanus (total) reported cases. (http://apps.who.int/immunization_monitoring/global_summary/timeseries/tsincidencettetanus.tml)
21. Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru. Główny Inspektorat Sanitarny Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi „Choroby Zakaźne i zatrucia w Polsce w 2017 roku”
22. *Zieliński A:* Tęzec w Polsce w 2010 roku. *Przegl Epidemiol* 2002; 56: 335-8

Otrzymano: 15 X 2018 r.

Adres Autora: 00-791 Warszawa, ul. Chocimska 24, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny.