

**Prof. Dr. Münir Büke**

## **KUDUZ**

### **GENEL BİLGİLER**

Kuduz; eski çağlardan beri insanlığın çözüm bulamadığı, bilinen hastalıkların en korkunç ve dramatik hastalığıdır. Başta köpek olmak üzere memeli hayvanların bir zoonozudur. Kuduz hayvanlardan insanlara da geçerek öldürücü ensefalomiyelit oluşturmaktadır. Etken *Rhabdoviridae* familyasında *Lyssa* virüs genusu içinde yer alan segmentsiz, negatif polariteli, 5 protein kodu içeren tek sarmal RNA genomu olan bir virüstür. RNA L,N,P nükleoproteinler ile birbirine yapışmıştır, RNA bağımlı RNA polimeraz(L) ve fosfoprotein (P) ile birlikte elektron mikroskopta bir ucu yuvarlak, mermiyi andıran heliks simetride nükleokapsidi (N) oluştururlar. Ortalama 75 nm çapında, 180 nm uzunluğunda bir virüstür. Nükleokapsid bir matris ile çevrilidir (M) virüsün zarfını oluşturan bu kısım lipoprotein yapıda iki tabakadan oluşmuştur. Dış kısmı enfekte hücre membranından tomurcuklanma ile atılma sırasında kazanılmış yapılar içerir. Zarfın dış tabakasına gömülmüş 8-10 nm uzunluğunda glikoprotein (G) yapıda peplomerlerden oluşan spiküller vardır. Antijenik yapıdaki bu oluşumlar nötralizan antikörlerin oluşmasına neden olur. Değişik bölgelerdeki kuduz virüsleri monoklonal antikörler aracılığı ile nükleotid sekansları arasındaki farklılıklar ile birbirinden ayrılırlar. *Lyssa* virüs 7 genotip içermektedir (*Rabies*, *Lagos bat*, *Mokola*, *Duvenhage*, *European bat virus1*, *European bat virus2*, *Australian bat virus*) Kuduz virüsü (*Rabies*) genotip1 i oluşturmaktadır.

**Epidemiyoloji:** Vahşi ve evcil hayvanlar önemli rol oynar. Doğada virüs vahşi hayvanlar arasında birinden diğerine geçerek hayat siklusunu tamamlar bu tip kuduzda vahşi kuduz (*sylvatic rabies*) adı verilir. Tilki, kurt çakal, porsuk, gelincik, yarasası, geyik, rakun başlıca kuduz virüsünü yayan hayvanlardır. Evcil hayvan kuduzuna ise *urban rabies* adı verilir. İnsan kuduzunda en önemli vektör evcil hayvanlardan köpektir. Bulaşların %90-99 u bununla olmaktadır. 49 olguluk serimizde bu oran %92 bulunmuştur. Köpekten sonra kedi, sığır, at, koyun, domuz gibi çiftlik hayvanları; nadiren fareler virüsle enfekte olurlar. İnsan kuduz olgularının birkaçı dışında tümü ölümlü sonuçlanmaktadır. Asya ve Afrika da yılda 40-70 bin arasında kuduzdan ölümler görülmektedir. 1987 yılına kadar yurdumuzda yüzlere varan ölümler bu tarihten itibaren, halkın hayvan ısırıklarına karşı daha duyarlı olması, modern aşıların kullanılmaya başlanması alınan önlemler insan kuduzunun yurdumuzdaki durumunu yılda tekli rakamlara indirmiş hatta bazı yıllarda rastlanmamıştır. (1987-1994 arası toplam 48 olgu, 1994-2002 arası toplam 24 olgu görülmüştür). Virüsün bulaşma şekli ve vücuda giriş yolu kuduz hayvanların ısırması ile oluşmaktadır. Yaralı deri ve mukozalardan yalama ve tırmalama ile, solunum yolu (burun mukozası), organ transplantasyonu (kornea 8 olgu, birinden alınan akciğer, börek, karaciğer transplantasyonu ile 3 olgu, 2004 USA) ile gelişen nadir kuduz olguları bildirilmiştir. Kuduz hayvan sütleri ile de bulaş görülmüştür. Yarasası idrarında kuduz virüsü gösterilmiştir.

**Patogenez:** Virüs birçok hücre reseptörüne bağlanmaktadır. Ancak ısırık yerinde nöromusküler plakta asetilkolin reseptörleri virüsün önemli bağlanma yerleri olduğu gibi aynı zamanda sinirlere giriş yeridir. Virüs girdiği yerdeki sinirlerin aksonları aracılığı ile retrograd olarak merkez sinir sistemine (MSS) doğru yol almaktadır. Günde 50-100 mm yol aldığı invitro olarak gösterilmiştir. Enfeksiyon; sinirin kesilmesi veya metabolik inhibitör maddelerle (colchicine) ortadan kaldırılabilir. Virüs MSS ne ulaştığında sinir hücreleri içerisinde çoğalır, çoğalan virüsler hücre membranından tomurcuklanmalar oluşturarak

hücreden atılır. Hücre sitoplazmasında biriken viral proteinler Negri cisimciklerini oluştururlar. Virüs sinaptik yoldan birinden diğerine geçerek nöronlara ulaşır. Bu tür yol alış organizmanın immün sisteminden kendisini korur, ensefalomiyelit belirtileri görülmeden önce enfekte kişide ve daha önce aşılanmamış kişide immün yanıt görülmez. Nötralizan antikolar belirtilerden 1-2 hafta sonra gelişmektedir. BOS ta bu antikoların oluşumu daha geçtir IgM; IgG den önce gelişmez tanı değeri yoktur. Oluşan ensefalomiyelit'te patolojik bozukluklar minimal düzeydedir. MSS de üreyen virüsler merkezden perifere giden sinirler aracılığı ile birçok organa ulaşmaktadır. Bu organlar gözyaşı bezi, tükürük bezi, akciğer, kalp, adrenal bezler, böbrek, deri ve iskelet kaslarıdır. Özellikle tükürük ve göz yaşı bezlerinde virüs ekstraselüler olarak üreme durumu gösterir gözyaşı ve tükürük salgılarında ekstraselüler olarak virüs gösterilmiştir. Saldırgan kuduzda periferik kan lenfositlerinde özel transformasyonlar görülürse de parolitik formda görülmez. Paradoksal olarak tam olmayan sayıda aşılanmış kişilerde hastalıkta enkübasyon süresi kısalmaktadır. Deneysel olarak hayvanlara enkübasyon süresinde İmmün B hücreleri verildiğinde ölüm erken oluşmaktadır. Kemiricilerde beyne yerleşen virüsün temizlenmesi virüs glikoproteinine özgü monoklonal antikoların verilmesi ile mümkün olmuş ancak mekanizması aydınlatılamamıştır.

**Klinik belirtiler:**a- Kuluçka dönemi literatürde en erken 4 gün en uzun 19 yıl olarak belirtilmektedir. Olguların büyük çoğunluğunda (%75) 20-90 gün arasında değişmektedir. 49 olguluk serimizde en erken 12 gün en uzun 10 yıl olarak belirlenmiş (Belediye işçisi), ortalama kuluçka süresi 54 gün olarak bulunmuştur. Kuluçka süresine etki edenlerin başında yaranın yeri (baş, boyun, yüz, ellerde ve üst ekstremitelerde yaralanmaları) MSS ne kadar yakın ve sinirlerden zengin ise; yara sayısı fazla ise, tam olmayan yetersiz aşılama söz konusu ise kuluçka süresi azalmaktadır. Yara yerinin MSS den uzak oluşu, yaranın temizlenmesi iyi yapılan durumlarda kuluçka süresi uzamakta hatta hastalığa yakalanma oranı azalmaktadır. Virüsün virülansı şahsın immünite durumu kuluçka süresine etkili olmaktadır. Kuduzda kuluçka süresinin uzun olması, yara yerinde yerleşen ve orada çoğalma sırasında sinirlere ulaşmadan virüsün uzaklaştırılması veya nötralizasyonu kuduz karşı koruyucu önlemlerin başarısının tek güvencesi olmaktadır.

**b-** Prodrom dönemi: Kuluçka döneminden sonra birkaç gün ile birkaç hafta süren ortalama 1-7 gün olan prodrom dönemi başlar, bizim olgularımızda ortalama 2 gün sürmüştür. Bunlar genellikle özgül olmayan belirtilerdir; iştahsızlık, uykusuzluk, sinirlilik, boğaz ağrısı, baş ağrısı, çeşitli uyarılara karşı aşırı duyarlılık, iyileşmiş izi kalmış ısırık yerinde karıncalanma, hipoestezi, hiperestezi, ağrı şeklinde duyu bozukluklarıdır. Prodrom döneminden sonra kuduz hastalığına özgü klinik belirtiler başlar; bu belirtiler iki klinik şekilde kendisini göstermektedir. 1- klasik kuduz: a- saldırgan, b- sakin 2- atipik parolitik kuduz.

**1-Klasik kuduz:** Hastaların klinik görüntüsü saldırgan veya sakin içine kapanık şekilde olmaktadır. İki ayrı klinik görüntünün nedeni tam aydınlatılamamış olmakla birlikte canlıların mizacı ile yakından ilgili olduğu; normal yaşantısında sinirli tiplerin sakin, sakin huyluların da hastalıkta saldırgan davranış gösterdikleri belirtilmiştir. Bizim olgularımızın 2/3 ü sakin kuduz belirtileri göstermişlerdir. Serebral, spinal kordon ve periferik sinirlerin fonksiyonlarının bozulması sonucu hastalarda bu dönem nöropsikiyatrik belirtiler dönemi veya başlangıç dönemi şeklinde birden başlamakta 2-7 gün gibi bir sürede tamamlanmaktadır. Doktorların hastalarla karşılaştığı dönem bu dönemdir. Bizim olgularımızda

2,5 gün sürmüştür. Sakin kuduz olgularında melankolide gözlenen bir ruh yapısı vardır. Yalnızlığı arayan, insanlardan kaçan , mahcup sessiz , kendi ızdırabı içine gömülmüş, ileri derecede evhamlı bir haldedirler.Hastanın yakınmaları sorulduğunda baş ve karın ağrıları olduğunu söyler. Böyle bir hastamızın karın ağrıları nedeni ile apandisit ameliyatı geçirdiği gözlenmiştir. Bu hastaların depresif nöbetlerden sonra bazen ajitasyon , huzursuzluk gösterdiği saptanmıştır. Saldırgan tiplerde nöbetler halinde gelen eksitasyon, halusinasyon ve illüzyonlar ve saldırganlık hali gözlenir hastalarda ileri derecede duyarlılık hali vardır. Diyafragma, larinks, farinks, maseter kasları ve solunum yardımcı kaslarının kasılması sonucu hastada korkunç bir terör ve acılı ,boğulma hissi ve zorlu sesli nefes alma oluşmaktadır.Bir sıvı alımı sırasında, aşırı irritabilite durumlarında ise suyu gördüğü veya çeşmeden su sesini duyduğunda oluşan sudan korkmakla karakterli bu duruma hidrofobi denmektedir. Aynı durum yüze ve deriye üfürme ile oluşturulan hava akımı ile de gerçekleşmekte buna da aerofobi adı verilir. Hastalara karanlıkta iken ışık tutunca da bu belirti oluşmaktadır(fotofobi). Hastalığın tanımında bu belirtiler en tipik ve karakteristik belirtilerdir. Doktorları tanıya götüren değişik uyarımlarla oluşan fakat hepsinde diyafragma ,larinks, farinks ,maseter ve yardımcı solunum kaslarının ağırlı kasılması ile sonuçlanan yutma güçlüğü, boğulma hissi ile karakterli hidrofobi, aerofobi, fotofobi kuduz için tanı koydurtucu belirtilerdir.Bu belirtiler sakin ve saldırgan kuduz olgularında görüldüğünde tanı koydurtucudur. Spazmlar; konvülsiyonlar bazı durumlarda opistotonüs oluşturarak solunum ve kalp durmasına neden olur; özellikle saldırgan kuduzda periyodik olarak gelen eksitasyonlar gözlenir, halusinasyonlar, illüzyonlar içinde salya, gözyaşı artması,terleme, taşikardi,aritm, arteriyel tansiyondaki değişikliklerle kendini gösteren otonom sinir sisteminin uyarımına bağlı bulgular saptanır.Yoğun bakım tedavisi görmeyen hastalar 1-2 gün içerisinde kaybedilir.Tüm hastalar doktorla ilk temasta genelde bilinçleri yerinde olduğu için büyük acılar içerisinde dertlerine çare aranması,zarar vermeme kaygısı içerisinde, kültür düzeylerine de bağlı olarak bir süre duygu ve davranışlarını açığa vurmazlar. Sağlık personelinin çekingen davranmadan görev bilinci içerisinde hastaya yaklaşmaları, hastanın güvenini kazanmaları, sonradan olabilecek üzücü durumları önlemek bakımından gereklidir. Hastalarda bu dönemin sonlarında alt ekstremitelerden başlayan ve asandan gevşek Guillain- Barre' tipinde paraliziler gelişir. Bu paraliziler dönemi birkaç gün sürer bizim olgularımızda ortalama 3 gün sürmüştür.49 olgudan 11 inde eksitasyon döneminden sonra paraliziler belirlenmeden koma dönemi ve ölüm görülmüştür.38 olguda paralizi görülmüştür.İsırılmadan ölüme kadar geçen ortalama süre 49 olguda 61 gün bulunmuştur.

**Son dönem (koma dönemi):** Hastalarda 40-42<sup>0</sup> C ye ulaşan ateş, solunum güçlüğü görülür. Bilinci kaybolmuştur, alt ekstremitelerden başlayan yukarıya doğru ilerleyen paralizi diyafragma,yardımcı solunum kaslarını da içine alarak solunum ve dolaşım yetersizliğine neden olur, hastalar son dönemde gastrointestinal kanamalar göstererek, hipoksi, kalp durması, aritm, serebral ödem, hipotansiyon sonucu feci şekilde can verirler.Yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilen hastalar daha uzunca yaşam şansı bulurlar.

**2-Atipik paralitık kuduz:** Hastalarda; ateş, baş ağrısı parestezi şeklinde başlayan felçler görülür. Bunlarda kuduzun tanımı için çok özgül olan hidrofobi, aerofobi,fotofobi belirtileri görülmez, tanı güçlüğü oluşturur. Özellikle kan emen yarasalardan geçen kuduz olgularında alt ekstremitelerden başlayan Landry tipi paraliziler görülür.Sadece yüz paralizisi,okülomotor, yumuşak damak,

sternokleidomastoid kas felçleri üst ekstremitte paralizileri şeklinde başlayan olgular nöroloji kliniklerine baş vururlar sürpriz bir şekilde gelişen ölümleri nedeni ile tanı ancak ölümden sonra yapılan histopatolojik incelemelerle konur. Bu hastalar yoğun bakımsız ortamlarda bir ay gibi uzun süre yaşayabilmektedirler.

**Ayırtıcı tanı:** Endemik bölgelerde hayvan ısırığı sonrası gelişen hidrofobi, aerofobi, fotofobi belirtileri gösteren; ensefalitli ve parolitik formlu hastaların tanımı; deneyimli, daha önce hasta görmüş doktorlar tarafından kolaydır. Ancak sefalik tetanozun faringeal formu (hidrofobik tetanoz) ile karışabilir. Tetanozda kaslarda rijidite yanında trismus dikkati çeker, ilaç alışkanlığı içerisinde olan ve yokluğunda hastalarda görülen belirtiler saldırgan kuduzla karışır, deliryum tremens, bazı bitki toksinleri ile oluşan zehirlenmeler, striknin zehirlenmesi, hastalık taklitçileri ile karışır, Parolitik kuduz, Semple aşılardan sonra görülen post vaksinal ensefalomyelit ile karışır, Herpes virüs, Japon ensefaliti ve arbovirüs ensefalitleri ile karışır.

**Prognoz:** hastalık bilinen 5 olgu dışında daima ölümlü sonuçlanmıştır. Bunlar yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören sinir dokusu aşılı ve doku kültürü aşılı uygulanmış kişilerdir, ağır nörolojik sekeller gelişmiştir.

**Komplikasyonları:** 1- Sinir sistemi komplikasyonları motor, bilişsel ve mizaç değişiklikleri (halusinyasyon, ekstasyon, kas spazmı, hirofobi, aerofobi, fotofobi, parezi, paralizisi, ensefalit, serebral ödem.

2- Salgı bezleri fonksiyon bozuklukları: Antidiüretik hormon salgılama bozukluğu, diyabetis insipidus.

3- Solunum sistemi komplikasyonları: Hiperventilasyon, hipoksemi, apne, pnömoni, pnömotoraks.

4- Kardiyovasküler sistem komplikasyonları: Aritmi, interstisyel miyokardit, hipotansiyon, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, arteryel, venöz trombozlar, vena cava superior trombozu, kalp durması.

5- Diğer komplikasyonlar: Gastrointestinal kanamalar, hipertermi, hipotermi, hipovolemi, hipervolemi, parolitik ileus, idrar kesesi paralizileri, interstisyel nefritler.

## TANI

**Klinik tanı:** İnsan kuduzunun tanısı dünyanın büyük bir bölümünde öykü ve klinik belirtilere göre konmaktadır. Endemik bölgelerde öyküsünde hayvan ısırığı bulunan, hidrofobi, aerofobi, fotofobi, mizaç değişikliği, paralizisi gösteren hastaların, önceden kuduz olgularını görmüş deneyimli sağlık personeli tarafından tanısı kolaydır. Ayırtıcı tanıda, nadir görülen sefalik tetanoz, ilaç alışkanlığı, deliryum tremens, psikozlar, herpesvirüs Japon ensefaliti ve arbo virüs ensefalitleri, özellikle hastalığı taklit edenler, Guillain- Barre' sendromu, postvaksinal ensefalomyelitler, serebrovasküler bozukluklar zehirlenmeler (striknin) dikkate alınmalıdır.

**Laboratuvar tanı:** Kuduzun etken yönünden kesin tanısı; virüsün ve antijenik yapılarının saptanması, aşılanmamış kişilerde serolojik testler ile antikor araştırılması ve moleküler yöntemlerle yapılır. Virüsün izolasyonu için tükrük, solunum yolları sekresyonları, BOS, gözyaşı, beyin biyopsi, materyeli kültür için kullanılır Kültürler yavru hamster böbrek hücresi, (BHK-21, W138, primer maymun böbrek hücreleri yeşil maymun böbrek hücresi, insan diploid hücreleri kullanılır. Son iki hücre kültürleri daha çok insanlar için aşı hazırlamada kullanılır. Hücre kültürlerinden genelde 4 günde sonuç alınır. Yeni doğan fare beynine inokülasyon ile sonuçlar 3-4 haftada alınır. Monoklonal antikorlarla virüs izolasyonu ve tiplendirme yapılabilmektedir. Hastalarda erken tanı için, ense saçlı derisinden biyopsi ile alınan

materyel immün floresan yöntemle incelenir.Kıl foliküllerinden yapılan preparatlarda %60-100 oranında duyarlılığı olan sonuçlar alınmaktadır.Korneadan yapılan incelemeler yalancı pozitif sonuçlar verdiği için duyarlı değildir. Tükürük ve BOS un PCR yöntemi ile incelenmesi ile de tanıya gidilmektedir.

Ölüm sonrasında Foramen magnum, burunda etmoid sinüsten,Silverman iğnesi ile otopsi yapmadan alınan materyelin histopatolojik incelenmesi yapılarak Negri cisimleri araştırılır.Ancak daha yaygın olarak beyin dokusu çıkarıldıktan sonra amon boynuzu, hipokampus, serebellum, bulbus, pons, beyin korteksinden yapılan preparatların Seller's, Mann, Giemsa gibi boyalarla veya immün floresan yöntemle incelenerek hücre sitoplazmasında virüse yönelik antijenik yapılar ve Ngri cisimcikleri araştırılır görüldüğünde tanı koydurtucudur. Görülmemesi hastalığı reddettirmez. Hastalarda belirtilerden iki hafta sonra ancak nötralizan antikolar oluşmaktadır .

### **TEDAVİ**

Hastalar yoğun bakım üniteleri dışında bakıldığında birkaç günde vefat etmektedirler. Literatür de en fazla yaşam süresi ortalama 15,5 gün antiviral ilaçlar ve serum alanlarda bu süre 19 gün olmuştur. Olgularımızdan biri 9 gün kadar yaşamıştır. Yoğun bakım ünitelerinde bakılanlar daha uzun yaşayabilmektedirler.Etkili antiviral bir ilacı yoktur. Sedatifler (diazepam,luminal, largaktıl vb.) ve ağrı dindirici ilaçlar verilerek ızdırabı hafifletilmeğe çalışılır. Yoğun bakım ünitelerinde solunum ve kardiyak sistem desteği sağlanarak daha uzun yaşama şansı bulunabilmektedir. İnsandan- insana bulaşlar organ transplantasyonları ile olagelmıştır.(kornea, akciğer, böbrek, kalp transplantasyonları gibi).

### **KORUNMA VE KONTROL**

Yurdumuz kuduz yönünden endemik bir bölge durumundadır. Daha eskilere oranla gerek insan gerekse hayvan kuduz olgularında bir azalma olmakla birlikte gerek vahşi gerekse evcil hayvanlarda kuduz rastlanmaktadır. 2001 Yılı verilerine bakıldığında 173 ü evcil hayvalarda (127 si köpek,31 i,sığır,4 ü beygir,9 u koyun/keçi,2 si diğerlerinden) 16 sı vahşi hayvanlarda( 9 u tilki, 7 si diğerleri) kuduz saptanmış; 2002 de 217 si evcil hayvanlarda (75 i köpek, 1 i kedi, 129 u sığır, 2 si at, 10 u koyun/keçi), 32 si de vahşi hayvanlarda (24 tilki, 2 si kurt, 6 sı diğerleri) 2003 yılının ilk 9 ayında; 112 si evcil hayvanlarda (46 sı köpek, 8 i kedi, 43 ü sığır, 2 si beygir 12 si diğerleri) 16 vahşi hayvanlarda (13 ü tilki, 2si yaban domuzu, biri de Marten ) kuduz saptanmıştır. Görüldüğü gibi evcil ve vahşi hayvanlarda kuduz rastlanması özellikle iç içe yaşadığımız köpek, kedi, sığır ,koyun ,keçi, at ve beygirlerde hastalığın varlığı yurudumuzun kuduz yönünden endemik bir durum gösterdiğini kanıtlamaktadır.Tüm dünyada olduğu gibi insan kuduzu başı boş dolaşan sahipsiz köpekler başta olmak üzere evcil hayvan ısırıklarından kaynaklanmaktadır. Evcil hayvanların etkin aşılama programına alınması ; vahşi hayvanların yenilebilir oral aşılarla immünizasyonu ve kontrol altına alınması kuduzun ve İnsan kuduzunun eradikasyonunda etkilidir. Bu yönde hayvanların öldürülmesi çoğalmalarını kısıtlayıcı önlemler yerine köpeklerin aşılama ve %80 e ulaşan bir aşı uygulaması ile toplumda insan kuduzunun eradikasyonu sağlanabilmektedir. Korunma önlemleri kuduzun tam eradike edilemediği toplumlarda hayvan ısırığı söz konusu olduğunda , kuduz virüsü ve hastaları ile uğraşanlar da uygulanır. 1987 yılındanberi Yurdumuzda etkili modern aşıların kullanıma girmesi; insan kuduzu olgularını dramatik bir şekilde azaltmıştır.Ancak her yıl yüzbinden fazla kişinin başıboş hayvanlar tarafından ısırılmış olması ve bu aşılarla aşılanmış olması büyük bir ekonomik yükü de beraberinde

getirmektedir. Bu olumsuzluklara karşın endemik bölgede bulunmamız nedeni ile hayvanlar tarafından ısırılmış her olguyu kuduz yönünden şüpheli ısırık olarak kabul etmek ve profilaktik tedaviyi ona göre uygulamak gerekmektedir.

Kuduzla karşı korunma temas öncesi aktif bağışıklık dışında; genelde ısırık sonrası virüsün vücuda girme olasılığından sonra başladığından diğer enfeksiyon hastalıklarından korunmadan farklıdır. Diğerlerinde etkenin vücuda girmesinden önce uygulanır, aşılarla immünite oluşturularak enfeksiyondan önce etkinlik sağlanır. Oysa kuduzda virüs vücuda girdikten sonra korunma sağlanmağa çalışılmaktadır, ayrıca Kuduz halen tedavi olanakları olmayan korkunç bir hastalık olması da bu hastalıkta korunma önlemlerinin önemini çok daha artırmaktadır. Kuduzdan korunmada; enkübasyon döneminin uzunluğu, vücuda girmiş henüz asetil kolin reseptörleri ve sinirlere ulaşmamış virüse karşı yara temizliği, aşı ve kuduz immün serumu imdada yetişmektedir. Aşı ve kuduz immün serumuna karşın kuluçka döneminin kısa olduğu baş boyun bölgelerindeki ağır yaralanmalarda korunma olanakları azalmakta ,bazen sonuç vermemekte kuduzdan korunmanın tam başarılı olduğunu günümüzdeki olanaklara rağmen söylemek mümkün olmamaktadır. :

Endemik bölgelerde; hayvanın durumu, temas şekli ve hayvanın mizacı önem kazanmaktadır. Aşılı olmayan saldırgan, paralizi gösteren veya her türlü sahipsiz hayvanlar tarafından oluşturulan deri ve mukozaların sağlam yapısını bozan, tırmalama yaralı dokuyu yalama, diş batırma, doku kaybı ile birlikte olan yaralanmalarda bulaş söz konusudur. Yüz, boyun ve ellerdeki yaralanmalar, birden çok yaralanmalar çok tehlikelidir. Korunma önlemleri laboratuvar sonuçları beklenmeden hemen uygulanmalıdır.

Korunmada pratik ve etkili önlemler sırası ile şu şekilde yapılmaktadır:

1-Kuduz veya kuduz şüpheli hayvan yaralanmalarında; yaranın derhal yıkanıp temizlenmesi- kuduz immün serum uygulanması- aşılanmayı gerektirir:

a- Yaralı yerin derhal bol sabunlu su ile yıkanarak yabancı cisimlerin ve virüsün mekanik olarak yarıdan uzaklaştırılması sağlanmalıdır.

b- yara tekrar bol su ile yıkandıktan sonra antiviral etkili ,katerner amonyum tuzları (zefiran sabunla nötralize olmaktadır) , povidon-iodin, tentürdiot, % 40-70 lik alkol gibi maddelerle pansumanı yapılmalıdır.

c- Yaraya 48 satten önce dikiş atılmamalıdır, temizliğe rağmen yarada virüs bulunabilir, ayrıca dikiş sırasında açılacak yeni sinir uçları virüs için giriş kapısı oluşturabilir. Dikiş atılması gereken durumlarda önceden yara etrafına ve tabanına uygun dozda kuduz bağışık serumu yapılmalıdır.

2- Ağır ve birden fazla yaralanmalarda yara temizliği yanında mutlak kuduz bağışık serumu gerekli dozda yara çevresine mümkünse tümü uygulanmalıdır.

3- Tetanoz profilaksisi için tetanoz serumu ve aşısı metronidazol ile birlikte uygulanır, ayrıca diğer yara enfeksiyon nedenleri göz önünde bulundurulur.

4- Kuduz aşısı ve bağışık serum uygulaması yapılmalıdır. Bunun için hayvan kuduz veya endemik bölgede risk oluşturan bir yaralanma varsa, yaranın durumu, yeri, sayısı, ısırılan hayvanın ısırma sırasında ve gözlem sırasındaki durumu aşı ve serum şeklindeki tedavinin gerekçesini oluşturur. Tedavi seçeneğinde hayvanın durumu önemli olduğundan öldürülmemeli, yakalanarak gözlem altına alınarak 10 gün süre ile veteriner kontrolünde izlenmelidir. Tüm yerleşim birimlerindeki

merkezlerde hayvan gözlem yerlerinin olması ve bunların veteriner kontrolünde bulunması gerekir. Dünya sağlık örgütünün hayvanlar için önerdiği süre 10 gündür genelde salyasında virüs bulunduran ve bulaştırıcı olan hayvanlar gözlemin 3-5. günlerinde hastalık belirtileri göstermeğe başlarlar, bu süredeki değişikliklere göre tedavi yönlendirilir. 10 günlük gözlemden ölmeyen hayvanlar kuduz yönünden sağlıklı kabul edilir, tedavi başlanmışsa kesilir.

**Aşılar:** Dünyada kullanılan aşılar aşağıdaki gruplar halinde sınıflandırılabilir:

1- Beyin dokusundan hazırlanan aşılar (Semple aşısı) Tavşan medulla spinalisinden (Pasteur 1885 ilk aşı), koyun, sığır, yeni doğan beyaz fare beyninden hazırlanan aşılardır. Virüs asit fenik ile inaktive edilmiş, öldürülmüş aşılardır. Koruyucu potensinin azlığı, içinde miyelin ve diğer sinir dokusu elemanlarını içermesi 1/200 oranında nörolojik komplikasyonlar göstermesi nedeni ile tüm dünyada birkaç ülke dışında terkedilmiştir. Yurdumuz da da 100 yılı aşkın bir süredir (1887-1992) kullanılan bu aşının (tavşan- koyun beyini) yan etkileri ve başarısızlığını( 49 kuduz olgusundan 11 i aşıllı) dile getirdiğimiz 1987 yılından itibaren modern doku kültürü aşılarının kullanılmağa başlanması ile birlikte aşı sonraki yıllarda uygulamadan kaldırılmıştır.

2- Yeni doğan beyaz fare beyin dokusundan hazırlanan aşılar bunlarda miyelin maddesinin yokluğu nedeni ile kullanılan aşılar, halen Asya, Afrika ve Güney Amerika ülkelerinde kullanılıyor.

3- Ördek ve civciv embrionunda üretilen ve beta propiolakton ile inaktive edilen aşılar; zayıf immünolojik etkileri 14-20 günlük uzun aşılama şemaları nedeni ile 1980 li yıllarda terkedilmiştir.

4- Doku kültürlerinden hazırlanan aşılar: Pürifiye inaktive edilmiş aşılardır.

a- İnsan diploid hücre kültürü aşıları (HDCV 1964) Amerika, Avrupa, Çin, Tayland, Türkiye de kullanılıyor.

b- Primer hücre kültürleri aşıları: Sığır fetus böbreği, Yavru hamster böbrek hücreleri (BHK-21-C13), Civciv embriyo hücre kültürü aşıları (PCECV), Tavuk fibroblastik hücre kültürleri aşıları.

c- Yeşil maymun böbrek hücre kültürlerinden hazırlanan ikinci jenerasyon aşılar(VERO- PVRV1984)

Dünyada gelişmiş ülkelerde ve yurdumuzda insan diploid kültüründen hazırlanmış aşılar genelde 7-14 gün sonra koruyucu nötralizan antikorların oluşması gerçekleşmektedir. Kanda 0,51 U/ml nötralizan antikorun varlığı kuduz tehlikesine karşı insanı korumaktadır. Virüs zarfında bulunan glikoprotein antijeni kuduzdan korunmada nötralizan antikor oluşumunu sağlamaktadır, ayrıca T hepler hücrelerini uyarmaktadır. Virüsün nükleoprotein antijenleri nötralizan antikorların dışında antikorlar oluşturarak T helper hücreleri ve gama interferon aracılığı ile kuduzdan korunmada yardımcı olmaktadır. Aşılaraya yanıt bireylerin genetik yapısı, ve yaşa bağlı olarak değişkenlik gösterir. İleri yaşlarda ve diğer bazı nedenlere bağlı olarak aşıya yanıt % 10 oranında azalmaktadır. Nötralizan antikorların oluşumu aşının dozu ve dozun birden çok yere uygulanması ile(deri içi çok sayıda enjeksiyon) artmaktadır.

**Temas – Yaralanma (tırmalama, dış batırma, yaralı deri ve mukozayı yalama vb) sonrası aşı uygulaması:** Standart uygulama 0,3,7,14,28 günlerde 1ml. aşı (HDCV,PCECV) deltoid kastan yapılıır önceleri 90. günde de 6. aşı yapılırdı ancak 50 yaş üstü, immün süpresif,şişman yapıdakiler için 6. aşı uygulanabilir.Bu aşılar ithal ve pahalı aşılar olduğundan hayvan ısırıklarından oluşan insan yaralanmalarının fazla olduğu Taylan, Hindistan, Filipinler gibi uzak doğu ülkelerinde çok sayıda

0.1ml miktarında deri içi enjeksiyon yapılarak aşıyı daha ekonomik kullanma olanakları araştırılmış ve iyi sonuçlar alınmıştır. 2.tür deri içi (id) uygulama şemesi ortaya konmuştur. 1. uygulama: ilk gün (0)

0.1ml 8 adet id enjeksiyon skapula üst kısmına veya karın, omuz bölgesine yapılır, aynı miktarda 4 doz 7. günde omuz a yapıldıktan sonra 28 ve 90. günlerde tek doz olarak deltoid derisi içine uygulanıyor.

2. Deri içi (id) uygulama: 0.1-0.2 ml iki id. doz 0,3,7 nci günlerde yapılır 28 ve 90. günlerde tek doz id. Deltoid bölgeye uygulanır. 1ml lik aşı böylece 8 kişiye uygulanabilir. Tüm bu uygulamalarda ayrı enjeksiyonla aşı uygulanan yerden uzak bölgeye (yara etrafına ) kuduz bağışık serumu (RIG) uygulanır.

Purified Vero Rabies Vaccine (PVRV) 0, 7, 21 günlerde 2+ 1+ 1 şemasına uygun olarak ilk gün sağ ve sol deltoid kastan iki tane, 7 ve 21. günlerde birer tane olmak üzere toplam dört aşı şeklinde uygulanır. HDCV aşıları kadar etkili antikor düzeyi sağlar.

**Kuduz bağışık serumu(RIG):** Kuduzdan korunmada kullanılan bağışık serumlar at ve insan kökenli serumlardır. At kökenli serumlar 40 UI/kg, İnsan kökenli serumlar is 20 UI/kg miktarında verilir. Hastanın kilosu ölçülerek bilindikten sonra yapılacak seruma göre 40 veya 20 ile çarpılarak hesaplanan serumun tümü yara etrafına birden çok enjeksiyonla (küçük insülin iğnesi ile) yapılmalı mümkün değilse serumun yarısı yara etrafına yarısı genel yoldan kas içine yapılmalıdır. Kuduz bağışık serumu yapılması yaralanmanın ilk gününde yapılmalıdır, ancak gecikilmiş ise ilk doz aşı uygulamasından sonra 7 güne kadar serum verilebilir. İlk doz aşı uygulamsından 7 gün sonrasında verilecek serum aşından beklenen antikor yanıtını azaltacağından verilmesi önerilmez. Yakın zamanda kuduz profilaksisi yapılanlara serum uygulanmaz.Yüz ve boyundan olan ağır yaralanmalarda insan kökenli kuduz bağışık serumu uygulanmalıdır.

Sonuç olarak kuduz veya kuduz şüpheli hayvan ısırıklarında vakit kaybedilmeden yara bol sabunlu su ve su ile iyice temizlendikten sonra, antiseptiklerle etkili bir şekilde pansumanı yapılmalı homolog ve heterolog kuduz immun serumu bildirilen dozda mümkünse tümü yara etrafına infiltre edilmeli, değilse yarısı yara etrafına diğer yarısı kas içerisine yapılarak genel yoldan verildikten sonra etkinliği bilinen modern aşılarla aşılarmaya hemen başlanmalıdır. Yara enfeksiyonu ve tetanoza karşı önlem alınmalıdır. Aşının gebeler,çocuklar, bebekler ve tüm durumlarda konrendikasyonu yoktur.

**Temes öncesi koruyucu bağışıklama:** Veteriner, hayvan bakıcıları. Çobanlar, köpekler üzerinde deney yapanlar, zoologlar, kuduz virüsü üzerinde çalışma yapan laboratuvar çalışanları,hastaların tanı ve tedavisinde görev yapan doktorlar, orman bekçileri, endemik bölgelerde yaşayan veya oraya seyahat edenlere kuduzdan korunmak için 3 doz aşı 0, 7,21 veya 28 günlerde deltoid kastan uygulanır. Kanda 0.51 U/ml ve üzerinde antikor titresinin oluşması durumunda koruma için yeterli kabul edilmektedir.Bir yıl sonra yapılan bir rapel aşı aktif bağışıklık durumunu uzatır (5-10 yıl süre ile). Ancak aşılaraya yanıt her zaman yeterli olmayabilir; her aşılama şeması uygulanmasından sonra antikor cevabının araştırılması pratik olarak yapılmasa da gerekli olabilir. Malarya tedavisinde kullanılan klorokin'in aşı yanıtını engellediği gösterilmiştir. Koruyucu bağışıklamada üç doz aşı (0, 7, 28 günlerde) genelde bağışokluğu sağlar.

Bulaş veya ısırık sonrası 5 doz halinde aşılarmış kişiler ile temas öncesi aktif bağışıklık yaptırmış kişiler 2-3 yıllık bir sürede tekrar bir bulaş veya hayvan ısırığı ile karşılaştıklarında 0, 3 günlerde iki aşı yaptırdıklarında kuduz immün serumuna gerek kalmadan korunurlar.

Doku kültürü aşılarında yan etki olarak lokal ağrı ve kızarıklık görülür, bazılarında ürtiker tarzında kaşıntılı döküntüler görülebilir, 3-13 günlerde erken immün kompleks reaksiyonu görülebilir, tevaviye iyi



yanıt vermektedir. Guillain- Barre' ye benzer komplikasyonlar çok nadirdir. Gebe kadınlarda komplikasyonlarına raslanmamıştır.

Sonuç olarak yurdumuzun kuduz yönünden endemik bir bölge durumu göstermesi ve başıboş hayvanları yerleşim birimlerinde varlığı nedeni ile her hayvan ısırığını şüpheli ısırık olarak kabul etmek ve ona göre önlem almak gerekir.

Ağır yaralanmalarda( yüz, boyun, ellerde tırmalama , diş batırma, çok sayıda yaralanmalar, doku kaybı ile olan ağır yaralanmalar) hayvanın durumu iyi değerlendirilmeli, hayvan gözlem altına alınmalı yara temizliği gecikmeden yapılmalı en ufak bir şüphede ve vakit kaybetmeden yara etrafına ve tabanına hastanın kilosuna göre hesaplanmış gerekli dozda mümkünse insan kökenli kuduz immün serumu yapılmalıdır. Kuduz immün serumunun tamamı yaraya yapılamıyorsa yarısı kasa yapılarak genel yoldan uygulanmalıdır. Ağır yaralanmalarda kuduz immün serumu yara temizliği yanında kuduzdan korunmada çok önemli güvencedir. İmmün serumla beraber aşuya başlanır. Kimliği bilinmeyen veya kaçmış köpeklerle oluşan yaralanmalarda yurdumuzda bu şekilde uygulama gerekir.

Kuduz yönünden eradikasyon sağlanmış; evcil hayvanların sağlıklı olduğu ülkelerde yaralanma olgularında yara temizliği yapılır, hayvan 10 gün gözlem altına alınır, şüpheli bir durum gösterdiğinde kuduz profilaksisi uygulanır. Aksi halde profilaksiye gerek yoktur.

Sahipsiz hayvanların uygun çiftlikler kurularak buralarda barındırılması, aşılanmaları, kısırlaştırılmaları, sahiplendirilmeleri onları öldürmekten daha ekonomik ve insancıl yaklaşımdır. Hayvan haklarına ilişkin kanunun yurdumuzda da kabul edilmesi, şehirlerimizde hayvan bakım yerlerinin giderek artış göstermesi bu yönde sevindirici girişimlerdir. Tüm evcil hayvanların aşılanmaları, kayıtlarının tutulması ve ruhsalandırılmaları gereklidir. Sahipli hayvanları dolaştırırken tasma takma zorunluluğu getirilmelidir. Yurdumuz da yılda 100 binden fazla insanımızda hayvan ısırıkları oluşmaktadır. (1987-1994 te:754.040, 1995-2002 de:647.893 kişi). Endemik bir bölge olan yurdumuzda belediyeler, sağlık kurumları, hayvan sağlığı ile ilgili kuruluşlar, basın ve tüm insanlarımızın taraf olmaksızın kuduzla mücadelede görev ve sorumlulukları vardır. Epidemiyolojik çalışmalar için uygun yerlere bölge laboratuvarları açılmalı, mevcut laboratuvar olanakları da yeterli hale getirilmelidir.

## **ANIMSATMA**

Yurdumuzun kuduz yönünden endemik bir bölgede bulunduğunun bilinmesi gerekir. Her yıl 100 binden fazla hayvan ısırıkları ile bölgemizde en fazla temas sonrası kuduz profilaksisi uygulanan ülke durumunda bulunmaktayız. Yerleşim birimlerimizde başta köpekler olmak üzere başı boş hayvanların varlığı kuduz eradikasyonunun yapılamayış olması, hayvan ısırıklarında kuduz yönünden korunma önlemlerini öncelikli duruma getirmektedir. Hayvan yaralanmalarında : 1- kuduzla karşı önlemler, 2- tetanoza karşı önlemler 3- yara enfeksiyonuna karşı önlemler birlikte düşünülmelidir. Kuduz belirtileri gösteren hastaların tedavisi bugün için olanaksızdır. Kuduzun tedavisi kuduzdan korunma ile mümkündür. Hayvan yaralanmalarında vakit geçirmeden pratik ve etkili önlemler: 1- a- yaralı yer bol sabunlu su ile iyice yıkanarak etken mekanik olarak uzaklaştırılmalıdır. b- yara tekrar bol su ile yıkandıktan sonra antiseptik solusyonlarla (zefiran, batikon, alkol, tentürdiod vb.) pansumanı yapılmalıdır. c- Derin ve yırtık yaralanmalarında 48 saatten önce dikiş yapılmamalı gerekli ise yara yerine önceden kuduz immün serumu uygun dozda uygun şekilde infiltre edildikten sonra dikiş atılmalıdır. 2- Ağır ve birden fazla yaralanmalarda yara temizliği yanında lokal ve genel kuduz bağışık

serumu yapılmalıdır; serumun tümü mümkünse yara etrafına ve yara tabanına infiltre edilmelidir.3- tetanoz profilaksisi (aşı ve gerektiğinde tetanoz serumu + metranidazol) uygulanır ve diğer yara enfeksiyonları için antibiyotikler verilmelidir (Amoksilin+ Klavulunik asit, Ampisilin + Sulbaktam).4- Kuduz aşısı ve kuduz bağışık serumu uygulanmalıdır. Kuduz aşısı doku kültürü aşılardan (HDCV) 0, 3, 7, 14, 28 günlerde deltoid kas içine uygulanır, intradermik uygulama şekilleride vardır. Kuduz immün serumu; at kökenlisi kullanıldığında 40 U/kg, insan kökenli için 20 U/ kg uygulanır. Isıran hayvanın öldürülmeden 10 gün veteriner kontrolunda gözlemde tutulması gerekir. Hayvan bu sürede ölmez ise kuduz değildir başlanan tedavi kesilir. Bu sürede kuduz yönünden bir gelişme olursa tedaviye başlanmamışsa derhal başlanır, başlanmış tedavi sürdürülür.

Temas öncesi aktif bağışıklama Veteriner, çoban, köpek ve diğer hayvan bakıcıları, virüsle uğraşan laboratuvar çalışanları, kuduz olgularını tedavi eden doktorlar, orman bekçileri kuduzdan korunmak için 0, 7, 28 günlerde 3, aşu deltoid kastan yapıldığında aktif korunma 2-3 yıl süre ile sağlanır. Bir yıl sonra bir tekrar aşu uygulandıında koruyuculuk süresi 5-10 yıla kadar uzamaktadır. Temas sonrası aşu uygulaması yapılanlar (5 aşu), aktif bağışıklık uygulanmış olanlar koruyuculuk süresi içerisinde kuduz veya şüpheli hayvan tarafından ısıldıında; yara temizliği yanında 0, 3 günlerde iki aşu yaptırdında seruma gerek kalmadan hastalıktan korunmuş olur. Kuduzdan korunmada kandaki antikor titresinin 0.51 U/ml. veya daha yüksek bulunması gerekir.

### **Kuduz belirtileri gösteren bir olgunun irdelenmesi**

#### **HASTA SUNUMU 9**

25 Yaşında erkek hasta ,özel bir şirkette çalışıyor.

**Yakınmaları:** Uykusuzluk, sinirlilik,baş ağrısı,sağ ayağında uyuşukluk, ağrı, suyu içememe, yutma güçlüğü, aşırı alınganlık ve şüphecilik.

**Öyküsü:** Üç ay önce sabahleyin işine giderken yolda sokak köpeği tarafından sağ ayak baldırından ısırılıyor.bunun üzerine bulunduğu yerin kuduz tedavi merkezine giden hastaya yara temizliği yapıldıktan sonra at kökenli yerli kuduz serumu ve Pasteur tipi koyun beyninden hazırlanan Semple aşu ile 14 gün süre ile göbekten aşılanıyor; Sonra işine devam ediyor. Son bir hafta önce köpeğin ısırđı sağ bacağında uyuşukluk, yara yerinde karıncalanma, ayak boyunca ağrıları ile birlikte uykusuzluk, sinirlilik,baş ağrısı, aşırı duyarlılık yakınmaları başlıyor. Son iki gündür boğazında ağrı, sudan tikslenme ve suyu içememe , rüzgara karşı, vücudunda ürperme ve boğaz ağrısında artma ve yutma güçlüğü nedeni ile gittiği sağlık kuruluşundan Rabies şüphesi ile gönderilen hasta yatırıldı.(1987 yılında)

**Fizik muayene bulguları:**Hastanın bilinci açık sorularlara yanıt veriyor, zaman zaman sinirlenen hasta doktor bende bu hastalık varmı diye soruyor; yok denildiğinde ani bir irkilme hareketi yaparak sizde oluşan korunma refleksi nedeni ile 'bak madem bu hastalık yok neden korkuyorsun demek yalan söylüyorsun' diyerek şüpheciliğini ortaya koyuyor. Suyu içmek istemiyor nefret ettiğini söylüyor..tipik hidrofobik ve aerofobik belirtiler gösteriyor. TA: 110/80 mmHg, nabız :96/dk., Ateş: 37.2<sup>0</sup> C, sağ ayak baldırında 4 adet diş izi sikatrisi, bu bölgede hiperestezisi var .farinks hiperemik diğer sistem bulguları normal.

**Laboratuvar bulguları:** Lökosit: 12.400 /mm<sup>3</sup> , segment: 78, lenfosit: 16, Monosit:4, eozinofil: 2, Hb:13.4 gr/dL, sedimantasyon 36 mm /s. Diğer biyokimyasal incelemeleri yapılamadı.

## **İRDELEME**

Bu olgunun da şehirde dolaşan başıboş köpeklerin o tarihlerde kuduz virüsünü insanlara bulaştırdığının önemli bir kanıtıdır.Olgu 1987 yılının ilk üç ayında görülen üç insan kuduzundan bir tanesidir.Burada dikkati çeken durum hastanın ısırık sonrası kuduz tedavi merkezinde yara temizliği, yerli kuduz serumu ve 1887 yılındanberi kullanageldiğimiz Pasteur tipi koyun beyninden hazırlanan Semple aşısının yapılmış olmasına karşın üç ay sonra kuduz belirtileri göstermiş olmasıdır. Şüphesiz tüm aşılar yüzde yüz koruyuculuk sağlamaz ancak Semple tipi aşının immünojenitesi düşük,koruyuculuğunun azlığı yanında; beyin dokusu maddelerini ve miyelini de içeren karışık bir yapısı da bulunduğundan 1/200-1/2000 olguda post vaksinal ensefalomyelit,poliradikülonevrit gibi hayatı tehlikeye sokan nörolojik komplikasyonlar da oluşturmaktadır.İzlediğimiz 49 insan kuduzu olgusunda 11' i aşılanmış, ikisi serum ve aşı sağaltımı görmüş, 9' una yalnız aşı yapılmış, aşılanarlardan biri 3. dozdan sonra sağaltımdan kaçmıştır. Aşısına 8 gün geç başlanan ve baş yaralanması olan bir olgu 12.nci günde kuduz belirtileri göstererek vefat etmiştir. Bu olgu yerli serum ve aşının tam uygulandığı halde kuduz belirtileri gösteren ve 1970 li yıllardan beri doku kültürü aşılarının kullanılması gerektiğini savunduğumuz halde; yerli aşılardan mükemmelliğini savunanlara yanıt oluşturan; ayrıca yurdumuzda da 1987 yılından itibaren modern doku kültürü aşılarının kullanılmasını sağlayan örnek bir olgu olması bakımından önemlidir.

## **TEDAVİ**

Hasta özel odaya alınarak kasılmalarını hafifletmek için diazepam grubu ilaçlar parenteral beslenmeğe alındı; ikinci gününde yerlerde ve beton üzerinde yatarak ajitasyon belirtileri gösterdi.Yatağına yatırmak üzere yardımcı olmak isterken sağ çene ve kulak bölgesine röveşata ile yediğim darbenin acılarını ve hastanın saldırgan kuduz belirtilerini hatırlarım. Hastada 4. günde alt ekstremitelerden başlayan Guillain- Barre tipi gevşek paraliziler gelişti 5. günde kardiyorespiratuvar yetersizlik sonucu vefat etti. Tüm olgularımızda bunlar için yoğun bakım ünitesi olmadığından,yoğun bakım tedavisi uygulanamadı.

## **KAYNAKLAR**

1-Warrell M J, Warrell D A. Rabies In: Cohen J, Powderly W G eds. Infectious diseases 2ed. Vol 2 Mosby ed. 2004;2061-2066.

2-Gibson R V. Rabies In: Baddour L, Gorbach S L.. Therapy of Infectious Diseases Elsevier science 2003; 271-284.

3- WHO Mediterranean zoonoses control centre, Information Circular , Special issue on rabies in humans and animals, no:58- February 2004.

4-Haznedaroğlu T, Yapar M. Rhabdovirüsler (kuduz, veziküler stomatit virüsü) In: Topçu A W, Söyletir G, Doğanay M eds. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji 2.ed Nobel Tıp Kitabevleri, Nobel Matbaacılık,cilt 2.2002;1296-1322.

5- Büke M, Büke A Ç. Kuduz In: Topçu A W, Söyletir G, Doğanay M eds. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji 2.ed. Nobel Tıp Kitabevleri, Nobel Matbaacılık, cilt 1. 2002; 1029-1041.

6- Bke M,Karakartal G, Günhan C, Serter D, Yüce K, Oktun M. Ege bölgesinde 49 olguyla kuduz'un epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin deęerlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi, 1987 1:69-74.

7- Bke M, Bke , Yegane S, Badak Z. İkinici kuşak purified vero rabies vaccine (PVRV) kuduz aşısının sağlıklı gönüllülerdeki etkinliğinin araştırılması. İnfeksiyon Dergisi, 1996, 10 (4) 373-375.