

YAŞARKEN TANI KONULAN BİR İNSAN KUDUZ OLGUSU

A HUMAN RABIES CASE WITH ANTEMORTEM DIAGNOSIS

Süda TEKİN KORUK¹, Hikmet ÜN², Bensu GÜRSOY¹, Nil ÜNAL², Celal ÇALIŞIR¹, Gökhan UNUTMAZ¹, Azmi DALYAN³, Orhan AYLAN²

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa. (suda_tekinkoruk@yahoo.com)

² Tarım ve Köyişleri Bakanlığı, Etlik Merkez Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü, Kuduz Teşhis Laboratuvarı, Ankara.

³ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Şanlıurfa.

ÖZET

Akut, ilerleyici ve ölümcül bir zoonotik enfeksiyon olan kuduz, insanlara hemen daima kuduz hayvanların ısırığı ile bulaşır. Hastalığın özgül bir tedavisinin olmaması ve sıklıkla ölümlerle sonlanması nedeniyle, temastan korunma ve temas sonrası profilaksi büyük önem taşımaktadır. Bu raporda, yaşarken tanı konulan bir insan kuduz olgusu sunulmaktadır. Yirmi dokuz yaşında erkek hasta, yüksek ateş, yaygın güçsüzlük, sağ kolunda uyuşukluk, hipersalivasyon ve yutma güçlüğü şikayetleri ile Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi acil servisine başvurmuştur. Kırsal kesimde yaşayan ve sosyoekonomik düzeyi çok düşük olan hastanın öyküsünden, yaklaşık beş ay kadar önce sağ elinin bir sokak köpeği tarafından ısırıldığı, ancak yakınlarının uyarısına rağmen temas sonrası aşı olmayı reddettiği öğrenilmiştir. Başvurusundan kısa süre sonra hastada dezoryantasyon gelişmiş ve ajitasyonları artmıştır. Ciddi solunum sıkıntısı nedeniyle mekanik ventilatör desteği uygulanan olgu, kuduz ön tanısıyla sedatize edilmiştir. Hastadan alınan ense kökü deri biyopsisi, beyin omurilik sıvısı, salya ve korneal yayma örnekleri, ileri incelemeler için Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Etlik Merkez Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsüne gönderilmiştir. Olgunun kornea yaymasında direkt immüno Floresan antikor yöntemi ile kuduz virusuna özgül antijen pozitifliği saptanmış; salya örneğinde ise ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile viral RNA varlığı tespit edilmiştir. Yatışının üçüncü gününde virolojik yöntemlerle kuduz tanısı doğrulanan hasta, on birinci gün kuduz ensefaliti nedeniyle kaybedilmiştir. Sonuç olarak, sunulan bu olgu ile, ülkemizde halen endemik olarak bulunan kuduzun önemi ve gerek temas öncesi gerekse temas sonrası alınması gereken önlemler konusunda özellikle düşük sosyoekonomik ve sosyokültürel düzeye sahip bölgelerimizde halkın bilgilendirilmesinin ve kitlesel eğitimin gerekliliğinin vurgulanması amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Köpek ısırığı, ensefalit, kuduz, tanı, antemortem.

ABSTRACT

Rabies, which is an acute, progressive, fatal zoonotic infectious disease, is almost always caused by the bite of rabid animals containing rabies virus in their saliva. Since there is no established specific therapy for rabies, preventive and prophylactic measures are of critical importance. In this report a case of

human rabies diagnosed antemortem, was presented. A 29 year old man was admitted to Harran University Hospital (in Sanliurfa province, located at southeastern Anatolia) emergency service with symptoms of high fever, general weakness, paresthesia of the right arm, hypersalivation and dysphagia. The patient with poor socioeconomic status was living in a rural area and his anamnesis revealed a history of dog bite about five months ago. It was learned that he refused vaccination against rabies after the bite event, despite the warnings of his relatives. Shortly after admission, the patient's neurological status severely deteriorated; he became increasingly agitated. Upon the development of progressive respiratory failure, the patient underwent ventilatory support and heavily sedated with presumptive diagnosis of rabies. A nuchal skin biopsy, cerebrospinal fluid, saliva and corneal smear were sent to the Ministry of Agriculture and Rural Affairs Etlik Central Veterinary Control and Research Institute Rabies Diagnosis Laboratory in Ankara. The corneal smear was positive for rabies virus antigen revealed by direct fluorescent antibody test and saliva sample was also positive for rabies virus RNA by reverse-transcriptase polymerase chain reaction assay. Thus, on the third day of the admission the diagnosis was confirmed and on day 11, the patient was deceased due to rabies encephalitis. This case report emphasizes the importance of public education particularly in low socio-economic and socio-cultural areas, about rabies transmission and preventive and prophylactic measures that should be taken after animal bite.

Key words: Dog bite, encephalitis, rabies, diagnosis, antemortem.

GİRİŞ

Merkezi sinir sisteminin akut seyirli, öldürücü bir viral enfeksiyonu olan kuduz, insanlık tarihinin en eski zoonotik hastalıklarından birisidir¹. *Rhabdoviridae* ailesi, *Lyssa virus* cinsinde yer alan kuduz virusu, zarflı, heliksel nükleokapsidli ve tek iplikli RNA içeren nörotropik bir virustur². Virus, tüm sıcakkanlı hayvanları enfekte edebilme yeteneğine sahiptir ve hemen tüm olgularda enfeksiyon fatal ensefalit ile sonuçlanmaktadır. Virusun insanlara bulaşı sıklıkla kuduz hayvanların ısırmasıyla gerçekleşir; ancak organ transplantasyonu, yaralı deri ve mukozadan bulaş sonucu gelişen olgular da bildirilmiştir³⁻⁵.

Bu raporda, yaklaşık beş ay önce sahipsiz bir köpek tarafından ısırılan ve temas sonrası aşılanmayan, yaşarken kuduz tanısı kesinleştirilen bir olgu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Yirmi dokuz yaşında erkek hasta, Nisan 2009 tarihinde yüksek ateş, baş ağrısı, yutma güçlüğü, ses ve ışıktan rahatsızlık şikayetleri ile Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi acil servisine başvurdu. Hastanın yaklaşık bir hafta öncesinde sağ kolunda uyuşukluk ve sızlamanın olduğu ve yakınları tarafından kişilik değişiminin gözlemlendiği belirlendi. Sosyoekonomik düzeyi çok düşük bir aileye sahip olan olgunun öyküsünden; ilkokul mezunu olduğu, ilçeye bağlı bir mezrada oturduğu, sabit bir işinin olmadığı ve yakın illere mevsimlik işçi olarak gittiği öğrenildi. Öykü derinleştirildiğinde, yaklaşık beş ay önce bir sokak köpeğini sahiplenerek beslediği ve köpek tarafından sağ elinden ısırıldığı saptandı. Aynı dönemde köyde bir ineğin de köpek ısırması sonrasında öldüğü ve temas edenlerin kuduz aşısı ile aşılandığı, olgumuzun ise aşı yaptırmadığı belirlendi. Yakınlarından alınan öyküde, ikaz edilmesine karşın olgunun sağlık kuruluşuna gitmeyi kabul etmediği, daha sonra da çalışmak için başka bir ile gittiği öğrenildi. Isıran köpeğin de hastanın yakınları tarafından öldürüldüğü belirlendi.

Başvurusunda yapılan fizik incelemesinde bilinci açık, ancak huzursuz, endişeli ve çok tedirgin idi. Ateş 39.2°C, nabız 108 vuru/dakika, kan basıncı 140/85 mmHg, solunum sayısı 22/dakika olarak tespit edildi. Orofarenksi hafif hiperemik olan hastanın hipersalivasyonu mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri doğal olarak değerlendirildi. Hastanın başvuru sırasında ve izleminde saptanan laboratuvar bulguları Tablo 1'de gösterildi. Akciğer grafisi ve EKG normal olarak belirlendi.

Acil serviste muayene sırasında ajitasyonlarının ve kasılmalarının olması, etrafa sözlü ve fiziksel saldırgan davranışlar sergilemesi ve solunum sıkıntısının gelişmesi nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Hastadan lomber ponksiyon ile alınan beyin omurilik sıvısı (BOS)'nın açılış basıncı 160 mmH₂O olup görünümü berraktı. Thoma lamında mm³'te 120 beyaz küre (%90 lenfosit) görüldü. BOS biyokimyasında protein 48 mg/dl, glukoz 117 mg/dl (eş zamanlı kan glukozu 141 mg/dl) ve klor 124 mmol/L olarak bulundu. Takiplerinde hastada ani solunum depresyonu gelişti. Entübe edilerek ventilatöre bağlandı. Hasta bu bulgularla meningoensefalit ve özellikle kuduz ensefaliti ön tanısıyla özel bir odaya alındı. Kasılmalarını hafifletmek için diazepam grubu ilaçlar ile seftriakson 2 x 2 g/g parenteral başlandı. Bu sırada tanının kesinleştirilmesi amacıyla hastadan alınan klinik örnekler (salya, BOS, ense kökü deri biyopsisi ve kornea yayması) Ankara Etlık Merkez Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Kuduz Teşhis Laboratuvarına gönderildi. İl Sağlık Müdürlüğü olası kuduz olgusundan haberdar edildi. şüpheli köpek ısırığı olması ve klinik bulguları nedeniyle hastaya İl Sağlık Müdürlüęünden temin edilen kuduz antiserumu (antirabies serum, Equirab) 40 IU/kg ile bir doz kuduz aşısı (Abhayrab) intramusküler yoldan uygulandı. Hasta yoğun bakım ünitesine yatırıldıktan sonra ateşi (39-40°C) ve kan basıncı sürekli yüksek seyretti.

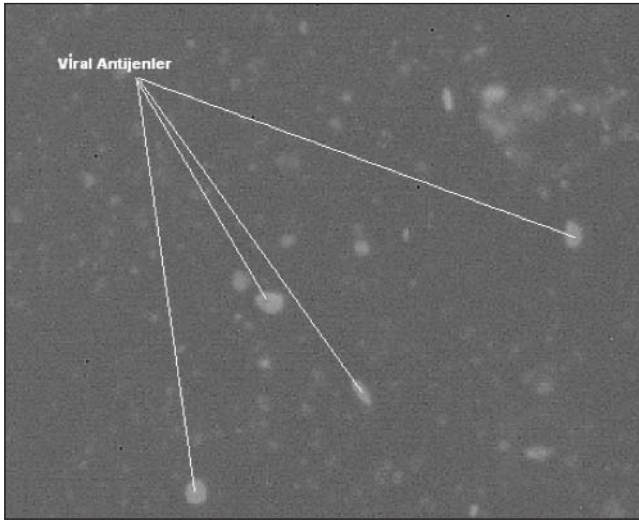
Tablo 1. Hastanın Yatırıldığı Gün ve İzlemi Sırasındaki Laboratuvar Deęerleri

	Yatırıldığı gün	3. gün	7. gün	11. gün
Beyaz küre (mm ³)	24.600	16.300	6200	29.700
	(%78 PMNL, %22 lenfosit)			
Hemoglobin (g/dl)	16	15.4	12.1	11
Hematokrit (%)	48	45.2	39.2	31
Trombosit (µl)	173.000	96.700	86.000	18.500
Üre (mg/dl)	32	49	71	140
Kreatinin (mg/dl)	0.9	0.9	1.57	2.6
AST (U/L) (N= 0-38 U/L)	74	64	36	95
ALT (U/L) (N= 0-41 U/L)	24	36	33	52
LDH (U/L) (N= 240-480 U/L)	606	542	444	867
ESH (mm/saat)	35	40	48	60
CRP (mg/L) (N= 0.01-0.5 mg/L)	3.9	6.2	8	29

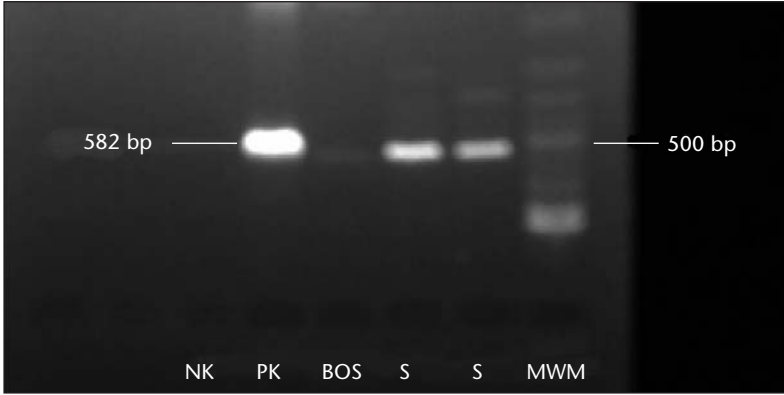
ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; LDH: Laktat dehidrogenaz; CRP: C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; PMNL: Polimorfonükleer lökosit.

Yatışının üçüncü gününde kuduz teşhis laboratuvarından gelen sonuçta, hastaya ait kornea yaymasında ticari bir direkt immüno Floresan antikor (DFA) yöntemi (Fujirebio, Malvern, ABD) ile kuduz virusu antijenlerinin görüldüğü bildirildi (Resim 1). Hastanın, salya, BOS ve ense bölgesinden alınan kıl folikülünü içeren biyopsi örneklerinde viral RNA araştırıldı. Bu amaçla örneklerden RNA ekstraksiyonu (TRIzol G, AppliChem, Almanya) yapıldı ve kuduz virusu nükleoprotein genini hedefleyen primerler ("forward" primer JW12; "reverse" primerler JW6DPL, JW6E ve JW6M) kullanılarak ters transkripsiyonlu polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) uygulandı⁶. RT-PCR amplifikasyonu için "SuperScript III One-Step RT-PCR System with Platinum Taq DNA" kiti (Invitrogen Corporation, Carlsbad, ABD) kullanıldı. Hastanın salya örneğinde kuduz virusu RNA'sı pozitif olarak tespit edildi (Resim 2). Ayrıca, salya örneğinden deney hayvanı inokülasyon testi (MIT) standart protokole göre yapıldı⁷. Bu amaçla 4 adet fareye intraserebral olarak hazırlanan materyal inoküle edildi ve kuduz yönünden semptom göstererek ölen farelere ait beyinler DFA ile test edildi.

Olguda, inkübasyon süresinin belirlenmesi amacıyla, köpek ısırığının olduğu dönemde, aile bireylerinin aşılama için başvurdukları Devlet Hastanesi kayıtları incelendi. İlk başvuru tarihi ile hastalık belirti ve bulgularının başlaması arasında yaklaşık 145 günlük bir süre olduğu belirlendi. Kuduz tanısı yaşarken kesinleştirilen hasta parenteral beslenmeye alındı. Gerekli izolasyon önlemlerinin alındığı odada hasta parenteral rokuronyum bromür ve midazolam infüzyonu ile uyutuldu. Yatışının 11. gününde hipotansiyon ve bradikardisi gelişti. Trombositleri düştü ve hematürisi oldu. Hasta aynı gün eksitus kabul edildi. Ölümün şekillenmesinden sonra alınan beyin dokusu Ankara Etlik Merkez Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Kuduz Teşhis laboratuvarı tarafından PCR ve DFA ile değerlendirildi ve kuduz virusuna ait RNA ve antijen pozitifliğinin saptandığı bildirildi.



Resim 1. Olgunun kornea yaymasında DFA ile tespit edilen kuduz virusu antijen pozitifliği.



Resim 2. Olgunun salıya örneğinin RT-PCR sonucu (NK: Negatif kontrol; PK: Pozitif kontrol; BOS: Hastaya ait BOS örneği; S: Hastaya ait salıya örneği; MWM: 100 bp DNA ağırlık belirteci. 582 bp bölgesindeki bant pozitif sonucu göstermektedir).

TARTIŞMA

Kuduz, halen dünyanın birçok ülkesinde ve ülkemizde önemini koruyan bir halk sağlığı sorunudur^{1,8}. Köpek kaynaklı insan kuduz ölümleri, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yılda 55.000 olarak açıklanmıştır⁹. Gelişmekte olan ülkelerde kuduzun insana bulaşması başıboş hayvanların ve özellikle de köpeklerin ısırmasıyla gerçekleşirken; köpek aşılmasının düzenli olarak yapıldığı gelişmiş ülkelerde, insan için kuduz kaynağı vahşi hayvanlar olarak bildirilmektedir². Türkiye ise, kentlerde köpek kaynaklı kuduz olgularının saptandığı tek Avrupa ülkesi olma özelliğindedir ve son yıllarda olgu sayısının azalmasına rağmen kuduz enfeksiyonları için önemli bir odak halindedir⁸. Bölgemiz de dahil olmak üzere ülkemizde, başıboş hayvanların yanı sıra evde beslenen hayvanların dahi aşılmaları düzenli yapılmamaktadır.

Bu raporda sunulan ve kırsal kesimde yaşayan olgumuz, sahiplendiği bir sokak köpeği tarafından ısırılmış ve temas sonrası aşı olmayı ve sağlık hizmeti almayı reddetmiştir. Bu durumun, olgunun ciddi bilinç eksikliği ve düşük sosyokültürel düzeyinden kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Zira bilindiği gibi, eğitim-öğrenim durumu ile sağlık algısı ve sağlık öz sorumluluğu arasında kuvvetli bir ilişki mevcuttur.

Şüpheli temas ya da ısırık sonrası, yara yerinin %20'lik sabun ile temizlenmesi ve gerekirse debride edilmesi, hastalık gelişme riskini %90 azaltabilmektedir². Bunun hemen sonrasında hücre kültürü aşısı ve hiperimmün kuduz serumu (HRIG) uygulaması, DSÖ tarafından önerilen acil profilaktik bir yaklaşımdır ve yaşam kurtarıcı olabilir¹⁰.

İnsan kuduzunda kuluçka dönemi, literatürde en erken 4 gün en uzun 19 yıl olarak belirtilmekle birlikte, olguların büyük çoğunluğunda (%75) 20-90 gün arasında değişmektedir^{2,3}. Ülkemizden 49 olguluk bir çalışmada, bu süre en erken 12 gün, en uzun 10 yıl olarak belirlenmiştir¹¹. Olgumuzda inkübasyon süresi yaklaşık beş ay olarak belirlenmiş, ısırılmanın el bölgesinden olması nedeniyle bu sürenin çok kısa olmadığı düşünülmüştür.

Kuduzdan korunmada temel yol, hayvan temasından kaçınmak ve ısırılma, tırmalanma ya da mukozal temas durumlarında aşılanaştır. Türkiye’de 1987 yılından itibaren ısırık sonrası aşı uygulanması yapılmaktadır³. Ülkemizde 2005 yılında yeniden düzenlenen kuduz korunma ve kontrol yönergesine göre kuduz ile mücadele sürdürülmektedir¹². Ancak gerek kuduz riskli temaslı kişilerin sayısının fazlalığı, gerekse insan kuduzu olgularının halen görülüyor olması bu konuda uygulama ve bilinçlendirmede eksikliklerin olduğunu akla getirmektedir.

Hastalarda nörolojik semptomlar geliştiğinde prognoz oldukça kötüdür. Literatürde, tanı konulduktan sonra yaşatılan olgular mevcuttur; ancak olguların hepsi yetersiz de olsa profilaksi almıştır^{13,14}. Bizim olgumuzda, hastaneye başvuru sırasında nörolojik bulgular oldukça belirgindir ve gecikilmiş olduğu düşünüldüğü halde aşı ve immünoglobulin uygulaması yapılmıştır.

İnsan kuduzunda tanı büyük oranda öykü ve klinik ile konulmaktadır. Özellikle hayvan teması öyküsü ve hastada hidrofobi ve aerofobi gibi bulguların olması kuduz için karakteristikdir⁴. Klinik tanının laboratuvar ile doğrulanması gereklidir, ancak inkübasyon döneminde tanıyı kesinleştirecek bir yöntem yoktur³. Kuduz ensefalitini diğer ensefalitlerden ayırmak BOS incelemesiyle mümkün değildir. Kesin tanı, virusun izolasyonu, tükürük, gözyaşı, BOS ve ense derisi biyopsisinde viral antijenlerin veya nükleik asidin gösterilmesi ya da postmortem incelemelerle yapılabilmektedir^{2,3}. Olgumuzun tanısı, kornea yaymasında DFA ile antijen pozitifliği ve salya, BOS ve ense bölgesinden alınan biyopsi örneğinde RT-PCR ile RNA varlığının gösterilmesiyle, yaşarken konulmuştur.

Sonuç olarak, insan kuduzunun halen yaygın olarak bulunduğu ülkemizde, hastalığın ciddiyeti, korunma yolları ve şüpheli temas sonrası alınacak önlemlerle ilgili olarak özellikle sosyoekonomik ve kültür düzeyi düşük bölgelerde, halkın bilinçlendirilmesinde, yerel sağlık otoritelerinin daha ciddi bir hassasiyet göstermesi gerektiği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Rupprecht CE, Hanlon CA, Hemachudha T. Rabies re-examined. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 327-43.
2. Bleck TP, Rupprecht CE. Rhabdoviruses, pp: 2047-56. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 2005, 6th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia.
3. Büke M, Büke Ç. Kuduz, s: 1453-67. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (ed), *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji*. 2008, 3. baskı. Nobel Matbaacılık, İstanbul.
4. Srinivasan A, Burton EC, Kuehnert MJ, et al. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med* 2005; 352: 1103-11.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Investigation of rabies infections in organ donor and transplant recipients- Alabama, Arkansas, Oklahoma and Texas 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53: 586-9.
6. Heaton PR, Johnstone P, McElhinney LM, Cowley R, O’Sullivan E, Whitby JE. Heminested PCR assay for detection of six genotypes of rabies and rabies related viruses. *J Med Microbiol* 1997; 35: 2762-6.
7. Koprowski H. The mouse inoculation test, pp: 80-7. In: Meslin FX, Kaplan MM, Koprowski H (eds), *Laboratory Techniques in Rabies*. 1996, 4th ed. World Health Organization, Geneva.
8. Johnson N, Un H, Fooks AR, et al. Rabies epidemiology and control in Turkey: past and present. *Epidemiol Infect* 2010; 138: 305-12. Epub 2009 Oct 9.

9. World Health Organization. Rabies-Bulletin-Europe. Information Surveillance Report. October - December 2008. Volume 32, No 4. Available at: http://www.who-rabies-bulletin.org/journal/Default.aspx?Issue=2008_4
10. Centers for Disease Control and Prevention. Human rabies prevention-United States 1999: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1999; 44(RR-1): 1-40.
11. Büke M, Karakartal G, Günhan C, Serter D, Yüce K, Oktun M. Ege Bölgesinde 49 olguyla kuduzun epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi. İnfeksiyon Derg 1987; 1: 69-74.
12. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Kuduz Korunma ve Kontrol Yönergesi 2005. 2. Baskı. Kuban Matbaacılık, Ankara.
13. Tillotson JR, Axelrod D, Lyman DO. Rabies in a laboratory worker - New York. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1977; 26: 249-50.
14. Alvarez L, Fajardo R, Lopez E, et al. Partial recovery from rabies in a nine-year-old boy. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 1154-5.