© Gökhan Kılınç,
© Bülent Atik,
© Aslı Akcan Atasoy,
© Sümeyye Kılınç

Azerbaycanda Köpek Isırığına Bağlı 3 Ay Sonra Gelişen Kuduz Ensefalit Olgusu

A Case of Rabies Encephalitis 3 Months After a Dog Bite in Azerbaijan

Geliş Tarihi/Received : 23.10.2018
Kabul Tarihi/Accepted : 07.10.2019

©Telif Hakkı 2019 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayinevi
tarafından yayınlanmıştır.

Gökhan Kılınç, Bülent Atik, Aslı Akcan Atasoy
Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Servisi, Balıkesir, Türkiye

Sümeyye Kılınç
Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma
Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Servisi,
Balıkesir, Türkiye

Dr. Gökhan Kılınç (✉),
Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Servisi, Balıkesir, Türkiye

E-posta : gkilinc35@hotmail.com

Tel. : +90 266 460 40 00

ORCID ID : orcid.org/0000-0001-7979-6993

ÖZ Kuduz her yıl dünya çapında onbinlerce insanı öldüren, etkin önlemlerle engellenebilen bulaşıcı bir zoonozdur. Dünya çapında kuduz yüzünden yılda 55.000 kişinin öldüğü tahmin edilmektedir. Bu yazıda 3 ay önce Azerbaycan'da köpek ısırma öyküsü olan ateş, bilinç bulanıklığı, konuşmada bozulma öksürük, bulantı, kusma bel ve baş ağrısı şikayetleri ile dış merkezde bir hastaneye başvuran 36 yaşında erkek hasta sunuldu. Hastanın şikayetlerinin 3 gündür devam ettiği ve temas sonrası herhangi bir immunizasyon uygulanmadığı öğrenildi. Hastadan alınan beyin omurilik sıvısı örneklerinde protein yüksek olarak bulunmuş ve ensefalit tanısıyla hastanemize sevk edilmiş. Yoğun bakımda kuduz tanısıyla izlenen hastada yapılan tüm tedavilere rağmen yatışının 1. gününde tekrar kardiyak arrest gelişti. Kardiyak arrest sonrası uygulanan resüsitasyona yanıt vermeyen hasta eksitus olarak kabul edildi. Yollanan saç folikül örneklerinde RT-PCR (Reverse transkriptaz- polimeraz zincir reaksiyonu) testinde kuduz virüsü için viral nükleik asit tespit edildi. Hastalığı önlemek tedavi etmekten daha etkili bir yöntemdir. Bu nedenle Kuduz bulaştırma riski olan evcil ve yabani hayvanları aşılayarak ve kuduz riskli vahşi hayvanlarla temastan kaçınmak suretiyle önlemler almak gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kuduz, Köpek ısırığı, Ensefalit,

ABSTRACT Rabies is an infectious zoonosis that kills tens of thousands of people worldwide every year and it can be prevented by effective measures. It is estimated that 55,000 people die annually from rabies worldwide. In this report, a 36-year-old male patient with a history of dog bite in Azerbaijan three months ago admitted to a hospital with complaints of fever, confusion, speech deterioration, cough, nausea, vomiting, low back pain and headaches. It was learned that the patient's complaints continued for three days and no immunization was administered after contact. Cerebrospinal fluid samples were found to be high in protein and the patients was referred to our hospital with the diagnosis of encephalitis. The patient was followed up in the intensive care unit with the diagnosis of rabies. Despite all the treatments, cardiac arrest developed again on the first day of hospitalization. The patient did not respond to resuscitation performed after cardiac arrest. Viral nucleic acid for rabies virus was detected by RT-PCR (Reverse transcriptase-polymerase chain reaction) test from hair follicle samples. Preventing the disease is a more effective method than treating it. For this reason, it is necessary to take measures by vaccination of domestic and wild animals at risk of transmission of rabies and avoiding contact with wild animals.

Keywords: Rabies, Dog bite, encephalitis

Giriş

Kuduz her yıl dünya çapında onbinlerce insanı öldüren, etkin önlemlerle engellenebilen bulaşıcı bir zoonozdur. Amerika Birleşik Devletleri'nde, kuduza karşı köpeklerin aşılandığı etkin kampanyalar İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra başladı ve sonuç olarak köpeklerde sürekli kuduz virüsü bulaşması ortadan kaldırıldı(1). Çoğu ölüm, tipik olarak bir

kuduz köpek ısırığının ardından, Asya ve Afrika'da meydana gelir. Her yıl, Asya'da yaklaşık 12 milyon insan, kuduz olduğundan şüphelenilen hayvanlarla temas sonrası tedavi görmektedir. Asya'nın kuduzdan dolayı yıllık harcamalarının 563 milyon ABD dolarından fazla olduğu tahmin edilmektedir. Dünya çapında kuduz yüzünden yılda 55.000 kişinin öldüğü tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, özellikle Asya ülkelerinde tüm kuduz vakalarının bildirilmediği göz önünde

bulundurulursa bölge genelinde insan kuduzlarının dağılımı için doğru veriler sunmak zordur(2).

Kuduz virüsü, diğer lyssavirüsler gibi, periferik sinirler yoluyla inokülasyon bölgesinden beyine aktarılan, kitlesel olarak replike olan ve sonrasında tükürük bezleri ve diğer periferik dokulara santrifüj yoluyla yayılan nörotropik bir ajandır(3). Ana nörolojik belirtiler, virüsün merkezi sinir sistemine ulaşmasından en az beş ila altı gün sonra ortaya çıkar. Bunlar hidrofobi ve hiperaktivite ile klasik ensefalitik (veya öfkeli) formu veya vakaların yaklaşık % 30'unda meydana gelen paralitik formu içermektedir(4).

Olgu

Çiftçilikle uğraşan 3 ay önce Azerbaycan'da köpek ısırma öyküsü olan 36 yaşında erkek hasta ateş, bilinç bulanıklığı, konuşmada bozulma öksürük, bulantı, kusma bel ve baş ağrısı şikayetleri ile yakınları tarafından il dışındaki bir hastaneye götürülmüş. Hastanın yapılan muayenesinde, yer zaman oryantasyonu bozukluğu, sol kolda motor güçsüzlük saptanmış. Hastanın anamnezinde şikayetlerinin 3 gündür devam ettiği ve temas sonrası herhangi bir immunizasyon uygulanmadığı öğrenildi. Hastanın başvurduğu hastanede ilk yapılan tetkiklerinde lökosit:15,100 mm (4.000-11.000), kreatinin1.17 mg/dl (0,7-1,3), diğer laboratuvar bulguları normal olarak bulunmuş. Hastadan elisa testleri, salya, serum ve beyin omurilik sıvısı örnekleri alınmış. Hastadan alınan beyin omurilik sıvısı örneklerinde protein yüksek olarak bulunmuş ve hastaya asiklovir 3*750 mg ve seftriakson 2*2 gram başlanıp ensefalit tanısıyla hastanemize sevk edilmiş. İlk başvuru anında akut nörolojik dönemde olan hastanın hastanemize gelişinde TA:70/30 mm Hg, Nb:106 atım/dk, APACHE II skoru 42, pupiller izokorik ışık refleksi bilateral pozitif olarak tespit ediliyor. Hastanın laboratuvar sonuçlarında lökosit:30000/mm kreatinin:3,56 mg/dl, crp:2,02 mg/dl ast:1812 U/l alt: 1490 U/l olduğu görüldü. Hastada gelişinden 2-3 saat sonra kardiyopulmoner arrest gelişmesi üzerine kardiyopulmoner resusitasyon(CPR) uygulanmaya başlandı. CPR'a yanıt veren hastanın arteriel kan gazında ph:6,9 olması üzerine sodyum bikarbonat replasmanı uygulandı. Noradrenalin infüzyonu başlandı. Dış merkezde yollanan ilk örneklerinde kuduz etkeni şüpheli pozitif bulunması üzerine saç örnekleri yollandı. Yoğun bakımda kuduz tanısıyla izlenen hastada yapılan tüm tedavilere rağmen yatışının 1. gününde tekrar kardiyak arrest gelişti. Kardiyak arrest sonrası uygulanan resüsitasyona yanıt vermeyen hasta eksitus olarak kabul edildi. Yollanan saç

folikül örneklerinde RT-PCR (Reverse transkriptaz- polimeraz zincir reaksiyonu) testinde kuduz virüsü için viral nükleik asit tespit edildi ve hastalıkla ilgili gerekli yerlere bildirim sağlandı.

Tartışma

Kuduz virüsü genotip 1'in neden olduğu kuduz hastalığı, dünya çapında en yaygın ölümcül enfeksiyonlardan biridir. Avrupa, Asya ve Afrika'daki köpek ısırıkları ve Amerika kıtasında yarasalar ile ilişkilidir(5).

Kuduz Antartika ve bazı ada ülkeleri hariç tüm dünyada görülmektedir. Ülkemizde yılda yaklaşık 180.000 kuduz riskli temas bildirimi yapılmaktadır(6).

Kuduzun önlenmesi için bir önlem olarak, insanlar bazı bölgelerde kuduzla karşı profilaktik olarak aşılanmakta ve ayrıca hayvanlar da oral veya parenteral aşılarla aşılanmaktadır(6, 7).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), insanlarda kuduzun profilaksisi için 2 yöntem önermektedir. İlk yöntemde, temas öncesi profilaksi genellikle kuduz araştırma laboratuvarlarında çalışan hayvan hekimlerine ve laboratuvar personeline uygulanmaktadır. Kuduz-endemik ülkelere seyahatin artmasıyla birlikte, riskli bölgelere seyahat eden bireylerin aşılanması önerilmektedir(7). İkinci yöntem; kuduzun ortadan kaldırılmadığı bölgelerde aşı ve immünglobülin, kuduz taşıdığından şüphelenilen bir hayvanın temasından ya da ısırmasından sonra (örn., başıboş hayvanlar, aşılanmamış evcil hayvanlar veya taşıyıcılar olarak bilinen vahşi hayvan popülasyonları) uygulanır(7). Bizim olgumuzda yapılan en büyük hata kuduz riskli bir temastan sonra kuduz immünglobulin uygulanmaması olmuştur.

Bütün lyssavirüsler akut, ilerleyici ensefalite neden olur ve çoğu insan patojenleri olarak belgelenmiştir. Isırık veya mukoza zarına temas sonrası, viryonlar periferik sinirlere, kaplanmaya ve enfeksiyona neden olurlar ve spinal kord ve beyine retrograd aksoplazmik nakil ile 50 ila 100 mm/gün hızında yol alırlar(8). Merkezi sinir sisteminde replikasyondan sonra, tükürük bezleri, kornea, boyun derisi ve diğer inerve bölgeler de dahil olmak üzere tüm vücutta viral yayılım meydana gelir. Kuluçka süresi genellikle 4 ila 6 haftadır, ancak bir yıldan uzun süreler bildirilmiştir. Baş ve yüze şiddetli ısırıkları olan hastalarda 2 hafta veya daha az inkübasyon süreleri gözlenmiştir(9). Hastamızda da 3 ay önce köpek ısırması hikayesi mevcuttu.

Şüpheli temas ya da ısırık sonrası, yara yerinin %20'lik sabun ile temizlenmesi ve gerekirse debride edilmesi, hastalık gelişme riskini %90 azaltabilmektedir. Bunun hemen

sonrasında hücre kültürü aşısı ve hiperimmün kuduz serumu (HRIG) uygulaması, DSÖ tarafından önerilen acil profilaktik bir yaklaşımdır ve yaşam kurtarıcı olabilir(10).

Kuduz hastalığında tanı klinik bulgular ve öykü ile konulmaktadır. Şüpheli hayvan teması mutlaka sorgulanmalıdır. Kesin tanı ise bizim olgumuzda da olduğu gibi virüsün izolasyonu ile mümkündür(9). Hastamızın ense saç folikülünden alınan örneğinde RT-PCR ile kuduz virüsü tespit edilmiştir

Bizim olgumuzda olduğu gibi hastalarda nörolojik bulgular geliştiğinde prognoz oldukça kötüdür ve genellikle ölümle sonuçlanır. Literatürde tanı konulduktan sonra yaşatılan olgular mevcuttur(11). Bir ay önce bir yarasa tarafından ısırıldıktan sonra ensefalitik kuduz gelişen 15 yaşındaki bir kız çocuğunda beklenmedik bir sağkalım olgusu bildirilmiştir. Klinik hastalık sırasında antioksidatör ve antiviral ilaçlar, terapötik koma ve destekleyici yoğun bakımı birleştiren bir deney protokolü ile tedavi edilmiş. Bu hasta kuduz aşısı veya antirabies immunoglobulin almamış. Ketamin ve midazolam ile farmakolojik koma oluşturulup antiviral bir ajan olan amantadin denenmiştir. Milwaukee protokolü olarak adlandırılan bu tedavi metodu farklı bir yaklaşım içermesi ve olumlu yanıt alındığı bildirilmesine rağmen bugün için kuduz tedavisinde etkinliği kesin olarak kanıtlanmamış değildir(12).

Tedavi, ajitasyonun derecesini azaltmak; hastayı ve aileyi rahatlatmak için tamamen semptomatiktir. Kuduz korkusu sağlık personeli arasında evrenseldir ve bu da hemşirelik bakımının kötü olmasına neden olur. Denenmiş tedaviler arasında, ribavirin, vidarabin, asiklovir ve inosin pronobex gibi interferon ve antiviral ilaçlar, insan kuduzlarının immünoglobulin, steroidler ve antitimosit globulin insanda intratekal ve sistemik yüksek dozda uygulanmış; hiçbirisi başarılı olmamıştır(11).

Sonuç

Kuduzlar, türlerin, koşulların, şiddetin ve söz konusu epizootyolojinin bir parçası olarak, hayvan ısırmasından sonra kapsamlı bir tıbbi değerlendirme gerektiren ciddi sonuçları olan bir zoonozdur. Yabani hayatta arasında enzootik kuduz kalıcılığı olmasına rağmen, ABD gibi gelişmiş ülkelerde kuduz vakaları nadirdir. Modern önleme ve kontrol stratejilerinin uygulanması, bu ensefalitle ilişkili aşırı ölümleri sınırlandırabilir(13). Hastalığı önlemek tedavi etmekten daha etkili bir yöntemdir. Bu nedenle Kuduz bulaştırma riski olan evcil ve yabani hayvanları aşılayarak ve kuduz riskli vahşi hayvanlarla temastan kaçınmak suretiyle önlemler almak gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Feder HM, Petersen BW, Robertson KL, Rupprecht CE. Rabies: still a uniformly fatal disease? Historical occurrence, epidemiological trends, and paradigm shifts. *Current infectious disease reports*. 2012;14(4):408-22.
2. Organization WH. Strategic framework for elimination of human rabies transmitted by dogs in the South-East Asia region. 2012.
3. Warrell M, Warrell D. Rabies and other lyssavirus diseases. *The Lancet*. 2004;363(9413):959-69.
4. Mitrabhakdi E, Shuangshoti S, Wannakrairot P, Lewis RA, Susuki K, Laothamatas J, et al. Difference in neuropathogenetic mechanisms in human furious and paralytic rabies. *Journal of the neurological sciences*. 2005;238(1-2):3-10.
5. Wilde H, Hemachudha T, Wacharapluesadee S, Lumlerdacha B, Tepsumethanon V. Rabies in Asia: the classical zoonosis. *One Health: The Human-Animal-Environment Interfaces in Emerging Infectious Diseases*: Springer; 2012. p. 185-203.
6. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Kuduz Saha Rehberi. Ankara: Sağlık Bakanlığı.
7. Organization WH. WHO expert consultation on rabies: second report: World Health Organization; 2013.
8. Wilde H. Failures of post-exposure rabies prophylaxis. *Vaccine*. 2007;25(44):7605-9.
9. Jackson AC. Therapy of human rabies. *Rabies (Third Edition)*: Elsevier; 2013. p. 575-89.
10. Control CfD, Prevention. Human rabies prevention—United States, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48(suppl RR-1):S1-S21.
11. Hemachudha T. Human rabies: clinical aspects, pathogenesis, and potential therapy. *Current topics in microbiology and immunology*. 1994;187:121.
12. Willoughby Jr RE, Tieves KS, Hoffman GM, Ghanayem NS, Amlie-Lefond CM, Schwabe MJ, et al. Survival after treatment of rabies with induction of coma. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(24):2508-14.
13. Dacheux L, Delmas O, Bourhy H. Human rabies encephalitis prevention and treatment: progress since Pasteur's discovery. *Infectious Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Infectious Disorders)*. 2011;11(3):251-99.