

KUDUZ GÜNCELLEMELERİ

Dr.Öğrt.Üyesi Ahmet DEMİR
MSKÜ Tıp Fakültesi
Acil Tıp AD.

Kuduz

- Rhabdoviridae'lardan , Lyssavirüs genusu*
 - Nörotrop
 - Zarflı RNA
 - *zoonotik*
 - *akut*
 - *ilerleyici*
- viral bir ensefalomyelit.***

*Virüs dış ortama dayanıksız ve lipit eriticilerin çoğuna duyarlıdır

Kuduz

- Bazı ada ülkeleri hariç tüm dünyada görülür
- Yılda yaklaşık 59.000 ölüm
- Olguların çoğu Asya ve Afrika
- %99'u kuduz köpek ısırıkları
- Ölümlerin %80'ni kırsal bölgede yaşayanlar
- %40'ını da 15 yaştan küçük çocuklar

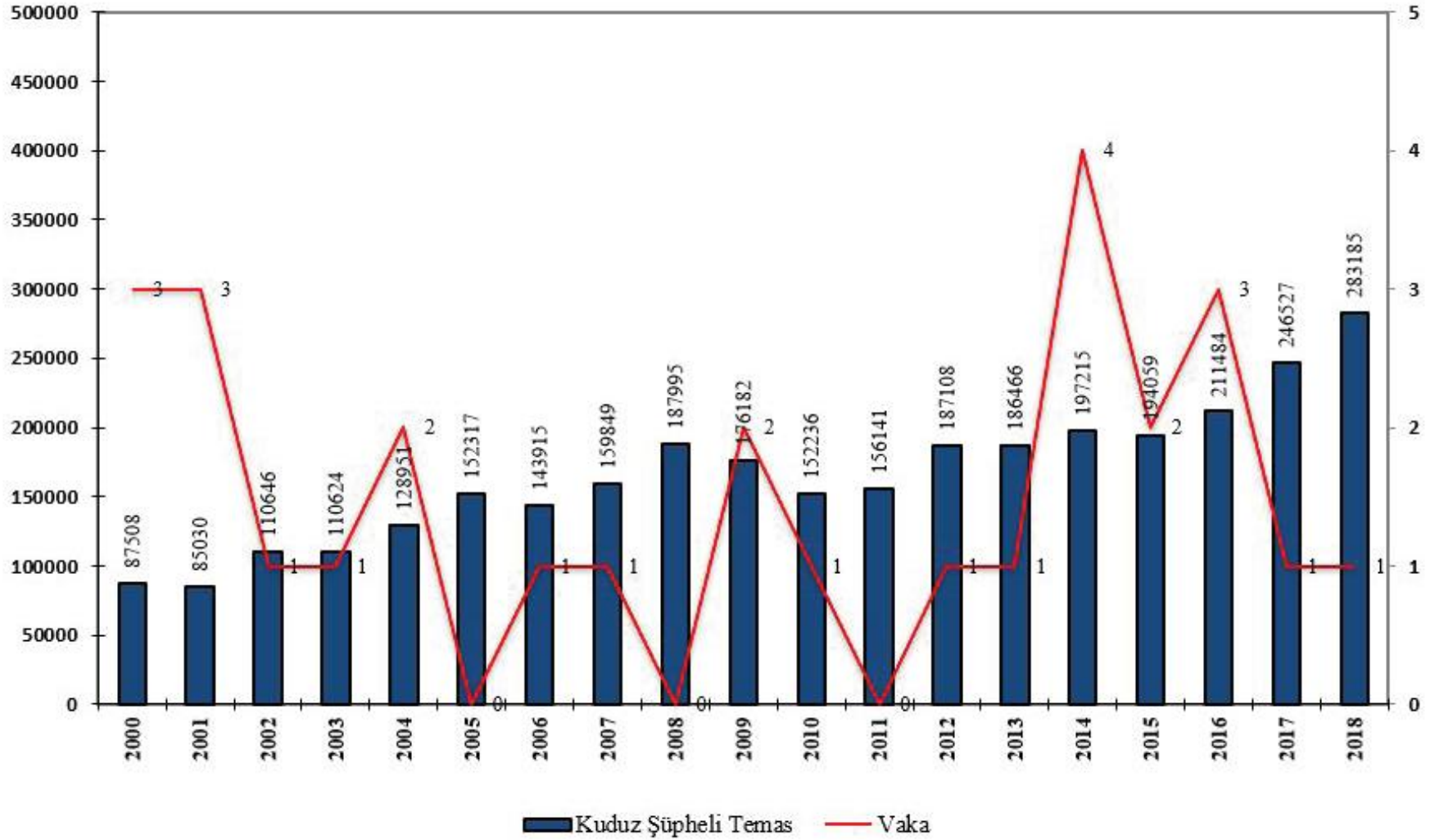
Kuduz

Ülkemiz;

- Kuduz yönünden endemik bir bölge
- Yılda yaklaşık 250.000 kuduz riskli temas bildirimi
- Yılda ortalama 1-2 kuduz vakası görülmektedir

Kuduz Şüpheli Temas

Vaka Sayısı



Kuduz

- Virüsünün yara yerine inokülasyonundan sonra santral sinir sistemine (SSS) ulaşması günler veya haftalar alabilir
- Temas sonrası profilaksi koruyucu olabilmektedir
- Virüs, yara yerine komşu kas hücrelerinde replike olduktan sonra asetil kolin reseptörleri aracılığı ile periferik sinirlere girer. Ve artık aşı ve immünglobulin ile hastalığın durdurulması imkansız hale gelir
- Virüs periferden merkeze doğru günde 12-24 mm yol kateder

Kuduz

- SSS ulaştıktan sonra ters yönde hareketle özellikle tükruk bezlerine olmak üzere tüm doku sinir hücrelerine ulaşır ve böylece bulaş halkası tamamlanmış olur.
- Beyinde ilk tutulan bölge limbik sistemdir. Diğer ensefalitlerden farklı olarak bu dönemde bilinç açıktır
- Eksitabilite ve ajitasyon ensefalitten ÖNCE ortaya çıkar.

Kuduz – Klinik

Klinik seyir sırasıyla :

- *İnkübasyon*
- *Prodrom*
- *Akut nörolojik*
- *Koma*
- *Ölüm*

Klinik - İnkübasyon

- İnkübasyon süresi değişkendir;
 - *Alınan virüs miktarı*
 - *Virülansı*
 - *Yaranın santral sinir sistemine olan yakınlığı*
 - *Bölgedeki sinir dokusunun sıklığı*
 - *Yara büyüklüğü*
 - *Isırılan yerdeki koruyucu materyale (giysi, eldiven vs.)*
- Genelde 1-3 ay, %10-20 vakada 10-20 gün
- En uzun süre 19 yıl olarak vaka takdimi

Klinik – Prodromal Dönem

- Semptomlar kuduza özgül değil ancak virüsün SSS ulaştığını gösterir
- Ateş, karın ağrısı ve gastrointestinal huzursuzluk
- İnsanda belirtiler ortaya çıkmadan tanı koymak mümkün değildir.
- Ancak, ısırılan yerdeki veya ekstremitedeki uyuşma, parestezi, karıncalanma ve yanma hissi kuduz tanısı açısından değer taşır.
- Lokal bulgular hem ensefalitik, hem de paralitik kuduz formlarında görülebilir.
- Her vakada görülmemekle birlikte tespit edilmesi, diğer ensefalitlerden kuduzu ayırt etmede en önemli bulgulardan biridir.

Klinik -Akut Nörolojik Dönem

- Saatler veya birkaç gün içerisinde klinik bulgular prodromal dönemden akut nörolojik döneme ilerler
- Bu döneme giren hastaların yaklaşık 2/3'ü *ensefalitik kuduz*, kalan 1/3'ü Guillain Barré Sendromu'na (GBS) benzeyen *paralitik hastalık* bulgularının özelliklerini taşır
- Ensefalit bulguları taşıyan hastalarda ölüm genellikle klinik bulguların ortaya çıkışını izleyen 7 gün içerisinde (ortalama 5. günde) gerçekleşirken paralitik hastalık özellikleri taşıyanlarda bu süre ortalama 13 gündür

Klinik - Koma

- Bu dönemde tanı konulması oldukça güçtür
- Kuduzun iki klinik formu da farklı süreler içerisinde benzer şekilde koma ile sonuçlanır
- Hastaların %30-60'ında ölümden önceki 6-12 saat içerisinde hematemez gelişebilir

Kuduz

- Kuduz riskli hastanın takibinde standart enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalıdır
- Kuduz hasta tarafından ısırılma, tırmalanma veya bu hastaya ait salyanın mukoza veya açık yaraya teması halinde kuduz temas sonrası profilaksisi uygulanmalıdır
- İnsandan insana kornea, böbrek, karaciğer ve intestinal transplantasyonla geçiş bildirilmiştir

Kuduz

- Klinik bulgular geliřtikten sonra özgün bir tedavisi yoktur
- Kuduzun kesin tanısı laboratuvar doğrulama ile yapılır

Kuduz – Tanı

- **Kuduz tanısında kullanılan testler;**
 - Histopatolojik Muayene (Sellers, Giemsa, Mann Boyama)
 - Floresan Antikor Tekniği (FAT)
 - Deney Hayvanı İnokülasyonu
 - Elektron mikroskopi
 - İmmünperoksidaz
 - Kuduz Doku Kültürü (RTCIT)
 - Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR)

Kuduz – Tanı

- **Serolojik tanı yöntemleri;**
 - Farelerde Serum Virüs Nötralizasyon Testi
 - İndirekt Floresan Antikor Tekniği (IFAT)
 - Hücre Kültüründe Serum Virüs Nötralizasyon Testi (RFFIT)
 - Floresan Antikor Virüs Nötralizasyon Testi (FAVN)
 - ELISA

Kuduz – Tanı

Kuduz şüpheli hastalardan alınacak antemortem örnekler

- Salya (en az 2 mL. plastik pipet, damlalık yardımıyla alınabilir)
- Beyin omurilik sıvısı (en az 2 mL.)
- Ense saç kökünden alınan biyopsi materyali (ensenin saç sınırından, bazalinde sinir kökü içeren en az 10 saç follikülü bulunduracak şekilde ve en az 5-6 mm. çapında olmalıdır)
- Kan serumu (en az 1 mL. olmak üzere)

Kuduz – Tanı

- **Kuduz şüphesi ile ölenlerden otopside alınması gereken örnekler**
 - Beynin korteks, serebellum ve amon boynuzu (kornu ammonis) bölgelerinden en az 2 cm³ olacak şekilde doku örnekleri
 - Tükürük bezinden alınacak en az 2 cm³ doku örneği (örnek alımı için gerekiyorsa adli tıp uzmanı, kulak burun boğaz uzmanı veya patoloji uzmanına danışılabilir)

Kuduz Profilaksisi

- Kuduz, ölümlle sonuçlanan bir hastalık olduğundan, korunma yaklaşımları hayat kurtarıcıdır
- Kuduz riski olan hayvanlarla sık temas eden kişilere **temas öncesi profilaksi, kuduz riskli teması olan herkese temas sonrası profilaksi** uygulanmalıdır
- Erken ve uygun temas sonrası profilaksi %100 etkindir

Temas Öncesi Profilaksi

- Temas öncesi profilaksi, kuduz ile karşılaşma riski mesleki veya diğer nedenlerle artmış olan kişilere önerilir
- *Kuduz açısından yüksek riskli işlerde çalışanlar (Kuduz araştırma laboratuvarında çalışanlar, kuduz aşısı üretiminde çalışanlar vb.)*
- *Kuduz açısından riskli işlerde çalışanlar (Veteriner hekimler, hayvan bakıcıları, hayvan barınaklarında çalışan personel, mağara keşfi konusunda çalışanlar ve yarasa kolonileri üzerinde çalışanlar vb.) ve kuduz riski olan hayvanlarla sık temas edenler*
- *Yaban hayat ile temas riski yüksek olan doğa sporları yapanlar*
- *Köpek kuduzunun yüksek olduğu ve kuduz riskli temas halinde uygun tıbbi yaklaşımın verilemeyeceği bölgelere seyahat edenler*

Temas Öncesi Profilaksi

- Temas öncesi profilakside **o ve 7. günlerde bir doz olmak üzere toplam iki doz** aşı IM uygulanır (immün yetmezliği olan kişilerde 21. veya 28. günde bir doz daha uygulanarak toplam üç doz aşı yapılır)
- Zorunluluk durumunda kuduz aşıları diğer aşılar (canlı veya inaktif) ile eş zamanlı olarak, *ancak farklı bir anatomik bölgeden* olmak koşulu ile uygulanabilir
- Gluteal bölge veya karın çevresine aşı uygulaması kesinlikle yapılmaz

Temas Sonrası Profilaksi

- Kuduza yakalanma ihtimali olan hayvanların ısırık yeri neresi olursa olsun tüm ısırıkları
- Açık yara,kesi yada müköz membranların
 - Tükrük,
 - Salya ve diğer nöral doku,
 - Hayvanlarda kullanılan canlı oral aşı yemleri gibi potansiyel enfekte olabilecek materyalle teması
- Tırmalama

kuduz riskli temas olarak kabul edilir

Temas sonrası profilaksi gerektirmeyen durumlar:

- Güncel verilerle fare, sıçan, sincap, hamster, kobay, gerbil, tavşan, yabani tavşan ısırıkları
- Ülkemizde eve giren yarasaların ısırığı veya evde yarasa bulunması durumunda (doğal ortamdaki mağaralarda olan yarasa teması vaka temelli değerlendirilir)
- Soğukkanlı hayvanların (yılan, kertenkele, kaplumbağa vb.) ısırıkları
- Kümes hayvanları ısırıklarında
- Sağlam derinin yalanması, hayvana dokunma veya besleme
- Bilinen ve halen sağlam bir kedi veya köpek tarafından 10 günden daha önce ısırılma veya temas durumunda
- Daha sonra kuduz olduğu anlaşılan bir hayvanı beslemiş olmak, sağlam derinin hayvanın kan, süt, idrar ve/veya feçesiyle temas etmiş olması, pişmiş etini yemek, kaynatılmış veya pastörize edilmiş sütünü içmek veya bu sütle yapılan süt ürünlerini tüketmek

2019 Rehber Önerileri

- Kedi temaslarında; *çıplak derinin hafifçe sıyrılması (deri altına geçmeyen yaralanmalar), kanama olmadan küçük tırmalama veya zedeleme şeklinde yaralanmaya sebep olan, provakasyon ile olmuş ısırılma dışı kedi temasları*
- Son 6 (altı) ay içinde tam doz kuduz temas sonrası profilaksi uygulanmış kişilerde profilaksi gerekmez
- Yüz bölgesinden yaralanma ve bağışıklığı baskılanmış kişilerde süreye bakılmaksızın profilaksi uygulanır

Temas Sonrası Yaklaşım

- Yara bakımı
- Antibiyotik profilaksisi
- Tetanoz profilaksisi
- Kuduz aşısı uygulaması
- Kuduz immünglobulin uygulaması

Yara bakımı

- Mümkmn olduğu kadar dikiş ve benzeri girişim yapılmaması tercih edilir
- Kuduz profilaksisi yanı sıra **dikiş de gerekiyorsa**, virüsün sinir içine inokölasyon riskini en aza indirmek için kişinin klinik durumu uygun ise, *yara çevresine ve içine kuduz immünglobulini yapıldıktan 2 saat sonra ve mümkmn olduğunca az sayıda* dikiş atılabilir

Antibiyotik Profilaksisi

- Yaralanmalarda ödem, ezilme ve açık yara varlığında başvuru ilk 8 saat içinde ise klinik bulgular olmasa bile antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır
- İlk 8 saatten sonraki başvurularda klinik olarak enfeksiyon düşündüren bulgu yoksa antibiyotik vermeye gerek yoktur
- Antibiyotik tedavisi kirli olmayan yara durumunda 3 gün, kirli yara durumunda 5 gündür
- Erişkinde: Amoksisilin-klavulanat (1000 mg, 2x1 po veya 625 mg, 3x1po)
- Çocukta: Amoksisilin-klavulanat (45-100 mg/kg/gün, 2-3 doz po)
- Alternatif tedavi; Doksisisiklin (100 mg, 2x1 po) + metronidazol (500 mg, 3x1)

TETANOZ PROFİLAKSİSİ

Tablo 2. Kuduz Riskli Temas Sonrası Tetanoz Profilaksisi

Bağışıklama durumu	Kategori II Kuduz Riskli Temas ¹		Kategori III ve IV Kuduz Riskli Temas	
	Td	TIG	Td	TIG
Bilinmiyor veya < 3 doz	Evet	Hayır	Evet	Hayır
≥ 3 doz	Hayır/Evet ²	Hayır	Hayır/Evet ³	Hayır

¹ Kirli ve dışkı ile bulaşık Kategori II yaralanmalar kategori 3-4 gibi değerlendirilir.

² Evet, son dozun üzerinden geçen süre >10 yıl ise,

³ 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 1.500-3.000 IU, IM olarak yapılabilir.

Kuduz Aşı Uygulaması

- **4 Dozluk Aşı Şeması:** *0., 3., 7. günlerde birer doz ve 14 ile 28. günler arasında* dördüncü doz olmak üzere toplam dört doz uygulanır
- **2.1.1. Aşı Şeması:** *0. gün 2 doz, 7. ve 21. günlerde birer doz* olmak üzere toplam dört doz olarak uygulanır (0. günde yapılan aşılardan her biri ayrı ekstremitelere uygulanmalıdır)

Kuduz Aşı Uygulaması

- Bir veya birkaç doz aşı yapıldıktan sonra, aşıya ara vererek yeniden başvuranlarda aşılama şemasına kalınan yerden devam edilir
- Bebek, çocuk, erişkin ve gebelerde kuduz bağışıklaması aynı şema ve dozlarla uygulanır
- Kuduz riskli temas sonrası aşılama devam eden hastanın bu sırada yeniden riskli teması olursa aşılama şeması aynı şekilde sürdürülür
- İkinci temasta immünglobulin endikasyonu varsa ilk doz aşıyı takip eden yedi gün içinde immünglobulin yapılır. Süre 7 günü geçmiş ise immünglobulin **yapılmamalıdır**
- Aşılama sırasında viral ve bakteriyel enfeksiyon saptanan hastalar uygun şekilde tedavi edilir ve aşılama sürdürülür

İmmünglobülin Uygulaması

- Heterolog (at kaynaklı) olanlarda 40 IU/kg, insan kaynaklı olanlar için 20 IU/kg olarak yapılmalıdır(Dozun artırılmasının hiçbir yararı yoktur ve hatta antikor yanıtını baskılayabilir)
- İmmünglobülinin *tamamı, anatomik olarak uygun ise yara çevresine ve yara içine yapılmalı, anatomik olarak uygun değilse bir kısmı kompartman sendromu dikkate alınarak yara çevresine ve yara içine yapılmalı,geri kalanı IM yolla* (gluteal bölgeye yapılmamalıdır, öncelikle deltoid veya bacak anterolateral bölgesine) yapılmalıdır
- Eğer önerilen doz miktarı tüm yaraya uygulamak için yetersiz kalıyorsa steril serum fizyolojik ile yaranın büyüklüğüne göre yeteri kadar sulandırılarak yara içine ve çevresine uygulanmalıdır

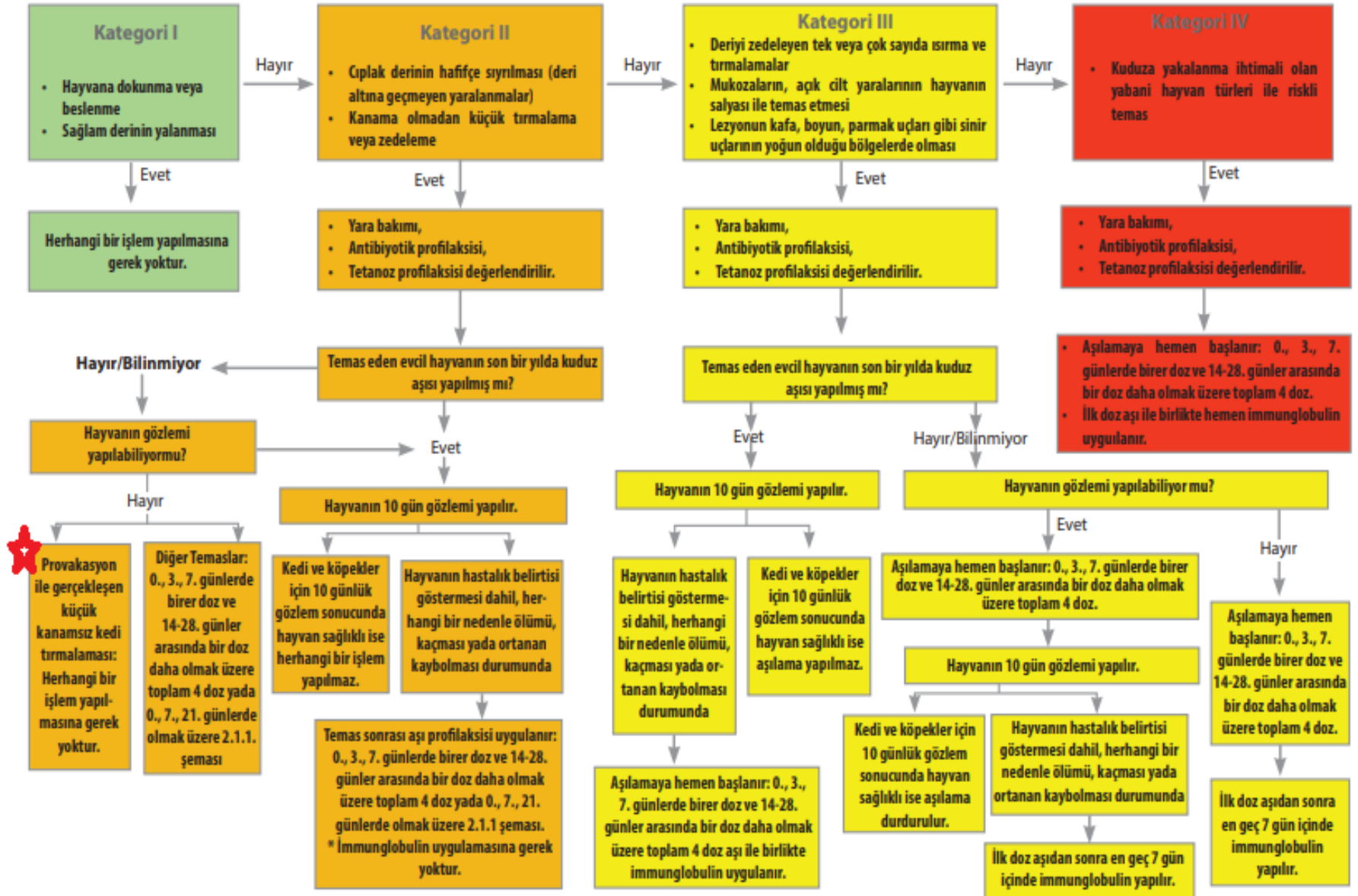


Tablo 3. Kuduz Riskli Temaslarda Profilaksi

Kategori	Temas Tipi	Hayvanın Durumu		Önerilen Yaklaşım
I	- Hayvana dokunma veya besleme - Sağlam derinin yalanması			➤ Herhangi bir işlem yapılmasına gerek yok.
II	- Çıplak derinin hafifçe sıyrılması (deri altına geçmeyen yaralanmalar) - Kanama olmadan küçük tırmalama veya zedeleme	A.Temas eden evcil hayvanın son bir yılda kuduz aşısı yapılmış ise		➤ Yara bakımı ➤ Tetanoz profilaksisi için değerlendirilir. ➤ Hayvanın 10 gün gözlemi yapılır¹.
		Hayvan sağlıklı ve gözlemi yapılabildiğinde		➤ Yara bakımı ➤ Tetanoz profilaksisi için değerlendirilir. ➤ Hayvanın 10 gün gözlemi yapılır¹.
		B.Temas eden evcil hayvanın son bir yıl içerisinde kuduz aşısı yapılmamış veya bilinmiyorsa	Provakasyon ile gerçekleşen küçük kanamasız kedi tırmalaması	➤ Yara bakımı ➤ Tetanoz profilaksisi için değerlendirilir
			Diğer Temaslar	➤ Yara bakımı ➤ Tetanoz profilaksisi için değerlendirilir. ➤ Aşılamaya hemen başlanır. (0., 3., 7. günlerde birer doz ve 14-28. günler arasında bir doz daha olmak üzere toplam 4 doz ya da 0., 7., 21. günlerde olmak üzere 2.1.1. şeması).

III	• Deriyi zedeleyen tek veya çok sayıda ısırma ve tırmalamalar • Mukozaların, açık cilt yaralarının 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 yapılmış ise		➤ Yara bakımı ➤ Tetanoz profilaksisi için değerlendirilir. ➤ Aşılamadan hayvanın 10 gün takibi yapılır².
		B.Temas eden evcil hayvanın son bir yıl içerisinde kuduz aşısı yapılmamış veya bilinmiyorsa	Hayvan sağlıklı ve gözlemi yapılabildiğinde	➤ Yara bakımı ➤ Tetanoz profilaksisi için değerlendirilir. ➤ Aşılamaya hemen başlanır ³. (0., 3., 7. günlerde birer doz ve 14-28. günler arasında bir doz daha olmak üzere toplam 4 doz) ➤ Hayvanın 10 gün takibi yapılır³. ➤ İmmünglobülin⁴.
			Hayvanın gözlenemediği durumda	➤ Yara bakımı ➤ Tetanoz profilaksisi için değerlendirilir. ➤ Aşılamaya hemen başlanır. (0., 3., 7. günlerde birer doz ve 14-28. günler arasında bir doz daha olmak üzere toplam 4 doz). ➤ İlk doz aşı ile birlikte hemen immünglobulin⁵ uygulanır.
IV	• Kuduzla yakalanma ihtimali olan yabani hayvan türleri ile riskli temas			➤ Yara bakımı ➤ Tetanoz profilaksisi için değerlendirilir. Aşılamaya hemen başlanır (0., 3., 7. günlerde birer doz ve 14-28. günler arasında bir doz daha olmak üzere toplam 4 doz). ➤ İlk doz aşı ile birlikte hemen immünglobulin⁵ uygulanır.

KUDUZ RİSKLİ TEMASA MARUZİYET



Şekil 2. Kuduz Riskli Temasa Maruziyet Algoritması

