

# KUDUZ GÜNCEL TEDAVİ

Uzm. Dr. Cemal BULUT

# Tarihte kuduz

- MÖ 2300 Esnuna tabletleri
- MÖ 560 Demoklitus
- MÖ 320 Aristo
- MÖ 100 Celcus
- MS 200 Galen

# 19. yy'da Kuduz Tedavisi

- Temastan hemen sonra
  - Lezyon mümkün olduğunca açık bırakılmalı
- Lezyon koterize edilmeli
  - “her erişkin gerektiğinde hemen kullanılmak üzere yanında kostik taşımali”
  - Kimyasal koterizasyon: Gümüş nitrat, nitrik asit, sülfirik asit
  - Fiziksel koterizasyon: kaynamış yağ, sıcak demir, barut,
- Koterizasyon yetersiz
  - Eksizyon
  - Amputasyon

# Tedavi yaklaşımları

- “Zehiri” uzaklaştırmak için yara emilmeli,
- Yara emilmemeli, çok tehlikeli
- “Dil altında püstüller oluşur, bu püstüller koterize edilmeli” sonra sarımsak ve tuz ile ovularak temizlenmeli ya da su ile yıkanmalı,

# Tedavi yaklaşımları-2

- Zehirin sinirler boyunca yayıldığı anlaşıldığında
  - Yara bölgesinin yakınındaki büyük sinirler kesilmeli
  - Bu yaklaşım faydalı bulunmamış
- Sıcak uygulama
- Soğuk uygulama
- Rahat bir yatakta, karanlık ve sessiz ortamda hastaların bulunması

# Tedavi yaklaşımları-3

- Trakeostomi
- Sedatif kullanımı
- Egzersiz
- Uvulanın kesilmesi
- Terleme
- Kurşun, civa türbentin kullanımı
- İntravenöz sıcak su injeksiyonu

# Sonuç olarak

- Kurşun veya sitriknin zehirlenmesi, tetanoz, histeri veya febril deliryum gibi hastalıklara benzetilmiş,
- Bunun sonucunda birbirleriyle çelişen tedavi yöntemleri önerilmiştir.

# Günümüzde tedavi

- **Temastan hemen sonra yapılacaklar**
- **Hastalığın semptomları başladıktan sonra yapılacaklar**
  - Destek tedavisi
  - Özgün tedavi



# Kuduzda Ölüm

“Virüsün oluşturduğu yapısal hasar ile değil nöronlarda oluşan fonksiyonel değişiklikler sonucu oluşur”

# Kuduz tedavisi

- Etkinliđi kanıtlanmış bir tedavi yok
- Yođun bakım şartlarında bile yaşam <3 hafta
- Komplikasyonlar
  - Bilinmeli
  - Belirlenmeli
  - Önlenmeli
  - Tedavi edilmelidir

# Komplikasyonlar

## ■ Akut faz

- Dehidratasyon
- Hipersalivasyon
- Kalp ritim bozuklukları
- İleus
- GIS kanama
- İdrar retansiyonu
- Fokal nöbetler
- Solunum yetmezliği

## ■ Koma fazı

- Diabetes insipidus
- Kalp ritim bozuklukları
- Kafa içi basınç artışı
- Poikilotermi
- Generalize flask paralizi
- Miyokardit
- Hipotansiyon
- Emboliler

# Destek tedavisi

## ■ Amaç;

- Hidrofobiyi ,
- Aerofobik spazmları,
- Anksiyeteyi ve
- Ağrıları

önlemek için çevresel uyaranları azaltmak

# Destek tedavisi-2

- Hasta asla izole edilmemeli
- Tek başına kilitli odalarda tutulmamalı
- Odada ışık, ses ve esinti olmamalı
- Oral alım kesilmeli

# Sedasyon

## ■ Sedasyon için

- Ketamin 2 mg/kg/saat
- Benzodiazepinler (diazepam veya midazolam)
- Barbituratlar

## ■ Böylece,

- Refleks spazmlar
- Disotonomi (bradikardi ve asistoli) önlenir

## ■ Koma en az aralıksız 7 gün devam

# Hidrasyon

## ■ Dehidratasyon

- Ateş
- Hidrofobi
- Hipotalamus disfonksiyonu

## ■ Öneri;

- IV hidrasyon (izotonik solüsyonlar),
- Günlük Na takibi,
- Saatlik idrar çıkışı takibi,

# Metabolik Destek

- Profilaktik C vitamini ve Q10 desteği sađlanmalı
- Haftalık biopiterin, neopiterin HVA ve 5-HIAA takibi yapılmalı
- Biopiterin eksikliđinde 20 mg/kg/gün oral destek tedavisi,
- Haftalık prolaktin, TFT ve GH takibi yapılmalı



# Kardiyak komplikasyonlar

## ■ Hastaların %20'sinde görülür

- Aritmiler
- Miyopati

## ■ Öneri;

- Sedasyon
- Oksijenizasyon
- Hb >10 mg/dL
- Topikal lidokain
- Pace-maker

# Akciğer fonksiyonları

- Oksijenizasyon bozuklukları
- Pulmoner hipertansiyon
- Öneri;
  - Mekanik ventilasyon
  - Hb >10 gr/dL
  - Topikal %1 lidokain

# Flask paralizi

- Generalize paralizi
- Sfinkter kontrol bozukluğu
- Akut inflamatuvar demiyelinize nöropati
- Öneri;
  - Heparin
  - Derin ven trombozu için profilaksi
  - Fizik tedavi
  - Sık pozisyon değişikliği

# Serebral ödem

- Terminal dönem dışında nadir
- Öneri;
  - Mannitol veya gliserol
  - BOS basıncı kontrol edilmeli
  - İnratekal ilaç verilmemeli
  - İntraventiküler kateter ?

# Semptomatik tedavi

- Üriner retansiyon → İdrar sondası
- Hipersalivasyon → Trakeostomi
- Diabetes insipidus → Vazopresin
- Pnömoni → Antibiyotikler
- ABY → Hemodiyaliz

# Özgün tedavi seçenekleri

- Kuduz aşısı
- Kuduz antiserumu
- Monoklonal antikolar
- Ribavirin
- Ketamin
- Amantadin
- INF- $\alpha$
- Kortikosteroidler

# Özgün tedavi-2

## ■ Bu tedavi

- Temas sonrası profilaksi yapılmış olan
- Erken prodromal dönemde başvuran
- Altta yatan hastalığı olmayan kişilerde başarılı?
- Yeterli bakımı sağlayabilecek imkanları olan merkezlerde yapılmalı.

# Kuduz aşısı

- Amaç: Hümmoral ve hücreşel immüniteyi uyarmak
- Hayvan deneylerinde faydalı
- Ancak;
  - İnaktive bir aşı → sitotoksik T hücre cevabı oluşturmaz
  - Akut fazda IM aşı uygulaması faydasız
  - İntradermal aşı uygulaması ?



# Kuduz immünglobulini (RIG)

- Amaç: Klerense yardımcı olmak
- Ancak;
  - RIG, virüsü sinir sistemine invazyonundan önce nötralize eder
  - Kan beyin bariyerini geçemez.
- Ayrıca;
  - Hangi dozda kullanılmalı?
  - İntratekal kullanımı?

# Monoklonal antikolar

- Deneysel alıřmalarda,
  - SSS'den virüs eliminasyonu
  - Daha uzun yařama
- İnsan monoklonal antikolar
- Fare monoklonal antikolar(?)
- Gelecekte etkili bir yöntem

# Antiviral Tedavi-Ribavirin

- Amaç: Antiviral etkiden faydalanmak
  - İn vitro aktivite (+)
- Ancak;
  - Kan beyin bariyerini geçmez
  - İmmünmodülatör etki (Th1)
  - Mitokondrilere toksik etki (Biopiterin ve Koenzim Q10 eksikliği)
- IV + Intraventriküler
  - 33 mg/kg yükleme,
  - 16 mg/kg x 4 4 gün
  - 8 mg/kg x 4 3 gün
  - C vitamini ve koenzim Q10 desteği

# Ketamin

- Disosiyatif anestezi ajanı
- N metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünü nonkompetitif antagonist
- Sedatif ve analjezik
- Kan beyin bariyerini hızla geçer
- Yüksek dozlarda kuduz virüsünü inhibe eder
- NMDA reseptörleri kuduz virüsünün reseptörleri olabilir !

# Ketamin

- Tedavide sinerjistik etki sağlayabilir
- Devamlı intravenöz infüzyon şeklinde kullanılır
- Kuduz antikör titresi yükselene kadar devam edilmelidir.

# Amantadin

- Kuduz virüsüne karşı etki
- NMDA antagonisti
- 2.5 mg/kg her 12 saatte (200 mg/gün)
- Bir-iki hafta

# INF- $\alpha$

- Amaç: İmmünregülatör etkisinden faydalanmak
  - İntraselüler değişiklikler yaparak virüs replikasyonunu önler,
  - Maymun deneylerinde başarılı
- Ancak:
  - Santral sinir sistemi toksisitesi
  - İmmün cevapta gecikme
- İntravenöz ve intratekal uygulama
- İnsanlarda etkisi ??

# Kortikosteroidler

- Adrenokortikal yetmezlik durumunda kullanılabilir
- Ancak;
  - Hayvan deneylerinde;
    - İnkübasyon süresini kısaltır
    - Mortaliteyi artırır
  - Kan beyin bariyeri geçirgenliğini azaltır
  - Beyin ödemi tedavisinde kullanılmamalı



# Tedavi amacıyla denenmiş ilaçlar

- Desferroksamin,
- Conconavalin A,
- Klorokin,
- Metilamin ve monensin,
- B ve D Cytochallasinler,
- Trifuperazin,
- Sodyum azid,
- Kolşisin,
- Vinblastin,
- Amantandin,
- Dansilcadaverine,
- Lektinler,
- Amonyum-5-tungsto-2-antimonat,
- Askorbik asit,
- İnterferon indükleyiciler
- Posfrenil,
- Reserpin,
- Rifampisin
- Lipasidler
- Fenol bileşikleri,
- Didemnin-B,
- Procaine,
- Tiazofurin,
- Pirazofurin
- Selenazofurin,
- Ribavirin analogları,
- Cytosin arabinosid
- Adenin arabinozid
- 6-azaüridine
- İododeoksiüridin
- Aktinomisin D
- 6- azasitidin
- Imuran
- Nörotropinler
- Nikotin ve Karbakol

# Kurtulan vakalar

- Altı hastanın düzeldiği bildirilmektedir
  - İki tanesinde yeterli düzelme
  - Dört hastada nörolojik sekel-komplikasyonlar
- Beş hastanın kuduz olduğu şüpheli
  - Kuduz virüsü izole edilememiş
  - Kuduz antijenleri gösterilememiş
  - Aşı öyküsü (+)

# Tedavi ile hayatta kalan bir olgu

- 15 y, K,
- Sol işaret parmağında 5 cm laserasyon
- Profilaksi yok
- Bir ay sonra sol elde güçsüzlük ve parestezi
- İki gün sonra diplopi, ertesi gün kusma
- MR ve anjio normal
- 4. gün görmede bulanıklaşma, sol bacakta güçsüzlük ve yürüme bozukluğu
- 5. gün ateş, konuşma bozukluğu, nistagmus ve sol kolda tremor
- Öykü sonucu “kuduz” tanısı düşünülmüş ve hastaneye yatırılmış.

# 1. gün

- Ateş (+), konfüze, basit komutlara uyumlu
- Tükrük, ense derisi, BOS ve serum örnekleri kuduz yönünden incelenmiş
- Yutma güçlüğü sonucu entübasyon

## 2. gün

- BOS ve serumda kuduz antikoru saptanmış. Antijen gösterilememiş.
- 2mg/kg/saat ketamin ve 1-3.5 mg/kg/saat midazolam başlanmış.
- Eritrosit suspansiyonu trasfüzyonu.
- Mekanik ventilasyon.
- Heparin.

- 3. gün →Ribavirin başlanmış
- 4. gün →Amantadin  
→Benzodiyazepin ve barbitürat
- 5.gün →Hemoliz ve asidoz gelişmiş  
→Beyin sapı tutulumu,  
→ADH salınım bozukluğu  
→Kardiyak komplikasyonlar
- 8. gün →Salivasyon azalmış  
→İleus  
→Transaminaz, lipaz ve amilaz artışı  
→BOS ve serum kuduz antikör titresinde artış

- 9. gün →Ağrıya cevap yok, DTR yok, flask paralizi
- 12. gün →Yüksek ateş, patellar refleks(+)
- 15. gün →Oda ısısı azaltılmış, ateş 3.6 derece düşmüş, göz hareketleri başlamış
- 16. gün →Konuşmaya tepki vermiş
- 19. gün →Sözel uyarılara cevap başlamış
- 20. gün →Patellar ve ayak bileği DTR hiperrefleksi
- 23. gün →Başını kaldırabiliyor
- 27. gün →Extübe edilmiş
- 30. gün →Spontan ağlama
- 31. gün →Hasta geçirilmiş kuduz olarak düşünülmüş ve izolasyondan çıkarılmış
- 76. gün →Taburcu edilmiş
- 131. gün →Okula gidiyor, kendi ihtiyaçlarını karşılayabiliyor dizartrik konuşuyor

## Dünya raporu



### 'Kuduz' Jeanna kurtuldu

**Kuduz mikrobunu kapıp aşı olmayan, üstelik hastaneye de geç giden 15 yaşındaki Jeanna Giese, ilaç tedavisiyle kurtulup taburcu edildi.**

#### **YARASALAR ISIRDI**

Kuduz hastalığını aşı olmadan atlatarak tıp tarihine geçen Jeanna Giese, hastaneden çıktı. ABD'nin Wisconsin eyaletinde yaşayan 15 yaşındaki Jeanna, ibadet etmek için gittiği kilisede yarasalar tarafından

ısırlanmış, kuduz mikrobunu da böyle kapmıştı. Doktorlar zamanında aşı olmayan, hastaneye ise durumu ağırlaştıktan sonra giden Jeanna'nın, sadece "yeni üretilen bir ilaç karışımı ile tedavi edilebileceğini" söylemişti.

#### **TEDAVİ DEVAM EDECEK**

Wisconsin Çocuk Hastanesi doktorları, ailesinin iznini alarak deneysel bir yöntemle tedavi ettikleri Jeanna Giese'nin, "şimdilik kurtulduğunu, ama önünde hâlâ tehlikeli bir dönem olduğunu" söylüyor. İlk kez denenen ilaç kombinasyonu ile hayata döndürülen Jeanna'nın çok şanslı olduğunu vurgulayan uzmanlar, bu yeni yöntemin başka hastalar üzerinde de uygulanabileceğini belirtiyor.



## ■ Kuduz nedeniyle;

- İnsanlar niçin ölür?
- Niçin bazı insanlar ölürken diğerleri yaşar?
- Yaşayan vakalarda ilaçların rolü nedir?
- Hastalarda koma oluşturulması faydalı mıdır?