

Kuduz Aşılarına Bağlı Önemli Komplikasyonlar

Seyfi Özyürek, Emin Karagül, Zerrin Yazgan, Paşa Göktaş

Özet: Haydarpaşa Numune Hastanesi'nde, 1990 ve 1993 yıllarında kuduz aşılarına bağlı önemli komplikasyon gelişen dört olgu izlenmiştir. Bunlardan human diploid cell vaccine (HDCV) uygulanan iki olguda anjiödem tablosu gelişmiş ve her ikisi de klinik iyileşme ile sonuçlanmıştır. Semple aşısı uygulanan olgulardan birinde meningoensefalit gelişmiş ve daha sonra klinik iyileşme görülmüştür. Meningoensefalomyelit gelişen diğer olgu ise kaybedilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Kuduz, bağışıklama, komplikasyon, Semple aşısı, HDCV.

Summary: Serious complications due to rabies vaccines. Between 1990 and 1993, four important complications caused by rabies vaccination were observed in Haydarpaşa Numune Hospital. In two cases who were vaccinated against rabies by human diploid cell vaccine (HDCV), angioedema developed and clinical recovery was observed in both of cases. Of two Semple vaccinated cases, first one developed developed meningoencephalitis and resulted in recovery, the second developed meningoencephalomyelitis and resulted in death.

Key Words: Rabies, immunization, complication, Semple vaccine, HDCV.

Giriş

Kuduz, ölümlü sonuçlanan, ancak, temas sonrası usulüne uygun profilaksi yapıldığı takdirde, genellikle önlenilebilir bir hastalıktır.

İlk kuduz aşısı, 1882'de Pasteur tarafından kuduz inek beyninden izole edilen virüsün tavşanlara pasajıyla hazırlanmış ve pratik olarak ilk kez 1885'te uygulanmıştır. 50 yıl boyunca modifiye edilerek geliştirilen Semple tipi aşı "nerve tissue vaccine (NTV)" üretimi kolay ve ucuz olduğu için, halen bazı Afrika ve Asya ülkelerinde kullanılmakta, hızla da terk edilmektedir (1). Nörolojik komplikasyonlarının nedeni olarak düşünülen myelin bazik protein ve diğer yabancı proteinleri elimine etmek için, iki yeni kuduz aşısı geliştirilmiştir. Bu amaçla, 1955'te henüz myelin dokusu gelişmemiş bebe fare beyninden elde edilen "suckling mouse brain (SMB) vaccine" kullanıma sunulmuştur. Bu NTV'ye göre daha etkin bir aşıdır. Halen de bazı Güney Amerika ülkelerinde kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1958-1980 yılları arasında "duck embryo vaccine (DEV)" kullanılmış, fakat aşılanların % 10-20'sinde yeterli düzeyde antikor oluşturamadığı bildirilmiştir (2).

1963 yılında, kuduz virüsünün W1-38 insan diploid hücre kültürüne adaptasyonu ile, etkinliği daha yüksek ve yan etkileri daha düşük olan "human diploid cell vaccine" (HDCV) geliştirilmiştir (3).

1974-1988 yılları arasında yaklaşık 5 000 000 doz HDCV uygulanmıştır. HDCV uygulamasını takiben, lokal ve sistemik reaksiyonların yanısıra, üç olguda Guillain-Barré sendromu şeklinde geçici nöroparalitik hastalık ortaya çıktığı ve üçünün de sekelsiz olarak iyileştiği bildirilmiştir (1,4,5). Bugüne kadar, HDCV uygulamasına bağlı olarak gelişen komplikasyonlardan ölüm bildirilmemiştir (1).

Son birkaç yıldır, koruyuculuk ve güvenilirlik yönünden HDCV ile karşılaştırılabilecek özellikler taşıyan "purified vero cell vaccine (PVRV)" ve "purified chicken vaccine (PCEC)" geliştirilmiştir. Halen, benzer özellikler taşıyan "primary hamster kidney cell vaccine" Çin'de üretilmektedir. Rhesus maymun diploid hücrelerinden üretilen "rabies vaccine adsorbed (RVA)" ise, ABD'de yakın zamanda kullanıma sunulmuştur.

Modern genetik mühendisliği teknikleri kullanılarak, etkili ve aynı zamanda istenmeyen reaksiyonları azaltmaya yönelik deney-

sel aşı üretim çalışmaları, ilerisi için ümit vermektedir (6).

Kliniğimizde, kuduz aşılarına bağlı çeşitli komplikasyonlar gözlenmiştir. Bunlardan, göreceli olarak daha ciddi tablolar ortaya çıkan dört olgu burada sunulmuştur.

Olgular

Olgu 1: Fare ısırığı nedeniyle aşılamaya alınan 19 yaşında erkek hasta, Semple tipi aşı ile temas sonrası profilaksinin 15. gününde baş ağrısı, bulantı, kusma ve ajitasyon gelişmesi üzerine kliniğimize yatırılmıştır.

Fizik muayenesinde konfüzyon hali mevcut olan hastada vücut ısısı 37.7°C bulunmuş, ense sertliği pozitif olarak değerlendirilmiştir. Yapılan lomber ponksiyonda (LP) hücre 80/mm³ (% 90 lenfosit üstünlüğünde), albümin % 50 mg olarak bulunmuş; BOS kültüründe üreme olmamıştır. EEG'de hafif ve yaygın organizasyon bozukluğunu gösteren teta dalgaları saptanmıştır. Aşıya bağlı gelişen meningoensefalit düşünülen hasta kortikosteroid uygulanarak, 15 gün sonra iyileşme ile taburcu edilmiştir.

Olgu 2: Herhangi bir köpek ısırması olmayan, hastalandıktan iki gün sonra ölen köpeğini bu süre içinde beslediği için köpeğin ölümünden hemen sonra Ereğli'de aşılamaya alınan 49 yaşında erkek hasta, Semple tipi aşı ile temas sonrası profilaksinin 16. günü başlayan ateş, baş ağrısı ve yürüme güçlüğü nedeniyle kliniğimize yatırılmıştır.

Fizik muayenede vücut ısısı 37.7°C, nörolojik muayenede uykuya meyilli, ense sertliği ve Brudzinsky bulgusu pozitif olarak saptanmış, kuvvet alt ekstremiteelerde 1/5, üst ekstremiteelerde 3/5 olarak değerlendirilmiş, derin tendon refleksleri dört ekstremitede de azalmış olarak bulunmuştur. Yapılan LP'da hücre 6/mm³, albümin % 175 mg olarak bulunmuş, BOS kültüründe üreme olmamıştır. Hastanın yatışından iki gün sonra parapleji ve bunu takiben kuadripleji gelişmiş ve bilinci giderek kapanmıştır.

Semple kuduz aşısına bağlı gelişen meningoensefalomyelit olarak değerlendirilip kortikosteroid tedavisi uygulanan hasta, yoğun bakım önlemlerine rağmen yatışından üç gün sonra kaybedilmiştir. Otopsi yapılan hastada, histopatolojik bulgular ensefalit ile uyumlu, kuduz ile uyumsuz bulunmuştur.

Olgu 3: 1.5 yıl önce tam doz HDCV uygulanan 54 yaşındaki kadın hasta, tekrar köpek ısırması nedeniyle HDCV ile profilaksiye alınmış; aşı uygulamasının 13. gününde yorgunluk, baş ağrısı, vücudunda döküntüler ve solunum güçlüğü yakınmalarının ortaya çıkması üzerine başvurduğu özel bir poliklinikte ilk tedavisi yapılmıştır. Yakınmalarının devamı üzerine kliniğimize başvuran ve

yatırılan hastanın muayenesinde vücutta yaygın olarak eritemli, ödemli, kaşıntılı ürtiker plakları ve gözkapaklarında ödem gözlenmiştir. HDCV'ye bağlı gelişen anjiödem olarak değerlendirilen hasta, tedavisi sonucunda iyileşme ile taburcu edilmiştir.

Olgu 4: Üç yıl önce tam doz HDCV uygulanmış olan 32 yaşındaki hekim hastada, kuduz bir hastayla temas sonrası HDCV profilaksisi uygulamasının 7. gününde ellerde ve gözkapaklarında şişlik, vücutta yaygın ürtiker plakları şeklinde döküntüler ortaya çıkmıştır. HDCV'ye bağlı olarak gelişen anjiödem düşünülerek buna yönelik tedavi uygulanan hasta, 3-4 gün içinde tablosunda düzelme görülerek taburcu edilmiştir.

İrdeleme

NTV tipi kuduz aşısı uygulananlarda genellikle ilk enjeksiyondan 7-14 gün sonra mononevrit, transvers myelit, asandan myelit, meningoensefalit ve meningoensefalomyelit gibi nörolojik komplikasyonlar bildirilmiştir (7).

İlk olguda Semple tipi kuduz aşısı ile ilk enjeksiyondan 15 gün sonra meningoensefalit, ikincisinde ise 16 gün sonra meningoensefalomyelit tablosu ortaya çıkmıştır.

Bir çalışmada, Semple tipi aşılamaya bağlı 39 nöroparalitik komplikasyonlu hastaların % 79'unda LP yapılmış ve bunların da % 48'inde pleositoz veya protein artışı, ya da pleositoz ve protein artışının da birlikte olduğu anormal BOS bulguları bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada, EEG yapılanların % 29.2'sinde anormal EEG bulguları saptandığı bildirilmektedir (8).

Semple aşısı uygulanan ilk olgunun BOS incelemesinde hücre 80/mm³, albümin % 50 mg; ikinci olgunun BOS'unda ise hücre 6/mm³, albümin % 175 mg olarak bulunmuştur. EEG yapılabilen ilk olguda, hafif ve yaygın organizasyon bozukluğunu gösteren teta dalgaları saptanmıştır.

Semple tipi aşı uygulamasına bağlı olarak gelişen ensefalomyelit olgularında, % 14 oranında ölüm bildirilmiştir (1). Bizim olgularımızdan, Semple aşısına bağlı meningoensefalit gelişen birinci olgu sekelsiz olarak iyileşmiş, meningoensefalomyelit gelişen diğeri ise kaybedilmiştir.

HDCV ile primer immünizasyondan sonra % 0.1 (9), yinelenen dozdan 2-14 gün sonra % 1-20 oranında, solunum sıkıntısının da ender olarak eşlik ettiği anjiödem ve ürtiker şeklinde allerjik reaksiyonlar bildirilmiştir (10,11). Reaksiyonların yaklaşık % 10'u anafilaktik tipte olup, henüz ölüm bildirilmemiştir (9).

1.5 yıl önce tam doz HDCV uygulanan üçüncü olguda, yinelenen dozun 13. gününde vücutta yaygın ürtiker plakları ve anjiödem tablosu görülmüştür. Üç yıl önce tam doz HDCV uygulanan

diğerinde ise, yinelenen dozdan yedi gün sonra yaygın ürtiker ve anjiödem tablosu ortaya çıkmıştır.

HDCV'ye bağlı olarak gelişen anjiödem gibi komplikasyonların tedavisinde antihistaminik ve epinefrin kullanılmasının uygun olduğu (9), hayati tehlike olmadıkça steroidlerin kullanılmasına gerektiği bildirilmektedir (1).

NTV uygulamasına bağlı nörolojik komplikasyonlar çıktığı takdirde, aşılama doku kültürü aşılıyla devam edilmelidir (6). NTV'nin etkinliği çok tartışmalı olup, yalnızca bir çalışmada Semple uygulamasının tek başına yara tedavisinden daha etkili olduğu bildirilmiştir (1).

Koruyuculuk oranının düşüklüğü, nörolojik komplikasyonların ve buna bağlı olarak ölüm oranının yüksekliği göz önüne alındığında, Semple tipi aşı uygulamasının artık ülkemizde de terkedilmesinin uygun olacağı görülmüştür.

Kaynaklar

1. Bernard KW, Fishbein DB: Rabies virus. In: Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1990: 1291-303
2. Hattwick MAW, Corey L, Creech WB. Clinical use of human immune globulin to rabies virus [Abstract]. *J Infect Dis* 1976; 133: 266
3. Anderson LJ, Winkler WG, Hafkin B, et al. Clinical experience with a human diploid cell rabies vaccine. *JAMA* 1980; 244: 781
4. Knittel TH, Romadori G, Mayet WJ, Lohn H, Meyer Zam, Baschenfelde KH. Guillain-Barré syndrome and human diploid cell rabies vaccine. *Lancet* 1989; 10: 1304-5
5. Mouligner A, Richer A, et al. Meningoradiculitis after injection of an antirabies vaccine. A vaccine from human diploid cell culture. *Presse Med* 1991; 20: 1121-3
6. Kieny MP, Desmettre P, Soulebot J P, et al. Rabies vaccine. Traditional and novel approaches. *Prog Vet Microbial Immun* 1987; 3: 73-111
7. Warrel DA, Warrell MJ. Rabies. In: Lambert HP, ed. *Infections of the Central Nervous System*. Philadelphia: BC Decker, 1991: 317-28
8. Swamy HS, Anisya V, et al. Neurological complications due to Semple-type antirabies vaccine. Clinical and therapeutic aspects. *J Assoc Physicians India* 1991; 39: 667-9
9. Mangano MF, Plotkin SA. Viral vaccines that protect the central nervous system. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, eds. *Infections of the Central Nervous System*. New York: Raven Press, 1991: 233-57
10. Centers for Disease Control. Systemic allergic reactions following immunization with human diploid cell rabies vaccine. *MMWR* 1984; 33: 185
11. Dreesen DW, Bernard KW, Parker RA, et al. Immune complex-like disease in 23 persons following a booster dose of rabies human diploid cell vaccine. *Vaccine* 1986; 4: 45-9