



PROFİLAKSİDE GELİŞMELER

Dr. F. Şebnem ERDİNÇ




- Gelişmiş ülkelerin çoğunda kuduz hastalığı kontrol altında olup bir çoğunda tamamen eradike edilmiştir.
- Esas olan vahşi hayvanların oral ve evcil hayvanların zorunlu parenteral aşılama programlarıdır.




- 
- Bir hayvanın davranışı ve görünümü,
 - ısırık veya temasın durumu


kuduz yaklaşımı için ipucu veren verilerdir.



- 
- Kuduz için vektör olduğu bilinen memeli bir hayvanın
 - normal davranışından farklı bir ajitasyon veya parsiyel paralizi hali ile saldırması,



mutlaka yüksek riskli bir kuduz teması olarak ele alınmalıdır.





- 
- Kuduzun endemik olduğu b6lgelerde
 - Kuduz vekt6r6 olabilecek hayvanlarla

her t6rl6 temasta infeksiyon riski g6z 6n6nde
bulundurulmalıdır.



- 
- Esas vektörlerin aşılammamış hayvanlar olduğu kabul edilse de,
 - Aşılammış hayvanlar da aşı uygulaması veya etkisi ile ilgili aksaklıklar nedeniyle kuduz bulaşında rol alabilirler.
 - Sağlıklı görünen bir köpeğın eğer en az 2 kez etkili bir aşı ile aşılama öyküsü varsa bu köpeğın kuduz olma olasılığı çok düşüktür.
- 

- 
- Kuduz infeksiyonu şüphesi olan her durumda büyük bir hızla tedaviye başlanmalıdır.
 - Temas sonrası hızlı bir tedavi ile virusun santral sinir sistemine ulaşması ve klinik bulguların ortaya çıkması önlenabilir.
 - Gecikse de tedavi uygulamasından vazgeçilmemelidir.
- 

Kuduz aşıları

- *Sinir dokusu kaynaklı aşılar*
 - Semple tipi aşı
 - Yenidoğan fare beyin dokusu aşısı
- *Kanatlı hayvan embriyonu aşıları*
- *Hücre kültüründen hazırlanan aşılar*
 - İnsan Diploid Hücre Aşısı
 - Adsorbe Kuduz Aşısı
 - Pürifiye Vero Hücre Kuduz Aşısı
 - Pürifiye Cıvciv Embriyo Hücre Aşısı
 - Pürifiye Ördek Embriyo Kuduz Aşısı

Semple tipi aşı

- Sabit virus ile beyin içi yoldan infekte edilen genç tavşan, koyun ve keçi gibi hayvanların beyinlerinin inaktive edilmesi ile hazırlanır.
- Halen bazı Asya, Afrika ve Güney Amerika ülkelerinde kullanılmaktadır.
- 1996 yılından beri ülkemizde semple tipi aşı uygulanmamaktadır.

Yenidoğan fare beyin dokusu aşıısı

Fluenza

- Myelin dokusu gelişmemiş 9 günden küçük fare ve sıçanların infekte beyin dokusu suspansiyonlarının UV ışını veya β -propiolakton ile inaktivasyonu yoluyla hazırlanır.

Kanatlı hayvan embriyonu aşıları

- Myelin dokusu içermediklerinden nöroallerjik etkileri daha azdır.
- İnsanlarda yeterli antikor düzeyi oluşturmadığından kullanımını kısıtlıdır.

Hücre kültüründen hazırlanan aşular


- İnsan kaynaklı hücre aşısı (HDCV)
- Pürifiye civciv embriyo aşısı (PCECV)
- Pürifiye Vero hücre kuduz aşısı (PVCV)

Hücre kaynaklı tüm aşuların içeriği en az 2.5 IU/IM doz olmalıdır.



İnsan Diploid Hücre Aşısı

(Human Diploid Cell Vaccine=HDCV):

- 1967
 - Yurdumuzda 1987'den itibaren
 - Pitman-Moore suşu
 - Imovax Rabies IM/ID vaccine® , Pasteur HDCV®
 - Wistar suşu
 - Rabivac®
 - Bir dozu 1 mL (intramüsküler)
- 

Adsorbe Kuduz Aşısı


(Rabies Vaccine Adsorbed=RVA)

- ABD
- Kissling suşu
- Fetal Rhesus maymun akciğer fibroblastlarına adapte edilmesi,
- Alüminyum fosfat ile adsorbe edilerek yoğunlaştırılması suretiyle hazırlanır.
- Etkisi ve güvenilirliği açısından HDCV'ye üstünlüğü yoktur.



Pürifiye Vero Hücre Kuduz Aşısı


(Purified Vero Cell Rabies Vaccine=PVCV)


- 1984
 - Wistar suşu
 - VERORAB (Aventis Pasteur)
 - Vero hücre dizileri kullanılır
 - Yeşil maymun böbrek hücreleri
 - **Bir dozu 0.5 mL (IM)**
- 



Pürifiye Civciv Embriyo Hücre Aşısı

(Purified Chick Embryo Cell Rabies Vaccine=PCECV)

- 1965
 - Flury LEP suşu
 - Rabipur (Chiron Behring)
 - RabAvert (ABD)
 - Yumurta allerjisi kontrendikasyonudur.
 - Bir dozu 1 mL (IM)
- 



Pürifiye Ördek Embriyo Kuduz Aşısı


(Purified Duck Embryo Rabies Vaccine=PDERV)

- Diğer hücre kaynaklı aşılarından önemli farklılıkları yoktur fakat üretimden kaldırılmıştır.



Temas sonrası tedavi önerileri

Kategori	Şüpheli veya kesin kuduz olan evcil veya vahşi veya gözlemi mümkün olmayan hayvan ile temas şekli	Önerilen tedavi
I	Hayvana dokunma veya besleme Sağlam cildin yalanması	Eğer anamnez güvenilir ise tedavi gerekmez
II	Çıplak cildin ısırılması Kanama olmayan minor tırmalamalar Bütünlüğü bozulmuş cildin yalanması	Hemen aşı uygula Hayvan gözleniyorsa ve 10 gün sonra hala sağlıklı ise veya hayvan öldürülüp laboratuvar teknikleri ile kuduz tespit edilmemişse tedaviyi kes
III	Tek veya çok sayıda olup deriyi geçen ısırıklar Müköz tabakanın salya ile teması	Kuduz immunglobulin ve aşısını hemen uygula . Hayvan gözleniyorsa ve 10 gün sonra hala sağlıklı ise veya hayvan öldürülüp laboratuvar teknikleri ile kuduz tespit edilmemişse tedaviyi kes



- 
- Kuduz immunglobulin ve aşılarının birlikte uygulanması kuduz ile temas sonrası tedavide en iyi spesifik sistemik tedavi olmakla birlikte yapılan çalışmalarda minör temaslarda (kategori II) sadece aşının yeterli olduğu kabul edilmektedir.

WHO Technical Report Series 931, 2005



Temas Sonrası Tedavi

- İlk ve en etkili yöntem yaranın kimyasal ve fiziksel anlamda temizliğinin yapılmasıdır.
- Bu amaçla yara yeri hızla en az 15 dakika sürecek şekilde sabunlu ve bol suyla yıkanmalı,
- Daha sonra etanol veya iyot veya povidon iodin ile yara temizlenmelidir.

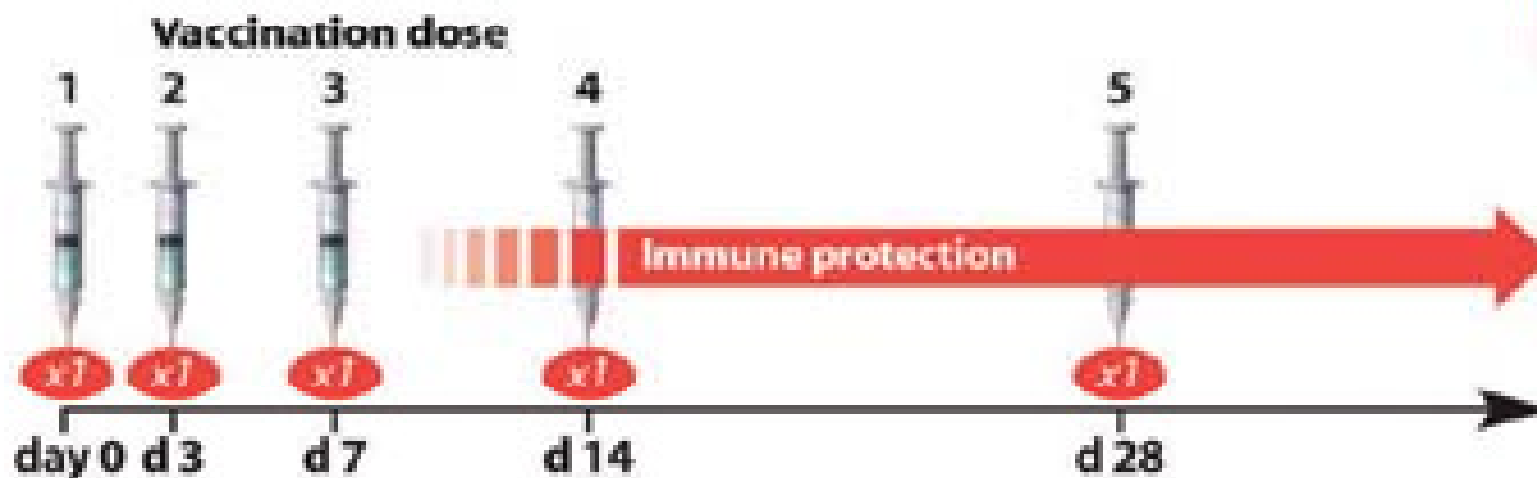
- 
- Kuduz immunglobulini yaranın derin yerine ve yara etrafına dikkatli bir şekilde uygulanır
 - M¼mk¼n olduğu kadar yaraya dikiş atılması geciktirilir.
 - Gereken durumlarda tetanoz antiserumu, antimikrobiyal ajanlar gibi kuduz dışındaki infeksiyonların gelişmesini önlemeye yönelik tedaviler uygulanır
- 

Aşı uygulaması -1

- İntramüsküler Uygulama Şeması
 - Erişkinlerde deltoid kas içine, küçük çocuklarda ise uyluk kasının anterolateral bölgesine uygulanır.
 - Aşı hiçbir zaman **gluteal bölgeye uygulanmamalıdır.**
- **ESSEN**
 - Kuduz virusu ile temas 0. gün kabul edilerek 0, 3, 7, 14 ve 28. günlerde birer doz aşı uygulanır.
- **ZAGREB**
 - Alternatif olarak 2-1-1 rejimi kullanılabilir. İki doz aşı 0. günde uygulanır. Aşılardan biri sağ kol deltoid kasına, diğeri ise sol kol deltoid kasına yapılır. Daha sonra 7. ve 21. günlerde birer doz aşı daha uygulanır.

Standard WHO intramuscular regimen (Essen) Dose: one i.m. dose (1 ml PCEC) into deltoid

5 vials
5 visits



WHO/EMC/ZOO.96.6. 1996.

Reduced multi-site intramuscular regimen (Zagreb)

Dose: one i.m. dose (1 ml PCEC) per site into deltoid (2-1-1)

Vaccination dose



4 vials
3 visits

Rabies immunoglobulin

WHO/EMC/ZOO.96.6. 1996.

Vodopija I, et al. Lijec Vjesn. 1982

2001 yılında merkezimizde;

- ESSEN + RIG 43 HASTA
- ZAGREB 42 HASTA
- 7. GÜN Koruyucu antikor yüzdesi
 - ESSEN % 30
 - ZAGREB % 53
- 30.GÜN
 - ESSEN % 90
 - ZAGREB % 95

Tulek et al. Int J Infect Dis, 2005

Aşı uygulaması -2

- Intradermal Uygulama Şeması
 - İntradermal uygulanan aşı şemalarının da immunojenik olduğu gösterilmiştir.
 - 2-bölgeye intradermal uygulama
 - » **THAI RED CROSS**
 - 8-bölgeye intradermal uygulama
 - » **OXFORD**
 - İntradermal uygulamada her bölge için **intramüsküler dozun beşte biri**



2-bölgeye intradermal uygulama

TRC

2-2-2-0-1-1

- *PVCV ve PCECV* için geçerli bir uygulamadır
- 0, 3 ve 7. günler: Birer doz aşı intradermal olarak her iki kolun üst bölgesine
- 28. ve 90. günler: Bir doz aşı intradermal olarak bir kolun üst bölgesine



2-site intradermal regimen (Thai Red Cross)

Dose: one i.d. dose (0.1 ml PCEC) per site (2-2-2-0-1-1)

Vaccination dose




Rabies immunoglobulin

Current WHO guide for rabies pre and post-exposure treatment in humans, 2002.



8-bölgeye intradermal uygulama Oxford

8-0-4-0-1-1

- **HDCV** ve **PCECV** için geçerli bir uygulamadır
 - 0. gün: Vücudun 8 bölgesine (iki taraflı olmak üzere deltoid bölge üstü, lateral uyluk, supraskapuler bölge ve karın alt bölgesi)
 - 7. gün: Vücudun 4 bölgesine (iki taraflı olmak üzere deltoid bölge üstü ve lateral uyluk)
 - 28. ve 90.gün: Bir bölgeye (deltoid bölge üstü)
- 

8-site intradermal regimen (Oxford)

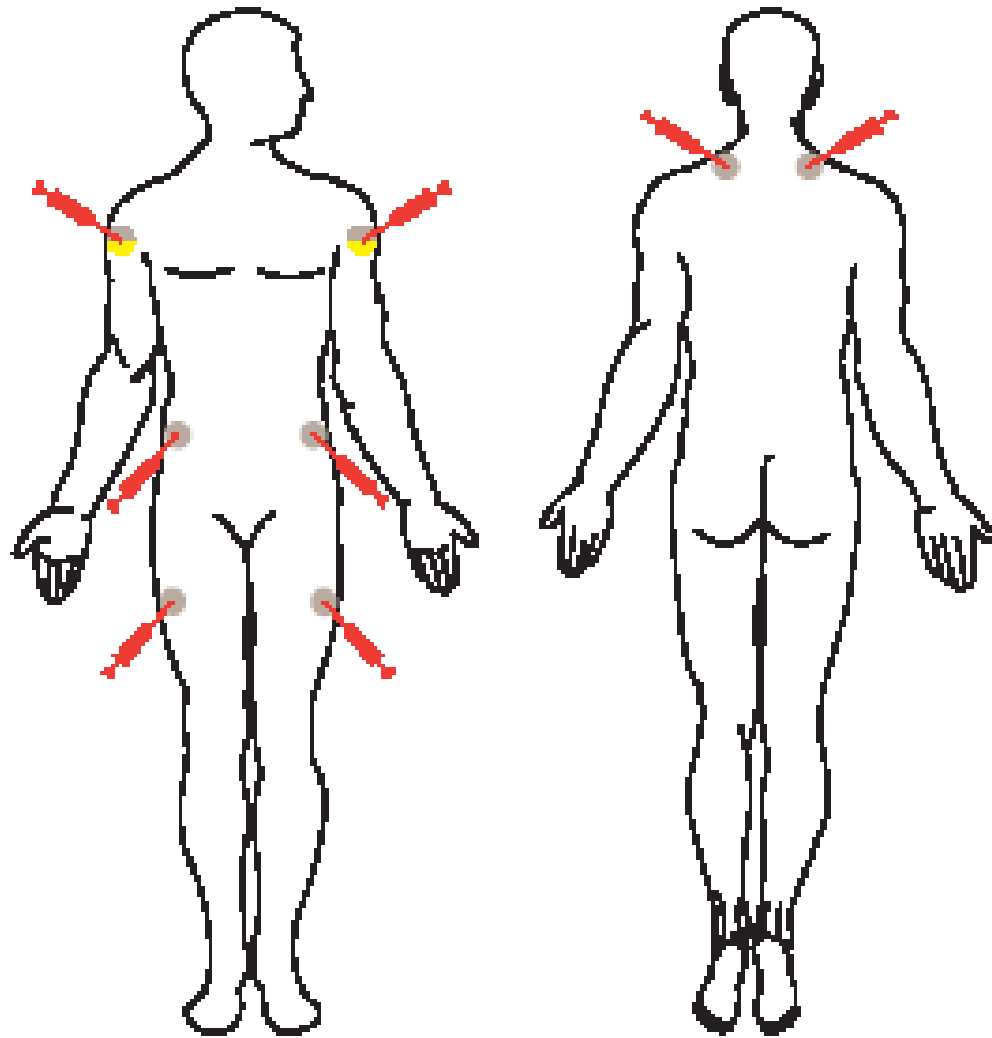
Dose: one i.d. dose (0.1 ml PCEC) per site (8-0-4-0-1-1)

Vaccination dose





Rabies immunoglobulin

Current WHO guide for rabies pre and post-exposure treatment in humans, 2002.



● Injection sites for 2-site (Tri / Red Coat) intradermal schedule


● Injection sites for 5-site (Oxfoed) intradermal schedule

- 
- Flakonlardan gerekli miktarda aşı asepsi kurallarına uygun olarak alındığı takdirde geri kalan miktar başka hastalara da kullanılır.
 - Sulandırılıp kullanıma hazır hale getirilen aşılar 4-8°C de tutulursa 6-8 saat saklanabilir.
 - Eğer intradermal uygulama sırasında papül oluşumu uygun olmaz ise diğer kola ikinci bir enjeksiyon yapılmalıdır.
- 

PCECV ID ile maliyette azalma



- ESSEN 1.1.1.1.1 (1mL) 5 vial/100
- ZAGREB 2.1.1 (1mL) 4 vial/80 % 20
- TRC 2.2.2.0.1.1 (0.2mL) 1.6/32 % 68
- TRC 2.2.2.0.1.1 (0.1mL) 0.8/6 % 84

Quiambao BP, et al. Vaccine 2005

- 
- Temas sonrası tedavi,
 - immünsüprese,
 - HIV infeksiyonlu,
 - malarya kemoproflaksisi alan veya
 - anestezi altındaki hastalara

uygulanacak ise mutlaka intramüsküler form kullanılmalı ve birlikte immunglobulin yapılmalı

- serolojik cevapları monitörize edilmelidir
- 

- 
- Herhangi bir hücre kökenli aşıya allerjik reaksiyon geliştiği taktirde farklı hücre substratları bulunan diğer aşılarından biri uygulanmalıdır.
 - Gebelik, temas öncesi ve sonrası kuduz proflaksisi için kontrendikasyon oluşturmamaktadır.
- 

Kısa süreli aşı şeması:

- 0 ve 3. gün birer enjeksiyon yapılır.
- Daha önce
 - temas öncesi veya
 - temas sonrası tedavi şeması tam olarak uygulanmış veya
 - geçmişte kuduza karşı nötralizan antikor titresi >0.5 IU/mL olarak tespit edilmiş kişilere uygulanabilir.
- Böyle durumlarda ek olarak RIG uygulamasına gerek yoktur.

Kuduz immüoglobulini (RIG) uygulaması -1

- İlk aşı dozu ile aynı zamanda,
 - eğer insan kaynaklı RIG kullanılacak ise 20 IU/kg,
 - heterolog RIG kullanılacak ise 40 IU/kg uygulanır.
- RIG iyileşmeye başlamış bir yara bile olsa mutlaka yaranın etrafına uygulanmalıdır.
- Enjektörde fazla RIG kalırsa aşıdan uzak olmak üzere herhangi bir bölgeye intramüsküler olarak yapılmalıdır.
- Eğer ilk doz aşı yapılırken RIG uygulanamaz ise, en geç 7 gün içinde uygulanabilir.

Kuduz immüoglobulini (RIG) uygulaması -2

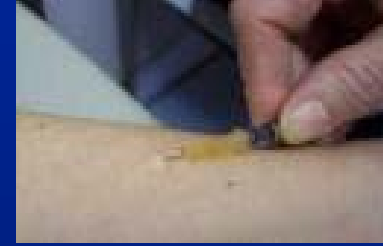
- Önerilen total RIG dozunun üstüne çıkılması aşı etkisini azaltabildiğinden önerilmemektedir.
- Eğer önerilen doz miktarı tüm yaraya uygulamak için yetersiz kalıyor ise steril serum fizyolojik ile 2-3 kat sulandırılarak RIG miktarı arttırılabilir.

Heterolog RIG hipersensitivitesi için deri testi-1

- Deri testi heterolog serum proteinlerine karşı IgE ile gelişen (Tip 1) hipersensitiviteyi tespit etmek için yapılır.

Heterolog RIG hipersensitivitesi için deri testi-2

- 1/10 oranında seyreltilmiş 0.1 mL antiserum
- Bilek-dirsek arası bölgeye 3mm çapında intradermal olarak yapılır.
- Aynı miktarda fizyolojik tuzlu su ile kontrol intradermal enjeksiyon yapılır.
- 15 dakika sonra antiserum uygulanan alanda çapın 6mm daha büyük olması,
- Lokal ödem veya sistemik reaksiyon pozitif olarak kabul edilir.



Heterolog RIG hipersensitivitesi için deri testi-3

- Negatif deri testi hipersensitivite reaksiyonu olmayacağı garantisini vermez.
- Gelişebilecek anafilaktik reaksiyona müdahale edebilmek için adrenalin hazır bulundurulmalıdır.

Heterolog RIG hipersensitivitesi için deri testi-4

- Eğer deri testi pozitif olarak değerlendirilir ise,
 - insan kaynaklı olanı tercih edilir
 - bulunamıyorsa RIG uygulamasına devam edilir
 - adrenalin veya anihistaminik ile premedikasyon gerekir
 - RIG uygulaması sonrasında hasta en az bir saat izlenmelidir

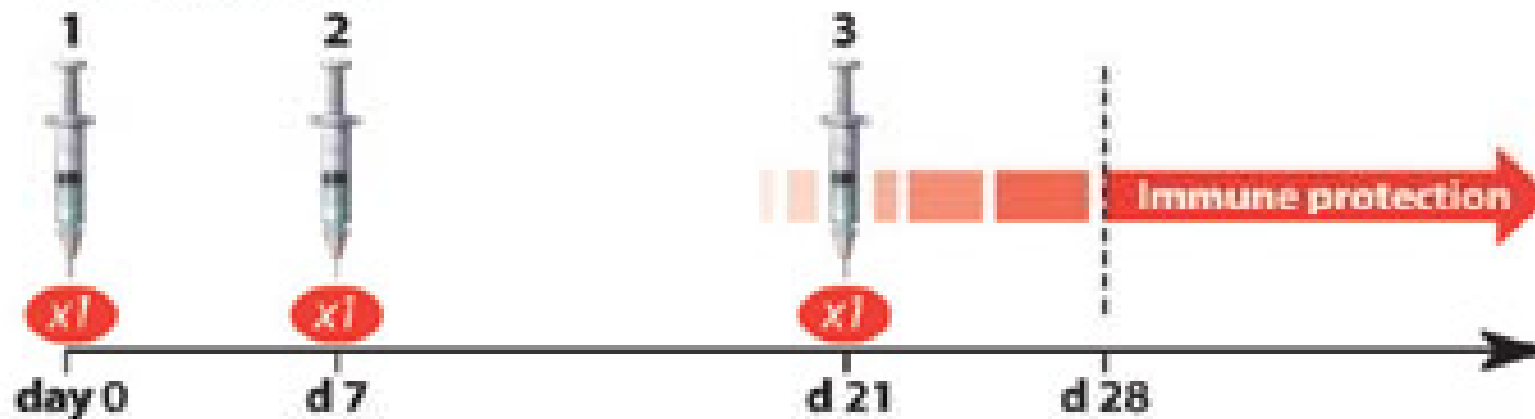
Temas öncesi profilaksi

- Bu uygulama kuduz ile temas riski artmış kişilere önerilmektedir:
 - Kuduz virusu ile uğraşan laboratuvar çalışanları,
 - veterinerler,
 - hayvan bakıcıları,
 - zoologlar,
 - vahşi hayvanlarla ilgili meslek sahibi olanlar veya
 - kuduz için endemik bölgelerde yaşayan veya yolculuk yapan kişiler
- 0, 7, ve 21.veya 28. gün birer doz aşı uygulanır.
(Toplam 3 doz)
- Rapel: Bir yıl sonra ve ardından her 5 yılda bir

Standard im/id pre-exposure regimen

One im/id dose (1 ml or 0.1 ml PCEC) into deltoid

Vaccination dose



Current WHO guide for rabies pre and post-exposure treatment in humans, 2002.

Yan etkiler - NTV

- **Nörolojik yan etki**
 - **Semple** 1/ 200 - 1/1 600
 - **Fuenzalida** 1/ 8 000 -1/ 27 000

Yan etkiler - HDCV

- Enjeksiyon yerinde ağrı, eritem ve şişlik veya kaşıntı (% 30-74)
- Baş ağrısı, bulantı, karın ağrısı, kas ağrısı veya halsizlik gibi sistemik bulgular (% 5-40)
- allerjik ödem (% 0.1)
- ateş (% 4)
- jeneralize ürtiker

Yan etkiler - HDCV

- Bu reaksiyonlar genelde primer aşılamadan sonra görülmeyip booster doz uygulanan olguların %6'sında aşılamadan 2-21 gün sonra ortaya çıkar.
- Bu reaksiyonların aşılarda inaktivasyon amacıyla kullanılan β -propiolactone'a karşı IgE antikor yanıtı ile geliştiği gösterilmiştir.

Kimlere Aşı Uygulanmaz?

- Fare ısırıklarında
- Aşılı hayvan tarafından ısırılma veya temas
- Halen sağlam bir hayvan tarafından 10 günden daha önce ısırılmış veya temas etmiş olanlar
- Soğukkanlı hayvanlar tarafından ısırılanlar
- Kuduz veya kuduz şüpheli hayvanı besleyen, kan, idrar, dışkısı ile teması olan, etini ve sütünü pişirdikten sonra yiyenler
- Kuduz hastasına rutin bakım uygulayanlar



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
KUDUZ KORUNMA ve KONTROL YÖNERGESİ
2005



KUDUZ RİSKLİ TEMASTA PROFLAKSİ YAKLAŞIMI

VAHŞİ HAYVAN

*Yara Bakımı+Tetanoz Proflaksisi
*Kuduz Ig
*Aşı (0,3,7,14 ve 28.gün)
(10 gün içinde,
Kuduz olmadığı kanıtlanırsa, aşı kesilir.)

EVCİL HAYVAN

Aşılı

*Yara Bakımı+Tetanoz Proflaksisi
* Kedi ve Köpeğin gözlemi
(10 günlük gözlem içinde ölürse)

*Kuduz Ig
*Aşı(0,3,7,14, ve 28.gün)
(Kuduz olmadığı kanıtlanırsa, aşı kesilir.)

AŞISIZ

Kuduz Şüpheli
*Yara Bakımı+Tetanoz Proflaksisi
*Kuduz Ig
*Aşı (0,3,7,14 ve 28.gün)
(10 gün içinde,
Kuduz olmadığı kanıtlanırsa, aşı kesilir.)

Provakasyon sonucu ısırılmış,
Sahipli, sağlam, gözlem altında,
Bölgede kuduz yoksa.
*Yara Bakımı+Tetanoz Proflaksisi
* Hayvanın Gözlemi
(10 günlük gözlem içinde ölürse)

*Kuduz Ig
*Aşı(0,3,7,14 ve 28. gün)
(Kuduz olmadığı kanıtlanırsa, aşı kesilir.)

Kaçmış veya Öldürülmüş

*Yara Bakımı
Tetanoz Proflaksisi
* Kuduz Ig
*Aşı(0,3,7,14 ve 28.gün)