

Pürifiye At Serumu ve İnsan Diploid Hücre Aşısı Uygulanmasına Rağmen Ortaya Çıkan Bir Paralitik Kuduz Olgusu

Seyfi Özyürek¹, Ayşe Akgül¹, Fuat Çetinkaya¹,
Emin Karagül¹, Ümit İnce², Arıkan Gürel³, Volkan Dündar¹

Özet: Kuduz bir köpek ile temasın olduğu gün pürifiye at serumu ve insan diploid hücre aşısı uygulanmasına rağmen aşılamanın 17. gününde ortaya çıkan ve fatal seyreden bir paralitik kuduz olgusu sunulmaktadır. Bu olgu, temas sonrası kuduz profilaksisinde, aşı ile birlikte, insan kuduz immün globülini kullanılmasının önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Anahtar Sözcükler: Kuduz, temas sonrası profilaksi

Summary: A paralytic case of rabies despite treatment with purified horse rabies serum and human diploid cell vaccine. We report a fatal case of rabies which developed 17 days after a severe bite by a rabid dog despite the immediate initiation of treatment with purified horse rabies serum and human diploid cell rabies vaccine. This case once again indicates the importance of postexposure prophylaxis with rabies immune globulin of human origin and human diploid cell rabies vaccine for severe bites.

Key Words: Human rabies, postexposure prophylaxis.

Giriş

Dünyada halen güncelliğini koruyan kuduz, gelişmiş ülkelerde % 72 oranında yabani hayvanlardan, ülkemizde ise % 98.4 oranında evcil hayvanlardan, başlıca köpeklerden bulaşmaktadır (1).

İnsan diploid hücre aşısı (Human Diploid Cell Vaccine, HDCV) kullanım alanına girmeden önce temas sonrası kuduz profilaksisinde başarı oranı oldukça düşüktü (2). 1970'li yıllardan bu yana kullanılmakta olan HDCV'nin etkinliği ve başarısı iyi tanımlanmıştır (2, 3). HDCV uygulamasını takiben üç olguda geçici nöroparalitik komplikasyon bildirilmiştir (4,5,6). Dört olguda ise HDCV uygulanmasına rağmen değişik nedenlerle aktif kuduz infeksiyonu gelişmiştir (1,2,7).

Temas sonrası profilaksi şemalarına uygun şekilde insan kuduz immün globülini ve HDCV uygulandığında, bugüne dek kuduz olgusu bildirilmemiştir (4,5,7).

Bu bildiride, kuduz bir köpek tarafından başından ve boynundan ısırılan, aynı gün pürifiye at serumu ve HDCV uygulanmaya başlayan ve temastan sonraki 17. günde paralitik kuduz tablosu gelişerek bu tablonun başlamasından 28 gün sonra kaybedilen bir olgu sunulmaktadır.

Vaka

Beş yaşında bir kız çocuğu 1.5.1991 tarihinde sahipsiz bir köpek tarafından, baş ve boynundan ısırılmıştır. Yaralar çok derin ve parçalı olmayıp aynı gün bir devlet hastanesi kuduz aşı polikliniğinde ilk yara bakımı uygulandığı, 3.5 ml pürifiye at serumu ve 1 ml HDCV'nin uygun şekilde yapıldığı aşı kayıtlarından ve hasta yakınlarından öğrenilmiştir. İnsan kuduz immün globülini uygulanamamıştır. Temastan 3, 7 ve 14 gün sonra da 1'er ml HDCV uygulanmaya devam edilmiştir. Bu arada, çocuğu ısırın ve 4 gün sonra ölen köpeğe, beyninin histopatolojik incelenmesi sonucunda kuduz tanısı

konmuştur.

Temastan 17 gün sonra, halsizlik, dalgınlık, hayal görme, ateş, bacaklarda kuvvet azlığına bağlı yürüyememe yakınmaları ile hasta bir çocuk kliniğine yatırılmıştır. Yapılan fizik muayenede, şuur kapalı, ateş 39.5°C, solunum hiperpneik bulunmuş; yüzeysel duyunun müspet olduğu ve ağırlı uyarılara yanıt alındığı, alt ekstremitelerde flask paralizi olduğu saptanmıştır. Yapılan lomber ponksiyonda (LP) beyin omurilik sıvısı (BOS), basıncı artmış ve berrak görünümünde, hücre sayısı 300/mm³ (hepsi lenfosit) olarak bulunmuş ve hasta paralitik kuduz ön tanısı ile 28.5.1991 tarihinde kliniğimize sevk edilerek yatırılmıştır.

Kliniğimizde yapılan fizik muayenede hasta dalgın ve uykuya eğilimli bulundu. Ağırlı uyarılara yanıt veriyordu. Ateşi 37.5°C, TA 90/60 mm Hg, nabız 80/dak ve ritmik bulundu. Solunum düzenli ve yüzeyleydi. Boyun solunda, sol omuzda ve sol parietofrontal bölgede köpek ısırığına bağlı izler mevcuttu. Ense sertliği ve diğer meninks irritasyon bulguları, hidrofobi ve aerofobi yoktu. Kas gücü ve kas tonusu tüm ekstremitelerde ileri derecede azalmıştı. Derin tendon refleksleri negatif, Babinski refleksi solda pozitif sağda cevapsız bulundu. İdrar ve gaita inkontinansı mevcuttu. Diğer fizik muayene bulguları normaldi.

Lökosit 11 300/mm³, Hb 12 gr/dl, trombosit 479 000/mm³, lökosit formülü ve eritrosit sedimentasyon hızı normaldi. Biyokimyasal analiz sonuçları, geçici hiponatremi dışında normaldi.

LP'de BOS basıncı hafif artmış, görünüm berrak, hücre sayısı 100/mm³ (hepsi lenfosit), globülin reaksiyonu negatif bulundu. BOS, kan, idrar kültürlerinde üreme olmadı.

EEG'de bütün hemisfer bölgelerinde, ileri derecede difüz bir organizasyon bozukluğunu gösteren delta dalgaları saptandı. Bilgisayarlı beyin tomografisinde, supratentoryal oluşumlarda, beyaz cevherde daha belirgin olmak üzere ödeme bağlı difüz yoğunluk azalması, ventriküllerde ve subaraknoid mesafede genişleme, centrum semiovale'de simetrik hipodansitenin saptanması subakut ensefalit olarak değerlendirildi.

Kliniğimizdeki ilk günde, serum kuduz nötralizan antikor (KNab) titresi 1/6 240, serum ve BOS'ta HSV tip 1 antikorları (IgM ve IgG) negatif bulundu.

Bu klinik ve laboratuvar bulguları ile hastada kuduz ensefaliti düşünüldü. Mannitol ile antiödem ve destek tedavisi uy-

(1) Haydarpaşa Numune Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Haydarpaşa-İstanbul.

(2) Haydarpaşa Numune Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, Haydarpaşa-İstanbul.

(3) Pendik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü, Pendik-İstanbul

gulandı.

6.6.1991'de ateş 38.5°C idi; yuma refleksi kayboldu, jeneralize konvülsiyonlar gelişti, tedaviye fenobarbital ve antipiretik eklendi. 10.6.1991'de syanoz ve hepatomegali gelişti ve hasta dijitalize edildi. 12.6.1991'de genel durumu kötüleşti, solunum düzensizleşti, paralitik ileus ortaya çıktı.

15.6.1991'de temastan 44, hastalığın başlangıcından 28 gün sonra kardiyopulmoner arrest ile hasta kaybedildi.

Yapılan nekropside makroskopik olarak beyinde peteşiyal kanamalar görüldü (8), ödem ve herniasyon saptanmadı. Mikroskopik olarak, serebrum ve serebellumdan yapılan kesitlerde, beyaz ve gri cevherde perivasküler yoğun lenfositik ve histiyositik infiltrasyon görüldü (2,5,9). Leptomeninkslerde de benzer infiltrasyon saptandı. Korteks ve beyaz cevherde mikrogial nodüller (2,8,10) ve birçok alanda beyin erimesi görüldü (2). Ammon boynuzunda ve Purkinje hücre tabakasında ileri derecede ganglion kaybı vardı (5,8,9,10), mevcut ganglionların sitoplazmalarında da Negri cisimcikleri görüldü (9). Ammon boynuzu ve hipokampustan gönderilen örneklerin Pendik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsünde Seller boyama yöntemiyle (8,9) ve Marmara Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında Massignani (9) ve Manferrari boyama yöntemleri ile incelenmesi sonucunda Negri cisimcikleri verifiye edildi.

İrdeleme

Bu olguda klinik, patolojik ve laboratuvar verilerine dayanılarak kesin olarak kuduz ensefaliti düşünülmektedir (2).

Hasta kuduz olduğu kesinleşmiş bir köpek tarafından boun ve başından ısırılmıştır. İnkübasyon süresi 17 gündür. Temas sonrası aşılanmış bireylerde ortalama inkübasyon süresi 21 gün olarak bildirilmektedir (2,11). Olgumuzda bu sürenin daha kısa olması, ısırığın santral sinir sistemine yakınlığına ve vücut kütlesi başına düşen virus miktarının fazla olmasına bağlanabilir (5). Başlangıç semptomları olan halsizlik, ateş, yorgunluk nonspesifik olmakla birlikte kuduz için tipiktir (2,5,11,12). Kuduz olgularının % 15-60'ında aerofobi ve ısırık civarındaki duyuşsal anormallikler olmadan paralitık bulgular görülür (2,5,11). Bunların büyük bir kısmı da temas sonrası aşılannmaya başlanmış olgular ile yarasa ısırığına maruz kalmış olgulardır (2,5). Bu hastalarda paraliziler ısırılan bölgede daha fazla olabileceği gibi, Guillain-Barré sendromu şeklinde seyredebilir veya jeneralize olabilir (5,11). Bu olguda da önce bacaklarda başlayan simetrik paraliziler ilerleyerek jeneralize olmuştur. Bu olguda olduğu gibi, kuduzun paralitık formlarında semptomların başlaması ile ölüm arasındaki süre klasik kuduzda göre daha uzundur (5,11).

HDCV ile aşılannmadan sonra, serumda kuduz nötralizan antikor seviyeleri, diğer aşılara göre daha yüksektir (3,5, 11). Aktif kuduz infeksiyonu geçirenlerde de serumda KNab seviyeleri çok yüksek bulunabilir (5,8). Bu nedenle serumda yüksek titrenin bulunması aktif infeksiyon ile aşı bağışıklığını ayırmada yeterli olmamaktadır (5). Oysa infeksiyonun ikinci haftasından itibaren BOS örneklerinde KNab seviyelerinin yüksek bulunması ve bu seviyenin kandaki titrenin % 2-25'i kadar olması, hasta HDCV ile aşılanmış olsa da, aktif infeksiyonun bir kanıtıdır (2,5,11,13). Bizim olgumuzda da, hastalığın 18. gününde alınan BOS örneğinde saptanan 1/6 240 titredeki KNab düzeyi, aşılanma veya serum uygulaması ile açıklanamayacak kadar yüksektir ve kuduz ensefalitini desteklemektedir (2). Diğer taraftan beyin histopatolojik incelenmesinde elde edilen bulgular da kuduz ensefaliti için tanımlanan tabloya tamamen uymaktadır (2,8,9, 10).

Bugüne değin HDCV uygulananlardan sadece üç olguda şifa ile sonlanan ve Guillain-Barré sendromu şeklinde seyreden nöroparalitık komplikasyonlar bildirilmiştir (4,5,6). Aşı sonrası nöroparalitık komplikasyonlarda BOS antikor düzeylerinin yüksek olmaması önemli bir bulgudur (2,11).

HDCV'nin etkinliği ve güvenilirliği iyi tanımlanmıştır (2, 3). HDCV'nin kullanıma girmesinden bu yana dört olguda aşılannmaya rağmen aktif kuduz görüldüğü bildirilmektedir (1, 2,7). Olgulardan birinde HDCV yanında insan immün globülini uygulanmamış (2), diğerlerinde ise HDCV uygulannmında önerilen koşullar yerine getirilmemiştir (1,7). Bugüne değin, yara bakımı ile birlikte insan kuduz immün globülini ve HDCV'nin önerilen doz, zaman ve şekilde uygulanması halinde kuduz olgusuna rastlanmamıştır (4,5,7).

Nicholson ve arkadaşları (14) 1983 yılında yaptıkları bir çalışmada değışik ısı derecelerinde ve değışik sürelerde HDCV'nin immünojenitesinde bir değışiklik olmadığını kanıtlamışlardır. Bu nedenle, olgumuzda kullanılan aşılann soğuk zincire uyulmaması ve benzeri sebeplerle aktivitesinin azalması olasılığında uzaklaşmıştır. Ancak insan kuduz immün globülini yerine pürifiye at serumu kullanılmasının bu klinik tablonun gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmüştür (2).

Sonuç olarak, bildirilen bu olgu ile temas sonrası aşılammada özellikle ciddi ısırıklarda HDCV ile birlikte insan kuduz immün globülini uygulanmasının önemi bir kez daha ortaya çıkmıştır.

Teşekkür

Doç. Dr. Aydın Sav'a (Marmara Üniversitesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı) özel boyama yöntemleri ve görüşleri ile çalışmamıza yaptığı katkılardan dolayı teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Çalangu S, Töreci K, Aktuğlu Y, Gürel A, Oral N. Kuduzdan korunma. *Klinik Derg* 1988; 1 (2): 24-39.
2. Devriendt J, Starukine M, Costy F, Vanderhaeghen JJ. Fatal encephalitis apparently due to rabies, occurrence after treatment with human diploid cell vaccine but not rabies immune globulin. *JAMA* 1982; 248: 2304-6.
3. Mertz GI, Nelson KE, Vithayasai V, et al. Antibody responses to human diploid cell vaccine for rabies with and without human rabies immune globulin. *J Infect Dis* 1982; 145: 720-7.
4. Bernard KW, Smith PW, Kader FJ, Moran MJ. Neuroparalytic illness and human diploid cell rabies vaccine. *JAMA* 1982; 248: 3136-3138.
5. Bernard KW, Fishbein DB. Rabies virus. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone, 1990: 1291-303.
6. Knitel TH, Romadori G, Mayet WJ, Löhn H, Meyerzum-Baschenfelde KH. Guillain-Barré syndrome and human diploid cell rabies vaccine. *Lancet* 1989; 10: 1334-5.
7. Lumbiganon P, Buynahotra V, Pairojkul C, Kaen K. Human rabies despite treatment with rabies immune globulin and human diploid cell vaccine. *JAMA* 1988; 259: 25-6.
8. Rubin RH, Sullivan L, Summers R, Gregg MB, Sikes RK. A case of human rabies in Kansas: epidemiologic, clinical and laboratory considerations. *J Infect Dis* 1970; 122: 318-22.
9. Hautwick MAW, Hochberg FH, Landrigan PJ, Gregg MB. Skunk-associated human rabies. *JAMA* 1972; 222: 44-7.
10. Cheatham HD, Hart J, Coghill NF, Fox B. Rabies with myocarditis, two cases in England. *Lancet* 1970; 2: 921-2.
11. Hautwick MAW, Weis TT, Stechschulte J, Baer GM, Gregg MB. Recovery from rabies, a case report. *Ann Intern Med* 1972; 76: 931-42.
12. Hauff SA, Burton RC, Wilson RW, et al. Medical intelligence, human to human transmission of rabies virus by corneal transplant. *N Engl J Med* 1979; 300: 603-4.
13. Prabhakar S, Basha A, Bhagyalakshmi G, Oommen A. Blood-brain barrier and intrathecal immunoglobulin changes in tuberculous meningitis and demyelinating disorders: a preliminary report from a South Indian hospital. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 448-51.
14. Nicholson KG, Burney MI, Ali S, Perkins FT. Stability of human diploid cell-strain rabies vaccine at high ambient temperatures. *Lancet* 1983; 1: 916-8.