

**T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KOCAELİ'DEKİ HEKİMLERİN KUDUZ RİSKLİ TEMASA YAKLAŞIMLARI**

**Dr. Buket KARAKOÇ**

**AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**2019**

**T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KOCAELİ'DEKİ HEKİMLERİN KUDUZ RİSKLİ TEMASA YAKLAŞIMLARI**

**Dr. Buket KARAKOÇ**

**Tez Danışmanları**

**Prof. Dr. Tuncay Müge ALVUR**

**Doç. Dr. Selim ÖNCEL**

**Anabilim Dalı Başkanı**

**Prof. Dr. Tuncay Müge ALVUR**

**Etik Kurul Uygunluk Onayı**

**Tarih: 29.11.2017 Karar No: KÜ GOKAEK 2017/16.12 Proje No:2017/327**

**2019**

## ÖZET

**Amaç:** Kuduz, dünyada ve ülkemizde hâlâ önemini koruyan bir halk sağlığı sorunu olmasının yanı sıra önlenemez ölümcül bir hastalıktır. Bilinen tedavi yöntemlerinin yetersizliği ve yüksek fatalite hızı, kuduz riskli temas sonrası profilaksinin önemini daha da artırmaktadır. Bu çalışmamızın amacı, bir anket uygulayarak Kocaeli’deki hekimlerin bilgi ve tutumlarını ve kuduz riskli temas sonrası bağışıklama yaklaşımlarının yerel kılavuzlara uygunluğunu değerlendirmektir.

**Yöntem:** Çalışmamız kesitsel bir anket çalışması olup hekimlerin temel kuduz bilgisini ve kuduz riskli temasa klinik yaklaşımlarını sorgulayan 26 soru içermekteydi. Anketimiz, Kocaeli’deki aile sağlığı merkezlerinde görev yapan hekimlere 1 Nisan 2018 – 31 Aralık 2018 tarihleri arasında yüz yüze uygulandı ve Kocaeli Tabip Odası’na üye olan hekimlere internet tabanlı olarak e-posta veya internet sayfası aracılığıyla ulaştırıldı. Tüm verilerin analizinde SPSS for Windows 20.0 yazılımı ile yüzde, ortalama, standart sapma kullanılmıştır.

**Bulgular:** Anketimizi 321 hekim [148 kadın (%46,1) ve 173 erkek (%58,1)] yanıtladı. Hekimlerin yaş ortalaması 40,12±9,3, ortalama hekimlik deneyimi ise 14,8±9,3 yıldır. Hekimler bilgi sorularına verdikleri her doğru yanıt için ise 1 puan aldılar. 5., 9., 10., 16. ve 19. sorular birden fazla doğru seçenek içermekteydi dolayısıyla bu sorulardan alınabilecek toplam puan 1’den büyüktü. Bu durumda ankette alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan ise 46 olmuştur. Hekimlerin ortalama bilgi puanı 29,14±4,97 olarak saptanmıştır. Hekimlerin %66,4’ünün kuduz inkübasyon süresini, %94,7’sinin kuduz riskli temasta yara bakımından sonra en önemli adım olan kuduz bağışıklamasının takvimini, %50,2’sinin kuduz immünoglobülin dozunu bilmediği tespit edilmiştir. Ayrıca risk gruplarına önerilen temas öncesi kuduz profilaksisinin takvimini hekimlerin %78,5’inin bilmediği ortaya çıkmıştır. Kuduz riskli temas sonrası gerekli durumlarda ilk tercih edilmesi gereken antibiyotiği hekimlerin sadece %25,2’si doğru olarak yanıtlamıştır.

**Sonuç:** Çalışmamızın sonuçları göz önüne alındığında hekimlerin, kuduz yönetimi ile ilgili bilgilerini güncellemeleri gerekmektedir. Hekimlerin kuduz yönetimi ile ilgili uygulamaları yetkililer tarafından daha sık ve düzenli olarak kontrol edilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Kuduz, kuduz aşılı, farkındalık, bağışıklama, immünoglobülin

## ABSTRACT

**Introduction:** Rabies is a preventable and deadly disease in addition to being a public health problem which is still important in Turkey and in the world. The inadequacy of known treatment modalities and high fatality rate further increase the importance of postexposure prophylaxis. The aim of this study was to evaluate the knowledge and attitudes of physicians in Kocaeli and the appropriateness of rabies postexposure immunization approaches compared with local guidelines by applying a questionnaire.

**Materials and Methods:** This is a cross-sectional study with a questionnaire consisting of 26 questions assessing the participant's basic knowledge of rabies and clinical approaches to contacts with a rabies risk. The questionnaire was applied face-to-face to physicians working in family health centers in Kocaeli between the dates of April 1, 2018 and December 31, 2018 or sent to physicians who are members of Kocaeli Tabip Odası via e-mail or website. SPSS for Windows 20.0 software was used to analyze all data. It was determined that 66.4% of the physicians did not know rabies incubation period, 94.7% did not know the rabies immunization schedule, and 50.2% did not know the dose of rabies immunoglobulin.

**Results:** Three hundred twenty one physicians [148 females (46.1%) and 173 males (58.1%)] answered our survey. The age mean of the physicians was  $40.12 \pm 9.3$  years and the mean of experience duration was  $14.8 \pm 9.3$  years. Physicians were scored 1 point for each correct answer. Questions 5, 9, 10, 16 and 19 had more than one correct options, so the total score from these questions was greater than 1. The lowest score that can be obtained from the survey was 0, the highest score was 46. The mean of knowledge scores of the physicians was  $29,14 \pm 4,97$ . Furthermore, it was found that 78,5% of physicians did not know the schedule of preexposure prophylaxis suggested to the risk groups. Only 25.2% of physicians answered the question for the antibiotic of first choice required for dog bites.

**Conclusion:** Physicians need to update and expand their knowledge about rabies prophylaxis. Practices and level of knowledge of physicians dealing with rabies prophylaxis should be checked regularly and frequently by health administration authorities.

**Key words:** Rabies, rabies vaccines, immunization, immunoglobulin

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışma onuruna eriŐtiđim, hoŐgörü anlayıŐı ve tecrübesi ile bizleri aydınlatan, her zaman teşvik ve desteğini gördüğüm, iyi birer hekim ve insan olarak yetiŐmemiz için emek veren, bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaŐan, asistanı olmaktan gurur duyduğum sayın hocam Prof. Dr. Tuncay Müge ALVUR'a,

Tezimin planlanması ve hazırlanmasında desteğini esirgemeyen, gösterdiği anlayıŐ ve yardımlarından ötürü tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Selim ÖNCEL'e,

Asistanlık süresince birçok güzel anıyı paylaŐtıđım, her konuda bana destek olan kendi bölümümdeki asistan arkadaşlarıma,

Tez döneminde özellikle veri toplama aşamasında bana gösterdiği sabır, anlayıŐ ve yardımı için sevgili eŐime,

En içten dileklerle teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	10
2. GENEL BİLGİLER .....	11
2.1. Kuduz Hastalığının Tarihçesi .....	11
2.1.1. Osmanlı İmparatorluğu Döneminde Kuduz .....	13
2.1.2. Türkiye Cumhuriyeti Döneminde Kuduz .....	14
2.2. Epidemiyoloji .....	14
2.3. Kuduz Virüsünün Özellikleri.....	19
2.3.1. Kuduz virüsünün sınıflandırılması .....	19
2.3.2. Kuduz virüsünün morfolojisi ve antijenik yapısı .....	20
2.4. Kuduz Hastalığının Patojenezi ve Patolojisi .....	20
2.5. Kuduz Hastalığının Klinik Özellikleri.....	22
2.5.1. İnkübasyon dönemi .....	23
2.5.2. Prodromal dönem .....	23
2.5.3. Akut nörolojik dönem.....	24
2.5.3.1. Ansefalitik kuduz .....	24
2.5.3.2. Paralitik kuduz.....	25
2.5.3.2. Koma dönemi.....	25
2.6.....	Kuduz Tanısı
.....	26
2.7.....	Kuduzun Ayırıcı Tanısı
.....	27
2.8.....	Kuduzdan Korunma
.....	28
2.8.1. Kuduz aşısı.....	29
2.8.2. Temas öncesi kuduz profilaksisi .....	31
2.8.3. Temas Sonrası Kuduz Profilaksisi .....	32
2.9.....	Kuduz Tedavi ve Prognozu
.....	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
4. BULGULAR .....	44
Çizelge 4.1. Hekimlerin uzmanlık alanına göre dağılımları .....	46
Çizelge 4.2. Hekimlerin temas sonrası kuduz profilaksisinin gerekip gerekmediğine ilişkin cevap dağılımları.....	47
Çizelge 4.3. Riskli temastan sonra geçen süreye bakılmaksızın kuduz profilaksisi yapılması gerektiği bilgisinin oranı .....	47

Çizelge 4.4. Kuduz bulaş yolu ile ilgili sorular ve yanıtları .....	48
Çizelge 4.5. Temas öncesi kuduz profilaksisi takvimi ile ilgili vaka ve yanıt dağılımı. ...	48
Çizelge 4.6. Kuduz aşısı uygulama bölgeleri soru ve doğru/yanlış yanıt dağılımı. ....	49
Çizelge 4.7. Kuduz aşısı uygulama yolu ile ilgili soru ve evet/hayır dağılımı.....	50
Çizelge 4.8. Kan ve idrarla kuduz bulaşı ile ilgili soruya verilen yanıtlar. ....	50
Çizelge 4.9. Mükerrer kuduz riskli temasla ilgili soruya verilen yanıtlar .....	50
Çizelge 4.10. TSKP ile ilgili üçüncü vaka ve yanıt dağılımı .....	51
Çizelge 4.11. Hangi durumlarda RIG uygulanması gerektiği ile ilgili soruya verilen yanıtlar.....	52
Çizelge 4.12. RIG bulunmuyorsa yapılması gerekenlere ilişkin verilen yanıtlar. ....	52
Çizelge 4.13. RIG'in dozu sayısı ile ilgili soruya verilen yanıtlar.....	53
Çizelge 4.14. Köpek ısırıklarında antibiyotik profilaksisi endikasyonları ile ilgili soruya verilen yanıtlar.....	53
Çizelge 4.15. Köpek ısırıklarında hangi antibiyotiğin verilmesi gerektiği sorusuna verilen yanıtlar.....	54
Çizelge 4.16. Antibiyotik profilaksi süresi ile ilgili soru ve yanıt dağılımı. ....	54
Çizelge 4.17. Riskli temas sonrası tetanoz profilaksisinin gerekliliği ile ilgili soruya verilen yanıtlar.....	54
Çizelge 4.18. Riskli temas sonrası yaklaşımda ilk öncelikle ilgili soruya verilen yanıtlar.....	55
Çizelge 4.19. Riskli temas sonrası yaklaşımda ikinci öncelikle ilgili soruya verilen yanıtlar. ....	55
Çizelge 4.20. Temas sonrası profilaksi takvimi ile ilgili soruya verilen yanıtlar. ....	55
Çizelge 4.21. Meslekte çalışma süresine göre bilgi puanlarının karşılaştırılması .....	56
Çizelge 4.22. Yaşa göre ortalama bilgi puanlarının karşılaştırılması.....	56
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63
7. KAYNAKLAR DİZİNİ.....	64
8. EKLER .....	69
8.1.EK- 1: Anket Formu .....	69
8.2.EK- 2: Klinik Araştırma Etik Kurul Değerlendirme Formu .....	74
8.3.EK- 3: Kocaeli İl Sağlık Müdürlüğü İzin Belgesi .....	76
8.4.EK- 4: Türk Tabipler Birliği Kocaeli Tabip Odası İzin Belgesi .....	77

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ABD: Amerika Birleşik Devletleri  
ADEM: Akut demiyelizan ansefalomiyelit  
ACIP: Bağışıklama Uygulamaları Danışma Kurulu  
ASM: Aile Sağlığı Merkezi  
BOS: Beyin-omurilik sıvısı  
DALY: Yeti Yitimine Ayarlanmış Yaşam Yılı  
DNA: Deoksiribonükleik asit  
dRIT: Doğrudan hızlı immünohistokimyasal test  
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü  
EEG: Elektroansefalografi  
FAT: Floresan antikor testi  
HDCV: İnsan diploid hücre aşısı  
ID: İntradermal  
IM: intramusküler  
IU: Uluslararası ünite  
MNT: Fare enfeksiyon nötralizasyon testi  
nm: Nanometre  
OIE: Uluslararası Hayvan Sağlığı Örgütü  
PCEC: Saflaştırılmış civciv embriyonu aşısı  
PDEV: Saflaştırılmış ördek embriyonu aşısı  
PVRV: Saflaştırılmış vero hücre aşısı  
RFFIT: Hızlı floresan fokus inhibisyon testi  
RIG: Kuduz immüoglobülini  
RIGERIG: At kaynaklı kuduz immüoglobülini  
RIGHRIG: İnsan kaynaklı kuduz immüoglobülini  
RNA: Ribonükleik asit  
RT-PCR: Revers transkripsiyon - polimeraz zincir reaksiyonu  
RVA: Adsorbe kuduz aşısı  
SSS: Santral sinir sistemi  
TC: Türkiye Cumhuriyeti  
Td: Tetanoz ve erişkin tip difteri toksoidi



TIG: Tetanoz immunoglobulin

TÖKP: Temas öncesi kuduz profilaksi

TSKP: Temas sonrası kuduz profilaksisi



## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1. Hekimlerin uzmanlık alanına göre dağılımları.....	46
Çizelge 4.2. Hekimlerin temas sonrası kuduz profilaksisinin gerekip gerekmediğine ilişkin cevap dağılımları.....	47
Çizelge 4.3. Riskli temastan sonra geçen süreye bakılmaksızın kuduz profilaksisi yapılması gerektiği bilgisinin oranı .....	47
Çizelge 4.4. Kuduz bulaş yolu ile ilgili sorular ve yanıtları .....	48
Çizelge 4.5. Temas öncesi kuduz profilaksisi takvimi ile ilgili vaka ve yanıt dağılımı. ....	48
Çizelge 4.6. Kuduz aşı uygulama bölgeleri soru ve doğru/yanlış yanıt dağılımı. ....	49
Çizelge 4.7. Kuduz aşı uygulama yolu ile ilgili soru ve evet/hayır dağılımı.....	50
Çizelge 4.8. Kan ve idrarla kuduz bulaşı ile ilgili soruya verilen yanıtlar. ....	50
Çizelge 4.9. Mükerrer kuduz riskli temasla ilgili soruya verilen yanıtlar .....	50
Çizelge 4.10. TSKP ile ilgili üçüncü vaka ve yanıt dağılımı .....	51
Çizelge 4.11. Hangi durumlarda RIG uygulanması gerektiği ile ilgili soruya verilen yanıtlar. ....	52
Çizelge 4.12. RIG bulunmuyorsa yapılması gerekenlere ilişkin verilen yanıtlar. ....	52
Çizelge 4.13. RIG'in dozu sayısı ile ilgili soruya verilen yanıtlar.....	53
Çizelge 4.14. Köpek ısırıklarında antibiyotik profilaksisi endikasyonları ile ilgili soruya verilen yanıtlar.....	53
Çizelge 4.15. Köpek ısırıklarında hangi antibiyotiğin verilmesi gerektiği sorusuna verilen yanıtlar.....	54
Çizelge 4.16. Antibiyotik profilaksi süresi ile ilgili soru ve yanıt dağılımı. ....	54
Çizelge 4.17. Riskli temas sonrası tetanoz profilaksisinin gerekliliği ile ilgili soruya verilen yanıtlar.....	54
Çizelge 4.18. Riskli temas sonrası yaklaşımda ilk öncelikle ilgili soruya verilen yanıtlar... ..	55
Çizelge 4.19. Riskli temas sonrası yaklaşımda ikinci öncelikle ilgili soruya verilen yanıtlar.....	55
Çizelge 4.20. Temas sonrası profilaksi takvimi ile ilgili soruya verilen yanıtlar. ....	55
Çizelge 4.21. Meslekte çalışma süresine göre bilgi puanlarının karşılaştırılması .....	56
Çizelge 4.22. Yaşa göre ortalama bilgi puanlarının karşılaştırılması.....	56

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kuduz hastalığı, *Rhabdoviridae* ailesinden *Lyssa* virüsün neden olduğu akut, ilerleyici bir ansafalitir. Kuduz, klinik belirtileri ortaya çıktıktan sonra etkili bir tedavisi olmayan ve bulaşıcı hastalıklar arasında en yüksek oranda ölümlerle sonuçlanan, ancak bağışıklamayla önlenabilir bir hastalıktır (1). Kuduz, insanlara genellikle enfekte hayvanlar, en çok köpekler tarafından ısırılma ile bulaşır. Kuduz riskli temas sonrası profilaksi ile hastalık önlenir ve evcil hayvanların aşılması ile kontrol altına alınabilir. Ölüm ve ekonomik verimlilik kaybı köpek kuduzunun en ciddi etkileridir. En yüksek ölüm oranları sınırlı sayıda köpeğin aşılandığı bölgelerde ortaya çıkmaktadır ve temas sonrası kuduz profilaksisi (TSKP) risk altındaki popülasyon için tek hayatta kalma umududur; ancak aşı tedarik ve dağıtım sistemleri, bu yerlerde çoğu zaman yetersiz ve oldukça maliyetlidir (2).

Dünyada 3,3 milyon insan kuduz açısından riskli bölgede yaşamaktadır (2). Yaklaşık 20 milyon insan TSKP almakta ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre her yıl tahminen 59 bin insan kuduz hastalığı nedeniyle ölmektedir. Bu ölümlerin %59,6'sı Asya'da, %36,4'ü Afrika'da gerçekleşmekte, büyük çoğunluğu fakir ve kırsal alanlarda köpek aracılı kuduzla meydana gelmektedir (1).

Ülkemiz, hâlâ kuduz yönünden endemik bir bölgedir. Ülkemizde yılda yaklaşık 180 bin kuduz riskli temas bildirimini yapılmakta ve yılda ortalama 1-2 kuduz vakası görülmektedir. Dünya genelinde kaynak hayvan olarak köpek %92, kedi %2, diğer evcil hayvanlar %3, yarasalar %2 oranında, diğer yabani hayvanlar ise %1'den az oranda görülürken, ülkemizde son 20 yıl değerlendirildiğinde kuduz olan hayvanların %93'ünün evcil hayvanlar olduğu ve ilk sırayı %59 ile köpeklerin aldığı görülmektedir (3).

Ülkemizde kuduz hastalığının hâlâ önemini koruyan bir halk sağlığı sorunu olması nedeniyle bu çalışmamızda, Kocaeli'de aile sağlığı merkezlerinde görev yapan hekimlerle yüz yüze ve Kocaeli Tabip Odası'na üye olan hekimlere internet tabanlı olarak uygulanan anketle, hekimlerin kuduz bağışıklamasına ilişkin bilgileri ve klinik yaklaşımlarını ve bu bilgi ve yaklaşımların hekimin yaşı, cinsiyeti, hekimlik deneyimi gibi faktörlerle olan ilişkilerini değerlendirdik. Ayrıca hekimlerin kuduza yaklaşım ile ilgili eğitim taleplerini öğrendik.

## 2. GENEL BİLGİLER

Kuduz, uygarlığın ortaya çıkışından beri binlerce yıldır bilinen bir hastalıktır. Aşıyla önlenebilir bir hastalık olmasına rağmen santral sinir sistemi (SSS) tutulumu nedeniyle ölümcül seyreden ve gelişmekte olan ülkelerde hâlâ önemini koruyan bir halk sağlığı sorunudur. Avustralya ve Antarktika gibi ada-kıtalar dışında birçok ülkede endemiktir (4). Kuduz, ülkeler için ağır bir ekonomik yük oluşturmakta ve küresel maliyetinin yılda 10 milyar Amerikan doları civarında olduğu tahmin edilmektedir. İnsan kuduz vakalarının neredeyse tamamı, enfekte köpeklerin ısırmasından kaynaklanmakta, bu nedenle kuduzun küresel yükünü ortadan kaldırmak için en uygun maliyetli yaklaşım köpek kuduzunun kontrol altına alınması olarak görünmektedir. Birçok ülkede parenteral yolla yapılan toplu aşılama kampanyaları ve vahşi yaşam için oral aşılarla kaydedilen ilerlemeler ile karasal etoburlarda kuduzun ortadan kaldırılması sağlanmıştır (5).

### 2.1. Kuduz Hastalığının Tarihçesi

Kuduz hastalığının İngilizcedeki karşılığı olan “rabies”, latince “saldırgan, öfkeli” anlamına gelen “rabere” kelimesinden köken almıştır. Yunancada kuduz “kendini kaybetmiş, delirmiş” anlamına gelen “lyssa” ya da “lytta” olarak geçmektedir (6). MÖ 2200 dolaylarında yazıldığı tahmin edilen Eşnunna Kanunları’nda geçen hayvan ısırığına bağlı ölüm olgusunun kuduz olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, eski Babil tabletlerinde kuduz hastalığının bazı belirtilerinden (yutkunamama, akli melekelerde bozulma, çıldırma gibi) bahsedilmesi de bu dönemde hastalığın bilindiği şeklinde yorumlanmaktadır. Çin’de de en erken MÖ 6. yüzyıla tarihlenen kaynaklarda kuduz hastalığına atıflar olduğu bildirilmektedir. Homeros’un (MÖ 800 civarı) kuduzdan haberdar olmadığı, ancak Ksenofon’un (MÖ 400 civarı) Yunanistan ve Anadolu’da kuduz hastalığından haberdar olduğu, Aristoteles’in (MÖ 384-322) çıldırılmış köpeklerin ısırığının insanları her zaman öldürmediği şeklinde bir açıklaması olduğu nakledilmektedir (7).

1804 yılında kuduz hastalığına sebep olan etkenin bir virüs olduğu, Zinke tarafından ortaya çıkarılmıştır. Kuduz hastalığının hayvanlardan insanlara bulaştığı bilinmekle beraber, hastalığın köpek salyası aracılığıyla bulaştığı 19. yüzyılın sonlarına gelindiğinde ancak tanımlanabilmiştir. Galtier, 1879 yılında kuduz virüsünün bulaştığı omurilik ve beyin süspansiyonlarının tavşanlara verilmesiyle kuduzun tavşanlarda da oluşabileceğini göstermiştir (8).

Tarih boyunca hayvanlardan insanlara bulaştığı ve ölümcül olduğu bilinen kuduz hastalığı ile ilgili ilk sistematik çalışmalar Louis Pasteur ve arkadaşları Chamberland, Roux ve Thuillier tarafından gerçekleştirilmiştir. Pasteur ilk kez 1881 yılında tavşanlarda kuduzun başarılı bir şekilde aktarıldığını ve neden olan ajanın sadece tükürükte değil sinir sistemi dokularında da bulunduğunu göstermiştir. Pasteur ve arkadaşları köpeklerde enfekte beyin materyalini beyin içine aşılayarak hastalığın normal inkübasyon süresini bir-iki hafta kısaltmış ve bu sistemi, hastalık için faydalı bir laboratuvar modeli haline getirmişlerdir. Pasteur, deneysel aşılardan sonra kuduzdan kurtulan ve daha sonra virüse bağışık olan az sayıda hayvan vakası tanımlamış, 1885'te aşı stratejisinin temel ilkelerini formüle etmiştir. Pasteur ve arkadaşları, kuduz köpeğin beyninden alınan virüsü tavşandan tavşana seri pasajlarla aktararak kuduz virüsünün kuluçka süresinin yedi güne sabitlendiğini bulmuşlardır. Virüsle enfekte olmuş tavşan omuriliği oda sıcaklığında 15 gün kurutularak virülansın kaybolması sağlanmış ve köpekler bu dokularla tekrar tekrar aşılanarak güçlü bağışıklık geliştirmeleri sağlanmıştır (9).

Takvimler 6 Temmuz 1885'i gösterdiğinde kuduz aşısı, kuduz bir köpek tarafından ısırılan dokuz yaşındaki Joseph Meister isimli çocuğa, ısırılmadan 60 saat sonra sağ üst karın derisinin içinden uygulanmış, aşılama 10 gün boyunca her biri bir öncekinden daha az zayıflatılmış kuduz virüsü ile devam edilmiş, çocuk üç hafta sonra kendini iyi hissetmiş ve kuduzdan kurtulmuştur (9).

1903 yılına gelindiğinde ise, İstanbul Kuduz Kurumu direktörü Paul Ambroise Remlinger ve yardımcısı Rifat Bey kuduzun sebep olan virüsün, süzülebilir bir virüs olduğunu tespit etmişlerdir. Negri ise, kuduz hastalığı sebebi ile ölen kişilerin beynindeki sinir hücreleri içerisinde cisimcikler olduğunu saptamış ve bu cisimcikler 1927 yılından itibaren Negri cisimcikleri olarak anılmaya başlamıştır (8).

Fermi, 1908 yılında aşılar da kullanılan antiseptiklerin kuduz virüsüne yaptığı etkiyi araştırırken fenol maddesinin mikroorganizmanın virülansını ortadan kaldırdığını tespit etmiştir. Fermi'nin fenolün bu özelliğini keşfetmesi, kuduz aşısında yeni bir çığır açmıştır. Bu keşiften sonra aşının kuduz hayvan tarafından ısırılan insanların bulunduğu bölgelere gönderilmesinin önü açılmıştır. Bu keşife kadar insanlar aşının üretildiği yere gitmek zorunda kalıyorlardı. Yeni keşfedilen yöntemle üretilen aşılar 4-6°C sıcaklıkta muhafaza edildiğinde üç-dört ay süreyle kullanılabilirdi; ancak laboratuvar dan dışarıya sevk edildiğinde aşının raf ömrü iki aya düşüyordu. Hindistan'da bulunan Kasauli Enstitüsü'nde

görev yapan İngiliz Subay David Semple ise Fermi'nin geliştirdiği aşı yöntemi üzerinde bazı değişiklikler yaparak sonradan kendi adıyla anılacak olan Semple tipi aşığı geliştirmiştir. Yeni yöntemle yapılan aşılardan en önemli özelliği, ısırılan şahısların gündelik yaşamlarını ve iş hayatlarını etkileyen iki-üç haftalık tecrit süresini ortadan kaldırmasıydı. (10).

### **2.1.1. Osmanlı İmparatorluğu Döneminde Kuduz**

Osmanlı İmparatorluğu tarihinde kuduz vakalarına yönelik ilk kayıt, 1586 tarihlidir. Afyon'da 1696'da 40 kişinin ve Antalya'da 1852'de 128 kişinin kuduz hayvanlar tarafından ısırılmaları önemli kayıtlar olarak göze çarpmaktadır; ancak kuduz vakaları dönem dönem Osmanlı ülkesinin farklı bölgelerinde görülmesine rağmen bilinen bir tedavi yöntemi yoktu (10). Pasteur tarafından 1885'te geliştirilen aşı sayesinde tüm dünyada olduğu gibi Osmanlı coğrafyasında da kuduz ile etkin bir mücadele yapılabiliştir. Kuduz aşısının geliştirilebilmesi için, Paris'te kurulan enstitüye II. Abdülhamid döneminde 10.000 Fransız Frangı yardım yapılmış ve enstitüde eğitim almaları amacıyla üç kişilik bir heyet (Zoeros Paşa, Miralay Hüseyin Remzi Bey ve Veteriner Hekim Hüsnü Bey) Paris'e gönderilmiştir. Haziran 1886'da Paris'e giden bu kişiler, altı aylık bir eğitimin ardından İstanbul'a dönmüşler. Zoeros Paşa dönüşte bizzat Pasteur tarafından aşılanan ve kuduz virüsü taşıyan iki tavşanı beraberinde getirmiştir. Bu iki tavşan aracılığıyla Türkiye'de ilk kuduz aşısı üretilmiştir. Paris'ten dönen heyetin verdiği rapor doğrultusunda II. Abdülhamid'in emriyle 1887'de Türkiye'de kuduz mücadelesinin en önemli kilometre taşlarından birisi olan İstanbul Dâülkelp ve Bakteriyoloji Ameliyathanesi kurulmuştur. Kuduz Müessesesi, Pasteur yöntemini kullanarak ilk aşığı 3 Haziran 1887'de üretmiş ve üretilen aşı ile birlikte kuduza karşı etkin bir mücadeleye girişilmiştir (8). İstanbul'da 1887-1899 yıllarında 2.359 kişi tedavi edilirken 45 kişi ise hayatını kaybetmiştir. İmparatorluk sınırlarının genişliği ve mesafelerin uzaklığı, hastaların zamanında tedaviye sevk edilmelerini engellemekteydi; bu nedenle imparatorluğun diğer bölgelerinde kuduz merkezleri açılmaya başlamıştır. 1905'te Selanik'te, 1917'de Sivas'ta ve Şam'da kuduz tedavi merkezi ve laboratuvarı kurulmuştur (10).

### **2.1.2. Türkiye Cumhuriyeti Döneminde Kuduz**

Kuduz hastalığı, savaş yıllarında sokak köpeklerinin denetimsiz kalması ve aşırı çoğalması nedeniyle önemli bir sorun haline gelmiştir. Cumhuriyet döneminde kuduz ile mücadele çalışmasının başlangıcı, daha önce İstanbul Kuduz Tedavi Merkezi'nde çalışmış olan Dr. Eşref Bey'in İstanbul'a giderek konunun uzmanı Dr. Hayım Naum Bey ile görüşmesidir. İstanbul'dan kuduz virüsü taşıyan bir tavşan ile dönen Eşref Bey, Ankara'da bir kuduz tedavi merkezi açılmasını sağlamıştır. Dünyanın üçüncü, Doğunun ise ilk kuduz enstitüsü ünvanını taşıyan Dersaadet Dai'l Kelp ve Bakteriyoloji Ameliyathanesi, 1922 yılında İstanbul Kuduz Müessesesi ismini alarak etkinliklerini sürdürmüştür. 1925'te Erzurum'da ve Sivas'ta, 1926'da Diyarbakır'da, 1927'de Konya'da, 1930'da İzmir'de kuduz hastaneleri açılmıştır (11).

Türkiye Cumhuriyeti Merkez Hıfzıssıhha Müessesesi, 1928 yılında Ankara'da kurulmuştur. Umumi Hıfzıssıhha Kanunu'nda (1930) kuduz, bildirim zorunlu hastalıklardan sayılmış ve kuduz olan veya olduğundan şüphe duyulan hayvanlar tarafından ısırılanların zaman kaybetmeden en yakın kuduz tedavi merkezine götürülmesi zorunlu hale getirilmiştir (10).

Türkiye genelinde kuduz şüphesiyle tedavi merkezine sevk edilen yoksul vatandaşlardan ücret alınmıyordu. 28 Haziran 1931'de alınan karar gereği tedavi merkezine sevk edilenlerin geri dönüşlerinde yol paralarının devlet tarafından karşılanmasına karar verilmiştir. Devletin bu şekilde bir uygulama geliştirmesinin temelinde vatandaşlara kuduz tedavisinin önemini göstermek yatmaktaydı (10).

Haziran 1932 tarihinde Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Müessesesi'nde kurulan kuduz laboratuvarı ile Türkiye'de ilk kez fenollü aşı üretim çalışmaları başlatılmıştır. 1934 yılından itibaren Türkiye'de hayvanlara kuduz aşısı yapılmaya başlanmıştır (10).

## **2.2. Epidemiyoloji**

Kuduz tüm sıcakkanlı hayvanları etkileyen dünya genelinde Avustralya ve Antartika gibi ada ülkeleri dışında birçok ülkede endemik olan bir hastalıktır (4). Köpek kuduzlarının hayvan aşılama programları ile kontrol edilerek insanda kuduz görülme sıklığının azaltılabileceğine dair kanıtlar olmasına rağmen hâlâ dünya genelinde kuduz köpeklerle riskli temasın insanlarda %90'ın üzerinde ölümlerle sonuçlanması, bu konuya yeterli önemin

verilmediğini göstermektedir. Kuduzdan kaynaklanan ölümlerin çoğu, halk sağlığı kaynaklarının yetersiz ve önleyici tedaviye erişimin sınırlı olduğu ülkelerde ortaya çıkmaktadır. Ayrıca bu ülkelerde teşhis olanakları yetersizdir ve kuduz sürveyansı neredeyse hiç yoktur (12).

Kuduz ihmal edilmiş bir hastalıktır. Kuduz kaynaklı insan ölümleri, dünyanın birçok yerinde önemli ölçüde eksik bildirilmektedir. Organize kontrol faaliyeti veya gözetimi bulunmayan yerlerde veriler zayıftır. Kötü gözetim, düşük raporlama, kuduzun yanlış teşhisi ve ilgili tüm sektörler arasında koordinasyon bulunmaması, hastalık yükünün küçümsenmesine neden olmuştur. 2017 yılında DSÖ, ülkeleri, kuduz verilerinin toplanması konusundaki küresel çabalara etkin olarak katılmaya davet etmiştir (1).

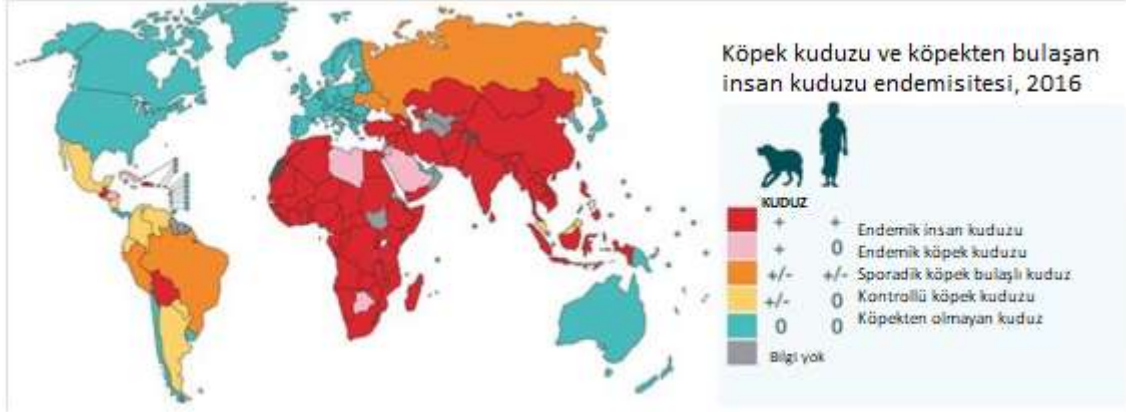
DSÖ verilerine göre kuduz nedeniyle her yıl 150'den fazla ülkede 59.000 kişi hayatını kaybetmektedir. Bu ölümlerin %59'u Asya'da, %36'sı Afrika'da gerçekleşmekte ve bu vakaların yaklaşık yarısını 15 yaşın altındaki çocukların oluşturduğu görülmektedir. Asya'da her yıl köpek aracılı kuduz nedeniyle tahminen 35 bin civarında insan ölmekte, Hindistan, bu konuda başı çekmektedir (Asya'daki kuduzla bağlı ölümlerin %59,9'u, dünyadaki kuduz ölümlerinin %35'i). Temas sonrası profilaksi maliyetinin en yüksek olduğu kıta, Asya'dır (yılda tahminen 1,5 milyar dolar civarında). Kuduz özellikle Asya kırsalındaki yoksul kesim için büyük bir yüküdür. Güneydoğu Asya Ülkeleri Birliği, 2020 yılına kadar bölgedeki insan kuduzunu ortadan kaldırmak amacıyla bölgesel bir eliminasyon stratejisi uygulamaktadır. Orta Asya'da kuduzdan dolayı yılda 1 875 ve Orta Doğu'da 229 insanın öldüğü tahmin edilmektedir. Bu bölgelerde hastalık yükü hakkındaki bilgi sınırlıdır. Afrika'da her yıl tahminen 21 bin civarında kişi kuduz nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Afrika, en düşük temas sonrası profilaksi maliyetinin ve en yüksek kuduz kaynaklı insan ölüm maliyetinin olduğu kıtadır. Temas sonrası profilaksiye erişimin sağlanması durumunda bir çok insanın kurtulabileceği ve kuduz prevalansının azalacağı belirtilmektedir (13).

Köpek kaynaklı kuduzun genel ekonomik maliyetinin 8,6 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir. Köpek aracılı kuduzlarla ilişkili ana maliyetler, bölgelere göre değişmekle birlikte erken ölüm, temas sonrası profilaksi maliyeti ile tıp sektörü ve kuduz temaslı kişilerdeki verimlilik kayıplarını içermektedir. Latin Amerika dışındaki endemik bölgeler, köpek aşılama harcamalarının en az olduğu yerlerdir. Kuduz kontrol programları birçok ülkede uygulanmakta olup köpek aşılama programları, TSKP'ye



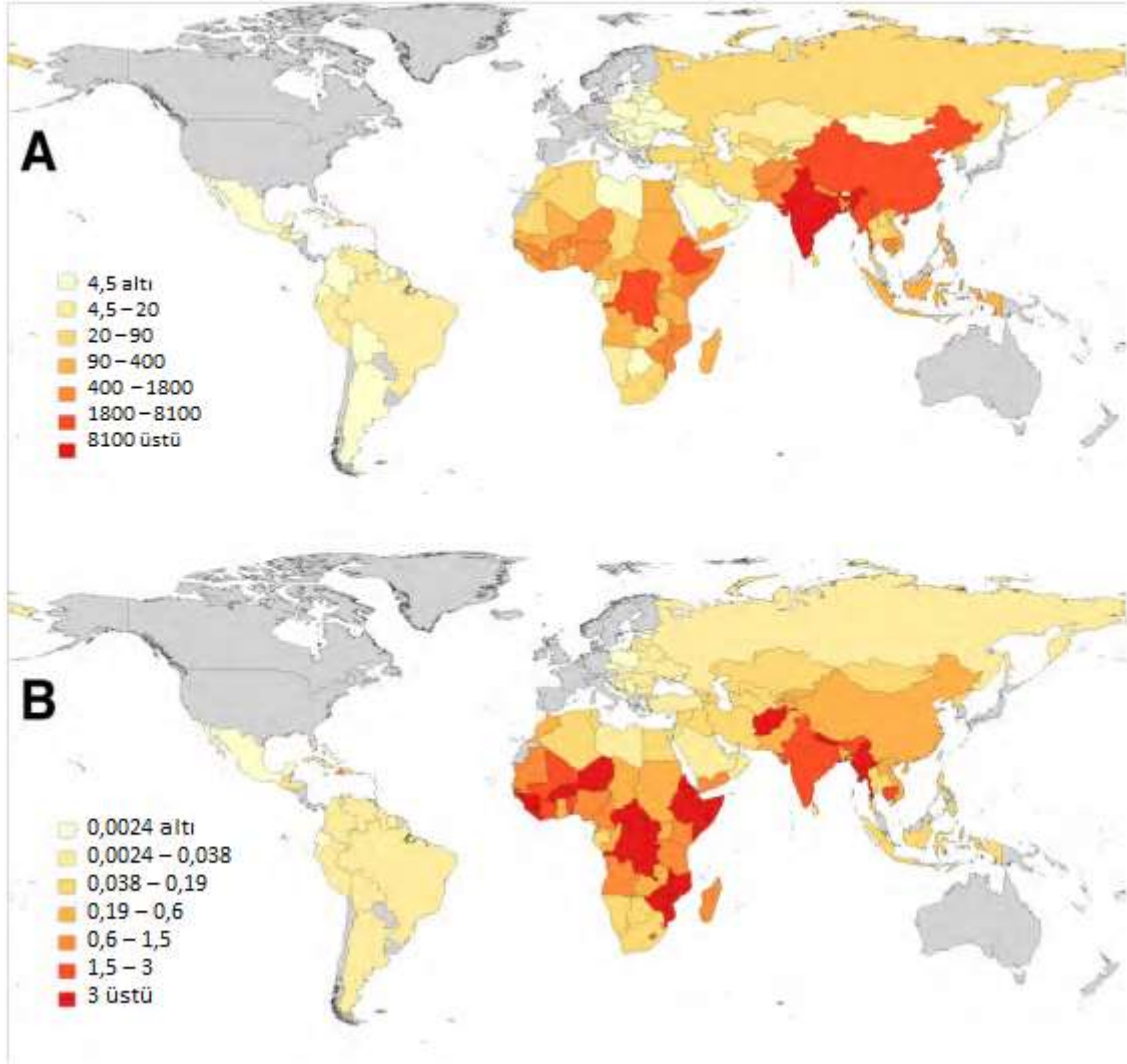
erişimin artması ve insan ölümlerinin azalması ile büyük başarılar elde edilmektedir. 2030 yılına kadar insanların kuduz köpek kaynaklı ölümlerden kurtarılması hedeflenmektedir (12) (Şekil 1 ve 2).

**Şekil 1. Köpek kuduzu ve köpekten insana kuduz bulaşı endemisi (1)**



DSÖ'ün tanımına göre en az iki yıl boyunca yerli veya yabancı kuduz vaka kaydı bulunmayan ülke “kuduzsuz” olarak tanımlanmaktadır. Bu tanıma göre Batı Avrupa, Kanada, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Japonya ve bazı Latin Amerika ülkeleri kuduzsuz olarak tanımlanmaktadır. Avustralya ve Büyük Okyanus'taki birçok ada ülkesi, köpek aracılı kuduzdan kurtulmuştur (1).

Şekil 2. Köpek aracılı insan kuduzunun küresel yükü (1).



A: Kuduz kaynaklı insan ölümleri,

B: Kişi başına ölüm oranları (100 000 nüfus için); gri gölgeli ülkeler kuduzdan arınmış.

Avrupa'da yıllık kuduz vaka sayısı 1990 yılından 2014'e kadar 21 000'den 5 400'e düşmüştür. Batı ve Orta Avrupa bölgelerinin çoğunda kuduz başarıyla kontrol edilmiş ve ortadan kaldırılmıştır. Bugüne kadar Finlandiya, Hollanda (1991), İtalya (1997), İsviçre (1998), Fransa (2000), Belçika, Lüksemburg (2001), Çek Cumhuriyeti (2004), Almanya (2008) ve Avusturya (2008) gibi birçok ülke resmen karasal kuduzdan arınmış olarak ilan edilmiştir. 2009'da İtalya'da enfeksiyon, tilki kuduzu ile tekrar tekrar görülmeye başlamıştır ve oral kuduz aşısı, kontrol önlemi olarak hâlâ uygulanmaktadır (14).

Son 100 yılda ABD’deki kuduz, dikkat çekici bir şekilde azalmıştır. Kuduz kaynağı 1960’tan önce çoğunlukla ev hayvanlarıydı; fakat şu anda tüm hayvan vakalarının %90’ından fazlasını yaban hayvanları oluşturmaktadır. Günümüzdeki kuduz kaynakları vahşi etobur ve yarasalardır. ABD’deki kuduza bağlı insan ölümlerinin sayısı, yüzyılın başında 100’den fazlaydı, 1990’lardan itibaren yılda bir veya ikiye düşmüştür. ABD’de, kuduz ile ilişkili insan ölümleri, genellikle maruz kaldıklarının farkında olmadıkları için tıbbi yardım alamayan insanlarda meydana gelmektedir (15). ABD’deki insan kuduz vakalarının sayısındaki azalma, köpek kuduzu virüs varyantlarının ortadan kaldırılması, vahşi yaşam aşılması, temas sonrası profilaksinin zamanında uygulanması ile sağlık uzmanlarının ve halkın eğitime bağlanmaktadır. İnsan kuduzu ölümlerinin sayısı önemli ölçüde azaltılmış olsa da, yarasalara maruz kalma ya da virüsün hâlâ endemik olduğu ülkelerde köpek kuduzu virüs varyantlarına maruz kalmanın bir sonucu olarak vakalar oluşmaya devam etmektedir (16).

Türkiye hâlâ kuduz yönünden endemik bir bölgedir. Türkiye’de yılda yaklaşık 180.000 kuduz riskli temas bildirimi yapılmakta ve bu olguların çoğu da kuduzdan korunmak için aşı programına alınmakta fakat yılda ortalama 1-2 kuduz vakası görülmektedir. Türkiye’de kuduza yakalanma ihtimali olan hayvan türleri köpek, kedi, sığır, koyun, keçi, at, eşek gibi evcil hayvanlarla kurt, tilki, çakal, domuz, ayı, sansar, kokarca, gelincik gibi yabancı hayvanlardır. Türkiye’de ve dünyada bugünkü verilerle fare, sıçan, sincap, hamster, kobay, gerbil, tavşan ve yabancı tavşan ısırıklarında insana kuduz geçişi gösterilmemiştir. Dünya genelinde kaynak hayvan olarak köpek %92, kedi %2, diğer evcil hayvanlar %3, yarasa %2 diğer yabancı hayvanlar ise %1’den az oranda sorumlu tutulmaktadır. Ülkemizde kuduz olan hayvanların %93’ünün evcil hayvanlar olduğu ve ilk sırayı %59 ile köpeklerin aldığı görülmektedir. Bu vakalar coğrafik olarak Ege, Marmara, Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde daha çok görülmektedir. 2014 yılı itibarıyla İç Anadolu Bölgesinde de vakalar görülmeye başlamıştır (3).

T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye’de 2008-2017 yılları arasındaki 10 yıllık dönemde 15 kuduz olgusu meydana gelmiştir. Buna karşılık kuduz riskli temas olgularında belirgin bir artış gözlenmektedir (17) (Şekil 3).

**Şekil 3. Kuduz Riskli Temas ve Kuduz Vaka Sayılarının Yıllara Göre Dağılımı, Türkiye, 2008-2017 (17).**



Birçok memeli türü kuduz virüsü tarafından enfekte olabilmektedir; fakat türler arasında duyarlılık bakımından farklar bulunmaktadır. Tilkiler, çakallar ve kurtlar kuduz virüsüne karşı en duyarlı memeli türleridir. Buna karşılık kuduz enfeksiyonunun insanlara bulaşmasında en yaygın vektörler olan köpekler ve kediler gibi evcil hayvanlar ile enfeksiyonun yabani yaşamda devamlılığını sağlayan rakun, benekli kokarca ve yarasa gibi memeli türleri ise kuduz virüsüne orta derece duyarlıdır (18).

## 2.3. Kuduz Virüsünün Özellikleri

### 2.3.1. Kuduz virüsünün sınıflandırılması

Kuduz virüsü *Rhabdoviridea* ailesinin bir üyesidir. Rhabdovirüsler segmentsiz, negatif polariteli ribonükleik asit (RNA) genomu içeren virüsleri kapsayan *Mononegavirales* takımı içinde sınıflandırılmaktadır. Bu familyada yer alan 100'ün üzerindeki virüs bitki, artropot, sürüngen ve memelileri enfekte eder. Mermi şeklindeki farklı morfolojik yapıları nedeniyle *Mononegavirales* takımının diğer üyelerinden ayrılan *Rhabdoviridea* familyasında beş cins yer alır. Bunlardan üçü hayvanları, ikisi ise bitkileri enfekte eder. Hayvanları enfekte edenler; *Lyssavirüs*, *Vesiculovirüs*, *Ephemerovirüs*'lardır (19,20). Omurgalıları enfekte eden virüsler kurşun veya koni şeklindedir, oysa bitkileri enfekte eden virüsler basil formunda görünürler. *Lyssavirüs* 7 genotip içermektedir (kuduz, Lagos yarasa, Mokola, Duvenhage, Avrupa yarasa virüsü 1 ve 2, Avustralya yarasa virüsü). Kuduz virüsü (rabies) genotip1'i oluşturmaktadır. Bu

virüslerin her biri, hayvanlarda ve insanlarda kuduz benzeri hastalıklara neden olabilir. Bazı karasal memeliler kuduz virüsünün rezervuar konakçılarıdır ve yarasalar hem kuduz hem de kuduz benzeri virüslerin potansiyel rezervuarlarıdır (21).

### **2.3.2. Kuduz virüsünün morfolojisi ve antijenik yapısı**

Kuduz virüsü, *Rhabdoviridae* familyasında *Lyssavirüs* genusu içinde yer alan segmentsiz, negatif polariteli, beş protein kodu içeren tek sarmal RNA genomu olan bir virüstür. RNA L, N, P nükleoproteinler ile birbirine yapışmıştır, RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (L) ve fosfoprotein (P) ile birlikte elektron mikroskopta bir ucu yuvarlak, mermiyi andıran heliks simetride nükleokapsidi (N) oluştururlar. Ortalama 75 nm çapında, 180 nm uzunluğunda bir virüstür. Nükleokapsid bir matriks (M) ile çevrilidir. Virüsün zarfını oluşturan bu kısım, lipoprotein yapısında iki tabakadan oluşmuştur. Dış kısmı enfekte hücre membranından tomurcuklanma ile atılma sırasında kazanılmış yapılar içerir. Zarfın dış tabakasına gömülmüş 8-10 nm uzunluğunda glikoprotein (G) yapısında peplomerlerden oluşan spiküller vardır. Antijenik yapıdaki bu oluşumlar nötralizan antikörlerin oluşmasına neden olur. Değişik bölgelerdeki kuduz virüsleri, monoklonal antikörler aracılığı ile, nükleotid sekansları arasındaki farklılıklarla birbirinden ayrılır (19).

Kuduz virüsü, ortamın pH'sı 4'ten az ve 10'dan çok ise o ortamda canlı kalmaz. Oda sıcaklığında bir-bir buçuk ay, 37°C'de dört-beş gün canlı kaldığı halde 50°C'ta bir saat, 60°C'ta beş dakikada inaktive olmaktadır. Ultraviyole ışınları, X ışınları, lipid eriticiler, oksitleyici ajanlar, fermolin, fenol, eter, tripsin, beta-propiolakton ve deterjan gibi maddeler de virüsü inaktive edebilmektedir. Sulandırılmamış gliserinde saklanan virüs, enfektivitesini oda sıcaklığında haftalarca, +4°C'de aylarca, -70°C'de ise süresiz olarak devam ettirebilmektedir (20).

### **2.4. Kuduz Hastalığının Patojenezi ve Patolojisi**

Kuduz virüsü konağa genellikle ısırılma sonucunda, enfeksiyöz virüs içeren salyanın subkütan dokulara ve kaslara inokülasyonu ile girmektedir. Nadiren efektif salyanın bütünlüğü bozulmuş deri veya sağlam mukozalara teması ya da enfekte hayvan aerosollerinin solunması da virüsün bulaşmasına neden olabilmektedir (5).

Kas hücreleri içinde çoğalan virüs yeterli sayıya ulaşınca kas liflerini innerve eden periferik sinirler aracılığıyla MSS'ye girmektedir. Virüsün MSS'ye girişi nöromüsküler, nörotendiniyal ve motor plak uçlarındaki miyelinsiz sensoriyal sinir uçları yoluyla gerçekleşmektedir. Enfeksiyonun bu aşamasından sonra virüs immün sistemin etki alanı dışında kaldığından aşı ve immünooglobülin uygulanması ile enfeksiyonun durdurulması mümkün değildir. Virüs, periferik sinir sisteminde motor ve sensoryal aksonların içinde hızlı retrograd aksonal transportla MSS'ye doğru hareket eder. Kuduz virüsünün mikrotübüler transport sistemini kullanması, MSS içinde çok daha hızlı yayılmasına neden olmaktadır. Virüs, periferik sinirler yoluyla medulla spinalise ulaştıktan sonra çoğalmaya başlar ve MSS içinde nöroanatomik bağlantılar boyunca hızlı aksonal transportla nörondan nörona yayılır. Virüsün dorsal kök ganglionlarında üremesi sırasında yara yerinde ağrı ve parestezi gibi kuduzla özgü ilk semptomlar ortaya çıkabilir. Virüs, MSS'de ilerleyici miyelit ve yaygın ansefalite neden olmaktadır. Limbik bölgedeki nöronların tutulması sonucunda eksitabilite ve ajitasyon tarzında ortaya çıkan davranış değişiklikleri, kuduzun ısırma yoluyla yayılmasını kolaylaştırır. Virüs parasempatik sistem tarafından innerve edilen tükürük bezine, deri, gözyaşı bezine, meme dokusuna ve çeşitli organlara yayılır; buralarda üremeye devam eder. Virüsün tükürük bezinde replike olması salyada yüksek konsantrasyonda bulunmasına neden olur (5,22,23).

Kuduz hastalığı şiddetli nörolojik bulgular ile kendisini göstermesine rağmen MSS'deki patolojik değişiklikler, hafif inflamatuvar reaksiyon nedeniyle nispeten az veya yoktur. Nöron ölümü yerine nöronlarda işlev bozukluğuna yol açan nöronal dejenerasyon, hastalığın oluşumundan sorumludur (4). Kuduz virüsü ile enfekte insan ve hayvanlarda MSS'de en sık gözlenen histopatolojik değişiklik, beyin sapı ve medulla spinalisteki inflamatuvar lezyonlardır. Patolojik değişikliklerin derecesi; konağın türü, etken virüs suşu ve hastalığın süresine göre değişiklikler gösterebilir (18). Beyindeki lezyonların ağırlığı hastalığın süresi ile doğru orantılıdır. Ansefalitik kuduzda beynin makroskopik incelenmesinde vasküler konjesyon dışında belirgin bir değişiklik saptanmamaktadır. Mikroskopik patolojik incelemede ise Negri cisimciklerinin görüldüğü tipik bir ansefalit tablosu izlenmektedir. Negri cisimcikleri yuvarlak veya oval, viral nükleokapsid içeren, 1-7 µm çapında, genellikle eozinofilik boyanan, sitoplazmik inklüzyonlardır ve kuduz tanısı açısından patognomik önem taşır. Paralitik

kuduzda ise asıl etkilenen organ, medulla spinalistir. Medulla spinaliste şiddetli yangı ve nekroz gözlenir, Negri cisimcikleri, kuduzun bu formunda çok az saptanmaktadır (24).

Kardiyopulmoner bozukluklar, kuduzun en sık görülen tıbbi komplikasyonlarından. Sinüs taşikardisi çok yaygındır ve kalp hızı, ateşin yüksekliğine göre beklenenden daha fazladır. Aritmi, kalp yetmezliği, hipotansiyon ve kardiyak şok gibi çeşitli kardiyak komplikasyonlar görülebilmektedir. Kardiyak bulgular otonom sinir sistemi veya miyokard enfeksiyonunu yansıtmaktadır. Solunum sistemi komplikasyonları arasında hiperventilasyon, hipoksemi, solunum depresyonu, atelektazi ve aspirasyon pnömonisi görülebilmektedir. Enfeksiyonda hipotalamik tutulumu yansıtan hipertermi veya hipotermi mevcut olabilir. Gastrointestinal kanama, kuduzda görülen yaygın bir komplikasyondur. Endokrin komplikasyonlarda uygunsuz antidiüretik hormon salınımı ve diabetes insipidus görülebilmektedir (25).

Kuduz enfeksiyonu seyrinde gelişen bağışıklık yanıtı, kuduz virüsünün konakçıda bağışıklığı baskılanmasına neden olduğundan dolayı hastalığı önleyememektedir. Enfeksiyonu takiben hücrel immün yanıt gelişen paralitık forma oranla ansefalitik form gelişimi daha sık gözlenmektedir. Hücrel immün yanıt gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre ölüm, daha kısa sürede gerçekleşmektedir. Virüsün immüsupresif etkisinin MSS'de interlökin-1 üretimi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Uzun süreli inkübasyon periyodu gösteren olguların ise virüsün varlığının makrofajlar içinde sebat etmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (18).

## **2.5. Kuduz Hastalığının Klinik Özellikleri**

İlk kuduz semptomları (halsizlik, ateş, baş ağrısı gibi) grip hastalığına çok benzeyebilir. Bu semptomlar günlerce sürebilir. Ayrıca ısırık bölgesinde rahatsızlık, karıncalanma ve kaşıntı hissi olabilir. Günler içinde beyin fonksiyon bozukluğu, kaygı ve ajitasyon semptomları gelişir. Hastalık ilerledikçe kişide deliryum, anormal davranış, halüsinasyonlar ve uykusuzluk görülebilir. Akut hastalık süresi, tipik olarak 2-10 gün sonra sona erer. Kuduzun klinik belirtileri ortaya çıktığında hastalık neredeyse her zaman ölümcül seyrederek ve tedavisi destekleyici tedavidir. Bugüne kadar klinik kuduz belirtileri ortaya çıktıktan sonra 10'dan az insan sağkalım vakası bildirilmiş ve sadece ikisinde temas öncesi ya da temas sonrası profilaksisi öyküsü bulunmamıştır (26).

Kuduz klinik tablosu, pek çok yönü ile diğer ansefalitlerden farklılık gösterir. Enfeksiyon geliştikten sonra hastalığın kliniği beş dönemde incelenebilir. Bu dönemler sırasıyla inkübasyon dönemi, prodrom dönemi, akut nörolojik dönem, koma ve ölüm şeklindedir (3).

### **2.5.1. İnkübasyon dönemi**

Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları içerisinde inkübasyon süresi en değişken olan kuduzdur. Kuduz vakalarının çoğunda inkübasyon süresi 31-90 gün arasında değişmekte olup, genel inkübasyon süresi olguların %30'unda 30 gün, %54'ünde 31-90 gün, %15'inde 90 günden fazla ve %1'inde bir yıldan uzun olarak bildirilmiştir. Ayrıca literatürde beş gün kadar kısa ve 19 yıl gibi uzun inkübasyon dönemli kuduz olguları bildirilmektedir (3).

Kuduzun inkübasyon süresi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Bunların başında virüsün inoküle edildiği vücut bölgesi gelmektedir. Baş ve boyun gibi MSS'ye yakın bölgelerden ısırılmalarda daha kısa inkübasyon süresi izlenmektedir. Salya ile vücuda giren virüs miktarı ile inkübasyon süresi arasında ters bir ilişki vardır. Isırılan bölgenin çıplak olması ve birden fazla ısırığın olması inkübasyon süresini kısaltır. Yüz, el ve genital bölge gibi innervasyonu yüksek bölgelerde diğer bölgelere oranla daha kısa inkübasyon periyotları saptanmaktadır. Çocuklarda inkübasyon dönemi, erişkinlere oranla kısadır. Hastalığın seyrinde virüsün virülansı ve konağın bağışıklık durumu önemlidir; ancak hastalığın ilerlemedeki rolü henüz bilinmemektedir. Bu dönemde hastalarda hiçbir semptom olmayabilir ya da yara iyileşmesine ait lokal bulgular bulunabilir (18).

### **2.5.2. Prodromal dönem**

Prodromal dönem kuduz virüsünün MSS'ye girmesiyle başlar, yaklaşık olarak dört gün sürer, 10 güne kadar da uzayabilir. Bu dönemde ateş, titreme, baş ağrısı, kırgınlık, halsizlik, kas-iskelet sistemi ağrısı, boğaz ağrısı, öksürük gibi üst solunum yolu enfeksiyon bulguları veya karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal sistemle ilgili şikayetler saptanır. Bu dönemin klinik özellikleri sistemik bir viral enfeksiyondan ayrılması zordur. Olguların yaklaşık yarısında gözlenen ısırık yeri ve çevresinde kaşıntı, yanma veya parestezi; dönemin özgül bulgularıdır. Kişilik değişiklikleri ve idrak bozukluğu gibi nörolojik bulgular dikkatli bir gözlemlenilebilir. Anksiyete, depresyon ve huzursuz ruh hali yaygındır. Uykusuzluk ve kabuslar sık sık tarif edilir. Göze ve buruna



yakın ısırıklarda görme ve koku duyusuna ilişkin halüsinasyonlar ortaya çıkabilir. Yine bu dönemde ortaya çıkan ve hastalığın seyri boyunca gözlenen bulgu ise miyoödemdir. Miyoödem, kasa refleks çekici ile vurulduğunda kasta sinirden bağımsız olarak gelişen ve birkaç saniyede kaybolan kasılmadır (27).

### **2.5.3. Akut nörolojik dönem**

Saatler veya birkaç gün içerisinde hastaların klinik bulguları, prodromal dönemden akut nörolojik döneme ilerler. Akut nörolojik dönem, genellikle 2-14 gün sürer. Ölüm, genellikle semptomların başlamasını takip eden iki hafta içinde olmaktadır. Bu dönemlerde hastalarda enfeksiyon, ansefalitik form veya paralitik form olarak iki farklı şekilde görülebilir. Hastaların yaklaşık 2/3'ü ansefalitik kuduz bulguları gösterirken, kalan 1/3'ü Guillain-Barré sendromuna benzeyen paralitik hastalığın özelliklerini taşır. Ansefalitik form hastalığın hidrofobi, deliryum ve ajitasyon gibi hiperaktivite bulguları ile kendisini gösteren ve en sık görülen formudur. Paralitik kuduz ise ısırılan ekstremitelerde parestezi ve güçsüzlükle başlayıp parapleji, tripleji ve kuadriplejiye kadar ilerler. Paralitik formda asıl hasar medulla spinaliste ve beyin kökündedir. Bu nedenle enfeksiyonun geç dönemlerine kadar beynin tutulumuna ait bulgular çok az görülür. Ansefalit bulguları taşıyan hastalarda ölüm, genellikle klinik bulguların ortaya çıkışını izleyen yedi gün içerisinde gerçekleşirken paralitik hastalık özelliklerini taşıyanlarda bu süre ortalama üç gündür. Paralitik kuduz ve ansefalitik kuduz arasındaki patojenite farklarının nedeni bilinmemektedir. Ansefalitik veya paralitik kuduz gelişimi ile ısırıkların yeri arasında ilişki bulunmamaktadır. Klinik tablodaki farklılıkların virolojik ve antijenik farklılıklara bağlı olmadığı bilinmektedir (3,28)

#### **2.5.3.1. Ansefalitik kuduz**

Ansefalitik kuduzda asıl tutulan bölge beyindir. Hiperaktivite, ajitasyon, halüsinasyon, yönelim kusurları ve davranış bozuklukaları gibi nörolojik ve psişik bozukluklarla başlar. Sakinlik ve hiperaktivite dönemleri birbirini izler. Hastalarda genellikle bir-beş dakika kadar süren kısa dönemler halinde ajitasyon, saldırganlık, kaçma ve ısırma gibi davranış bozuklukları ile ateş, taşikardi, hipertansiyon, hipersalivasyon gibi otonom sinir sistemi aktivasyonuna ait bulgular görülür. Hiperaktif dönemler dışında hastalar korku ve panik içindedirler. Ansefalitik kuduzun en belirgin semptomu hidrofobi, hastalarda özellikle su

içme sırasında solunum kasları ve diyaframın 5-15 saniye süren ağırlı spazmı sonucunda ortaya çıkan yutma güçlüğüdür. Olguların %50-80'inde saptanır. Hidrofobiye bağlı hastaların su ve yiyeceklere karşı gösterdikleri direnç nedeniyle beslenmeleri bozulur ve dehidratasyon gelişir. Larinks spazmı nedeniyle hastalar tükürüklerini yutamadıkları için ağızlarından virüs yüklü salya akar. İleri dönemlerde hastalarda rüzgar ve hava akımında bile spazm gelişir bundan dolayı hastaların yüzlerine üflendiğinde bile korku gösterirler. Buna aerofobi (hava korkusu) denir. Fotofobi ve ışığa karşı hassasiyet görülür. Ansefalitik kuduzda hiperventilasyon sık görülür; hastalık ilerledikçe yerini periyodik ve ataksik solunuma bırakır; sonuçta apne gelişir. Beyin kökü disfonksiyonu veya miyokardite bağlı supraventriküler taşikardi ve bradikardi gözlenir (28,29).

#### **2.5.3.2. Paralitık kuduz**

Paralitık kuduzda ansefalitik kuduzun aksine hidrofobi, aerofobi, hiperaktivite veya nöbetler gözlenmez. Paralitık kuduz gelişimi, ısırmanın anatomik bölgesi ile ilişkili değildir. Hastalığın başlangıç bulguları akut inflamatuvar polinöropatiye benzeyen asendan paraliziyi veya simetrik kuadropareziyi düşündürür. Kas güçsüzlüğü ısırığın olduğu ekstremitelerde daha ciddi boyutlarda olabilir. Hastalarda baş ağrısı, ense sertliği gibi meninks iritasyon bulguları belirgin olmasına rağmen şuur açıktır. Hastalığın ilerlemesi ile birlikte mental durum bozulur ve konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, stupor ve sonuçta koma gelişir (25,28).

#### **2.5.3.2. Koma dönemi**

MSS'nin disfonksiyonuna bağlı ortaya çıkan yaygın paraliziler sonucunda gelişen apne nöbetleri, hastalığın koma dönemine girdiğinin göstergesidir. Koma dönemine giren hastalar bir-iki hafta içinde kaybedilirler. Ansefalitik kuduzda yoğun bakım desteği gören bazı hastaların yaşam sürelerinin beklenenden fazla olması, bunların ölümden önce paralitık döneme girmeleri ile açıklanmaktadır. Volüm azlığına veya beyin sapı tutulumuna bağlı hipotansiyon gelişebilir. Gastrointestinal sistemle ilgili kanama, kusma, ishal ve ileus gibi komplikasyonlar saptanabilir. Ölüm genellikle miyokardite bağlı kardiyak aritmiler veya konjestif kalp yetmezliği sonucu gelişir (18).

## 2.6. Kuduz Tanısı

Hayvan tarafından ısırılmış bir olguda nörolojik semptomların görülmesi, kuduz tanısı için önemlidir; ancak semptomların varlığı ve antikorların saptanması gibi enfeksiyon kanıtları ortaya çıktığında tedavi girişimi için çok geç kalınmıştır. Laboratuvar testleri, daha çok, tanıyı doğrulamak ve ölüm sonrası şüpheli olguda kuduz olup olmadığını göstermek için kullanılır. Kuduz tanısı, MSS veya deride viral antijenin saptanması, virüs izolasyonu, genomun saptanması ve serolojik testlerle konur. Etkilenen nöronlarda viral nükleokapsidlerin birikimine bağlı olarak görünen intrasitoplazmik inklüzyonların (Negri cisimcikleri) saptanması tanı koydurucudur. Negri cisimcikleri, varlığının tanısız değerine karşın, enfekte kişilerin beyin dokularında sadece %70-90 oranında saptanabilmektedir (30).

**Viral antijenlerinin tespiti:** Hayvanlarda ve insanlarda kuduz için en yaygın kullanılan primer tanı testi floresan antikor testidir (FAT). Bu test antijen tespitine dayanmaktadır ve hem DSÖ hem de Uluslararası Hayvan Sağlığı Örgütü (OIE) tarafından kuduz teşhisinde altın standart olarak önerilmektedir. Bu yöntemde enfekte olduğu düşünülen doku (örn. beyin), virüsün nükleoprotein antijenine karşı elde edilmiş ve floresanla işaretlenmiş anti-kuduz antikorları ile inkübe edilmekte, bağlanmayan antikorların yıkanarak uzaklaştırılmasından sonra preparat floresan mikroskop ile intrasitoplazmik inklüzyon bakımından incelenmektedir. Pozitif preparatlarda elma yeşili floresan materyal görülmektedir. FAT kesin, hassas ve hızlıdır: Sonuçlar numunenin alınmasından sonra bir-iki saat içinde elde edilebilmektedir. Bir seçenek olarak, özellikle floresans mikroskopisinin mevcut olmadığı durumlarda, FAT ile benzer bir duyarlık ve özgüllüğü olan, doğrudan hızlı immünohistokimyasal test (dRIT) geliştirilmiştir (31,32).

**Virüs izolasyonu:** Antijen tespit testlerini doğrulamak ve izolatın özelliklerini belirlemek için virüsün izole edilmesi gereklidir. Virüsün beyin-omurilik sıvısı (BOS), tükürük, boğaz sürüntüsü, göz ve nazal mukoza sürüntüsünden izole edilebilmesi; farklı hücre dizileri veya laboratuvar rodentlerine direkt intraserebral inokülasyonu yoluyla sağlanabilir. Virüs kültürü için fare nöroblastoma hücreleri, bebek hamster böbrek hücreleri ya da maymun böbrek hücreleri gibi hücre dizileri tercih edilmektedir. Test edilen doku, süt emen farelere intraserebral yolla inoküle edilir. Farelerde enfeksiyon, ansefalit ve ölümle son bulur. Enfekte edilen farenin MSS'sinde Negri cisimciği ve virüs

antijeni araştırılır. İzole edilen virüs, özgül antiserumlar kullanılarak FAT ile tanımlanır (18,31).

**Revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR):** RT-PCR yöntemi ile kuduz şüpheli hastaların BOS, tükürük ve diğer dokularında viral RNA araştırılabilmekte ve kuduz virüsü genomunun hedef bölgesinin çoğaltılması sağlanmaktadır. Tanı testi olarak nadiren kullanılsa da çoğaltılmış ürünlerin dizi analizinin ve enfekte eden virüs suşunun tanımlanmasına olanak sağlar (33).

**Serolojik testler:** Kuduzla karşı oluşan serum antikorları, immünfloresans ve nötralizasyon yöntemi ile saptanabilir. Kuduzda enfeksiyon ya da aşıya bağlı olarak serum veya BOS'ta oluşan nötralizan antikorlar fare enfeksiyon nötralizasyon testi (MNT) veya hızlı floresan fokus inhibisyon testi (RFFIT) ile ölçülebilmektedir. İndirekt floresan yöntemi olan RFTIT, nötralizan antikorların 20 saat gibi çok kısa sürede saptanmasına olanak sağlayan, çok duyarlı bir yöntemdir. Serolojik testler, kuduz enfeksiyonlarının tanısı için uygun değildir; çünkü serumda virüse özgü antikorlar, eğer varsa, klinik belirtiler başladıktan sonra görülür. Bu testler, çoğunlukla insanda ve hayvanda kuduz aşılara verilen bağışıklık yanıtının değerlendirilmesi için kullanılır (31,34).

## 2.7. Kuduzun Ayırıcı Tanısı

Kuduz hastalığının spesifik olmayan prodromal dönemi viral hastalık, mononükleoz, bakteriyemi veya menenjit gibi çok sayıda enfeksiyon hastalığı ile karışabilir. Ayırıcı tanı, sıklıkla hastada ansefalitik veya paralitik kuduz semptomlarının gelişip gelişmediğine bağlıdır. Ansefalitik semptomları bulunan bir hastada diğer daha sık görülen enfeksiyonlar (örneğin herpes simpleks virüsü, Batı Nil virüsü) ve diğer bulaşıcı olmayan hastalıklar (örneğin MSS vaskülit, toksik ve metabolik ansefalopati) ayırıcı tanıda düşünülmelidir (35).

Ansefalitik kuduz formunda seyreden olgularda kuduz hayvanla temas hikayesi, hidrofobi ve hiperaktivitenin belirgin olmadığı durumlar, diğer viral ansefalitlerden ayırırda güçlük arz eder. Kuduzdaki BOS ve elektroansefalografi (EEG) bulguları herpes simpleks ansefalitini taklit edebilir. Kuduzda görülen opistotonus, tetanozla karışabilir. Tetanozda fotofobi gibi kuduzla özgü semptomların bulunmaması, BOS ve EEG bulgularının normal olması ayırıcı tanıda yardımcıdır. Ansefalitik kuduzun striknin zehirlenmesi ile de ayırıcı tanısının yapılması gerekir (24).

Paralitik kuduzun ayırıcı tanısı akut inflamatuvar polinöropati, transvers miyelit ve poliomyelitle yapılmalıdır. Polinöropati ile kuduzun ayırımında elektromiyelografi yardımcı olur. Transvers miyelitteki duyuşal fonksiyon bozuklukları ve lezyon seviyesinde ağrı olması, kuduzun ayırıcı tanısında yardımcı olur. Poliomyelitte kuduzdan farklı olarak ateş, genellikle kas paralizisinden önce başlar ve nörolojik bulguların başlaması ile düşer. Kuduzun uzamış inkübasyon dönemi progresif multifokal lökoensefalopati gibi enfeksiyonları taklit edebilir (24).

Sinir dokusu kaynaklı aşuların uygulanmasını takiben miyelin determinantlarına bağılı olarak gelişen akut demiyelizan ansefalomyelit (ADEM) kuduz ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken en önemli hastalıklardandır. ADEM, ilk aşı dozunu takip eden 10-14. günlerde ortaya çıkar. Hastalığın ortaya çıkış süresi, kuduz olgularının inkübasyon dönemine göre çok kısadır. Kuduz virüsü izole edilmese de RFFIT ile BOS'ta kuduzla ait yüksek titrede antikor saptanması veya RT-PCR testinin pozitif olması, kuduzu akla getirmelidir (24).

Kuduzda ayırıcı tanının yapılması gereken diğere bir durum da kuduz histerisi ya da psikozu adı verilen tablodur. Şüpheli bir hayvan tarafından ısırılan ve hastalık hakkında bilgisi olan kişilerde görülür. Histerik hastalar nöbetler dışında kooperedirler ve kuduz hastaların aksine, suyu görür görmez içmeyi reddederler. Oysa, kuduzlu hastalar su içme girişiminde bulunmalarına rağmen ağrılı farinks spazmı nedeniyle bunu başaramazlar (24).

## **2.8. Kuduzdan Korunma**

Kuduzla karşı etkili bir tedavi yönteminin bulunmaması, tüm çabaların bu hastalıktan korunmaya yönelik olmasını zorunlu kılmaktadır. İnsanlarda görülen kuduz hastalığı, hayvanların yeterli yaygınlıkta aşılması ve hayvan kontrolünün sağlanması, risk altındaki kişilerin eğitilmesi ve riskli teması olan kişilerin uygun tıbbi bakıma erişiminin artırılması yoluyla ortadan kaldırılabilir (36,37).

Özellikle köpekler ve kediler gibi evcil hayvanlar, insanlara kuduz geçişi için potansiyel vektörlerdir. Köpek veya köpek aracılı kuduz, tüm insan kuduz vakalarının %99'undan fazlasının sebebidir. Dünya nüfusunun yarısı, köpek kuduzunun endemik olduğu, ekonomisi gelişmekte olan bölgelerde yaşamaktadır. Köpeğin aracılık ettiği kuduzun olduğu ülkelerde, köpeklere uygulanan toplu aşılama programları, kuduz kontrolünün temelini oluşturur. Bugün Avrupa'nın geniş bölgeleri kuduzdan arınmış

statüsünü kazanmasına rağmen, evcil hayvanların aşılmasına verilen önem hâlâ devam etmektedir. Endemik vahşi yaşam veya köpek kuduzu görülen ülkelerden seyahatle getirilen evcil hayvanlar, Avrupa'da halk sağlığı için bir risk olarak kabul edilir ve kuduzdan arınmış alanların yeniden enfekte olmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle, evcil hayvanları kontrol altında tutmak için katı yasalar ve düzenlemeler uygulanmaktadır: Örneğin köpekler, kediler ve yabani gelincikleri seyahate çıkmadan önce aşılmalı ve yeterli bir bağışıklık tepkimesi sağlamış olmalıdır (14).

Sanayileşmiş ülkelerde ve Latin Amerika'nın çoğu bölgesinde gösterildiği gibi, köpek popülasyonundan kuduzu ortadan kaldırmak, hastalığa maruz kalmayı önemli ölçüde azaltır. Köpeklerin toplu olarak aşılması, köpek kuduzunu kontrol etmek ve ortadan kaldırmak için en uygun ve en az maliyetli müdahaledir. Bununla birlikte başarılı kuduz kontrolü köpek sahipliğini teşvik ederek köpek popülasyonunun yönetilmesi, insanlarda ve hayvanlarda kuduzun bildirimini zorunlu olması, güvenilir teşhis prosedürlerinin mevcudiyetinin sağlanması, kuduzdan etkilendiğinden şüphelenilen kişilerde ölüm nedenini doğrulamak için ölüm sonrası incelemeler yapılması ve kuduz kontrolünde yer alan tüm kamu sektörleri arasındaki koordinasyonun iyileştirilmesi ile sağlanır (38).

DSÖ, insan kuduzunun önlenmesi için iki ana aşı stratejisi önermektedir: Kuduz riskli teması olan kişilere temas sonrası profilaksi ve kuduz riskli hayvanlarla sık temas eden kişilere temas öncesi profilaksi. Profilaksi için kullanılan kuduz aşılarının ve immüno globulinlerinin bileşimi ve kullanımı, hangi yolla verileceği, üretim ve kontrolü DSÖ tavsiyelerine uygun olmalıdır (39).

### **2.8.1. Kuduz aşısı**

Kuduz profilaksisinde kullanılan aşıları sınıflandırmak mümkündür:

#### **1) Sinir dokusunda hazırlanan aşılar**

a) Semple tipi aşı: Sabit virüs ile enfekte edilen tavşan, koyun ve keçi gibi hayvanların beyinlerinin fenol ya da beta propiolakton ile inaktive edilerek ve %20'lik tuzlu suda süspanse edilerek hazırlandığı aşıdır. Aşının kullanımını kısıtlayan en önemli komplikasyonları 1/200-1/1600 aşıda bir görülen ve %14 oranında fatal seyreden ansefalomyelopati ve periferik nöropatidir. Ayrıca, yeterli koruyucu antikor yanıtının sağlanması için uygulanması gereken doz sayısı fazladır. Bu nedenle, ancak doku kültürü aşılarının bulunamadığı durumlarda ve kesin aşı endikasyonu varsa uygulanır. Ülkemizde

1987 yılına kadar yalnızca Semple tipi aşı kullanılmıştır. Bu tarihten sonra ithal hücre kültürü aşısı da uygulamaya konulmuş ve Semple tipi aşı 1996 yılında tamamen kaldırılmıştır.

b) Meme emen fare beyin dokusu aşısı: Miyelin dokusu gelişmemiş küçük farelerin enfekte beyin dokusu süspansiyonlarının ultraviyole ışını ve beta-propiolakton ile inaktivasyonu ile hazırlanır. Semple aşısına oranla nörolojik komplikasyon oluşturma riski daha azdır (1/8.000).

## 2) Kanatlı hayvan embriyo aşıları

Ördek ve civciv embriyosunda üretilen ve beta-propiolakton ile inaktive edilen virüsten hazırlanan aşılardır. Miyelin dokusu içermediklerinden beyin dokusundan hazırlanan aşılara göre nöroalerjik etkileri daha azdır; ancak özgül antikor yanıtları yetersizdir. Aşı için önerilen 14-40 günlük uygulama şemasının sonunda yeterli özgül antikor düzeyi sağlamadığından kullanımı sınırlıdır. Kuduz virüsünün Flury suşunun civciv embriyosunda üretilmesi ve seri pasajlarla atenüe edilmesi ile hazırlanan modifiye canlı virüs aşıları, hayvanların aşılmasında kullanılmaktadır.

## 3) Doku kültürü aşıları

Doku kültüründe üretilen virüsten hazırlanan aşılar gerek antijenite, gerekse güvenlik yönünden diğer aşılardan üstündür. Bunlar insan diploid hücre aşısı (HDCV) ve diğer yeni hücre kültürü aşıları olan saflaştırılmış vero hücre aşısı (PVRV), saflaştırılmış ördek embriyonu aşısı (PDEV), saflaştırılmış civciv embriyonu aşısı (PCEC), adsorbe kuduz aşısı (RVA) gibi aşılardır. Günümüzde HDCV temel aşı olarak kabul edilmekte ve diğer aşılardan etkinlik ve güvenilirlik karşılaştırılmasında referans aşı olarak kullanılmaktadır. Daha az sayıda doz uygulama üstünlüklerine karşın kullanımlarını kısıtlayan tek etmen, yüksek maliyettir.

## 4) Rekombinan aşılar

Kuduz virüsü glikoproteinini kodlayan genom ve bir DNA türevi vaksinya virüsünün içine yerleştirilerek kuduz virüsü glikoproteinini sentezleyen rekombinan virüs suşu elde edilmiştir. Hazırlanan aşının etkililiği laboratuvar hayvanlarında, evcil ve vahşi hayvanlarda gösterilmiştir (40).

### 2.8.2. Temas öncesi kuduz profilaksisi

Temas öncesi kuduz profilaksisi (TÖKP), kuduzla karşılaşma riski mesleki ve diğer nedenlerle artmış kişilere önerilir. Bu kişiler

- Kuduz açısından yüksek riskli işlerde çalışanlar (kuduz araştırma laboratuvarı çalışanları ya da kuduz aşısı üretiminde çalışanlar vb.),
- Kuduz açısından riskli işlerde çalışanlar (veteriner hekimler, hayvan bakıcıları, hayvan barınaklarında çalışan personel, mağara araştırmacıları, yarasalar kolonileri üzerinde çalışanlar),
- Kuduz riski olan hayvanlarla sık temas edenler,
- Yaban hayatı ile temas riski yüksek doğa sporları yapanlar,
- Köpek kuduzu görülme oranının yüksek olduğu ve riskli temas halinde uygun tıbbi yaklaşımın verilemeyeceği bölgelere seyahat edenlerdir (3).

Yıllık köpek ısırığı insidansı %5'in üzerinde, yarasalara maruz kalma riski yüksek ve aşısı erişimin sınırlı olduğu bölgelerde TÖKP düşünülmelidir. TÖKP'de 0. gün ilk aşı dozunun uygulandığı gün olmak üzere, 0, 7 ve 21. ya da 28. günlerde birer doz, toplam üç doz hücre kültürü veya embriyonlu yumurta bazlı aşı uygulanır. Yetişkinler için aşı kolun deltoid bölgesine, iki yaşın altındaki çocuklarda uyluğun anterolateral bölgesine intramusküler (IM) yolla uygulanır. Kuduz aşısı gluteal bölgeye uygulanmamalıdır: bu şekilde uygulama daha düşük nötralize edici antikor titreleri ile sonuçlanmaktadır (39).

Temas öncesi profilaksiyi tamamlayan bireylere periyodik olarak rapel doz aşı yapılmasına gerek yoktur; ancak mesleki olarak temas riski yüksek olan kişilere rapel doz önerilir. Kuduz araştırma laboratuvarı çalışanları ya da kuduz aşısı üretiminde çalışanlar gibi yüksek risk grubunda olan kişilerde her altı ayda bir, diğer risk gruplarında ise iki yılda bir antikor düzeyi ölçülmeli ve rapel doz ihtiyacı buna göre karar verilmelidir. Antikor düzeyinin ölçülemediği durumlarda iki yılda bir doz rapel yapılabilir (3). Hastalık veya ilaçlara bağlı olarak immünosupresyon gelişen hastalarda yeterli antikor yanıtı oluşamayacağından TÖKP'si ertelenmeli ve profilaksi gerektiren aktivitelerden kaçınma yolları önerilmelidir. Bu mümkün olmadığı takdirde, risk altındaki immünosuprese hastalara TÖKP IM yolla yapılmalı ve antikor titreleri periyodik olarak kontrol edilmelidir (41).

Hem TÖKP hem TSKP için kuduz aşısı intradermal (ID) yada IM yoldan uygulanabilir. Kuduz aşısı ID dozu 0,1 mL, IM dozu ürüne ve flakonun içeriğine bağlı



olarak 0,5 veya 1 mL'dir. DSÖ'nün tavsiye ettiği kuduz aşısı programları IM yol için kabul edilebilir olmaya devam etmektedir; ancak ID programları maliyet, doz ve zaman tasarrufu sağlayarak avantaj sunmaktadır. Tüm yaş grupları için ID uygulama bölgeleri deltoid bölge, uyluğun yan yüzü ve skapulanın üst bölgesidir (40). TÖKP için hücre kaynaklı aşılardan maliyetini düşürmek için 0, 7 ve 21 ya da 28. günlerde 0,1 mL ID aşılama düşünülebilir. ID kullanım için sadece HDCV'nin ID preparatı onay almıştır. HDCV'nin IM formu ile diğer hücre kültürü aşılı, mutlaka IM yoldan uygulanır. ID uygulama şekli, standart kas içi uygulamaya göre kabul edilebilir bir alternatiftir, ancak teknik olarak daha zordur; uygun personel eğitimi ve nitelikli tıbbi denetim gerektirir (37,38). DSÖ daha önce antimalaryal profilaksi alan hastalara ID değil, IM kuduz aşısı yapılmasını önermiş olsa da, bu öneri, 2018'de yayınlanan kuduz aşısı ile ilgili önerilerden kaldırılmıştır. DSÖ'ye göre, antimalaryal ajanların kuduz aşısının nötralize edici antikorları üzerindeki etkisi klinik olarak önemli değildir (1,39).

TÖKP uygulanan kişilerde kuduz riskli temas durumunda yara bakımı ve TSKP uygulaması önemini korumaktadır. Daha önce TÖKP veya TSKP uygulanan kişilere geçen süreye bakılmaksızın veya belge ile kanıtlanmış kuduz antikor titresi bulunanlara kuduz riskli temas durumunda 0 ve 3. günlerde olmak üzere iki doz IM aşısı yapılması yeterlidir ve kuduz immünoglobülini (RIG) uygulanmasına gerek yoktur (41).

### **2.8.3. Temas Sonrası Kuduz Profilaksisi**

TSKP yara bakımı, kuduz aşısı ile aktif bağışıklama ve RIG ile pasif bağışıklamayı içermektedir. Kuduz riskli temastan sonra zamanında ve doğru uygulanan TSKP ile %100'e yakın oranlarda kuduzdan korunma sağlanabilmektedir (1).

Yara bakımı, kuduzdan korunmada en önemli ilk adımdır. İyi bir yara bakımı, kuduz virüsü geçişini azaltmada en etkili yöntemdir. Mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır. Tüm yaralanmalarda yaradaki tüm çizik ve ısırıklar yaklaşık 15 dakika boyunca bol su (basınçlı su veya hortum ucunun sıkılarak mümkün olduğu kadar jet akımın sağlanması şeklinde) ve sabunla iyice yıkanmalıdır. Virüs uzun süre ısırık bölgesinde kalabileceği için aradan geçen süreye bakılmaksızın yara bakımı mutlaka her kuduz riskli temas durumunda uygulanmalıdır. Yıkama işlemi bittikten sonra alkol veya iyotlu antiseptiklerden biri kullanılabilir. Mekanik olarak virüsün mümkün olduğu kadar

uzaklaştırılması amaçlandığından sadece antiseptik uygulama, bol su ve sabun ile yıkamanın yerini alamaz. Yara yerine mümkün olduğu kadar sütür ve banzeri girişim yapılması önerilmemektedir. Yaranın büyüklüğü nedeniyle sütür atmak gerekiyorsa, virüsün sinir içine inokülasyon riskini en aza indirmek için yara çevresine ve içine RIG enjekte edildikten en az bir saat sonra mümkün olduğunca az sayıda sütür atılması önerilmektedir. Sargı ve bandaj ile yaranın kapatılmasından kaçınılmalıdır (1,3).

Yara bakımından sonra öncelikle hastaya immünizasyon uygulanmasına gerek olup olmadığı, gerekli ise bunun aktif immünizasyonla mı yoksa hem aktif hem pasif immünizasyonla mı önerileceği değerlendirilmelidir. TSKP'sine başlama kararı alırken; kuduz riskli hayvanın temas şekli, hayvanın türü, temas olan bölgede ya da hayvanın geldiği yerdeki kuduzun epidemiyolojisi, ısırık hayvanın aşılama ve klinik durumu ve eğer mümkünse kuduz yönünden hayvanın laboratuvar test sonuçları değerlendirilmelidir. Riskli temas durumunda kuduz enfeksiyonu gelişme olasılığı, maruziyetin şekline ve boyutuna göre değişir. Çoğunlukla maruziyet, ısırık teması ve ısırık dışı temas olmak üzere iki kategoriye ayrılmaktadır. Hayvanın dişlerinin deride oluşturduğu herhangi bir penetrasyon, ısırık teması olarak tanımlanmaktadır. Bu yolla salya içinde büyük miktarlarda virüsün vücuda inoküle olması mümkün olduğundan, kuduz olgularının büyük çoğunluğu bu yaralanmalar sonucunda ortaya çıkmaktadır. Muköz membranların veya açık bir yaranın kuduz virüsü ile enfekte hayvan, insan dokuları ya da salya ile doğrudan teması ise ısırık dışı temas olarak sınıflandırılmaktadır. Organ ve doku nakli, laboratuvarda veya mağaralarda solunum yolu ile kuduz virüsü ile karşılaşma da bu kategoride yer almaktadır (41). DSÖ Tablo 1'de görüldüğü gibi kuduz maruziyetini üç kategoride tanımlamaktadır (1).

**Tablo 1. DSÖ Tarafından Tanımlanan Kuduz Maruziyet Kategorisi (1).**

Kategori I (maruziyet yok)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kuduz şüpheli hayvanı besleme ya da temas etme veya sağlam deri üzerinde salya</li></ul>
Kategori II (maruziyet)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bütünlüğü bozulmuş derinin hafif sıyrılması</li><li>• Kanama olmaksızın minör tırmalama ya da abrazyonlar</li></ul>
Kategori III (ciddi maruziyet)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Deri üzerinde tekli ya da çoklu ısırıklar veya tırmalamalar</li><li>• Bütünlüğü bozuk deri üzerinde salya</li><li>• Muköz membranın tükürük ile kontaminasyonu</li><li>• Yaralar ile doğrudan temasla maruziyet</li></ul>

T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 2014 yılında yayımlanan Kuduz Saha Rehberi'ne göre kuduz riskli temasta profilaksi yaklaşımı Tablo 2'de görülmektedir. DSÖ ve ACIP kuduz riskli temas sonrası profilaksi rehberleri ise Tablo 3 ve 4'te gösterilmektedir (3,39,42).

**Tablo 2. TC Sağlık Bakanlığı Temas Sonrası Kuduz Profilaksi Şeması (3).**

Kategori	Temas Tipi	Hayvanın Durumu		Önerilen Yaklaşım
I	<ul style="list-style-type: none"><li>Hayvana dokunma veya hayvanı beslenme Sağlam derinin yalanması</li></ul>			<ul style="list-style-type: none"><li>Herhangi bir işlem yapılmasına gerek yok</li></ul>
II	<ul style="list-style-type: none"><li>Çıplak derinin hafifçe sıyırılması (deri altına geçmeyen yaralanmalar)</li><li>Kanama olmadan küçük tırmalamalar veya zedeleme</li></ul>	A. Temas eden evcil hayvana son bir yılda kuduz aşısı yapılmış ise		<ul style="list-style-type: none"><li>Yara bakımı</li><li>Tetanoz profilaksisi için değerlendirilir</li><li>Hayvanın 10 gün gözlemi yapılır <sup>1</sup></li></ul>
			Hayvan sağlıklı ve gözlemi yapılabildiğinde	<ul style="list-style-type: none"><li>Yara bakımı</li><li>Tetanoz rofilaksisi için değerlendirilir</li><li>Hayvanın 10 gün gözlemi yapılır <sup>1</sup></li></ul>
			Hayvanın gözlenemediği durumda	<ul style="list-style-type: none"><li>Yara bakımı</li><li>Tetanoz profilaksisi için değerlendirilir</li><li>Aşılamaya hemen başlanılır. (0, 3, 7, 14 ve 28. günlerde olmak üzere toplam beş doz ya da 0, 7 ve 21. günlerde olmak üzere 2,1,1 şeması)</li></ul>
III	<ul style="list-style-type: none"><li>Deriyi zedeleyen tek veya çok sayıda ısırma ve tırmalamalar</li><li>Mukozaların, açık cilt yaralarının hayvanın salyası ile temas etmesi</li><li>Lezyonun kafa, boyun, parmak uçları gibi sinir uçlarının yoğun olduğu bölgelerde olması</li></ul>	A. Temas eden evcil hayvana son bir yılda kuduz aşısı yapılmış ise		<ul style="list-style-type: none"><li>Yara bakımı</li><li>Tetanoz profilaksisi için değerlendirilir</li><li>Hayvanın 10 gün gözlemi yapılır <sup>2</sup></li></ul>
			Hayvan sağlıklı ve gözlemi yapılabildiğinde	<ul style="list-style-type: none"><li>Yara bakımı</li><li>Tetenoz rofilaksisi için değerlendirilir</li><li>Aşılamaya hemen başlanılır <sup>3</sup> (0, 3, 7 ve 14. günlerde olmak üzere toplam dört doz)</li><li>Hayvanın 10 gün gözlemi yapılır <sup>3</sup></li><li>İmmünoglobülin <sup>4</sup></li></ul>
			Hayvanın gözlenemediği durumda	<ul style="list-style-type: none"><li>Yara bakımı</li><li>Tetanoz profilaksisi için değerlendirilir</li><li>Aşılamaya hemen başlanılır (0, 3, 7 ve 14. günlerde olmak üzere toplam dört doz)</li><li>İlk doz aşı ile birlikte hemen immunoglobulin <sup>5</sup> uygulanır</li></ul>

IV	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kuduza yakalanma ihtimali olan yabani hayvan türleri ile riskli temas</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Yara bakımı</li><li>➤ Tetanoz profilaksisi için değerlendirilir</li><li>➤ Aşılamaya hemen başlanır (0, 3, 7 ve 14. günlerde olmak üzere toplam dört doz)</li><li>➤ İlk doz aşı ile birlikte hemen immünoglobülin uygulanır <sup>5</sup></li></ul>
----	---	---

<sup>1</sup> Hayvanın hastalık belirtisi göstermesi dahil, herhangi bir nedenle ölümü, kaçması ya da ortadan kaybolması durumunda temas sonrası aşı profilaksisi (beş doz aşı ya da 2.1.1 şeması uygulanır, immünoglobülin uygulamasına gerek yoktur) uygulanır.

<sup>2</sup> Hayvanın kuduz belirtisi göstermesi veya açıklanmayan bir nedenle ölümü halinde hemen 0, 3, 7 ve 14. günlerde olma üzere toplam dört doz aşı ile birlikte immünoglobülin başlanır.

<sup>3</sup> Kedi köpekler için 10 günlük gözlem sonucunda hayvan sağlıklı ise aşılama durdurulur.

<sup>4</sup> Hayvanın (kedi, köpek) gözlem süresi içerisinde hastalık belirtisi göstermesi, herhangi bir nedenle ölmesi, kaçması veya ortadan kaybolması durumunda ilk aşılamadan sonra en geç yedi gün içinde immünoglobülin yapılır. Eğer süre yedi günden uzun ise immünoglobülin uygulanmaz, aşı beş doz olarak yapılır.

<sup>5</sup> İmmünoglobülin hemen bulunmadığı durumlarda ilk doz aşı uygulanmasından sonra en geç yedi gün içinde yapılmalıdır.

**Tablo 3. ACIP Temas Sonrası Kuduz Profilaksi Rehberi (42).**

Temaslıının Aşılama Durumu	Tedavi	Öneriler <sup>1</sup>
Aşılama	Yara Temizliği	Tüm temas sonrası tedavi uygulamaları acilen su ve sabunla yara temizliğiyle başlamalı, bulunuyorsa povidon iyot gibi virüsidal ajanlarla yara irRIGasyonu yapılmalıdır.
	RIG	20 IU/kg uygulanabilecek dozun tamamı yara içinde ve çevresinde tatbik edilmeli, doz çok fazla ise aşılama yerden farklı bir anatomik bölgeye yapılmalıdır. Aşı için kullanılan enjektör HRIG için kullanılmamalıdır.
	Aşı	HDVC veya PCEC aşılarından birisi 1,0 mL deltoid <sup>2</sup> kası içine 0 <sup>3</sup> . 3. 7 ve 14 <sup>4</sup> . günlerde yapılmalıdır.
Aşılama <sup>5</sup>	Yara Temizliği	Tüm temas sonrası tedavi uygulamaları acilen su ve sabunla yara temizliğiyle başlamalı, bulunuyorsa povidon iyot gibi virüsidal ajanlarla yara irRIGasyonu yapılmalıdır.
	RIG	HRIG uygulanmamalıdır.
	Aşı	HDVC veya PCEC aşılarından birisi 1,0 mL deltoid <sup>2</sup> kası içine 0 <sup>3</sup> ve 3. günlerde yapılmalıdır.

<sup>1</sup> Bu öneriler çocuklar dahil tüm yaş grupları için geçerlidir.

<sup>2</sup> Büyük çocuklar ve erişkinlerde sadece deltoid bölgesine, küçük çocuklarda uyluğun dış yan yüzüne yapılabilir. Gluteal bölgeye asla uygulanmamalıdır.

<sup>3</sup> 0. gün aşının ilk dozunun uygulandığı gündür.

<sup>4</sup> İmmünoşpresyonu olan kişiler için TSKP 0. 3. 7. 14 ve 28. günlerde beş doz aşı olarak uygulanmalıdır.

<sup>5</sup> HDCV, PCECV veya adzorb kuduz aşısı (RVA) ile TÖKP öyküsü olan kişi; HDCV, PCECV veya RAV ile önceki TSKP; ya da başka herhangi bir kuduz aşısı ile önceden aşılama ve önceki aşılama yanıtı belgelenmiş antikor öyküsü.

**Tablo 4. Dünya Sağlık Örgütü Temas Sonrası Kuduz Profilaksi Rehberi (39).**

	Kategori I	Kategori II	Kategori III
Tüm yaş gruplarında immünolojik olarak saf bireyler	Maruz kalan cilt yüzeyinin yıkanması TSKP gerekli değildir	Yara yıkama ve acil aşı: - 0, 3 ve 7. günlerde iki bölgeye ID <sup>1</sup> - Ya da 0, 3, 7 ve 14-28. günlerde bir bölgeye IM <sup>2</sup> - Ya da 0. gün iki bölgeye IM ve 7. 21. günlerde bir bölgeye IM <sup>3</sup>  RIG gerekli değildir	Yara yıkama ve acil aşı: - 0, 3 ve 7. günlerde 2 bölgeye ID - Ya da 0, 3, 7 ve 14-28. günlerde bir bölgeye IM - Ya da 0. gün 2 bölgeye IM ve 7, 21. günlerde 1 bölgeye IM  RIG uygulaması önerilir
Tüm yaş gruplarında önceden bağışıklanmış bireyler	Maruz kalan cilt yüzeyinin yıkanması TSKP gerekli değildir	Yara yıkama ve acil aşı: - 0 ve 3. günlerde bir bölgeye ID; - Ya da 0. gün dört bölgeye ID; - Ya da 0 ve 3. günlerde bir bölgeye IM  RIG gerekli değildir.	Yara yıkama ve acil aşı: - 0 ve 3. günlerde bir bölgeye ID; - Ya da 0. gün dört bölgeye ID; - Ya da 0 ve 3. günlerde bir bölgeye IM  RIG gerekli değildir.

<sup>1</sup> Bir hafta, iki bölgeye ID rejimi (Institut Pasteur du Cambodge rejimi; 2-2-2-0-0); Tüm TSKP süresi: Yedi gün

<sup>2</sup> İki haftalık IM TSKP rejimi (4-doz Essen rejimi; 1-1-1-1-0); Tüm TSKP süresi: 14 ile 28 gün arasında

<sup>3</sup> Üç haftalık IM TSKP rejimi (Zagreb rejimi; 2-0-1-0-1); Tüm TSKP süresi: 21 gün

<sup>4</sup> TSKP'nin tamamı <3 ay bir zaman içinde alınmışsa acil aşı uygulanması önerilmez.

Ülkemizde ve dünyada bugünkü verilere göre fare, sıçan, sincap, hamster, kobay, gerbil, tavşan, yabani tavşan ısırıklarında insana kuduz geçişi gösterilmediğinden, bu tür hayvan ısırıklarında TSKP gerekmez. Bunların dışında soğukkanlı hayvanlar (yılan, kertenkele, kaplumbağa vb.) tarafından ısırılmalarda, kümes hayvanları tarafından ısırılmalarda, kuduz riskli hayvan tarafından sağlam derinin yalanması, hayvana dokunma veya besleme, bilinen ve halen sağlam bir kedi veya köpek tarafından 10 günden daha önce ısırılmış veya temas etmiş olanlara; daha sonra kuduz olduğu anlaşılan bir hayvanı beslemiş olanlara; böyle bir hayvanın kan, süt, idrar ve feçesiyle sağlam derisinin temas ettiği kişilere; böyle bir hayvanın pişmiş etini yemiş, kaynatılmış sütünü içmiş olanlara; kuduz hastasına rutin bakım yapan sağlık personeline; müköz membran bütünlüğü veya bütünlüğü bozulmuş deriye enfeksiyöz materyal teması olmadıkça profilaksi gerekmez (3). Kuduzla enfekte olmuş organ donörlerinden organ nakli yapılan alıcılara, kuduz tanılı hasta tarafından ısırılma veya hastanın salya veya diğer çıkartıları ile temas eden ya da hasta ile klinik belirtilerin görülmesinden kısa süre önce cinsel ilişkide bulunan kişiye TSKP uygulanması gerekmektedir (43).

Virüs kedinin veya köpeğin MSS'inden tükürük bezlerine ulaştıktan sonra 10 gün içinde kuduz belirtileri ortaya çıkmakta ve hayvan ölmektedir. Sağlıklı kedi veya köpek tarafından insana kuduz riskli maruziyet varsa ve hayvanın 10 gün boyunca gözlemi yapılabiliyorsa profilaksi kararı ertelenebilir. Olumsuz aşı reaksiyonu ile kuduz belirtilerinin karışmasını önlemek için gözlem süresince hayvan aşılanmamalıdır. Gözlem süresinde hayvanın davranışlarının bozulması veya kuduz belirtileri göstermesi durumunda derhal TSKP'ye başlanmalı ve hayvanda kuduz tanısı için laboratuvar araştırılması yapılmalıdır. TSKP'ye başlanmışsa ve hayvanın 10 günlük takibi sırasında davranışları normal seyrederse profilaksi kesilebilir. Kedi ve köpek dışındaki hayvanlarda böyle bir süre verilemez ve gözlem önerilmez (41,44). Kuduzun endemik olduğu bölgelerde her türlü vahşi hayvan ve yarasa ısırığında zaman kaybedilmeden TSKP'ye başlanmalıdır. Benzer şekilde evlerde beslenen yabani hayvan ısırıkları da vahşi hayvan ısırığı gibi değerlendirilerek TSKP uygulanmalıdır (45). Gebelik ve laktasyon, TSKP uygulaması için kontrendike değildir. Hücre kültürü aşılı ve RIG gebelerde, laktasyon döneminde ve yenidoğanlarda etkili ve güvenlidir (46).

DSÖ TSKP rehberine göre kategori 3'te bulunan tüm hastalara RIG uygulanmalıdır; fakat ACIP kuduz aşısının gerekli olduğu her durumda RIG önermektedir (1,42). Kuduz



aşısı uygulamasını takiben koruyucu antikorlar yaklaşık 7-10 günlük sürede oluşmaktadır. Bu dönemde RIG ile pasif immünizasyon sağlanabilmektedir. RIG insan kaynaklı (HRIG) ve at kaynaklı (ERIG) olmak üzere iki türdür. Önerilen doz her yaş grubunda HRIG için 20 IU/kg, ERIG için 40 IU/kg olarak tek doz uygulanır (47). ERIG uygulamalarında aşırı duyarlık reaksiyonları sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda oluşabilecek aşırı duyarlık reaksiyonlarını değerlendirmek amacıyla immünoglobülin uygulamasından önce yapılan deri testinin duyarlılığı ve özgüllüğü düşük bulunmuştur. Ayrıca DSÖ tarafından da test önerilmemektedir. Buna karşın, kuduz aşısı ve immünoglobülin uygulama sırasında olası alerjik reaksiyon için acil müdahale koşulları mutlaka hazır olmalıdır. RIG, aşısı ile aynı gün farklı enjektörlerde ve farklı anatomik bölgelere uygulanmalıdır. İmmünoglobulinin hemen uygulanmadığı durumlarda ilk doz aşısı uygulamasından sonra en geç 7 gün içinde yapılmalıdır. Daha önce herhangi bir nedenle hücre kültür aşılılarıyla tam doz aşılması yapılanlara aradan geçen süreye bakılmaksızın, kanıtlanmış kuduz antikor titresi bulunanlara ve DSÖ'ye göre kategori 2 olarak kabul edilenlere RIG yapılmasına gerek yoktur (3).

Aşısı ya da RIG temin edilememesi de önemli sorunlardandır. Yönergede belirtilen serumun temin edilememesi durumunda önerilen alternatif 2.1.1. aşılama takvimi (0. gün 2 doz, 7. Ve 21. günlerde birer doz deltoid bölgesine İM) tercih edilmektedir. Ülkemizde 2001 yılında yapılan bir çalışmada 5 doz aşısı+RIG uygulanan 43 hasta ile 2.1.1. aşısı 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 sonraki koruyucu antikor düzeyleri 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 (48).

Kortikosteroidler, diğer immünoşüpresif ajanlar ve hastalıklar aşısıya karşı yeterli immün yanıt gelişimini engelleyebilir. Bu nedenle söz konusu ilaçlar, mutlak gereklilik durumları dışında TSKP süresince kesilmelidir. TSKP süresince kortikosteroid veya diğer immünoşüpresif ilaç kullanma zorunluluğu olan hastalarda ise antikor titrelerinin düzeyi devamlı izlenmelidir (49). İmmünoşüpresyonu olan kişilerde TSKP'de 0., 3., 7., 14. ve 28. günlerde olmak üzere beş doz aşısı ve RIG uygulanmalıdır (42).

Kuduz hastalığı ölümcül bir hastalık olduğundan dolayı, kuduz aşısına karşı mutlak bir kontrendikasyon yoktur. HDCV ve PCECV aşılarının güvenli ve etkili olduğu

gösterilmiştir. Aşının uygulandığı enjeksiyon bölgesinde küçük ve geçici eritem, ağrı veya şişme aşuların % 35-45'inde meydana gelebilmektedir. Aşuların % 5-15'inde geçici ateş, baş ağrısı, başdönmesi ve gastrointestinal semptomlar gibi hafif sistemik yan etkiler gözlenebilmektedir. Aşılama sonrası görülen ciddi nörolojik reaksiyonlar, akut ansefalomiyelit, Guillain-Barré sendromu, brakial pleksus nöriti ve kranyal sinir felçleri gibi komplikasyonlar tıbbi zorluk oluşturmaktadır. Vestibulokohlear nörit de nadir görülen diğer bir komplikasyondur (50).

Kuduz riskli temas ile başvuran herkes, tetanoz profilaksisi ve potansiyel yara patojenlerine yönelik antibiyotik profilaksisi yönünden de değerlendirilmelidir. Yaralanma sonrası yara bakımı ile birlikte tetanoz profilaksi yaklaşımı Tablo 5'te önerildiği gibi yapılmalı ve gerektiğinde tetanoz immünoglobülini kullanılmalıdır. Tüm insan ısırıklarında ve hayvan tarafından yüzden ve elden ısırılmalarda, kemik ve eklem penetrasyonu riski olan ısırılmalarda, protez ekleme yakın yaralanmalarda, genital bölge yaralanmalarında ve immün yetmezlikli kişilere antibiyotik profilaksisi verilmelidir. Antibiyotik profilaksisinde erişkinlerde ve çocuklarda ilk tercih amoksisilin-klavulanat olmalıdır. Antibiyotik profilaksi süresi çocuklarda ve erişkinlerde üç gündür ve immünosupresif hastalar dahil tüm hastalar üç gün sonra tekrar değerlendirilmelidir (3).

**Tablo 5. Kuduz Riskli Temas Sonrası Tetanoz Profilaksisi (3).**

Bağışıklama Durumu	Kategori II Kuduz Riskli Temas <sup>1</sup>		Kategori III ve IV 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 II yaralanmalar kategori III-IV gibi değerlendirilir.

<sup>2</sup> Son dozun üzerinde geçen süre >10 yıl ise Evet,

<sup>3</sup> Son dozun üzerinden geçen süre >5 yıl ise Evet. Daha sık rapel doza gerek yoktur.

Td : Tetanoz ve erişkin tip difteri toksoidi, TIG: Tetanoz immünoglobülini.

İnsan kaynaklı tetanoz immünoglobülini IM yoldan 250 IU uygulanır. At kaynaklı immünoglobülin kullanacaksa 1.500-3.000 IU, IM olarak yapılabilir.

## 2.9. Kuduz Tedavi ve Prognozu

Kuduz, ekonomik yönden gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. Kuduz hastalığı neredeyse her zaman ölümle sonuçlanan bir hastalıktır. Bugüne kadar sadece altı hastanın hayatta kaldığı iyi bir şekilde belgelenmiştir. Bu vakaların beşinde, kişiler hastalığın başlangıcından önce kuduz aşısı olmuşlardır. Sadece bir hasta, kuduz aşılama durumu olmadan kuduzdan iyileşmiştir. Bugüne kadar hayatta kalanların çoğunda ciddi nörolojik sekeller gelişmiştir. Bu başarılarla rağmen, kuduz iyileştirilebilir bir hastalık sayılmamaktadır ve klinik belirtiler geliştikten sonra tedavisi hâlâ çok zor bir hastalıktır. Hızlı antemortem tanısı önceliklidir. Kesin bir tanı elde edildiğinde hastanın uygun bir tıbbi tesiste rahat bir bakım almasına ve uygun şekilde yatırılmasına odaklanılmalıdır. Sedasyon sıklıkla gereklidir; çünkü hastalar özellikle hastalığın akut nörolojik evresi sırasında, özellikle yüksek sesler, hava akımları ve akan suyun görülmesi veya duyulması gibi uyaranlardan ciddi derecede tedirgin olabilmektedirler (28,41).

Kuduz hastalığı yönetimi için yaklaşım palyatif olmalıdır. Olağandışı durumlarda, semptomları hastalığın erken bir aşamasında ortaya çıkan hastaların tedavisinde agresif bir yaklaşım kararı verilebilir. Tek bir terapötik ajanın etkili olması muhtemel değildir, ancak kuduz aşısı, RIG, monoklonal antikor, ribavirin, interferon-alfa ve ketamin dahil spesifik tedavilerin kombinasyonu düşünülebilir. Kortikosteroid kullanımından kaçınılmalıdır. Kortikosteroidlerle tedavi, kuduzdaki miyokardit gibi muhtemelen immünoopatogenetik komplikasyonlar için istenmemektedir. Ayrıca kortikosteroidler kan-beyin bariyerini etkili bir şekilde kapatabilmekte ve diğer terapötik ajanların girişini azaltabilmektedir. Kuduz patojenezinin daha iyi anlaşılması, gelecekte ilgili hayvan modellerinde gösterilebilecek terapötik etkinliklere sahip yeni ajanların geliştirilmesine olanak sağlayabilir (51). Doğrulanmış kuduz tanısı olan hastalarda klinik belirtilerin başlamasından sonra kuduz aşısının başlatılması önerilmemekte ve zararlı olabilmektedir (41).

Kuduz hastalarının çoğunun bilinci açıktır ve hastalıklarının doğası ve sonucunun farkındadırlar. Özellikle ansefalitik kuduzun baskın olduğu hastalar genellikle aşırı derecede tedirgin olurlar. Ayrıca, kuduzun temas yoluyla geçme riski algılanması nedeniyle hastalar sıklıkla izole edilmektedir. Ne yazık ki, bazı ülkelerde birçok kuduz hastası hastanelerden uzaklaştırılmakta ve sadece aileleri tarafından terminal bakımı

görülmektedir. Acılarını azaltmak ve yeterli, saygılı palyatif bakım almalarını sağlamak için, mümkün olduğunca klinik kuduz hastalarına hastane bakımı tavsiye edilmektedir. Hastalar uygun bir tıbbi tesiste, tercihen uygun duygusal ve fiziksel desteğe sahip, sakin ve sessiz bir odada, uygun hidrasyon, sedasyon ve bakım almalıdır. Hastaların mahremiyetine, onuruna ve kültürel ihtiyaçlarına saygı gösterilmelidir (1).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız kesitsel tipte bir anket çalışması olup evrenimizi Kocaeli ilinde aile sağlığı merkezinde görev yapan hekimler ve Kocaeli Tabip Odası'na üye olan hekimler oluşturmaktaydı. Amacımız, hekimlerin kuduzla ilişkin temel bilgilerini ve kuduz riskli temasa yaklaşımlarını ortaya koymaktı. Çalışmamızı yürüttüğümüz dönemde aile sağlığı merkezinde görev yapan toplam 450 hekim vardı ve bu hekimlerin hepsine ulaşmayı hedefledik. Ayrıca Kocaeli Tabip Odası'na üye olan bütün hekimlere e-posta veya ağ sayfası aracılığıyla anketi ulaştırmayı amaçladık. Anketimiz, 1 Nisan 2018- 31 Aralık 2018 tarihlerinde Kocaeli'deki aile sağlığı merkezlerinde görev yapan aile hekimlerine yüz yüze uygulandı. Kocaeli Tabip Odası'na üye olan farklı branşlardaki hekimlere ise e-posta veya ağ sayfası aracılığıyla ulaştırıldı. Bunların 21 tanesi e-posta ve ağ sayfası aracılığıyla ulaştırılan anketlerden oluşmak üzere toplam 321 değerlendirilebilir yanıtlar alındı. Büyüklüğü yeterli olan bu örneklemeden elde edilen verilerin analizinde SPSS for Windows 20.0 yazılımı ile yüzde, ortalama ve standart sapma kullanılmıştır.

Anketimiz sosyal ve demografik verilerin sorgulandığı, hekimlerin kuduz bağışıklaması ile ilgili bilgi düzeylerinin ölçüldüğü ve kuduz bağışıklaması hakkında eğitim talebinin sorgulandığı üç bölümden oluşmaktaydı. Ankette açık uçlu ve çoktan seçmeli bilgi soruları dahil toplam 26 soru bulunmaktaydı. Hekimler bilgi sorularına verdikleri her doğru yanıt için 1 puan aldılar. Bilgi sorularından beş tanesi birden fazla doğru seçenek içermekteydi dolayısıyla bu sorulardan alınabilecek toplam puan 1'den büyüktü. Bilgi sorularından olan 5. Soruda en yüksek 9 puan, 7. Soruda en yüksek 4 puan, 9. Soruda en yüksek 5 puan, 10. Soruda en yüksek 3 puan, 16. ve 19. soruda en yüksek 6'şar puan alınabilmekteydi. Bu durumda bilgi sorularından alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan ise 46 olmuştur.

Çalışmamızın anket formlarının hazırlanma, uygulanma ve sonuç değerlendirme aşamalarında en güncel belge olan Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı'nın 2014 yılında yayımlanmış olduğu 10712557 sayılı "Kuduzla Mücadele ve Profilaksi Uygulamaları" konulu genelge esas alınmıştır. Bu genelge 14.03.2019 tarihinde güncellenmiştir; ancak güncellenen genelge, verilerimizin analizi sırasında sonuçlarımıza etki edecek bir değişikliğe sahip olmadığından çalışmamızda 2014 yılında yayımlanmış olan genelge kullanılmaya devam edilmiştir.

Çalışma, Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2017/16.12 sayılı izinleri doğrultusunda yürütülmüştür.



#### 4. BULGULAR

Anketimizi 321 (148 kadın, 173 erkek) hekim yanıtladı. Hekimlerin %46,1'i kadın, %53,8'i erkekti. Hekimlerin yaş ortalaması  $40,12\pm 9,3$  (kadınlarda  $38,61\pm 8,4$ , erkeklerde  $41,41\pm 9,9$ ) yılıdır. Hekim olarak çalışma süresi ortalamaları kadınlarda  $13,59\pm 8,5$  ve erkeklerde  $15,84\pm 9,8$  olmak üzere genelde  $14,8\pm 9,3$  yıl idi. Çalışmamıza katılan hekimlerin uzmanlık alanları çizelge 3.1'de görülmektedir.

**Çizelge 4.1. Hekimlerin uzmanlık alanına göre dağılımları**

	N (%)
Pratisyen hekim	301 (93,8)
Genel cerrahi uzmanı	1 (0,3)
Diğer cerrahi bilimlerde uzman	1 (0,3)
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı	1 (0,3)
Diğer dahili bilimlerde uzman	3 (0,9)
Aile Hekimliği Uzmanı	14 (4,4)
Toplam	321 (100)

Kuduz profilaksisinin endike olduğu riskli hayvan temaslarının sorgulandığı anket sorusuna verilen yanıtlar çizelge 3.2'de gösterilmiştir. Kirpi ve kaplumbağa için verilen yanıtlar hariç, doğru yanıtların cinsiyetler arası farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ).

**Çizelge 4.2. Hekimlerin temas sonrası kuduz profilaksisinin gerekip gerekmediğine ilişkin cevap dağılımları**

	Cinsiyet	*Doğru yanıt (%)	Yanlış yanıt (%)	P
Kedi	K	143 (99,3)	1 (0,7)	0,154
	E	168 (97,1)	5 (2,9)	
Köpek	K	147 (100)	0 (0)	**
	E	173 (100)	0 (0)	
Fare	K	49 (35,8)	88 (64,2)	0,531
	E	52 (32,3)	109 (67,7)	
At	K	83 (69,7)	36 (30,3)	0,906
	E	87 (69)	39 (31)	
Tavşan	K	62 (54,9)	51 (45,1)	0,1
	E	58 (44,3)	73 (55,7)	
Kırpi	K	68 (71,6)	27 (28,4)	<0.001
	E	46 (46,9)	52 (53,1)	
Yılan	K	94 (88,7)	12 (11,3)	0,618
	E	109 (86,5)	17 (13,5)	
Kaplumbağa	K	91 (92,9)	7 (7,1)	0,03
	E	86 (78,2)	24 (21,8)	
Tavuk	K	106 (94,6)	6 (5,4)	0,676
	E	112 (93,3)	8 (6,7)	

\* Kedi, köpek ve at dışında kuduz profilaksisi gerekmemektedir. \*\* Ankette sorulan soruya kadın ve erkeklerin hepsi doğru yanıt verdiği için *p* değeri hesaplanmadı.

Kuduz riskli temastan sonra aradan geçen süreye bakılmaksızın kuduz profilaksisi yapılması gereği, bir vaka üzerinden soruldu. Bu soruyu yanıtlayan 321 hekimin 108'i (%33,6), doğru yanıt olan "Evet"i işaretlemişti (Çizelge 3.3).

**Çizelge 4.3. Riskli temastan sonra geçen süreye bakılmaksızın kuduz profilaksisi yapılması gerektiği bilgisinin oranı**

Sokak kedisi ısırığı üzerinden 10 yıl geçmiş ve kuduz profilaksisi yapılmamış olan 15 yaşındaki bir çocuğa profilaksi önerir misiniz?		
Seçenek	n	%
*Evet	108	33,6
Hayır	198	61,7
Bilmiyorum	15	4,7
Toplam	321	100

\*Doğru yanıt



Kuduz hastalığının insandan insana bulaş yolları ile ilgili olarak sorulan ve ‘‘Kuduz hastasından hastalık hangi yollarla bulaşır?’’ şeklindeki bilgi sorusu için ‘‘Evet’’ veya ‘‘Hayır’’ şeklinde işaretlenen seçenekler çizelge 3.4’de gösterilmiştir. Doğru cevapların her biri 1 puan olarak hesaplandığında toplam bilgi puanı olarak en düşük 0, en yüksek 4 puan alınabiliyordu ve bu soru için hekimlerin ortalama bilgi puanı  $2,9 \pm 1,1$  idi.

**Çizelge 4.4. Kuduz bulaş yolu ile ilgili sorular ve yanıtları**

Kuduz hastasından hastalık, hangi yollarla bulaşır?	*Doğru bilen (%)	Yanlış bilen (%)	Toplam (%)
Hasta tarafından ısırılma	307 (95,6)	14 (4,4)	321 (100)
Son iki günde kuduz klinik belirtileri gösteren hastayla beş gün önce cinsel ilişkide bulunma	166 (51,7)	155 (48,3)	321 (100)
Hasta kanı ile temaslı iğne batması	225 (70,1)	96 (29,9)	321 (100)
Hastanın tükürmesi sonucu doktorun gözüne tükürük bulaşması	242 (75,4)	79 (24,6)	321 (100)

\*Tüm seçenekler için doğru yanıt ‘‘Evet’’

Bilgi düzeyine dair oluşturulan ve TÖKP takvimini sorgulayan soru, ‘‘Hayvan barınağında çalışmaya başlayacak olan 18 yaşında sağlıklı bir kişiye temas öncesi kuduz profilaksi takvimini nasıl uygularsınız?’’ idi. Bu soruya cevap veren 321 hekimin %21,5’i TÖKP takvimini doğru yanıtlarken %53’ü ‘‘Bilmiyorum’’ seçeneğini işaretledi (Çizelge 3.5).

**Çizelge 4.5. Temas öncesi kuduz profilaksisi takvimi ile ilgili vaka ve yanıt dağılımı.**

Soru	Doğru uygulama n (%)	Yanlış uygulama n (%)	Bilmiyorum n (%)	Toplam n (%)
Hayvan barınağında çalışmaya başlayacak olan 18 yaşında sağlıklı bir kişiye temas öncesi kuduz profilaksi takvimini nasıl uygularsınız?	69 (21,5)	82 (25,5)	170 (53)	321 (100)

Kuduz aşısı uygulama bölgeleri ile ilgili ‘‘Sağlık Bakanlığımızca uygulanan kuduz aşısı hangi bölgelere uygulanır?’’ sorusunda doğru cevaplar 1 puan olarak hesaplandığında

toplam bilgi puanı olarak en düşük 0, en yüksek 5 puan alınabiliyordu ve hekimlerin ortalama bilgi puanı  $3,91 \pm 1,22$  idi (Çizelge 3.6).

**Çizelge 4.6. Kuduz aşısı uygulama bölgeleri soru ve doğru/yanlış yanıt dağılımı.**

Sağlık Bakanlığımızca uygulanan kuduz aşısı hangi bölgelere uygulanır?			
Soru	*Doğru bilen (%)	Yanlış bilen (%)	Toplam (%)
İki yaşın altındaki çocuklarda deltoid bölgesine	208 (64,8)	113 (35,2)	321 (100)
Uzuvları sağlıklı erişkinlerde uyluğun anterolateral bölgesine	245 (76,3)	76 (23,7)	321 (100)
Erişkinlerde gluteal bölgeye	267 (83,2)	54 (16,8)	321 (100)
Erişkinlerde deltoid bölgeye	285 (88,8)	36 (11,2)	321 (100)
Erişkinlerde karın çevresine	251 (78,2)	70 (21,8)	321 (100)

\* Sadece ‘Erişkinlerde deltoid bölgeye’ seçeneği doğru uygulama diğer seçenekler yanlış uygulamadır.

Kuduz aşısı uygulama yolu ile ilgili ‘Sağlık Bakanlığımızca uygulanan kuduz aşısı hangi yolla uygulanır?’ sorusunda doğru cevapları 1 puan olarak hesapladığımızda toplam bilgi puanı olarak en düşük 0, en yüksek 3 puan alabiliyorlardı ve hekimlerin ortalama bilgi puanı  $2,6 \pm 0,7$  idi (Çizelge 3.7).

**Çizelge 4.7. Kuduz aşı uygulama yolu ile ilgili soru ve evet/hayır dağılımı.**

Sağlık Bakanlığımızca uygulanan kuduz aşısı hangi yolla uygulanır?			
Seçenek	Evet (%)	Hayır (%)	Toplam (%)
Intramusküler	*282 (87,9)	39 (12,1)	321 (100)
Subkutan	54 (16,8)	*267 (83,2)	321 (100)
Intradermal	17 (5,3)	*304 (94,7)	321 (100)

\*Doğru yanıt

Temas sonrası kuduz profilaksisi gerekliliğini sorgulayan “Kuduz bulaştırma riski olan bir hayvanın kan ya da idrarı ile sağlam derinin temas etmesi, kuduz profilaksisi gerektirir mi?” sorusuna hekimler %77,6 oranında doğru cevap “Hayır” vermişlerdi (Çizelge 3.8).

**Çizelge 4.8. Kan ve idrarla kuduz bulaşı ile ilgili soruya verilen yanıtlar.**

Soru	Evet (%)	Hayır (%)	Bilmiyorum (%)	Toplam (%)
Kuduz bulaştırma riski olan bir hayvanın kan ya da idrarı ile sağlam derinin temas etmesi kuduz profilaksisi gerektirir mi?	55 (17,1)	*249 (77,6)	17 (5,3)	321 (100)

\*Doğru yanıt

Mükerrer kuduz riskli temas ile başvuran ve daha önce TSKP uygulanmış kişilerle ilgili olarak “Altı ay önce köpek ısırığı sebebiyle aşılanmış olan 10 yaşındaki çocuk tekrar köpek ısırığı şikayetiyle başvurduğunda ne yaparsınız?” sorusunu cevaplayan 321 hekimin %36,8’i, doğru yanıt olan “yara bakımı + kuduz aşısı” seçeneğini işaretlemişti (Çizelge 3.9). Bu soruda TSKP takvimini, kuduz aşısı öneren 156 hekimin %30,8’i “0. ve 3. gün” olarak doğru, %42,9’u yanlış cevaplamıştır ve %26,3’ü bilmiyorum seçeneğini işaretlemiştir.

**Çizelge 4.9. Mükerrer kuduz riskli temasla ilgili soruya verilen yanıtlar**

Altı ay önce köpek ısırığı sebebiyle aşılanmış olan 10 yaşındaki çocuk tekrar köpek ısırığı şikayetiyle başvurduğunda ne yaparsınız?		
Seçenek	n	%
Yalnız yara bakımı	127	39,9

*Yara bakımı + kuduz aşısı	118	36,8
Kuduz aşısı + kuduz immünoglobülini	3	0,9
Yara bakımı + kuduz immünoglobülini	38	11,8
Yara bakımı + kuduz immünoglobülini + kuduz aşısı	35	10,9
Toplam	321	100

\* Doğru yanıt

Gebelerde TSKP ile ilgili olarak “Yirmi beş haftalık gebe, sokak kedisi tarafından eli tırmalanmış ama kanama olmamış. Bu hastaya ne yaparsınız?” şeklindeki soruya cevap veren 321 hekimin %39,6’sı doğru yanıt olan “Yara bakımı + kuduz aşısı” seçeneğini işaretlemiştir (Çizelge 3.10). Bu vaka için uygulanması gereken TSKP takvimini, kuduz aşısı öneren 199 hekimin %28,1’i “0., 3., 7., 14. ve 28. gün” olarak doğru, %25,1’i yanlış cevaplamıştır ve %46,7’si bilmiyorum seçeneğini işaretlemiştir.

**Çizelge 4.10. TSKP ile ilgili üçüncü vaka ve yanıt dağılımı**

Yirmi beş haftalık gebenin eli, sokak kedisi tarafından tırmalanmış ama kanama olmamış. Bu hastaya ne yaparsınız?		
Seçenek	n	%
Yalnız yara bakımı	122	38
*Yara bakımı + kuduz aşısı	127	39,6
Kuduz aşısı + kuduz immünoglobülini	13	4
Yara bakımı + kuduz immünoglobülini + kuduz aşısı	59	18,4
Toplam	321	100

\* Doğru yanıt

Genel RIG uygulamasıyla ilgili olarak “Hangi durumda kuduz immünoglobülini uygularsınız?” sorusuna verilen cevaplar 1 puan olarak hesaplandığında toplam bilgi puanı olarak en düşük 0, en yüksek 6 puan alınabiliyordu ve hekimlerin ortalama bilgi puanı  $4,47 \pm 1,02$  idi (Çizelge 3.11).

**Çizelge 4.11. Hangi durumlarda RIG uygulanması gerektiği ile ilgili soruya verilen yanıtlar.**

Hangi durumda kuduz immünoglobülini uygularsınız?			
Seçenek	Evet (%)	Hayır (%)	Toplam (%)
İmmün sistemi baskılanmış kişilere	*274 (85,4)	47 (14,6)	321 (100)
Kuduz hastalığı geçiren kişilerde tedavi amaçlı	131 (40,8)	*190 (59,2)	321 (100)
Daha önceden kuduz profilaksisi uygulanan kişilere	75 (23,4)	*246 (76,6)	321 (100)
Kuduz aşısı yapılmadığı durumlarda	*252 (78,5)	69 (21,5)	321 (100)
Kuduz şüphesi yüksek hayvan ısırıklarında	*284 (88,5)	37 (11,5)	321 (100)
Kuduz profilaksisi gereken her durumda	72 (22,4)	*249 (77,6)	321 (100)

\* ilgili seçenek için doğru yanıt

Kuduz riskli temas sonrası immünoglobülinin en geç ne zaman yapılabileceğini sorgulayan “Kuduz profilaksi kararı verilen hastaya immünoglobülin bulunamaz ve 10 gün sonra temin edileceği biliniyorsa ne yaparsınız?” sorusuna cevap veren 321 hekimin %10,6’sı doğru yaklaşım olan “2,1,1 aşı takvimini uygularım” seçeneğini işaretlemişti (Çizelge 3.12).

**Çizelge 4.12. RIG bulunmuyorsa yapılması gerekenlere ilişkin verilen yanıtlar.**

Kuduz profilaksi kararı verilen hastaya immünoglobülin bulunamaz ve ancak 10 gün sonra temin edilebilecekse ne yaparsınız?		
Seçenek	n	%
Kuduz aşı takvimini uygular immünoglobülin yapmam	107	33,3
Kuduz aşı takvimini uygularım, 10 gün sonra immünoglobülin geldiğinde yaparım	79	24,6
*2,1,1 aşı takvimini uygularım	34	10,6
2,1,1 aşı takvimini uygularım, 10 gün sonra immünoglobülin geldiğinde yaparım	38	11,8
Bilmiyorum	63	19,6
Toplam	321	100

\* Doğru yanıt

Kuduz immünoglobülininin uygulama dozu ile ilgili olarak “Kuduz immünoglobülini kaç doz yapılır?” şeklinde sorulan soruyu cevaplayan 321 hekimin %49,8’i doğru yanıt olan “1” seçeneğini işaretlemiş, %37,7’si ise doğru yanıtı bilmediklerini ifade etmişlerdi (Çizelge 3.13).

**Çizelge 4.13. RIG’in dozu sayısı ile ilgili soruya verilen yanıtlar**

Kuduz immünoglobülini kaç doz yapılır?		
Seçenek	n	%
*1	160	49,8
2	14	4,4
3	15	4,7
4	11	3,4
Bilmiyorum	121	37,7
Toplam	321	100

\* Doğru yanıt

Kuduz riskli temas sonrası antibiyotik profilaksisi endikasyonları ile ilgili “Hangi köpek ısırıklarında antibiyotik profilaksisi yaparsınız?” şeklinde sorulan soruya verilen doğru cevaplar 1 puan olarak hesaplandığında toplam bilgi puanı olarak en düşük 0, en yüksek 6 puan alınabiliyordu ve hekimlerin ortalama bilgi puanı  $5,28 \pm 1,45$  idi (Çizelge 3.14). Profilakside antibiyotik tercihi ile ilgili “Kuduz riskli temasta antibiyotik profilaksisi gerekliyse ilk tercih hangisi olmalıdır?” sorusuna hekimlerin %25,2’si doğru yanıt (amoksisilin-klavulanat) vermiştir (Çizelge 3.15). “Kuduz riskli temasta antibiyotik profilaksi süresi kaç gündür?” sorusunu hekimlerin %5,2’si doğru olarak (üç gün) yanıtlamıştır (çizelge 3.16).

**Çizelge 4.14. Köpek ısırıklarında antibiyotik profilaksisi endikasyonları ile ilgili soruya verilen yanıtlar.**

Hangi köpek ısırıklarında antibiyotik profilaksisi yaparsınız?			
Seçenek	Evet (%)	Hayır (%)	Toplam (%)
Kemik eklem penetrasyonu olan ısırılmalarda	*295 (91,9)	26 (8,1)	321 (100)
Protez ekleme yakın yaralanmalarda	*276 (86)	45 (14)	321 (100)
Yüzden ısırılmalarda	*273 (85)	48 (15)	321 (100)
İmmün yetmezlikli kişilerde	*291 (90,9)	30 (9,3)	321 (100)
Genital bölge yaralanmalarında	*256 (79,8)	65 (20,2)	321 (100)
Hiçbir durumda profilaksi vermem	15 (4,7)	*306 (95,3)	321 (100)

\* İlgili seçenek için doğru yanıt

**Çizelge 4.15. Köpek ısırıklarında hangi antibiyotiğin verilmesi gerektiği sorusuna verilen yanıtlar.**

Soru	Amoksisilin -klavulanat (%)	Diğer (%)	Boş (%)	Toplam (%)
Kuduz riskli temasta antibiyotik profilaksisi gerekliyse ilk tercih hangisi olmalıdır?	81 (25,2)	147 (45,8)	93 (29)	321 (100)

**Çizelge 4.16. Antibiyotik profilaksi süresi ile ilgili soru ve yanıt dağılımı.**

Soru	Doğru (%)	Yanlış (%)	Boş (%)	Toplam (%)
Kuduz riskli temasta antibiyotik profilaksi süresi kaç gündür?	19 (5,2)	212 (66)	90 (28)	321 (100)

Kuduz riskli temasta tetanoz profilaksisi gerekliliğini sorgulayan soruya hekimlerin %91,6'sı, doğru yanıt (evet) vermişlerdir (Çizelge 3.17).

**Çizelge 4.17. Riskli temas sonrası tetanoz profilaksisinin gerekliliği ile ilgili soruya verilen yanıtlar.**

Soru	*Evet (%)	Hayır (%)	Toplam (%)
Kuduz riskli temasta tetanoz profilaksisi gerekli midir?	294 (91,6)	27 (8,4)	321 (100)

\* Doğru yanıt

Temas sonrası kuduz profilaksisi yaklaşımı ile ilgili olarak hekimlere "16 yaşındaki erkek hasta, sokak köpeği tarafından bacağından ısırılmış. Isırılan bölgede kanama ve açık yara oluşmuş. Hastaya yara bakımı yaptıktan sonra aşağıdakilerden hangisini öncelikle değerlendirirsiniz?" ve aynı vakayla ilgili olarak "Yukarıdaki hastada ikinci sırada hangisini değerlendirirsiniz?" şeklindeki sorulara verilen yanıtlar, sırasıyla çizelge 3.18 ve 3.19'da gösterilmiştir. Vaka ile ilgili üçüncü soru olan "Yukarıdaki hastaya kuduz aşısı önerdiyseniz hangi takvimde uygularsınız?" sorusuna hekimlerin ancak %5,2'si TSKP takvimini 0., 3., 7. ve 14. gün şeklinde uygulamak olarak doğru cevaplamıştır (Çizelge 3.20).

**Çizelge 4.18. Riskli temas sonrası yaklaşımda ilk öncelikle ilgili soruya verilen yanıtlar.**

On altı yaşındaki erkek hasta, sokak köpeği tarafından bacağından ısırılmış. Isırılan bölgede kanama ve açık yara oluşmuş; Yukardaki hastaya yara bakımı yaptıktan sonra aşağıdakilerden hangisini öncelikle değerlendirirsiniz?	
Seçenek	N (%)
Kuduz bağışıklaması	227 (70,7)
Tetanoz bağışıklaması	64 (19,9)
Kuduz merkezine sevk	26 (8,1)
Bilmiyorum	4 (1,2)
Toplam	321 (100)

**Çizelge 4.19. Riskli temas sonrası yaklaşımda ikinci öncelikle ilgili soruya verilen yanıtlar.**

On altı yaşındaki erkek hasta, sokak köpeği tarafından bacağından ısırılmış. Isırılan bölgede kanama ve açık yara oluşmuş; Yukardaki hastada ikinci sırada hangisini değerlendirirsiniz?	
Seçenek	N (%)
Kuduz bağışıklaması	50 (15,6)
Tetanoz bağışıklaması	183 (57)
Kuduz merkezine sevk	80 (24,9)
Bilmiyorum	8 (2,5)
Toplam	321 (100)

**Çizelge 4.20. Temas sonrası profilaksi takvimi ile ilgili soruya verilen yanıtlar.**

Soru	Doğru yanıt sayısı (%)	Yanlış yanıt sayısı (%)	Sorunun yanıtını bilmeyenlerin sayısı (%)	Toplam (%)
On altı yaşındaki erkek hasta, sokak köpeği tarafından bacağından ısırılmış. Isırılan bölgede kanama ve açık yara oluşmuş; Yukardaki hastaya kuduz aşısı önerdiyseniz hangi takvimde uygularsınız?	17 (5,3)	198 (61,7)	106 (33)	321 (100)

Anket sorularının doğru cevapları 1 puan olarak hesaplandığında toplam bilgi puanı olarak en düşük 0, en yüksek 46 puan alınabiliyordu. Alınan en düşük puan 16, en yüksek puan 43, puan ortalaması 29,14±4,97 idi. Ortama bilgi puanı kadınlar için 30,18±5,24,



erkekler için  $28,24 \pm 4,56$  idi. Kadın ve erkek hekimler arasındaki ortalama bilgi puanı karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p=0,001$ ).

Hekimler, meslekte çalışma yıllarına göre dört gruba ayrıldı. Kuduz bilgi düzeyi bakımından grupların ortalama bilgi puanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Çizelge 3.21).

**Çizelge 4.21. Meslekte çalışma süresine göre bilgi puanlarının karşılaştırılması**

Hekimlik deneyimi (yıl)	n	Ortalama puan	Standart sapma	P
$\leq 7$	85	29,71	5,39	>0,05
8-14	76	28,81	5,04	
15-22	82	29,34	5,24	
$\geq 23$	78	28,62	4,10	
Toplam	321	29,14	4,97	

Hekimler, yaşlarına göre dört gruba ayrıldı. Kuduz bilgi düzeyi bakımından grupların ortalama bilgi puanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Çizelge 3.22).

**Çizelge 4.22. Yaşa göre ortalama bilgi puanlarının karşılaştırılması**

Yaş (yıl)	n	Ortalama puan	Standart sapma	P
$\leq 33$	88	29,81	5,14	>0,05
34-40	74	29,02	5,40	
41-47	83	29,36	5,02	
$\geq 48$	76	28,23	4,18	
Toplam	321	29,14	4,97	

Hekimlerin %72,9'u, kuduz bağışıklamasıyla ilgili eğitim alma talebinde bulundular. Eğitim almak isteyen hekimlerin ortalama bilgi puanı  $29,28 \pm 4,99$ , eğitim almak istemeyenlerinki  $28,75 \pm 4,93$  idi. İki grup arasında bilgi düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Hekimlerin kuduz riskli temasa yaklaşımlarını araştıran çalışmamızın en çarpıcı bulguları %66,4'ünün kuduz inkübasyon süresini, %94,7'sinin kuduz riskli temasta yara bakımından sonra en önemli adım olan kuduz bağışıklamasının takvimini, %50,2'sinin kuduz immüoglobülin dozunu, %75,8'inin temas öncesi kuduz profilaksisinin takvimini bilmemesidir.

Temas sonrası kuduz profilaksisinin en önemli noktalarından biri olan kuduz bulaştırma riski taşıyan hayvan ısırıklarının bilinmesidir. Ülkemizde yapılan ve bizim çalışmamıza benzeyen bir çalışmada hekimlerin %73'ünün kuduz bulaştırma riski taşıyan hayvanları bilmediği ve özellikle kemirgenler, fare, kobay ve tavşan gibi hayvanları riskli olarak değerlendirdiği gösterilmiştir (52). Şanlıurfa'da yapılan bir diğer benzer çalışmaya katılan 84 hekimin %66,7'sinin fare, sıçan ve hamsterin kuduz maruziyet kaynağı olmadığını doğru olarak bildiği saptanmıştır (53). Öte yandan bizim kesitsel çalışmamıza katılan hekimlerin %61,4'ü fareyi riskli olarak değerlendirmiştir. Bu çalışmada hekimlerin fare ısırıklarına kuduz profilaksisi önermesinin, bilgi yetersizliğinden ve ülkemizde 1992 yılında yayımlanmış olan ve 2002'de yürürlükten kaldırılan Kuduz Aşısı Uygulama Yönergesi'nde fare ısırıklarına kuduz profilaksisi uygulanması gerektiği yönündeki eski bilgilerden kaynaklandığı düşünülmüştür. Bu durum uygulanan aşı sayısının artması dolayısıyla hem ekonomik, hem de sosyal yükün artması anlamına gelmektedir. Hekimlerin en son yayımlanan kılavuzlara uyumunun sağlanması ve güncellemelerden haberdar edilmesi bu tür hatalı yaklaşımları azaltabilir.

Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları içerisinde inkübasyon süresi en değişken olanı kuduzdur:

Kocaeli'de 15 yaşında erkek hasta acil servise bilinç bulanıklığı, istemsiz kasılma, nöbet geçirme nedeniyle başvurmuş. Hastanın üç gün önce köpek tarafından kovalanma öyküsü olduğu ancak temas öyküsü olmadığı öğrenilmiş fakat ayak tabanında ekimoz tespit edilmesi üzerine kuduz aşısı + RIG uygulanmış. Daha sonra kuduz tanısı doğrulanan hastanın anamnezi derinleştirildiğinde iki yıl önce hayvan bakımında çalıştığı, dedesine ait bir atın tilki ısırığı sonrası kuduz olduğu ve hastanın o dönemde atla herhangi bir temas öyküsü beyan etmemesi nedeniyle kuduz profilaksisine alınmadığı öğrenilmiş. Hasta, iki yıllık inkübasyon süresinden sonra kuduz tanısı alarak yatışının beşinci gününde kaybedilmiştir (54).

Daha uzun inkübasyon süreli olarak; 2009 yılında Hindistan’da, 25 yıl önce köpek ısırığı öyküsü olan 48 yaşındaki hastaya kuduz tanısı konularak gösterilmiştir (55). Ayrıca 1990 yılında Avustralya’da, beş yıl önce Vietnam’dan göç eden 10 yaşındaki kız çocuğuna kuduz tanısı konulmuş ve kuduz kuluçka süresinin 6,5 yıldan fazla olduğu rapor edilmiştir (56).

Bu nedenle, riskli temas sonrasında aradan geçen süreye bakılmaksızın temas kategorize edilerek uygun profilaksiye başlanması gerekmektedir; fakat çalışmamızda hekimlerin kuduz inkübasyon süresi ile ilgili bilgilerinin ciddi oranda yetersiz olduğu bulunmuştur. Hekimlerin sadece %33,6’sı kuduz riskli temastan sonra geçen süreye bakılmaksızın kuduz profilaksisi yapılması gerektiği bilgisine sahiptir. Ülkemizde yapılmış benzer bir çalışmaya katılan hekimlerin %68’inin ve Pakistanda yapılan bir diğer benzer çalışmaya katılan hekimlerin %48,3’ünün kuduz inkübasyon süresini bilmediği saptanmıştır (52,57).

Dünya Sağlık Örgütü’nün insan kuduzunu önlemek için önerdiği iki aşı stratejisinden biri olan temas öncesi kuduz profilaksisi, mesleki risk altında olan bireylere ve kuduz prevalansı yüksek olup uygun tıbbi yaklaşımın verilemeyeceği bölgelere seyahat edenlere önerilmektedir. TÖKP ile hem fark edilemeyen riskli temaslardan sonra koruyuculuk sağlanmakta hem de riskli temas sonrası uygulanan TSKP takviminde daha az doz aşı uygulanarak koruyucu antikor düzeyine ulaşılmaktadır. TÖKP risk altındaki kişiler için son derece önemli olmasına rağmen çalışmamıza katılan hekimlerin sadece %21,5’i TÖKP takvimi ile ilgili doğru bilgiye sahipti. Yurtiçinde yürütülen ve bizim çalışmamıza benzer bir çalışmada hekimlerin ancak %17,9’unun, Hindistan’da %21’inin, Fransa’da ise %27’sinin TÖKP yönetimini bildiği ortaya çıkmıştır (53,58,59). Almanya’da kendilerini aktif seyahat danışmanı olarak tanımlayan 496 doktor ve eczacıya uygulanan bir araştırmada katılımcıların kuduzla ilgili risklerin farkında oldukları ve bu sağlık tehlikesi hakkında hastalarına yeterli bilgi verdikleri tespit edilmiş fakat, temas öncesi ve temas sonrası kuduz profilaksisinde özgül durumların doğru değerlendirilmesinde belirgin kusurlar olduğu gösterilmiştir (60). Benzer bir diğer çalışmanın sonuçlarına göre Yunanistan’daki seyahat tıbbi danışmanlarının kuduz riskleri ve kuduzla ilgili önleyici tavsiyeler hakkında bilgilerinin yeterli olduğu gösterilmiş, bununla birlikte katılımcılarda temas öncesi ve temas sonrası kuduz profilaksi yönetimi ile ilgili bilgi eksikliği olduğu tespit edilmiştir (61).

Dünya Sağlık Örgütü, TSKP’nin tamamı üç aydan az bir zaman içinde alınmışsa acil aşı uygulaması önermemektedir. Çalışmamızda klavuz aldığımız TC Sağlık Bakanlığı

2014 Kuduz Saha Rehberi de, daha önce herhangi bir nedenle hücre kültür aşılılarıyla tam doz aşılması yapılan sağlıklı kişilere aradan geçen süreye bakılmaksızın profilaksi olarak 0. ve 3. günlerde olmak üzere iki doz aşı yapılmasını önermekteydi. En son güncellenen TC Sağlık Bakanlığı Kuduz Profilaksi Rehberinde (2019) ise; temas öncesi hücre kültür aşılılarıyla tam doz aşılması yapılan sağlıklı kişilere aradan geçen süreye bakılmaksızın profilaksi önerilmekte, daha önce herhangi bir nedenle temas sonrası profilaksisi son altı ay içerisinde hücre kültür aşılılarıyla tam doz yapılan sağlıklı kişilere profilaksi önerilmemektedir. Altı aydan daha uzun süre geçmiş kişilerde aradan geçen süreye bakılmaksızın iki doz profilaksi yapılması önerilmektedir (3,62). Çalışmamıza katılan hekimlerin, daha önceden bağışıklığı olan kişilerde kuduz riskli temasla karşılaştıklarında ne yapılması gerektiği konusunda net olmadıkları, önemli bir kısmının aşığı gereksiz gördüğü ya da gereksiz RIG önerdiği gözlenmiştir. Aşı öneren hekimlerin büyük çoğunluğu ise ya aşı takvimini hiç bilmemekte ya da yanlış bilmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1996-1998 yıllarında yapılan ve 11 üniversiteye bağlı acil servis departmanına başvuran kuduz riskli temas şikayeti olan hastaların prospektif vaka serisi çalışmasında TSKP verilen 136 hastanın 54'ünün (%40) ve TSKP verilmeyen 1.894 hastanın 119'unun (%6,3) yerel rehberlere dayanılarak, uygunsuz olarak değerlendirildiği görülmektedir. TSKP'in uygun şekilde verilmediği maruziyetlerin çoğu, kedi ve köpeklerle ilgilidir ve uygunsuz kabul edilmesinin en yaygın nedeni hayvanın gözlem ve test için ulaşılabilir olmasıdır. Sonuç olarak, kılavuzlara genel uyum %91,5 olarak gösterilmiştir (63). Çalışmamızı ve ekonomisi gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmaları ekonomisi gelişmiş ülkelerde yapılan benzer çalışmalarla karşılaştırdığımızda ülkemiz hekimlerinin ekonomisi gelişmiş ülkelerdeki hekimlere göre kuduzla daha az önem verdiği izlenimini edinmekteyiz (57,63,64).

Ülkemizde Özsoy ve arkadaşlarının 2000 yılında Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı kuduz aşı istasyonuna başvuran olguları değerlendirdikleri çalışmalarında ısırık vakalarının %68'inin köpeklerden, %25'inin kedilerden kaynaklandığı ve vakaların %99,5'ine aşı uygulandığı tespit edilmiştir (65). Diyarbakır Devlet Hastanesi aşı merkezine başvuran 809 hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada ısırık vakalarının %95'inden kedi ve köpeklerin sorumlu olduğu ve olguların %75,4'ünde temas eden hayvanın sahipli olduğu bilinmesine rağmen hastaların tümünün bağışıklamaya alındığı saptanmıştır (66). Yurtiçinde yapılan bu çalışmalarda kuduz riskli temasta yüksek oranda kuduz aşısı içeren uygulamalarda bulunulmuştur; fakat bizim çalışmamızda 25 haftalık bir gebenin sokak kedisi tarafından kuduz riskli teması ile ilgili bilgi sorusuna verilen yanıtlarda kuduz aşısı

içeren seçenek daha düşük oranda (%58) tercih edilmiştir. Bu sonuç, hekimlerin gebelere TSKP uygulanmasını fetüs açısından bir risk olarak gördüklerini düşündürmekte ve hekimlerimize yönelik eğitim programlarına duyulan gereksinime işaret etmektedir.

Fransa'da birinci basamak hekimlerinde yapılan bir çalışmada hekimlerin %45'i gebeye kuduz aşısı önermiş ve %89 oranında uzman görüşüne ihtiyaç duymuştur (59).

Şanlıurfa'da yapılan bir çalışmada hamile kadınlara kuduz aşısının güvenle yapılabileceği hekimler arasında ancak %29 oranında kabul görmüştür; oysa gebeliğin ve laktasyonun kuduz aşısı ve RIG uygulaması için bir kontrendikasyon teşkil etmediği, etkili ve güvenli olduğu DSÖ ve Sağlık Bakanlığımızın kılavuzlarında açıkça ifade edilmektedir (1,3,53).

Kuduz profilaksisinde ikinci ve en önemli yöntem olan TSKP, kuduz aşısı ve RIG uygulamalarını içermektedir. Kuduz riskli temas durumunda en kısa sürede riskli temas kategorize edilerek kuduz aşısı ya da aşı ve RIG uygulanması önerilmektedir.

Çalışmamızda hekimler daha önce kuduz bağışıklaması uygulanan kişilere yüksek oranda (%76,7) RIG önermemişlerdir.

Hekimlerin yaklaşık yarısı RIG uygulanma sıklığı ile ilgili doğru yaklaşımda bulunmuştur. RIG bulunmadığı durumlarda DSÖ tarafından önerilen 2.1.1. alternatif takvimi, hekimlerin çok az bir kısmı (%10,6) tarafından doğru olarak bilinmektedir. Bu rejimde sağ ve sol deltoid kasa 0. günde iki, 7. günde bir ve 21. günde bir doz olmak üzere kuduz aşısı uygulanır. Çalışmamızdan çıkan sonuca benzer şekilde, Şanlıurfa'da yapılan bir araştırmada alternatif takvimi hekimlerin sadece %38,1'inin bildiği gösterilmiştir (53).

Bizim çalışmamıza katılan hekimlerin büyük çoğunluğunu birinci basamak sağlık kuruluşunda çalışan pratisyen hekimler ve aile hekimliği uzmanları oluşturmaktadır. Aile Sağlığı Merkezleri (ASM) hasta tarafından sağlık profesyonellerine ulaşım kolaylığı sağlayan önemli kurumlardandır. ASM'de çalışan hekimler bireylerin tüm sağlık sorunlarıyla karşı karşıyadırlar ve kuduz riskli temasta hastayı ilk olarak değerlendirmede önemli konumdadırlar. Fakat ASM'lerde kuduz aşısının bulundurulmaması, dolayısıyla ilgili hastaların Kuduz Aşı Uygulama Merkezleri'ne sevkinin gerekmesi, birinci basamak hekimlerini kuduz hastalığı konusunda güncel bilgileri takip etmekten uzaklaştırmış olabilir. Halkın Kuduz Aşı Uygulama Merkezleri ile ilgili farkındalığının artması da birinci basamağa yönelimi azaltabilir; fakat kuduz riskli temasın ilk değerlendirmesindeki yara bakımı, yaranın kategorize edilmesi, gerekli durumda tetanoz uygulanması ve antibiyotik ihtiyacına göre tedaviye başlanması konusunda birinci basamak hekimleriyle sorumluluk paylaşırsa ikinci ve üçüncü basamaktaki iş yükü azaltılabilir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada acil servise kuduz riskli temas ile başvuran hastaların %34'ünün elinde ısırık yarası saptanmış olmasına rağmen olguların yaklaşık beşte birinde oral antibiyotik tedavisi başlanmış olması, hekimlerin hangi yaralanmalarda antibiyotik başlanması gerektiği kararını çok iyi veremediklerini göstermiştir (67). Çalışmamıza katılan hekimlerin çoğu (%88,1) kuduz riskli temasta antibiyotik profilaksisi endikasyonlarının farkındaydı; fakat hangi antibiyotiğin öncelikle tercih edilmesi gerektiği ve profilaksi süresi ile ilgili ciddi oranda bilgi eksikliği mevcuttu. Hekimlerin %25,2'si ilk seçenek antibiyotiği, %5,2'si ise antibiyotik profilaksi süresini doğru olarak yanıtlamıştı.

Kesitsel çalışmamızda hekimlerin ortalama bilgi düzeyinin cinsiyetlere göre değiştiği bulunmuştur. Kadınların bilgi düzeyinin erkeklerinkinin 1,06 katıdır. Pakistanda yapılan çalışmada ise pratisyen hekimlerin yara temizliği, kuduz aşısı ve serum uygulamasında cinsiyetin etkisi sorgulanmış ve kadınların RIG konusunda bilgilerinin daha az olduğu belirtilmiştir (57). Bu bilgiler ışığında cinsiyetin kuduz bilgisi açısından önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Yurtiçinde yapılan bazı çalışmalarda da saptıldığı gibi, genç doktorların bilgi düzeylerinin, tıp eğitimini daha yeni tamamlamış ve kuduzla ilgili bilgilerin yeni gözden geçirmiş olmaları sebebiyle daha yüksek olması beklenirken bizim çalışmamızda yaşın ve meslekte çalışma yılının ortalama bilgi düzeyi üzerine etkisi olmadığı görülmüştür (52,53). Çalışma sonuçlarımızı destekler nitelikte olan Fransa çalışmasında hekimlerin %75'i kuduz riski konusunda bilgilerinin güncel olmadığını kabul etmiştir. Bizim çalışmamızda da hekimler %72,9 oranında eğitim ihtiyacı olduğunu kabul etmişlerdir (59).

Litaratürde hekimlerin kuduzla ilgili tutum ve uygulamalarını araştıran sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır (53,59,68); ancak bu çalışmaların çoğu, bizim çalışmamızda olduğu gibi, hekimlerin kuduz riskli temasın nasıl yönetileceği konusunda yeterli bilgiye sahip olmadıklarını göstermektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kuduz riskli teması olan kişilere hekimlerin yaklaşımında yerel kılavuzlara uygunluğunu değerlendirmek amacıyla yaptığımız çalışmamızda hekimlerin önemli ölçüde bilgi eksikliğinin olduğu görülmüştür. Her ne kadar hekimlere bu yönde soru sorulmamış olsa da bu durum, hekimlerin kendilerini güncellemediklerinden ötürü bilgi düzeylerinin eksik çıkmış olabileceğini düşündürmektedir. Bir başka neden ise hekimlerin kuduz riskli temasla karşılaştıklarında kuduz merkezine yönlendirerek hastayı sahiplenmediğinden bilgilerini güncelleme ihtiyacı duymuyor olabilirler. Hekimlerin bilgi eksikliğinin nedenleri ve giderilmesi konusunda geniş araştırmalar yapılması gerekmektedir. Hekimlerin sağlık ekibinin başı oldukları düşünüldüğünde bilgi düzeylerinin düşük olması, diğer sağlık personelinin de bilgi düzeyinin düşük olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Kuduzun yoğun olarak görüldüğü bölgelerde aile hekimlerinin her an ulaşabilecekleri güncel klavuzların kitap halinde bulunması hekimlerin bilgiye ulaşmasını kolaylaştırabilir. Hekimlerin yanısıra halkın da kuduzdan korunma ve sahipli hayvanların aşılama konularında seminerler ve basın yoluyla bilinçlendirilmesi, kuduz riskli temas olgu sayısının azalmasını sağlayabilir.

Çalışmamızın sonuçları göz önüne alındığında hekimler arasında kuduz yönetimi ile ilgili bilgilerin güncellenmesine ihtiyaç vardır. Hekimlerin kuduz yönetimi ile ilgili uygulamaları yetkililer tarafından daha sık ve düzenli olarak kontrol edilmelidir.

## 7. KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Organization WH. WHO expert consultation on rabies: third report. World Health Organization; 2018.
2. Hampson K, Coudeville L, Lembo T ve ark. Estimating the global burden of endemic canine rabies. Plos Neglected Tropical Diseases. 2015;9(4):e0003709.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Kuduz Saha Rehberi, 2014 [Internet]. Erişim adresi: [http:// www.saglik.gov.tr](http://www.saglik.gov.tr).
4. Singh R, Singh KP, Cherian S ve ark. Rabies–epidemiology, pathogenesis, public health concerns and advances in diagnosis and control: a comprehensive review. Veterinary Quarterly. 2017;37(1):212-51.
5. Fooks AR, Banyard AC, Horton DL ve ark. Current status of rabies and prospects for elimination. The Lancet. 2014;384(9951):1389-99.
6. Baer GM. The Natural History of Rabies. 2. bs. Atlanta, Georgia: CRC press; 1991. 1-2 s.
7. Karacaoğlu E. Kuduz Hastalığına Dâir İlk Kitabımız: Kuduz İlleti ve Tedâvîsi. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Ethics-Law and History. 2015;23(3):73-85.
8. Muşmal H, Semiz E. Tarihin Peşinde. 2018;(20):235-67.
9. Dacheux L, Delmas O, Bourhy H. Human Rabies Encephalitis Prevention and Treatment: Progress Since Pasteurs Discovery. Infectious Disorders - Drug Targets. 01 Haziran 2011;11(3):251-99.
10. Büke Ç, Köse Ş, Çakmak F ve ark. Tarihsel Süreçte Anadolu’da Kuduz. 2018.
11. Özkaya H. Cumhuriyet döneminde bulaşıcı hastalıklarla mücadele. Türkiye Aile Hekimliği Dergisi. 2016;20(2):77-84.
12. CDC - Rabies around the World - Rabies [Internet]. 2018 [a.yer 11 Şubat 2019]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/rabies/location/world/index.html>
13. WHO | Epidemiology and burden of disease [Internet]. WHO. [a.yer 12 Şubat 2019]. Erişim adresi: <http://www.who.int/rabies/epidemiology/en/>
14. Control of rabies | Rabies - Bulletin - Europe [Internet]. [a.yer 25 Şubat 2019]. Erişim adresi: <https://www.who-rabies-bulletin.org/site-page/control-rabies>
15. CDC - Rabies in the U.S. - Rabies [Internet]. [a.yer 11 Şubat 2019]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/rabies/location/usa/index.html>
16. Birhane MG, Cleaton JM, Monroe BP ve ark. Rabies surveillance in the United States during 2015. Journal of the American Veterinary Medical Association. 03 Mayıs 2017;250(10):1117-30.



17. İstatistik [Internet]. [a.yer 13 Şubat 2019]. Erişim adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoootikvektorel-kuduz/istatistik.html>
18. Topçu WT, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. bs. C. 2. istanbul: nobel tıp kitabevi; 2008. 1800-1825 s.
19. CDC - The Rabies Virus - Rabies [Internet]. [a.yer 13 Şubat 2019]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/rabies/transmission/virus.html>
20. Hazar S, Yarkın F, Akan E. Kuduz ve Önemi. FLORA İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi. 2000;5(3):159-67.
21. Maclachlan NJ, Dubovi EJ. Fenner's Veterinary Virology. 4. bs. Academic press; 2011. 327-336 s.
22. Transmission and pathogenesis | Rabies - Bulletin - Europe [Internet]. [a.yer 15 Şubat 2019]. Erişim adresi: <https://www.who-rabies-bulletin.org/site-page/transmission-and-pathogenesis>
23. Jackson AC. Rabies pathogenesis. Journal of neurovirology. 2002;8(4):267-9.
24. Bennett J, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7. bs. C. 2. Elsevier; 2010. 2249-2259 s.
25. Jackson AC. Update on rabies. Res Rep Trop Med. 02 Şubat 2011;2:31-43.
26. CDC - Signs and Symptoms - Rabies [Internet]. [a.yer 17 Şubat 2019]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/rabies/symptoms/index.html>
27. Warrell DA. The clinical picture of rabies in man. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1976;70(3):188-95.
28. Jackson AC. Human Rabies. Curr Infect Dis Rep. 12 Ekim 2016;18(11):38.
29. Hemachudha T, Laothamatas J, Rupprecht CE. Human rabies: a disease of complex neuropathogenetic mechanisms and diagnostic challenges. The Lancet Neurology. 2002;1(2):101-9.
30. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical microbiology. 8. bs. Elsevier Health Sciences; 2015. 495 s.
31. Diagnosis of rabies | Rabies - Bulletin - Europe [Internet]. [a.yer 20 Şubat 2019]. Erişim adresi: <https://www.who-rabies-bulletin.org/site-page/diagnosis-rabies>
32. CDC - Diagnosis: Direct Fluorescent Antibody Test - Rabies [Internet]. [a.yer 20 Şubat 2019]. Erişim adresi: [https://www.cdc.gov/rabies/diagnosis/direct\\_fluorescent\\_antibody.html](https://www.cdc.gov/rabies/diagnosis/direct_fluorescent_antibody.html)
33. David D. Role of the RT-PCR method in ante-mortem & post-mortem rabies diagnosis. Indian J Med Res. Haziran 2012;135(6):809-11.

34. CDC - Doctors: Rabies Serology - Rabies [Internet]. [a.yer 25 Mart 2019]. Erişim adresi: [https://www.cdc.gov/rabies/specific\\_groups/doctors/serology.html](https://www.cdc.gov/rabies/specific_groups/doctors/serology.html)
35. Rupprecht CE, Hanlon CA, Hemachudha T. Rabies re-examined. *The Lancet infectious diseases*. 2002;2(6):327-43.
36. CDC - Prevention in People - Rabies [Internet]. [a.yer 28 Şubat 2019]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/rabies/prevention/people.html>
37. Perrin P, Jacob Y, Aguilar-Setien A ve ark. Immunization of dogs with a DNA vaccine induces protection against rabies virus. *Vaccine*. 1999;18(5-6):479-86.
38. Rupprecht CE, Barrett J, Briggs D ve ark. Can rabies be eradicated? *Developments in biologicals*. 2008;131:95-121.
39. Organization WH. Rabies vaccines: WHO position paper, April 2018–Recommendations. *Vaccine*. 2018;36(37):5500-3.
40. Şenbil O. Kuduz: Koruma ve Kontrol. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi*. Temmuz 2000;
41. Human Rabies Prevention, United States, 2008 Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices [Internet]. [a.yer 04 Mart 2019]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5703a1.htm>
42. Use of a Reduced (4-Dose) Vaccine Schedule for Postexposure Prophylaxis to Prevent Human Rabies [Internet]. [a.yer 08 Mart 2019]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5902a1.htm>
43. Plotkin SA. Rabies. *Clin Infect Dis*. 01 Ocak 2000;30(1):4-12.
44. Veterinarians NA of SPH, Committee C of ARP and C, Brown CM, ve ark. Compendium of animal rabies prevention and control. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2016;248(5):505-17.
45. Warrell DA, Warrell MJ. Human Rabies and Its Prevention: An Overview. *Reviews of infectious diseases*. 1988;10(4):726-31.
46. Aguèmon CT, Tarantola A, Zoumènou E ve ark. Rabies transmission risks during peripartum—Two cases and a review of the literature. *Vaccine*. 2016;34(15):1752-7.
47. Cabasso VJ, Loofbourow JC, Roby RE, ve ark. Rabies immune globulin of human origin: Preparation and dosage determination in non-exposed volunteer subjects. *Bulletin of the World Health Organization*. 1971;45(3):303.
48. Tulek N, Senocak H, Yetkin A ve ark. Antibody response achieved by different rabies prophylaxis methods. *International Journal of Infectious Diseases*. 01 Ocak 2006;10(1):87-8.

49. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Use of Vaccines and Immune Globulins in Persons with Altered Immunocompetence [Internet]. [a.yer 14 Mart 2019]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00023141.htm>
50. Mesquita EC, Rouanet C, Lucas GL ve ark. Acute bilateral vestibulocochlear neuritis following cultured cell vaccine administration for rabies post-exposure prophylaxis. *Journal of the neurological sciences*. 2015;359(1):84-5.
51. Jackson AC, Warrell MJ, Rupprecht CE ve ark. Management of Rabies in Humans. *Clin Infect Dis*. 01 Ocak 2003;36(1):60-3.
52. Gönen I, Soysal A, Topuzoğlu A ve ark. Clinical knowledge and attitudes of Turkish physicians toward rabies caused by animal bites. *Jpn J Infect Dis*. 2011;64(5):382-90.
53. Koruk ST, Koruk I, Kutlu S. Where Do We Stand in the Control of Rabies? Knowledge and Practices Among Physicians in a Health District in Turkey. *Wilderness & Environmental Medicine*. 01 Haziran 2011;22(2):151-5.
54. Sari T, Secer M, Aydin E ve ark. The Case Report of Rabies with Long Incubation: The Importance of Public Health. *Mediterranean Journal of Infection, Microbes and Antimicrobials*. 2017;6:1.
55. Shankar SK, Mahadevan A, Sapico SD ve ark. Rabies viral encephalitis with proable 25 year incubation period. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2012;15(3):221.
56. Johnson N, Fooks A, McColl K. Reexamination of human rabies case with long incubation, Australia. *Emerging infectious diseases*. 2008;14(12):1950.
57. Shah SF, Jawed M, Nooruddin S ve ark. Knowledge and practices among the general practitioners of Karachi regarding dog bite management. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2009;59(12):861-4.
58. Nayak RK, Walvekar PR, Mallapur MD. Knowledge, Attitudes and Practices regarding Rabies among general practitioners of Belgaum City. 2013;6:6.
59. Jeanpetit R, Bellanger A-P, Piotte E ve ark. Knowledge, Attitudes and Practices of Primary Care Physicians in the Franche-Comte Region (France) Regarding the Risk of Rabies. *Zoonoses and Public Health*. 2014;61(5):371-6.
60. Ross RS, Wolters B, Viazov SO ve ark. Awareness of Rabies Risks and Knowledge About Preventive Measures Among Experienced German Travel Health Advisors. *J Travel Med*. 01 Eylül 2006;13(5):261-7.

61. Pavli A, Saroglou G, Hadjianastasiou S ve ark. Knowledge and practices about rabies among travel medicine consultants in Greece. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 01 Ocak 2011;9(1):32-6.
62. Kuduz Prpfilaksi rehberi 2019 [Internet]. Erişim adresi: <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/30025,kuduz-profilaksi-rehberipdf>.
63. Moran GJ, Talan DA, Mower W, ve ark. Appropriateness of rabies postexposure prophylaxis treatment for animal exposures. *Jama*. 2000;284(8):1001-7.
64. Bhalla S, Mehta JP, Singh A. Knowledge and Practice among General Practitioners of Jamnagar city Regarding Animal Bite. *Indian Journal of Community Medicine*. 07 Ocak 2005;30(3):94.
65. Özsoy M, Yakıştıran S, Özkan E. 2000 Yılında Kuduz Aşı Merkezine Başvuran Hastaların Değerlendirilmesi. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 2002;59(1):1-6.
66. Temiz H, Akkoç H. Diyarbakır Devlet Hastanesi Kuduz Aşı Merkezine Başvuran 809 Olgunun Değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*. 2008;35(2):181-4.
67. Derinoz O, Akar T. Animal Bites Cases Presented to a University Hospital Pediatric Emergency Room. *Journal of Pediatric Emergency and Intensive Care Medicine*. 2017;4(1):22-7.
68. Mindekem R, Lechenne M, Daugla MD ve ark. Rabies knowledge, attitudes, and practices of human and animal healthcare providers in Chad. *Santé Publique*. 2018;30(3):418-28.

## 8. EKLER

### 8.1.EK- 1: Anket Formu

Değerli Meslektaşım,

Dünyada yılda ortalama 60.000 kişi kuduz nedeniyle ölmekte ve her yıl 15 milyondan fazla kişiye kuduz riskli temas sonrası profilaksi uygulanmaktadır. Ülkemiz de halen kuduz yönünden endemik bir bölgedir. Ülkemizde yılda yaklaşık 180.000 kuduz riskli temas bildirimini yapılmakta, ortalama bir-iki kuduz vakası görülmektedir.

Ülkemizde kuduz vakalarının halk sağlığı açısından önemli bir sorun olması nedeniyle çalışmamız kuduz riskli temas durumunda hekimlerin bağışıklama ile ilgili bilgi ve tutumlarını değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Araştırmaya katılmanız gönüllülük esasına dayanmaktadır. Araştırmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan ayrılmak istediğinizi beyan edebilirsiniz. Çalışmaya katılmanız durumunda ekte yer alan 26 sorudan oluşan anket sorularını eksiksiz cevaplamanızı istiyoruz. Çalışmadan elde edilen tüm bilgiler sorumlu araştırmacılar tarafından saklı tutulacak ve sadece araştırmanın bilimsel sonuçlarının yayınlanması amacıyla kullanılacaktır. Anketin uygulamasını kabul etmeniz, onam verdiğiniz anlamına gelmektedir. Bu araştırmaya vakit ayırarak katkıda bulunmakla hekim olarak halk sağlığına önemli bir yarar sağlayacaksınız. Bu araştırma ile ilgili karşılaşılabileceğiniz her türlü soru ve sorunla ilgili olarak Doç. Dr. Müge ALVUR veya Dr. Buket KARAKOÇ (Aile Hekimliği Anabilim Dalı - 303 7527) ile görüşebilirsiniz.

- 1) Mesleğiniz:  Pratisyen Hekim  Genel Cerrahi Uzmanı  
 Diğer cerrahi bilimlerde uzman  İç Hastalıkları Hekimi  
 Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı  Acil Tıp Uzmanı  
 Diğer dahili bilimlerde uzman  Aile Hekimliği Uzmanı

2) Meslekte çalışma süreniz nedir? .....

3) Kaç yaşındasınız? .....

4) Cinsiyetiniz:  Kadın  Erkek

5) Aşağıdaki hayvan ısırıklarının hangisinde kuduz profilaksisi gerekir ya da gerekmez?

- Kedi  Gerekir  Gerekmez  Bilmiyorum
- Köpek  Gerekir  Gerekmez  Bilmiyorum
- Fare  Gerekir  Gerekmez  Bilmiyorum

- At  Gerekir  Gerekmez  Bilmiyorum
- Tavşan  Gerekir  Gerekmez  Bilmiyorum
- Yarasa  Gerekir  Gerekmez  Bilmiyorum
- Kirpi  Gerekir  Gerekmez  Bilmiyorum
- Yılan  Gerekir  Gerekmez  Bilmiyorum
- Kaplumbağa  Gerekir  Gerekmez  Bilmiyorum
- Tavuk  Gerekir  Gerekmez  Bilmiyorum

6) Sokak kedisi ısırığı üzerinden 10 yıl geçmiş ve kuduz profilaksisi yapılmamış olan 15 yaşındaki bir çocuğa profilaksi önerir misiniz?

- Evet  Hayır  Bilmiyorum

7) Kuduz hastasından hastalık hangi yollarla bulaşır?

- Hasta tarafından ısırılma

- Evet  Hayır

- Son iki günde kuduz klinik belirtileri gösteren hastayla beş gün önce cinsel ilişkide bulunma

- Evet  Hayır

- Hasta kanı ile temaslı iğne batması

- Evet  Hayır

- Hastanın tükürmesi sonucu doktorun gözüne tükürük bulaşması

- Evet  Hayır

8) Hayvan barınağında çalışmaya başlayacak olan 18 yaşında sağlıklı bir kişiye temas öncesi kuduz profilaksi takvimini nasıl uygularsınız?

- .....  Bilmiyorum

9) Sağlık Bakanlığımızca uygulanan kuduz aşısı hangi bölgelere uygulanır?

- İki yaşın altındaki çocuklarda deltoid bölgesine  Evet  Hayır

- Uzunları sağlıklı erişkinlerde uyluğun anterolateral bölgesine  Evet  Hayır

- Erişkinlerde gluteal bölgeye  Evet  Hayır
- Erişkinlerde deltoid bölgeye  Evet  Hayır
- Erişkinlerde karın çevresine  Evet  Hayır

**10) Sağlık bakanlığımızca uygulanan kuduz aşısı hangi yolla uygulanır?**

- İntramusküler  Evet  Hayır
- Subkütan  Evet  Hayır
- İntradermal  Evet  Hayır

**11) Kuduz bulaştırma riski olan bir hayvanın kan ya da idrarı ile sağlam derinin temas etmesi, kuduz profilaksisi gerektirir mi?**

- Evet  Hayır  Bilmiyorum

**12) Altı ay önce köpek ısırığı sebebiyle aşılanmış olan 10 yaşındaki çocuk, tekrar köpek ısırığı şikayetiyle getirildiğinde ne yaparsınız?**

- Yalnız yara bakımı
- Yara bakımı + kuduz aşısı
- Kuduz aşısı + kuduz immünoglobülini
- Yara bakımı + kuduz immünoglobülini
- Yara bakımı + kuduz immünoglobülini+kuduz aşısı

**13) Yukarıdaki hastaya kuduz aşısı önerdiyseniz hangi takvimde uygularsınız?**

- .....  Bilmiyorum

**14) Yirmi beş haftalık gebenin eli, bir sokak kedisi tarafından tırmalanmış ama kanama olmamışsa bu hastaya ne yaparsınız?**

- Yalnız yara bakımı
- Yara bakımı + kuduz aşısı
- Kuduz aşısı + kuduz immünoglobülini
- Yara bakımı + kuduz immünoglobülini+kuduz aşısı

**15) Yukarıdaki hastaya kuduz profilaksisi önerdiyseniz hangi takvimde uygularsınız?**

- .....  Bilmiyorum

16) Hangi durumlarda kuduz immünoglobülini uygularsınız?

- Bağışıklık sistemi baskılanmış kişilere  Evet  Hayır
- Kuduz hastalığı geçiren kişilerde tedavi amaçlı olarak  Evet  Hayır
- Daha önceden kuduz profilaksisi uygulanan kişilere  Evet  Hayır
- Kuduz aşısının yapılamadığı durumlarda  Evet  Hayır
- Kuduz şüphesi yüksek hayvan ısırıklarında  Evet  Hayır
- Kuduz profilaksisi gereken her durumda  Evet  Hayır

17) Kuduz profilaksi kararı verilen hastaya immünoglobülin bulunamaz ve ancak 10 gün sonra temin edilebilecekse ne yaparsınız?

- Kuduz aşısı takvimini uygular immünoglobülin yapmam
- Kuduz aşısı takvimini uygularım, 10 gün sonra immünoglobülin yaparım
- 2,1,1 aşısı takvimini uygularım
- 2,1,1 aşısı takvimini uygularım, 10 gün sonra immünoglobülin yaparım
- Bilmiyorum

18) Kuduz immünoglobülini kaç doz yapılır?

- 1
- 2
- 3
- 4
- Bilmiyorum

19) Hangi köpek ısırıklarında antibiyotik profilaksisi yaparsınız?

- Kemik eklem penetrasyonu olan ısırılmalarda  Evet  Hayır
- Protez ekleme yakın yaralanmalarda  Evet  Hayır
- Yüzden ısırılmalarda  Evet  Hayır
- Bağışıklık yetmezlikli kişilerde  Evet  Hayır
- Genital bölge yaralanmalarında  Evet  Hayır



- Hiçbir durumda profilaksi vermem  Evet  Hayır

20) Kuduz riskli temasta antibiyotik profilaksisi gerekiyse ilk tercih ne olmalıdır?

- .....

21) Kuduz riskli temasta antibiyotik profilaksi süresi kaç gündür?

- .....

22) Kuduz riskli temasta tetanoz profilaksisi gerekli midir?

- Evet  Hayır

**On altı yaşındaki erkek hasta, sokak köpeği tarafından bacağından ısırılmış. Isırılan bölgede kanama ve açık yara oluşmuş;**

23) Yukarıdaki hastaya yara bakımı yaptıktan sonra aşağıdakilerden hangisini öncelikle değerlendirirsiniz?

- Kuduz bağışıklaması  
 Tetanoz bağışıklaması  
 Kuduz merkezine sevk  
 Bilmiyorum

24) Yukarıdaki hastada ikinci sırada hangisini değerlendirirsiniz?

- Kuduz bağışıklaması  
 Tetanoz bağışıklaması  
 Kuduz merkezine sevk  
 Bilmiyorum

25) Yukarıdaki hastaya kuduz aşısı önerdiyseniz hangi takvimde uygularsınız?

- .....  Bilmiyorum

26) Kuduz bağışıklaması hakkında eğitim almak ister misiniz?  Evet  Hayır

**Katkılarımız için teşekkür ederiz.**

## 8.2.EK- 2: Klinik Araştırma Etik Kurul Değerlendirme Formu



T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU



<b>Etik Kurul Bilgileri</b>	Adı	Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	Adres	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Ara Kat 41380 Umuttepe Yerleşkesi /KOCAELİ
	Telefon	0262 303 74 50
	Faks	0262 303 74 63
	E-Posta	gokantkkurul@kocaeli.edu.tr

<b>Başvuru Bilgileri</b>	Araştırmanın Adı	Kocaeli'deki Hekimlerin Kuduz Riskli Temasa Yaklaşımları			
	Araştırma Proje Numarası	KÜ GOKAEK 2017/327			
	Sorumlu Araştırmacı Unvanı/Adı/Soyadı	Doç. Dr. Tuncay Müge ALVUR			
	Sorumlu Araştırmacının Uzmanlık Alanı	Aile Hekimliği			
	Araştırma Merkezi	Türk Tabipler Birliği Kocaeli Tabip Odası-Kocaeli İl Sağlık Müdürlüğü			
	Destekleyici				
	Araştırmanın Türü	Uzmanlık Tezi			
	Araştırmaya Katılan Merkezler	Tek Merkezli <input checked="" type="checkbox"/>	Çok Merkezli <input type="checkbox"/>	Ulusal <input checked="" type="checkbox"/>	Uluslararası <input type="checkbox"/>

	Belge Adı	Var / Yok		Açıklama
		Var	Yok	
<b>Değerlendirilen Belgeler</b>	Başvuru Dilekçesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Başvuru Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Araştırmanın Türü	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Anket Çalışması
	Araştırma Protokolü	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Kullanılacak Form Örnekleri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Aydınlatılmış Onam Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Araştırma Bütçesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Literatür Örneği	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Taahhütname	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Biyolojik Materyal Transfer Anlaşması	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	İzin Belgeleri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Başhekimlik Onayı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Özgeçmişler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Değişiklik Bilgi Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Proje Sonuç Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Diğer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

KÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	Onay Formu	18.10.2017/KOGOEN01.2	1/2

Karar Bilgileri	Karar No: <b>KÜ GOKAEK 2017/1612</b> Proje No: <b>2017/327</b> Tarih: <b>29 III 2017</b>
	Doç. Dr. Tuncay Müge ALVUR sorumluluğunda yapılan ve yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler, araştırmanın gerekçesi, amacı, yaklaşım ve yöntemleri, gönüllüler için beklenen yarar ve riskler dikkate alınarak değerlendirilmiş ve araştırmanın ilgili protokol doğrultusunda belirtilen merkezlerde yürütülmesi etik açıdan, <input type="checkbox"/> Uygun bulunmuştur. <input checked="" type="checkbox"/> Eksikliklerin tamamlanması koşulu ile uygun bulunmuştur.* <input type="checkbox"/> Uygun bulunmamıştır.*

Dayanakları	Hasta Hakları Yönetmeliği (01.08.1998/23420); Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi; İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (09.12.2003/25311); Biyotıp Araştırmalarına Dair Kanun (29.03.2011/27899); İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (13.04.2013/28617); Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği (06.09.2014/29111); Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi; İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu; Türk Tabipleri Birliği Hekimlik Meslek Etiği Kuralları; Türk Tabipleri Birliği Araştırma Etiği Bildirgesi
-------------	---

**Etik Kurul Üyeleri**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Toplantıda Bulunma		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Kadir Babaoğlu Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İ. Erdem Okav Üye	Genel Cerrahi	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Haluk Emre Özel Üye	Restoratif Diş Tedavisi	Kocaeli Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Özlem Yıldız Gündoğdu Üye	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Canan Baydemir Üye	Biyostatistik	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Semih Selcen Göçmez Üye	Farmakoloji	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yusufhan Yazır Üye	Histoloji ve Embriyoloji	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Aslihan Akpınar Raportör	Tıp Tarihi ve Etik	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ceylan Eraldemir Üye	Biyokimya	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

\* Gereke ve öneriler:

KÜ Gönüllü Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu

Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su	Sayfa
Onay formu	18.10.2017/KOG0EK01.2	2/2

### 8.3.EK- 3: Kocaeli İl Sağlık Müdürlüğü İzin Belgesi



T.C.  
KOCAELİ VALİLİĞİ  
İl Sağlık Müdürlüğü

KOCAELİ İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ - KOCAELİ İL  
SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ  
2004/2018 14.43 - 34059705 - 799 - E.10612



Sayı : 34059705-799  
Konu : Uzmanlık Tezi (Buket KARAKOÇ)

#### DAĞITIM YERLERİNE

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı bölümünde Araştırma Görevlisi olarak görev yapmakta olan Buket KARAKOÇ'un 19.03.2018 tarih 65170337 sayılı başvurusuna istinaden "Kocaeli'deki hekimlerin kuduz riskli temasa yaklaşımları" konulu Uzmanlık tezi çalışmasını İlçe Sağlık Müdürlüklerine bağlı Aile Sağlığı Merkezlerinde, çalışmasını yapması Komisyonunuzca uygun görülmüştür. Araştırmacının ön izin formu yoktur.

Gereğini rica ederim.

e-İmzalıdır.  
Op. Dr. Onursal VARLIKLI  
İl Sağlık Müdürü a.  
Sağlık Hiz./İlaç ve Tıbbi Cihaz Başkanı

Dağıtım:  
Müdürlüğümüze Bağlı Tüm İlçe Sağlık Müdürlükleri

Karadenizliler Mah. Elmastepe Cad. No:57 İzmit/KOCAELİ  
Faks No:

e-Posta:kader.bozkus@saglik.gov.tr İnt.Adresi: kism.egitim@gmail.com

Bilgi için Kader BOZKUŞ  
Urvan MEMUR

Telefon No:02623192014

Evrakın elektronik imzalı suretine <http://e-belge.saglik.gov.tr> adresinden 3114dca8-e011-4a37-862a-4a5d0fc6d5c2 kodu ile erişebilirsiniz.  
Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

#### 8.4.EK- 4: Türk Tabipler Birliği Kocaeli Tabip Odası İzin Belgesi



### TÜRK TABİPLERİ BİRLİĞİ KOCAELİ TABİP ODASI BAŞKANLIĞI

Sayı : 2019/50- 542

Tarih: 05/03/2019

**Kocaeli Üniversitesi**

**Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'na**

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak görev yapmakta olan Dr. Buket KARAKOÇ'un uzmanlık tezi olarak "Kocaeli'deki Hekimlerin Kuduz Riskli Temasa Yaklaşımları" isimli anket çalışmasının Türk Tabipler Birliği Kocaeli Tabip Odası'nın resmi internet adresinde yayınlanmasını ve Türk Tabipler Birliği Kocaeli Tabip Odası'na üye hekimlere e-posta yolu ile onbeş gün arayla iki defa ulaştırılmasını 12 Haziran 2018 tarihinde talep etmiştir.

Bu kapsamda "Kocaeli'deki Hekimlerin Kuduz Riskli Temasa Yaklaşımları" isimli anket çalışması (20 Haziran 2018 - 20 Temmuz 2018 ) tarihlerinde Kocaeli Tabip Odası'nın resmi internet adresinde yayınlanmış ve Tabip Odası'na üye hekimlere e-posta yolu ile onbeş gün arayla iki defa ulaştırılmıştır.

Dr. Zeki HAMŐİŐLU  
Kocaeli Tabip Odası  
Yönetim Kurulu Adına  
Başkan

Cumhuriyet Mh. Çoruh Sok. No: 10 Plajyolu İZMİT/KOCAELİ  
TEL: 0.262.226 29 09 - 226 29 10 FAKS: 0.262.226 29 25