

## TETANOZ SERUMU İLE İNTRATEKAL TEDAVİDEN SONRA GÜRÖLEN KOMPLİKASYONLARIN NEDENİ<sup>(x)</sup>

Dr. İbrahim İldırım<sup>(xx)</sup>

### ÖZET

*Köpeklerde yapılan deneysel çalışma intratekal T.A.T. (tetanoz antitoksini) uygulamasından sonra görülen konvülsiyon ve ölümlerin preparat içindeki fenolden ileri geldiğini, fenol konsantrasyonu artınca komplikasyonların da şiddetinin arttığını gösterdi.*

*İçinde fenol olmayan T.A.T. ve T.I.G.'nin (Tetanus Immune Globulin Human) intratekal enjeksiyonundan sonra kayda değer bir komplikasyon görülmedi.*

### SUMMARY

*This experimental study in dogs showed that convulsions and deaths after intrathecal administration of tetanus antitoxin have been due to the presence of fenol in the preparation. When the concentration of fenol was higher the severity of the complications were increased.*

*After the intrathecal injection of fenol free equine tetanus antitoxin or "Tetanus Immune Globulin Human" didn't produce any complications that have been noticed before.*

---

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

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

Günümüzde herkes tarafından kabul edilen standart bir tetanoz tedavi şeması yoktur. Yalnız, genel prensiplerde birleşildiği görülmektedir. Bu prensiplerden birincisi: Vücut sıvılarında dolaşan serbest toksinin, nötürleştirilmesidir<sup>(1)</sup>. Hayvan deneyleri<sup>(2-4)</sup> ve klinik çalışmalar<sup>(5-8)</sup>, antitoksin tedavisi ile ölüm oranının önemli derecede azaltılabileceğini göstermiştir. Her ne kadar antitoksin tedavisinin gereğine inanmayanlar varsa da<sup>(9-10)</sup>, dünyanın hemen her yerinde tetanozlu vakalara 1894 yılından beri tetanoz antitoksini (T.A.T.) uygulanmaktadır<sup>(11-13)</sup>.

İlk başarılı intratekal T.A.T. tedavisi 1901 yılında Leyden tarafından yapılmıştır<sup>(14)</sup>. Sherrington 1917 yılında, değişik yollardan verilen aynı miktardaki T.A.T. uygulamasının sonuçlarını, maymunlarda yaptığı deneysel çalışmada kıyaslamıştır<sup>(2)</sup>. Araştırmacı, maymunların gastrokemius kası içine 8 MLD tetanoz toksini enjekte etmiş, 47-78 saat sonra erken tetanoz belirtileri başlayınca, değişik yollarla kilo başına 2000 ünite T.A.T. ile tedavi etmiştir. T.A.T. enjekte edilmeyen maymunların hepsinin ölmesine karşılık, cilt altı enjeksiyon grubunda ölüm oranı % 92, intramusküler grupta % 98, intravenöz grupta % 72, lumbal intratekal grupta % 44 ve bulbar intratekal grupta % 35 bulunmuştur<sup>(2)</sup>. Bu bulgular, tetanoz tedavisinde antitoksin tedavisinin ve veriliş yolunun önemini en açık şekilde gözler önüne sermektedir.

Intratekal T.A.T. tedavisinin yararına inananlar 1901 ve 1944 yılları arasında bu tedaviyi hemen dünyanın her tarafında uygulamışlar ve elde ettikleri başarılı sonuçları yayınlamışlardır<sup>(15-37)</sup>. Diğer yandan intratekal

tetanoz tedavisinin tehlikeli komplikasyonlarına değinenler de olmuştur. Nitekim, Dietrich<sup>(38)</sup>, 1940 da yayımladığı çalışmasında vakaların çoğunun tedaviden sonraki 36 saat içinde öldüğünü bildirmiştir. Otopsi yapılan bazı vakaların beyin ve omuriliklerinde ödem tesbit edilmiştir. 1941 yılında Speath<sup>(39)</sup> intratekal tedavi grubundaki ölümlerin % 50 sinin ilk gün, halbuki intratekal tedavi olmıyanlarda ölümlerin % 82 sinin tedavi başladıktan 3 - 4 gün sonra meydana geldiğini bildirmiştir. Bu haklı eleştiriler nedeniyle 1945 yılında Pratt<sup>(40)</sup>, intratekal uygulamada tehlikeli komplikasyonlar yapmayan yeni bir antitoxin geliştirilinceye kadar, bu tip uygulamaya son vermek gerektiğini ileri sürmüş ve bu görüş kabul edilerek intratekal antitoksin uygulamasından vazgeçilmiştir.

Intratekal T.A.T. uygulamasından sonra görülen şiddetli komplikasyonların nedeni bulunabilirse, diğerlerine göre daha etkili olan bu tedavi yönteminin emniyetle kullanılabileceği varsayımına dayanılarak deneysel bir çalışma planlanmıştır. Çalışmanın amacı intratekal uygulamadan sonra görülen komplikasyonların antitoksinin kendisinden mi, yoksa preparat içine, mikroorganizmaların üremesini önlemek için koruyucu (Preservatif) olarak konulan maddelerden mi ileri geldiğini saptamaktır.

#### MATERYAL VE METOD

Çalışmada ağırlıkları 7 ile 11 kg. olan 56 melez köpek kullanıldı. Her grupta 8 köpek olmak üzere, rastgele örnekleme yöntemiyle köpekler 7 gruba ayrıldı. 5 cm. uzunluğunda 20 numara, normal enjektör iğnesi ile sisternal

ponksion yapıldı. Berrak beyin omurilik sıvısı (B.O.S.) geldiği görülen vakalardan enjekte edilecek materyal kadar B.O.S. alındı. Sonra 5 dakikalık zaman süreci içerisinde oda ısısındaki deney materyali enjekte edildi. Bütün köpekler 3 gün gözlem altında tutuldu. Her gruptaki 8 köpeğe aşağıda belirtilen materyal enjekte edildi :

Grup I - 5 ml. T.A.T. enjekte edildi. 1 ml. sinde 2300 ünite antitoksin ve koruyucu olarak % 0.25 fenol ile 1/20.000 oranında thimerosal bulunan ve atlardan elde edilen bu antitoksin Wyeth laboratuvarı tarafından hazırlanmıştır.

Grup II - İçinde koruyucu madde olmayan 5 ml. T.A.T. enjekte edildi. (Grup I de kullanılan antitoksin, sellülöz asetatlı diyaliz tüpünde, - 4<sup>o</sup> C, 3 defa diyaliz yapıldı. Böylece içerisindeki phenol ve thimerosal preparattan çıkartıldı. Sonra steril olmasını garantilemek için 0.3 mikron genişliğindeki Seitz sterilizasyon filtresinden süzüldü.)

Grup III- 1 ml. Tetanus Immune Globulin Human (T.I.G.) enjekte edildi. 1 ml. sinde 250 ünite antitoksin ve koruyucu olarak % 0.01 thimerosal bulunan bu T.I.G. Cutter Laboratuvarında hazırlanmıştır. (T.I.G., tetanoz toksoidi ile bağışık kılınmış gönüllü insanların, venöz kanından elde edilmiştir. İçindeki % 16.5  $\pm$  1.5 gamma globulin, 0.3 molar glycine'de eritilmiştir).

Grup IV - İçinde % 0.25 fenol bulunan, % 0.9 luk serum fizyolojikten 5 ml. enjekte edildi.

Grup V - İçinde % 0.5 fenol bulunan, % 0.9 luk serum fizyolojikten 10 ml. enjekte edildi.

Grup VI - İçinde % 0.01 thimerosal bulunan, % 0.9 luk serum fizyolojiktan 5 ml. enjekte edildi.

Grup VII - 5 ml. % 0.9 luk serum fizyolojik enjekte edildi.

### BULGULAR

Grup I - İçinde koruyucu % 0.25 fenol ve % 0.1 thimerosal bulunan 5 ml. T.A.T. intrasisternal enjekte edilirken, köpeklerin sekizinde de enjeksiyon anında başlamak üzere, yüz ve ekstremitelerde kaslarında tonik ve klonik kasılmalar görüldü. Kasılmalar 30 dakika kadar devam etti. Köpekler ayrıca, ortalama 12 saat kadar başlarını her iki yana salladılar, ağızlarından devamlı salya aktı ve ayakları ile yeri tırmaladılar (Tablo: 1).

Grup II - İçindeki koruyucu maddeler (fenol ve thimerosal) dializle arındırılmış 5 ml. T.A.T. enjekte edilen köpeklerde, enjeksiyon anında ve 3 günlük gözlem süresi içerisinde herhangi bir aksi tesir görülmedi. Grup I ile kıyaslandığında aradaki fark anlamlı bulundu,  $p < 0.01$ .

Grup III - 1 ml. T.I.G. enjekte edilen köpekler, ortalama 12 saat kadar ataksik (sarhoş gibi yalpalayarak) yürüdüler. Başka ciddi bir reaksiyon görülmedi.

Grup IV - İçinde ticarî T.A.T. preparatındaki kadar fenol (% 0.25) bulunan, 5 ml. serum fizyolojik enjeksiyonundan sonra bütün köpeklerde, aynı Grup I'deki köpeklerde görüldüğü gibi, enjeksiyon anında başlamak üzere yüz ve ekstremitelerde kaslarında tonik, klonik kasılmalar görüldü. Bu kasılmalar, 30 dakika kadar devam etti. Köpekler 12 saat kadar, başlarını her iki yana salladılar, ağızlarından devamlı

TABLO: I - KÖPEKLERE SİSTERNAL T.A.T., T.I.G. ve DİĞER ERİYİKLERİN ENJEKSİYONU

Grup	Köpek Sayısı	Sisternal Enjeksiyon	Ünit/ml	Hacim	Koruyucu	Aksi Tesir
I	8	T.A.T.	2300	5 ml.	% 0.25 Fenol ve 1/20.000 Thimerosal	Konvülsiyon
II	8	T.A.T. (Diyalize)	2300	5 ml.	Yok	Yok
III	8	T.I.G.	250	1 ml.	1/10.000 Thimerosal	Ataksik Yürüme
IV	8	Fizyolojik Serum ve Fenol	Yok	5 ml.	% 0.25 Fenol	Konvülsiyon
V	8	Fizyolojik Serum ve Fenol	Yok	10 ml.	% 0.5 Fenol	Konvülsiyon
VI	8	Fizyolojik Serum ve Thimerosal	Yok	5 ml	1/10.000 Thimerosal	Yok
VII	8	Fizyolojik Serum	Yok	5 ml.	Yok	Yok

salya aktı ve ayakları ile yeri tırmaladılar. Grup I ile kıyaslandığında istatistiksel bir farklılık bulunamadı.

Grup V - İçinde % 0.5 fenol bulunan 10 ml. serum fizyolojik enjeksiyonundan sonra, bütün köpeklerde, aynı Grup I ve Grup IV'deki köpeklerde gözlenen reaksiyonlar daha şiddetli olarak görüldü. 8 köpekten 5 tanesi, 7 - 15 dakika arasında aşırı konvülsiyon ve teneffüs durması ile öldü. Öbür grupların hiçbirisinde ölüm görülmedi. Bu fark anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ).

Grup VI - İçinde % 0.01 thimerosal bulunan, 5 ml. serum fizyolojik enjekte edilen köpeklerde herhangi bir aksi tesir görülmedi.

Grup VII - 5 ml. serum fizyolojik enjekte edilen, bu kontrol grubundaki köpeklerin, hiçbirinde, konvülsiyon veya başka bir aksi tesir görülmedi.

## TARTIŞMA

Intratekal yolla enjekte edilen kortikosteroidlere karşı, konvülsif reaksiyonlar görülmüştür<sup>(41)</sup>. İlk defa, Oppenheimer ve Riester<sup>(42)</sup> bu reaksiyonların kortikosteroid içine koruyucu olarak konulan % 0.9 benzyl alkolden ileri gelebileceğini düşünmüştür. Daha sonra bu görüş Samuelof ve Feldman tarafından doğrulanmıştır<sup>(43)</sup>. Yaptığımız bir çalışma, intratekal Soluble Prednisolone - 21 - Phosphate (Hydeltrasol), enjeksiyonundan sonra görülen konvülsiyonların, preparat içindeki fenolden ileri geldiğini göstermiştir<sup>(44)</sup>

Aynı görüşle planladığımız bu çalışma da, intratekal T.A.T. enjeksiyonundan sonra görülen konvülsiyonların, anti-

toksinin kendinden değil, preparata koruyucu olarak konulan fenolden, ileri geldiğini göstermiştir.

İçinde % 0.25 fenol olan T.A.T. (Grup I) ve aynı miktarda fenol ihtiva eden serum fizyolojik (Grup IV) enjeksiyonundan sonra bütün köpeklerde konvülsiyon görüldü. İntratekal enjekte edilen sıvının hacmi iki katına (5 ml. yerine 10 ml.) ve içindeki fenol konsantrasyonu da iki katına çıkarılan (% 0.5), V. gruptaki köpeklerde, reaksiyonlar daha da şiddetli görüldü ve 8 köpekten 5 tanesi 7 ile 15 dakika da aşırı konvülsiyon ve teneffüs durması ile öldü ( $p < 0.05$ ).

İçindeki koruyucu maddeler diyalizle çıkartılmış T.A.T. enjeksiyonundan sonra (Grup II), köpeklerin hiçbirinde kayda değer reaksiyon görülmedi (Grup I ve Grup IV ile kıyaslandığında aradaki fark anlamlı bulundu.  $p < 0.01$ ). Aynı şekilde içinde koruyucu madde olmayan serum fizyolojik enjeksiyonundan sonra da (Grup VII) köpeklerde bir reaksiyon görülmedi.

Gelişmiş ülkeler, T.A.T. yerine, T.I.G. kullanmaktadır. Bu preparat içinde fenol olmayıp, % 0.01 thimerosal vardır. T.I.G. enjekte edilen köpeklerde (Grup III), 12 saat kadar süren ataksik yürüme dışında, önemli bir reaksiyon görülmedi. İçinde % 0.01 thimerosal olan serum fizyolojik enjeksiyonundan sonra da (Grup VI), köpeklerde herhangi bir aksi tesir görülmedi.

1945 yılında Pratt<sup>(40)</sup>, intratekal uygulamada tehlikeli reaksiyonlar yapmıyacak yeni bir tetanoz antitoksini geliştirilinceye kadar, intratekal T.A.T. uygulamasına, son verilmesi gerektiğini savunmuştur. Ondan önce 1940 ve 1941



yılında Amerikalı (A.B.D.) yazarlar<sup>(38,39,45)</sup>, bizim I, IV ve V. gruptaki köpeklerde gördüğümüz reaksiyonlara benzeyen bulgular tarif etmişlerdir. İntratekal T.A.T. tedavisinin yerildiği bu yayınlarda, vakalara enjekte edilen antitoksinin hacmi ve içindeki fenol konsantrasyonu belirtilmemiştir (38,39,40,45). Ancak, o yıllarda yayınlanan aynı ülkenin farmakopesi'si incelendiğinde, tetanoz antitoksininin 1 ml. inde 300 ile 400 üniteden az olmamak üzere antitoksin ve % 0.5 fenol bulunduğu görülür<sup>(46-48)</sup>. Bu konsantrasyonda fenol ihtiva eden bir sıvıdan 10 ml. veya daha fazla sisternal yolla enjekte edilirse; bu çalışmada, V. gruptaki köpeklerde görüldüğü gibi, bir çok vakanın konvülsiyon ve tenefüs durması ile öleceği aşikârdır.

Sonuç olarak, intratekal T.A.T. uygulamasından sonra görülen komplikasyonların, antitoksinin kendisinden değil, preparat içindeki fenolden ileri geldiği gösterilmiştir. T.A.T. içine fenol yerine, koruyucu olarak % 0.01 thimerosal konulursa, intratekal yoldan emniyetle enjekte edilebilir. Ülkemizde bulunmayan T.I.G. intratekal yolla kullanılabilir. Bugün ülkemizde kullanılan T.A.T. içinde % 0.45 fenol vardır. Bu preparat kullanılacaksa komplikasyonları önlemek için prednisolon ile birlikte kullanılmalıdır<sup>(4)</sup>.

#### KAYNAKLAR

1. Marshall, F.N.: *Tetanus of the newborn with pecial reference to experiences in Haiti, W.I., in Advances in Pediatrics, vol: XV, (Ed. by, Levine, S.Z.) Chicago, Year Book Medical Publishers Inc., 1968, p. 65*

2. Sherrington,C.S.: Observation with antitetanus serum in the monkey, *Lancet* 193: 964, 1917
3. Firor,W.M.: Intrathecal administration of tetanus antitoxin. *Arch. of Surg.*, 41: 299,1940
4. Ildırım,I.: Intrathecal treatment of tetanus with antitetanus serum and prednisolone mixture. In third international conference on tetanus, PAHO Sc. Pub. 235: 119, 1972
5. Brown,A., Mohamed,S.D.,Montgomery,R.D., Armitage,P.,Laurence,D.R.: Value of a large dose of antitoxin in clinical tetanus. *Lancet* 2: 227, 1960
6. Patel,J.C.,Mehta,B.C.,Nanavati,B.H.,Hajra,A.K.,Rao,S.S. and Swaminathan,C.S.: Role of serum therapy in tetanus,*Lancet* 1: 740, 1963
7. Patel,J.C.,and Mehta,B.C.: Serum requirements in 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. 471
8. Athavale,V.B.,Pai,P.N.: Role of tetanus antitoxin in the treatment of tetanus in children. *J.Pediatr.* 68: 289, 1966
9. Sing,A.P. and Singh,S.: Observations on tetanus mortality in cases treated with and without A.T.S. *J.Indian Med.Ass.* 46: 237, 1966
10. Vaishnava, H., Goyal,R.K., Neogy,C.N.,Mathur,G.P.: A controlled trail of antiserum in the treatment of tetanus. *Lancet* 2: 1371, 1966

11. Clarke, J. St. T.: Traumatic tetanus treated by injections of tetanus antitoxin "Recovery", *Lancet* 1: 206, 1894
12. Marriot, J.: A case of tetanus treated by antitoxin, *Brit. Med. Jour.* 1: 132, 1895
13. Goldsmith, G. P.: A case of traumatic tetanus treated by tetanus antitoxin and morphine "Recovery", *Brit. Med. Jour.* 2: 467, 1897
14. Leyden.: Serum treatment of tetanus. *Lancet* 2: 623, 1901
15. Penna.: Subarachnoid serum treatment of tetanus, *J.A.M.A.* 38: 602, 1902
16. Lockett, W. H.: The rational treatment of tetanus "A report of successful treatment by spinal subarachnoid injections of antitetanic serum, *Medical New*, 82: 730, 1903
17. Wallace, C. S. and Sargent, P. W. G.: Four cases of tetanus treated by injections of antitoxin into the spinal theca, *Lancet* 1: 642, 1904
18. Rogers, J.: The treatment of tetanus by intraneural and intraspinal injections of antitoxin, *J.A.M.A.* 45: 12, 1905
19. Kremers, E. D.: A case of tetanus treated by intraspinal and intraneural injections of antitoxin *J.A.M.A.* 46: 724, 1906
20. Adam, J.: Tetanus in two brothers "Subdural and subcutaneous injections of serum, "Recovery", *Brit. Med. Jour.* 2: 1260, 1906

21. *Nicholsan, F. and Watson, G.H.: Tetanus "subdural injections of antitetanic serum, "Recovery", Brit. Med. Jour. 1: 1964, 1911*
22. *Brem, W.V.: Treatment of tetanus by the "rational" method of Ashhurst and John, "The development of suppurative serum (Aseptic) meningitis following the intraspinal injection of tetanus antitoxin; with report of a case" J.A.M.A. 62: 191, 1914*
23. *Park, W.H. and Nicoll, M.: Experiments on the curavite value of the intraspinal administration of tetanus antitoxin J.A.M.A. 63: 235, 1914*
24. *Memorandum on tetanus, Lancet 2: 873, 1916*
25. *Worster-Drought, C.: Observation a severe case of tetanus treated with repeated intrathecal injections of antitoxin-Recovery, The Practitioner, 98: 182, 1917*
26. *Golla, F.: A comparison of subcutaneous with intravenous and intrathecal administration of tetanus antitoxin in experimental tetanus, Lancet 1: 686, 1917*
27. *Gow, J.: A case of tetanus treated by intrathecal and intramuscular injection of antitoxin, Lancet 1: 689, 1917*
28. *Andrewes, F.W.: On the intrathecal route for the administration of tetanus antitoxin, Lancet, 1: 682, 1917*
29. *Ravina, A.: Chloroform as adjuvant in serotherapy of tetanus, J.A.M.A. 87: 883, 1926*
30. *Dufour, H., Widiez, and Casteran, R.: Serotherapy of tetanus plus chloroform, J.A.M.A. 87: 883, 1926*

31. Muir, B.: *Advanced tetanus cured by intrathecal injection of antitoxin*, *Brit. Med. Jour.* 1: 186, 1927
32. Denyer, S.E.: *Tetanus treated by intracisternal injection of antitetanic serum*, *Lancet* 2: 119, 1928
33. Yodh, B.B.: *Observation on the treatment of tetanus (With special reference to tetanus antitoxin)*, *Brit. Med. Jour.* 2: 589, 1932
34. Yodh, B.B.: *Further observation on the treatment of tetanus*, *Brit. Med. Jour.* 1: 855, 1937
35. Çelik, O.Ş.: *İki tetanus vak'ası*, *Türk Tıp Cem. Mecmuası* 4: 77, 1938
36. Vener, H.I. and Bower, A.G.: *Clinical tetanus, treatment in 100 consecutive cases with a net mortality rate of 19 percent*, *J.A.M.A.* 116: 1627, 1941
37. Stern, L.S.: *A new method of treating tetanus*, *Am. Rev. Soviet Med.* 1: 540: 1944
38. Dietrich, H.F.: *Tetanus in childhood, with special reference to treatment*, *Am. J. Dis. Child.* 59: 693, 1940
39. Spaeth, R.: *Therapy of tetanus; study of 276 cases*, *Arch. Int. Med.* 68: 1133, 1941
40. 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

41. Oppelt, W.W., and Rall, D.P.: Production of convulsion in the dog with intrathecal corticosteroids. *Neurology (Minneapolis)* 11: 925, 1961
42. Oppenheimer, J.H., and Riester, W.H.: Influence of cortisone on leptomeningeal reaction induced by talc. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.)* 83: 844, 1953
43. Samueloff, M., and Feldman, S.: Effect of cortisone acetate administered intracisternally in cats. *Arch. Neurol. Psychiat (Chic.)* 72: 599, 1954
44. Ildırım, I., Furcolow, M.L., and Vandiviere, H.M.: A possible explanation of posttreatment convulsions associated with intrathecal corticosteroids. *Neurology* 20: 622, 1970
45. Spaeth, R.: Serum therapy of tetanus, *Am. J. Dis. Child.* 61: 1146, 1941
46. *Pharmacopeia of the United States: Tetanus Antitoxin* 10: 52, 1927
47. *Pharmacopeia of the United States: Tetanus Antitoxin* 11: 60, 1936
48. *Pharmacopeia of the United States: Tetanus Antitoxin,* 13: 558, 1947