

Dünyada ve Ülkemizde Henüz Çözülmemiş Bir Halk Sağlığı Sorunu: Kuduz

An Important Public Health Problem as yet Unsolved in the World and Our Country: Rabies

Tülin Dede*, Emine Kocabaş**

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
**Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Viral, zoonotik bir enfeksiyon hastalığı olan kuduz, başarılı halk sağlığı önlemlerine ve karşılaşma sonrası tedavilere rağmen günümüzde hem endüstrileşmiş ve hem de gelişmekte olan ülkelerde önemini koruyan bir halk sağlığı sorunudur. Enfeksiyonun köpeklerde endemik olduğu Asya ve Afrika ülkelerinde her yıl 55.000 insanın kuduzdan öldüğü tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu kurbanların %45'inin çocuk olduğunu bildirmektedir. Tüm evcil hayvanların zorunlu olarak aşılandığı endüstrileşmiş ülkelerde kuduz görülme sıklığı, belirgin olarak azalmaya devam etmektedir. Kuduz, genellikle ölümlü sonuçlanan akut, ilerleyici bir ensefalittir. Etkenleri, *Lyssa virus* genusundan *Rhabdoviridea* ailesinden nörotrop RNA virüsleridir. Virüs tükürükte bulunur, genellikle hayvan ısırlığı, nadiren de bütünlüğü bozulmuş mukoza veya derinin tükürük veya diğer enfekte materyalle (nöral doku gibi) kontaminasyonu ile bulaşır. Organ transplantasyonu yapılan hastalarda da (kornea transplantasyonu gibi) kuduz bulaşı tanımlanmıştır. İnsan kuduz olgularının çoğunluğunun fatal seyretmesi ve uygun özgül tedavisinin olmaması nedeniyle hastalıktan korunma çok önemlidir. Etkenle temas sonrası, yara yeri temizliği, hücre kültür aşısı ve insan kuduz immunoglobulini (HRIG) uygulamasından oluşan, karşılaşma sonrası acil profilaktik yaklaşım yaşam kurtarıcı olabilir. Bu yazıda, kuduzun epidemiyolojisi, tanısı, kontrolü ve önlenmesi konusundaki son gelişmeleri gözden geçirmek amaçlanmıştır.

(Çocuk Enf Derg 2008; 3: 109-16)

Anahtar kelimeler: Kuduz, viral ensefalit, kuduz aşısı

Summary

Rabies, a fatal viral zoonotic infectious disease, persists in both developed and developing countries worldwide in spite of successful preventive public health measures and postexposure therapies. Each year, an estimated 55,000 people die of rabies in Africa and Asia where infection is endemic in dogs. The World Health Organization (WHO) has indicated that approximately 45% of these victims are children under the age of 15 years. The incidence of rabies has decreased significantly in developed countries, following mandatory vaccination of all domestic animals. Rabies is an acute, progressive, viral encephalitis usually resulting in death. The causative agents are neurotropic RNA viruses of the *Rhabdoviridea* family, genus *Lyssa virus*. The virus is present in saliva and is transmitted by bites or, rarely, by contamination of mucosa or skin lesions by saliva or other potentially infectious material (eg, neural tissue). In addition, the transmission of rabies has been described in patients receiving organ transplants (eg, corneal transplant). Prevention of the disease is very important because most human cases of rabies are fatal and no specific therapy is available. Rabies postexposure prophylaxis, which is highly effective if given promptly, includes wound cleansing, immunization with modern cell culture vaccine, and administration of human rabies immunoglobulin (HRIG). The aim of this review is to review the current concept of the epidemiology, diagnosis, prevention, and control of rabies.

(J Pediatr Inf 2008; 3: 109-16)

Key words: Rabies, viral encephalitis, rabies vaccination

Giriş

Kuduz (Rabies), insanlık tarihinin en eski zoonotik enfeksiyon hastalıklarından biridir. Halen

dünyada ve ülkemizde önemini koruyan bir halk sağlığı sorunudur (1). Günümüzde her 15 dakikada bir kişi kuduzdan ölmekte ve 300'den fazla kişi de kuduz ile karşılaşmaktadır. Kuduzun etkeni *Lyssa*

Geliş Tarihi: 21.05.2008
Kabul Tarihi: 19.07.2008

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Dr. Emine Kocabaş
Çukurova Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Çocuk
Enfeksiyon Bilim Dalı,
Balcalı, Adana, Türkiye
Tel.:
+90 322 338 60 60/3155
E-mail: ekocabas@cu.edu.tr

virus genüsünden *Rhabdoviridea* familyasından nörotrop bir RNA virüsüdür (2). Virüs enfekte hayvanın ısırması ya da muköz membranları ve bütünlüğü bozulmuş deriyi yalaması ile bulaşabileceği gibi, enfekte insan veya hayvandan organ nakli yapılması ile de bulaşır (3). Hastalarda klinikte fatal seyirli bir ensefalit gözlenmekle birlikte bazen menenjit bulguları da gözlemlenebilir. En önemli korunma yöntemi evcil hayvanların aşılmasıdır. İnsanlardaki şüpheli ısırık durumunda aşılama başlanmalı ve insan kuduz immünoglobulini verilmelidir (1,4-6).

Tarihçe

Kuduz hastalığı İ.Ö 2300'de tanımlanmış olup, 19. yüzyılda salya ile geçişin önemi anlaşılmıştır. Lord Luis Pasteur tarafından 1880'de patogenezi ve klinik bulguları tariflenmiş, daha sonra da aşısı keşfedilmiştir. Adelchi Negri, 1903'te beyin dokusunda kuduz için patognomonik olan Negri cisimciklerini göstermiştir (2). Dokulardaki kuduz antijenini saptamak için 1958'de direkt floresan antikor testi geliştirilmiştir (7,8).

Etiyoloji

Kuduz etkeni *Lyssa virus* genüsünden *Rhabdoviridea* familyasından nörotrop bir RNA virüsüdür. Tek sarmallı ve segmentsiz RNA içeren, kurşun biçimli ve zarflı bir virüstür (1,7). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün bildirdiği insan ve hayvanları enfekte eden 7 farklı *Lyssa virus* genüsü vardır. Tıp 1 dışındakilerin insanda klinik tablo oluşturduğuna dair bilgiler kesin değildir (1,4,9,10).

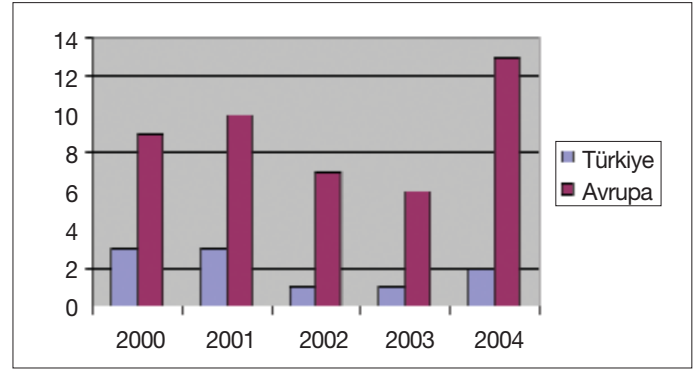
Epidemiyoloji

Halen tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olan kuduz zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalık, Asya ve Afrika'da yüksek oranda görülürken, Amerika, Kanada ve Avrupa'nın gelişmiş ülkelerinde evcil hayvanların aşılması nedeniyle düşük oranda görülmektedir (1,11,12). Tüm dünyada her yıl çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerde kontrolsüz köpeklere bağlı 55.000 insan kuduz olgusu bildirilmektedir. Bu olguların yaklaşık yarısını 15 yaşından küçük çocuklar oluşturmaktadır (1,11,12-16). Asya ve Afrika'da aracı hayvan köpekler iken, Amerika, Kanada ve Avrupa'da vahşi hayvanlardır (17).

Türkiye'de ve Avrupa ülkelerinde kuduz hastalığı: Kuduz, bildirimi zorunlu hastalıklardan biridir. Ülkemiz evcil hayvan kuduzu olgusunun vahşi hayvan kuduzu olgusuna oranının en yüksek olduğu üç Avrupa ülkesinden biridir. Evcil hayvan kuduzunun vahşi hayvan kuduzuna oranı; Türkiye'de 10:1, Rusya'da 1.7:1, Ukrayna'da 1.4:1'dir (18). Ülkemizde kuduzla yakalanma olasılığı olan vahşi hayvan türleri; kurt, kır kurdu, tilki, çakal, yaban kedisi, kokarca, gelincik iken, evcil hayvanlar türleri; köpek, kedi, sığır, koyun, keçi, attır (10). Türkiye'de 1995 yılında kuduz için riskli temas ol-

gu insidansı yüz binde 183.88 (116.226 olgu), 2001'de yüz binde 123.09 (85.030 olgu) ve 2005 yılında yüz binde 211.36 (152.317 olgu) olmuştur (1,11). Ülkemizde 2001 verilerine göre kuduz riskli temas olgularının % 21'i Ankara, İstanbul ve İzmir'den bildirilmiştir ve yine ülkemizde 1997-2001 yıllarında görülen kuduz riskli temas olgularının %97.7'si evcil hayvan (%74 köpek kaynaklı), % 2.3'ü vahşi hayvan kaynaklıdır (1,11,19).

Avrupa ülkelerinde 2000 yılında 9 olgu (1'i Litvanya'dan, 1'i Romanya'dan, 7'si Rusya'dan), 2001 yılında 10 olgu (Tümü Rusya'dan), 2002 yılında 7 olgu (5'i Rusya'dan, 1'i Ukrayna'dan, 1'i İngiltere'den), 2003 yılında altı olgu (1'i Letonya'dan, 3'ü Rusya'dan, 2'si Ukrayna'dan), 2004'te 13 olgu (1'i Litvanya, 12'si Rusya'dan) bildirilmiştir (12,20,21). Ülkemizde ise aynı dönemde toplam 10 olgu (2000 'de 3, 2001'de, 2002'de 1, 2003'de 1, 2004'de 2) bildirilmiştir (Şekil 1) (11, 12).



Şekil 1. Türkiye ve Avrupa'daki kuduz olgularının 2000-2004 yılları arasındaki dağılımı (11, 12)

Patogenez

Bulaşma: Birçok vahşi ve evcil hayvan hastalığı bulaştırmada önemli iken, fare, sincap gibi kemiriciler ile tavşan, enfekte olmadığı için bulaştırıcı kabul edilmez (1,2,4).

Kuduz, enfekte hayvan ya da insandan; ısırma, tırmalama, tükürük ve beyin dokusu gibi enfekte materyallerin ciltte açık yara, sıyrık veya mukozal yüzeyle teması ile, inhalasyonla (yarasalar ile) ya da organ transplantasyonları yoluyla (kornea, vs.) bulaşabilir (1,3,4,7,22).

Amerika Birleşik Devletleri'nde tükürükten virüs izole edilmiş kişilerde bile insandan insana ısırma ile geçiş gösterilememiştir (3,23). Hasta kişiye dokunma, hasta dışkı, kanı gibi enfekte olmayan materyalle temas sonucu bulaş bildirilmemiştir (4).

Kuluçka döneminde, virüs kas dokusunda replike olur (4). Viral replikasyon sonrası virüs nöromusküler bağlantılar yoluyla periferik sinirlere ilerler. Periferik sinirlerle günde 12-24 mm hızla ilerleyip dorsal kök ganglionlarına ve sensorial nöronlar yoluyla da santral sinir sistemine ulaşır (24,25). Buradan tüm vücuda ve tükürük bezlerine periferik sinirler yoluyla yayılır. Tükürük bezlerindeki aktif replikasyon nedeniyle salya çok bulaştırıcıdır (4,7,8,23).

Santral sinir sisteminde (SSS) önce limbik sistem tutulur, ajitasyon ve eksitabilite gelişir, bilinç erken dönemde açıktır. Paralitik kuduzda, spinal kordda inflamasyon ve nekroz (Gullian Barre sendromu gelişimi) görülebilir (1,4,8,23).

Eozinofilik, intrastoplazmik, viral inklüzyon cisimcikleri olan Negri cisimcikleri önceleri tek tanısıl test olarak kullanılmakta idi. Bu cisimcikler beyinde hippokampal piramidal hücrelerde yoğundur, nadiren kortikal nöronlarda ve purkinje hücrelerinde, ciltte, adrenal glandda, korneada ve diğer organlarda saptanır (Resim 1) (1,7,23).



Resim 1. Nöronda Negri cisimciği (31)

Kuduz Hayvandaki Değişiklikler: Kuduz hayvandaki başlangıç bulguları huy değişikliği, huzursuzluk ve korkudur. Köpürme sendromu denen aşırı huzursuzluk, ısırma ve ağızdan salya gelmesi gözlenir. Nadiren enfekte hayvanda letarji saptanabilir. Enfekte hayvanların çoğu semptomatik hale geldikten sonraki 10 gün içinde ölür, nadiren 1 ay yaşayabilirler (1,10,23).

Klinik

Kuduz maruziyetten sonra enfeksiyon gelişmeyebilir ya da serolojik olarak gösterilebilen asemptomatik enfeksiyon veya semptomatik kuduz enfeksiyonu gelişebilir (1,6).

Klinik dönemler; kuluçka, prodrom, akut nörolojik faz, koma, ölüm veya iyileşme olarak ayrılabilir.

1-Kuluçka dönemi: Hastaların %75'inde ortalama 30-90 gün olmakla beraber birkaç gün veya yıllar kadar uzun olabilir. Bu süre ısırık alanının inervasyonuna, ısırık sayısı ve ağırlığına, inoküle virüs miktarına, ısırık lokalizasyonunun SSS' ne yakınlığına, konak yaşı ve immünitesine bağlı olarak değişir (15,26). Kuluçka dönemi yüz ya da baş ısırıklarında, derin yaralanmada, çocuklarda, kortikosteroid alanlarda daha kısadır. Hastalarda bu dönemde genellikle belirti yoktur (1,4,23).

2-Prodrom dönemi: Bu dönem 2-10 gün kadar sürer. Hastalarda ateş, baş ağrısı, halsizlik, yorgunluk, boğaz ağrısı, bulantı, kusma, ishal, disfaji, döküntü, vertigo, irritabilite, ankisiyete ve korku gibi hastalığa özgü olmayan belirtiler saptanır (2). Daha sonra kişilik değişikliği, fotofobi, uykusuzluk gelişir. Çoğu hastada ısırık alanında yanıcı ağrı, uyuşukluk, karıncalanma ve kaşınma şeklinde tariflenen parestezi bu döneme özgü bulgudur (1,4,23,27-29).

3-Akut nörolojik faz: Virüsün yaygın invazyonuyla nörolojik fonksiyonlardaki bozukluklar belirginleşir. Hasta şiddetli kuduz ya da paralitik kuduz tablosunda gelebilir (24). Her iki halde de hastada ateş, ense sertliği, kas fasikülasyonları, nöbetler, hiperventilasyon, hipersalivasyon gözlenir (29).

a) Şiddetli kuduz (Ensefalitik kuduz): Bu dönem hastaların %80'inde gelişir. Anksiyete, belirgin ajitasyon, halusinasyon ve diğer tuhaf davranışlar yanında karakteristik olarak hidrofobi ve aerofobi (hasta su içmeye kalkıştığında veya yüzüne rüzgar çarptığında tetiklenen farinksin ağrılı spazmları) görülür. İleri dönemlerde bu bulgular taktik, işitsel, vizüel ve ya olfaktor uyaranlarla tetiklenebilir (6,23,24).

Hastanın mental durumu dalgalanmalar gösterir (Göreceli olarak normal, depresif veya ajite olabilir). Şiddetli kuduz fazında hiperrefleksi, hipersalivasyon, lakrimasyon, midriasis görülebilir. Hasta ölmezse mental durum hızla bozulur, stupor ve ardından koma gelişir (6,23).

b) Paralitik kuduz: Daha nadirdir, tüm olguların %20'sinde görülür. Önceden sabit virüs suşları içeren inaktifve kuduz aşılarının düzensiz yapıldığı insanlarda ve yarasa ısırmasından sonra daha sık saptanır. Paralitik kuduzlu hastaların çoğunda kaslarda ödem oluşur. Hidrofobi ve hiperaktivite karakteristik olarak yoktur. Ancak bazı hastalarda terminal dönemde hidrofobi ve şiddetli kuduz bulguları gelişebilir (6,23).

Paralitik kuduzda 4 farklı klinik kalıp vardır. En sık görülen kalıp, özellikle ısırık alanında belirgin olan, hızla parapleji, tripleji veya kuadriplejiye ilerleyen parestezi ve güçsüzlüktür. Hastalık başlangıcında kuadriplejinin olduğu kalıp daha nadirdir. Motor ve sensorial tutulumun birlikte olduğu transversmiyelit ve Gullian-Barre Sendromu'nu taklit edebilen ateş ve simetrik assendan paralizinin olduğu fakat sensorial fonksiyonun sağlam olduğu kalıplar daha nadirdir. Son dönemde hastalarda tam solunumsal paralizi gelişir (6,23).

4-Koma: Akut nörolojik fazdan komaya geçiş döneminde hızlı, düzensiz, apneik (jerksel) solunumu izleyen jeneralize paralizi gelişir ve hasta komaya girer. Bu dönemde mekanik ventilatör tedavisi almayan hastalar solunum yetmezliğine bağlı olarak yaşamlarını kaybedebilirler.

Kuduz hastalığında kardiovasküler sistem (taşikardi, aritmi, hipotansiyon veya kalp yetmezliği), solunum sistemi (hipoksi, hiperventilasyon, ateletaksi, pnömomediastinum, pnömotoraks), gastrointestinal sistem (kusma, ishal, karın ağrısı, ileus, kanama) bulguları yanında diabetes insipidus, hipotermi, hipertermi, otonom disfonksiyon, uygunsuz ADH (antidiüretik hormon) sendromu da saptanabilir (6).

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda menenjit, herpes simpleks virüs ensefaliti, arbovirüs ensefaliti, poliomyelit, Gullian-Barre, serebral malarialar, tetanoz, botulismus, tifoid ve riketsiyal hastalıklar gibi enfeksiyöz nedenler ile ilaç ve alkol entoksikasyonu, serotonin geri alım inhibitörlerinin aşırı miktarda alınmasına bağlı se-

rotonin sendromu, akut porfiri, alerjik postvaksinyal ensefalomyelit, polinöropati gibi enfeksiyöz olmayan nedenler düşünülmelidir (2,24,29). Kendilerinde kuduz geliştiğine inanan temaslı erişkinlerde kuduz histerisi görülür (6,23).

Tanı

Klinik olarak şüphelenmek en önemli tanı yöntemidir (27). İnkübasyon döneminde tanısız test yoktur. Belirtilerin başladığı dönemde olguların 1/3'ünde beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları, elektroensefalografi (EEG), beyin tomografisi normal olabilir. İleri dönemlerde BOS'ta pleositoz (30-300 beyaz küre/mm³), normal glukoz düzeyi ve hafif artmış protein düzeyi (100-200 mg/dL) görülebilir (6,7). Erken tanıda hastanın yaşadığı yer, olası temas öyküsü, hastalığın endemik olduğu yörelere seyahat öyküsü önemlidir (4,7).

Direk floresan antikor testi (DFA): Kuduz spesifik antijeni test eder. Hızlı ve güvenilir bir yöntemdir (2). Direkt floresan antikor testi için salya, korneal epitel hücresi, beyin dokusu ve diğer nöronal dokudan örnek alınmalıdır. Virüs saç foliküllerini çevreleyen sinir pleksusuna yerleşebileceğinden ense saç çizgisinden alınan tam kat cilt biopsisi incelenebilir (1,10,30).

BOS'ta kuduz antikor: Kuduz olgularında 100 IU/mL'den fazladır. Bu oran aşılanmış kişilerde en fazla 20 IU /mL'dir (1,32).

Virüs izolasyonu: Semptomların ikinci veya üçüncü haftasında virüs, tükürük, BOS, idrar ve solunumsal sekresyonlardan izole edilebilir. Virüs yavaş replike olduğundan erken dönemdeki kültürlerde üreme olmaz. Aynı şekilde geç dönemde virüs özgül antikorlarla nötralize olduğundan üreme olmayabilir.

Revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR): Özgül, duyarlı ve en erken sonuç veren testtir. Tükürük ve beyin dokusundan örnek alınmalıdır (30). Testin en önemli üstünlüğü temas bilinmediğinde özel bir kuduz virüsünün köken aldığı coğrafya ve konak türlerinin belirlenebilmesidir (2,6,7,23,33).

Postmortem inceleme: Dokularda Negri cisimciğinin histopatolojik olarak gösterilmesidir (32).

Tedavi

Hastalığın başlangıcından sonra uygulanan *Human Rabies Immunoglobulin* (HRIG) ve aşının yararı yoktur. Semptomatik ve destekleyici tedavi; Hiperreaktivite ve ajitasyon için tranklizanlar, nöbetler için antikonvulsanlar, oksijen desteği ve gerekirse mekanik ventilasyon ve antiaritmikler uygulanabilir (6,27).

Prognoz

Prognoz kötü olmakla birlikte literatürde ağır nörolojik sekellerle iyileşen birkaç olgu bildirilmiştir (1,4,6,23).

Korunma

En önemli adım özellikle ülkemiz için evcil hayvanları aşılamaktır. Enfeksiyon kuşkusu olan hastalar izole edilmeli, enfekte sekresyon ve dokularla direk temastan kaçınılmalı, temas öyküsü olanlar risk altında olduğundan profilaksi önerilmelidir. Kuduz enfeksiyonu açısından risk grubunda olanlar (veteriner hekimler, kuduz ile ilgili araştırma laboratuvar çalışanları, endemik bölgeye seyahat eden kişiler, vs.) profilaktik olarak düzenli aşılanmalıdır (1,4,5,34).

Kuduz Aşıları

Semple tipi aşı: Hayvan beyin dokusu ve spinal kord dokusundan 70 yıl önce geliştirilen semple tipi aşı, gelişmekte olan ülkelerde kullanılan aşıdır. Santral ve periferik nörolojik komplikasyonları fazladır (1,4).

Embrionlu ördek yumurtasından üretilen aşı: Semple tipi aşıdan sonra geliştirilen, yan etkileri az fakat immünojenitesi düşük olan aşıdır. Yüksek riskli ısırıklarda koruyuculuğu yetersizdir (1,6).

Human diploid cell vaccine (HDCV): İnsan fibroblastlarından üretilen, erkenden ve yüksek düzeyde antikor yanıtı geliştiren aşıdır. Kas içi ve deri içi uygulanabilen formları vardır. Buzdolabında 2-8°C'de 3.5 yıl, 37°C'de 1 ay dayanır, açıldıktan sonra 8 saat içinde tüketilmelidir. (4,5,13).

Ariştırılmış vero hücre aşısı (PVRV): Maymun böbrek hücre kültürlerinden elde edilen aşıdır. HDCV ile yan etki ve bağışıklama gücü açısından hiçbir farkı yoktur. Üretimlerinde aynı aşı suşu kullanıldığı için birbirlerinin yerine kullanılabilir ya da zorunlu hallerde aşılama birisi ile başlanıp diğeri ile devam edilebilir (35). Bu aşı ülkemizde Verorab® ticari ismi ile bulunmaktadır. Kas içine 0.5 mL, İ.D. olarak 0.1 mL uygulanır (36). Buzdolabında 2-8°C'de 14 ay, 37°C'de 1 ay, 45°C'de 8 saat dayanır (37).

Diğer aşılar: Saflaştırılmış tavuk embrio hücre kültürü aşısı (PCECV), Adsorbe kuduz aşısı (RVA), Primer hamster böbrek hücre aşısı (PHKCV), Ariştırılmış ördek embrio aşısıdır (PDEV) (1,6).

Karşılaşma Öncesi Profilaktik Aşılama

Hücre kültürü kaynaklı aşılama kas içi ya da deri içi uygulama yapılmalıdır (8,9,10).

Karşılaşma öncesi profilaktik aşılama: Veterinerler, hayvan kontrol memurları, park görevlileri, kuduz virüsü ile ilgili laboratuvar çalışanları, mağaracılık sporu ile ilgilenenler, uluslararası yolculuk yapanlar gibi risk altındaki kişilere yapılan aşılama. Sitmanın endemik olduğu alanlara seyahat edenlere, antimalaryal tedavi alanlara (klorokin, meflokin gibi) deri içi yerine kas içi uygulama yapılmalıdır (9,12,38). Karşılaşma öncesi profilaktik aşılama intramüsküler (İM) 1 mL veya intradermal (İD) 0.1 mL olarak 0., 7., 21. veya 28. günlerde yapılan 3 doz uygulama ve son dozdan 1 yıl sonraki pekiştirme dozunu kapsamaktadır (Tablo 1) (1,4,5,31,34,39). Pekiştirme uygulananların %96'dan fazlasında 10. yılsonunda kuduzla karşı nötralizan antikorlar saptanmıştır (11).

Tablo 1. Karşılaşma öncesi profilaksi (5,6).

	Uygulama	Aşı tipi - doz Aşı şeması
Karşılaşma öncesi	İM* (Deltoid kasa) İD**	HDCV, PCEC, RVA 1 mL 0., 7.,21. ya da 28. günde HDCV, 0.1 mL 0., 7.,21. ya da 28. günde
Pekiştirme (1 yıl sonra)	İM (Deltoid kasa) İD	HDCV, PCEC, RVA 1 mL Yalnızca 0. gün HDCV, 0.1 mL Yalnızca 0. gün

*İM: İntramusküler, **İD: Intradermal.

Karşılaşma öncesi profilaktik aşı uygulanan gruplardan, kuduz araştırma laboratuvarında çalışanlar yüksek risk grubunda oldukları için 6 ayda bir, diğer risk gruplarında ise 2 yılda bir serum antikor titresi bakılmalıdır. Antikor titresi DSÖ'ne göre 0.5 IU/mL altına indiğinde, bir pekiştirme dozu daha uygulanmalıdır (4,5,10).

Karşılaşma Sonrası Tedavi

1-Lokal yara tedavisi: Nöral dokulara virüs girişini önlemek için acilen su ve sabun ile yara yeri yıkanmalıdır. Yara yeri temizliği %70'lik alkol, %0.1'lik quaterner amonyum bileşiği olan zefiran ya da povidon iyodür ile de yapılabilir (1,4,5,40). Yara derinse temizleme materyalinin basınç ile verilmesi yöntemi 'flushing' de uygulanabilir (13,34). Ayrıca tetanoz profilaksisi ve bakteriyel enfeksiyon kontrolü yapılmalıdır. Mümkünse 7 gün cerrahi dikiş atılmamalıdır. Geniş yara, kozmetik nedenler, bakteriyel enfeksiyon riski varsa cerrahi dikiş yapılabilir (23,40). İşlemden hemen önce, iğnenin batırılacağı her bölgeye *human rabies immunoglobulin* (HRIG) veya *equine rabies immunoglobulin* (ERIG) enjekte

edilir. Dikiş için mümkün olduğu kadar beklenmeli, HRIG uygulanmasından sonra en az iki saat geçmiş olmasına özen gösterilmelidir. Birden fazla yaralanmada 2-3 kat serum fizyolojik ile dilüe edilerek HRIG yara yerlerine uygulanabilir (1,4,10,13).

2-Aşılama ve immünoglobulin uygulaması: Bu uygulamayı belirleyen unsurlar kuduz şüpheli hayvanın epidemiyolojik özellikleri ve karşılaşmanın tipidir (4,12).

Kuduz Şüpheli Temas Olgularının Değerlendirilmesi

1-Şüpheli hayvan evcil kedi veya köpek ise: a) Hayvan sağlıklı ve 10 günlük gözleme uygun ise, gözlem altına alınır. Profilaksi hayvanda kuduz bulguları gelişir ise verilir. Hayvan öldürülerek kuduz açısından incelenir (41), b) Kuduz veya kuduz şüphesi varsa acil aşılama ve HRIG veya ERIG uygulanır. Hayvan öldürülerek kuduz açısından incelenir, c) Hayvan kaçmış ise halk sağlığı birimleri ile temas kurularak karar verilir (4,12).

2-Kokarca, rakun, yarasa, tilki ve diğer et oburlar ile dağ sıçanları ile temas varsa: Coğrafi bölgede kuduz olmadığı bilinmedikçe veya laboratuvar testleriyle hayvanın kuduz olmadığı gösterilmedikçe hayvan kuduz kabul edilerek acilen aşılama ile birlikte HRIG veya ERIG uygulanır.

3-Çiftlik hayvanları, dağ gelincikleri, kemirciler, tavşanlar ve yabani tavşanlar ile gelişen temaslarda: Halk sağlığı birimleri ile temas kurularak ayrı ayrı değerlendirme yapılır. Sincap, hamster, kobay, sıçan, fare, diğer kemirciler, tavşanlar ve yabani tavşan ısırıkları kuduz tedavisi gerektirmezler (1,4,10,12) (Tablo 2).

Karşılaşma Sonrası Profilaksi

Aşısız kişiler: Yara yeri temizliği, tetanoz profilaksisi ve yara yeri enfeksiyonuna yönelik önlemler alınmalıdır. Ardından 0., 3., 7., 14., ve 28. günde İM olarak deltoid kasa HDCV (veya RVA ya da PCEC) ile toplam 5 doz, günde bir kez aşılama yapılır. HRIG 20 IU/kg veya ERIG 40 IU/kg yara yeri çevresine uygulanır. ERIG uygulaması için desensitizasyon gerekmektedir (4,5,12,31).

Tablo 2. Kuşuklu kuduz temasının değerlendirilmesi (ACIP: Aşı Danışma Kurulu 1999) (12).

Hayvan	Hayvanın değerlendirilmesi ve izlemi	Temas sonrası profilaksi önerileri
Evcil kedi veya köpekler	Sağlıklı ve 10 günlük gözleme uygun Kuduz veya kuduz şüphesi varsa* Bilinmiyor (Kaçmış)	Profilaksi yalnızca hayvanda kuduz bulguları gelişirse verilir* Acil aşılama ve HRIG veya ERIG uygulanır Halk sağlığı birimleri ile ilişki kurularak karar verilir
Kokarca, rakun, yarasa, tilki ve diğer ile dağ sıçanları	Coğrafi bölgede kuduz olmadığı bilinmedikçe veya laboratuvar testleriyle hayvanın kuduz olmadığı gösterilmedikçe kuduz kabul edilir	Acilen aşılama ve HRIG veya et oburlar ERIG uygulanır.
Çiftlik hayvanları, dağ gelincikleri, kemirciler, tavşanlar ve yabani tavşanlar	Ayrı ayrı değerlendirilir	Halk sağlığı birimleri ile temas kurulur-Sincap, hamster, kobay, sıçan, fare, diğer kemirciler, tavşanlar ve yabani tavşan ısırıkları kuduz tedavisi gerektirmezler

*Bu durumlarda hayvan öldürülüp kuduz açısından incelenir.

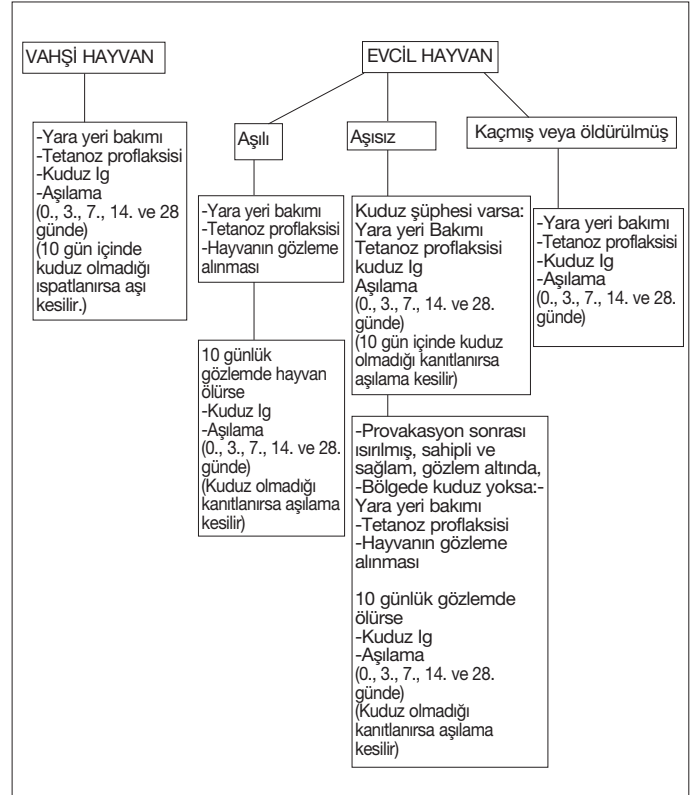
Aşılı kişi: Yine yara yeri temizliği, tetanoz profilaksisi ve yara yeri enfeksiyonunu önleyici işlemler yapılmalıdır. İki doz 1 mL aşı İM olarak, 0. ve 3. gün, günde bir kez yapılır. ERIG veya RIG gereksizdir (4,12,31) (Tablo 3).

Ülkemizde aşılama uygulaması: Kuduz aşısı uygulaması Sağlık Bakanlığı tarafından ACIP önerilerine uygun şekilde düzenlenmiştir. Uygulama il sağlık müdürlükleri denetiminde devlet hastanelerinde oluşturulmuş kuduz danışma merkezlerinde ücretsiz olarak yapılmaktadır (Şekil 2) (10).

Ülkemizde hücre kültürü aşısı olarak HDCV ve PVRV (VERORAB) bulunmaktadır.

HRIG teminindeki güçlükler nedeniyle pratik uygulamada ülkemizde atlardan elde edilen ERIG (Equine Rabies Immunoglobulin) kullanılmaktadır.

Human Rabies Immunoglobulin (HRIG): Hiperimmün insan plazmasından hazırlanmakta olup, 21 gün etkinliği sürmektedir. HRIG verilmesinde amaç, aşı ile 14 günde oluşan IgG tipi antikolar gelişene kadar hastayı korumaktır. Tek başına koruyucu değildir. Aşı ile birlikte uygulanmalıdır. Eğer aşı hemen yapılamazsa HRIG yapılmalı, aşılama aşı temin edilir edilmez başlanmalıdır. HRIG bulunamazsa, aşı hemen yapılır ve 7 gün içinde HRIG uygulanır (2,4,12,31). Uygulama dozu, 20 IU/kg'dır ve yara içerisine ve çevresine yapılabilecek maksimum miktar yapılır. Artan doz, aşı ile farklı anatomik bölgeye olmak üzere, yaraya yakın bir yere uygulanır. Pasif antikolar aşı yanıtını inhibe edebileceğinden önerilen dozun üstüne çıkılmaz. Üç doz aşısı yapılan kişilere



Şekil 2. T.C. Sağlık Bakanlığı kuduz teması şüpheli olgulara yaklaşım uygulaması (10)

Tablo 3. Karşılaşma sonrası kuduz profilaksisi (4,5).

Aşı durumu	Tedavi	Uygulama
Aşısız	Yara yeri temizliği, tetanoz profilaksisi ve yara yeri enfeksiyonunu önleyici tedbirler HRIG ERIG* Aşı	Sabun ve su ile yara yeri yıkanır 20 IU/kg 40 IU/kg (Kuduz immünoglobulinlerinin dozunun tamamı yara yeri içine ve çevresine, doz çok fazla ise aşının yapıldığı anatomik bölgeden farklı bir bölgeye uygulanır) 1 mL* HDCV (veya RVA ya da PCEC ile) 0., 3., 7., 14., ve 28. günde i.m olarak del toid kasa*** toplam 5 doz , günde bir kez aşılama yapılır
Önceden aşılanmış ****	Yara yeri temizliği, tetanoz profilaksisi ve yara yeri enfeksiyonunu önleyici tedbirler HRIG veya ERIG Aşı	Sabun ve su ile yara yeri yıkanır Gereksiz 1 mL HDCV (veya RVA ya da PCEC ile) 0., 3. günde toplam 2 doz ve günde bir kez uygulanır.

*ERIG verilecekse desensitizasyon yapılmalıdır.

**Erişkinlere, çocuklara ve gebelere aşı aynı dozdan uygulanır.

***Aşı uygulaması deltoid kasa yapılmalı, gluteal kasa uygulanmamalıdır.

****Daha önceden karşılaşma öncesi veya karşılaşma sonrası profilaksi alan kişiler

*****Gebelikte aşılama kontrendikedir.

ve daha önce aşılanmış olup tekrar karşılaşan kişilere HRIG yapılması gereksizdir. Uygulama yerinde ağrı ve hafif ateş görülebilir (1,4,12).

Equine Rabies Immunoglobulin (ERIG): 40 IU /kg dozda önerilir (2). Serum hastalığı görülme oranı %1'den düşüktür. Desensitizasyon ile uygulanır.

Kuduz aşısının yan etkileri: Daha çok erişkinlerde tanımlanmıştır. Çocuklarda nadirdir. Uygulama yerinde ağrı, eritem, şişme görülebilmektedir. Baş ağrısı, baş dönmesi, karın ağrısı, bulantı, kırgınlık, ateş, alerjik ödem, nörolojik yan etki olarak Gullian-Barre benzeri hastalık ve immün kompleks ilişkili reaksiyonlar bildirilmiştir (4,11,12).

Gullian-Barre benzeri hastalık; HDCV ile birlikte bildirilmiş akut, generalize nörolojik bir tablodur. On iki hafta içinde sekelsiz olarak gerilemektedir (4). İmmün kompleks ilişkili reaksiyonlar, HDCV alanlarda, tekrarlanan dozlarda ve aşının 2-21. günlerinde ortaya çıkar. Jeneralize ürtiker, artralji, artrit, anjiödem, bulantı, kusma, ateş, kırgınlık gözlenebilir. Yaşamı tehdit etmez (4).

Dikkat edilecek noktalar:

1. Aşı sonrası antikorlar 7-14 günde oluşur ve 2 yıl ya da daha uzun süre koruyucudur.
2. Hücre kültür aşılı ile aşılananlara antikor titresi bakmaya gerek yoktur, ancak HIV pozitif ve klorokin gibi immünsupresif ilaç alanlarda bakılmalıdır. Yüksek risk gruplarında 6 ayda bir, diğer risk gruplarında 2 yılda bir antikor titresi bakılmalıdır.
3. Başlanan aşı ile devam edilmeli, ancak aşısındaki farklılık etkinliği düşürmemektedir.
4. Aşı gebede kontrendike değildir.
5. Aşı ile HRIG farklı enjektörle ve farklı anatomik alanlara yapılmalıdır.
6. Aşı deltoid kasa yapılmalı, gluteal kasta emilim yetersizdir (3,5,11,12).

ERIG için desensitizasyon uygulaması: Hayvan serumlarının uygulanmasından önce uygulanacak kişide önceden hayvan ya da hayvan serumu ile karşılaşma sonrası ürtiker, rinit, astım öyküsü sorgulanmalıdır. Daha önceden hayvan serumu almış kişiler, serum hastalığı veya alerjik reaksiyonlara karşı daha fazla risk altındadırlar ve alerjik reaksiyonların oluşum süresi saatler ile 3 gün arasında değişir (4,6). Gelişebilecek anafaksi vb. acil durumlar için hazırlık yapılmalı ve hasta yakından izlenmelidir.

Desensitizasyon ile elde edilen korunmanın kaybolmaması için, desensitizasyon sırasında mümkün olduğunca işlemi kesmemek gerekir. İşleme başlamadan önce ERIG serum fizyolojik ile ilk önce 1:1000 oranında sulandırılarak İD olarak önce 0.1 mL, reaksiyon gelişmez ise 0.3 mL verilir, sonrasında subkutan uygulamaya geçilerek devam edilir. Alerjik reaksiyon geliştiği durumda gerekli uygulamalar yapıp bir önceki basamağa geri dönlür, işlem kesilmez. Eğer alerjik reaksiyon ilk uygulamada gelişirse 1:1000 dilüsyon yerine 1:10 000 dilüsyon ile işleme başlanmalıdır (Tablo 4) (4).

Tablo 4. ERIG için desensitizasyon işlemi (4).

Doz	Uygulama	Salinle dilüsyon	Miktar (mL)
1	ID*	1:1000	0.1
2	ID	1:1000	0.3
3	SC **	1:1000	0.6
4	SC	1:100	0.1
5	SC	1:100	0.3
6	SC	1:100	0.6
7	SC	1:10	0.1
8	SC	1:10	0.3
9	SC	1:10	0.6
10	SC	dilüe etmeden	0.1
11	SC	dilüe etmeden	0.3
12	İM	dilüe etmeden	0.6
13	İM	dilüe etmeden	1.0

*ID: İntradermal, ** SC: Subkutan

Desensitizasyona Karşı Gelişebilecek Durumlar

a) Febril reaksiyonlar; antipiretiklerle tedavi edilebilir, b) Serum hastalığı; uygulamadan 7-21 gün sonra gelişebilen ateş, ürtiker, makülopapüler döküntü (%90 vakada), artrit, artralji ve lenfadenopati ile seyreden bir klinik tablodur. Sistemik semptomlar ortaya çıkmadan önce, enjeksiyon alanında lokal ödem görülebilir. Anjiödem, glomerulonefrit, Gullian Barre benzeri tablo, periferik nörit, miyokardit gelişebilecek diğer tablolardır. Tedavide antihistaminikler, nonsteroid anti-inflamatuarlar verilebilir. Steroidler ancak yaşamı tehdit eden durumlarda tercih edilmelidir (4,11), c) Anafaksi; acil bir durumdur, hızla gelişir, tedavide epinefrin verilir. Ciltte; kaşıntı, ürtiker, flushing, anjiödem, solunum sisteminde; öksürük, stridor, dispne, hışıltı, siyanoz, ses kısıklığı, kardiovasküler sistemde; hipotansiyon, filiform nabız ve aritmiler, gastrointestinal sistem; ağız kuruluğu, kramplar, kusma, ishal görülebilir (4).

Sonuç

Kuduz tüm dünyada ve ülkemizde halen önemini koruyan bir enfeksiyon hastalığıdır. Ülkemiz için en önemli kaynak köpekler olduğundan evcil hayvanların kontrolü ve aşılanması en önemli korunma yöntemidir. Kuduz enfeksiyonu açısından risk altındaki kişilerin profilaktik olarak karşılaşma öncesi aşılanması, kuşkulu temas olgularının zamanında ve uygun biçimde aşılanması toplu sağlığı açısından son derece önem taşımaktadır (1,2,4,13).

Kaynaklar

1. Kara A. Katkı Pediatri. Aşılar I-II. 2006; 5-6: 766-81.
2. Rupprecht CE, Hanlon CA, Hemachudha T. Rabies re-examined. Lancet Infect Dis 2002; 2: 327- 43.

3. Wyatt J. Rabies-update on a global disease. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 351-52.
4. American Academy of Pediatrics. Rabies. In: Pickering LK(ed). *Red Book 2006: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village, Ill: 2006; 552-59.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Human rabies prevention-United States, 1999. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 1999. *MMWR Recomm Rep*. 1999; 48 (RR-1): 1-214.
6. Dumandan AD. Kuduz aşılıları. *Türkiye Klinikleri Pediatri Özel. (Aşılılar Özel Sayısı)* 2004; 2: 1024-31.
7. Jackson AC. Rabies: new insights into pathogenesis and treatment. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 267-70.
8. Jackson AC. Rabies pathogenesis. *J Neurovirol* 2002; 8: 267-9.
9. Warrell MJ, Warrell DJ. Rabies and other lyssavirus diseases. *Lancet* 2004; 363: 959-69.
10. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Kuduz Korunma ve Kontrol Yönergesi 2001. [http:// www.saglik.gov.tr](http://www.saglik.gov.tr)
11. Nesanır N. Türkiye’de henüz çözülemeyen bir sorun: Kuduz riskli temas olguları. *STED*. 2006; 15: 202.
12. Bourhy H, Dacheux L, Strady C, Maillies A. Rabies in Europa 2005. *Euro Surveill* 2005; 10: 213-6.
13. Dodet B; Asian Rabies Expert Bureau (AREB). An important date in rabies history. *Vaccine* 2007; 25: 8647-50.
14. Coleman PG, Fèvre EM, Cleaveland S. Estimating the public health impact of rabies. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 140-2.
15. Sampath G, Parikh S, Sangram P, Briggs DJ. Rabies post-exposure prophylaxis in malnourished children exposed to suspect rabid animals. *Vaccine* 2005; 23: 1102-5.
16. Strategies for the control and elimination of rabies in Asia. Report of a WHO interregional consultation. Geneva, Switzerland, 2001. WHO/CDS/DSR/EPH/2002. 8.
17. Rabies situation in the world Accessed September 5, 2005, at [http:// www.pasteur.fr/recherche/rage/ OLD/ cont. Html](http://www.pasteur.fr/recherche/rage/OLD/cont.html)
18. Müller TH, Kramer M. Summarizing the rabies situation in Europe 1990-2002 from the Rabies Bulletin Europe. *Rabies Bulletin Europe* 2002; 26: 1-6 Accessed September 5, 2005, at [http:// www.who-rabies-bulletin.Org/q4_2002/ startq4_02.html](http://www.who-rabies-bulletin.Org/q4_2002/startq4_02.html)
19. Lale S. Çelebi HB. Kuduz. *Aylık Epidemiyoloji Raporu* 2002; 1: 25.
20. Hellenbrand W, Meyer C, Rasch G, Steffens I, Ammon A. Cases of rabies in Germany following organ transplantation. *Eurosurveillance Weekly Release*. 2004; 10.
21. Anonymous. Summary of rabies cases in Europe. *Rabies Bulletin Europe*. 2004; 28: 4. http://www.who-rabies-bulletin.org/q4_2004/startq4_04.html.
22. Dietzschold B, et al. Rabies transmission from organ transplants. *Lancet* 2004; 364: 648-9.
23. Mani CS, Murray DL. Rabies. *Pediatr Rev* 2006; 27: 129-35.
24. Hemachudha T, Laothamatas J, Rupprecht CE. Human rabies: a disease of complex neuropathogenetic mechanisms and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* 2002; 1: 101-9.
25. Tsiang H. Pathophysiology of rabies virus infection of the nervous system. *Adv Virus Res* 1993; 42: 375-41.
26. Warrel DA, Warrel MJ. Rabies. In: Lambert HP (ed). *Infections of the central nervous system*. Philadelphia: B. C. Decker; 1991: 317-28.
27. Jackson AC, Warrell MJ, Rupprecht CE et al. Management of rabies in humans. *Clin Infect Dis*. 2003; 36: 60-3.
28. Noah DL, Drenzek CL, Smith JS, et al. Epidemiology of human rabies in United States, 1980 to 1996. *Ann Intern Med* 1998; 128: 1922-30.
29. Hemachudha T, Tirawatpong S, Phanthumchinda K. Seizures as the initial manifestation of paralytic rabies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 808-10.
30. Woldehiwet Z. Clinical laboratory advances in the detection of rabies virus. *Clin Chim Acta* 2005; 351: 49-63.
31. Microbiology and Immunology on line. University of South Carolina School of Medicine.Virology -Chapter Twenty. Rabies. [http:// pathmicro.medsc.edu/virol/rabies htm](http://pathmicro.medsc.edu/virol/rabies.htm).
32. Adams GW. Rabies. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 2004. p.1101-4.
33. Nadin-Davis SA. Polymerase chain reaction protocols for rabies virus discrimination. *J Virol Methods* 1998; 75: 1-8.
34. World Health Organisation (WHO) Rabies. WHO expert consultation on rabies. First report. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO Technical Report Series No . 931; ISBN 92 4 120931; http://www.who.int/rabies/trs931_%2006_05.pdf).
35. Ünal S. Kuduz. Accessed August 2006, at <http://www.asicalismagrubu.org/d12.asp>.
36. Toovey S. Preventing rabies with the Verorab vaccine: 1985-2005 Twenty years of clinical experience. *Travel Med Infect Dis* 2007; 5: 327-48.
37. Frazzatti-Gallina NM, Mourao-Fuches RM, Paoli RL, et al. Vero-cell rabies vaccine produced using serum-free medium. *Vaccine* 2004; 23: 511-7.
38. Pappaioanou M, Fishbein DB, Miller KD, et al. Antibody response to preexposure human diploid-cell rabies vaccine given concurrently with chloroquine. *N Engl J Med* 1986; 314: 280-4.
39. Plotkin SA, Rupprecht CE, Koprowski H. Rabies Vaccine In: Plotkin SA, Orenstein WA. Eds *Vaccines*, 3th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999; 743-66.
40. Daniel GH, Rosekrans JA. Overview, Prevention and treatment of rabies. *Mayo Clinic Proceedings* 2004; 79, 5: 671-6.
41. CDC. Rabies learning series: the removal of animal brains for rabies diagnosis (video tape). Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, 1997.