

Erişkinde Kızamık Olgusu: Antikor Yanıtı Her Zaman Beklenmeli mi?[§]

A Case of Adult Measles: Should Antibody Response Always be Expected?

Hüsnü Pullukçu*[®], Dilşah Başkol*[®], Hüseyin Aytaç Erdem*[®], Ayşın Zeytinoğlu**[®], Meltem Taşbakan*[®]

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Kızamık, aşıyla önlenilebilen daha çok çocukluk döneminde görülen bulaşıcı bir hastalıktır. Bu enfeksiyonda hücresel yanıt ve antikor yanıtı önemlidir. Hücresel immün yetmezlik durumunda hastalık ciddi seyredebilmektedir. Anti-kızamık IgM genellikle döküntü ortaya çıktıktan üç gün sonra belirlenebilir. Bu makalede immün sistemi sağlam bir bireyde yeterli antikor yanıtının enfeksiyonun başlamasından haftalar sonra oluştuğu bir kızamık olgusu sunulmuştur. Dört gün önce başlayan ateş yüksekliği, burun akıntısı, döküntü ve baş ağrısı nedeniyle başvuran 21 yaşında erkek, asker hasta kızamık ön tanısı ile yatırıldı. Serolojik tetkiklerinde anti-kızamık IgG pozitif, anti-kızamık IgM sınır değere yakın negatif olarak saptandı. Bir hafta arayla bakılan IgG indeks değerlerinde de ani bir yükselik gözlemlendi. İki hafta sonra kızamık IgM değeri pozitifleşen olgunun IgG değerindeki yükselik yol gösterici oldu. IgM yanıtının pozitifleşmediği olgularda, IgG indeks değerlerindeki belirgin artış ve özellikle üst solunum yolu örnekleri ve idrarda kızamık RNA gibi doğrudan tanı testlerinin yapılması yararlı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Kızamık, antikor yanıtı, immünglobulin M

ABSTRACT

Measles is a contagious disease that can be prevented by vaccination. In this infection, cellular response and antibody response are important. In case of cellular immunodeficiency the disease can lead a severe course. In this paper, we presented a case of measles in which an adequate antibody response occurred weeks after the onset of infection in an individual with a healthy immune system. A 21-year-old male soldier who was admitted to hospital with high fever, coryza, rash and headache that started four days ago was hospitalized with an initial diagnosis of measles, and serological tests for measles were IgG positive and IgM negative (just below the borderline value). A sudden elevation was observed in IgG index values after one-week later. Measles IgM became positive after two weeks and the elevation in IgG values were helpful with the diagnosis. In cases where IgM response is not positive in expected period, marked elevation in IgG index values and direct diagnostic tests such as measles RNA in the upper respiratory tract samples and urine will be useful.

Keywords: Measles, antibody response, immunoglobulin M

Alındığı tarih / Received:

13.11.2019 / 13.November.2019

Kabul tarihi / Accepted:

19.12.2019 / 19.December.2019

Yayın tarihi / Publication date:

31.06.2020 / 31.June.2020

ORCID Kayıtları

H. Pullukçu 0000-0001-6363-2708
D. Başkol 0000-0001-5910-5227
H. A. Erdem 0000-0001-7375-977X
A. Zeytinoğlu 0000-0003-4174-9539
M. Taşbakan 0000-0002-4689-720X

✉ dilsahbaskol@gmail.com

Atıf: Pullukçu H, Başkol D, Erdem HA, Zeytinoğlu A, Taşbakan M. Erişkinde kızamık olgusu: Antikor yanıtı her zaman beklenmeli mi? Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2020;50(2):108-11.

[§] Bu araştırma, 16-20 Ekim 2019 tarihinde gerçekleşen BUHASDER Kongresi'8. Tepecik Enfeksiyon Günleri'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Kızamık (rubeola), aşıyla önlenebilen daha çok çocukluk döneminde görülen bulaşıcı bir hastalıktır. Ancak aşı reddi, aşıya ulaşamama ve aşının uygun koşullarda saklanmaması nedeniyle dönem dönem erişkinler arasında da küçük endemik ataklar görülmektedir. Kızamıkvirüsü, Paramyxoviridae ailesinin Morbillivirus cinsi içinde yer alan zarflı ve tek sarmallı bir RNA virüsüdür⁽¹⁾. Kızamığın klinik belirtileri arasında yüksek ateş, makülopapüler döküntü, konjonktivit, öksürük ve burun akıntısı yer almaktadır. Komplikasyonları genelde solunum sistemi ve merkezi sinir sistemi (pnömoni, körlük, beyin hasarı gibi) ile ilişkili görülmektedir⁽²⁾. Bu enfeksiyonda hem hücresel yanıt hem de antikor yanıtı önemlidir⁽³⁾. Kızamık virüsünün birden çok reseptörü bulunmaktadır. Ana reseptörü sinyal lenfosit aktivasyon molekülüdür (SLAM). Ayrıca kızamık virüsü hemaglutinin aracılığıyla makrofajlarda bulunan CD46 reseptörlerine bağlanarak da hücre içine girebilir⁽¹⁾. Reseptörüne bağlandığında hücresel bağışıklık için gerekli olan IL-12 üretimini baskılaması ile anerjiye neden olabilir ve bu haftalarca sürebilir. Hücresel immun yetmezlik durumunda hastalık ciddi seyredebilmektedir⁽⁴⁻⁶⁾. Bu makalede immün sistemi sağlam bir bireyde yeterli antikor yanıtının enfeksiyonun başlamasından haftalar sonra oluştuğu bir kızamık olgusu sunulmuştur.

OLGU

Yirmi bir yaşında erkek, asker hasta, dört gün önce başlayan ateş yüksekliği, burun akıntısı, döküntü ve baş ağrısı nedeniyle başvurdu. Muayenesinde gövde de makülopapüler basmakla solan döküntü (Resim 1), konjonktivalarda hiperemi, oral bakısında enanemi (Resim 2) görüldü. Ateşi 38.1°C ölçüldü. Tetkiklerinde lenfopeni ve trombositopeni mevcuttu. Çocukluk çağındaki aşılamaları net olarak bilinmiyordu. Ön planda kızamık düşünülen olgudan serolojik tetkikleri istendiğinde anti-kızamık IgG pozitif (439.8 IU/L), anti-kızamık IgM negatif (indeks değer 0.7: sınır değere yakın negatiflik - sınır değer: 0.8-1.1) saptandı. Bu sırada olgu ile aynı koşuğa olan askerler

de sağlık müdürlüğü tarafından taramaya ve profilaksi programına alındı. Olgunun tarafımıza başvurusundan 1-2 gün sonra benzer yakınmaları olan dört asker daha olduğu bildirildi ve bu askerlerde anti-kızamık IgM pozitif saptandı. Servisimizde takip edilen olguya ise vitamin A, anti-inflamatuvar ve hidrasyon tedavileri uygulandı. İlk serolojik tetkikinden bir hafta sonra tekrar kızamık serolojisine bakıldı ve yine kızamık IgM zayıf pozitif ve IgG pozitif (4720.80 IU/L) saptandı. İzlemede kan tetkiklerindeki lökopeni ve trombositopenisi düzeldi. Döküntüleri gerileyen oral alımı normale dönen hastanın yatışından iki hafta sonra kızamık IgM değeri pozitifleşti. Kliniği düzelen hasta evine taburcu edildi. Olgunun tıbbi bilgileri ve fotoğraflarının kullanımı için yazılı onamı alınmıştır.



Resim 1. Başvuru anında gözlenen makülopapüler döküntü.



Resim 2. Oral enanitem-Koplik lekesi görünümü.

TARTIŞMA

Seroloji (anti-kızamık IgM), kızamık virüsü enfeksiyonunun teşhisinde kullanılan en yaygın laboratuvar yöntemidir. Kızamık virüsüne özgü IgM'nin serum veya oral sıvıdaki belirlenmesi akut enfeksiyonun tanısı koydurur⁽¹⁾. Ayrıca iki hafta ara ile alınan serum örneklerinde özgül IgG titresinde dört kat artışın saptanmasıyla da tanı konulabilir. Anti-kızamık IgM genellikle döküntü ortaya çıktıktan üç gün sonra belirlenebilir; bu durumda 3-5 gün sonra yine serum örneği alınarak doğrulama yapılması gerektiği belirtilmektedir⁽⁷⁾. Karakeçili ve ark.'nın⁽⁸⁾ yaptığı çalışmada ilk alınan serum örneklerinin %32'sinde (9/28) kızamık IgM negatif bulunmuş, ancak sonraki yinelemelerde pozitif sonuç alınmıştır. Kızamık tanısı alan 19 erişkin hastanın retrospektif olarak incelendiği başka bir çalışmada ise hastaların tümünde IgM pozitifliği saptanmış, IgG pozitifliği ise iki hastada görülmüştür⁽⁹⁾. Sporadik olguların irdelendiği bir başka çalışmada ise, 14

olgunun tümünde IgM pozitifliği elde edilmiştir⁽¹⁰⁾. IgM genellikle döküntüden yaklaşık 30 gün sonra belirlenemez duruma gelir. Anti-kızamık IgG ise döküntü ortaya çıktıktan yaklaşık 14 gün sonra doruk seviyesine ulaşır ve ömür boyu bağışıklık sağlar⁽¹¹⁾. Bu olguda da kızamık IgG hep pozitif saptanmıştır ve bir hafta arayla bakılan IgG değerlerinde de ani bir yükselik gözlenmiştir. Bu durum, IgM serolojisi açısından atipik olguda yol gösterici olmuştur. Kızamık virüsü T-lenfositleri baskılayarak anerjik reaksiyonlara neden olabilirken, bu olguda da olduğu gibi kendine karşı oluşacak olan antikor yanıtını (IgM yanıtı) da baskılayabilir⁽¹²⁾. IgM yanıtının pozitifleşmediği olgularda doğrudan tanı testleri özellikle üst solunum yolu örnekleri ve idrarda kızamık RNA bakılması yararlı olacaktır⁽¹⁾. Tipik kızamık kliniği ile tarafımıza başvuran olgudan birkaç gün sonra temaslılarında ortaya çıkan enfeksiyon kliniği ve onlardan alınan serum örneklerinde kızamık IgM antikorlarının pozitifliği bizim olgumuzun tanısının kesinleşmesinde yararlı olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2018'de Türkiye'de 716 kızamık olgusu olduğu görülmektedir⁽¹³⁾. Erişkin hastalarda kızamık enfeksiyonlarının en olası nedeni toplumda devam eden düşük seviye kızamık enfeksiyonu olsa da bu olgularda kızamık için diğer olası kaynakları da göz önünde bulundurmamak gerekmektedir. Olgumuzun olası ya da tanıli bir kızamık hastası ile temas öyküsü bilgisine, ayrıntılı anamnez alınmasına rağmen ulaşılamadı. İndeks olgunun belirlenmediği salgınlarda olgularda seyahat öyküsüne sık rastlanmaktadır⁽¹⁴⁾. Olgumuz yaklaşık altı aydır aynı birimde askerlik yapmaktaydı ve seyahat öyküsü yoktu. Bu süreçte askeriye dışından birisiyle de görüşmediğini belirtmekteydi. Ancak askeriye içindeki tüm bireyler bu yönden ayrıntılı sorgulanmadığı için mevcut toplulukta yurt içi ya da dışı temaslı bir birey olma ihtimali yüksek olasılıklıydı.

Olgumuzun geçmişte kızamık aşısı olup olmadığı bilinmemekteydi. Zhang ve ark.'nın⁽¹⁵⁾ yaptığı bir çalışmada, kızamık ile enfekte olmuş kişilerin %73.3'ünün daha önce kızamığa karşı aşılanmış olduğu bildirilmiştir.

Sonuç olarak, seroloji (anti-kızamık IgM) kızamık virüsü enfeksiyonunun teşhisinde kullanılan en yaygın laboratuvar yöntemidir. Ancak IgM serolojisi açıdan atipik olgular olabileceği unutulmamalıdır. Kızamık IgM yanıtının pozitifleşmediği olgularda doğrudan tanı testleri özellikle üst solunum yolu örnekleri ve idrarda kızamık RNA bakılması ve IgG antikor düzeyinde artış takibi yapılması yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Gershon AA. Measles virus (Rubeola). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2015:1967-73.
2. Perry RT, Halsey NA. The clinical significance of measles: a review. *J Infect Dis.* 2004;189(Suppl 1):S4-16. <https://doi.org/10.1086/377712>
3. Moss WJ. Measles. *Lancet.* 2017;390(10111):2490-502. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31463-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31463-0)
4. Good RA, Zak SJ. Disturbances in gamma globulin synthesis as experiments of nature. *Pediatrics.* 1956;18(1):109-49.
5. Nanche D. Human immunology of measles virus infection. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2009; 330:151-71. https://doi.org/10.1007/978-3-540-70617-5_8
6. Avota E, Gassert E, Schneider-Schaulies S. Measles virus-induced immunosuppression: from effectors to mechanisms. *Med Microbiol Immunol.* 2010;199(3): 227-37. <https://doi.org/10.1007/s00430-010-0152-3>
7. Metin O, Tanır G, Öz FN, ve ark. 2012-2013 kızamık salgını sürecinde Ankara'da saptanan 44 çocuk olgunun değerlendirilmesi ve iki olgudan elde edilen virusların moleküler analizi. *Mikrobiyol Bul.* 2014;48(2):259-70. <https://doi.org/10.5578/mb.7024>
8. Karakeçili F, Akın H, Çıkman A, Özçiçek F, Kalkan A. Erişkin yaş grubunda kızamık salgını: 28 olgunun değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul.* 2016;50(1):112-21. <https://doi.org/10.5578/mb.10692>
9. Sağmank Tartar A, Özer Balın Ş, Kırık Y, Akbulut A, Demirdaş K. Erişkin yaş grubunda kızamık olgularının irdelenmesi. *ANKEM Derg* 2016;30(3):91-6. <https://doi.org/10.5222/ankem.2016.091>
10. Premaratna R, Luke N, Perera H, Gunathilake M, Amarasekera P, Chandrasena TG. Sporadic cases of adult measles: a research article. *BMC Res Notes.* 2017;10(1):38. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2374-6>
11. CDC. Measles. Centers for Disease Control and Prevention. [http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/survmanual/chpt07-measles.pdf]. (Erişim Tarihi: 31.10.2019).
12. Zeytinoğlu A. Kızamık enfeksiyonu ve SSPE tablosunda patogenezi. Ed: Badur S, Abacıoğlu A, Öngen B. Enfeksiyon Patogenezi ve Bağışıklık'da. Akademi Yayınevi, İstanbul, 2015:1203-12.
13. WHO. Vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2019 Global Summary. Incidence time series for Turkey (TUR). World Health Organization. [https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria%5Bcountry%5D%5B%5D=TUR&commit=OK] (Erişim Tarihi: 31.10.2019)
14. Chen M, Zhang Y, Huang F, et al. Endemic and imported measles virus-associated outbreaks among adults, Beijing, China, 2013. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(3): 477-9. <https://doi.org/10.3201/eid2103.140646>
15. Zhang Z, Zhao Y, Yang L, et al. Measles outbreak among previously immunized adult healthcare workers, China, 2015. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2016;2016: 1742530. <https://doi.org/10.1155/2016/1742530>