

BEYİN OMURİLİK SIVISINDAN POLİO VE DİĞER ENTEROVİRUS İZOLASYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

CHARACTERIZATION OF POLIO AND OTHER ENTEROVIRUSES ISOLATED
FROM THE CEREBROSPINAL FLUID

İffet ALAEDDİNOĞLU*, Aynur USUL*, Tahsin DOĞAN*
Çiğdem ARTUK*

Özet: 1988-1993 yıllarında değişik sağlık kurumlarından çeşitli nörolojik semptomlarla Refik Saydam Merkez Başkanlığı, Viroloji doku kültürü ve enterovirus referans laboratuvarına gönderilen toplam 594 adet beyin omurilik sıvısı örneğinden (BOS) yirmi adet enterovirus ve oniki adet poliovirus izole edilmiştir.

Poliovirus izolatları, antijenik fenotiplerinin tayini için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) referans merkezlerine gönderilmiştir. Bu merkezlerden 1988 yılında izole edilen iki poliovirusun non-Sabin like (NSL) ve 1990'da izole edilen on poliovirusun Sabin-like (SL) olduğu rapor edilmiştir.

Anahtar kelimeler: BOS, Poliovirus, Enteroviruslar.

Summary: Twenty enteroviruses and twelve polioviruses were isolated from 594 cerebrospinal fluid (CSF) samples collected from patients with various neurological symptoms admitted to various hospitals in Ankara during 1988-1993.

The antigenic phenotypes of the polio isolates were confirmed by reference centers (NIBSC-UK, RIVM-NETHERLAND, KTL-FINLAND and CDC-U.S.A.) of the World Health Organization. Two of the polio isolates were non-Sabin like (NSL), and the remaining ten were reported of the Sabin-like (SL) viruses.

Key words: CSF, Poliovirus, Enteroviruses.

G İ R İ Ő

Enteroviruslardan polioviruslar, kalıcı nörolojik sekelleri nedeni ile günümüzde, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) başlattığı "GENİŞLETİLMİŞ BAĞIŞIKLAMA PROGRAMLARINA" ve yine aynı örgütün "2000 YILINA KADAR HEDEFLEDİĞİ POLİO ELİMİNASYON VE ERADİKASYON PROGRAMLARINA (PEP)" rağmen ciddiyetini korumaktadır.

* Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Viroloji Laboratuvar ŐefliĐi, Ankara.

Polio viruslar genelde gaitadan izole edilmelerine rağmen çalışmamız beyin omurilik sıvısından (BOS) izole edilen polio virusları ve nedenleri üzerinde gelişmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

1988'den 1993 yılı sonuna kadar laboratuvarımıza çeşitli tanılarla gönderilen hastaların BOS örnekleri Hep-2 ve Vero devamlı doku kültürü tüplerine ekildi. Sitopatojenik etki yönünden 7-10 gün takip edildi. Sitopatojenik etki gösteren tüpler meydana gelen dejenerasyonun toksik olmadığından emin olmak için, negatif tüpler de metoda uygun olarak 2. pasaja alındı. Üreme görülen tüpler ayrılarak LBM (A-H) pool serumları (Enteroviruslara karşı atdan hazırlanmış antiserumların kombinasyonu ki bu serumlar 42 tip enterovirusu tesbit edebilmektedir), RIVM pool serumları ve polio antiserumları ile doku kültüründe nötralizasyon metoduyla karşılaştırılarak tiplendirildi. Ayrıca polio antiserumları ile karşılaştırılıp izolatların polio olduğu bir kez daha saptandıktan sonra yurt dışına WHO referans merkezlerine yollanarak doğrulandı ve izole edilen virusun antijenik fenotipleri çalışılarak aşı veya sokak suşu olduğu tesbit edildi.

B U L G U L A R

1988 yılında laboratuvarımıza gelen 27 BOS örneğinden ikisinde polio virus izole edilmiş ve yurt dışında non-Sabin like olarak tiplendirilmiştir. Bu hastalardan birincisinin 1.5 yaşında erkek ve yürüme bozukluğu olduğu bildirilmiştir. İkincisinin ise ilk örneğinden 100, 107 ve 110 gün sonra gelen örneklerde üreme olmamıştır. Polio dışında, 27 örnekten birinde Echo virus tip 18 izole edilmiştir.

1989 yılında 102 BOS örneği gelmiş, bunların 3'ünden enterovirus izole edilmiş, polio virus izolasyonu olmamıştır. İzolatlar LMB pool serumları ile; Coxsackie B3, Echo tip 22 ve Echo tip 33 olarak tiplendirilmiştir. İki BOS örneğinde üreme olmuş ancak LBM pool serumları ile tiplendirilememiştir.

1990 yılında laboratuvarımıza gelen 118 BOS örneğinden 12'sinde çeşitli Echo virus tipleri, 1'inde Coxsackie virus A7,9'unda polio virus izolasyonu yapılmış, WHO referans merkezi RIVM'de yapılan antijenik fenotip çalışmaları sonucu bunların aşı suşu (Sabin suşu) olduğu tesbit edilmiştir.

Laboratuvarımızda polio virus izole ettiğimiz 11 vakanın 4'ünde menenjit ve ensefalit tanısı, diğer 5'inde ise kol ve bacakta güç kaybı olduğu bildirilmiştir. Puerperal psikoz tanısı konmuş 22 yaşındaki bir hastanın, yürüyemediği ve konuşamadığı ifade ediliyordu. 1 hasta hakkında ise hiçbir bilgimiz bulunmamaktadır.

Bu hastaların aşı durumları ve aşılarla temaslı olup olmadığı, dördü hariç bilinmemekteydi. Dördünden üçünün aşılı olduğu birinin aşısız olduğu hasta yakınından öğrenilmiştir. Aşılama durumları ve zamanı hakkında da bilgimiz bulunmamaktadır.

1991 yılında poliovirus izolasyonu olmamış, 129 BOS örneğinden sadece 5'inde sitopatojenik etki görülmüş ve 5 örnekten 2'sinde Echo virus tip 22 ve 19 tespit edilmiş, diğer 3'ü bizim serumlarımızla tanımlanamamıştır.

1992 yılında 113 BOS örneği incelenmiş ve 15 yaşındaki bir hastadan polio tip 2 izole edilerek, Sabin-like olduğu bulunmuştur.

1993'de BOS'dan polio virus izolasyonu olmamış, yalnızca 1 adet Echo virus tip 24 izole edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1
1988-1993 Yılları Arasında BOS'dan İzole Edilen Polio ve Diğer Enteroviruslar

Yıl	Lab.'a Gelen BOS Sayısı	İzole Edilen Polio Virus Sayısı	Virusun Fenotipik Karakteri	Tanımlanan Diğer Enteroviruslar	İzole Edilen Tiplendirilemeyen Viruslar
1988	27	2 adet polio Tip 1	2'si de non-Sabin	Echo Tip 18	-
1989	109	-	-	Coxsackie B3 Echo Tip 22 Echo Tip 33	2
1990	118	9 Adet Polio Tip 1	Hepsi Sabin-like	12 Adet değişik Echo Tip'i 1 adet Coxsackie A7	-
1991	129	-	-	Echo Tip 22 Echo Tip 19	5
1992	113	1 adet	Sabin-like	Echo Tip 11 Coxsackie virus	-
1993	98	-	-	Echo tip 24	1

TARTIŞMA

Şubat 1988 tarihinde Dünya Sağlık Teşkilatı'nın GENİŞLETİLMİŞ BAĞIŞIKLAMA PROGRAMI ÇERÇEVESİNDE başlattığı aşı kampanyası ile oral polio aşısı (OPV) kullanımı büyük ölçüde artmıştır. Az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde bu artışa paralel olarak poliomyelit insidansında da artış beklenmelidir³. Polio eradikasyon programında klinik olarak akut paralizi vakaları önem taşımakla beraber, polio'da sub-klinik vakalar çok yaygındır. Tesbit edilen her paralitik polio vakasına karşılık, toplum içinde 100'den fazla sayıda sub-klinik veya minor hastalık geçiren kişilerin varlığı aktıdan çıkarılmamalıdır. Pratikte virus gaitadan izole edilir. BOS'dan polio virus izolasyonu çok sık görülmemekle beraber, literatürde bu tip izolasyonların aşı ile ilgili hastalığı belirtmesi açısından önemi vurgulanmıştır^{2,3,6}.

Oral polio aşısı olanlarda veya oral polio aşısı olmuş kişilerle yakın temaslı immun yetmezliği bulunan kişilerde % 14 paralitik polio vakasının meydana geldiği rapor edilmiştir¹.

Bu vakalar şu şekilde kategorize edilmiştir:

1. Aşı yapılanlarda (recipient case)
2. Aşıların temasta olduğu kişilerde (contact case)

Genellikle bu 1. durumdaki vakalar 4 yaşından küçük (yaklaşık % 15) ve immün yetmezliği olan çocuklarda ve aşılanmadan 7-21 gün sonra ortaya çıkarken, aşıların temasta olduğu vakalarda, genç yetişkinlerde ve daha geç sürede ortaya çıkmaktadır¹⁻⁶.

WHO/PEP stratejisi, dünya üzerinde wild tip polio virusun sirkülasyonunu ortadan kaldırmayı, sadece aşı suşunun sirküle etmesini amaçlamaktadır. Ancak burada eksik bir nokta olduğu görülmektedir. WHO/PEP stratejisinde Polio yönünden araştırma yapılmasını, yalnızca paralitik polio vakaları için önermekte, menenjit, ensefalit gibi nörolojik komplikasyonları olanları stratejisine dahil etmemektedir. Bu da bazı durumlarda polio virusun gözden kaçmasına sebep olabilecektir.

1990 yılında diğer yıllara oranla daha yüksek sayıda özellikle BOS'dan polio virus izole edilmesi;

– PEP'e dahil oluşumuzun hemen ardından yeni bilgilerle, uygun zamanda ve şekilde alınan örneklerin uygun şartlarda gönderilmesine bağlı olabilir.

– Aşı komplikasyonu olabilir.

– Hemen her virusda görülebilen, virus sirkülasyonunun 1990 yılında artması ile ilgili olabilir.

– Laboratuvar kontaminasyonu olabilir ancak, CDC'de yapılan tetkiklerde izolasyonların polio ve Sabin-like olduğu görülmüştür (Tablo 2). Laboratuvar kontaminasyonundan bizi uzaklaştıran düşünce, tek virus yerine diğer virus izolasyonları da olması gerçeği idi. Ayrıca çoğunluğunun SL çıkması ve NSL virusun az bulunması,

Tablo 2
Laboratuvar Sonuçları - CDC Amerika

Tarih	Materyal	Sayı	Refik Saydam	CDC
16.7.90	BOS	206/90	PT1SL	PT1SL
11.7.90	BOS	201/90	PT1SL	PT1SL
25.6.90	BOS	89/90	PT1SL	PT1SL
18.10.88	BOS	94/88	PT1SL	PT1NSL
29.11.88	BOS	113/88	PT1NSL	PT1NSL
13.3.90	GAİTA	86/90	PT1NSL	Tüp kırılmış
18.9.90	GAİTA	173/90	PT3NSL	PT1SL

PT1SL: Poliovirus Tip 1, Sabin Like

PT1NSL: Poliovirus Tip 1, Non Sabin Like

bizi aşı komplikasyonu olabileceği yolunda düşündürmüştür. Bir diğer sebep de laboratuvar kontaminasyonu halinde BOS'ların yanında gaitalardan da izolasyonların yapılması gerekirdi düşüncesindeyiz.

Aşı virüsü izolasyonu yapılanlarda geriye dönük inceleme olanağı bulunmadığından ne kadarının virüsü çevreden aldığı konusu açıklığa kavuşmamıştır. 1990 yılı izolasyonları yaşlar da dikkate alınarak canlı aşı uygulamasından sonra tüm ülkelerde problem olarak ortaya çıkan konunun ülkemiz için de geçerli olabileceğini göstermesi bakımından önemlidir. Aşılama programına bir kez daha bakılması ve OPV yerine, inaktive polio aşısı uygulanmasının tartışılması zamanının geldiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (Eds): Principles and Practice of Infectious Diseases. 1990 Third Edition, Churchill Livingstone, New York
2. Rantala H, Uhari M, Tuokko H, Stenvik M, Kinnunen L: Poliovaccine virus in the cerebrospinal fluid after oral polio vaccination. *Journal of Infections* 1989, 19: 173-179.
3. Jarzabek Z, Zabicka J, Johan A, Howlett J, Dunn G, Wood DJ: Application of monoclonal antibody panels in the virological and epidemiological review of poliomyelitis in Poland, 1981-1990, *Bulletin of WHO*, Vol. 70 No 3: *Who Weekly Epidemiological Record*, 1986, 61 (46): 355-356.
4. WHO Weekly Epidemiological Record, 1986, 61 (46): 355-356.
5. WHO Weekly Epidemiological Record, 1990, 65 (21): 159-162.
6. Isamu M, Torii S, Mochida Y, Hatano Y, Nagafuji H: Poliovirus in cerebrospinal fluid from an infant with Adenovirus infection. *Clinical Infectious Diseases* 1993, 16: 342-343.