

**T.C**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**  
**EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE**  
**KLİNİK MİKROBİYOLOJİ**  
**ANABİLİM DALI**

**KUDUZ AŞISINA KARŞI GELİŞEN ANTİKOR CEVABINDA**  
**TETANOZ AŞILAMASININ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hasan Tahsin GÖZDAŞ**

**SAKARYA-2014**

**T.C**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**  
**EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE**  
**KLİNİK MİKROBİYOLOJİ**  
**ANABİLİM DALI**

**KUDUZ AŞISINA KARŞI GELİŞEN ANTİKOR CEVABINDA**  
**TETANOZ AŞILAMASININ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hasan Tahsin GÖZDAŞ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Oğuz KARABAY**

**SAKARYA-2014**

## TEŞEKKÜR

Kendisiyle tanıştığım ilk günden beri farkındalık, gözlem, keşif ve ısrarın önemini anladığım ve asistanlık eğitimim süresince de birçok tecrübe kazanarak öğrendiğim; her koşulda farklı bakış açıları kazandıran, çaresizliğin en büyüğünün insanların düşüncelerinde olduğunu ve hedefe ulaşmak için herşeyden önce inanmak ve inandığın noktada sebat etmek gerektiğini öğreten; bilgi, tecrübe ve tavsiyeleriyle her konuda bana yol gösteren, eğitimimde çok büyük katkısı ve emeği olan çok değerli hocam Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AnaBilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Oğuz KARABAY'a,

Farklı noktaları görmemi sağlayıp yetişmemde ve gelişmemde emeği olan Yard. Doç Dr. Aziz ÖĞÜTLÜ'ye ve Yard.Doç.Dr Ertuğrul GÜÇLÜ'ye,

Hedefe ulaşmak için çaba sarf ederken takıldığım noktada başka hususları da düşünmek gerektiğini ve algoritmik hasta yaklaşımını öğreten İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı çok değerli hocam Sayın Prof.Dr. Ali TAMER'e,

Algoritmik yaklaşımı sonradan daha da pekiştirmemi sağlayan çok değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. M. İhsan USLAN'a, Sayın Yard. Doç. Dr. Yusuf AYDEMİR'e

Birlikte uyum içinde çalıştığımız bilgi ve tecrübeleriyle her zaman bize destek ve yardımcı olan çok değerli uzman hekimlerime,

Tüm asistan arkadaşlarıma ve bugünlere gelmemde çok büyük emeği ve katkısı olan anneme, babama ve yetişmemde emek ve çaba sarf eden tüm öğretmenlerime en derin teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Kuduz profilaksiyle önlenebilir bir hastalık olmasına rağmen, semptomlar başladıktan sonra %100 ölümlü sonuçlanan bir enfeksiyon hastalığıdır. Kuduz aşısı yapılan kişilerde aşı yanıtını etkileyen birtakım faktörler bulunmaktadır. Antikor yanıtını etkileyen faktörlerin belirlenmesi oldukça önemlidir. Literatürde kuduz aşısına karşı gelişen antikor cevabında tetanoz aşılmasının etkisini araştıran sınırlı sayıda çalışmaya rastladık. Bu çalışmada eş zamanlı tetanoz aşısının kuduz aşısına karşı gelişen antikor yanıtına etkisini araştırmayı amaçladık.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Bu çalışmada, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğine, 15.10.2012-12.06.2013 tarihlerinde kuduz riskli temas sonrası başvuran ve temas sonrası profilaksi verilen ardışık 80 hastanın retrospektif veri kayıtları analiz edildi. Olgular iki gruba ayrıldı. 37 tanesine salt kuduz profilaksisi (K grubu) verilmişken 43 tanesine ise hem kuduz hem de tetanoz profilaksisi (KT grubu) verilmişti. Hastalardan başvuru anında (0.günde) ve 21.günde alınmış olan serum örneklerindeki kuduz antikor seviyesi mikroelisa yöntemiyle kantitatif olarak ölçüldü. Her iki hasta grubunun kuduz antikor düzeyinin ortancası alındı ve istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

**BULGULAR:** Çalışmamızda, KT grubunun 21.gün kuduz antikor düzeyi ortancası 0.52 IU/ml, K grubununki ise 0.68 IU/ml idi. KT grubunun 21.gün kuduz antikor düzeyi ortancası K grubuna göre anlamlı oranda düşüktü (p: 0.0043).

**SONUÇ:** Sınırlı sayıda olguyla yapılan bu çalışmada; eş zamanlı uygulanan tetanoz aşısı, kuduz antikor yanıtını olumsuz yönde etkilediği saptandı. Sonuçlarımızın daha fazla olgu içeren yeni çalışmalarla doğrulanması gerektiğini düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Kuduz aşısı, tetanoz aşısı, kuduz antikor, temas sonrası profilaksi, kuduz

## ABSTRACT

**INTRODUCTION AND OBJECTIVE:** Although rabies is a preventable disease by prophylaxis, it always goes through fatal after the appearance of symptoms. There are several factors affecting the immune response against rabies vaccination. Identification of the factors influencing antibody response is pivotal. In this study, we aimed to investigate the effect of simultaneous tetanus vaccination on the antibody response to rabies vaccination.

**MATERIAL AND METHOD:** In this study, we retrospectively analyzed the data records of consecutive 80 patients who presented to Sakarya University Training and Research Hospital, Emergency Department after suspected rabies exposure and received postexposure prophylaxis between 15.10.2012 and 12.06.2013. Cases were divided into two groups. 37 patients were given only rabies prophylaxis (group K), whereas 43 patients were given rabies and tetanus propylaxis together (group KT). On the study day, rabies antibody level in sera of the patients was tested quantitatively by microelisa method. The median antibody levels of each group were measured and compared with each other statistically.

**RESULTS:** In our study, the median rabies antibody level of group KT at 21st day was 0.52 IU/ml and the same for group K was 0.52 IU/ml. The median at 21st day was found to be statistically lower in group KT than in group K (p: 0.0043).

**CONCLUSION:** In this study including limited number of cases; it was detected that simultaneous administration of tetanus vaccine inversely affected 21st day rabies antibody level. We think that, further studies including more cases are needed for the confirmation of our results.

**Key words:** Rabies vaccine, tetanus vaccine, rabies antibody, postexposure propylaxis, rabies

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kuduz hastalığının tanımı.....	2
2.2. Tarihçe ve sınıflandırma.....	2
2.3. Etken özellikleri.....	4
2.4. Epidemiyoloji.....	6
2.5. Patogenez ve patofizyoloji.....	9
2.6. Kuduz hastalığının klinik özellikleri.....	12
2.7. Kuduzun tanısı.....	17
2.8. Kuduz ayırıcı tanısı.....	18
2.9. Kuduz immünolojisi.....	19
2.10. Aşı immünolojisi.....	20
2.10.1. Aşıların koruyucu etkileri.....	20
2.10.2. Aşıya karşı gelişen antikor yanıtları.....	21
2.10.2.1. Birincil antikor yanıtları.....	21
2.10.2.1.1. Protein antijenlere T bağımlı yanıtlar.....	21
2.10.2.1.1.1. Ekstrafoliküler reaksiyon.....	21
2.10.2.1.1.2. Germinal merkez reaksiyonu.....	22
2.10.2.1.2. Polisakkarit antijenlere T bağımsız yanıtlar.....	24
2.10.2.2. Primer aşı antikor yanıtının belirleyicileri.....	24
2.10.2.2.1. Aşı yanıtlarında yaşa bağılı değişimler.....	25
2.11. Kuduz aşıları.....	26
2.11.1 Aktif immünizasyon.....	26
2.11.2. Hücre kültürü kuduz aşıları.....	26
2.11.2.1. İnsan diploid hücre aşısı.....	27
2.12. İmmünizasyonun sonuçları.....	28

2.12.1. İmmün yanıtlar.....	28
2.12.2. İmmüitenin kalıcılığı ve tekrar dozları.....	29
2.12.3. İmmün korumanın eş bağlantıları.....	29
2.13. Tetanoz toksoidi.....	30
2.13.1. Toksoid tanımı.....	30
2.13.2. Aktif immünizasyonun sonuçları.....	30
2.13.2.1. İmmün yanıtların değerlendirilmesi.....	30
2.13.2.2. Korumanın serolojik eş bağlantıları.....	30
2.13.2.3. İmmüitenin süresi.....	31
2.14. Korunma ve kontrol.....	31
2.14.1. Kuduz profilaksisi.....	31
2.14.2. Temas öncesi profilaksi.....	32
2.14.3. Kuduz riskli temas sonrası profilaksi.....	32
2.14.3.1. Kuduz riskli temas.....	33
2.14.4. Temas sonrası profilaksi.....	34
2.14.5. Serumların yan etkileri.....	37
2.14.6. Profilaksi uygulamalarında başarısızlık nedenleri.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ.....	58
7. KAYNAKLAR.....	59
8. EKLER.....	80

## KISALTMALAR

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**TSKP:** Temas sonrası kuduz profilaksisi

**CDC:** Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi

**SSS:** Santral sinir sistemi

**BOS:** Beyin omurilik sıvısı

**EEG:** Elektroensefalografi

**EMG:** Elektromiyografi

**ADEM:** Akut disemine ensefalomyelit

**RtPCR:** Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu

**RFFIT:** Hızlı floresan fokus inhibisyon testi

**GM:** Germinal merkez

**DH:** Dendritik hücre

**ASH:** Antijen sunan hücre

**FDH:** Foliküler dendritik hücre

**Tfh:** Foliküler T helper

**PS:** Polisakkarit

**KBE:** Kene ile bulaşan ensefalit

**DEV:** Ördek embriyo aşısı

**HDCV:** İnsan diploid hücre aşısı

**RIG:** Kuduz immünglobulin

**VNA:** Viral nötralizan antikor

**CCV:** Hücre kültürü aşısı

**VKI:** Vücut kitle indeksi



## TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

**Tablo 1:** Kuduz virüsü genomu

**Tablo 2:** Kuduz riskli temas sonrası tetanoz profilaksisi

**Tablo 3:** İnsan vücudunun şematik olarak üç kısma ayrılması

**Tablo 4.1:** Olgularımızın komorbit hastalıkları

**Tablo 4.2:** Tüm olguların demografik ve klinik özellikleri

**Tablo 4.3:** Tüm olguların rakamsal verilerinin ortalama, standart sapma, ortanca ve çeyreklik değerleri

**Tablo 4.4:** Salt kuduz grubunun rakamsal verilerinin ortalama, standart sapma, ortanca ve çeyreklik değerleri

**Tablo 4.5:** Kuduz+Tetanoz grubunun demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

**Tablo 4.6:** Kontrol ve çalışma grubunun demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

**Tablo 4.7:** 21.gün antikor düzeyi kesme noktasına (0.5 IU/ml) göre oluşturulan iki grubun cinsiyet, eş zamanlı tetanoz aşısı uygulanması, alkol ve sigara kullanımı, ek hastalık sıklığı ve kuduz aşısı doz sayısı açısından karşılaştırılması

**Tablo 4.8:** 21. gün antikor düzeylerinin 0.5 IU/ml ve üzeri olma olasılığı (aşı yanıtı) üzerinde etkisi olan faktörler

**Şekil 1:** Kuduz virüsü morfolojisi

**Şekil 2:** Çılgın form kuduz olgusunda inspiratuar kasların hidrofobik spazmı

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kuduz enfeksiyonu önemli bir halk sağlığı sorunudur. Semptomlar başladıktan sonra hastalık ölümcül seyrederek. Profilaksinin önleyici etkisi nedeniyle temas sonrası profilaksi hayati öneme sahiptir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kayıtlarına göre her yıl 40.000-70.000 insan, kuduzdan ölmekte, yaklaşık 10 milyon kişi de kuduz şüpheli ısırığa maruz kalmaktadır (1,2).

Kuduz için en riskli gruplar hayvan bakıcıları, veterinerler, hayvan hastanesi çalışanları, kuduz aşısı üretim merkezinde çalışanlardır. Bu gruplara temas öncesi profilaksi uygulanmaktadır. Serumda kuduz antikor seviyesi rutin olarak ölçülerek gelişmiş ülkelerde yeterli antikor seviyesine ulaşmış olup olmadığı denetlenmekte, antikor seviyesi kritik seviyenin (0.5 IU/ml) altına düştüğünde hatırlatma dozu yapılmaktadır. Ancak klasik temas sonrası profilakside aşı sonrası kuduz antikor seviyesi rutin olarak ölçülmemektedir (3-5).

Hayvan ısırıkları kirliliğe ve enfekte yara olması nedeniyle kuduz aşısı yapılan kişilere sıklıkla tetanoz aşısı da yapılmaktadır (5). Kuduzla karşılaşılan antikor yanıtını etkileyen faktörlerin araştırılması oldukça önemlidir. Literatürde kuduz aşısına karşı gelişen antikor cevabında tetanoz aşılmasının etkisini araştıran sınırlı sayıda çalışmaya rastladık. Bu çalışmada eş zamanlı tetanoz aşısının kuduz aşısına karşı gelişen antikor yanıtına etkisini araştırmayı amaçladık.

### **Çalışmanın hipotezi:**

Bazı insanlar kuduz aşısına karşı yeterli koruyucu antikor düzeyi oluşturabilirken, bazı insanlar ise oluşturamamaktadır. Antikor cevabı oluşturmada bazı faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir: kortikosteroidler, immünsüpresif ajanlar, sıtma ilaçları, immünsüpresif hastalıklar, vücut kitle indeksi (VKİ). Bu faktörlerin yanı sıra, tetanoz aşılmasının da kuduzla karşılaşılan antikor yanıtına etki edebileceğini düşünüyoruz. Eş zamanlı verilen protein içerikli tetanoz toksoidinin kuduzla karşılaşılan antikor yanıtını etkileyebileceği hipotezini kurduk.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kuduz hastalığının tanımı

Kuduz, insanlık tarihinin en eski hastalıklarındandır. Hastalığa, *Rhabdoviridae* ailesinden *Lyssavirüs* cinsi neden olur. Hastalık, tüm memelileri etkileyebilir. Akut viral ensefalit yapan ve ölümcül seyreden bir zoonozdur (6-9). Kuduz virüsü nörotrop bir virüstür. Bütün önlemlere rağmen, özellikle gelişmekte olan ülkelerde halen ölümlere neden olmaktadır. Bugün, dünya genelinde her 15 dakikada bir kişi kuduzdan ölmekte, 300'den fazla kişi de kuduz virüsüne maruz kalmaktadır (8). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ); insidansın hesaplanandan daha fazla olduğunu ve tüm dünyada yılda 100.000'den fazla kişinin kuduzdan öldüğünü bildirmektedir (10). Kuduz virüsüne maruz kalınması hem tıbbi hem de ekonomik açıdan pek çok soruna neden olmaktadır. Korunmanın en etkin yolu evcil hayvanların aşılmasıdır. Son yıllarda, teknolojik gelişmeler sayesinde temas sonrası kuduz profilaksisinde (TSKP) daha güvenilir ajanlar üretilmiştir (11).

### 2.2. Tarihçe ve sınıflandırma

#### Tarihçe

Kuduz, insanlık tarihinin en eski enfeksiyon hastalıklarındandır. Kuduz kelimesi; çılgınlık, delirmek, saldırganlık ve vahşet anlamına gelen Yunanca "lyssa" ve Latince "rabies" kelimesinden gelmektedir. Hastalıkla ilgili ilk verilere, MÖ 23. yüzyılda Mezopotamya uygarlıklarından Babiller döneminde rastlanmıştır. Hammurabi'nin kanunlarında hayvanlar tarafından ısırılmanın ölüme neden olacağı ve hayvan kontrolünün gerektiği belirtilmektedir (8,12). Eski Mısır, Yunan ve Roma'da insanlar, iyi huylu uysal köpeklerin birdenbire saldırgan oluşlarını, nöbet ve paralizi geçirdikten kısa süre sonra ölmelerini doğüstü nedenlere bağlamışlardır (13). MÖ 500'de, Democritus vahşi ve evcil köpeklerde hastalığı tanımlamıştır (14). MÖ 322'de ise Aristotale "Natural History of Animals" serisinde hastalıktan şöyle bahsetmektedir "...köpekler çılgınca davranıyor, bunun sebebi her neyse onları huzursuz bırakıyor; ayrıca ısırıkları her hayvan hastalanıyor." (15).

Celsus ve Galen hastalığa, sudan korkmak anlamına gelen “hydrophobia” demişlerdir. Kuduz köpeklerin ısırması ile oluşan yaraların kızgın demirle dağlanmasını ve cerrahi rezeksiyonunu önermişlerdir (14). 18. yüzyıldan önce sadece vahşi köpeklerde görülen bir hastalık olduğu düşünülmüş, evcil köpeklerin hastalığın yayılmasında önemli bir rolünün olmadığı öne sürülmüştür (7). Evcil köpeklerde görülen ilk kuduz epidemisi 1708’de İtalya’da bildirilmiştir (14).

1804’te Alman bilim adamı Zinke, kuduz köpeğin tükrüğünün yara üzerine değmesiyle hastalığın bulaştığını göstermiştir (7,8,16). Başiboş köpeklerin öldürülmesi ve şüpheli evcil köpeklerin karantina altına alınması kuduzu ortadan kaldırma adına yapılan ilk çalışmalardır. 1826’da İsveç, Norveç ve Danimarka’da kuduz virüsünün ortadan kaldırıldığı bildirilmiştir (7,17).

Pasteur, hastalığın patogenezini aydınlatmak için doğal konakçıdan etkeni izole edip diğer türlere intraserebral pasaj yapmıştır (8,9). 1885’te ise yine Pasteur kuduz bir köpek tarafından ısırılan çocuğa ilk kez köpeklerin immünizasyonunda kullandığı aşığı uygulamıştır. Kuduz aşısı, daha sonra dünyada rutin olarak uygulanmaya başlanmıştır (6,9,14). Negri, kuduz insan ve hayvanların beyin sinir hücrelerindeki tipik inklüzyon cisimciklerini 1903’te göstermiştir. Bu sayede kuduzun mikroskopik tanısında önemli bir merhale kat edilmiştir (9).

### **Sınıflandırma**

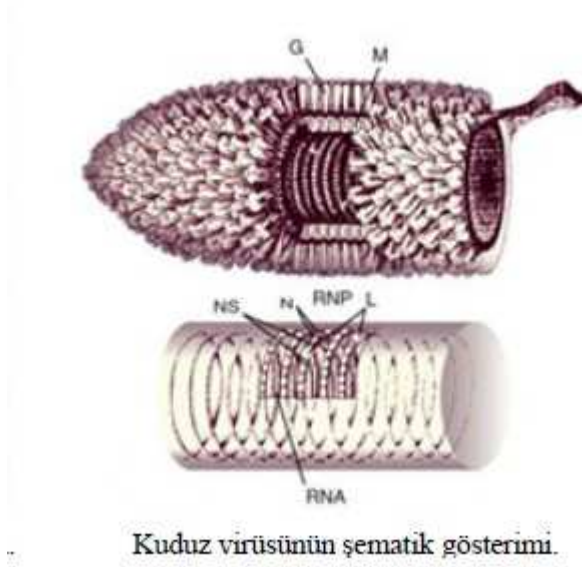
Kuduz virüsü, Mononegavirales sınıfının *Rhabdoviridae* ailesinde yer alır. *Lyssavirüs* cinsinden, zarflı, tek sarmallı, mermi şeklinde bir RNA virüsüdür. *Rhabdoviridae* ailesinin 200’den fazla üyesi bulunmaktadır. *Lyssavirüs*, *Vesiculovirüs* ve *Ephenmerovirüs* hayvanları enfekte eder. Ailenin bitkileri enfekte eden üyeleri basil şeklindeki hayvanları ve insanları enfekte eden türleri ise mermi şeklindedir. Klasik kuduz virüsünün de içinde bulunduğu *Lyssavirüs* cinsinin 80’den fazla üyesi ve 25 farklı serotipi vardır. Klasik kuduz virüsü, serotip 1 içersinde yer alır (10, 12, 14, 17-20).

## 2.3. Etken özellikleri

### 2.3.1. Morfolojik özellikleri

Kuduz virüsü partikülleri ortalama 75 nm çapında ve 180 nm uzunluğundadır. Silindirik ve bir ucu düz, diğer ucu yuvarlak olmasıyla mermiye benzer.

**Şekil 1:** Kuduz virüsü morfolojisi



(Fields Virology 3rd edition, Lippincott Raven, 1996'dan izinle)

Kuduz virüsünün fonksiyonel ve yapısal iki komponenti vardır. Fonksiyonel komponent içte helikal olarak paketlenmiş genomik RNA ve bununla ilişkili proteinlerden oluşur. Yapısal komponent ise nükleokapsiti çevreleyen, iki katmanlı, 7–10 nm kalınlığında ve konak hücre zarlarından köken alan lipoprotein zarftan oluşur (12, 14, 20-22).

### 2.3.2. Antijenik özellikleri

Kuduz virüsü  $4,6 \times 10^6$  kDa moleküler ağırlıkta, tek sarmallı, lineer, negatif polariteli ve segmentsiz bir RNA genomudur. Bu genom nükleokapsit (N), yapısal olmayan (NS), matriks (M), glikoprotein (G), ve büyük (L) isiminde beş farklı gen kodlar (10).

**Tablo 1:** Kuduz virüsü genomu

Genler	Sinonimi	Büyüklik (kDa)	Fonksiyonları
N (Nükleoprotein)	—	50	RNA replikasyonunda rol oynayan transkripsiyon faktörleri için gereklidir.
NS (Yapısal Olmayan)	M1, P	40	Konak hücrelerde kinazlarla fosforillenerek L'nin yapısına katılan yapısal bir protein.
M (Matriks)	M2	26	G proteiniyle birlikte kurşun şeklinde tomurcuklanmasından ve şeklin korunmasından sorumludur.
G (Glikoprotein)	—	65	Konak hücre reseptörlerine yapışma
L (Büyük)	—	160–190	RNA bağımlı RNA polimeraz; Negatif sarmallı viral RNA transkripsiyonunda gerekli, NS ile kompleks oluşturur.

N, NS ve L proteinleri nükleokapsiti oluşturur. N proteini tüm Lyssavirüslarda gruba spesifik ortak antijendir (6,15,23). NS (P, M1) proteinine karşı oluşan antinükleokapsit antikorları immünfloresan yardımı ile kuduz virüsüne spesifik intrasitoplazmik inklüzyonların (Negri cisimleri) saptanmasında yardımcıdır. Bu durum Negri cisimlerinin temelde nükleokapsit maddeden oluştuğunu göstermektedir (6,27). Glikoproteinler (G) ise antikorların oluşumunu sağlar. Aşı sonrası immünitinin hedefi olan nötralizasyon epitoplarını oluşturan antikorlar, hemaglutinasyon inhibisyon testleriyle saptanabilirler. Glikoproteinler (G), virüsün konak hücreye tutunmasını da sağlarlar (6,27). N ve G proteinleri, T helper hücreleri ve sitotoksik T hücreleri için hedeftirler (27).

#### **2.3.4. Direnç**

Virüs; dezenfektanlara, ısıya, pH'ya, güneş ve ultraviyole ışığına karşı oldukça hassastır (9,13,24). 50°C'de bir saat canlı kalabilirken, 60°C'de ise beş dakikada inaktive olur. Liyofilize formda dayanıklılığı artar ve 55°C'de 24 saat canlılığını korur (9,10). Dondurulduktan veya liyofilize edildikten sonra +4°C'de saklanmak koşuluyla yıllarca canlılığını sürdürebilir (10). Düşük ve yüksek pH'da çok çabuk inaktive olurken pH 7.2-7.4 arasında stabildir (7,16). Sabun solüsyonu, eter, kloroform ve aseton gibi lipit eriticilerine, tripsine ve dezenfektanlara karşı hassastır (13,27).

#### **2.3.5. Virüsün üretilmesi**

Rhabdovirüsler diğer tüm virüsler gibi embriyonlu tavuk yumurtası, deney hayvanları ve hücre kültürlerinde kolayca ürerler (9,28). VERO (Afrika yeşil maymun böbrek) ve BHK-21 (yavru hamster böbrek) hücreleri kuduz aşısı üretiminde en çok kullanılan hücre kültürleridir (13,25). İnsan kuduz aşısı üretiminde kullanılan virüsler, insan diploid hücre kültürlerinde (HDC), fetal rhesus akciğer diploid hücre kültürlerinde ve pütrifiye tavuk embriyo hücre kültürlerinde üretilmektedir (26).

Herhangi bir kuduz hayvan veya canlıdan izole edilmiş virüs suşlarına sokak virüsü (street virüs) denir. Bunlarla yapılan hayvan deneylerinde enkübasyon süresi 1-12 hafta arasında değişir. Sokak virüsü tavşanlarda beyinden beyne pasaj yapılacak olursa bir müddet sonra sabit virüs (fixed virüs) denen ve farklı karakterler gösteren bir şekilde döner. Sabit virüs sinir sistemi dokusunda hızla ürer. Bu yüzden deney hayvanlarında sabit virüsün enkübasyon süresi 4-6 gün arasındadır. İnklüzyon cisimcikleri yok denecek kadar azdır ve bu tip virüs sinir dokusu dışında üremez. Bu sabit virüs, aşı virüsü olarak kullanılır (9).

#### **2.4. Epidemiyoloji**

Kuduz, tüm memelileri etkileyebilen ve hemen tüm olguları ölümlle sonlanan zoonotik bir hastalıktır (13). Geçmiş yüzyıllarda ana kaynağın köpekler olduğu düşünülmüşse de (7,16) günümüzde artık diğer karnivorların (tilki, kurt, çakal ve rakun)

ve yarasaların da yaygın rezervuar olduğu bilinmektedir (9,12,27,28). Ancak insanlarla yakın ilişkide olmaları nedeni ile köpekler dünyanın birçok yerinde halen kuduzun insanlara bulaşmasında en önemli kaynaktır (12).

Aşı ile önlenilebilen bir hastalık olan kuduz, Avustralya ve Antarktika dışında tüm dünyada yaygın görülen bir zoonozdur. Özellikle geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerin sorunudur (8). Hindistan, Bangladeş, Pakistan ve Nepal gibi ülkeler kuduz insidansının yüksek olduğu ülkelerdir. DSÖ verilerine göre dünyada her yıl yaklaşık 55 bin insan kuduz nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Bu ölümlerin %56'sı Asya'da, % 44'ü Afrika'da görülmektedir. DSÖ; insidansın, hesaplanandan daha yüksek olduğunu ve tüm dünyada yaklaşık 100.000'den fazla kişinin kuduz nedeniyle hayatını kaybettiğini duyurmaktadır. Sadece Hindistan'da kuduz nedeniyle 25.000'den fazla kişinin öldüğü düşünülmektedir. Çin'de 2006'da kuduz nedeniyle 3.293 kişi hayatını kaybetmiştir. ABD'de ise yılda 1-2 ölüm görülmektedir (8,10,12,14, 22,23,29,30).

Hastalığın eradikasyonu için çeşitli ülkelerin çalışmaları sonucunda etken dünyanın bazı bölgelerinde kontrol altına alınmıştır. Özellikle Orta ve Güney Avrupa'nın büyük bir kısmında tilkilerde uygulanan oral yolla aşılama çalışmaları ile olumlu sonuçlar alınmış ve bölgede kuduz kontrol altına alınmıştır. İsviçre, Liechstein, İsveç, Norveç, Finlandiya, Yunanistan, Kıbrıs, Portekiz, İrlanda, İtalya, İzlanda, Belçika, Lüksemburg, ve Çek Cumhuriyeti kuduz hastalığının eradike edildiği Avrupa ülkeleri olarak gösterilmektedir (12,31). Ayrıca Yeni Zelanda, Antarktika, Japonya, Malezya, Singapur, Barbados Adaları, Maldivler, Cook Adaları, Fiji Adaları, Seyşel Adaları, Hawaii Adaları, Karaib Adaları gibi ada ülkeleri ve Uruguay, Şili gibi Latin Amerika ülkeleri de kuduzun eradike edildiği diğer ülkelerdir (12).

Kuduz aşısının geliştirilmesinden sonra insanlar için daha az korkulan bir hastalık olmasına rağmen DSÖ verilerine göre yılda 40.000-70.000 insan, kuduz nedeniyle ölmekte, yaklaşık 10 milyon kişi de şüpheli hayvan ısırığı nedeniyle tedavi almaktadır (12,32). İnsan kuduz olgularının %99'u köpek ısırığı ile oluşmaktadır (7,33). *Lyssavirüs* cinsi içerisinde yedi genotip bulunmaktadır. En sık rastlanan genotip, klasik kuduz virüsü (genotip 1)'dir (34).



Hemachudha ve arkadaşları (35) kuduzun enfeksiyon hastalıkları içinde en yüksek ölüm oranına sahip olduğunu vurgulamıştır. Ölüm olgularının yarısından fazlası Hindistan ve Bangladeş'te meydana geldiği; ancak şüpheli temas söz konusu olduğunda her yaştan, ülkeden ve sosyal konumdan insanın risk altında olduğu bildirilmiştir (8,36). Rupprecht ve arkadaşları (8) özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde yaşayan insanların ve oralara giden turistlerin risk altında olduğunu belirtmişlerdir.

Her yıl yaklaşık 10 milyon insan, temas sonrası kuduz profilaksisi almaktadır (37,38). Afrika ve Asya'da kuduzu önlemek için her yıl 583,5 milyon dolar harcandığı tahmin edilmekte, bunun büyük bir kısmı da temas sonrası profilaksi harcamalarından oluşmaktadır. Sadece Fransa'da 1986–1995 arasında tilki kuduzunu kontrol etmek için yapılan oral aşılama maliyeti 261 milyon dolardır. Latin Amerika ülkelerinden Brezilya'da 2004'te kuduz kontrolü için bütçeden 28 milyon dolarlık pay ayrılmıştır. Amerikan Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC) verilerine göre ABD'de kuduzdan korunma harcamaları 300 milyon dolar hesaplanmıştır. Bunun yanında, vampir yarasayla ilgili 1985'te yapılan bir hesaplama göre yılda 10.000 çiftlik hayvanının kuduzdan öldüğü ve o günün koşullarında 30 milyon dolarlık bir kayba neden olduğu tahmin edilmektedir. Global olarak bakıldığında ise tüm dünyada kuduzdan korunma için her yıl bir milyar doların üzerinde harcama yapılmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde bildirim yapılmaması ve kötü sürveyans nedeniyle maliyetin aslında çok daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (12).

Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün verilerine göre Türkiye'de 1995–2004 arası 10 yıllık dönemde 26, 2005–2009 arası beş yıllık dönemde ise sadece beş kuduz olgusu meydana gelmiştir. Buna karşılık şüpheli kuduz ısırıklarında son yıllarda belirgin bir artış gözlenmiştir. 1995–2004 arası 10 yıllık sürede kuduz şüpheli ısırık vakası 987.907 iken, 2005–2009 arası 5 yıllık sürede toplam 834.828 kuduz şüpheli ısırık olgusu meydana gelmiştir. Son beş yılda ortalama 167.000 dolayında, sadece 2009'da 190.000 kuduz şüpheli ısırık olgusu bildirilmiştir. Kuduz şüpheli ısırık olgularında gözlenen bu artış, insanların bu konuda bilinçlenmesine ve aşılarla olan güvenin artmasına bağlanmaktadır. Kuduz şüpheli ısırık olgularının % 97-98'i aşılanmaktadır. TSKP maliyetinin oldukça yüksek olduğu tahmin edilmektedir (10,39-42).

### **2.4.1.Bulaşma**

Genellikle, etkeni taşıyan hayvanın başka bir hayvanı veya insanı ısırması ya da tırmalmasıyla gerçekleşir (7,16,27). Nadiren aerosol yolla da bulaşabilmektedir. Peritoneal boşluğa, deriye, deri altına, kas veya sinir dokusuna etkenin enjeksiyonu ile de bulaşabilmektedir (7,16). Kuduz hayvanının tükürüğünün; bütünlüğü bozulmuş deriden, açık yaradan, konjonktivadan, oral veya genital mukozadan girmesiyle insanlara bulaşabilmektedir (41). İnsandan insana bulaşmanın nadiren meydana geldiği bildirilmiştir (42).

Organ nakli ile de bulaşma bildirilmiştir. ABD’de ölümünden önce kuduz tanısı almamış bir vericinin karaciğer, akciğer ve böbreklerinin dört ayrı hastaya nakledildiği, alıcılarda meydana gelen ölüm sonucu verici ve alıcılarda yapılan postmortem incelemelerde vericiden geçen kuduz saptanmıştır. Literatürde kornea transplantasyonu ile de kuduz hastalığının bulaştığı olgular vardır (23,43,46).

### **2.5. Patogenez ve patofizyoloji**

Kuduz virüsü vücuda, yaradan veya mukozal yüzeyden direkt temasla girer. Ardından sinir dokusu olmayan bir dokuda replike olur ve/veya periferik sinirlere ulaşarak merkezi sinir sistemine doğru ilerler (12,46). Virüsler, hayvan türüne göre hem motor hem de duyu sinirlerde bulunabilirler (12). Günde 15-100 mm ilerleyerek çeşitli faktörlere bağlı olarak değişen enkübasyon süresi sonunda merkezi sinir sistemine ulaşırlar (9). Beyne ulaştıktan sonra ulaştığı bölgeye bağlı olarak bir gün ile bir hafta arasında klinik belirtiler görülmeye başlar (12). Virüs, merkezi sinir sisteminden tekrar periferik sinirlere doğru hareket ederken sinir dokusu olmayan diğer dokulara da örneğin tükürük bezlerine de yayılır (9).

Enfeksiyon, virüsün periferik sinirler yoluyla, santral sinir sistemi (SSS)'ne sentripedal yayılımıyla başlar. Ardından virüs SSS'de çoğalır ve yine periferik sinirler yoluyla birçok dokuya sentrifugal yayılır (44-46). Derideki ısırıktan ve mukozal yüzeylerden vücuda giren virüs, kas iğciklerini enfekte eder ve kas hücrelerinde çoğalır. Daha sonra bu kas iğciklerini innerve eden sinirleri de enfekte eder ve bu sinirlerin aksonları aracılığıyla merkeze doğru ilerler. Replikasyon genellikle ganglion hücrelerinde

değil, periferik sinirlerde gerçekleşir. Virüs, spinal kord nöronlarına ulaşmadan önce, inokülasyondan 60-72 saat sonra dorsal kök ganglionlarında bulunur. Bu da virüs transportunun duysal sinir hücreleriyle olduğunu göstermektedir.

Bazı çalışmalara göre nöromusküler bileşke de nöronal invazyonun ana bölgelerinden biridir. Asetilkolin reseptörünün bloke edilmesiyle viral yapışma inhibe olmaktadır. Kuduz virüsü glikoproteini ile parsiyel homoloji gösteren birçok yılan nörotoksini bu yapışma reseptörünü inhibe edebilmektedir. Bununla birlikte kuduz virüsünün asetilkolin reseptörü olmayan nöronlara da girebilmesi, nöronal invazyonda asetilkolinden başka reseptörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir (14,23,48).

Doğal kuduz enfeksiyonu gelişimi sırasında, enfeksiyon oluşmadan önce, belki de inokülüm yükünü artırmak için, viral replikasyon periyoduna ihtiyaç vardır. Bu dönemde yapılacak olan kuduz immünglobulini ve aktif aşı sayesinde virüsün sinir sistemine geçişi önlenebileceğinden hastalıktan korunulur. Virüs sinir sistemine ulaştıktan sonra verilecek olan tedavi, replikasyonu ve yayılımı engelleyemez. Kuduz virüsü NS fosfoproteiniyle sitoplazmik dynein hafif zinciri arasındaki etkileşimle, hızlı aksonal transport sistemini kullanarak merkeze doğru ilerleme sağlar. Herpes simpleks virüsü ve tetanoz toksini de mikrotübüler transport sistemini kullanarak yayılır. Kuduz virüsü spinal korda ulaştıktan sonra, sinaptik bağlantı yoluyla SSS boyunca yayılır. Sonuçta her nöron enfekte olur. SSS enfeksiyonu sonrasında, virüs periferik sinirler yoluyla vücudun geri kalan kısmına yayılır. Oral mukozada sonlanan duyu sinirlerinde viral yükün fazla olması ve viral replikasyonun tükürük bezlerinde olması nedeniyle tükürükte virüs konsantrasyonu yüksektir (14,23,47-49).

SSS harabiyetinin mekanizması karışıktır. Nöronal nekrozun patolojik kanıtları sıklıkla minimal düzeydedir ya da yoktur. Kuduz virüsü, nörotransmisyonu ve endojen opioid sistemini etkileyebilir. Ayrıca, nitrik oksit üretimini 30 kat arttırarak SSS'de uyarıcı mekanizmaları aktifler.

Üretilen G proteini konsantrasyonu ile farklı viral suşların patojenitesi arasında ters bir ilişki vardır. Buna karşın, nöronal apoptozis indüksiyonuyla patojenite arasında doğrusal bir ilişki mevcuttur. Kuduz enfeksiyonu aynı zamanda T lenfositlerinde

apoptozisi indükleyebilir. Bu da hastalığın kontrolünde bağışıklık sistemi yetersizliğini açıklamaktadır (18, 50-55).

Çılgın kuduz formunda beyin tutulumu ön plandadır, vasküler konjesyon ve ödem gelişir. Beyindeki başlıca lezyonlar; perivasküler ve perinöral infiltrasyon, nöronal nekroz ve nöronofajidir. Demiyelinizasyonla birlikte akson ve myelin kılıflarında da dejenerasyon vardır. En yaygın lezyonlar paleoensefalondadır. Periferik sinirlerde segmental demiyelinizasyonun meydana gelmesi akut inflamatuvar polinöropatiye benzemektedir. Medulla spinalisteki bulgular da beyindekilere benzer. Özellikle arka boynuz hücrelerindeki hasar daha ağırdır. Hiperemi, nöronal dejenerasyon ve hücreyel infiltrasyon gözlenir.

Hastalığın paralitık formunda ise etkilenen yer spinal kordtur. Ağır inflamasyon ve nekroz mevcuttur. Beyin kökü daha az tutulur. Medulla spinalis'in gri ve beyaz cevherindeki demarkasyon hattının kaybolmasına neden olabilen yaygın hemorajiler gelişebilir. Kuduz ensefalitinin mikroskopik incelemesinde virüslerinin enfekte edip dejenerasyona uğrattıkları nöronlar içerisinde negri cisimlerine rastlanır. Bunlar; viral nükleokapsit proteinlerinin hücre içinde birikmesi sonucu oluşur, giemsa ile eozinofilik boyanır ve keskin sınırlarla sitoplazmadan ayrılırlar. Kısmen sferik veya oval şekilde ve 0,5–20 mm boyutlarındadırlar. İçlerinde bazofilik granüller içeren ve ışık mikroskobu ile görülen intrasitoplazmik yapılarıdır. Negri cisimcikleri hipokampustaki piramidal hücrelerde fazla miktarda, kortikal nöronlarda ve serebellar purkinje hücrelerinde ise daha az miktarda bulunurlar. Paralitık formdaki bazı hastalarda kortikal negri cismine de rastlanabilir. Bununla birlikte tüm örneklerde perivasküler lenfositik infiltrasyon ve nekrozla karakterize ensefalit söz konusudur. Bazı olgularda histolojik olarak menenjit görünümü mevcuttur (56-60).

Virüs, SSS dışında diğer organları da etkileyebilir. Kalp tutulumuna bağlı miyokardit gelişebilir. Kardiyak bozukluk, feokromasitomada olduğu gibi hiperkatekolaminerjik durumlarda meydana gelen miyokardite benzer. Bazı hastaların kalbinde negri cisimciğine rastlanır, bu duruma direkt kuduz virüsünün yol açtığı düşünülmektedir (61-63).

Enfeksiyonu takiben virüs bağışıklık sistemini uyarır. Ancak doğal kuduz enfeksiyonunda bağışıklık sistemi hastalığı iyileştirmede yetersizdir. Kuduz virüsü immünsüpresyona neden olabilir. İmmünsüpresif etki; nükleoproteinin zayıf süperantijen gibi davranarak T helper 2 lenfositleri uyarması ve inefektif poliklonal antikör yanıtını harekete geçirmesiyle ilişkilidir. Ayrıca virüs makrofajlar içinde persiste kalabilir. Bu da bazı hastalardaki çok uzun enkübasyon periyodunu açıklamaktadır (64-69).

## **2.6. Kuduz hastalığının klinik özellikleri**

Hasta bir hayvanla temas sonrası hastalığın gelişme hızı ve riski birçok faktöre bağlıdır. Bu faktörler arasında hayvanın salyası ile maruziyet süresi, ısırılan bölge, ısırık sayısı, ısırılan bölgenin çıplak veya örtülü olması sayılabilir. Örneğin; hastanın üzerinde kalın bir giysi varken ısırılması çıplak deriden ısırılmasına göre, hayvanın salyası uzaklaştırıldığı için daha düşük ihtimalle kuduza neden olacaktır. Tek bir ısırığa kıyasla çoklu ısırıklar, hastalığın geçiş riskini artırmaktadır. Ekstremitelerden ısırılmaya kıyasla, yüz bölgesinden ısırılmada risk daha fazladır. Açık yaranın tükrükle kontaminasyonu ile, müköz membranlardan ve aerosol halde solunum yolundan alınmasıyla da virüs bulaşabilir. İnsandan insana kornea tranplantasyonunu sonrasında da enfeksiyonun geçişi gösterilmiştir. İnsan kuduz enfeksiyonu genellikle; enkübasyon dönemi, prodromal dönem, nörolojik dönem, koma dönemi ve ölüm veya iyileşme dönemi olmak üzere beş klinik dönemden oluşmaktadır (70-73).

### **2.6.1. Enkübasyon dönemi**

Enkübasyon süresi dört gün kadar kısa olabileceği gibi 19 yıla kadar da uzayabilir. Olguların %75'inde bu dönem 20–90 gün arasındadır. Vücuda giren virüs miktarına, virüsün virülansına, virüsün girdiği bölgeye, virüsün serotipine, yaralanma sonrası yapılan yara bakımına ve riskli temasa maruz kalan canlının bağışıklık durumuna göre değişiklik göstermektedir (13, 27, 46).

Viral inokülüm miktarı önemlidir. Zira, viral yük enkübasyon periyoduyla ters orantılıdır. Virüsün inoküle olduğu bölge de ayrı bir belirleyicidir. Periferik bölgelere kıyasla kafa ve boyun ısırıklarının enkübasyon süresi daha kısadır. Diğer bir önemli nokta ise inokülasyon bölgesinin innervasyonudur. Yüz, eller, genital bölge gibi innervasyonun

yoğun olduğu bölgelerde süre daha da kısalmır. Isırılan kişinin yaşıyla enkübasyon süresi ters orantılıdır. Virüsün virülansı ve konak immün sistemin durumu da özellikle önemlidir, ancak hastalığın ilerlemesindeki rolü henüz bilinmemektedir (12,14,18,19,74).

### **2.6.2. Prodromal dönem**

Virüsün SSS'ye ulaşmasıyla prodrom dönemi başlar. Yaklaşık dört gün sürer, fakat 10 güne kadar da uzayabilir. Bu dönemde semptomlar özgül değildir ve diğer sistemik viral enfeksiyonlarla benzerlik göstermektedir. Lokal ve sistemik semptomlar ortaya çıkar. Bunlar ateş, baş ağrısı, halsizlik, üst solunum yolu ve gastrointestinal sistemle ilişkili semptomlardır. Erken nörolojik semptomlar, kişilik değişimi ve kognitif bozukluktur.

Isırık bölgesinde parestezi ve ağrı olabilir. Miyoödem (çekiç refleksi ile vurulduğunda eklem etrafındaki kasın kümelenerek tümsek oluşturması ve bunun birkaç saniyede kaybolması) prodromal dönemde ortaya çıkar ve hastalık süresince de devam eder. Lokal ve sistemik belirtiler muhtemelen virüsün dorsal kök ganglionlarındaki ve SSS'deki replikasyonuna bağlıdır (75,76).

### **2.6.3. Akut nörolojik dönem**

Kuduz, klinik olarak çılgın ve sakin olmak üzere iki nörolojik formda ortaya çıkar. Çılgın form daha sık görülür. Hidrofobi, deliryum ve ajitasyon ile karakterizedir. Hastaların 1/5'inde görülen sakin formda ise son ana kadar beyin tutulumu olmaz. Spinal kord ve beyin kökü fonksiyonları paralitik formun ileri dönemlerine kadar korunur.

Hastalarda iki formu patojenik olarak birbirinden ayırmak mümkün değildir. Aralarında virolojik ve antijenik farklılıklar bulunmamaktadır. Aynı tür tarafından ısırılan hastalarda klinik görünüm farklı olabilir. Her iki formda da koma öncesi semptomatik hastalık 2-14 gün sürer (77,78).

### **2.6.3.1. Cılgın (Ensefalitik) kuduz**

Kuduzun bu klinik formunda en belirgin semptom hidrofobi ve aerofobidir. Hidrofobi "boğazda rahatsızlık hissi, boğulma ve tıkanma hissi veya sıvıları yutmada zorluk" diye tariflenmektedir. Solunum kaslarının diyafram hareketleri sırasında istem dışı kasılmaları sonucu ortaya çıkar. Solunum kaslarındaki spazm nedeniyle yüzeysel solunum görülebilir. Zamanla inspirasyon zorlaşır ve hastada hava açlığı başlar. Solunum kasları, sternokleidomastoid kaslar ve hatta yüz kasları da etkilenebilir. Omuzlar dikleşir, ağız köşesi dışa doğru gerilir. Bu durum suyun ağza değmesi ile tetiklenebilir ve hiperestezi meydana gelebilir. Çoğu hastada suyun görülmesi veya damlatılması da buna yol açar. Aynı şekilde su dolu bir bardağı görülmesi veya güçlü ışık da hastanın aşırı tepkisine yol açabilir. Hasta çoğunlukla tükürüğünü yutamaz, ağzı açıktır ve beraberinde kusma sık gözlenir. Hastanın mental durumunda bozukluk olmadığı için bu spazm atakları hastayı aşırı derece rahatsız eder.

**Şekil 2:** Çılgın form kuduz olgusunda inspiratuar kasların hidrofobik spazmı



(Rabies 2nd edition, Academic Press, 2007'den izinle)

Mental durum normal olmasına rağmen solunum kaslarıyla sınırlı olan kas spazmları daha sonra paroksizmal olarak tüm vücut kaslarına yayılır ve konvülsiyonlara neden olur. Konvülsiyonlar genel kas rijiditesi ve opistotonusla birlikte görülebilir. Ortaya çıkan sanrılar sıklıkla deliryum tablosuna dönüşür. Hastada giderek artan spazmlar, donmuş adam görünümü, ağızdan akan viskoz salya ve boğazdan çıkan köpek havlamasına benzer garip sesler ve "çıldırılmış" şeklinde yüz görünümü vardır. Solunum sisteminin irritan refleksine bağlı ortaya çıkan hidrofobi, muhtemelen nükleus ambiguusun tutulmasından kaynaklanır. Diğer bulgular arasında; epizotik hiperaktivite, nöbetler ve aerofobi vardır. Hiperventilasyon sıklıkla meydana gelir. Hiperventilasyon sonucu



periyodik ataksik solunum ortaya çıkar, bunun üstüne apne nöbetleri de eklenir. Çılgın formda, hastalar iyi bir yoğun bakım ile beklenenden daha uzun süre yaşayabilirler ve ölümden önceki dönemde paralitik klinik form görülebilir (79-81).

#### **2.6.3.2. Sakin (Paralitik) kuduz**

Çılgın formun aksine paralitik formda hidrofobi, aerofobi, hiperaktivite veya nöbetler görülmez. Başlangıç bulguları; asendan paralizi, hipofoni, akut inflamatuvar polinöropati (Guillain-Barré sendromu) veya simetrik quatriparezi şeklindedir. En sık klinik bulgu güçsüzlük ve zayıflıktır. Bu bulgular genelde ısırılan bölgeden başlar. Progresif olarak tüm ekstremiteleri, sonrasında solunum ve farenks kaslarını da etkiler. Etkilenen kaslarda ağrı ve seğirmeler ortaya çıkar. Duyu normaldir; fakat baş ağrısı, ense sertliği gibi meningeal bulgular olabilir. Hastalık ilerledikçe daha da kötüleşen hasta komaya girer (19,82,83).

#### **2.6.4. Koma dönemi**

Genellikle semptomlar başladıktan sonraki 10 gün içinde ortaya çıkar. Bazı istisnalar hariç, hastalar komaya girdikten sonra 1-2 hafta içinde ölürlür. Bu dönemde kardiyak aritmilere sıkça rastlanır. Miyokardit veya beyin kökü disfonksiyonu nedeniyle supraventriküler taşikardi ve bradikardiler görülür. Bunun dışında volüm azlığına bağlı hipotansiyon gibi sistemik komplikasyonlar da meydana gelebilir. Gastrointestinal sistem kanaması, kusma, Mallory-Weiss kanaması, hematemez, ishal, ileus gibi sorunlar ortaya çıkabilir. Ölüm nedeni genellikle miyokardite bağlı kardiyak aritmi veya konjestif kalp yetmezliğidir (83,85,86).

Komplikasyonların çoğu koma döneminde oluşur. Solunum sistemi komplikasyonları tüm olgularda, nörolojik komplikasyonlar ise çoğu olguda görülür. Bulgular geliştikten sonra hastalığın kesin bir tedavisi yoktur. Komplikasyonların olabildiğince iyileştirilmesine yönelik semptomatik yaklaşımlar uygulanır. Tıbbi bakım bu nedenle önemlidir. Yoğun bakım desteği ile sağ kalım 3-4 hafta, kimi kaynaklarda göre de 133 güne kadar uzayabilir. Literatürde 1970'ten bugüne kadar kuduz ensefalitinden iyileştiği bildirilen altı olgu vardır (84-87).

## **2.7. Kuduzun tanısı**

Tanı, hayvan ve insanlarda klinik belirti ve bulgulara göre konulmaktadır. Histopatolojik inceleme, virüs izolasyonu, antijenin gösterilmesi veya aşılammamış kimselerde antikorun tespit edilmesi ile tanı doğrulanabilir. Hasta hayvan tarafından ısırıldığı anlaşılan ve hidrofobisi olan aşılammamış bir kişiye tanı koymak kolaydır. Enküasyon döneminde tanısall testler yararlı değildir. Belirtilerin başladığı dönemde olguların 1/3'ünde beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları, elektroensefalografi (EEG) ve beyin tomografisi bulguları normaldir. İleri dönemlerde BOS'ta lenfositik pleositoz (5–30 hücre/mm<sup>3</sup>), artmış kırmızı kan hücreleri, normal glukoz seviyesi ve hafifçe artmış protein düzeyi (100-200mg/dl) saptanabilir (87-89).

### **2.7.1 Direkt floresan antikor testi**

Kuduzla spesifik antijeni test eder. Hızlı ve güvenilir bir yöntemdir. İnsanlarda ense saç çizgisinin üstünden alınan deri biyopsisinde, salyada, kornea epitel hücresinde, beyin dokusu ve diğer nöronal doku örneklerinde direkt floresan antikor testi yapılabilir (90).

### **2.7.2. Revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (rtPCR)**

Özellikle insan olgularında kuduz şüphesi halinde erken tanı amacıyla reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (rtPCR) kullanılır. Özgül, duyarlı ve en erken sonuç veren testtir. Ancak kuduz tanısında rutin kullanımı önerilmez. BOS, tükürük veya beyin dokusuna uygulanan bir testtir. En önemli üstünlüğü temas durumu bilinmediği zaman virüsün köken aldığı coğrafya ve konak türlerinin saptanabilmesidir (91-93).

### **2.7.3. Nötralizan antikor testleri**

Aşılammamış kimselerde BOS veya serum nötralizan antikorları, fare serumu nötralizan testi (MSNT) veya hızlı floresan fokus inhibisyon testi (RFFIT) ile ölçülebilir. Eğer imkan varsa RFFIT, MSNT'nin yerine kullanılmalıdır. Çünkü bu test daha hızlıdır ve en az MSNT kadar duyarlıdır. Hastalığın 7–10. günlerinde BOS ve serumda nötralizan antikorların saptanmasında oldukça duyarlıdır. Özellikle epidemiyolojik çalışmalarda yararlıdır. BOS'ta düşük antikor seviyesi bile değerlidir (94).

#### **2.7.4. Virüs izolasyonu**

Serolojik tanının doğrulanması ve izolat karakterizasyonu için virüs izolasyonu gereklidir. Virüsün; enfekte dokulardan, tükürkten, boğaz sürüntüsünden, göz ve nazal mukoza sürüntüsünden izole edilmesi için değişik hücre dizileri veya laboratuvar rodentlerine direkt intraserebral inokülasyonu yapılabilmektedir.

Kuduzun laboratuvar tanısında, intraserebral fare inokülasyonu halen en yararlı testtir. Enfekte dokular hematoksilen eozin ile boyanıp incelendiğinde patognomonik olan negri cisimcikleri (pembe veya kırmızı intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri) görülür. Öte yandan bazı olgularda olmayabilir, bulunduğu yerde tespit etmek zor olabilir ya da diğer viral inklüzyonlarla karıştırılabilir (95,96).

#### **2.8. Kuduz ayırıcı tanısı**

Endemik olduğu bir bölgede, memeli hayvanlarla teması olan bir kişide, ensefalitik veya parolitik nörolojik semptomlar görülüyorsa, ayrıca aşılama öyküsü de yoksa kuduz tanısı mutlaka akla gelmelidir. ABD'de kuduz hastalarının 1/3'ü bir hayvan tarafından ısırıldıklarını hatırlamamaktadır.

Çılgın formun ayırıcı tanısında; tetanoz, poliomyelit, herpes simpleks ensefaliti gibi tedaviye yanıt veren ensefalitler, kuduz korkusu veya psikoza, sinir dokusu aşılardan sonra görülebilen aşı sonrası ensefalomyelit, Guillain-Barré sendromu, transvers miyelit gibi parolitik nörolojik hastalıklar, SSS'de etkili ilaçlar veya intoksikasyonlar, atropin benzeri bileşiklerle intoksikasyon, intrakranyal kitle, serebrovasküler olaylar ve epilepsi düşünülmelidir (84-87).

BOS ve elektroensefalografi (EEG) bulguları herpes simpleks ensefalitine benzeyebilir. Bazı hastalara kuduz tanısı netleşene kadar ampirik asiklovir tedavisi önerilir (19,96). Tetanoz ve kuduz, opistotonik postür nedeniyle birbiriyle karıştırılabilir. Bununla birlikte kuduza ait diğer bulgulardan hidrofobi tetanozda görülmez. Ayrıca BOS ve EEG bulguları tetanozda normaldir. Ancak kuduz, sefalik tetanozun farengal formuyla karışabilir. Ayırıcı tanıda striknin zehirlenmesi de düşünülmelidir. Bazı ilaçların ve bitki

toksinlerinin deliryum tremens benzeri uyarıcı etkileri kuduzun bulgularıyla karıştırılabilir (14,19,97).

Paralitik form, akut inflamatuvar polinöropatiye, transvers myelit veya poliomyelite benzemektedir. Elektromiyografi (EMG) çalışmaları kuduzu polinöropatiden ayırmada yardımcı olur. Paralitik formda, proksimal kaslar daha yoğun bir şekilde etkilenirken Guillain-Barré sendromunda ilk olarak distal kaslar etkilenir. Transvers myelitte lezyon seviyesi ağırlıdır ve duyu seviyesi karakteristiktir. Manyetik rezonans görüntüleme yüksek T2 sinyalleri izlenir. Kuduzda ise duyu fonksiyonları normaldir. Ayırıcı tanıda poliomyelit düşünülmeli, polio aşılama öyküsü sorgulanmalıdır (12,14,18,19). Uzamış enkübasyon dönemi SSS'nin yavaş virüs enfeksiyonlarını (progresif multifokal lökoensefalopati v.s.) çağrıştırabilir. Beyinde meydana gelen spongioform değişiklikler prion hastalıklarına benzer (98-100)

Gelişmiş ülkelerde, kuduz aşılama bağı SSS yan etkisi oldukça nadir görülür. Gelişmekte olan ülkelerde ise myelin determinantlarını içeren eski aşılama uygulanmasına bağı olarak hastalarda akut diseminat ensefalomyelit (ADEM) gelişebilir. Kuduz aşısı dışında presipite edici birçok faktörle de ortaya çıkan ADEM sendromu, ensefalite veya beyin absesindeki kitle lezyonuna benzer. Tipik olarak aşılama 10-14 gün sonra ortaya çıkar. Viral izolasyon yapılmadığında, BOS'ta RFFIT ile yüksek titre tespit edilmesi ve rt-PCR'in pozitif gelmesi, hasta aşılanmış olsa bile, daha çok kuduz lehinedir. Ayrıca ADEM'de manyetik rezonans T2 sinyal artışı izlenir (12,14,18,19). Kuduzla temas potansiyeli olan hastalarda psikolojik olan "kuduz histerisi" izlenebilir. Bu kişiler de su içmekten kaçınırlar. Kuduz hastaları ise faringeal spazm geliştiğinde sudan kaçınırlar (101).

## **2.9. Kuduz immünolojisi**

Kuduz virüsü proteinleri yüksek bir immünojeniteye sahiptir. Buna rağmen ısırık yerinden SSS'ye virüsün hareketi esnasında hümmoral veya hüccresel herhangi bir yanıt gelişmez. Viral antijenler, kas hüccrelerine ve sinir aksonlarına dağıldığı için immün sisteme çok az miktarda antijen sunulmaktadır. Bununla birlikte hastalığın erken evresinde vücutta mevcut olan antikörler virüse ulaşabilir (102,103). Uzun enkübasyon

süresince gerçekleştirilen immünolojik mücadele hastalığın durdurulmasında oldukça etkilidir (103).

## **2.10. Aşı immünolojisi**

### **2.10.1. Aşıların koruyucu etkileri**

B lenfositler tarafından üretilen ve spesifik bir toksin veya patojene bağlanabilen antikorlar aşı-aracılı immüniteyi etkiler (104). Sitotoksik T lenfositler de potansiyel olarak etkileyebilir.

Aşının içeriği, koruyucu etkinliği yürüten immün sistem hücreleri üzerinde direkt etkilidir. Kapsüler polisakkaritler (PS) T hücresinden bağımsız B hücre yanıtında görevlidir (105). CD4+ T hücrelerinin bu tip yanıtlarda rolü vardır. Bir protein taşıyıcıya bakteriyel PS'nin konjugasyonu ile (örneğin, glukokonjugat aşısı) immün sisteme yabancı peptit antijen sunulur ve böylece antijen spesifik Th hücreleri seçilir ki buna da T hücre bağımlı antikor yanıtı denir (106,107). T hücre bağımlı yanıtların (toksoid, protein, inaktive veya canlı atenüe viral aşılarla oluşur) en büyük önemi daha yüksek afiniteli antikorların ve immün belleğin uyarılmasıdır. Ayrıca, canlı atenüe aşılar genellikle sitotoksik T hücrelerinin oluşumunu sağlar. Aşılanan bir insanda yürütülen koruma, antikor titresine veya bir eşiğin üzerindeki antijen spesifik hücrelerin sayısına bağlıdır. Antijen spesifik antikorlar pek çok hastalık için aşıyla indüklenen korumanın göstergesidir (108). Pasif koruma maternal antikorların (örneğin tetanoz) fizyolojik aktarılmasından veya immünglobülinlerin pasif uygulanmasından veya aşı kaynaklı hiperimmün serumdan (örneğin kızamık, hepatit, varisella) kaynaklanabilir. Bu antikorlar; periferde enfekte yarada üretildikleri bölgede (tetanoz) veya boğazda (difteri), toksinleri nötralize edebilirler. Duyarlı hücrelere veya reseptörlere bağlanmayı azaltabilirler ve viral replikasyonu (ör, çocuk felci), mukozal yüzeylerde yeterli yüksek titreye ulaşırlarsa da bakteriyel kolonizasyonu (kapsüllü bakterilere karşı glukokonjugat aşılar) önleyebilirler (109). Mukozalardaki patojenlerin nötralizasyonu başlıca aşı kaynaklı serum IgG antikorlarının transüstasyonu ile sağlanır. Bu da tükürükte veya mukozal salgılarda serum IgG antikorlarının yeterli sayıda ve afinitede olmasıyla sağlanır. Bu tür yanıtlar PS bakteriyel aşılarla elde edilmez; ancak glukokonjugat aşılarla sağlanır. Yeni ve güncel

aşılar, koruyuculuğu sıklıkla hayli spesifik serum IgG antikorlarının uyarılmasıyla yürütürler.

## **2.10.2. Aşıya karşı gelişen antikor yanıtları**

### **2.10.2.1. Birincil antikor yanıtları**

B hücreleri esas olarak enjeksiyon yerini drene eden lenf nodlarında aktive olurlar. Serbest sıvı difüzyonla subkapsüler sinüse ulaşan aşı antijenleri spesifik subkapsüler sinüs makrofajları tarafından yutulurlar ve B hücre zonuna transloke edilirler. Yüzey reseptörleri ile donatılmış B hücreleri aktive olurlar. Daha sonra B hücre ve T hücre zonu arasındaki aralığa göç ederler (110). Orada, B hücreleri T hücrelerini işaretler ve onların proliferasyonunu başlatırlar. B hücreleri tarafından alınan eş uyarı sinyallerinin toplam miktarı B hücrelerinin kaderini belirler. Protein antijenler (alınan ve antijen sunan hücre (ASH)'lerin yüzeyinde görüntülenenler) aynı zamanda T hücrelerini de aktive ederler. Bu şekilde spesifik yapılar olan germinal merkez (GM)'ler üzerinden antijen spesifik B hücreleri proliferasyon olurlar ve antikor salgılayan plazma hücrelerine veya bellek B hücrelerine farklılaşırlar. T hücre yanıtını uyaramayan polisakkarit antijenler GM'leri tetiklemezler, sadece daha zayıf ve daha kısa süren antikor yanıtıyla ve immün bellek oluşmadan sonuçlanan kısa ömürlü plazma hücrelerini uyarırlar (111).

#### **2.10.2.1.1. Protein antijenlere T bağımlı yanıtlar**

##### **2.10.2.1.1.1. Ekstrafoliküler reaksiyon**

Kemik iliğinde oluşan naif B hücreleri, yüzeylerindeki IgM reseptörlerine bağlanabilen spesifik bir protein antijenle karşılaşana kadar kanda dolaşırlar. Antijenin bağlanması B hücre aktivasyonunu başlatır ve antijen spesifik B hücreleri, sekonder lenfoid dokuların dış T hücre zonuna sürüklenir (112).

Bu noktada, antijen spesifik B hücreleri spesifik yüzey moleküllerini daha sıkı uyaran ve böylece B hücre aktive edici sinyaller sağlayan yakın zamanda (24 saatten daha kısa sürede) aktive olan dendritik hücre (DH)'lerle ve T hücreleriyle karşılaşır. Bu T

hücreyi yardımcı ile B hücreleri, ektrafoliküler reaksiyon ile immünglobulin salgılayan plazma hücrelerine hızlıca farklılaşır (113).

IgM'den IgG, IgA ve IgE'ye immünglobulin anahtar çevrim, B hücrelerinin aktivasyonu ile uyarılır. Bu aktivasyonda deaminaz enziminin artmış duyarlılaşması önemlidir. Th1 ve Th2 hücrelerinin her ikisi de yardımcı hücre fonksiyonlarını ektrafoliküler farklılaşma yolağında sergiler. T helper hücrelerinin yüzeyindeki CD40L moleküllerinin B hücrelerinin yüzeyindeki CD40 ile eşleşmesi sonucu anahtar çevrim gerçekleşir.

Ektrafoliküler reaksiyon hızlıdır. Bu nedenle IgM ve düşük seviyede IgG antikorları, primer immünizasyondan birkaç gün sonra kanda belirir. Bu antikorlar, kök hücre kaynaklıdır; çünkü ektrafoliküler reaksiyon sırasında hiçbir aşırı mutasyon veya seçim işlemi yoktur. Bu ektrafoliküler reaksiyon, kısa ömürlüdür; çünkü pek çok hücre birkaç gün içinde apoptozis ile ölür.

#### **2.10.2.1.1.2. Germinal merkez reaksiyonu**

Antijen spesifik B hücreleri, antijen spesifik aktif T hücrelerinin yardımcı ile GM'lerde plazma hücrelerine veya bellek B hücrelerine farklılaşırlar ve orada çoğalırlar (110,114). GM'lerin uyarılması birkaç antijen spesifik aktive B hücrelerinin CXCR5 ekspresyonlarını arttırmasıyla ve CXCL13 eksprese eden foliküler dendritik hücre (FDH)'lerce çağrıldıkları B hücre foliküllerine göç etmesiyle başlar. FDH'ler B hücre yanıtlarında çok önemli görev üstlenirler. Şöyle ki; antijen spesifik B ve T hücrelerini çekerler, ardından antijeni yakalarlar. Antijen sunan FDH'ler tarafından çekilen B hücreleri, GM'lerin kurucusu olurlar. FDH'lerden ve foliküler T helper (Tfh) hücrelerinden ek aktivasyon ve hayatta kalma sinyalleri alarak (115,116) masif klonal proliferasyona uğralar. Öyle ki her GM tek bir antijen spesifik B hücre klonu tarafından yapılandırılır. Bu yoğun proliferasyon iki büyük olay ile ilişkilidir: IgM den IgG, IgA, veya IgE'ye immünglobulin anahtar çevrimi ve spesifik antijenler için B hücrelerinin afinite olgunlaşması ki bu işlem, daha yüksek antijen bağlama kapasiteli antikorların daha çok üretimiyle sonuçlanır.

Birçok B hücresinde, afinite olgunlaşması immünglobulinin antijene afinitesinin gayri ihtiyari azalmasına neden olur. B hücrelerinin az bir kısmında, bununla birlikte, immünglobulin genlerindeki mutasyonların tanıtılması, yüzeylerindeki IgG'nin antijene afinitesini artırır. Bu sayede, B hücreleri ile FDH'lerin yüzeylerindeki küçük miktarlardaki aşı antijenlerinin etkin bir şekilde bağlanması tamamlanır. B hücreleri bu aşı antijenlerini küçük peptitler şeklinde işleyip MHC sınıf II molekülleri ile yüzeylerinde görüntüler. MHC peptit kompleksleri böylece CD4+ T hücrelerinin spesifik bir alt grubu olan Tfh hücreleri tarafından bağlanmak üzere hazır hale gelir. CXCR5'i ifade eden bu Tfh hücreleri, CXCL13'ü ifade eden FDH'lere doğru göç ederler. Th1 ve Th2 hücreleri; kemokin reseptörleri, transkripsiyon faktörleri, yüzey işaretleri ve interlökinleri bakımından farklılık gösterirler. CD40L, ICOS (indüklenebilir T hücreli eş uyarıcı), IL 10, B hücre büyüme faktörü ve IL 21'in de aralarında olduğu bir seri eş uyarı molekülü vasıtasıyla etkin B hücresi yardımı sağlamak üzere benzersizce donatılmışlardır (114,115).

Antijen spesifik GM'ler, B hücreleri ile antijen sunan FDH'ler ve antijen spesifik Tfh hücreler arasındaki hücrel etkileşimler mümkün olan en yüksek antijen spesifik afiniteli B hücrelerinin çoğalması, hayatta kalması ve seçilmesiyle sonuçlanır. Aynı zamanda, GM'deki B hücrelerinin yüksek miktarda spesifik antikor salgılayan plazma hücrelerine veya bellek B hücrelerine farklılaşmaları için gerekli olan sinyaller sağlanır. Bu GM tepkisinin gelişimi için birkaç haftaya gerek vardır. Öyle ki protein yapıdaki aşı antijenlerine karşı gelişen IgG antikorları ilk kez birincil aşılardan 10-14 gün sonra kanda belirir (117).

Geri besleme mekanizmaları 3-6 hafta içerisinde GM reaksiyonlarını sonlandırır, bu periyot esnasında çok sayıda antijen spesifik plazma hücreleri oluşturulacaktır. B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasının yoğunluğunu ve bu şekilde primer immünizasyondan sonraki 4-6 hafta içerisinde ulaşılan IgG aşı antikor zirvesini kontrol eden GM yanıtlarının şiddetidir (örneğin DH, B hücresi, Tfh hücresi ve FDH etkileşimlerinin kalitesi).



### **2.10.2.1.2. Polisakkarit antijenlere T bağımsız yanıtlar**

Enjeksiyon yerinden salınan bakteriyel polisakkarit (PS) antijenler ( *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella typhi* ) kan yolu ile dalak/lenf nodlarının dış tabakasına ulaşmak zorundadır. Orada, PS antijenler marjinal zon B hücrelerine bağlanırlar ve B hücre yüzeyindeki immünglobulin reseptörleri ile çapraz bağlar kurarlar. Bu da ektrafoliküler sahadaki dış tabaka (marjinal zon) B hücrelerini aktive eder (112). İmmünizasyonu takip eden hafta boyunca, B hücreleri plazma hücrelerine farklılaşırlar ve bir derece anahtar çevrime uğrarlar (IgM'den IgG/IgA). PS aşılar genellikle düşük afiniteli antikor titreleri oluşturur ve PS immünizasyon, orta derece afiniteli IgG antikorlarının üretimini çalıştırır. Böylece PS aşılar immün belleğin yokluğu ile karakterize T bağımsız cevapları tetikler (118,119).

### **2.10.2.2. Primer aşı antikor yanıtının belirleyicileri**

Birçok belirleyici etken, aşı ile indüklenen GM'lerin yoğunluğunu ve böylece maksimum antikor yanıtını düzenler. Başlıca belirleyiciler, aşı antijeninin içeriği ve intrinsik immünojenitesidir. Örneğin, tetanoz toksoidi difteri toksoidinden intrinsik olarak daha güçlüdür. Preterm infantlarda bu durum daha belirgindir (120). Primer aşı antikor yanıtlarının büyüklüğünün bir diğer belirleyicisi de aşı antijeninin uygun bir dozda kullanılmasıdır. Bu durum, deneysel olarak belirlenebilir. Bir kural olarak, cansız antijenlerin daha yüksek dozları-belli bir eşiğe kadar-daha yüksek primer antikor yanıtı oluşturur. Bu, özellikle immünitenin sınırlı olduğu durumlarda (örneğin diyalize giren hastaların hepatit B immünizasyonu) faydalı olabilir (121,122). Aşı içeriği, doğal bağışıklığı ve bu sayede aşı yanıtlarını doğrudan etkiler.

En güçlü antikor yanıtları; genellikle "doğal olarak adjuvanlanmış" canlı aşılarla elde edilir. Bu aşılar doğal tepkileri daha iyi aktive ederler ve böylece kazanılmış immün hücrelerin uyarılmasını, ayrıca antijenin replikatif ekspansiyonunun sağlanmasını daha iyi desteklerler. Cansız aşılar, çeşitli mekanizmalarla aşı yanıtını kolaylaştıran ve keskinleştiren adjuvanlar aşı içeriğine eklenirler (123). İmmün sistemin gücü aslında çok sayıda çeşitli patojenin üstesinden gelmek için immünolojik çeşitliliğe izin veren yüksek polimorfik doğasında yatar. Bu çeşitlilik ise aşı yanıtlarını etkiler (124).

İmmünkompetans hayatın iki aşırı ucunda sınırlı olan aşı antikor yanıtlarını aşıkarca etkiler. Akut veya kronik hastalıklar, akut veya kronik stres, B veya T hücre immünesini etkileyen birçok faktör de aşı yanıtını sınırlandırır.

#### **2.10.2.2.1. Aşı yanıtlarında yaşa bağlı değişimler**

Doğal ve kazanılmış antikor yanıtı ve T hücre aracılı hücresele immün yanıt yaş ile birlikte azalır. Bu da enfeksiyonların sıklığını ve ciddiyetini arttırırken aşuların koruyucu etkilerini de azaltır. Yaşlanma, protein aşulara karşı antikor yanıtının büyüklüğünü ve kalıcılığını etkiler (125,126). Bu durum influenza, tetanoz ve kene ile bulaşan ensefalit (KBE) aşularına karşı serumda daha az antikor oluşmasıyla gösterilmiştir (127-129). Yaşlanmanın PS pnömokok aşı yanıtlarını da etkilediği gösterilmiştir (130).

Yaş ile ilişkili antikor yanıtlarının sınırlılığı alta yatan çok sayıda olayın etkisi sonucu ortaya çıkar (131,132). T bağımsız PS aşulara yanıt; yaşlı insanlara PS IgM yanıtını sınırlandıran; IgM + bellek B hücrelerinin rezervuarlarındaki azalma ile doğrudan ilişkilidir (133). Aynı zamanda GM'lerin uyarılmasına dayanan antikor yanıtı da yaşlı insanlarda sınırlıdır. GM'lerin bu sınırlılığı B hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını da sınırlandırır. Bu şekilde antikor yanıtının büyüklüğü ve fonksiyonu sınırlanmış olur. Bu durum aynı zamanda immünglobulin genlerindeki hipersomatik mutasyonları da kısıtlar. Bu nedenle antikorlar, genç insanlardakine kıyasla afinite/fonksiyonel kapasite olarak daha zayıftır. Son olarak, GM'lerin sınırlılığı immünglobulin anahtar çeviriminin etkinliğini önler, sonuçta IgG1 ve IgG2 antikor alt sınıfında (örneğin pnömokokal PS'ye karşı) yaş ile ilişkili farklılıklar meydana gelir (134). B hücrelerine intrinsik faktörler ve diğer hücre tiplerini de etkileyen faktörlerin yanı sıra çok sayıda faktör yaşlı kişilerde GM'lerin indüksiyonunun sınırlandırılmasına katkıda bulunur (135).

Yaşlı kişilerin yüksek afiniteli antikor yanıtı oluşturmadaki sınırlı yeteneği B ve CD4+ T hücre yanıtının kapasitelerindeki farklılıkların bir sonucudur. T hücre yanıtındaki yaş ile ilişkili değişiklikler, naif T hücrelerindeki tedrici azalma ve timik çıkışın azalmasından kaynaklanır (136,137)

## **2.11. Kuduz aşıları**

### **2.11.1 Aktif immünizasyon**

Sinir dokusu aşısı hazırlanmasındaki majör değişiklikler, virüsü inaktive etmek için kısmen veya tamamen fenol kullanan Fermi (138) ve Semple (139) tarafından tanıtılmıştır. Beyin dokusu içeren kuduz aşılarına karşı gelişen advers reaksiyonlar Pasteur zamanından beri bilinmektedir.

Aşıdaki miyelin dokusuyla ilişkilendirilen nörolojik komplikasyonların yanı sıra, sabit virüs de insanlar için patojenik olabilmektedir. Yenidoğan fare beyinlerinden hazırlanan miyelinsiz aşılar Fuenzalida ve arkadaşları (140) tarafından 1956'da tanıtılmıştır ve halen Latin Amerika'nın bazı yerlerinde kullanılmaktadır.

Embriyone ördek yumurtasından hazırlanan ördek embriyo aşısının (DEV) tanıtılması ile (141) aşı sonrası reaksiyonların sayısı ve şiddeti büyük ölçüde azalmıştır; fakat DEV, beyin dokusu açısından daha az immünojeniktir. Fare beyni ve DEV aşıları için, günlük 14 - 23 inokülasyon önerilmiştir; fakat fazla miktardaki bu doz bile ciddi temas sonrası her zaman kuduza karşı korumamıştır. Bu yüzden, primer immünizasyon ve temas sonrası önlem için düşük dozlarda güvenli ve etkin olarak kullanılacak hayli immünojenik kuduz aşısına uzun zaman şiddetle ihtiyaç duyulmuştur.

### **2.11.2. Hücre kültürü kuduz aşıları**

Kuduz aşılarının güvenilirlik probleminin çözümü, sinir dokusu hücre kültüründe üretilen virüsten hazırlanan aşıların geliştirilmesine dayanmıştır. Tüm hücre kültürü aşıları, intramüsküler doz başına en az 2.5 IU potensi olan virüs antijeni içermesi gerekmektedir. Bununla birlikte, immünojenite verileri olan bir meta-analiz daha yüksek antijen konsantrasyonunun daha yüksek immün yanıtı dönüşmediğini de açığa çıkarmıştır (142).

### 2.11.2.1. İnsan diploid hücre aşısı

1960'ların başında, Wistar Enstitüsü, Philadelphia, Pennsylvania çalışanları hayvan proteinlerine allerji indüksiyonu gibi primer doku kültürlerinin doğasında olan zorluklarından kaçınmak için virüs üretiminde insan diploid hücre suşu WI-38'i seçmişlerdir (143,144). Bu sebepten dolayı üretilen, konsantre ve saflaştırılmış virüs içeren insan diploid hücre aşısı (HDCV), DEV, fare beyin veya yetişkin beyin dokusu aşılara göre deney hayvanlarında ve insanlarda immün cevabı daha iyi uyarmıştır (145,146). Aşı geliştirilmesine yönelik teknik gelişmeler ile, virüsün Pitman-Moore suşunun WI-38 hücrelere adaptasyonu (150) hücre içermeyen virüsün propiolakton ile inaktivasyonu ve ultrafiltrasyon ile virüsün konsantrasyonu sağlanmıştır (148). Halen HDCV, Pitman Moore L503 3 M suşu ile inoküle edilen MRC-5 insan fibroblastlarında üretilmektedir. Potens, Ulusal Sağlık Enstitüleri testi ile farelerde belirlenir ve en az 2.5 IU/doz'dur.

HDCV, ilk kez 1976'da Avrupa'da insanlarda temas öncesi ve sonrası immünizasyon için lisans almıştır. HDCV, ABD'de Haziran 1980'den beri lisanslıdır. Aşı; temas öncesi immünizasyonda, antikor devamı için hatırlatma dozlarında ve temas sonrası immünizasyonda kullanılır. Dünya genelinde 1.5 milyondan fazla kişinin HDCV ile aşılandığı tahmin edilmektedir. HDCV temelde, kuduz virüsü ile enfekte MRC-5 insan embriyo fibroblast hücre kültürlerinden elde edilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde satılan aşının her bir dozu, propiolakton, %5 insan albümini, fenolsulfoftaleyn ve antibiyotik olarak neomisin sülfat (<150 µg) ile inaktive edilmiş kuduz virüsü içerir. Aşı, toz forma liyofilize edilir ve steril suda yeniden oluşturulur. Hiçbir koruyucu veya stabilize edici içermez. Hindistan Serum Enstitüsü aynı zamanda insan diploid hücrelerinde yapılan ve propiolakton ile inaktive edilen kuduz aşısını üretmiştir. Adjuvan olarak alüminyum fosfat içerir ve koruyucu olarak thimerosal içeren sıvı formda sunulur. İdeal saklama koşulları, aşının en az 3.5 yıl stabil kaldığı sıcaklık olan 2-8°C'dir (147). Bununla birlikte, 37°C'de bir ay saklanan aşının da halen potent kaldığı gösterilmiştir (148,149).

Intramüsküler inoküle edilen doz üreticiye bağlı olarak 0.5-1 mL'dir. Daha önceden CCV ile temas öncesi veya sonrası aşılanmış olan veya başka aşılarından sonra kanıtlanmış viral nötralizan antikor (VNA)'sı olan kişilere maruziyet sonrası her 0. ve 3. günde kuduz immünglobulin (RIG)'siz intramüsküler enjeksiyon yapılmalıdır. Hatırlatıcı

yanıtların çok iyi olduğu görülmüştür (150). Dökümanete edilmiş bir VNA yanıtı olmayan ve sinir dokusu aşısı yapılan kişiler tam temas sonrası rejime girmelidir.

## **2.12. İmmünizasyonun sonuçları**

### **2.12.1. İmmün yanıtlar**

Sinir dokusu aşıları güvenilirlik veya etkinlik bakımından optimal değildir (151). Hücre kültürü aşısı (CCV)'lere karşı antikor yanıtı ile ilgili kapsamlı çalışmaların birkaç anahtar bulgusu aşağıdaki gibidir.

Tipik olarak, IgM antikorları ilk doz aşından 4 gün sonra, IgG antikorları ise 7-14 gün sonra ortaya çıkar (152). 21-28 güne kadar uzayan üç doz CCV aşısı, sağlıklı insanların %100'ünde antikorları indükler ve bir temas öncesi rejimi olarak kullanılabilir. İntramüsküler aşılama ile, sağlıklı kişilerde temas sonrası primer rejim ilk iki hafta boyunca verilen dört dozdur. Birçok sahayı (2-4 veya daha fazla) kullanan, 0-30 gün arası 4-5 zamanda uygulanan intradermal rejimler de yeterli antikor yanıtını uyarırlar ve çok daha az aşı volümü kullanırlar. Bu da ekonomik bir avantajdır.

Aşı yapılan kişi immünsüpresif değilse, intradermal aşı ile birlikte klorokin almadıysa veya standart önerilerden önemli bir sapma göstermedikçe CCV ile rutin temas öncesi veya sonrası immünizasyonda, VNA titrelerini kontrol etmek gerekli değildir (153). HIV ile enfekte hastalar kuduz aşısına zayıf yanıt verebilirler (154). Bu hastalar serolojik olarak izlenmelidir. Yaş da aşı yanıtında bir faktördür; 50 yaşından yaşlı kimseler daha genç olanlara göre daha kötü yanıt verebilir, fakat hepsi serokonversiyon gösterir (155,156).

Bazı konak yanıtı genleri de önemlidir, çünkü aşılananlardan HLA grup B7 ve DR2 olanlar erken ve daha yüksek antikor yanıtı gösterirken, HLA grup DR3 olanlar daha geç ve daha düşük seviyede yanıt verirler (157). VNA titrelerinin 0.5 IU/ mL'den fazla olmasıyla elde edilen serokonversiyon, iki doz aşı alanların sadece %33'ünde, üç veya daha fazla doz alanların %100'ünde elde edilir (158).

### **2.12.2. İmmünitenin kalıcılığı ve tekrar dozları**

VNA'lar aşılama sonrası uzun bir periyot boyunca yüksek seviyede kalmaz. Bir yıl sonunda, VNA'lar 1-3.5 IU arasındaki geometrik ortalama seviyelere düşebilir (159-161) ve iki yıl sonunda, kişilerin %15-20'sinde minimum kabul edilebilir seviye olan 0.5 IU'nin altına düşebilir (162). Ancak, B hücreli bellek, uzun sürelidir (163).

Aşı tekrar dozları, VNA'ların geri yüklenmesinde etkilidir. Kişilerin %100'ünde yedinci gün sonunda beş kat artış gösterir. İki tekrar dozu, tekrar yanıtının hızını kolaylaştırabilir (164). Bu nedenle, daha önce immünize olup da tekrar kuduz riskine maruz kalan kişiler üç gün ara ile RIG'siz iki hatırlatma dozu almalıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde intradermal kullanım için onaylı bir preparat olmamasına rağmen, hatırlatma dozları intramüsküler veya intradermal verilebilir.

### **2.12.3. İmmün korumanın eş bağlantıları**

Potent kuduz aşuları ile temas öncesi aşılama antikorların oluşmasına yol açar. Ayrıca aşı sitotoksik T hücrelerinin üretimini uyarır. Nötralizan antikorların yokluğunda bunların aşılama fareleri koruduğu gösterilmiştir. Temas sonrası aşılama insanlarının korunmasının mekanizması tam olarak bilinmese de nötralizan antikorlar önemli rol oynar (165). Doku kültürü orijinli konsantre ve inaktif kuduz aşısı, uygulandıktan birkaç saat sonra yüksek seviyelerde dolaşan interferonları uyarabilme yeteneğine sahiptir ve eğer virüsle karşılaşmadan hemen önce veya sonra verilirse hayvanları kuduz enfeksiyonundan koruyabilir. Gerçekte, insanlar kuduz bir hayvan tarafından ısırıldığı zaman viral doz, uygulama yeri ve önem derecesi kontrol edilemez niteliktedir. Bu şekilde, insanlarda ve diğer hayvanlarda, sonucun mutlak öngörücüsü olarak tanımlanmış belirgin bir "serum koruyucu antikor düzeyi" yoktur. Referans laboratuvarlar tarafından serum nötralizasyon testinde ölçülebilen uluslararası standart seviye 0.5 IU/mL'dir.

Bununla birlikte hiçbir aşı %100 etkili değildir ve hiçbir VNA seviyesi doğrudan sonucun göstergesi değildir. Uygulamada, viral maruziyet sonrasında, önceden aşılama kişileri erkenden yara bakımı ve hızlı hatırlatıcı yanıtı uyarmak için de aşının hatırlatma dozunu almalıdır. Rutin antikor testlerine güvenilmez veya immünizasyon süreci için önceden belirlenmiş olan bir titre yoktur. Benzer şekilde, aşı etkinliğinin deneysel test

edilmesinde, VNA saptanamayan hayvanlar da enfeksiyondan korunabilir ve 0.5 IU/mL'den daha fazla titreli olan hayvanlar bile ölebilir.

## **2.13. Tetanoz toksoidi**

### **2.13.1. Toksoid tanımı**

Halihazırda, ticari toksoidi üretmek için yüksek kazançlı bir *C. Tetani* suşu, yüksek kapasiteli fermentleyicilerde (1,000 L'ye kadar) sıvı ortamda kültüre edilir. Latham tarafından Mueller ve Miller'inkinden modifiye edilen ortam, kazeinin sindirilmiş triptik'ini içerir, Berna ve Witte peptonları ve diğer alerjenik maddeler içermez (166).

### **2.13.2. Aktif immünizasyonun sonuçları**

#### **2.13.2.1. İmmün yanıtların değerlendirilmesi**

Aktif immünizasyon, tetanoza karşı bağışıklığı, serum antitoksin üretimini uyararak yürütür. Tetanoz toksoidi ile primer immünizasyon aynı zamanda alıcıların % 74-90'ında hücrel immün yanıtları (T helper tip 1 (Th1) veya tip IV aşırı duyarlılık) uyarır. Bu da bir kimsenin oluşturduğu hatırlatıcı yanıtı değerlendirmede faydalı olabilir (167). ABD'de tetanoz toksoidi içeren ürünlerin lisanslanması ve düzenlenmesi için serolojik verileri gözden geçirirken; FDA, ELİSA ile belirlenen 0.1 IU/mL'yi minimum koruma seviyesinin yaşamsal bir ölçüsü olarak kullanır (168).

#### **2.13.2.2. Korumanın serolojik eş bağlantıları**

Tetanoza karşı korumayı yürüten minimal tetanoz antitoksin seviyesi in vivo nötralizasyon kiti tarafından ölçüldüğü şekliyle genellikle 0.01 IU/mL olduğu kabul edilir (169-172).

### **2.13.2.3. İmmüitenin süresi**

Her bir ardışık tetanoz toksoid enjeksiyonu sonrası, antitoksin seviyeleri iki hafta içerisinde zirve yapar, iki ay boyunca hızla düşer, takip eden yıllarda ise daha tedrici bir şekilde düşer (173). Üç veya daha fazla doz toksoid öyküsü olup da saptanamayan antitoksini olan kimseler bir rapel dozdan sonra 4-7 gün içerisinde saptanabilir antikorları oluştururlar (174-176). Beş yıl sonra bazı hastalarda antitoksin seviyeleri çok az koruyucu veya koruyucu olmayan seviyelere düştüğü için, temiz ve minör dışında yarası olan hastalar için güncel öneri, son dozdan itibaren beş yıldan fazla zaman geçtiyse bir doz toksoid almaları şeklindedir (177-179).

### **2.14. Korunma ve kontrol**

İnsanları korumanın en önemli yolu, kuduz hayvanların kontrolüdür. Hastalık, karantina işlemlerinin başarılı şekilde uygulanması sayesinde birçok ülkede elimine edilmiştir. Bu yüzden evcil hayvanlar ve seçilmiş kişiler için profilaktik prosedürler ve insanlar için de TSKP uygulaması korunmanın temelini oluşturmaktadır. Birçok ülkede kedi ve köpeklere aşı uygulanması yasalaştırılmıştır. Aşılamalar veterinerlerce uygulanmalıdır; çünkü uygunsuz aşılamalar bağışıklık oluşturmayabilir. Hayvan serokonversiyon hızları, özellikle kuduz prevelansının arttığı bölgelerde koruyuculuğu netleştirmek amacıyla değerlendirilmelidir. Vahşi hayvanların aşılması etkin bir halk sağlığı ölçütüdür. Belçika'da dört yıllık etkili bir aşılama sonrası tilki popülasyonunda kuduz hemen tamamen elimine edilmiştir. Bu uygulama köpeklerde de etkili olmuştur. Evcil hayvanların aşılması da profilakside önemlidir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde hastalığının önlenmesinde önemli bir basamak oluşturmaktadır (180-183).

#### **2.14.1. Kuduz profilaksisi**

Hastalığın ölümcül olması nedeniyle profilaksi tedavi etmekten daha önemlidir. Bu açıdan insanlarda kuduz profilaksisi büyük önem taşımaktadır (29). Bu nedenle, temas riski olan kişilere temas öncesi profilaksi, riskli teması olanlara da temas sonrası profilaksi uygulanmalıdır. Kuduz profilaksisi için Sağlık Bakanlığı tarafından DSÖ'nün önerileri dikkate alınarak 2011 senesinde yayınlanan "Kuduz Korunma ve Kontrol Yönergesi" yayınlanmıştır.



### **2.14.2 Temas öncesi profilaksi**

Temas öncesi profilaksi, kuduzla karşılaşma riski artmış olan meslek gruplarına (veteriner hekimler, kuduz laboratuvarı çalışanları v.b.) önerilir. Bu kapsamda, kuduz aşısı 0, 7 ve 21 (veya 28) günlerde olmak üzere toplam üç doz şeklinde uygulanır.

#### **2.14.2.1. Temas öncesi profilaksi uygulanacak kişiler**

- Kuduz açısından riskli işlerde çalışanlar (veteriner hekimler, hayvan bakıcıları, kuduz laboratuvarı çalışanları v.b.),
- Kuduz riski olan hayvanlarla sık temas edenler,
- Yabani hayat ile temas riski yüksek olan doğa sporu yapanlar,
- Köpek kuduzunun yüksek olduğu ve kuduz riskli temas halinde uygun tıbbi yaklaşımın verilemeyeceği bölgelere seyahat edenlerdir.

#### **2.14.2.2. Temas öncesi aşı uygulama şekli ve takvimi**

Deltoid kas içine 0,7 ve 21 (veya 28) günlerde birer doz olmak üzere toplam üç doz aşı uygulanır. Gluteal bölgeye ve karın çevresine aşı uygulaması kesinlikle yapılmaz.

Kuduz araştırma laboratuvarı ile kuduz virüsü veya aşısı üretiminde çalışanlar gibi yüksek risk grubunda olan kişilerin her 6 ayda bir, diğer risk gruplarının ise 2 yılda bir kuduz antikorları ölçülür. Antikor düzeyi yeterli ise aşı yapılmasına gerek yoktur. Eğer referans laboratuvarında ölçülen RFFIT (Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test) ile tam nötralizasyon 1/5 serum dilüsyonunun altında (ELISA 0.5 IU/ml altında) ise bir doz rapel aşı önerilir. Risk grubunda antikor ölçümünün yapılamadığı durumlarda 2 yılda bir tek doz rapel aşı yapılabilir. Bağışıklığı baskılanmış kişilerde antikor cevabı öngörülemediği için kesin süre verilemez, bu nedenle mutlaka antikor bakılmalıdır.

#### **2.14.3. Kuduz riskli temas sonrası profilaksi**

Dünyada kuduz riskli temas iki farklı epidemiyolojik özellik gösterir. İlki ABD'de olduğu gibi sadece vahşi hayvanlardan kuduz bulaşı, diğeri ise Hindistan'da olduğu gibi kontrolsüz evcil hayvanların ön planda olduğu kuduz bulaşdır. Türkiye Cumhuriyeti

Sağlık Bakanlığı Kuduz Saha Rehberinde yer alan Türkiye'ye yönelik kuduz profilaksi önerileri; ülkemiz verileri, DSÖ ve diğer ülkelerin kuduz riskli temas sonrası profilaksi rehberleri dikkate alınarak geliştirilmiştir.

#### **2.14.3.1. Kuduz riskli temas**

Kuduza yakalanma ihtimali olan hayvanların ısırıkları, yeri ne olursa olsun risk oluşturur. Açık yara, kesi, müköz membranların tükürük, salya ve diğer nöral doku gibi potansiyel enfekte olabilecek materyalle teması ve tırmalama da ısırık dışı kuduz riskli temas olarak kabul edilir.

#### **2.14.3.2. Kuduz profilaksisi gerektirmeyen temaslar**

Ülkemizde ve dünyada bugünkü verilerle fare, sıçan, sincap, hamster, kobay, gerbil, tavşan, yabani tavşan ısırıkları ile insana kuduz geçişi gösterilmemiştir. Bu nedenle hayvan sağlığı ile ilgili kurumlar özel bir veri bildirmediğiçe, bu tür hayvan ısırıklarına kuduz profilaksisi gerekmez.

Bugünkü verilerle, ülkemizde eve giren yarasaların ısırığı veya evde yarasa bulunması durumunda kuduz profilaksisi gerekmez. Doğal ortamdaki mağaralarda olan yarasa teması vaka bazlı değerlendirilir. Soğukkanlı hayvanlar (yılan, kertenkele, kaplumbağa v.b.) ve kümes hayvanları tarafından ısırılanlara, sağlam derinin yalanması durumunda (kategori I temas), bilinen ve halen sağlam bir hayvan tarafından 10 günden daha önce ısırılanlara veya temas öyküsü olanlara, daha sonra kuduz olduğu anlaşılan bir hayvanı beslemiş olanlara; kan, idrar ve feçesiyle temas etmiş, pişmiş etini yemiş, kaynatılmış sütünü içmiş veya bu sütle yapılan süt ürünlerini tüketmiş olanlara ve kuduz hastasına rutin bakım yapan sağlık personeline riskli teması olmadıkça (müköz membran veya bütünlüğü bozulmuş deri teması, ısırma v.s) kuduz profilaksisi gerekmez.

Profilaksi gerektirmeyen durumlarda da (insan ısırıkları dahil) yara temizliği, antibiyotik tedavisi, tetanoz profilaksisi gibi ihtiyaç duyulan tedavi yaklaşımları ihmal edilmemelidir. Kuduz profilaksisi uygulansın ya da uygulanmasın tüm kuduz riskli temaslar mutlaka kayıt altına alınmalıdır.

#### **2.14.4. Temas sonrası profilaksi**

- Yara bakımı
- Antibiyotik profilaksisi
- Tetanoz profilaksisi
- Kuduz aşısı uygulaması
- Kuduz immünglobulin uygulaması basamaklarını kapsar.

##### **2.14.4.1. Yara bakımı**

Kuduz riskli temas profilaksisinde en önemli adım yara bakımındır. İyi bir yara bakımı, virüsün geçişini azaltmadaki en etkin yöntemdir. Yara bakımı mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır. Tüm yaralanmalarda yara yeri derhal bol akarsu (basınçlı su veya hortum ucunun sıkılarak mümkün olduğu kadar jet akımının sağlanması şeklinde) ve sabunla iyice yıkanmalıdır. Sağlık merkezlerinde büyük boy enjektör ile serum fizyolojik kullanılarak da yıkama işlemi yapılabilir.

Virüs uzun süre ısırık bölgesinde kalabileceği için aradan geçen süreye bakılmaksızın yıkama işlemi mutlaka uygulanmalıdır. Yıkama işlemi bittikten sonra alkol veya iyotlu antiseptiklerden biri kullanılmalıdır. Mekanik olarak virüsün mümkün olduğunca uzaklaştırılması amaçlandığından, sadece antiseptik uygulama, bol su ve sabunla yıkamanın yerini alamaz. Mümkün olduğunca dikiş ve benzeri girişim yapılmaması tercih edilir. Derin ve geniş yaralanmalarda, kozmetik faktörler ve enfeksiyon riski değerlendirilmelidir. Kuduz profilaksisi gerekiyorsa, yara çevresine ve içine kuduz immünglobulin yapıldıktan sonra dikiş atılabilir.

##### **2.14.4.2. Antibiyotik profilaksisi**

Tüm insan ve hayvan ısırıklarında şu koşullarda profilaksi gerekir:

- Yüzden ısırılmalar
- Elden ısırılmalar
- Kemik ve eklem penetrasyon olasılığı
- İmmünyetmezlikli kişiler (splenektomi dahil)

- Protez ekleme yakın yaralar
- Genital bölge yaralanmaları
- Diğer yaralanmalarda ise aşağıdaki koşullarda antibiyotik profilaksisi gerekir:

Ödem ve ezilme varlığında, ilk sekiz saat içinde ise klinik bulgular olmasa bile antibiyotik profilaksisi uygulanır. İlk sekiz saatten sonraki başvurularda klinik olarak enfeksiyon düşündürülen bulgu yoksa antibiyotik vermeye gerek yoktur. Çocuk ve erişkinler için antibiyotik profilaksi süresi 3 gündür. İmmünsüpresif hastalar dahil tüm hastalar 3 gün sonra tekrar değerlendirilmelidir.

### 2.14.2. Tetanoz profilaksisi

Tüm hastalar tetanoz profilaksisi yönünden değerlendirilmelidir. Yaralanma sonrasında yara bakımı ile birlikte tetanoz profilaksisi aşağıdaki tabloda önerildiği gibi yapılmalıdır. Gerektiğinde tetanoz immünglobulini de kullanılır. İnsan kaynaklı tetanoz immünglobulini 250 IU, im yoldan uygulanır; at kaynaklı immünglobulin kullanılacaksa 1500-3000 IU, im olarak yapılabilir.

**Tablo 2.** Kuduz riskli temas sonrası tetanoz profilaksisi

Bağışıklama	Kategori 2 Kuduz Riskli Temas <sup>1</sup>		Kategori 3 ve 4 Kuduz Riskli Temas	
	Td	TIG	Td	TIG
Bilinmiyor veya < 3 doz	Evet	Hayır	Evet	Evet
>3 doz	Hayır/Evet <sup>2</sup>	Hayır	Hayır/Evet <sup>3</sup>	Hayır

<sup>1</sup> Kirli ve dışkı ile bulaşık Kategori 2 yaralanmalar kategori 3-4 gibi değerlendirilir.

<sup>2</sup>Evet son dozun üzerinden geçen süre >10 yıl ise

<sup>3</sup>Evet son dozun üzerinden geçen süre >5 yıl ise (daha sık rapel doza gerek yoktur)

Td: Tetanoz ve erişkin tip difteri toksoidi, TIG: Tetanoz immünglobulin

İnsan kaynaklı tetanoz immünglobulini 250 IU, im yoldan uygulanır, at kaynaklı immünglobulin kullanılacaksa 1.500-3000 IU, im olarak yapılabilir.

### **2.14.3. Kuduz aşısı uygulanması**

Tüm temas sonrası bağışıklama yaklaşımları, aradan geçen süre ve ısırık ya da ısırık dışı temas olup olmadığına bakmaksızın kuduz immünglobulin ve aşısının birlikte verilmesini kapsamalıdır. Mevcut hücre kültürü aşılardan her birinin yeterli etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. CDC önerilerine göre 0,3,7 ve 14.günde yapılan toplam 4 doz aşı yeterli koruma sağlamaktadır (26). Aşılama temas sonrası olabildiğince erken başlanmalıdır. Kuduzda enkübasyon süresi çok değişken olduğundan, temas sonrası geçen süreye bakmaksızın aşılamaya başlanmalıdır.

Aşı, erişkinlerde deltoid bölgeye, kas içine uygulanır. Küçük çocuklarda uyluk anterolateral bölgeye kas içine uygulanabilir. Gluteal bölgeye enjeksiyon, antikor titresini düşürdüğü için asla yapılmamalıdır. 10 günlük gözlem süresi içinde şüpheli temasa neden olan hayvanın kuduz olmadığı kanıtlanırsa, aşı uygulamasına son verilir. Daha önce tam doz aşılanmış veya temas öncesi tam doz profilaksi uygulanmış kişilerde, temas sonrası bağışıklama, 0. ve 3. günlerde 2 doz aşı, kas içine uygulanarak yapılır.

### **2.14.4. Kuduz immünglobulini uygulanması**

Kuduz immünglobulini tek dozda, bir kez uygulanır. Amaç aşılama ile antikor üretimi sağlanıncaya dek antikor düzeyini pasif olarak sağlamaktır. İlk aşı dozu ile birlikte aynı gün veya bir hafta sonrasına kadar uygulanabilir. İyileşmeye başlamış bir yara bile olsa mutlaka yaranın etrafına uygulanmalıdır.

İlk aşı dozundan bir hafta sonra, antikor yanıtı oluşacağından önerilmez. Gecikmiş vakalarda geçen süreye bakılmaksızın uygulanır. Dozu; insan kaynaklı olanlar için 20 IU/kg, heterolog olanlarda 40IU/kg olarak tam dozda yapılmalıdır. Dozun artırılmasının hiçbir yararı yoktur Anatomik olarak uygunsa, yara çevresi ve içine yapılmalıdır. Geri kalan miktar aşının yapıldığı ekstremiteden farklı bir ekstremiteye ve kas içine uygulanır. Eğer önerilen doz miktarı tüm yaraya uygulamak için yetersiz kalıyor ise steril serum fizyolojik ile 2-3 kat sulandırılarak immünglobulin miktarı arttırılabilir.

At kaynaklı immünglobulin uygulanmadan önce test edilmelidir. Deri testi heterolog serum proteinlerine karşı IgE ile gelişen (Tip 1) hipersensitiviteyi tespit etmek

için yapılır. 1/10 oranında seyreltilmiş 0.1 mL antiserum bilek dirsek arası bölgeye 3 mm çapında intradermal yapılır. Eş miktarda fizyolojik tuzlu su ile kontrol intradermal enjeksiyon yapılır. 15 dakika sonra antiserum uygulanan alanda çapın 6 mm daha büyük olması, lokal ödem veya sistemik reaksiyon pozitif olarak kabul edilir. Negatif deri testi hipersensitivite reaksiyonu olmayacağı garantisini vermez. Gelişebilecek anafilaktik reaksiyona müdahale edebilmek için adrenalini hazır bulundurulmalıdır.

#### **2.14.5. Serumların yan etkileri**

İnsan kaynaklı kuduz immünglobulin kullanılması sonrasında lokal ağrı ve hafif ateş gözlemlenebilir. İnsan kaynaklı kuduz immünglobuline özgün olmamakla birlikte, diğer benzer bazı immünglobulinlerin enjeksiyonu sonrası çok nadiren anjiyotik ödem, nefrotik sendrom, anafilaksi geliştiği bildirilmiştir. At kaynaklı saflaştırılmamış anti-kuduz serumunda ise, anafilaksi gibi önemli yan etkilere daha sık rastlanır. Human rabies immünglobuline (HRIG)'e oranla çok ucuz olan at kaynaklı kuduz immünglobulin (ARS-ERIG)'de total yan etki görülme oranı %1–6.1'dir. Bu yan etkiler de görülme sıklığına göre enjeksiyon yerinde lokal reaksiyon, jeneralize ürtiker, eritematöz döküntüler, eklem ağrısı, ateş ve atopik hastalarda astım krizidir.

#### **2.14.6. Profilaksi uygulamalarında başarısızlık nedenleri**

Toplumun tüm kesimlerinin özellikle çocukların kuduz şüpheli temas durumunda yara bakımı konusunda eğitilmesi ve bir sağlık kurumuna başvurması gerektiğini bilmesi gerekmektedir. Ülkemizde her yıl çok sayıda kuduz riskli temas bildirilmektedir (184). Ancak kesin kuduz teması sonrası profilaksi başarısı konusunda halihazırda veri bulunmamaktadır. Tayland'da, kuduz hayvan ile temas sonrası yüz ve baş bölgesinde yaralanma ile başvuran ve profilaksi başarısızlığı görülen beş olgu bildirilmiştir. Tüm hücre kültürü aşısı ve immünglobulin uygulanmış olan bu olguların, üçünde yara bölgesine immünglobulin uygulamasından önce cerrahi kapatma işlemi yapıldığı, birinde ise intramüsküler immünglobulin uygulandığı, daha sonra yaraya dikiş atıldığı, ancak yara çevresine immünglobulin uygulaması yapılmadığı belirtilmiştir. Tüm olgularda immünglobulin uygulamasının yara bölgesine yeterince uygulanmadığı saptanmıştır (185).

Aşı veya immünglobulin temin edilememesi de önemli nedenlerdir. Özellikle insan kaynaklı immünglobulin bulunamaması, at kaynaklı serum kullanımının yan etkilerinden kaçınılmasına yol açabilmekte, yönergede belirtilen serum temin edilememesi durumunda önerilen alternatif 2.1.1 aşılama (0.gün 2 doz, 7.ve 21.günlerde birer doz) tercih edilmektedir. Ülkemizde 2001 yılında yapılan bir çalışmada, 5 doz aşı + immünglobulin uygulanan 43 hasta ile 2.1.1 aşı şeması uygulanan 42 hasta karşılaştırılmıştır. İlk grup hastada 7. günde %30 oranında koruyucu antikor düzeyi saptanmış, ikinci grupta ise bu oran %53 olarak bulunmuştur. Bir ay sonundaki koruyucu antikor yüzdeleri, birinci grupta %90, ikinci grupta %95 olarak saptanmıştır. Bu çalışma serum antikor düzeyinin bir hafta sonunda 2.1.1. şeması ile hastaların yarısında koruyucu düzeye ulaştığını göstermektedir (186). Kuduz hastalığı patogenezi dikkate alındığında yara bakımı ve yara bölgesine immünglobulin uygulanması gerekliliği önemini korumaktadır. Yine serum uygulamasına alternatif arayışı ile yapılan bir çalışmada, çok sayıda vücut bölgesine intradermal uygulanan aşılama yöntemleri denenmiş ancak immünglobulin uygulamasına alternatif olacak bir sonuç elde edilememiştir. Bu nedenle, her temas olgusunun, temas edilen hayvan, yaralanma bölgesi (sinir innervasyon sıklığı dikkate alınarak; örneğin el, yüz, baş bölgeleri), yaranın derinliği ve genişliği gibi özellikleri dikkate alınarak yara bakımı ve serum uygulaması ön planda olacak şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir (187).

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Hastalar**

Bu çalışmada, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğine, 15.10.2012-12.06.2013 tarihlerinde kuduz riskli temas sonrası başvuran ve temas sonrası profilaksi verilen ardışık 80 hastanın retrospektif veri kayıtları analiz edildi.

##### **3.1.1. Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri**

Çalışmamıza alınma kriteri, hastaların kuduz şüpheli hayvan tarafından ısırılmış olması yani kuduz riskli teması. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara kuduz enfeksiyonunun kliniği, riskleri, genel özellikleri ve çalışma hakkında bilgi verildi. Çalışmamıza katılmayı kabul eden tüm hastalara bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutularak onamları alındı. Kortikosteroid, immünsüpresif ajan, sıtma ilacı kullananlar, immünsüpresif hastalığı olanlar, kategori I kuduz riskli teması olanlar ve 21.günde kontrole gelmeyen hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

##### **3.1.2. Çalışma dizaynı**

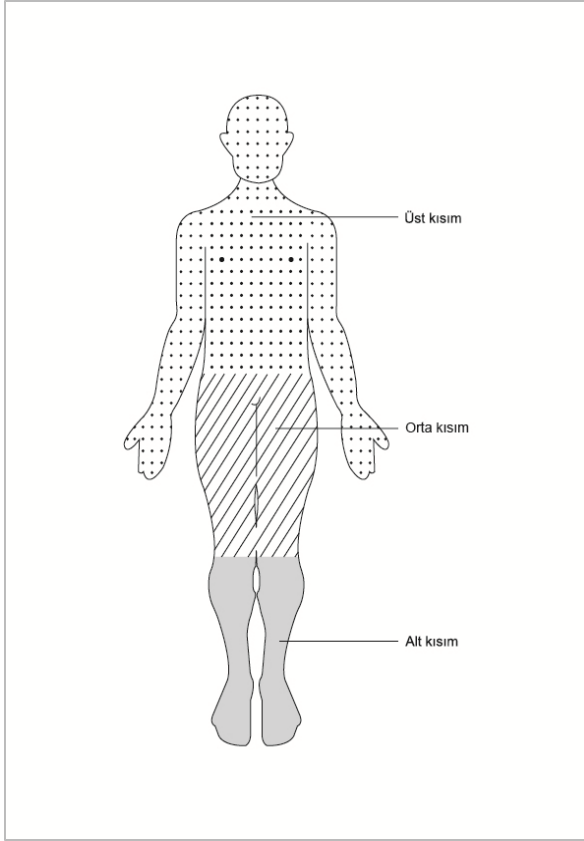
Kuduz şüpheli ısırıklar kirli yara kapsamında değerlendirildiğinden temas sonrası kuduz profilasisi verilen hastalar ayrıca tetanoz profilasisi açısından da değerlendirildi. Çalışmamıza alınan 80 hastanın 37'sine salt kuduz profilaksisi verilmişken 43 tanesine ise hem kuduz hem de tetanoz profilaksisi verilmişti. Hastalarımızdan daha önceki kuduz aşılması öyküsü olanlara kuduz aşısı, aşılama öyküsü olmayan hastalara da kuduz aşısı ve immünglobulini uygulanmıştı. Kuduz profilaksisi acil servis hemşireleri tarafından %70'lik alkol ile cilt dezenfeksiyonu yapıldıktan sonra uygulanmıştı.

Hastaların demografik özellikleri, ısırık yeri, ısırık yeri büyüklüğü, temas kategorisi, kaç doz kuduz aşısı yapıldığı, tetanoz profilaksisi verilip verilmediği, vücut kitle indeksi, sigara ve alkol kullanım öyküsü, eşlik eden hastalıkları, ısırılan hayvanın türü, ısırılan hayvanın aşı durumu, temas sonrası başvuru süresi, son 5 sene içerisinde kuduz profilaksisi veya tetanoz profilaksisi alıp almadığı ve allerji öyküsü hazırladığımız kuduz riskli temas formuna kaydedildi.



SSS'ye olan mesafe dikkate alınarak hastaların ısırık yeri, kuduz bulaşma riski açısından üç kategoriye ayrıldı. İnsan vücudu üst, orta ve alt olmak üzere kabaca 3 kısma ayrıldı. Buna göre; baş, gövde, her iki el ve kol ısırıkları (üst kısım) 1.derece risk, her iki uyluk ve kalça ısırıkları (orta kısım) 2.derece risk, her iki ayak ve bacak ısırıkları ise (alt kısım) 3.derece risk taşıdığı kabul edildi.

**Tablo 3:** İnsan vücudunun şematik olarak üç kısma ayrılması



Kategori II riskli temas şunları kapsamaktadır: Çıplak derinin hafifçe sıyrılması, deri altına geçmeyen yaralanmalar ve kanama olmadan küçük tırmalama veya zedeleme

Kategori III riskli temas ise şunları kapsamaktadır: Deriyi zedeleyen tek veya çok sayıda ısırma ve tırmalamalar, mukozanın ve açık cilt yaralarının hayvanın salyası ile temas etmesi ve lezyonun kafa, boyun, parmak uçları gibi sinir uçlarının yoğun olduğu bölgelerde olması

Çalışmaya alınan tüm olgulardan başvuru anında (0.günde) ve 21. günde periferik venöz kan örneği alınmıştı ve serumları ayrıştırılmıştı. Çalışma gününe kadar serum örnekleri derin dondurucuda (-20 °C'de) saklanmıştı. Çalışma günü hastaların serum örnekleri oda sıcaklığında çözündürüldü. Hastalardan 0.ve 21.günde alınmış olan serum örneklerindeki kuduz antikor seviyesi Grifols Triturus marka tam otomatik mikroelisa cihazında Biorad marka Platelia Rabies II kit kullanılarak mikroelisa yöntemiyle kantitatif olarak ölçüldü. Her iki hasta grubunun kuduz antikor düzeyinin ortancası hesaplandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı araştırıldı.

### **3.1.3. Etik Onam**

30.12.2011 tarihinde Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan etik açıdan onay alındı. Etik kurul sayı no: B.30.2.SAÜ.0.20.05.04.050.01.04/41

### **3.1.4. İstatistiksel Analiz**

Çalışmada kullanılan sürekli değişkenler Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile değerlendirildi ve buna göre; normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin kuduz aşısı grubu ile kuduz ve tetanoz aşısı grubu arasındaki karşılaştırmalarında bağımsız iki örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin aynı gruplar arasındaki karşılaştırmalarında Mann-Whitney U t testi kullanıldı. Kuduz nötralizan antikor düzeylerinin 0. ve 21 gün değerleri arasındaki karşılaştırmalarda Wilcoxon eşleştirilmiş iki örneklem testi kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma veya ortanca ve çeyreklikler arası genişlik [ $ÇAG = 3. \text{ çeyreklik} - 1. \text{ çeyreklik}$ ] ile gösterildi. Kategorik değişkenler yönünden gruplar arasındaki karşılaştırmalarda beklenen değerler gözönünde bulundurularak Pearson, Yates veya Fisher ki-kare testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile gösterildi. 21. gün antikor düzeylerinin 0.5 IU/ml ve daha yüksek olma olasılığı (aşı yanıtı) üzerine etkisi olan faktörlerin belirlenmesinde çoklu logistik regresyon analizi kullanıldı. p değeri 0.05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapıldı (IBM SPSS Statistics 20, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY)

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza 92 hasta dahil edildi. Bir hasta psöriasis nedeniyle metotreksat kullandığı için, bir hasta üçüncü doz aşısını yaptırmayıp riskli temas sonrası profilaksi protokolüne uymadığı için, 10 hasta ise 21.günde kontrole gelmediği için çalışmamızdan çıkarılmıştır. Bu şekilde, çalışmayı 80 hasta tamamlamıştır.

##### **Kontrol grubu**

Salt kuduz aşısı yapılan 37 hasta, kontrol grubunu oluşturdu. Bu gruptaki hastalara Tablo 3'e göre eş zamanlı tetanoz profilaksisi verilmedi. Bu grubun büyük bir kısmını son beş yıl içinde tetanoz profilaksisi aldığı bilinen çocuk yaştaki hastalar oluşturdu. Dolayısıyla yaş ortancası, çalışma grubuna göre daha düşüktü.

##### **Çalışma grubu**

Kuduz ve tetanoz aşısının beraber uygulandığı 43 hasta çalışma grubunu oluşturdu.

Hastaların 64'inde (%80) komorbid hastalık yoktu. Kalan 16'sında (%20) ek hastalık vardı. Hastaların komorbid hastalıkları Tablo 4.2'de sunulmuştur.

**Tablo 4.1:** Olgularımızın komorbid hastalıkları

Ek hastalık	N (%)
Hipertansiyon	7 (8.75)
Diabetes mellitus	3 (3.75)
Guatr	1 (1.25)
Hipotiroidi	3 (3.75)
Mental retardasyon	2 (2.50)
Koroner arter hastalığı	1 (1.25)
Konjestif kalp yetmezliği	1 (1.25)
Allerjik astım/astım	2 (2.50)
Hiperlipidemi	1 (1.25)
Migren	1 (1.25)

Alzheimer/demans	1 (1.25)
Psöriyasis	1 (1.25)
Epilepsi	1 (1.25)

Hastaların 50'si (%62.5) erkek, 30'u (%37.5) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 32,9±21,86 idi.

Isırık yeri olguların 52'sinde (% 65) üst kısım, 2'sinde (% 2.5) orta kısım, 26'sında ise (% 32.5) alt kısım idi.

Kuduz riskli temas kategorisi açısından; çalışmaya alınan hastaların 53'ü (%66.3) kategori II, 27'si ise (%33.8) kategori III sınıfında idi.

Olguların 64'ü (%80) sigara içerken, 7'sinin (%8,8) alkol kullanma öyküsü vardı. Hastaların 57'sinde (%71,3) köpek ısırığı, 23 ünde (%28,8) kedi ısırığı öyküsü vardı. Isıran hayvanların 27'si (%33,8) aşıllı, kalan 53'ü (%66,3) aşısızdı.

Hastaların 7'si (%8,8) son 5 yıl içerisinde kuduz profilaksisi almıştı. 36'sı (%45) son beş sene içerisinde tetanoz profilaksisi almıştı. Hastaların 11'inde (%13,8) allerji öyküsü vardı.

K grubuna (n:37) eş zamanlı tetanoz aşısı yapılmamıştı. KT grubuna (n:43) eş zamanlı tetanoz aşısı yapılmıştı. 21.günde bakılan kuduz antikör düzeyi 50 hastada (%62,5)  $\geq 0,5$  IU/ml, 21 hastada (%26.25) 0.12 ile 0.5 IU/ml arasında ve 9 hastada (% 11,25)  $<0.12$  saptandı.

**Tablo 4.2:** Tüm olguların demografik ve klinik özellikleri

Parametre		N (%)
Cinsiyet	Kadın	30 (37,5)
	Erkek	50 (62,5)
Isırık yeri	Üst	52 (65)
	Orta	2 (2,5)
	Alt	26 (32,5)

Temas kategorisi	II	53 (66,3)
	III	27 (33,8)
Ek hastalık	Yok	61 (76,3)
	Var	16 (20)
	DM	3 (3,8)
Sigara	Yok	64 (80)
	Var	16 (20)
Alkol	Yok	73 (91,3)
	Var	7 (8,8)
Isıran hayvan	Köpek	57 (71,3)
	Kedi	23 (28,8)
Isıran hayvan durumu	Aşısız	53 (66,3)
	Aşılı	27 (33,8)
Önceden kuduz profilaksisi alıp almadığı	Yok	73 (91,3)
	Var	7 (8,8)
Önceden tetanoz profilaksisi alıp almadığı	Yok	44 (55)
	Var	36 (45)
Allerji öyküsü	Yok	69 (86,3)
	Var	11 (13,8)
Eş zamanlı tetanoz aşısı	Yok	37 (46,3)
	Var	43 (53,7)
21.gün antikor düzeyi	<0.12	9 (11,25)
	0.12-0.5	21 (26,25)
	0.5>=	50 (62,5)

Tüm hastaların yaş ortalaması  $32,9\pm 21,86$  idi. Isırık yüzey alanı ortalaması  $5,25\pm 11,67\text{cm}^2$  idi. Ortalama vücut ağırlığı  $61,66\pm 21,86$  kilo, ortalama boy  $1,59\pm 0,19\text{cm}$ , ortalama VKİ  $23,50\pm 5,73\text{ kg/m}^2$  idi. Temas sonrası ortalama başvuru süresi  $13,06\pm 23,44$  saat idi.

**Tablo 4.3:** Tüm olguların rakamsal verilerinin ortalama, standart sapma, ortanca ve çeyreklik değerleri

Parametre	Ortalama	St. Sapma	Minimum	Maksimum	Ortanca	1.Çeyreklik	3.Çeyreklik
Yaş	32,90	21,86	4,00	79,00	24,50	13,25	52,00
Isırık alanı (cm <sup>2</sup> )	5,25	11,67	0,25	84,00	1,00	1,00	4,00
Kuduz aşısı doz sayısı	3,70	0,96	3,00	5,00	3,00	3,00	5,00
Kilo	61,66	21,86	17,00	102,00	63,00	48,00	80,00
Boy	1,59	0,19	1,06	1,85	1,65	1,50	1,72
VKİ	23,50	5,73	12,36	36,13	22,75	9,11	28,59
Temas sonrası başvuru süresi	13,06	23,44	0,33	96,00	2,00	1,00	17,50
0.gün antikor	-	-	<0,12	>4.00	0,12	0,12	0,12
21.gün antikor	-	-	<0,12	>4.00	0,55	0,27	0,82

K grubunun yaş ortalaması 25.78±22.59 idi. Isırık yüzey alanı ortalaması 6.26±15.30 cm<sup>2</sup> idi. Ortalama vücut ağırlığı 51±23 kilo, ortalama boy 1.49±0.22cm, ortalama VKİ 21.52±5.71 kg/m<sup>2</sup> idi. Temas sonrası ortalama başvuru süresi 12±23 saat idi.

**Tablo 4.4:** Salt kuduz grubunun rakamsal verilerinin ortalama, standart sapma, ortanca ve çeyreklik değerleri

Parametre	Ortalama	St. Sapma	Minimum	Maksimum	Ortanca	1.Çeyreklik	3.Çeyreklik
Yaş	25.78	22.59	4.00	79.00	13.00	9.00	45.00
Isırık alanı (cm <sup>2</sup> )	6.26	15.30	0.25	84.00	1.50	1.00	4.00
Kuduz aşısı doz sayısı	3.59	0.93	3.00	5.00	3.00	3.00	5.00
Kilo	51	23	17	95	48	31	70
Boy	1.49	0.22	1.06	1.82	1.50	1.26	1.68
VKİ	21.52	5.71	12.36	32.87	20.00	16.61	25.66
Temas sonrası başvuru süresi	12	23	0	96	2	1	6
0.gün antikor		-	<0,12	>4.00	0,12	0,12	0,12
21.gün antikor		-	<0,12	>4.00	0.68	0.51	1.21

KT grubunun yaş ortalaması 39.02±19.46 idi. Isırık yüzey alanı ortalaması 4,37±7,33 cm<sup>2</sup> idi. Ortalama vücut ağırlığı 71±15 kilo, ortalama boy 1,68±0,08 cm, ortalama VKİ 25,21±5,24 kg/m<sup>2</sup> idi. Temas sonrası ortalama başvuru süresi 14±24 saat idi.

**Tablo 4.5:** Kuduz+Tetanoz grubunun rakamsal verilerinin ortalama, standart sapma, ortanca ve çeyreklik değerleri

Parametre	Ortalama	St. Sapma	Minimum	Maksimum	Ortanca	1.Çeyreklik	3.Çeyreklik
Yaş	39.02	19.46	11.00	78.00	37.00	21.00	58.00
Isırık alanı (cm <sup>2</sup> )	4.37	7.33	0.25	40.00	1.00	1.00	4.00
Kuduz aşısı doz sayısı	3.79	0.99	3.00	5.00	3.00	3.00	5.00
Kilo	71	15	43	102	70	57	84
Boy	1.68	0.08	1.50	1.85	1.68	1.64	1.74
VKİ	25.21	5.24	17.90	36.13	24.77	20.38	29.38
Temas sonrası başvuru süresi	14	24	1	96	2	1	18
0.gün antikor	-	-	<0,12	>4.00	0,12	0,12	0,12
21.gün antikor	-	-	<0,12	>4.00	0.52	0.24	0.72

Aşılama sonrası 21. günde antikor düzeyinin 0.5 IU/ml ve üzerinde saptanması aşı başarısı olarak kabul edildi. Aşı başarısı bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark saptandı (p:0.043).



**Tablo 4.6:** Kontrol ve çalışma grubunun demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Parametre		Kuduz toplam 37 N (%)	Kuduz+Tetanoz toplam 43 N (%)	p
Cinsiyet	Kadın	11 (29,7)	19 (44,2)	0.271
	Erkek	26 (70,3)	24 (55,8)	
Isırık yeri	Üst	27 (73)	25 (58,1)	0.064
	Orta	2 (5,4)	0	
	Alt	8 (21,6)	18 (41,9)	
Temas kategorisi	II	25 (67,6)	28 (65,1)	1.000
	III	12 (32,4)	15 (34,9)	
Ek hastalık	Yok	29 (78,4)	32 (74,4)	0.258
	Var	8 (21,6)	8 (18,6)	
Sigara	DM	0	3 (7)	0.287
	Yok	32 (86,5)	32 (74,4)	
	Var	5 (13,5)	11 (25,6)	
Alkol	Yok	36 (97,3)	37 (86)	0.116
	Var	1 (2,7)	6 (14)	
Isıran hayvanın cinsi	Köpek	22 (59,5)	35 (81,4)	0.056
	Kedi	15 (40,5)	8 (18,6)	
Isıran hayvanın aşı durumu	Aşısız	22 (59,5)	31 (72,1)	0.340
	Aşılı	15 (40,5)	12 (27,9)	
Önceden kuduz profilaksisi alma	Yok	31 (83,8)	42 (97,7)*	0.045
	Var	6 (16,2)**	1 (2,3)	
Önceden tetanoz profilaksisi alma	Yok	5 (13,5)	39 (90,7)	<0.001
	Var	32 (86,5)*	4 (9,3)	
Allerji öyküsü	Yok	31 (83,8)	38 (88,4)	0.788
	Var	6 (16,2)	5 (11,6)	
Aşı başarısı	Başarısız	9 (24,3)	21 (48,8)	0.043
	Başarılı	28 (75,7)*	22 (51,2)	

Çalışmamızda, kuduz antikor düzeyinin tespit edilme alt sınırı 0,12 IU/ml iken, tespit edilme üst sınırı ise 4 IU/ml idi. Bu değerlerin altı ve üstü tespit edilemedi. Tüm olgular 21.gün antikor düzeylerine göre 0.5 IU/ml referans alınarak iki kola ayrıldı.

Yirmi birinci gün antikor düzeyi  $<0.5$  IU/ml olan olgulardan 12'si (% 40) kadın ve 18'i (% 60) erkekti; antikor düzeyi  $\geq 0.5$  IU/ml olan olgulardan 18'i (% 36) kadın ve 32'si (% 64) erkekti. İki grup arasında cinsiyet sıklığı açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0.905$ ).

Yirmi birinci gün antikor düzeyi  $<0.5$  IU/ml olan olgulardan 7'si (% 23.3) sigara kullanıyor ve 23'ü (% 76.7) sigara kullanmıyordu; antikor düzeyi  $\geq 0.5$  IU/ml olan olgulardan 9'u (% 18) sigara kullanıyor ve 41'i (% 82) sigara kullanmıyordu. İki grup arasında sigara kullanım sıklığı açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0.773$ ).

Yirmi birinci gün antikor düzeyi  $<0.5$  IU/ml olan olgulardan 3'ü (% 10) alkol kullanıyor ve 27'si (% 90) alkol kullanmıyordu; antikor düzeyi  $\geq 0.5$  IU/ml olan olgulardan 4'ü (% 8) sigara kullanıyor ve 46'sı (% 92) alkol kullanmıyordu. İki grup arasında alkol kullanım sıklığı açısından anlamlı fark yoktu ( $p=1.000$ ).

Yirmi birinci gün antikor düzeyi  $<0.5$  IU/ml olan olguların 4'ünde (% 13.3) ek hastalık vardı ve 26'sında (% 86.7) yoktu; antikor düzeyi  $\geq 0.5$  IU/ml olan olguların 12'sinde (% 24) ek hastalık vardı ve 38'inde (% 76) yoktu. İki grup arasında ek hastalık sıklığı açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0.386$ ).

Yirmi birinci gün antikor düzeyi  $<0.5$  IU/ml olan olguların 21'ine (% 70) eş zamanlı tetanoz aşısı uygulanmışken ve 9'una (% 30) uygulanmamıştı; antikor düzeyi  $\geq 0.5$  IU/ml olan olguların 22'sine (% 44) eş zamanlı tetanoz aşısı uygulanmışken ve 28'ine (% 56) uygulanmamıştı. Antikor düzeyi  $<0.5$  IU/ml olan olgular arasında eş zamanlı tetanoz aşısı uygulanmış bireylerin oranı, diğer gruptan anlamlı düzeyde yüksekti ( $p=0.043$ ).

Yirmi birinci gün antikor düzeyi  $<0.5$  IU/ml olan olguların 21'ine (% 70) 3 doz ve 9'una (% 30) 4 doz; antikor düzeyi  $\geq 0.5$  IU/ml olan olguların 31'ine (% 44) 3 doz ve 19'una (% 38) 4 doz kuduz aşısı uygulandı. İki grup arasında 3 doz veya 4 doz kuduz aşısı uygulananların sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.628$ ).

**Tablo 4.7:** 21.gün antikor düzeyi kesme noktasına (0.5 IU/ml) göre oluşturulan iki grubun cinsiyet, eş zamanlı tetanoz aşısı uygulanması, alkol ve sigara kullanımı, ek hastalık sıklığı ve kuduz aşısı doz sayısı açısından karşılaştırılması.

Parametre		21. Gün Antikor Düzeyi		p
		<0.5 IU/ml	≥0.5IU/ml	
		n (%)	n (%)	
Eş zamanlı tetanoz aşısı	Uygulandı	21 (70)	22 (44)	0.043*
	Uygulanmadı	9 (30)	28 (56)	
Alkol	Kullanıyor	3 (10)	4 (8)	1.000**
	Kullanmıyor	27 (90)	46 (92)	
Ek hastalık	Var	4 (13.3)	12 (24)	0.386*
	Yok	26 (86.7)	38 (76)	
Sigara	Kullanıyor	7 (23.3)	9 (18)	0.773*
	Kullanmıyor	23 (76.7)	41 (82)	
Cinsiyet	Kadın	12 (40)	18 (36)	0.905*
	Erkek	18 (60)	32 (64)	
Kuduz aşısı doz sayısı	3 doz	21 (70)	31 (62)	0.628*
	4 doz	9 (30)	19 (38)	

\*Yates' Ki-kare Testi

\*\*Fisher's Exact Test

Bunun üzerine 21. gün antikor düzeylerinin 0.5 IU/ml ve üzerinde olma olasılığını (aşı yanıtı) etkileyen faktörlerin belirlenmesinde çoklu logistik regresyon analizi kullanıldı.

**Tablo 4.8:** 21. gün antikor düzeylerinin 0.5 IU/ml ve üzeri olma olasılığı (aşı yanıtı) üzerinde etkisi olan faktörler

	$\beta$	SH ( $\beta$ )	P	OR	%95 GA (OR)
Eş zamanlı tetanoz aşısı	-1,400	0,577	<b>0,015</b>	0,247	0,080-0,764
Obezite	0,668	0,821	0,416	1,951	0,390-9,753
Kuduz aşısı doz sayısı	0,295	0,287	0,305	1,343	0,765-2,359
Alkol kullanımı	0,842	1,143	0,461	2,321	0,247-21,793
Ek hastalık	0,627	0,648	0,333	1,872	0,526-6,664
Sigara kullanımı	-0,489	0,816	0,549	0,613	0,124-3,036
Yaş	0,007	0,014	0,617	1,007	0,979-1,036
Cinsiyet (Erkek)	0,053	0,575	0,926	1,055	0,342-3,254
$\beta$ :regresyon katsayısı, SH: standart hata, OR: odds oranı, GA: güven aralığı					

Çalışmamızdan çıkan sonuca göre, eş zamanlı tetanoz uygulaması 21. gün antikor düzeylerinin 0.5 IU/ml ve daha yüksek olma olasılığını (1/0.247) 4.05 kat azaltmaktadır.

## 5. TARTIŞMA

Aşı sonrası oluşan antikor düzeyi birçok faktörden etkilenmektedir. Bunlar arasında en iyi bilinenler yaş, sigara ve obezitedir. Hepatit B için yapılan aşı antikor çalışmalarında bu üç faktörün etkisi net bir şekilde ortaya konmuştur. Yaş, sigara ve obezite; hepatit B aşısına karşı yanıtı olumsuz etkilemektedir (188). Kuduz aşısına karşı antikor yanıtını etkileyen faktörler içinde yaşlılığın olumsuz etkisi kadar genetik faktörlerin de etkili olabileceği bildirilmiştir (189-191).

Yaş, aşı yanıtında etkili olabilir. Hastalarımızın yaş ortalaması  $32,9 \pm 21,86$  idi. Çalışmamızda yaş, kuduz antikor yanıtı üzerinde etkili bulunmadı [p: 0.617 ve % 95 GA (OR) : 0,979-1,036]. Morris ve arkadaşlarının yarasa eğiticileri üzerinde yaptıkları bir çalışmada, primer immünizasyondaki yaş antikor cevabıyla ilişkili bulunmuştu. Çalışmalarında, yaş arttıkça antikor cevabı azalmıştı. Her 10 yaş için antikor seviyesinde %25 azalma saptamışlardı (p=0.05) (192). Kennedy ve arkadaşlarının, 10.483 köpek üzerinde yaptıkları bir çalışmada koruyucu antikor geliştiremeyenler olduğu gibi aşırı yanıt gösterip tekrardan aşılandıklarında Arthus tip 3 aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde yan etki gösterenler de saptanmıştı (191). Yaşla birlikte immün regülasyonda azalma yaşlı köpeklerde daha zayıf yanıt oluşumuna yol açmıştı. Antikor cevabındaki farklılığın örnekleme intervaline ve primer aşıya cevap kinetiğine de bağlı olduğu ifade edilmişti. Benzer şekilde, iki farklı çalışmada da kuduz aşısına karşı antikor yanıtının yaşlı insanlarda daha az olduğu gösterilmiştir (193,194). Yaşlanmayla birlikte immünolojik yanıtın azaldığı iyi bilinmektedir. Hastalarımızın çoğunun çocuk ve adolesan yaşta olması nedeniyle yaşın antikor yanıtı üzerindeki etkisini tam olarak değerlendirememiş olabiliriz. Olgu sayımızın kısıtlılığı da bu durumla ilgili olabilir.

Genetik faktörler de aşı yanıtında etkili olabilir. MHC genlerinin immün cevapta önemli rol oynadığı bilinmektedir. Antijene cevap, kompleks bir olay ve genetik kontrol altında olduğu da bilinen bir gerçektir. IL-10 ve diğer TH1/TH2 düzenleyici sitokinlerdeki gen polimorfizmi bu düzenlemeye katkı sağlayabilmektedir. Doberman ve Rottweiller'da DLA varyasyonu az ve aşıya yanıtları zayıf olduğu görülmüştü. Her iki köpek cinsinde de ortak DLA allelleri saptanmıştı. Yanıt oranı, DLA polimorfizmi ile ilişkili bulunmuştu (195).

Cinsiyetin de aşı yanıtı üzerindeki etkisi düşünülebilir. Çalışmamızdaki hastaların %62.5'si erkek ve %37.5'i kadındı. Çalışmamızda kuduz aşısına karşı gelişen antikor yanıtında cinsiyetin etkisi bulunmadı [p: 0.926 ve % 95 GA (OR) : 0,342-3,254]. Lim ve arkadaşları benzer bir çalışmada potansiyel risk nedeniyle temas öncesi PVRV ile aşılanan çalışanlarda bir yıl sonra serolojik yanıt araştırmışlardı (4). Bu kişilere (veterinerler ve hayvan bakıcıları) 2006 yılında primer veya rapel kuduz aşısı yapılmıştı. 2007'de serolojik test ile minimum koruyucu antikor titresine ulaşıp ulaşılmadığına bakılmıştı. Demografik veriler ve hastaların kuduz aşısı öyküsüne değerlendirilmişti. Serumlar kuduz antikorları için test edilmişti. 0.5 IU/ml ve üzeri kuduz antikor seviyesi oluşturanların minimum koruyucu antikor seviyesine ulaştığı kabul edilmişti. Çalışma 82 hasta üzerinde yapılmıştı ve bunlardan 66'sına primer kuduz aşılması yapılmıştı. 2006'da 3 doz, daha sonra ise rapel uygulanmıştı. 40 hasta (%60.6) yeterli kuduz antikor titresine (>0.5 IU/ml) oluşturmuşken, 26 hasta ise (%39.4) düşük titre oluşturmuştu. Düşük titre oluşturanlara rapel yapılmıştı. Antikor seviyelerine 2 yıl içinde bakılması planlanmıştı. Bu çalışmada yeterli titreli olanların %90'ı, düşük titreli olanların ise %88.5'i erkek cinsiyetti. Cinsiyetin primer aşılama öncesi bir yıl sonra düşük titre için önemli bir gösterge olmadığı görülmüştü. Düşük titreli olanlarla (ortalama yaş:46) yeterli titreli olanlar (ortalama yaş:50) arasında ortalama yaş açısından da anlamlı bir fark saptanmamıştı.

Obezite de aşı yanıtında etkili olabilir. Hastalarımızın VKİ ortalaması  $23,5 \pm 5,73$   $\text{kg/m}^2$  idi. Obezite için VKİ alt sınırı 18 yaşına kadar her yaş ve cinsiyet için değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle çalışmamızda standart bir VKİ'ye göre olgularımızı sınıflandırmamız mümkün olmadı. Bunun için, 18 yaş ve altındaki olgularımız z skoruna göre, 18 yaş üstü olgularımız ise VKİ'nin 30'un üzerinde olmasına göre obez ve obez olmayan şekilde ikiye ayrıldı. K grubunda 4 obez hasta, KT grubunda ise 8 obez hasta vardı. Çalışmamızda obezite, kuduz antikor yanıtı üzerinde etkili bulunmadı [p:0.416 ve %95 GA (OR): 0,390-9,753]. Banga ve arkadaşları, temas öncesi aşılama öncesi veterinerlik öğrencilerinde yaptıkları çalışmada yetersiz kuduz antikor titresine olan grupta VKİ'nin daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdi (193). Kennedy ve arkadaşlarının çalışmasında ise hayvan boyutu ile antikor cevabı arasında ters orantı saptanmıştı. Düşük boyutlu hayvanlarda daha yüksek antikor düzeyi bulunmuştu (191). Antijenin yağda depolanması ve sekestrasyonu da immün cevabı azalttığı da bildirilmişti (194,195).

Örnekleme zamanı da aşı yanıtında etkili olabilir. Çalışmamızdaki hastaların kuduz antikor düzeyi 0. ve 21. günde test edildi. Primer aşılardan sonra immünitinin bir yıl devam ettiğini gösteren az sayıda rapor mevcuttur. Çalışanları koruyan uzun dönem programlara ihtiyaç olması nedeniyle, Amerika Sağlık Koruma Birimi tarafından riskli gruplarda ilk rapelin primer aşılardan bir yıl sonra, ardışık rapellerin de her 3-5 yılda bir yapılması önerilmektedir (196). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) potansiyel risk altındaki bireylere her 2 yılda bir serolojik test yapılmasını ve kuduz antikor seviyesinin 0.5 IU/ml altına düştüğünde rapel yapılmasını önermektedir (197).

Rapel uygulamaları da aşı yanıtında etkili olabilir. Shead ve arkadaşları sağlıklı yetişkinlerde kuduz aşısına antikor cevabını araştırmışlardı. Maruziyet riski olan 12 kişiye 3 doz aşı yapılmıştı (0. 7. ve 21. gün). Aşı sonrası birinci ayda ve sonraki her 6 ayda antikor düzeylerine bakılmıştı. İki yıl boyunca yeterli antikor titresine sahip olup olmadıkları araştırılmıştı. Birinci ayda 12'sinin de kabul edilebilir titreye sahip olduğu görülmüştü. (İkisinde antikor seviyesi çok düşük saptanmıştı: 0.5 ve 0.65) Bu iki kişiye hatırlatma dozu yapılmıştı. Başka ikisinde 6 ay sonra titrede düşme saptanmıştı. Bunlara da hatırlatma dozu yapılmıştı. Bu dördünde test intervali boyunca antikor titresini yüksek seyretmişti. Primer immunizasyondan sonra bazı insanların 0.5 IU/ml ve üzeri antikor yanıtını iki yıl boyunca sürdüremediği belirtilmiştir. Temas öncesi aşılardan riskli kişiler için, primer aşı serisinden bir yıl sonra antikor seviyesini kuvvetlendirmek için hatırlatma dozu önerilmişti (198).

Aşının doz sayısı da aşı yanıtında etkili olabilir. Çalışmamızda hastaların kuduz antikor düzeyi aşı sonrası sadece 21. günde test edildi. Dolayısıyla 21.güne kadar hastalarımıza ya 3 doz ya da 4 doz kuduz aşısı uygulanmıştı. Hastalarımızın 52'sine 3 doz, 28'ine ise 4 doz kuduz aşısı yapılmıştı. Çalışmamızda kuduz aşısı doz sayısının (21. güne kadar 3 doz ya da 4 doz) antikor yanıtı üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmadı [p:0.305 ve %95 GA (OR): 0,765-2,359]. Benzer bir çalışmada, Robertson ve arkadaşları temas sonrası eksik kuduz profilaksisi yapılan insanlarda serokonversiyonu araştırmışlardı. Serumda RFFİT ile virüs nötralizan antikor seviyesine bakılmıştı. 3 veya 4 doz aşı olanlar İmmünizasyon Uygulamaları Öneri Komitesi (ACIP)'e göre yeterli serokonversiyon geliştirmişti. 5 dozdan daha az aşının immünolojik yanıt oluşturduğu belirtilmişti (199).

Aşı türü de antikor yanıtında etkili olabilir. Çalışmamızda kullanılan kuduz aşısı vero hücreler üzerine hazırlanan inaktive saflaştırılmış kuduz aşısıydı (Abhayrab 2.5 IU/0.5 ml). DSÖ'nün tanıdığı modern doku kültürü kuduz aşısı (pürifiye vero hücresi kuduz aşısı veya insan diploid hücre aşısı) 20 yıla kadar uzayan immünite sağlayabilmektedir (200). Morris ve arkadaşlarının yarasa eğitimcileri üzerinde yaptıkları çalışmada, PCEC ile aşılananlarda antikor seviyesi HDCV ye göre %66 oranında düşük saptanmıştı (p=0.0001) (196).

Sigara kullanımı da aşı yanıtında etkili olabilir. Sigaranın; Hepatit B aşısına yanıtı olumsuz etkilediği bilinmektedir. (192) Bizim çalışmamızda ise sigaranın kuduz antikor yanıtı üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmadı [p: 0.549 ve % 95 GA (OR) : 0,124-3,036]. Bu durum; Hepatit B aşısının protein içerikli aşı, kuduz aşısının ise ölü aşı olması nedeniyle olabilir. Hasta sayımızın az olması nedeniyle de sigaranın kuduz aşısına etkisini saptayamamış olabiliriz. Alkol kullanımı da aşı yanıtında etkili olabilir. Çalışmamızda alkolün de kuduz antikor yanıtı üzerinde önemli bir etkisi bulunmadı [p: 0.461 ve % 95 GA (OR) : 0,247-21,793]. Hasta sayımızın az olması nedeniyle alkolün kuduz aşısına etkisini saptayamamış olabiliriz.

Komorbit hastalıklar da aşı yanıtını etkileyebilmektedir. Çalışmamızdaki hastaların 61'inde (%76,3) komorbit hastalık yoktu, kalan 16'sında (%20) komorbit hastalık vardı. Sadece 3'ünde (%3,8) DM hastalığı vardı. Çalışmamızda komorbit hastalıkların kuduz antikor yanıtı üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmadı [p: 0.333 ve % 95 GA (OR) : 0,526-6,664]. Çalışmamıza alınma ve dışlanma kriterlerine göre immün sistem hastalığı olanlar ve/veya immünsüpresif tedavi alanlar çalışmamızdan çıkarılmıştı. Çalışmamızdaki hastaların komorbit hastalık sıklığı çok azdı ve DM tanısı sadece üçünde (%3,8) vardı. Özellikle immün sistemi etkileyen hastalıklar ve bu hastalıkların tedavisinde kullanılan immünsüpresif ilaçlar kuduz aşısına yanıtı etkileyebilir. Otoimmün hastalıklardan DM'nin hepatit B aşısına yanıtı olumsuz etkilediği gösterilmiştir (201,202). Hastalarımızın yandaş hastalık sıklığının az olması ve immün sistemi etkileyen hastalıklarının olmaması nedeniyle yandaş hastalıkların (özellikle DM) antikor yanıtına etkisini saptayamamış olabiliriz. Ayrıca hasta sayımızın az olması nedeniyle de komorbit hastalıkların kuduz antikor yanıtına etkisini saptayamamış olabiliriz.



Kuduz aşısıyla beraber tetanoz aşısı da sıkça uygulanır. Eş zamanlı uygulanan iki immünolojik ürünün birbirleri üzerinde ne gibi etkilerinin olduğu fazla araştırılmamış bir konudur. Eş zamanlı uygulanan kuduz ve tetanoz aşısında da durum bu şekildedir. Klasik bilgi olarak birbirleri üzerine herhangi bir etkilerinin olmayacağı düşünülebilir; fakat bu konunun araştırılması gerektiğini düşündük. Çalışmamızda kuduz aşısına karşı gelişen antikor düzeyini eş zamanlı yapılan tetanoz aşısının nasıl etkilediğini araştırdık. Kullandığımız tetanoz aşısı adsorbe difteri ve tetanoz aşısıydı (Td-VAC 0.5 ml). Çalışmamızda eş zamanlı uygulanan tetanoz aşısının kuduz antikor yanıtını olumsuz yönde etkilediği sonucuna ulaştık [p: 0,015 ve % 95 GA (OR) : 0,080-0,764]. Aşılar immünolojik olarak T hücre bağımlı (kuduz, tetanoz, difteri, hepatit B) ve T hücrelerinden bağımsız (tifo ve pnömokok) olmak üzere sınıflandırılırlar (203). Kuduz antijenlerinin ve tetanoz toksoidinin her ikisinin de T bağımlı antikor yanıtını uyarması nedeniyle aralarında yarışmalı inhibisyon meydana gelmiş olabilir. Bu nedenle de tetanoz aşısı, kuduz antikor düzeyini olumsuz yönde etkilemiş olabilir. Léry ve arkadaşlarının bir çalışmasında gönüllülerde aynı şırınga içinde kombine tetanoz ve kuduz aşılamaının etkileri araştırılmıştı. Bu çalışmada; adsorbe saflaştırılmış tetanoz toksoidi, kuduz aşısı için (donmuş kurutulmuş fetal sıgır böbrek hücre aşısı veya emdirilmiş fare beyin aşısı) çözücü olarak kullanılmıştı. Tetanoz aşısı; ya kuduz aşısı için çözücü olarak ya da eş zamanlı müstakil uygulanmıştı. Temas sonrası profilakside kuduz aşısı ile birlikte tetanoz aşısının da uygulandığı hastalarda (kuduz aşısının çözücüsü olarak kombine veya eş zamanlı müstakil) 14, 30, 90 ve 100. Günde kuduz antikor düzeyleri salt kuduz aşısı yapılan hastalardan anlamlı oranda yüksek saptanmıştı (204). Lang ve arkadaşlarının infantlarda yaptığı bir çalışmada ise, eş zamanlı uygulanan DTP-IPV (kombine difteri, boğmaca, tetanoz ve inaktive çocuk felci aşısı) ve PVRV (saflaştırılmış vero hücre kuduz aşısı) aşılarının etkileri araştırılmıştı. Bu çalışmaya, iki aylık 84 infant dahil edilmişti. 41 tanesi 2, 3 ve 4 aylıkken 3 doz DTP-IPV alacak şekilde randomize edilmişti. 43 olguya salt DTP-IPV uygulanmışken, 41 olguya DTP-IPV ile birlikte 2 ve 4 aylıkken ikişer doz temas öncesi PVRV de yapılmıştı. Olguların hepsinde birinci ay kuduz antikor düzeyi 0.5 IU/ml ve üzerinde saptanmıştı. Birinci ayda bakılan difteri immünojenitesi; PVRV ve DTP-IPV'nin beraber uygulandığı grupta salt DTP-IPV uygulanan gruba göre daha düşük saptanmıştı. Bu durum, kuduz antijenleri ve diğer antijenler arasındaki yarışmaya bağlanmıştı. Çalışmanın sınırlı istatistiksel gücü de ayrıca vurgulanmıştı (205). Lang ve arkadaşları yukarıda bahsedilen çalışmaya dayanarak kuduz ve DTP-IPV aşılarının eş zamanlı başarılı bir şekilde uygulanabileceğini bildirmişlerdir (206). KT grubunda K

grubuna göre daha düşük bulmamızın bir nedeni de olgu sayımızın az olmasıyla ilgili olabilir. Bu nedenle bulgularımızın daha fazla olgu içeren yeni çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

80 hasta üzerinde yaptığımız çalışmamızda kuduz antikor düzeyinin; yaş, cinsiyet, obezite, sigara, alkol, ek hastalık ve kuduz aşısı doz sayısından etkilenmediği; eş zamanlı uygulanan tetanoz aşısından ise etkilendiği sonucunu bulduk. Çalışmamızda eş zamanlı uygulanan tetanoz aşısı kuduz antikor yanıtını olumsuz yönde etkilemiştir.

Çalışmamızda, eş zamanlı tetanoz aşısı uygulananlarda 21. gün kuduz antikor düzeyi sadece kuduz aşısı uygulananlara göre daha düşük bulunmuştur. Bu durumun, protein içerikli tetanoz toksoidi ile beta propiolaktonla inaktive edilmiş kuduz aşısı antijenleri arasındaki yarışmalı inhibisyonuna bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Ancak bu fark değerlendirilirken yaş ortancasının salt kuduz aşısı grubunda daha düşük olduğu, vaka sayısındaki kısıtlılık olduğu ve salt kuduz grubunda daha fazla tekrarlanan kuduz aşılmasının olduğu faktörleri göz önüne alınmalıdır.

Bu çalışmada gruplar arası demografik özellikleri değerlendirdiğimizde kuduz profilaksisi sorgusunda salt kuduz aşısı yapılanlarda kombinasyon grubuna göre anlamlı fark vardı (p: 0.045). Çalışmamızda bir kolda 37 diğer kolda ise 43 olgu bulunmaktadır. Eğer olgu sayımız daha fazla olsa idi, gruplar arasındaki bu dengesizlik olmayabilirdi. Bu durumun çalışmamız için bir kısıtlılık olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızın diğer önemli bir kısıtlılığı da aşı sonrası sadece bir kez antikor düzeyi ölçümü yapılmasıdır. Olgularımızın kuduz antikor düzeyi aşı sonrası sadece 21. günde test edildi. Daha ileri tarihlerde de antikor düzeyi ölçümü yapılabilseydi, daha fazla olguda antikor düzeyinin 0.5 IU/ml ve üzerine çıktığı gösterilebilirdi.

## 6. SONUÇ

Kuduz riskli temas sonrası profilaksi verilen 80 hasta üzerinde yaptığımız bu çalışmada, aşılama sonrası 21. günde bakılan kuduz antikor düzeyinin; yaş, cinsiyet, obezite, sigara, alkol, ek hastalık ve kuduz aşısı doz sayısından etkilenmediği; eş zamanlı uygulanan tetanoz aşısından ise etkilendiği sonucunu bulduk. Olguların 37'sine salt kuduz profilaksisi (K grubu) verilmişken 43 tanesine ise kuduz ve tetanoz profilaksisi eş zamanlı (KT grubu) verilmişti. Sınırlı sayıda olguyla yapılan bu çalışmada; eş zamanlı uygulanan tetanoz aşısının, kuduz antikor yanıtını olumsuz yönde etkilediği saptandı. Eş zamanlı uygulanan tetanoz aşısının kuduz antikor yanıtına olumsuz etkisi, antijenik inhibisyon ile ilişkili olabilir. Eş zamanlı kuduz ve tetanoz aşısı uygulaması kuduz bağışıklığını olumsuz yönde etkileyebilir. Çalışmamızdaki hasta sayısının kısıtlılığı ve olguların yaş açısından heterojen olması nedeniyle sonuçlarımızın daha fazla olgu içeren yeni çalışmalarla doğrulanması gereklidir.

## 7. KAYNAKLAR

---

1. WHO Expert Consultation on Rabies. WHO Technical Report Series No: 931. First report. pp. 1-106. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2005.
2. Coleman PG. Estimating the public health impact of rabies. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 140-2.
3. Morris J, Crowcroft NS, Fook AR, Brookes SM, Andrews N. Rabies antibody levels in bat handlers in the United Kingdom: immune responses before and after purified chick embryo cell rabies booster vaccination. *Hum Vaccin* 2007; 3:165-70.
4. Serologic response to rabies pre-exposure vaccination in persons with potential occupational exposure in Singapore. *International Journal of Infectious Diseases* 14 (2010) e511-e513
5. Sağlık Bakanlığı, Kuduz korunma ve kontrol yönergesi. 2011
6. Doymaz MZ, editör. *Medikal Viroloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitap Evleri; 2000.
7. Johnson HN. Rabies Virus. İçinde Horsfall FL ve Tamm I, editor. *Viral and Rickettsial Infections of Man*. 4th ed. Philadelphia: J. B. Lippincott Company; 1965. pp. 814-35.
8. Rupprecht CE, Hanlon CA, ve Hemachudha T. Rabies reexamined. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 327-43.
9. Serter F, ve Serter D. *Klinik Viroloji*: İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi. 1986.
10. Rupprecht CE, Smith JS, Fekadu M, et al, The ascension of wildlife rabies: A cause for public health concern or intervention? *Emerging Infect Dis*. 1995; 1:107-14.
11. Ertek M, Aşı Üretimi Dünü Bugünü Yarını, Ulusal Aşı Sempozyumu Bildiri Kitabı. Ulusal Aşı Kongresi, Ankara, 10 Eylül-3 Ekim 2009.

- 
12. Karna G, Kara A. Kuduz; patogenez, tanı ve profilaksi. Hacettepe Med J 2001; 32:114-124.
  13. Büke M, Büke AÇ, Topçu AW. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi s.1029-104, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002.
  14. Murphy FA, Paul E, Gibbs J, Horzinek MC, ve Studdert MJ. Veterinary Virology. 3rd edition. USA: Academic Press; 1999.
  15. Baer GM, eds. The Natural History of Rabies, pp. 1-24. 2. ed. Boca Raton, Florida CRC Press, USA, 1991.
  16. Tunçman M.Z. Kuduz Hastalığı Hakkında Bilgiler. s.11-12, Latin Matbası, İstanbul, 1973.
  17. Child EJ, Noah ZD, Rupprecht EC. Rabies. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, Infectious Diseases. pp.1545-59, 2nd Ed. W. B. Saunders Company. Philadelphia, USA,1998.
  18. Bassin SL, Rupprecht CE, Bleck TP. Rhabdoviruses. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, pp 2249-2258. 7th. Ed. Churchill Livingstone, New York, USA, 2010.
  19. Reif JS, Webb PA, Monath TP, et al. Epizootic vesicular stomatitis in Colorado, 1982: Infection in occupational risk groups. Am J Trop Med Hyg 1987; 36:17-82.
  20. Foord AJ, Heine HG, Pritchard LI, et al. Molecular diagnosis of lyssaviruses and sequence comparison of Australian bat lyssavirus samples. Aust Vet J 2006; 84:225-230.
  21. Kuzmin IV, Niezgodna M, Frank R, et al. Possible emergence of west Caucasian bat virus in Africa. Emerg Infect Dis 2008; 14:1887-1999.
  22. Botvinkin AD, Poleschuk EM, Kuzmin IV, et al. Novel lyssaviruses isolated from bats in Russia. Emerg Infect Dis 2003; 9:1623-1625.

- 
23. Göral G. Kuduz Virusu. İçinde Kılıçtırgay K, editor. Klinik Mikrobiyoloji. Bursa: Güneş ve Nobel Tıp Kitabevleri; 1994. pp.273-279.
24. Briggs DJ, Banzhoff A, Nicolay U, Sirikwin S, Dumavibhat B, Tonswas S, ve ark. Antibody response of patients after postexposure rabies vaccination with small intradermal doses of purified chick embryo cell vaccine or purified Vero cell rabies vaccine. *B World Health Organ* 2000; 78: 693-698.
25. Rudd R ve Trimarchi CV. Comparison of sensitivity of BHK-21 and murine neuroblastoma cells in the isolation of a street strain rabies virus. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 1456-1458.
26. [http://www.cdc.gov/rabies/resources/acip\\_recommendations.html](http://www.cdc.gov/rabies/resources/acip_recommendations.html).
27. Hooper PT, Lunt LA, Gould AR, Samaratunga H, Hyatt AD, Gleeson LJ, ve ark. A new lyssavirus- the first endemic rabies-related virus recognized in Australia. *B I Pasteur* 1997; 95: 209-18.
28. Jackson AC. Update on Rabies. *Curr Opin Neurol* 2002; 15:2327-331.
29. Aylan O, Türkiye’de kuduz ve kuduzun kontrolü. Birinci Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu Kitabı, s.63-65. Ankara, 1 Mayıs 2006.
30. Rabies and envenomings a neglected public health issue, Report of a Consultative Meeting World Health Organization, Geneva 10 January 2007
31. Avram M, Ciupescu L, Fituta F, Sipoșean C, Turcitu M, Gruia M, ve ark. Rabies in Romania-Past, present and future. *Rabies Bulletin Europe* 2006; 30: 5-10.
32. Warrell MJ, Looareesuwan S, Manatsathit S, White NJ, Phuapradit P, Vejajiva A ve ark. Rapid diagnosis of rabies and post-vaccinal encephalitides. *Clin Exp Immunol* 1988; 71: 229-34.

- 
33. Durrheim DN, Speare R ve Petzer M. Short Communication: Rabies post-exposure management in South Africa: a telephonic survey used as a rapid tool for operational research. *Tropic Medic Intern Health* 2002; 7: 459-61.
34. Smith JS. New aspects of rabies with emphasis on epidemiology, diagnosis and prevention of the disease in the United States. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 166-79.
35. Hemachudha T, Laothamatas J ve Rupprecht CE. Human Rabies: a disease of complex neuropathogenetic mechanisms and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* 2002; 1: 101-9.
36. Fooks AR, Johnson N, Brookes SM, Parsons G, ve McElhinney LM. Risk factors associated with travel to rabies endemic countries. *J Appl Microbiol* 2003; 94:31-6.
37. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü 6084 Sayılı Şüpheli Isırıklar Yazısı, 1996.
38. Haznedaroğlu T. Kuduz. Topçu Wilke A, Söyletir G, Doğanay M, İnfeksiyon Hastalıkları, s.885-901, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1996.
39. Gökteş P: Ülkemizde kuduzun profilaksi ve önlenimi ile ilgili sorunlar, s.333- 41.26. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Antalya, 1994.
40. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlık İstatistikleri Yıllığı, tab. 35, 2006.
41. Jackson AC. Rabies. *Can J Neurol Sci* 2000; 27: 278-283.
42. OIE. The Centre for International Cooperation in Animal Biologics. Rabies May 1, 2005. College of Veterinary Medicine Iowa State University Ames, Iowa.
43. Dietzschold B, ve Koprowski H. Rabies transmission from organ transplants in the USA. *Lancet* 2004; 364: 648-9.

- 
44. Ustaçelebi Ş, Kuduz Virusu, Ustaçelebi Ş, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. s.981-5. Birinci baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 1999.
45. Finke S, Conzelmann KK: Dissociation of rabies virus matrix protein functions in regulation of viral RNA synthesis and virus assembly. *J Virol* 2003;77: 12074-82.
46. Murphy FA, Bauer SP, Harrison AK, et al. Comparative pathogenesis of rabies and rabies-like viruses: Virus infection and transit from inoculation site to the central nervous system. *Lab Invest* 1973; 28:361-76.
47. Raux H, Flamand A, Blondel D: Interaction of the rabies virus P protein with the LC8 dynein light chain. *J Virol* 2000; 74:10212-6.
48. Bleck TP, Brauner JS: Tetanus. In. Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, *Infections of the Central Nervous System*, pp.625-648. 3rd Ed. Lippincott Williams & Wilkins, New York, USA, 2004.
49. Ugolini G. Specificity of rabies virus as a transneuronal tracer of motor networks: Transfer from hypoglossal motoneurons to connected second-order and higher order central nervous system cell groups. *J Comp Neurol*, 1995; 356:457-80.
50. Jackson AC: Rabies virus infection: An update. *J Neurovirol*, 2003; 9:253-8.
51. Charlton KM: The pathogenesis of rabies and other lyssaviral infections: Recent studies. In: Rupprecht CE, Dietzschold B, Koprowski H, ed. *Lyssaviruses, Clinical Virology*, pp.95-119. 1st Ed. Springer-Verlag, Berlin, Germany, 1994.
52. Koschel K, Munzel P: Inhibition of opiate receptor-mediated signal transmission by rabies virus in persistently infected NG-108-15 mouse neuroblastoma: Rat glioma hybrid cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1984; 81:950-4.



- 
53. Hooper DC, Ohnishi ST, Kean R, et al. Local nitric oxide production in viral and autoimmune diseases of the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995; 92:5312-6.
54. Morimoto K, Hooper DC, Spitsin S, et al. Pathogenicity of different rabies virus variants inversely correlates with apoptosis and rabies virus glycoprotein expression in infected primary neuron cultures. *J Virol* 1999; 73:510-8.
55. Baloul L, Lafon M: Apoptosis and rabies virus neuroinvasion. *Biochimie*, 2003; 85:777-88.
56. Esiri MM, Kennedy PGE. Virus diseases. In. Adams JH, Duchen LW, Greenfield's Neuropathology, pp. 335-399. Oxford University Press, New York, USA, 1992.
57. Dupont JR, Earle KM: Human rabies encephalitis: A study of forty-nine fatal cases with a review of the literature. *Neurology* 1965; 15:1023-34.
58. De Brito T, Araujo MD, Tiriba A: Ultrastructure of the Negri body in human rabies. *J Neurol Sci*, 1973; 20:363-72.
59. Sung JH, Hayano M, Mastri AR, et al. A case of human rabies and ultrastructure of the Negri body. *J Neuropath Exp Neurol*, 1976; 35:541-59.
60. Jackson AC, Ye H, Ridauro-Sanz C, et al. Quantitative study of the infection in brain neurons in human rabies. *J Med Virol*, 2001; 65:614-8.
61. Cohen SL, Gardner S, Lanyi C, et al. A case of rabies in man: Some problems of diagnosis and management. *Br Med J* 1976; 1:1041-2.
62. de Fatima Araujo M, de Brito T, Machado CG: Myocarditis in human rabies. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 1971; 13:99-102.

- 
63. Metze K, Feiden W: Rabies virus ribonucleoprotein in the heart. *N Engl J Med*, 1991;324:1814-5.
64. Wiktor TJ, Doherty PC, Koprowski H: Suppression of cell mediated immunity by street rabies virus. *J Exp Med* 1977;145:1617-22.
65. Kasempimolporn S, Hemachudha T, Khawplod P, et al. Human immune response to rabies nucleocapsid and glycoprotein antigens. *Clin Exp Immunol* 1991; 84:195-99.
66. Hemachudha T, Phanuphak P, Sriwanthana B: Immunologic study of human encephalitic and paralytic rabies: A preliminary study of 16 patients. *Am J Med* 1988; 84:673-77.
67. Hemachudha T, Wacharapluesadee S, Lumlerdaecha B, et al. Sequence analysis of rabies virus in humans exhibiting encephalitic or paralytic rabies. *J Infect Dis* 2003;188:960-6.
68. Haour F, Marquette C, Ban E, et al. Receptors for interleukin-1 in the central nervous system and neuroendocrine systems. *Ann Endocrinol* 1995; 56:173-9.
69. Ray NB, Ewalt LC, Lodmell DL: Rabies virus replication in primary murine bone marrow macrophages and in human and murine macrophage-like cell lines: Implications for viral persistence. *J Virol* 1995; 69:764-72.
70. Whitley RJ, Middlebrooks M: Rabies. In:Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, ed. *Infections of the Central Nervous System*, pp.127-144,Raven Press, New York, USA, 1991.
71. Constantine DG: Rabies transmission by air in bat caves. United States Public Health Service Publication, No. 1617.1967.
72. Sureau P, Portnoi D, Rollin D, et al. Prévention de la transmission inter-humaine de la rage greffe de cornée. *C R Seances Acad Sci* 1981; 293:689-92.
73. Houff SA, Burton RC, Wilson RW, et al. Human-to-human transmission of rabies virus by corneal transplant. *N Engl J Med* 1979; 300:603-4.

- 
74. Srinivasan A, Burton EC, Kuehnert MJ, et al. Transmission of Rabies Virus from an Organ Donor to Four Transplant Recipients. *N Engl J Med* 2005; 352:1103-11.
75. Fishbein DB, Bernard KW: Rabies virus. In: Mandell GM, Bennett JE, Dolin R,d. Principles and Practice of Infectious Diseases, pp.1527-1543. 4th Ed. Churchill Livingstone, New York, USA, 1994.
76. Hemachuda T, Phanthumchinda K, Phanuphak P, et al. Myoedema as a clinical sign in paralytic rabies. *Lancet* 1987; 1:1210.
77. Gode GR, Saksena R, Batra RK, et al. Treatment of 54 clinically diagnosed rabies patients with two survivals. *Indian J Med Res* 1988;88:564-66.
78. Noah DL, Drenzek CL, Smith JS, et al. Epidemiology of Human Rabies in the United States, 1980-1996. *Ann Intern Med* 1998;128:922-30.
79. Gowers WR. A manual of diseases of the nervous system. pp 176-86. 2nd Ed. P. Blakiston, Son Co & Philadelphia, 1888.
80. Warrell DA, Davidson NM, Pope HM, et al, Pathophysiologic studies in human rabies. *Am J Med* 1976; 60:180-90.
81. Cheetham HD, Hart J, Coghill NF, et al. Rabies with myocarditis: Two cases in England. *Lancet* 1970; 1:921-2.
82. Bhatt DR, Hattwick MAW, Gerdson R, et al, Human rabies: Diagnosis, complications, and prognosis. *Am J Dis Child* 1974;127:862-9.
83. Warrell DA: The clinical picture of rabies in man. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1976;701:188-95.

---

84. Sağlık Bakanlığı. Kuduz Koruma Ve Kontrol Yönergesi. Ankara: Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü 2001.

85. Rupprecht E.C, Hanlon A.C, Hemachudha T. Rabies re-examined. *The Lancet*, 2002; 2: 327-43.

86. Hendekli C.M. Current Therapies in Rabies. *Arc Virol* 2005;150:1047-57.

87. Rodney E, Willoughby RE Jr, Tieves KS, Hoffman GM. Survival after treatment of rabies with induction of coma. *N Engl J Med*, 2005; 352:2508-22.

88. Lewis RL: A 10-year-old boy evacuated from the Mississippi Gulf coast after Hurricane Katrina presents with agitation, hallucinations, and fever. *J Emerg Nurs* 2007; 33:42-4.

89. Human Rabies: Minnesota, 2007. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2008; 57:460-2.

90. Bryceson AD, Greenwood BM, Warrell DA, et al, Demonstration during life of rabies antigen in humans. *J Infect Dis* 1975; 131:71-4.

91. Crepin P, Audry L, Rotivel Y, et al. Intravital diagnosis of human rabies by PCR using saliva and cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 1998; 36:1117-21.

92. Arai YT, Yamada K, Kameoka Y, et al. Nucleoprotein gene analysis of fixed and street rabies virus variants using RT-PCR. *Arch Virol* 1997; 142:1787-96.

93. Nadin-Davis SA: Polymerase chain reaction protocols for rabies virus discrimination. *J Virol Methods* 1998; 75:1-8.

94. Smith JS, Yager PA, Baer GM: A rapid reproducible test for determining rabies neutralizing antibody. *Bull WHO* 1973; 48:535-41.

- 
95. Negri A: Beitrag zum Studium der Aetiologie der Tollwuth. *Z Hyg Infektionskr* 1903; 43:507.
96. Sureau P, Ravisse P, Rollin PE: Rabies diagnosis by animal inoculation, identification of negri bodies, or ELISA. In Baer GM ed: *Natural History of Rabies*, pp.217-228. 2nd. Ed FL: CRC Press, USA,1991.
97. Bleck TP, Brauner JS. Tetanus. In: Scheid WM, Whitley RJ, Durack DT, eds. *Infections of the Central Nervous System*, pp.629-53. 2nd. Ed. Raven Press, New York, USA, 1997.
98. Johnson RT. Slow infections of the central nervous system caused by conventional viruses. *Ann NY Acad Sei* 1994; 724:6-13.
99. Bundza A, Charlton KM. Comparison of spongiform lesions in experimental scrapie and rabies in skunks. *Acta Neuropathol* 1988; 3:275-80.
100. Bleck TP, Alston SR. Prion diseases. In: Bleck TP, ed. *Central Nervous System and Oculer Infections*, pp.11.1-11.16.v.II: Mandell GM ( series ed). *Atlas of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone, New York, USA,1995.
101. Fishbain DA, Barsky S, Goldberg M. Mono symptomatic hypochondriacal psychosis: Belief of contrancting rabies. *Int J Psychiatry Med* 1992;22:3-9.
102. Aoki FY, Tyrrell DA, ve Hill LE. Immunogenicity and acceptability of a human diploid-cell culture rabies vaccine in volunteers. *Lancet* 1975; 1: 660-2.
103. Badrane H, ve Tordo N. Host switching in Lyssavirus history from the Chiroptera to the Carnivora Orders. *J Virol* 2001; 75: 8096-104.
104. Cooper NR, Nemerow GR: The role of antibody and complement in the control of viral infections. *J Invest Dermatol* 1984; 83:121s-127s.

- 
105. Lee CJ, Lee LH, Lu CS, et al: Bacterial polysaccharides as vaccines—immunity and chemical characterization. *Adv Exp Med Biol* 2001; 491:453-71.
106. Kobrynski LJ, Sousa AO, Nahmias AJ, et al: Cutting edge: antibody production to pneumococcal polysaccharides requires CD1 molecules and CD8<sup>+</sup> T cells. *J Immunol* 2005; 174:1787-90.
107. Lindberg AA: Polyosides (encapsulated bacteria). *C R Acad Sci III* 1999; 322:925-32.
108. Casadevall A: The methodology for determining the efficacy of antibody-mediated immunity. *J Immunol Methods* 2004; 291:1-10.
109. Zhang Q, Finn A: Mucosal immunology of vaccines against pathogenic nasopharyngeal bacteria. *J Clin Pathol* 2004; 57:1015-21.
110. van Duin D, Medzhitov R, Shaw AC: Triggering TLR signaling in vaccination. *Trends Immunol* 2006; 27:49-55.
111. Kapsenberg ML: Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization. *Nat Rev Immunol* 2003; 3:984-93.
112. de Lalla F, Rinaldi E, Santoro D, et al: Immune response to hepatitis B vaccine given at different injection sites and by different routes: a controlled randomized study. *Eur J Epidemiol* 1988; 4:256-8.
113. Lavelle EC: Generation of improved mucosal vaccines by induction of innate immunity. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62:2750-70.
114. Reif K, Ekland EH, Ohl L, et al: Balanced responsiveness to chemoattractants from adjacent zones determines B-cell position. *Nature* 2002; 416:94-9.
115. MacLennan IC, Toellner KM, Cunningham AF, et al: Extrafollicular antibody responses. *Immunol Rev* 2003; 194:8-18.

- 
116. Deenick EK, Hasbold J, Hodgkin PD: Decision criteria for resolving isotype switching conflicts by B cells. *Eur J Immunol* 2005; 35:2949-55.
117. Vinuesa CG, Tangye SG, Moser B, et al: Follicular B helper T cells in antibody responses and autoimmunity. *Nat Rev Immunol* 2005; 5:853-65.
118. Flehmig B, Staedele H, Xueref C, et al: Early appearance of neutralizing antibodies after vaccination with an inactivated hepatitis A vaccine. *J Infect* 1997; 35:37-40.
119. Lucas AH, Reason DC: Polysaccharide vaccines as probes of antibody repertoires in man. *Immunol Rev* 1999; 171:89-104.
120. Faldella G, Alessandrini R, Magini GM, et al: The preterm infant's antibody response to a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis and hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1998; 16:1646-9.
121. Centers for Disease Control and Prevention : Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *Recommendations and Reports* 2001; 50:51-3.
122. Anttila M, Eskola J, Ahman H, et al: Differences in the avidity of antibodies evoked by four different pneumococcal conjugate vaccines in early childhood. *Vaccine* 1999; 17:1970-7.
123. Ausiello CM, Lande R, Urbani F, et al: Cell-mediated immunity and antibody responses to *Bordetella pertussis* antigens in children with a history of pertussis infection and in recipients of an acellular pertussis vaccine. *J Infect Dis* 2000; 181:1989-95.
124. Hohler T, Reuss E, Evers N, et al: Differential genetic determination of immune responsiveness to hepatitis B surface antigen and to hepatitis A virus: a vaccination study in twins. *Lancet* 2002; 360:991-5.

- 
125. LeMaout J, Delassus S, Dyllal R, et al: Clonal expansions of B lymphocytes in old mice. *J Immunol* 1997; 159:3866-74.
126. Frasca D, Riley RL, Blomberg BB: Humoral immune response and B-cell functions including immunoglobulin class switch are downregulated in aged mice and humans. *Semin Immunol* 2005; 17:378-84.
127. Murasko DM, Bernstein ED, Gardner EM, et al: Role of humoral and cell-mediated immunity in protection from influenza disease after immunization of healthy elderly. *Exp Gerontol* 2002; 37:427-39.
128. Gardner EM, Bernstein ED, Dran S, et al: Characterization of antibody responses to annual influenza vaccination over four years in a healthy elderly population. *Vaccine* 2001; 19:4610-7.
129. Hainz U, Jenewein B, Asch E, et al: Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines. *Vaccine* 2005; 23:3232-5.
130. Artz AS, Ershler WB, Longo DL: Pneumococcal vaccination and revaccination of older adults. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16:308-18.
131. Frasca D, Riley RL, Blomberg BB: Humoral immune response and B-cell functions including immunoglobulin class switch are downregulated in aged mice and humans. *Semin Immunol* 2005; 17:378-84.
132. Linton PJ, Dorshkind K: Age-related changes in lymphocyte development and function. *Nat Immunol* 2004; 5:133-9.
133. Shi Y, Yamazaki T, Okubo Y, et al: Regulation of aged humoral immune defense against pneumococcal bacteria by IgM memory B cell. *J Immunol* 2005; 175:3262-7.
134. Lottenbach KR, Mink CM, Barenkamp SJ, et al: Age-associated differences in immunoglobulin G1 (IgG1) and IgG2 subclass antibodies to pneumococcal polysaccharides following vaccination. *Infect Immun* 1999; 67:4935-8.



- 
135. Burns EA, Lum LG, Seigneuret MC, et al: Decreased specific antibody synthesis in old adults: decreased potency of antigen-specific B cells with aging. *Mech Ageing Dev* 1990; 53:229-41.
136. Zheng B, Han S, Takahashi Y, et al: Immunosenescence and germinal center reaction. *Immunol Rev* 1997; 160:63-77.
137. Song H, Price PW, Cerny J: Age-related changes in antibody repertoire: contribution from T cells. *Immunol Rev* 1997; 160:55-62.
138. Bahmanyar M, Fayaz A, Nour-Salehi S, et al: Successful protection of humans exposed to rabies infection. Postexposure treatment with the new human diploid cell rabies vaccine and antirabies serum. *JAMA* 1976; 236:2751-4.
139. Winkler WG: Current status of use of human diploid cell strain rabies vaccine in the United States, May 1984. In: Vodopija I, Nicholson KG, Bijok U, ed. *Improvements in Rabies Post-Exposure Treatment*, Institute of Public Health; 1985:3-9.
140. Nicholson KG, Burney MI, Ali S, Perkins FT: Stability of human diploid-cell-strain rabies vaccine at high ambient temperatures. *Lancet* 1983; 1:916-8.
141. Turner GS, Nicholson KG, Tyrrell DA, Aoki FY: Evaluation of a human diploid cell strain rabies vaccine: final report of a three year study of pre-exposure immunization. *J Hyg (Lond)* 1982; 89:101-10.
142. Suntharasamai P, Warrell MJ, Warrell DA, et al: New purified Vero-cell vaccine prevents rabies in patients bitten by rabid animals. *Lancet* 1986; 2:129-131.
143. Lang J, Cetre JC, Picot N, et al: Immunogenicity and safety in adults of a new chromatographically purified Vero-cell rabies vaccine (CPRV): a randomized, double-blind trial with purified Vero-cell rabies vaccine (PVRV). *Biologicals* 1998; 26:299-308.

- 
144. Hafkin B, Hattwick MA, Smith JS, et al: A comparison of a WI-38 vaccine and duck embryo vaccine for preexposure rabies prophylaxis. *Am J Epidemiol* 1978; 107:439-43.
145. Jones RL, Froeschle JE, Atmar RL, et al: Immunogenicity, safety and lot consistency in adults of a chromatographically purified Vero-cell rabies vaccine: a randomized, double-blind trial with human diploid cell rabies vaccine. *Vaccine* 2001; 19:4635-43.
146. Picot N, Le Mener V, Rotivel Y, et al: Booster effect of a new chromatographically purified Vero-cell rabies vaccine (CPRV): immunogenicity and safety of a single or double injection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95:342-44.
147. Scheiermann N, Baer J, Hilfenhaus J, et al: Reactogenicity and immunogenicity of the newly developed purified chick embryo cell (PCEC)-rabies vaccine in man. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]* 1987; 265:439-50.
148. Nicholson KG, Farrow PR, Bijok U, Barth R: Pre-exposure studies with purified chick embryo cell culture rabies vaccine and human diploid cell vaccine: serological and clinical responses in man. *Vaccine* 1987; 5:208-10.
149. Dreesen DW, Fishbein DB, Kemp DT, Brown J: Two-year comparative trial on the immunogenicity and adverse effects of purified chick embryo cell rabies vaccine for pre-exposure immunization. *Vaccine* 1989; 7:397-400.
150. Ajjan N, Soulebot JP, Triau R, Biron G: Intradermal immunization with rabies vaccine. Inactivated Wistar strain cultivated in human diploid cells. *JAMA* 1980; 244:2528-31.
151. Plotkin SA, Loupi E, Blondeau C: False-positive human immunodeficiency virus screening test related to rabies vaccination. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119:679.
152. Deshpande A, Briggs D: Rabies vaccination in immunosuppressed patients. *Rabies Control in Asia, Proceedings of the fourth International Symposium, Hanoi, Viet Nam, Marcy 5-9:2001, Paris: Merieux Foundation, WHO; 2001:59-60.*

- 
153. Rotivel Y, Weber P, Goudal M: Post-exposure treatment of patients with impaired or suboptimal immunity. Rabies Control in Asia, Proceedings of the fourth International Symposium, Hanoi, Viet Nam, Marcy, Paris: Merieux Foundation, WHO; 2001:61–5.
154. Deshmukh RA, Yemul VL: Fatal rabies encephalitis despite post-exposure vaccination in a diabetic patient: a need for use of rabies immune globulin in all post-exposure cases. *J Assoc Physicians India* 1999; 47:546-7.
155. Sudarshan MK, Madhusudana SN, Mahendra BJ: Post-exposure prophylaxis with purified vero cell rabies vaccine during pregnancy—safety and immunogenicity. *J Commun Dis* 1999; 31:229-36.
156. 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.
157. Henderson S, Leibnitz G, Turnbull M, Palmer GH: False-positive human immunodeficiency virus seroconversion is not common following rabies vaccination. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9:942-3.
158. Javier RS, Kunishita T, Koike F, Tabira T: Simple rabies vaccine: presence of myelin basic protein and proteolipid protein and its activity in experimental allergic encephalomyelitis. *J Neurol Sci* 1989; 93:221-30.
159. Hafkin B, Hattwick MA, Smith JS, et al: A comparison of a WI-38 vaccine and duck embryo vaccine for preexposure rabies prophylaxis. *Am J Epidemiol* 1978; 107:439-43.
160. Fishbein DB, Dreesen DW, Holmes DF, et al: Human diploid cell rabies vaccine purified by zonal centrifugation: a controlled study of antibody response and side effects following primary and booster pre-exposure immunizations. *Vaccine* 1989; 7:437-42.
161. Briggs DJ, Dreesen DW, Morgan P, et al: Safety and immunogenicity of Lyssavac Berna human diploid cell rabies vaccine in healthy adults. *Vaccine* 1996; 14:1361-65.

- 
162. Bernard KW, Smith PW, Kader FJ, Moran MJ: Neuroparalytic illness and human diploid cell rabies vaccine. *JAMA* 1982; 248:3136-8.
163. Boe E, Nyland H: Guillain-Barré syndrome after vaccination with human diploid cell rabies vaccine. *Scand J Infect Dis* 1980; 12:231-2.
164. Moulignier A, Richer A, Fritzell C, et al: Meningoradiculitis after injection of an antirabies vaccine. A vaccine from human diploid cell culture. *Presse Med* 1991; 20:1121-3.
165. Siwasontiwat D, Lumlertdacha B, Polsuwan C, et al: Rabies: is provocation of the biting dog relevant for risk assessment. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992; 86:443.
166. Smith LD: The occurrence of *Clostridium botulinum* and *Clostridium tetani* in the soil of the United States. *Health Lab Sci* 1978; 15:74-80.
167. Koenig MA, Roy NC, McElrath T, et al: Duration of protective immunity conferred by maternal tetanus toxoid immunization: further evidence from Matlab, Bangladesh. *Am J Public Health* 1998; 88:903-7.
168. Centers for Disease Control and Prevention : Recommended Adult Immunization Schedule-United States, October 2005-September 2006. *MMWR* 2005; 54:Q1-Q4.
169. Yuan L, Lau W, Thippawong J, et al: Diphtheria and tetanus immunity among blood donors in Toronto. *CMAJ* 1997; 156:985-90.
170. Rahman M, Chen LC, Chakraborty J, et al: Use of tetanus toxoid for the prevention of neonatal tetanus. 1. Reduction of neonatal mortality by immunization of non-pregnant and pregnant women in rural Bangladesh. *Bull World Health Organ* 1982; 60:261-7.
171. Pichichero ME, Barkin RM, Samuelson JS: Pediatric diphtheria and tetanus toxoids-adsorbed vaccine: immune response to the first booster following the diphtheria and tetanus toxoids primary series. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5:428-30.

---

172. Grindt M, Pietsch M, Kohler H: Tetanus immunization and its association to hepatitis B vaccination in patients with chronic renal failure. *Am J Kid Dis* 1995; 26:454-60.

173. Ratliff DA, Burns-Cox CJ: Anaphylaxis to tetanus toxoid (unreviewed reports). *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 288:114.

174. Kruger S, Muller Steinhardt M, Kirchner H, Kreft B: A 5-year follow-up on antibody response after diphtheria and tetanus vaccination in hemodialysis patients. *Am J Kid Dis* 2001; 38:1264-70.

175. Whittingham HE: Anaphylaxis following administration of tetanus toxoid. *Br Med J* 1940; 1:292-3.

176. Miller HG, Stanton JB: Neurologic sequelae of prophylactic inoculation. *Q J Med* 1954; 23:1-27.

177. Tsairis P, Dyck PJ, Mulder DW: Natural history of brachial plexus neuropathy: report on 99 patients. *Arch Neurol* 1965; 2:116-20.

178. Mansfield LE, Ting S, Rawls DO, Frederick R: Systemic reactions during cutaneous testing for tetanus toxoid hypersensitivity. *Ann Allergy* 1986; 57:135-7.

179. Ekanem EE, Asindi AA, Antia-Obong OE: Factors influencing tetanus toxoid immunization among pregnant women in Cross Rivers State, Nigeria. *Nigerian Med Pract* 1994; 27:3-5.

180. Baever BV. National Association of State Public Health Veterinarians, Inc. Compendium of animal rabies control. 1999. *J Am Vet Med Assoc* 1999; 214:198-202.

181. Conti LA, Tucker G, Heston S. Rabies in a dog vaccinated by its owner. *J Am Vet Med Assoc* 1994; 205:1250.

- 
182. Eng TR, Fishbein DB, Talamante HE et al. Immunogenicity of rabies vaccines used during an urban epizootic of rabies in Mexico. *Vaccine* 1994; 12:1259-1306.
183. Schneider LG. Rabies virus vaccines. *Dev Biol Stand* 1995; 84:49-54.
184. Kuduz Şüpheli Isırık Görülme ve Kuduz Mortalite Hızları, Türkiye, 1980-2005. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Çalışma Yıllığı 2005.
185. Rabies vaccines. WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82, 425-436.
186. Tulek N, Senocak H, Yetkin A, Un H, Aylan O. Antibody response achieved by different rabies prophylaxis methods. *Int J Infect Dis*. 2006;10:87-8.
187. Wilde H, Sirikawin S, Sabcharoen A, et al. Failure of postexposure treatment of rabies in children. *Clin Infect Dis* 1996; 22:228-32.
188. Mast E, Ward S. Hepatitis B vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008: 205-42.
189. Ceddia T, Natellis C, Zigrino AG. Antibody response to rabies vaccine prepared in tissue culture of human diploid cells and inactivated, evaluated in different classes of age. *Ann Sclavo*. 1982; 24:491-5.
190. Mastroeni I, Vescia N, Pompa MG, et al. Immune response of the elderly to rabies vaccine. *Vaccine*. 1994; 12:518-520.
191. Kennedy LJ, Lunt M, Barnes A, McElhinney L, Fooks AR, Baxter DN, Ollier WE. Factors influencing the antibody response of dogs vaccinated against rabies. *Vaccine*. 2007; 25:8500-7.

- 
192. Morris J, Crowcroft NS, Fook AR, Brookes SM, Andrews N. Rabies antibody levels in bat handlers in the United Kingdom: immune responses before and after purified chick embryo cell rabies booster vaccination. *Hum Vaccin* 2007;3:165–70.
193. Banga N, Guss P, Banga A, Rosenman KD. Incidence and variables associated with inadequate antibody titers after pre-exposure rabies vaccination among veterinary medical students. *Vaccine*. 2014 Jan 4.
194. Ellis RW, editor. *Hepatitis B vaccines in clinical practice*. Marcel Dekker; 1993.
195. Keating GM, Noble S. Recombinant hepatitis B vaccine (Engerix-B): a review of its immunogenicity and protective efficacy against hepatitis B. *Drugs* 2003;63:1021–51.
196. Strady A, Lang J, Lienard M, Blondeau C, Jaussaud R, Plotkin SA. Antibody persistence following preexposure regimens of cell-culture rabies vaccines: 10-year follow-up and proposal for a new booster policy. *J Infect Dis* 1998;177:1290–5.
197. Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D, Hanlon CA, Lumlertdacha B, Guerra M, et al. Human rabies prevention—United States, 2008 recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1–28.
198. Antibody response to rabies vaccine in healthy adults following primary immunization and the importance of occupational health surveillance programs. *International Journal of Antimicrobial Agents*, Volume 34, Supplement 2, July 2009, Page S5 S. Shead, H. Wood, H. Artsob.
199. Seroconversion following incomplete human rabies postexposure prophylaxis. *Vaccine* 2010; 28:6523–6.
200. Suwansrinon K, Wilde H, Benjavongkulchai M, Banjongkasaena U, Lertjarutorn S, Boonchang S, et al. Survival of neutralizing antibody in previously rabies vaccinated subjects: a prospective study showing long lasting immunity. *Vaccine* 2006; 24:3878-80.

- 
201. Sunbul M, Leblebicioglu H, Esen S, Eroglu C, Barut S. Response to hepatitis B vaccine in HBsAg/anti-HBs negative and anti-HBc positive subjects. *Scand J Infect Dis* 2000; 32:315-6.
202. Ingardia CJ, Kelley L, Steinfeld JD, Wax JR. Hepatitis B vaccination in pregnancy: factors influencing efficacy. *Obstet Gynecol* 1999; 93:983-6.
203. Moore SE, Collinson AC, Fulford AJ, Jalil F, Siegrist CA, Goldblatt D, Hanson LA, Prentice AM. Effect of month of vaccine administration on antibody responses in The Gambia and Pakistan. *Trop Med Int Health*. 2006; 11:1529-41.
204. Léry L, Rotivel Y, Trabaud MA, Parvaz P, Mouterde S, Relyveld EH. Combined tetanus-rabies vaccination. *Dev Biol Stand*. 1986; 65:209-20.
205. Lang J, Duong GH, Nguyen VG, Le TT, Nguyen CV, Kesmedjian V, Plotkin SA. Randomised feasibility trial of pre-exposure rabies vaccination with DTP-IPV in infants. *Lancet*. 1997; 349:1663-5.
206. Lang J, Hoa DQ, Giol, NV, Vien NC. Rabies and DTP-IPV vaccines can be successfully co-administered. *Inpharma Weekly* June 1997, Volume 1091, Issue 1, p:15.



## 8. EKLER

### Ek 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu (BGOF) Örneği

Sayın Katılımcımız;

Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde yürütülmesi planlanan bu çalışmada yer almanız isteğinize bağlıdır. Çalışmayı reddetme çalışmanın herhangi bir yerinde ayrılma hakkına sahiptir. Bu durum herhangi bir cezai duruma veya tedaviniz için herhangi bir olumsuzluğa yol açmayacaktır. Çalışmaya katılmanız halinde kuduz profilaksisi öncesi ve sonrası sizden laboratuarda çalıştırılmak üzere hastalığınızın tanısına ve tedavi yöntemlerimize katkıda bulunabilecek kan tetkikleri alınacaktır. Bu çalışmada hastanemize kuduz riskli temas sonrası başvurup, kuduz ve tetanoz aşısı yapılan hastalarda profilaksi öncesi ve sonrasında alınacak kan örneklerinde tetanoz aşılmasının kuduz aşısına karşı gelişen antikor cevabını etkileyip etkilemediğini araştırmak amaçlanmıştır. Hiçbir şekilde size verilmiş olan tedavi değiştirilmeyecektir. Elde edilen sonuçlar hakkında bilgilendirileceksiniz. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar kimliğiniz bildirilmeden sadece bilimsel amaçlarla yayınlanacaktır. Bu olur formunun bir örneği size verildikten sonra çalışmaya başlanacaktır. Çalışmamız hastane etik kurulundan izin alarak gerçekleştirilmektedir. Çalışma Prof. Dr. Oğuz KARABAY gözetiminde Dr. Hasan Tahsin GÖZDAŞ tarafından yürütülecektir. Herhangi bir nedenle 0264 2552106 / 2614 numaralı telefona başvurabilirsiniz.

Gönüllünün/Velinin Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

Telefon:

Tarih:

Açıklamaları yapan araştırmacının Dr.Adı Soyadı:

İmzası: