JE TREBA MYSLIEŤ NA TETANUS?

Is it necessary to think about tetanus?

7: 1-200, 2005
ISSN 1212-4117

Oto Masár, Katarína Galková, Ján Murgaš

Klinika anesteziológie a intenzívnej medicíny UKF a FN Nitra

Summary

The authors present a case of a young woman admitted for generalized cramps of unexplained origin. The condition was concluded as tetanus based on clinical symptoms and responses to the therapy. In the article, the tetanus pathological physiology and therapy is also analyzed.

Key words: tetanus – cramps – antitetanic immunoglobulin

Súhrn

Autori referujú o prípade mladej ženy prijatej pre generalizované kŕče nevysvetliteľného pôvodu. Stav sa na základe klinických príznakov a odozvy na terapiu uzavrel ako tetanus. V článku tiež analyzujú patofyziológiu a terapiu tetanu.

Kľúčové slová: tetanus - kŕče - antitetanický imunoglobulín

ÚVOD

Hoci prvé písomné správy o tetane sa datujú od staroveku, zostáva chorobou s celosvetovým rozsahom. Incidencia tohoto ochorenia je variabilná a závisí od úrovne rozvoja krajiny a veku pacientov. V minulom roku sa na Slovensku zaznamenalo len jedno ochorenie starej, neočkovanej osoby na tetanus, zakončené úmrtím.

Teoreticky by mohla byť táto anaerobná baktéria (*Clostridium tetani* - a i ňou syntetizovaný neurotropný exotoxín) eradikovaná globálnym vakcinačným programom a zlepšením hygienických pomerov.

KAZUISTIKA

Ako názorný prípad diagnostických a terapeutických ťažkostí uvádzame kazuistiku mladej ženy, ktorú sme prijali z okresnej nemocnice ako závažný stav s generalizovanými kŕčmi. Jednalo sa o 25 ročnú pacientku bez závažných ochorení v anamnéze. Príbuzní retrospektívne udávali, že ju pred niekoľkými dňami poškriabala mačka – býva na dedine v rodinnom dome s poľnohospodárskou pôdou. Pred troma dňami ošetrovaná na obvodnej ambulancii pre vysoké teploty. Málo prijímala potravu, ale aj tekutiny. Liečená Ospanom, ktorý údajne nedobrala pre nauzeu a zvracanie. Doma kolaps s poruchou vedomia a kŕčovým stavom. Po privezení do okresnej ne-

mocnice realizované CT a MR vyšetrenie v negatívnom nálezom. Toxikologické vyšetrenie negatívne. Napriek antikonvulzívnej terapii ďalej kŕčová aktivita, pacientke podaný Thiopental kontinuálne, kŕče reagujú minimálne na túto terapiu. Zaintubovaná na a pripojená na umelú pľúcnu ventiláciu a preložená na našu kliniku.

V objektívnom náleze dominuje potreba umelej pľúcnej ventilácie a sedácie, pri splytčení sedácie reaguje na podráždenie flekčnými ohybmi končatín a pohybmi hlavy. Cirkuláciu nie potrebná podporovať inotropnými farmakami. Pokožka bledá, teplá, bez icteru a cyanózy. Hlava je bez známok úrazu, bulby v strednom postavení, mióza. Šija neoponuje. Brucho mäkké, v hornom póle jazva po appendectomii, pri pohmate praskanie. Sonograficky negatívny nález.

Po prijatí na naše oddelenie pokračujeme v umelej pľúcnej ventilácii, vzhľadom na vyčerpanie organizmu kŕčovou aktivitou pristupujeme k relaxácii nedepolarizačnými relaxanciami. Keďže je stav diagnosticky nejasný a vzhľadom na možný neuroinfekt pacientka krytá ATB terapiou (Meronem, Diflucan Vanciled, Fortum), ale i antirotikom Herpesinom. Napriek terapii sa stav pacientky nelepší, kŕčová aktivita pretrvá – je vyslovené podozrenie na tetanus. Anamnesticky sa nevieme dopátrať, kedy a kde bola pacientka očkovaná a preočkovaná. Pristupujeme k terapii

antitetanickým globulínom i.m., ale po preštudovaní pozitívnych skúseností z literatúry i intratekálne (sme si vedomí, že látka nie je preservative free a jedná sa o indikáciu of label). Vykonaná tracheostómia. Postupne dochádza k ústupu svalových krčv, stav pacientky sa zlepšuje, po 3 týždňoch odpojená od respirátora a po troch dňoch zrušená tracheostómia. Subjektívne pretrvávajú strach s krčv, ako posledné miznú krče svalov v oblasti brucha, nimi je pacientka veľmi traumatizovaná. Na 5. týždeň hospitalizácie pacientka preložená pri vedomí, bez ťažkostí na neurologické oddelenie.

DISKUSIA

Vyslovenie podozrenia na tetanus nebolo jednoduché a viedli nás k tomu dva dôvody:

krčový stav, pri ktorom sme nenašli žiaden morfológický a funkčný podklad

diskrepancia medzi antikonvulzívnym účinkom barbiturátu (Thiopental) a benzodiazepínov, pričom na barbituráty bola odozva minimálna a na benzodiazepíny výborná.

Z týchto dôvodov predkladáme charakteristiku tetanu, podľa nášho predpokladu ako kauzálny príčiny stavu našej pacientky.

Clostridium tetani (v minulosti nazývaná bacillus de Nicolaïer) je Gram pozitívna sporujúca, prísne anaerobná baktéria prítomná v pôde, kde perzistuje takmer neobmedzene vďaka spóre (v niektorých zónach zvaných „tetanizujúce“ bolo zistené, že až 40 % vzoriek pôdy obsahovalo C. tetani). Pôvodca/zárodok je rovnako prítomný v exkrétoch ako i gastrointestinálnom trakte koňov, hovädzieho dobytku ako i človeka, podobne i v prachu a vo vode. Penetruje do organizmu prevažne v léziách (oderky v topánkach, otvorené fraktúry, chronické vredy predkolenia, uhryznutie, uštipnutie, chronické vredy, odreniny, popáleniny) alebo po zákrokoch s nedostatočnou aseptiou (črevná chirurgia, injekcie s nesterilným materiálom, pôrodnictvo). Svoju patogénnu silu vykonáva pomocou toxínu – tetanospasminu, ktorý je uvoľňovaný autolýzou baktérie. Sama baktéria zostáva lokalizovaná na úrovni miesta penetrácie, nie je difúzia septikémie. Vo väčšine prípadov v momente odberu vzorky bacil nie je viac detekovaný. Hyperbarický kyslík deštruuje 99,9 % buniek, spóry sú deštruované za 20 minút pri 121°C v autokláve. Toxín je silne imunogénny a spôsobuje vznik neutralizujúcich a precipitovaných protilátok antitoxínu. Imunitná odpoveď je vyššia vďaka adjuvansom (kamenec). Toxín môže byť detoxifikovaný a transformovaný na anatoxín, ktorý si zachováva svoju imunologickú silu.

Táto „neospravedlivosť choroby“ sa týka okolo 1 milióna ľudí ročne s úmrtnosťou asi 0,1 na 100 000 osôb v západných krajinách a asi okolo 28 na 100 000 osôb v rozvojových krajinách. Ochorenie sa vyskytuje vzácnne v rozvinutých štátoch vďaka vakcinácii (incidencia 0,7 prípadov na milión obyvateľov vo Francúzsku), táto choroba s povinným hlásením je častá v rozvojových krajinách, kde predstavuje jednu z desiatich najčastejších príčin úmrtí (1 milión prípadov za rok) (Bakoš, 2004; Ďurišová, 2002). V rozvinutých krajinách sú rizikovými skupinami hlavne pacienti starší, zle alebo vôbec neočkovaní, pacienti s chronickými defektami (varikózne ulcerácie, ischemické gangrény - prevahu tvoria ženy (Ďurišová, 2002). Letalita sa udáva okolo 25 % a vzrastá signifikantne s vekom. Rozdelenie prípadov podľa mesiaca hospitalizácie v našich zemepisných šírkach zaznamenáva vrchol v mesiacoch jún, júl, august v súvislosti so sezónnymi prácami.

Neonatálny tetanus (pret'atie pupočníka infikovaným nástrojom) predstavuje asi polovicu smrteľných prípadov. Je to druhá najčastejšia príčina úmrtí v detskom veku medzi chorobami, ktorým možno zamedziť očkovaním. Ďalšími najčastejšími príčinami, okrem infikovaných oderkov na nohách, hlavne na vidieku, kde sa vykonávajú zákroky tradičnou medicínou (zemné obklady), sú intramuskulárne injekcie a komplikácie post-partum alebo post-abortum.

Vakcinačné programy (Ďurišová, 2004a)

Rezervoár patogénneho agens sa nachádza hlavne v pôde, takže nie je nádej, že by ho bolo možné eradikovať. Choroba sama o sebe nie je natoľko aktivujúca imunitu, aby ju organizmus mohol sám prekonať. Je to i preto, lebo čas od kontaktu s toxínom je veľmi krátky na to, aby stihol vyvolať efektívnu syntézu špecifických protilátok. Jedinou efektívnou prevenciou teda je individuálna vakcinácia v takom rozsahu, aby dokázala zahrnúť celú populáciu.

Patofyziológia

Infekcia začína vstupom spór Clostridium tetani do organizmu hlavne kožným defektom. Neskôr, pod vplyvom faktorov znižujúcich redoxový potenciál (pridružené zárodoky, ischemia), sa spóry nachádzajúce sa v anaeróbných podmienkach premenia na bakteriálnu formu schopnú produkovať tetanický toxín in situ. Neurotoxín alebo tetanospasmin zodpovedný za chorobu atakuje centrálny nervový systém dvoma cestami (Black, 2000; Bakoš, 2004): hematogénnou cestou, to je tetanus generalizovaný descendentne a retro-

grádnou neurogennou cestou, to je ascendentný tetanus.

Toxín postupuje pozdĺž axónov motoneurónov alfa k neuromuskulárnym zakončeniam (môže to viesť k lokálnej paralýze), potom postupuje ku kmeňom nervov, predným miešnym koreňom a šedej substancii predných koreňov miechy. V tejto forme inkubačná doba je teda opačne proporcionálna vzdialenosti oddeľujúcej vstupnú bránu centrálného nervového systému.

Mechanizmus účinku

Toxín sa fixuje na gangliá, blokuje influx inhibítorov vplývajúci na motoneuróny alfa, inhibuje uvoľňovanie GABA (Gamma Amino Butyric Acid) a vyvoláva zosilnenie uvoľňovania acetylcholínu a znižovanie aktivity cholinesterázy. Toto spôsobuje spastickú paralýzu a hyperaktivitu na aferentné stimuly. Vegetatívny sympatikový nervový systém je tiež atakovaný depresiou GABA, a to zvýšením produkcie katecholamínov vyúsťiac do sympatikovej hyperaktivity.

Klinické formy

Tetanus sa klasicky popisuje v štyroch formách: generalizovaná, lokalizovaná, cefalická a neonatálna (Bakoš, 2004; Ďurišová, 2001; Ďurišová, 2004b).

Generalizovaná forma:

Doba invázie, oddeľujúcej prvé príznaky generalizácie kontraktúr, trvá spravidla dva dni, ale môže trvať i dva týždne. Trizmus je úvodným príznakom. Spočíva v kontraktúre maseterov limitujúcich otvorenie úst, najprv počas prežúvania potravy, potom permanentne, neredukovateľne, bolestivo, a to až tak, že znemožňuje perorálnu alimentáciu. Spastické ataky na úrovni faryngu vyvolávajú dysfágiu. Spastické prejavy mimických svalov sú spojené s klasickým obrazom „rictus sardonius“: zvýraznenie vrások, zvrátené obočie, stisnuté pery, redukcia viečkových štrbín. Ak dochádza ku závažným spasmom respiračných svalov, ako i laryngospazmu môže sa veľmi rýchlo rozvinúť hypoxia organizmu so závažným orgánovým poškodením, a to hlavne mozgu. Kontraktúry, spustené senzorickou stimuláciou, sú bolestivé. Vedomie nebýva spravidla alterované, pokiaľ samozrejme nepostihne hypoxia mozog.

Lokalizovaná forma

Lokalizovaný tetanus zodpovedá miestu inokulácie. Sú to v podstate kontraktúry a hypotónie, modifikované v dôsledku interakcie medzi parciálnou imunitou a tetanospasmiom. Najčastejšie

však sa jedná o prodróm, ktorý vyúsťi v generalizovanú formu.

Cefalická forma

Cefalická forma tetanu je vlastne zvláštnou formou lokalizovaného tetanu tak, že je paralyzovaná periféria tváre (jednostranná, alebo obojstranná) s oftalmoplegiou.

Forma neonatálna

Neonatálny tetanus nastupuje u detí, ktoré nie sú chránené materskými protilátkami (matky nie sú imunizované), infekciou pupočníka 10 až 12 dní po pôrode. Medzi prvé príznaky patrí porucha sania, nasleduje celková hypotónia, na ktorú nasaďujú ataky kontraktúr so spastickými prejavmi. Mortalita sa pohybuje okolo 90 %. Neurologické následky môžu u preživších persistovať.

Diagnóza a diferenciálna diagnóza

Základom diagnostiky je hlavne klinický stav pacienta. Trizmus bez teploty je spravidla základným klinickým prejavom. Pochopiteľne je potrebné anamnesticky zistiť údaje o stave očkovania pacienta. Žiaden laboratórny test nemôže potvrdiť, alebo vyvrátiť diagnózu. Elektromyogram môže byť užitočným v prípadoch, kde je pochybnosť, hlavne ak nebola nájdená vstupná brána infekcie (7 až 23 % prípadov). Izolácia C. tetani na úrovni poranenia nie je pre diagnózu užitočná (ani špecifická, ani senzitívna). V diferenciálnej diagnostike trizmu je potrebné vylúčiť hlavne stomatologické príčiny (artritída temporo-mandibulárna, zubná infekcia) alebo ORL (angíny). Vyvolať trizmus alebo kontraktúry v cervikálnej oblasti môže i postihnutie mozgového kmeňa alebo dlhodobé užívanie neuroleptík. Hypertónia po neuroleptikách môže dobre zareagovať na anticholinergiká. Treba však zdôrazniť, že podľa dostupných údajov jediná jednotka podobná v klinickom obraze tetanu je otrava strichnínom, ktorú môžeme potvrdiť alebo vylúčiť toxikologickou analýzou krvi a moča. Iniciálna liečba však v oboch prípadoch musí byť rovnaká, čakanie na výsledky nemôže oddialiť terapiu.

LIEČBA

Všeobecné opatrenia

Pri vyslovení podozrenia na akúkoľvek formu tetanu musí byť pacient hospitalizovaný na JIS, a to takej, kde je možná dlhodobá umelá pľúcna ventilácia. Udržanie voľných dýchacích ciest je terapeutickou prioritou, intubácia je na zväzanie.

Po nej musí nasledovať včasná tracheotómia, aby sa vylúčilo spasmogénne dráždenie endotracheálnou kanylou.

Ako antikonvulzíva sú najdôležitejšie benzodiazepíny (diazepam, lorazepam, midazolam) majú aktivitu GABA agonistov a teda nepriamo antagonistujú tetanický toxín. Ich prednosťou je i to, že je ich možné podávať v relatívne vysokých dávkach. Menší efekt majú barbituráty, keďže ich primárny efekt nie je cez GABA receptory. Ak nestačia ani vysoké dávky benzodiazepínov je potrebné pristúpiť k blokade nervovosvalového prenosu pomocou kurarimetík, prípadne ich kombinácii.

Pacient má byť umiestnený na tichom mieste, bez svetla a hluku. Akákoľvek stimulácia má byť minimalizovaná. Po stabilizácii stavu má byť okamžite zahájená parenterálna výživa. Symptomatická terapia stimulácie sympatikového vegetatívneho nervového systému si vyžaduje a i betablokátory. K ošetrovaniu vstupov infekcie pristupujeme až po stabilizácii akútneho stavu. Antibiotiká majú význam iba v iniciálnej fáze ochorenia: Penicilín G (4 mil jednotiek/24 hodín počas 5 až 7 dní) alebo metronidazole (500 mg každých 6 hodín počas 8 až 10 dní). Lokálne majú antibiotiká význam len u novorodeneckého tetanu, a to na ošetrovanie pupočného pahýľa (Bakoš, 2004).

Imunoterapia

Pasívna imunizácia humánnymi antitetanickými imunoglobulínmi by mala byť včasne nasadená v rámci terapie. Znižuje dĺžku a závažnosť ochorenia. Jedna dávka 500 UI intramuskulárnou cestou sa javí adekvátna i v porovnaní s vyššími dávkami. Aktívna imunizácia (vakcinácia) má byť zahájená súčasne: podania intramuskulárneho tetanického anatoxínu (niektorí podávajú kombináciu diftéria tetanus) má byť na inej strane tela ako podania i.m. imunoglobulínu.

Intratekálne podanie:

Napriek kontraverznosti názorov na túto cestu aplikácie imunoglobulínu, v literatúre sa množia informácie o takto podanom imunoglobulíne. Intratekálne podanie imunoglobulínu zlepšilo prežiteľnosť, ako i potrebnú dobu hospitalizácie.

Prevencia

Niektoré odborné publikácie charakterizujú tetanus ako chorobu, ktorej sa dá vo väčšine prípadov vyhnúť a teda je „neospravedlivo“.

Vakcinácia (Bakoš, 2004; Ďurišová 2004b)

Séria troch injekcií anatoxínu v mesačnom intervale zabezpečuje takmer kompletnú imunitu

približne na 5 rokov. U detí sú vakcíny kombinované. Revakcinácia je potrebná každých 10 rokov (pri skrátení intervalu riskujeme reakciu). Mnohí pacienti s poruchou humorálnej imunity môžu zle odpovedať na vakcináciu, a preto je potrebné zahájiť imunoterapiu pasívnu pri každom podozrivom poranení. Pacienti – nosiči HIV si udržiavajú antitetanickú imunitu pokiaľ ich kompletná vakcinácia prebehla pred nakazením vírusom. Karencia vitamínu A znižuje odpoveď na vakcináciu. Vakcína je vo všeobecnosti dobre tolerovaná, závažné reakcie sú výnimočné, možné sú lokálne reakcie. Vzhľadom na závažnosť ochorenia neexistuje kontraindikácia na vakcináciu. Profylaxia v prípade poranenia (Bakoš, 2004; Ďurišová 2004b): riadi sa podľa rozsahu poranenia, ako i jeho uloženia na tele a imunitným stavom postihnutého. Spravidla kombinujeme pasívnu i aktívnu imunizáciu a to najmä pri práci s pôdou, ale i pri akomkoľvek podozrení na neúplnú vakcináciu.

ZÁVER

Predkladaná kazuistika demonštruje nielen diagnostické, ale i terapeutické problémy. Je ťažko priznať, že mladá pacientka v ťažkých kŕčoch môže mať tetanus, o ktorom si časť kolegov myslí, že je to choroba patriaca do archívov, ale ťažké je i rozhodnutie podať intratekálny antitetanický imunoglobulín v off label indikácii (ak nie je bez konzervačných prísad). Tetanus je raritným ochorením v rozvinutých krajinách. Mortalita zostáva vysoká, hlavne v krajinách chudobných, kde je i vysoká incidencia pre nemožnosť zabezpečiť vakcínu. Súbežne je vysoká i morbi/mortalita pre nízku úroveň a dosiahnuteľnosť JIS. Taká prevencia ochorenia, ktorá by mala dosah na celú populáciu (rozšíriť očkovania) nebola realizovaná ani v bohatých krajinách. Všetky prípady i v týchto rozvinutých krajinách neboli kompletne očkované. Zároveň je potrebné realizovať včasnú terapiu špecifickými imunoglobulínmi u všetkých poranení s vysokým rizikom, ako i v prípade kde sú pochybnosti o kompletnom očkovaní. V prípade generalizovaného ochorenia je potrebné zabezpečiť komplexnú terapiu na jednotkách intenzívnej starostlivosti, v našich krajinách na oddeleniach ARO. Je však potrebné informovať zdravotníkov, ale i laikov, že tetanus nie je eradikovaný a môže sa stať reálnym problémom v našej klinickej praxi.

LITERATÚRA

Abrutyn E, Berlin JA. 1991: Intrathecal therapy in tetanus, a meta-analysis. *JAMA*; 266: 2262-7.
Agarwal M, Thomas K, Peter JV, Jeyaseelan L, Cherian AM. 1998: A randomised double-blind sham controlled study of intrathecal human

- anti-tetanus immunoglobulin in the management of tetanus. *Natl Med J India*;11: 209-12.
- Armitage P, Clifford R. 1978:** Prognosis in tetanus: use of data from therapeutic trial. *J Infect Dis*;138: 1-8.
- Bakoš, E. 2004:** Chirurgia pre FSVaZ UKF, Nitra
- Barone AA, Raineri HC, Ferreira JM. 1976:** Tétano: aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. *Análise de 461 casos. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*;31: 215-25.
- Bleck TP 2000:** *Clostridium tetani* (tetanus). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone: 2537-43.
- Ďurišová, A. 2002:** Zásady farmakoterapie v detskom veku. In: Kriška, M. a kol: *Memorix klinickej farmakológie*. SAP, s. 145-154.
- Ďurišová, A. 2004a:** Antimikrobiálna chemoterapia v neonatológii. *Acta Chemother.*, 13, 2-3, s. 77 - 80.
- Ďurišová, A. 2004b:** Zlyhanie farmakoterapie v detskom veku. *Čes.-slov. Pediat.*, 59, 11, s. 589-594.
- Ďurišová, A., Kriška, M. 2001:** Farmakokinetika liečiv u novorodencov a malých detí. *Čs. pediat.*, 56, s. 137-142.
- Edmondson RS, Flowers MW. 1979:** Intensive care in tetanus: management, complications and mortality in 100 cases. *BMJ*;1: 1401-4.
- Friedman LM, Furberg CD, Demets DL. 1996:** *Fundamentals of clinical trials*, 3rd ed. St Louis, MI: Mosby.
- Gupta PS, Goyal S, Kapoor R, Batra VK, Jain BK. 1980:** Intrathecal human tetanus immunoglobulin in early tetanus. *Lancet*;2: 439-40.
- Harding-Goldson HE, Hanna WJ. 1995:** Tetanus: a recurring intensive care problem. *J Trop Med Hyg*;98: 179-84.
- Keswani NK, Singh AK, Upadhyana KD. 1980:** Intrathecal tetanus anti-toxin in moderate and severe tetanus. *J Indian Med Assoc*;75: 67-9.
- List WF. 1981:** The immediate treatment of tetanus with high doses of human tetanus antitoxin. *Notfallmedizin*;7: 731-3.
- Miranda Filho D, Ximenes R, Barone A, Vaz V, Vieira. 2003:** Classificação clínica de pacientes com tétano para monitoramento da resposta a medidas terapêuticas. *Braz J Infect Dis*;7(suppl 1): S18.
- Miranda Filho DB, Ximenes RAA, Bernardino SN, Escarião AG. 1996:** Caracterização epidemiológica do tétano no estado de Pernambuco no período de 1981 a 1995. *Resumos do IX Congresso Brasileiro de Infectologia*; Aug 25-9; Recife. Sociedade Brasileira de Infectologia.
- Miranda Filho DB, Ximenes RAA, Bernardino SN, Escarião AG. 2000:** Identification of risk factors for death from tetanus in Pernambuco, Brazil. A case control study. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*;42: 333-9.
- Rossano C, Giugliano F. 1970:** Prime esperienze e risultati terapeutici con immunoglobuline umane antitetaniche per via subaracnoidea. *Minerva Anestesiol*;36: 725-7.
- Sanders RKM, Martyn B, Joseph R, Peacock ML. 1977:** Intrathecal antitetanus serum (horse) in the treatment of tetanus. *Lancet*;1: 974-7.
- Thomas PP, Crowell EB, Mathew M. 1982:** Intrathecal anti-tetanus serum (ATS) and parenteral betamethasone in treatment of tetanus. *Trans R Soc Trop Med Hyg*;76: 620-3.
- Thwaites CL, Farrar JJ. 2003:** Preventing and treating tetanus. The challenge continues in the face of neglect and lack of research. *BMJ*; 326: 117-8
- Udwadia FE, Lall A, Udwadia ZF, Sekhar M, Vora A. 1987:** Tetanus and its complications: intensive care and management experience in 150 Indian patients. *Epidemiol Infect*; 99: 675-84.
- Vakil BJ, Armitage P, Clifford RE, Laurence DR. 1979:** Therapeutic trial of intracisternal human tetanus immunoglobulin in clinical tetanus. *Trans R Soc Trop Med Hyg*;73: 579-83.

Oto Masár et al.
masar@fnnitra.sk