

YENİ DOĞAN TETANOZUNDA INTRATEKAL HOMOLOG VEYA HETEROLOG
ANTİTOKSİN TEDAVİSİ^(x)

Dr.İbrahim İldırım^(xx)

ÖZET

49 yeni doğan tetanozlu bebek intratekal 250 ünite T.I.G. (Tetanus Immune Globulin Human) ve prednisolone karışımı ile tedavi edildi (vaka ölüm hızı % 20.5). 54 bebek intratekal 2500 ünite T.A.T. (Tetanoz antitoksini equine) ve prednisolone karışımı ile tedavi edildi (vaka ölüm hızı % 14.8). Diğer tedavi metodları iki grupta da aynı idi. Tedavi grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık tesbit edilemedi.

SUMMARY

49 infants with tetanus neonatorum were treated with intrathecal 250 units of human tetanus immune globulin and prednisolone mixture (Case fatality rate 20.5 %). 54 cases were treated with intrathecal 2500 units of equine tetanus antitoxin and prednisolone mixture (Case fatality rate 14.8 %). Other methods of treatment were the same in both groups. As far as the result of two methods of treatment is concerned there is no significant difference between them.

(x) Bu çalışma, 6-13 Nisan 1975 tarihinde Sehegal-Dakar'da toplanan IV. İnternasyonal Tetanoz Konferansında tebliğ edilmiştir.

(xx) Bursa Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Öğretim Üyesi.

Gelişmiş ülkelerde tetanozdan korunmak veya tedavi için, atlardan elde edilen tetanoz antitoksini (T.A.T.) yerine, insanlardan elde edilen antitoksin "Tetanus Immune Globulin Human" (T.I.G.) kullanılmaktadır⁽¹⁻¹¹⁾.

Bir deneysel çalışmada, homolog serumun, tedavide tesirlilik yönünden heterolog seruma, eşdeğer olduğu gösterilmiştir⁽¹²⁾. Yetişkin tetanoz vakalarında 150.000 Ü. T.A.T. ile 15.000 Ü. T.I.G. tedavisinden alınan sonuçlar kıyaslanmış, iki grup arasında önemli bir farklılık bulunmamıştır⁽¹³⁾.

Mc Cracken ve arkadaşları, yeni doğan tetanozlu 130 vakanın 65'inde intramusküler 500 Ü. T.I.G. ve 65'inde de 10.000 Ü. T.A.T. kullanmışlar; ölüm oranı, hastanede yatma süresi, gavajla beslenme ve sedasyon süresi bakımından gruplar arasında farklılık bulamamışlardır⁽¹⁴⁾.

T.A.T. enjekte edilen yetişkin hastaların, takriben yüzde 5-6 sında aksi reaksiyonlar^(1,15), yüzde 1-4'ünde serum hastalığı veya anafilaksi görülmektedir⁽¹⁵⁾. Bu reaksiyonlar, yeni doğanda çok nadir olmakla beraber, ilk T.A.T. uygulaması bebeği duyarlı hale getirmekte, ileriki yaşlarda tekrar uygulama olduğunda, kötü reaksiyonlar görülmektedir. Buna karşı, T.I.G. enjeksiyonundan sonra, aksi reaksiyonlar bütün yaş gruplarında nadirdir⁽¹⁾

T.I.G.'nin kanda kalma süresi daha uzundur. Yetişkinlerde T.I.G. antikörlerinin yarılanma süresi 4-5 hafta olup, 0.01 ünite/ml'lik koruyucu seviye 14 haftaya kadar devam etmektedir^(15,16). Buna karşılık T.A.T. antikörlerinin yarılanma süresi 1-2 hafta olup, koruyucu seviye sadece

4 hafta kadar sürmektedir⁽¹⁶⁾. Yeni doğan bebekler hakkında bu konudaki bilgilerimiz sınırlı olmakla beraber, yetişkinlerdekine benzemektedir. Anneden plasenta yoluyla geçen difteri antikorlarının yarılanma süresi 31 gün⁽¹⁷⁾ ve heterolog antikorların yarılanma süresi, takriben 2 haftadır⁽¹⁸⁾

1940 yılında Firor intratekal T.A.T. uygulamasından sonra görülen komplikasyonların, serumun saf ve konsantre olmayışından ileri geldiğini, eğer insandan tetanoz antitoksini elde edilirse bununla daha iyi sonuç alınabileceğini belirtmişti⁽¹⁹⁾. Bu çalışmada yenidoğan tetanozlu vakaların bir grubuna intratekal 250 Ü. T.I.G., diğer grubuna intratekal 2500 Ü. T.A.T. enjekte ederek elde edilen sonuçlar kıyaslanmıştır.

HASTALAR VE TEDAVİ YÖNTEMİ

1 Eylül 1970 ile 30 Ocak 1975 tarihleri arasında hastaneye (Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gelibolu Askerî Hastanesi ve Bursa Tıp Fakültesi) müracaat eden 103 yeni doğan tetanoz vakası bu çalışmada incelendi. Vakaların tetanoz teşhisi, araştırmacıdan başka iki doktor tarafından konuldu. Vakalar rastgele örnekleme yöntemi ile iki tedavi grubuna ayrıldılar.

Kasılmaları önlemek ve intratekal uygulamayı kolaylaştırmak için teşhis konulur konulmaz, vakanın şiddetine göre, 2-4 mg. diazepam (Diazem) intravenöz yolla verildi.

Intratekal T.I.G. grubunda olanlara, insanlardan elde edilen 250 ünite (1 ml.) antitoxin (Tetanus Immune Globulin "Human")^(x) ve 12.5 mg. prednisolon (Solu-da cortene) karışımı lumbal ponksiyon yapılarak 2 ml. berrak

(x) 1 ml.'inde 250 ünite antitoxin olan T.I.G. preparatı, Cutter firmasının yardımı sayesinde ücretsiz olarak temin edildi.

beyin-omurilik-sıvısı (B.O.S.) alındıktan sonra, yavaş yavaş, 5 dakikada enjekte edildi.

Intratekal T.A.T. grubunda olanlara, atlardan elde edilen 2500 ünite (2.5 ml.) tetanoz antitoksini ile 12.5 mg. prednisolon karışımı aynen öbür grupta olduğu gibi, 3 ml. B.O.S. alındıktan sonra yavaş yavaş enjekte edildi. T.I.G. ile T.A.T. preparatının rengi, hacmi ve ambalajı farklı olduğu için, çalışmamızda çift kör (double-blind) çalışma yöntemi uygulanamadı.

Uygulanan diğer tedavi yöntemleri, her iki grupta tamamen aynı olup, bütün vakalara intratekal tedaviye ek olarak, intravenöz 2500 Ü.T.A.T., göbek çevresi cilt altı 2500 Ü.T.A.T. ve intramüsküler 5.000 Ü. T.A.T. uygulandı. Antitoksin uygulaması bir defa yapıldı ve tekrarlanmadı. Bebeklerin göbeği hidrojen peroksitle günde 4 defa temizlendi. Vakaların sedasyonu, kasılmaları şiddetine göre her iki saatte bir verilen 2-4 mg. oral (nazo-gastrik polietilen tüple) diazepam ile sağlandı. Günde en fazla 15 mg/kg. diazepam verildi. Kasılmaları çok şiddetli olan vakalara intravenöz diazepam uygulandı. Buna rağmen, kasılmaların kontrol altına alınamadığı durumlarda, fenobarbital (15 mg/kg. günlük doz) tedaviye ilâve edildi. Bütün vakalara, günde 10 mg/kg. prednisolon, oral yolla, iki eşit doza bölünerek verildi. Akciğer enfeksiyonu veya diğer ilâve enfeksiyonlardan korunmak için, günlük 400.000 Ü. kristalize penisilin ve 15 mg/kg. kanamisin iki doza bölünerek intramüsküler yolla enjekte edildi. Vakaların hiçbirisine traqueotomi yapılmadı. İntravenöz sıvı tedavisi sadece dehidrate olan vakalarda uygulandı. Bütün vakalar anneleri ile birlikte özel, loş bir odaya yatırıldı. Bebekler burundan-mideye konulan polietilen tüple beslendi.

Vakaların yaşı (gün olarak), cinsiyeti, trismus, kasılma sıklığı, kuluçka süresi, başlama süresi (ilk semptom olan trismusun görülmesi ile, ilk spazmın başlaması arasında geçen süre), rektal ısı ve geldiği anda hastanın durumunun ağırlığı ayrı ayrı kayıt edildi.

Hastaların, servise yattıkları zamanki klinik belirtilerine göre, 5 derecede sınıflandırıldılar⁽²⁰⁾. Bu sınıflandırma şu kriterlere göre yapıldı: trismus, kasılma nöbetleri, kuluçka süresinin 7 gün veya daha az oluşu, başlama süresinin 48 saat veya daha az oluşu, rektal ısının 38°C veya daha fazla oluşu.

Vakaların tıbbî durumlarındaki değişiklikler, komplikasyonlar, ölüm zamanı, gavajla beslenme süresi, sedasyon süresi, hastanede kaldığı süre ve diğer ayrıntılar düzenli bir şekilde kaydedildi.

BULGULAR

Hastaneye müracaat eden 110 yenidoğan tetanoz vakası rastgele örnekleme yöntemiyle iki tedavi grubuna ayrıldı. Ancak T.I.G. grubundaki vakalardan 6'sının ve T.A.T. grubundaki vakalardan birinin ailesi bütün ısrarlara rağmen bebeklerinin tedavi süresince hastanede yatmasını kabul etmediler. Bu vakalar tedavinin 1 ile 4. cü günü hastaneden kendi arzuları ile çıktı. Böylece T.I.G. grubunda 49, T.A.T. grubunda 54 vaka bu çalışmada incelendi. İki grupta incelenen vakaların özellikleri ve alınan sonuçlar Tablo: 1'de gösterilmiştir.

T.I.G. grubundaki 49 vakadan 10'u öldü, vaka ölüm hızı % 20.5 ve T.A.T. grubundaki 54 vakadan 8'i öldü, vaka ölüm hızı % 14.8 bulundu. İki grup arasında, vaka ölüm

hızı bakımından anlamlı bir farklılık bulunamadı ($0.50 > P > 0.30$).

Tablo: 1 - Yeni Doğan Tetanozlu İki Tedavi Grubunun
Kıyaslanması

Özellikleri	İntratekal T.I.G.	İntratekal T.A.T.
Vaka Sayısı	49	54
Ölen Vaka	10 (% 20.5)	8 (% 14.8)
Cinsiyet:		
Kız	13 (% 26.5)	15 (% 27.7)
Erkek	36 (% 73.5)	39 (% 72.3)
Ağırlık (gram)	3.017 \bar{x} 1.64 ^(x)	3.028 \bar{x} 1.59
Yaş (gün)	8.1 \bar{x} 1.35	8.4 \bar{x} 1.42
Kuluçka Süresi (gün)	6.5 \bar{x} 1.85	6.9 \bar{x} 1.88
Kaçıncı Gün Öldüğü	5.2 \bar{x} 2.68	4.7 \bar{x} 2.45

(x) Ortalama \bar{x} 2SD

İntratekal olarak T.I.G. veya T.A.T.'den hangisi uygulanırsa uygulansın, yaş ve kuluçka süresi hastalığın sonucunu önemli derecede etkilemektedir. Çünkü, hastaneye müracaat anında yaşı ve kuluçka süresi 7 günden az olan bebeklerde her iki grupta da ölüm oranı daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

İki tedavi grubu arasında cinsiyet, vücut ağırlığı, yaş, kuluçka süresi, ölüm hızı bakımından istatistiksel bir farklılık bulunamadı (Tablo: 1). Aynı şekilde iki grup arasında, yaşayanların gavajla beslenme, sedasyon ve hastanede yatma süresi bakımından da istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunamadı (Tablo: 2).

Tablo: 2 - İki Tedavi Grubunda Yaşayan Vakaların
Kıyaslanması

	İntratekal T.I.G. n = 39	İntratekal T.A.T. n = 46
Gavajla Beslenme (Gün)	7.8 $\bar{+}$ 2.15 ^(x)	7.6 $\bar{+}$ 2.65
Sedasyon Süresi (Gün)	9.1 $\bar{+}$ 1.93	8.7 $\bar{+}$ 1.82
Hastanede Kalma Süresi (Gün)	15.2 $\bar{+}$ 3.20	15.9 $\bar{+}$ 3.40

(x) Ortalama $\bar{+}$ 2SD

T.I.G. grubunda ölen 10 vakadan 6'sında bronkopnömoni, 2'sinde ishal ve dehidratasyon, 2'sinde sepsis ölümü hazırlayan etken olmuştur. T.A.T. grubunda ölen 8 vakanın ise, 5'inde bronkopnömoni, birinde ishal ve 2'sinde sepsis görüldü. Her iki tedavi grubunda intratekal veya diğer yollarla uygulanan T.I.G. ve T.A.T. uygulamasına bağlı önemli bir reaksiyon tespit edilmedi. Tedavi grubu ile ilişkisi olmaksızın, her iki grupta da hastalığı ağır olanlarda (Grade IV ve V) ölüm oranı daha yüksek bulunmuştur $p < 0.05$ (Tablo: 3).

Tablo: 3 - İki Tedavi Grubunda Hastalığın Ağırlığı İle Ölüm Arasındaki İlişki

Hastalığın Ağırlığı	İntratekal T.I.G.			İntratekal T.A.T.		
	Yaşayan	Ölen	Toplam	Yaşayan	Ölen	Toplam
Hafif (Grade I ve II)	5	0	5	6	0	6
Orta (Grade III)	15	1	16	18	0	18
Ağır (Grade IV ve V)	19	9	28	22	8	30
Toplam	39	10	49	46	8	54

TARTIŞMA

Maymunlar ve köpeklerle yapılan deneysel tetanoz çalışmalarını, intratekal antitoksin uygulamasının intravenöz ve intramüsküler tedaviden üstün olduğunu göstermiştir⁽²¹⁻²³⁾.

Mar ve arkadaşları, 245 tetanoz vakasında, yaptıkları çift-kör (double-blind) çalışmada; vakalardan 127'sini intratekal T.I.G. ile tedavi etmişler, bu vakalarda ölüm hızı % 33 bulunmuştur. Intramüsküler T.I.G. ile tedavi edilen 118 vakada ise, ölüm hızı % 49 bulunmuştur. İki grup arasındaki fark, intratekal tedavinin üstünlüğü fikrini doğrulamıştır ($P < 0.02$)⁽²⁴⁾.

Ülkelerinde T.I.G. preparatı bulunan yazarlar, haklı olarak T.A.T. kullanılmasına karşıdır. Hele intratekal T.A.T. tedavisinin komplikasyonları hakkındaki yayınlar (25-28) gözönüne alınırsa, onların kuşkularını kabul etmek imkânsızdır. Ancak hayvanlarda yapılan deneysel çalışma⁽¹²⁾ ve klinik uygulamalar^(13,14) intramüsküler uygulanan homolog antitoksin tedavisinin heterolog tedaviden üstün olduğunu gösterememiştir.

Bu çalışmamızda intratekal uygulanan homolog veya heterolog antitoksin hariç, diğer bütün tedavi yöntemi aynı olan iki grup; vaka ölüm hızı, yaşayanların gavajla beslenme, sedasyon ve hastanede kalma süresi yönünden karşılaştırılmış, gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür.

Dünyada her yıl tetanozdan ölenlerin sayısı 420.000 den fazladır⁽²⁹⁾. Gelişmiş ülkelerdeki her tetanoz ölümüne karşı, gelişmekte olan ülkelerde 135 vaka ölmektedir⁽²⁹⁾.

Tetanoz en çok ekonomik ve kültürel yönden geri olan toplumlarda görülmektedir. Bu ülkelerde, iyi örgütlenmiş sağlık teşkilatı olmadığı için, kırsal bölgelerde etkin bir bağışıklama yapılamamaktadır. Bu nedenle de, birçok tetanoz vakası vardır, fakat doktor ve hemşire ekibi yetersizdir. Ekip, malzeme ve laboratuvar imkânları eksik olduğu için yoğun bakım ünitelerinde uygulanabilen tedavi yöntemleri kullanılamamaktadır.

Bu çalışmadan elde ettiğimiz bulgular, yeni doğan tetanozu tedavisinde, intratekal homolog veya heterolog serum uygulamasından alınan sonuçların eşdeğer olduğunu göstermiştir. Gelişen ülkelerin hemen hiç birinde T.I.G. preparatı yoktur. O nedenle şimdilik bu ülkelerde T.A.T. preparatı uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Rubbo, S.D., and Suri, J.C.: *Passive Immunization against Tetanus with Human Immune Globulin, Brit. M.J. 2: 79, 1962*
2. Nation, N.S., et al.: *Tetanus. The Use of Human Hyperimmune Globulin In Treatment, California Med. 98: 305, 1963*
3. McComb, J.A.: *The Prophylactic Dose of Homologous Tetanus Antitoxin, New England J. Med. 270: 175, 1964*
4. Skudder, P.A., and McCarroll, J.R.: *Current Status of Tetanus Control. Importance of Human Tetanus-Immune Globulin, J.A.M.A. 188: 625, 1964*

5. Council on Drugs, A New Agent for Prophylaxis of Tetanus, Tetanus Immune Globulin (HYPER-TET), J.A.M.A. 192: 127, 1965
6. Shirkey, H.C.: Tetanus Immune Globulin (Human) in Prophylaxis against Tetanus, J. Ped. 67: 643, 1965
7. Rubbo, S.D., and Suri, J.C.: Combined Active-Passive Immunization against Tetanus with Human Immune Globulin, M.J. Australia 2: 109, 1965
8. Levine, L., McComb, J.A., Dwyer, R.C., and Lathan, W.C.: Active-Passive Tetanus Immunization. Choice of Toxoid, Dose of Tetanus Immune Globulin and Timing of Injections, New England J. Med. 274: 186, 1966
9. Furste, W.: International Surgical Digest, Oct. 1966; Summary of the Second International Conference on Tetanus, Bern, Switzerland, July 1966
10. Report of the Committee on the Control of Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, Evanston Ill., 1966, Red Book, p. 135
11. Rubbo, S.D.: New Approaches to Tetanus Prophylaxis, Lancet 2: 449, 1966
12. Smith, J.W.G.: A comparison of the therapeutic effect of homologous and heterologous tetanus antitoxins, in Principles on Tetanus "Proceeding of the International Conference on Tetanus" Bern, July 15-19, 1966 (Ed. by L. Eckman). Bern and Stuttgart: Hans Huber, 1967, p. 519

13. Erikson, E. and Ulberg-Olson, K.: Therapeutic value of human immune globulin in the treatment of tetanus, in Principles on Tetanus "Proceeding of the International Conference on Tetanus" Bern, July 15-19, 1966 (Ed. by L. Eckman). Bern and Stuttgart: Hans Huber, 1967, p. 469
14. Mc.Cracken, G.H., Dowell, D.L., and Marshall, F.N.: Double-blind trial of equine antitoxin and human immune globulin in tetanus neonatorum. Lancet 1: 1146, 1971
15. Rubinstein, H.M.: Studies on human tetanus antitoxin. Am. J. Hyg. 76: 276, 1963
16. Smolens, J., Vogt, A.B., Crawford, M.N., Stokes, J.O.: The persistence in the human circulation of horse and human tetanus antitoxins, J. Pediat. 59: 899, 1961
17. Barr, M., Glenny, A.T., Randall, K.J.: Concentration of diphtheria antitoxin in cord blood and rate of loss in babies. Lancet 2: 324, 1949
18. Eitzman, D.V.: Fate of defined antigens in the newborn chimpanzee, Pediatrics 34: 787, 1964
19. Firor, W.M.: Intrathecal administration of tetanus antitoxin Arch. of Surg., 41: 299, 1940
20. Athavale, V.B. and Pai, P.N.: Role of tetanus antitoxin in the treatment of tetanus in children, Jour, Pediat, 68: 289, 1966
21. Sherrington, C.S.: Observation with antitetanus serum in the monkey, Lancet 193: 964, 1917

22. Firor, W.M.: Intrathecal administration of tetanus anti-toxin. *Arch. of Surg.*, 41: 299, 1940
23. Ildırım, I.: Intrathecal treatment of tetanus with anti-tetanus serum and prednisolone mixture. In third international conference on tetanus, PAHO Sc. Pub. 235: 119, 1972
24. Mar, D., Badiane S., Diagne, S., Stellmann, C., et Rey, M.: Confirmation de l'efficacité de la sérothérapie intrathecalle par une étude randomisée de 245 cas. 6-13 Nisan 1975, Senegal-Dakarda IV. internasyonal tetanoz konferansında tebliğ edilmiştir. Konferans kitabında basılmak üzere.
25. Dietrich, H.F.: Tetanus in childhood, with special reference to treatment, *Am.J.Dis. Child.* 59: 693, 1940
26. Spaeth, R.: Therapy of tetanus; study of 276 cases, *Arch. Int. Med.* 68: 1133, 1941
27. Spaeth, R.: Serum therapy of tetanus, *Am.J.Dis.Child.* 61: 1146, 1941
28. Pratt, E.L.: Clinical tetanus "Study of fifty-six cases, with special reference to methods of prevention and a plan for evaluating treatment, *J.A.M.A.* 129: 1243, 1945
29. Bytchenko, B.: Recent trends of tetanus mortality in the world. In third international conference on tetanus, PAHO Sc.Pub.253: 17, 1972