Güncel Rehber Eşliğinde Kuduz

Dr. F. Şebnem ERDİNÇ

SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

seberd67@yahoo.com

14 Şubat 2018

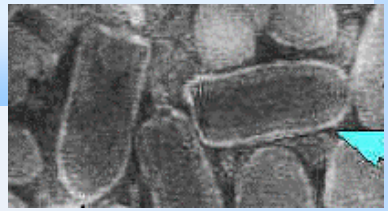
KİDOK

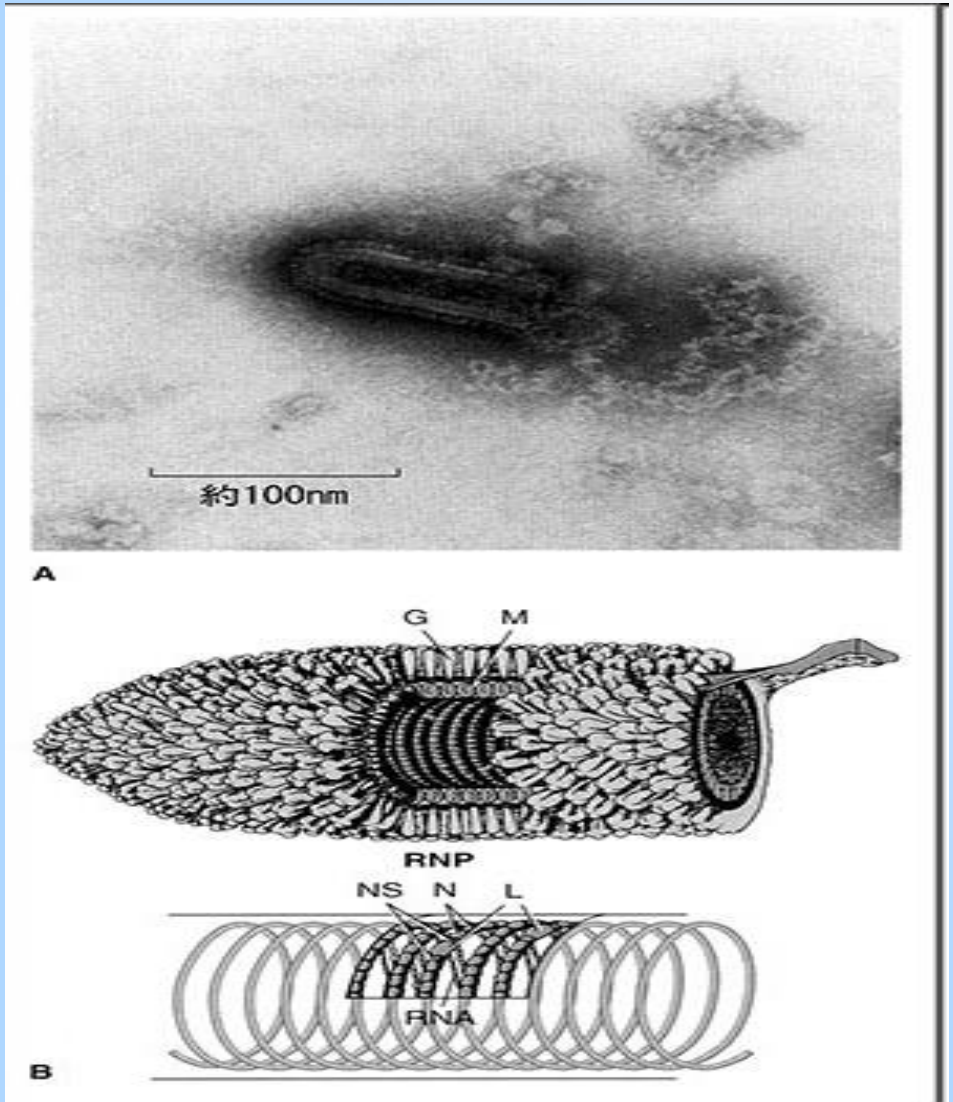
Genus Lyssavirus

Virüs	Serotip	Rezervuar
Rabies	**1**	Tüm dünyada
Lagos yarasa suşu	**2** (filogrup 2)	İnsan olgusu yok
Mokola	**3** (filogrup 2)	Afrika (2 insan olgusu)
Duvenhage	**4**	Güney Afrika
Avrupa yarasa lyssavirus1	**5**	Böcek yiyen yarasalar
Avrupa yarasa lyssavirus1	**6**	Böcek yiyen yarasalar
Avustralya yarasa lyssavirus	**7**	Uçan tilki ve böcek yiyen yarasalar
Aravan virus , Khujand virus, Irkut virus, Shimoni yarasa virüsü, West Caucasian virüs, Bokelon bat lyssavirus, Ikoma		

lyrd/rabies
.org/

Kuduz Virüsü





pH < 3 veya>11'de canlı kalamaz

Güneş ışığı, u.v., formalin, eter, fenol, etanol, formaldehit, β-propiolakton, tripsin ve deterjanlarla inaktive

%1 sodyum hipoklorid,
%2 glutaraldehit etkin

Kuruluğa dayanıksız
50^0 C de 1 saat
60^0 C de 5 dk'da inaktive

www.cdc.gov/ncidod/dvrd/rabies

Kuduz Virüsleri

Çeşitli pasajlarla virülansı, inkübasyonu, patolojik özellikleri stabilize virüs

Sabit virüs

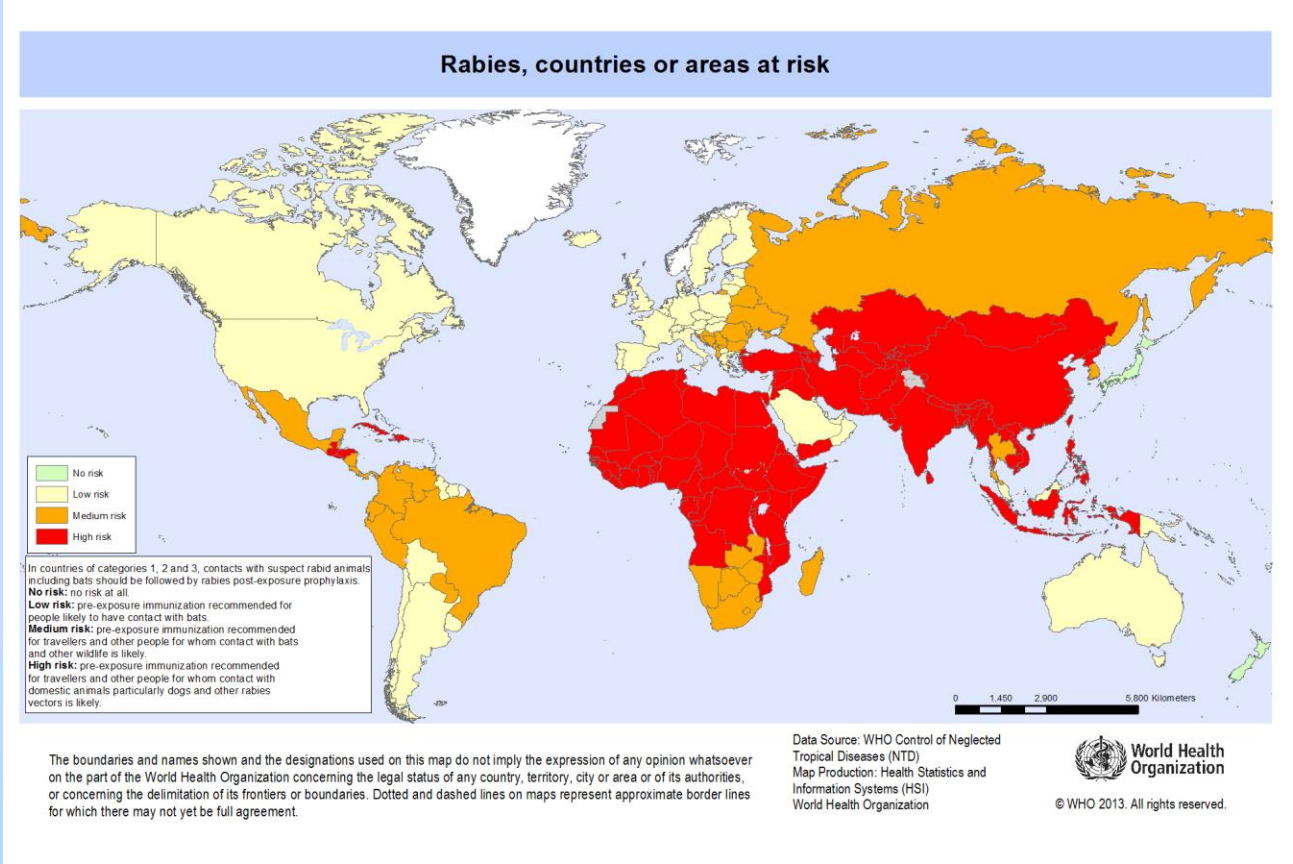
(fiks virüs)

Doğadaki infekte hayvanlardan elde edilen virüs

Sokak virüsü
(vahşi virüs)

Kuduz Niçin Önemli?

Kuduz Riskli Bölgeler-Ülkeler



Kuduz Hastalığı

- Fatalite hızı en yüksek infeksiyon hastalığı
- İyileşen olgu sayısı çok çok az

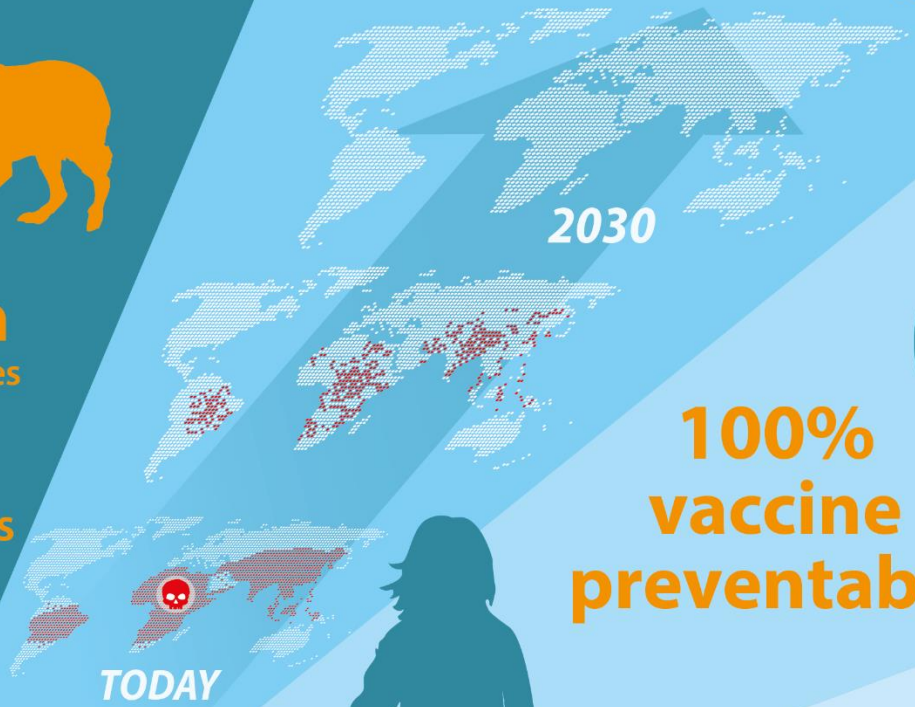
RABIES

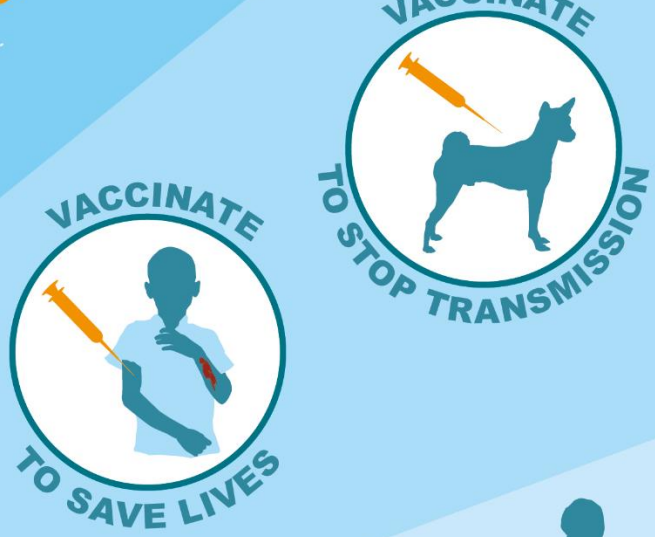
Zero deaths by 2030

99% human cases result from **dog bites**

One death every **15 minutes** worldwide

4 out of 10 deaths are in **children**





100% vaccine preventable

no bite no rabies

World Health Organization

#rabies
28 September
World Rabies Day
www.who.int/rabies/en

Günümüzde İnsan Kuduzunun Temel Nedenleri

- Temas sonrası profilaksi uygulanmaması
- Kuduz immunoglobulinin bulunmaması ya da temin edilememesi
- Yerel aşıların yeterli standartta olmaması
- Tedavinin gecikmesi ya da yetersiz olması
- İmmün yanıtı oluşmasını baskılayan akut hastalık, malnütrisyon veya diğer altta yatan koşulların olması

Kuduz Virüsü Nasıl Bulaşır?

Kuduzun Bulaş Yolları

- **Hayvandan insana bulaş**
  - Isırık
  - Tırmalama
  - Bütünlüğü bozulmuş derinin veya mukozanın yalanması, salya teması
- **Aerosol ile bulaş**
  - İnfekte yarasaların olduğu mağara
  - İnfekte sinir dokusu ile çalışılan laboratuvar
- **Oral bulaş**
  - İnfekte ineğin çiğ sütü
  - İnfekte hayvanın çiğ etini yemek (teorikte)
- **İnsandan insana bulaş**
  - **Kornea, solid organ transplantı**
  - Transplasental?
  - İnfekte insan tarafından ısırılma
  - İnfekte insanla öpüşme
  - Cinsel yolla

Salya, BOS, sinir dokusu

Sipahioğlu U, Alpaut S. Transplacental rabies in humans. Mikrobiyol Bul. 1985; 19: 95-9.
Shayam C, et al. JIACM 2006; 7(1): 39-46

Çeşitli Hayvanların Kuduza Duyarlılığı

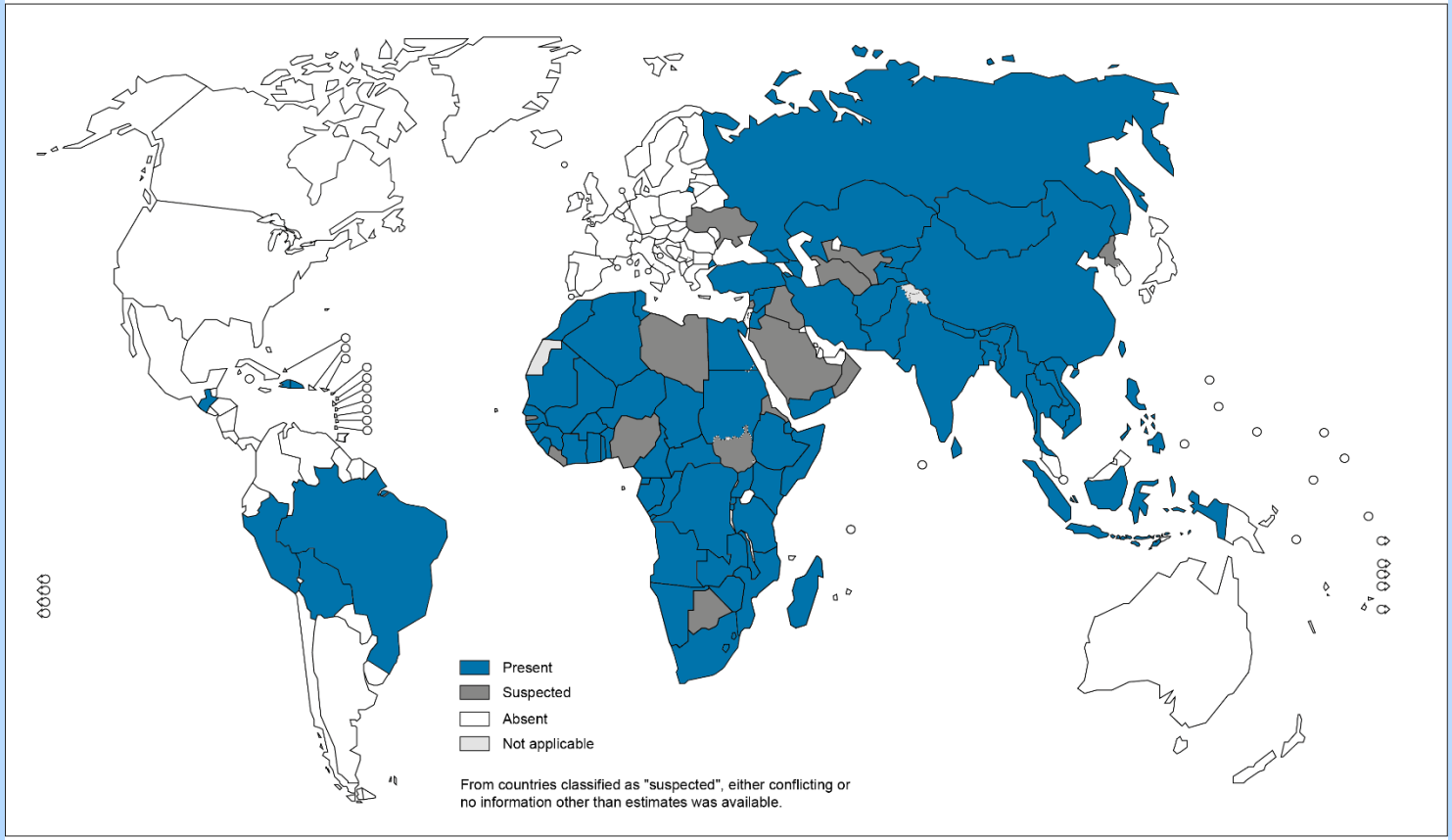
Çok yüksek	Yüksek	Orta	Düşük
Tilki	Hamster	Köpek	Keseli sıçanlar
Kurt	Kokarca	Primatlar	
Çakal	Rakun		
Kanguru sıçanları	Evcil kediler		
Pamuk sıçanları	Tavşan		
Tarla faresi	Yarasa		
	Sığırlar		

Sürüngenler, kuşlarda kuduz yoktur.

WHO,1973

Köpek Kaynaklı İnsan Kuduzunun Görüldüğü Ülkeler

Presence of dog-transmitted human rabies based on most recent data points from different sources, 2010-2014



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2015. All rights reserved

Data Source: World Health Organization
Map Production: Control of Neglected Tropical Diseases (NTD)
World Health Organization

World Health Organization

Kuduzun Patogenezi ve Erken Profilaksi İle İlişkisi

Patogenez

5. Beyin infekte, nöronal disfonksiyon

6. Virüsün beyinden göz, tükrük bezleri ve diğer dokulara sinirler aracılığı ile yayılması

8-22 mm /gün

4. Virusun dorsal kök ganglionunda çoğalması ve beyine ulaşması

3. Periferal sinir infeksiyonu ve retrograd taşınma

1. Isırık ve virus girişi

2. Isırık bölgesi kaslarında çoğalma

Nöromusküler kavşakta nikotinik asetilkolin reseptörüne bağlanır

İmmunsupresyon oluşturabilir
Hücresel immün yanıtı gelişenlerde ensefalitik form

http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/kidsrabies/TheVirus/rabvir.htm

Merkez

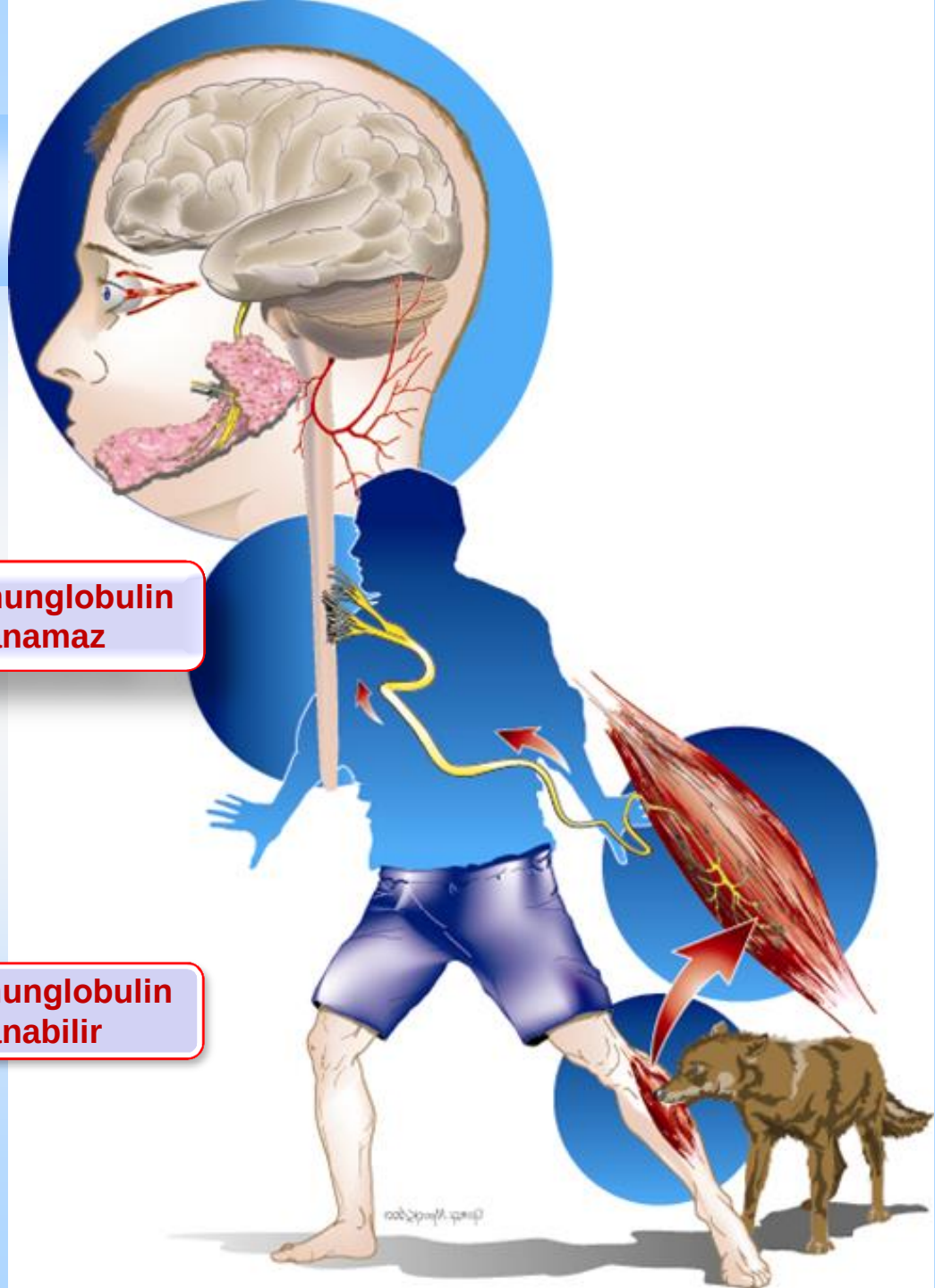
Periferik sinirler

Aşı ve İmmunglobulin uygulanamaz

Nikotinik Ach reseptörleri

Aşı ve İmmunglobulin uygulanabilir

Kas Hücreleri



Klinik Bulgular

Subklinik infeksiyon?

Dönem	Süre	Belirti
İnkübasyon	30-90 gün (%50) 90 gün- 1 yıl (%20) >1 yıl (%5)	
Prodrom	2-10 gün	
Akut nörolojik hastalık	2-7 gün	
Paralitik hastalık (%20)	2-7 gün	
Koma, ölüm	0-14 gün	

- Alınan virüsün miktarı fazla ise,
- Virülansı yüksekse,
- Yara merkezi sinir sistemine yakınsa,
- Yara bölgesinde sinir ağı zenginse,
- Yara büyük ya da çok sayıda ise,
- Temas yeri korunmasızsa KISADIR

Laboratuvar Tanısı

- Histopatolojik inceleme (Seller's, Giemsa, Mann)
- Virüs kültürü
- Deneme hayvanı inokülasyonu
- Elektron mikroskopi
- İmmunperoksidaz
- Serolojik testler
- Farelerde serum nötralizan testi (MNT)

  Hızlı floresan fokus inhibisyon testi (RFFIT)

  İndirekt Floresan Antikor Tekniği

  Kompleman Fiksasyon Test

  Floresan Antikor Virus Nötralizasyon Test(FAVN)

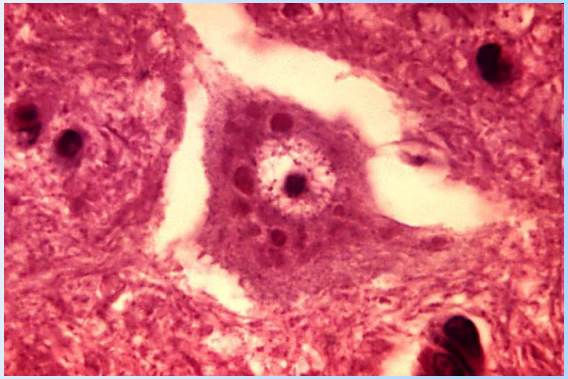
  HemaglütinasyonTesti

  Hemadsorsiyon Testi
- Virüs antijenlerinin araştırılması

  Floresan antikor tekniği

  ELISA

  PCR



Kuduz Tanısı

- **Antemortem**
- **Postmortem**

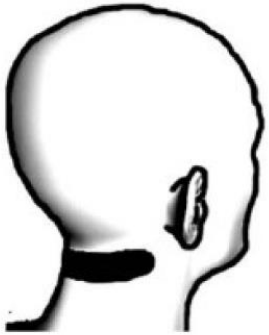
- Deri biyopsisi
- Beyin biyopsi
  - Histopatolojik inceleme

DFA, PCR

- Salya, gözyaşı,BOS
- Postmortem örnekler

Doku kültürü, fare inokülasyonu
PCR

- Serum, BOS
- Seroloji



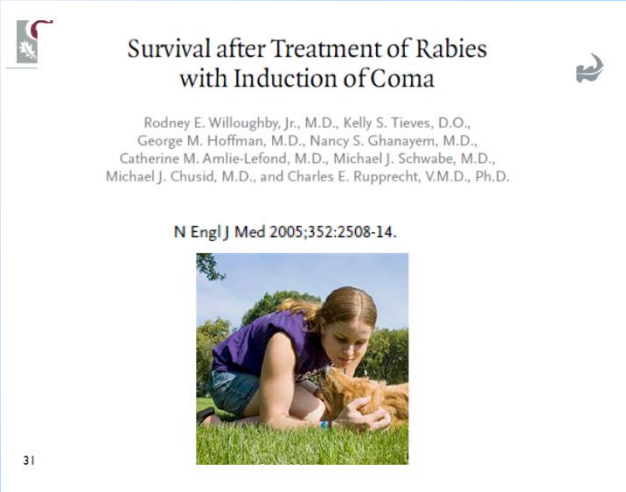
Antemortem negatif PZR ya da diğer testler ekarte ettirmez
Tekrarı gerekir

Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Kuduz Tanı Merkezleri

- Ankara Etlik Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü
- İstanbul Pendik VKAE
- Adana VKAE
- Konya VKAE
- İzmir Bornova VKAE
- Elazığ VKAE
- Erzurum VKAE
- Samsun VKAE

Kuduz Tedavisi

- Kanıtlanmış tedavisi yok
- Destek tedavisi: Ağrı kontrolü, sedasyon….
- Deneysel tedaviler:
- Milwaukee protokolu:
- 28 hastadan ikisi yaşamış.
- Rutin önerilmez


Survival after Treatment of Rabies with Induction of Coma

Rodney E. Willoughby, Jr., M.D., Kelly S. Tieves, D.O., George M. Hoffman, M.D., Nancy S. Ghanayem, M.D., Catherine M. Amlie-Lefond, M.D., Michael J. Schwabe, M.D., Michael J. Chusid, M.D., and Charles E. Rupprecht, V.M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2005;352:2508-14.

31

DeMaria et al.Treatment of rabies. www.uptodate.com

Yaşadığı Bildirilen Kuduz Olguları

Case	History	Outcome
1970 Ohio, USA	Child bitten on thumb by big brown bat; Receive	Recovery after 6 months
1972 Argentina		hria
1977 New York		but er
1992 Mexico		er
2000 India	encephalitis 10 days later	y; and involuntary movements

Çok az yaşayan olgu

Hiçbirinde kuduz virüs izolasyonu ya da antijen tespiti yok

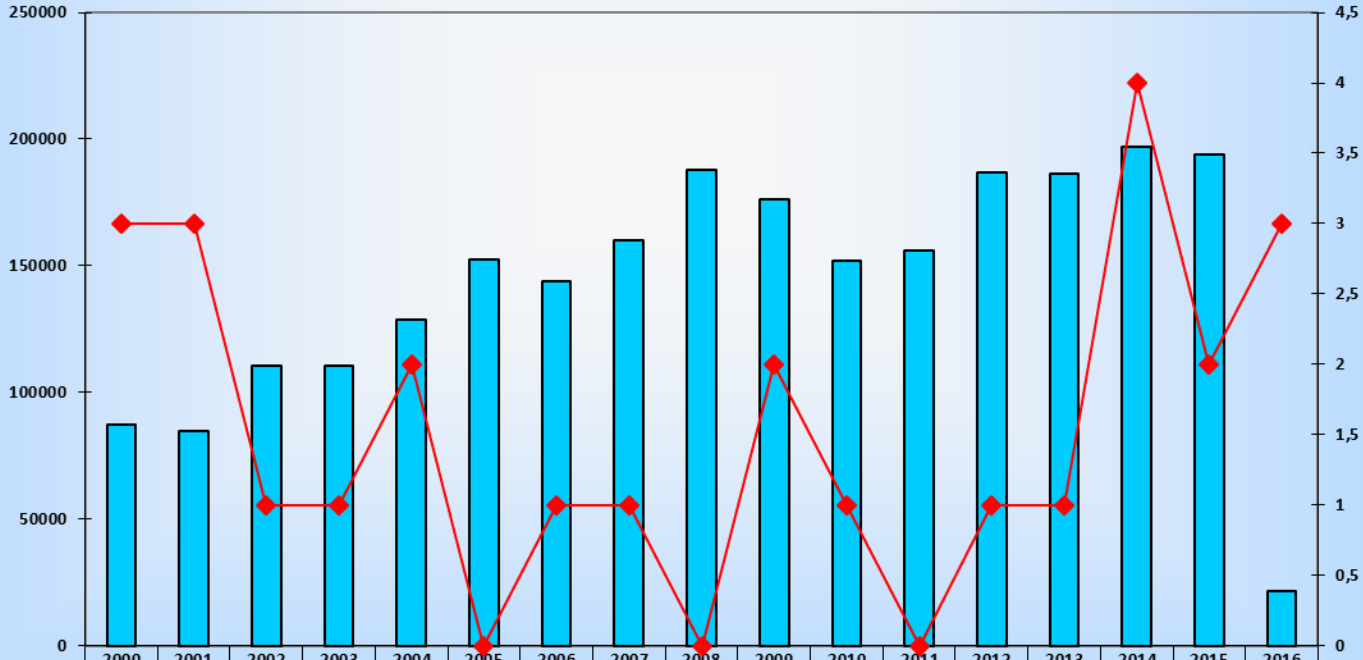
Eksik TST, nörolojik sekel

Jackson et al. ***Clin Infect Dis 2003; 36:60–3***

Adapted from Warrell and Warrell, 2004 Lancet 363: 959-969

Türkiye’de Durum

Kuduz ve Kuduz Şüpheli Temas ve Kuduz Vakalarının Yıllara Göre Dağılımı (2000-2016)



	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Kuduz Riskli Temas	87508	85030	110646	110624	128951	152317	143915	159849	187995	176182	152236	156141	187108	186466	197215	194059	21571
Vaka	3	3	1	1	2	0	1	1	0	2	1	0	1	1	4	2	3

Profilaksi Uygulamaları

- Temas öncesi
- Temas sonrası

WHO Technical Report Seri
982
WHO Expert Consu
on Rabies
Second report
T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye Halk Sağlığı
Kurumu
KUDUZ SAHA
REHBERİ
TÜRKİYE-2014
CDC
MWR
and Mortality Weekly Report
www.cdc.gov/mmwr
March 19, 2010 / Vol. 59 / No. RR-2
duced (4-Dose) Vaccine
Postexposure Prophylaxis
ent Human Rabies
ns of the Advisory Committee
munization Practices
LTH AND HUMAN SERVICES
Control and Prevention

Temas Öncesi Profilaksi

Kimlere ?

- Veteriner hekimler , hayvan bakıcıları
- Kuduz laboratuvarı çalışanları
- Kuduz olasılığı olan hayvanlarla sık temas eden kişiler
- Köpek kuduzunun yüksek olup, uygun tıbbi yaklaşımın verilemeyeceği bölgelere seyahat edenler

Günler 0 7 21 veya 28 gün 0 3

İ.M. veya İ.D. Rejim
Koruyucu titre 0,5 I.U./mL

Temas: Kuduz immunoglobulini gerekmez

Temas Öncesi Profilaksi

- Rapel
  - Kuduz laboratuar ve aşı üretimde çalışanlarda 6 ayda, diğerlerinde 2 yılda antikor ölçümü
  - RIFT ve FAVN 1/5 ↓
  - Antikor ölçülemiyorsa 2 yılda bir rapel tek doz

Kuduz Riskli Temas Sonrası Yaklaşım

Hayvanın değerlendirilmesi

+

Risk değerlendirmesi

+

Yara bakımı
Temizlik
Tetanoz profilaksisi
Antimikrobiyal td

+

Kuduz için profilaksi

Kuduz Hayvanlarla Temas Sonrası İnfeksiyon Riski, (Babes 1912)

Temas edilen hayvan	Temas yeri	Temas tipi	Mortalite olasılığı %
Kurt	Yüz	Çok sayıda, ciddi, ısırık	**80-100**
Kedi	Yüz	Çok sayıda, ciddi, ısırık	**70**
Köpek	Yüz	Çok sayıda, ciddi, ısırık	**60**
Kedi veya köpek	Yüz dışında baş	Çok sayıda, ciddi, ısırık	**50**
Kurt	Boyun veya kol	Çok sayıda, ciddi, ısırık	**40**
Kurt	Yüz	Isırık, tek	**40**
Kedi	Yüz	Isırık, tek	**40**
Köpek	Yüz	Isırık, tek	**30**
Kurt veya kedi	El veya parmaklar	Isırık, ciddi	**20**
Köpek	El veya parmaklar	Isırık, ciddi	**15**
Kurt	Gövde veya bacaklar	Isırık, ciddi	**15**
Kurt, kedi veya köpek	Yüz	Isırık, yüzeysel	**10**
Kurt, kedi veya köpek	Eller	Isırık, yüzeysel	**5**
Kurt	Yüz	Tırmalama	**5**
Kurt, kedi veya köpek	Gövde veya bacaklar	Isırık, kıyafet üzerinden	**3**
Kurt, kedi veya köpek	Eller ve deri teması	Yüzeysel kanayan yara	**2**
Kurt, kedi veya köpek	Kıyafetle kapalı deri	Yüzeysel kanayan yara	**0.5**
Kurt, kedi veya köpek	Salya teması olan yeni yara	-	**0.1**
Kurt, kedi veya köpek	Salya teması olan 24 saatten uzun süreli yara	-	**0.0**

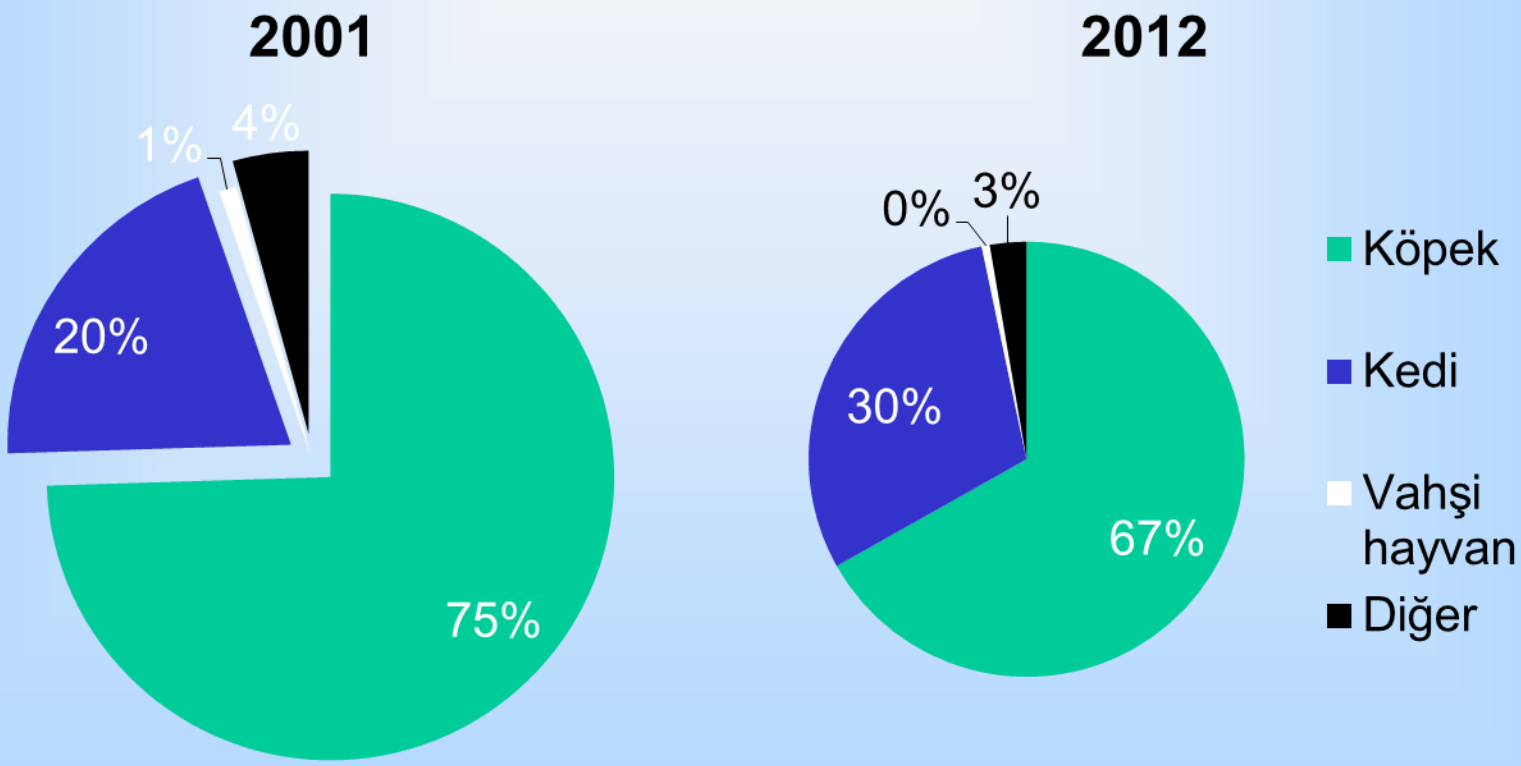
Ülkemizde Riskli Hayvanlar

Ülkemizde kuduza yakalanma olasılığı olan hayvan türleri :

- **Kurt**
- **Kır kurdu**
- **Tilki**
- **Çakal**
- **Yaban kedisi**
- **Kokarca**
- **Gelincik gibi vahşi hayvanlar**

- **Köpek**
- **Kedi**
- **Sığır**
- **Koyun**
- **Keçi**
- **At gibi evcil hayvanlar .**

Kuduz Riskli Temasa Neden Olan Hayvanların Dağılımı



Temas Sonrası Profilaksi

Yara Bakımı

Tüm ısırık ve tırmık yaraları

- Bol akarsu ve sabunla hemen yıkanmalı
- Etanol, iyot solüsyonları sonra
- Sutür atılmamalı
- Gerekiyorsa mutlaka yara çevresine Immünglobulin yapıldıktan sonra

Antibiyotik Profilaksisi

Yüzden ısırılmalar

Elden ısırılmalar

Kemik ve eklem penetrasyonu olasılığı

İmmün yetmezlikli kişiler

Protez ekleme yakın yaralar

Genital bölge yaralanmaları

Antibiyotik Profilaksisi

İlk sekiz saat içerisindeki başvurularda;
ezilme ve ödem varlığında
Antibiyotik verilmeli

Profilaksi süresi
üç gün

Erişkinlerde:
Amoksisilin/klavulanat
875-125 mg, 2x1
veya
500-125 mg, 3x1

Çocuklarda:

Amoksisilin/klavulanat
45-100 mg/kg/gün, 2-3
doza bölünerek

Kuduz Profilaksisi Gerektirmeyen Durumlar

- İnsan ısırıklarında (kuduz olmadığı sürece)
- **Fare, sıçan, sincap, hamster, kobay, gerbil, tavşan, yabani tavşan**
- Kuduz bir hayvanı beslemek, kan, idrar ve feçesle temas, pişmiş et ve sütünü yemek
- Kuduz hastasına rutin bakım yapan sağlık personeline müköz membran veya bütünlüğü bozulmuş deriye infeksiyöz materyal teması olmadıkça
- Aşı ve RIG yapılması risk oluşturup, 10 gün hayvanı gözleme alma seçeneği olan durumlar (ağır hastalık, malnütrisyon gibi),
- Rutin aşılanan kedi, köpek gibi hayvan ısırıklarında, hayvanın gözlenmesi şartı
- Bilinen ve halen sağlam bir hayvan tarafından 10 günden daha önce ısırılmış veya temas etmiş olanlar,
- Soğukkanlı hayvan ısırıkları, kümes hayvanı ısırıkları

Kuduz Aşıları

- **Beyin dokusu aşıları**
  - Nörolojik komplikasyon riski 1/200-1/1600'dür.
  - Yeni doğan beyaz fare beyin dokusundan hazırlanan aşılar

- **Ördek embriyosundan hazırlanan aşılar**

- **Doku kültürlerinden hazırlanan aşılar (DSÖ potens kriteri 2,5 I.U)**
  - İnsan diploid hücre kültürlerinden hazırlanan aşılar (HDCV)
  - Primer hücre kültürü aşıları:Sığır fetusu böbreği, hamster böbrek hücreleri, tavuk fibroblastik hücre kültürü, civciv embriyo hücre kültürü
  - Yeşil maymun böbrek hücre kültürlerinden hazırlanan ikinci jenerasyon aşılar (VERO aşıları)
  - Adsorbe Kuduz Aşısı (Rabies Vaccine Adsorbed-RVA)
  - Purifiye Civciv Embriyo Hücre Aşısı (PCEC)

Kuduz Aşı Şemaları

Essen 5-doz	0,3,7,14,28	1,1,1,1,1	IM	**DSÖ 1992**
Essen 4-doz	**0,3,7,14**	**1,1,1,1**	**IM**	**ACIP 2010** **DSÖ 2010**
Zagreb	**0,7,21**	**2,1,1**	**IM**	**DSÖ 1992**
8-bölge	0,7,28,90	8,4,1,1	ID	**DSÖ 2005**
Revize TRC	0,3,7,28	2,2,2,2	ID	**DSÖ 2005**
4-bölge	0,7,28,90			**ı.**
1 hafta ID	**0,3,7**	**4,4,4**	**ID**	**Henüz onaylanmadı.**

İntradermal aşı maliyeti % 60-80 azaltmakta, uygulama sorunu

Temas Sonrası Profilaksi

Aşı Uygulaması

- Temas sonrası olabildiğince erken
- Temas sonrası geçen süreye bakılmaz
- Kas içine
  - Erişkinlerde deltoid bölgeye
  - Küçük çocuklarda uyluk anterolateral bölgeye
  - Gluteal bölgeye yapılmamalı

Temas Sonrası Profilaksi

Kategori	Temas Tipi	Hayvanın Durumu	Önerilen Yaklaşım
I	1. Hayvana dokunma ya da besleme 2. Sağlam derinin yaralanması		Herhangi bir işlem yapılmasına gerek yok

Kategori	Temas Tipi	Hayvanın Durumu		Önerilen Yaklaşım
II	1. Çıplak derinin hafifçe sıyrılması (deri altına geçmeyen yaralanmalar) 2. Kanama olmayan küçük tırmalama veya zedeleme	**A.** Temas eden evcil hayvanın son bir yılda kuduz aşısı yapılmışsa		• Yara bakımı • Tetanoz profilaksisi • Hayvanın 10 gün gözlemi
		B. Temas eden evcil hayvanın son bir yıl içinde kuduz aşısı yapılmamış veya bilinmiyorsa	Hayvan sağlıklı ve gözlemi yapılabildiğinde	• Yara bakımı • Tetanoz profilaksisi • Hayvanın 10 gün gözlemi
			Hayvanın gözlenemediği durumda	• Yara bakımı • Tetanoz profilaksisi • Aşılamaya hemen başlanır (5 doz ya da 2-1-1)

Kategori	Temas Tipi	Hayvanın Durumu		Önerilen Yaklaşım
III	• Deriyi zedeleyen tek ya da çok sayıda ısırmalar • Mukozaların, açık cilt yarasının hayvanın salyası ile temas etmesi • Lezyonun kafa, boyun, parmak uçları gibi sinir uçlarının yoğun olduğu bölgelerde olması	**A.** Temas eden evcil hayvanın son bir yılda kuduz aşısı yapılmışsa		• Yara bakımı • Tetanoz profilaksisi • Hayvanın 10 gün gözlemi
		B. Temas eden evcil hayvanın son bir yıl içinde kuduz aşısı yapılmamış veya bilinmiyorsa	Hayvan sağlıklı ve gözlemi yapılabildiğinde	• Yara bakımı • Tetanoz profilaksisi • Aşılamaya hemen başlanır • Hayvanın 10 gün gözlemi* • İmmunglobulin
			Hayvanın gözlenemediği durumda	• Yara bakımı • Tetanoz profilaksisi • Aşılamaya hemen başlanır • **İlk doz aşı ile birlikte hemen immunglobulin**

Kategori	Temas Tipi	Hayvanın Durumu	Önerilen Yaklaşım
IV	1. Kuduza yakalanma ihtimali olan riskli **yabani hayvan** türleri ile temas		Yara bakımı Tetanoz profilaksisi Aşılamaya hemen başlanır İlk doz aşı ile birlikte hemen immunglobulin

Kurt
Tilki
Çakal
Domuz
Sansar
Kokarca
Gelincik

	Kategori	Önerilen Yaklaşım
İmmun sistemi baskılanmış hastalar	Kategori I	Herhangi bir işlem yapılmasına gerek yok
	Kategori II-III-IV	Yara bakımı Tetanoz profilaksisi Aşılamaya hemen başlanır İlk doz aşı ile birlikte hemen immunglobulin

Kuduz İmmunoglobulin Dozları

- **HRIG; 20 IU/kg**
- **ERIG; 40 IU/kg**
- **İlk yedi günde daha başarılı sonuçlar**
- **Yara çevresine**

Aşıyı nötralize edebileceği için doz aşılmamalı

RIG uygulama öncesi cilt testi önerilmemekte.

Temas sonrası profilaksi

Ig Uygulaması

- Tek dozda, bir kez
- İlk aşı dozu ile birlikte aynı gün veya bir hafta sonrasına kadar
- İyileşmeye başlamış bir yara bile olsa mutlaka yaranın etrafına uygulanmalı
- **İlk aşı dozundan bir hafta sonra önerilmez**

Hücre Kültür Aşılarında Başarısızlık

- Yetersizlik bildirilen olgular var

- Hemen her örnekte
  - ya RIG uygulanmamış
  - ya da program hatası
  - yanlış bölge uygulamaları

Tetanoz Profilaksisi

Bağışıklama Durumu	Kuduz II Temas Riski		Kuduz III-IV Temas Riski	
	Td	TIG	Td	TIG
Bilinmiyor veya < 3 doz	Evet	Hayır	Evet	Evet
≥ 3 doz	Hayır/Evet	Hayır	Hayır/Evet	Hayır

Teşekkürler