

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
I. İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
KLİNİĞİ

Klinik Şefi: Prof. Dr. Necla TÜLEK

KUDUZ AŞI MERKEZİNE BAŞVURAN
HASTALARDA AŞI ŞEMALARINA VE AŞI MARKALARINA
GÖRE YAN ETKİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
UZMANLIK TEZİ

Dr. Tuğba SARI

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Necla TÜLEK

ANKARA

2011

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
KISALTMALAR	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tarihçe.....	4
2.2. Kuduz virüsünün özellikleri	5
2.2.1.Sınıflama	5
2.2.2. Replikasyon döngüsü	5
2.2.3. Yapısı	5
2.3. Epidemiyoloji	6
2.4. Patogenez.....	9
2.5. Patoloji.....	10
2.5.1. İmmun Yanıt.....	12
2.6. Klinik özellikler.....	12
2.6.1. İnsan Kuduzu	12
2.6.2. İnkübasyon	12
2.6.3. Prodrom Fazı.....	13
2.6.4. Nörolojik Faz	13
2.6.5. Komplikasyonlar	14
2.6.6. Prognoz	14
2.7. Tanı	15
2.8. Ayırıcı Tanı.....	18
2.9. Korunma	19
2.9.1. Temas Öncesi Profilaksi.....	19
2.9.2. Temas Sonrası Profilaksi.....	21
2.9.3. Aşı Uygulanmasının Gerekmediği Durumlar.....	26
2.10. Tedavi	27
2.11. İmmünizasyon.....	27
2.11.1. Aktif İmmünizasyon	27
2.11.1.1. Aşı Bileşenleri	28

2.11.1.2. Aşı Yan Etkileri	30
2.11.2. Pasif İmmünizasyon.....	33
2.11.2.1. İmmunglobulin Üretimi	34
2.11.2.2. Serum Tedavisi	34
2.11.2.3. İmmunglobulin Tedavisi.....	34
2.12. Kuduz Aşıları	35
2.12.1. Kuduz Aşısı Tipleri.....	35
2.12.1.1. Beyin Dokusu Aşıları	35
2.12.1.2. Ördek Embriyosundan Hazırlanan Aşılar.....	36
2.12.1.3. Doku Kültürlerinden Hazırlanan Aşılar.....	36
2.12.2. Kuduz Aşılarının Yan Etkileri	37
2.12.3. Önlemler ve Kontrendikasyonlar	39
2.13. Kuduz Bağışık Serumı.....	39
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	41
3.1. Araştırmanın Tipi	41
3.2. Olguların Seçimi.....	41
3.3. Uygulanan Aşı ve İmmunglobulin	41
3.4. Yan Etki İzlemi	42
3.5. İstatistiksel Analiz	42
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ.....	76
7. ÖZET	77
8. KAYNAKLAR	79
9. EK.....	88



TEŞEKKÜR

Gerek eğitimim boyunca, gerek tez çalışmam esnasında bana her zaman yardımcı ve destek olan tez danışmanım Sayın

Prof. Dr. Necla EREN TÜLEK'e
ve Sayın
Prof. Dr. Ali Pekcan DEMİRÖZ'e

Asistanlık eğitimim süresince eğitimimin her aşamasında değerli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm
Emekli Klinik Şef Yardımcımız Sayın
Uzm. Dr. Behiç ORAL'a

Klinik Şef Yardımcılarımız,
Doç. Dr. F. Şebnem Erdiñ, Doç. Dr. Günay Tuncer Ertem ve
Uzm. Dr. Sami Kınıklı'ya

Tezimin her aşamasında bana yardımcı olan,
Doç. Dr. Cemal Bulut'a

Uzmanlarımız;
Uzm. Dr. Doğan Barış ÖZTÜRK ve Uzm. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU'na

Birlikte güzel ve zor günleri geçirdiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma, laboratuvar teknisyenlerimize, hemşirelerimize ve diğer tüm klinik çalışanlarına

Hayatım boyunca beni destekleyen, yanımda olan babama, anneme, ablama ve emeği geçen herkese sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tuğba SARI
ANKARA-2011

KISALTMALAR

RIG: Kuduz İmmunglobulini

HRIG: İnsan Kaynaklı kuduz immunglobulini

ERIG: At kaynaklı kuduz immunglobulini

SSS: Santral sinir sistemi

BOS: Beyin omurilik sıvısı

MNT: Fare serumu nötralizan testi

RFFIT: Hızlı floresan fokus inhibisyon testi

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

RREID: Hızlı kuduz enzim immundiagnoz testi

TST: Temas sonrası tedavi

EMG: Elektromyografi

EEG: Elektroensefalografi

ADEM: Aşı sonrası ensefalomyelit

HDCV: İnsan diploid hücre aşısı

RVA: Adsorbe kuduz aşısı

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

CDC: Hastalık kontrol merkezi

ACIP: Aşı uygulamaları üzerine tavsiye kurulu

ESSEN Şeması: RIG + 5 doz aşı (0.3.7.14.28.gün)

ZAGREP Şeması: 2-1-1 (0. Günde iki doz, 7. ve 21. Günlerde tek doz aşı)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kuduz, insanlarda ve birçok memeli hayvanda ölümcül seyreden ensefalomiyelite yol açan akut viral bir zoonotik hastalıktır (1). Kuduz; Antartika ve bazı ada ülkeleri haricinde tüm ülkelerde görülen, oldukça etkin bir profilaksisi olmasına karşın, birçok ülkede ölüm nedeni olmaya devam eden, fatalitesi en yüksek viral enfeksiyondur. Bildirim sorunları nedeniyle dünyada olguların resmi rakamlardan çok daha fazla olduğu, her on beş dakikada bir kişinin, yılda 40000–100000 kişinin öldüğü tahmin edilmektedir (1,2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün verilerine göre vakaların büyük çoğunluğu Asya ve Afrika ülkelerinden rapor edilmiştir ve %30-50 kadarı 15 yaş altındadır (3).

Kuduz virüsüyle karşılaşma hem tıbbi, hem de ekonomik pek çok soruna neden olur. Kuduzun mevcut bir tedavisinin olmaması nedeniyle profilaksi çok önem kazanmaktadır. Kuduz profilaksisi daha çok temas sonrası yapıldığı gibi bazı durumlarda temas öncesi profilaksi de yapılmaktadır (4,5). DSÖ’ye göre; çoğunluğu Asya’dan olan, yıllık on milyondan fazla insan, temas sonrası aşılanmaktadır (3). Ülkemiz son yıllarda insanlardaki olgu sayısının çok azalmasına rağmen Avrupa kıtasında köpek kaynaklı kuduzun görüldüğü tek ülkedir. Yılda 100000’den fazla kişi kuduz riskli temas nedeniyle profilaksiye alınmaktadır, bu da hastalığın ülkemizdeki ekonomik yükünü göstermede önemli bir göstergedir (1).

Kuduz profilaksisi aktif ve pasif immünizasyonla olmaktadır. Modern doku kültürü ile hazırlanmış aşılar, kuduz immünglobulini (RIG) ile beraber uygun dozda ve zamanda uygulandığı takdirde profilakside %100’e yakın başarı sağlanmaktadır (4). Günümüzde temas sonrası çeşitli profilaksi şemaları uygulanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü’nün önerdiği 0., 3., 7., 14., 28. ve 90. günlerde insan diploid hücre aşısı (HDCV) + kuduz immün globülini önerilmektedir. 2009’da Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) yeni aşı şema önerileri getirmiştir. Essen rejimine (0., 3., 7., 14., 28.) alternatif olarak 28. gündeki aşının yapılmayarak da benzer antikor düzeylerinin korunduğunu ortaya koymuştur (4,5).

Aşı maliyetini azaltmak için farklı rejimler geliştirilmiş ve DSÖ’nün önerisiyle özellikle gelişmekte olan ülkelerde uygulanmaya başlanmıştır. Bunlardan üçü intradermal, biri intramüsküler olarak uygulanan şemalardır. İntradermal (i.d.) şemalar: 1)“Thai Red Cross” (TRC-ID) ya da “2 bölge i.d rejimi”nde 0,1 mL

herhangi bir potent doku kültür aşısı 0., 3., 7. günlerde iki farklı bölgeye (deltoid) ve 28., 90. günlerde de birer doz olmak üzere toplam sekiz doz uygulanır. 2) "Oxford" veya "sekiz bölge" rejiminde 0,1 mL olarak aşı sıfırıncı günde sekiz bölgeye (deltoid bölge, gluteal, supraskapular ve alt abdominal) yedinci günde dört bölgeye (deltoid bölge, gluteal) 28. ve 90. günlerde birer doz deltoid bölgeye uygulanır. Bu iki rejim RIG'in bulunamayacağı zaman da bir seçenek olarak uygulanabilir. 3) "Zagrep şeması" olarak bilinen, intramüsküler (i.m.) olarak uygulanan, "2-1-1" şemasıyla bir doz sağ kola, bir doz sol kola olmak üzere 0. günde iki doz, 7. ve 21.günde de birer doz olmak üzere toplam dört doz uygulanır. Bu şema da RIG' nin uygulanamadığı durumlarda önerilmekte ve erken antikor yanıtı oluşturmaktadır (6, 7, 8). 4) Thai Red Cross aşı şemasının yerine de 4-4-4 rejimi önerilmektedir. Hasta ilk geldiğinde deltoid üzerine dört bölgeye subkutan purifiye vero hücre tip aşı uygulanmakta, diğer aşılar 0., 3. ve 7. günlerde tamamlanmaktadır (4,9,10).

İmmünglobulinler, hiperimmünize donörlerin (insan veya at) serumlarının purifiye edilmesinden elde edilir. İnsan (HRIG) ve at (ERIG) kaynaklı olmak üzere iki çeşit kuduz immünglobulin (RIG) preparatları kullanılmaktadır. Önerilen doz, insan kaynaklı kuduz antiserumunda (HRIG) 20 IU/kg, at kaynaklı kuduz antiserumunda (ERIG) ise 40 IU/kg' dır. Geçmişte önerilen uygulama şekli, toplam dozun ½'si yara çevresine, ½'si gluteal bölgeye intramüsküler enjekte edilmesi şeklindeydi. Fakat son yıllardaki DSÖ ve CDC önerilerine göre anatomik olarak uygun olması halinde tam doz yara çevresine uygulanır (4, 6, 11, 12).

Ülkemizde temas öncesi ve sonrası kuduz profilaksisi 09/05/2005 tarihli ve B100TSH0110002 / 7755 sayılı T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Kuduz Korunma ve Kontrol Yönergesine göre yapılmaktadır (11). Eylül 2010'a kadar Ankara ilinde hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği tek referans merkezdi. Ankara ili merkez ve çevresinden ayda 200-300, yılda ortalama 3000-4000 kuduz şüpheli teması olan hasta kliniğimize başvurmaktadır. Bu hastaların yaklaşık %50'si profilaksiye alınmaktadır. Ankara ili ve çevresinde 1995 yılından itibaren hayvan kuduzu görülmemesi nedeni ile takipli hayvanlar ile temasta aşılama ertelenmektedir.

Günümüzde kullanılan modern hücre kültürü aşılarının kullanımı sonucunda eski aşılara oranla daha az ciddi ve daha az sıklıkta reaksiyon görülmektedir. Genel

yan etkiler hafif olarak lokal reaksiyonlar (eritem, ödem, kaşıntı vb.) ve ürtiker, artralji, anjioödem, bulantı-kusma, ateş, baş ağrısı, abdominal ağrı, kas ağrısı, baş dönmesi gibi sistemik reaksiyonlar görüldüğü bildirilmektedir. Kliniğimizde at kaynaklı heterolog immun globulin kullanılmaktadır. İmmun globuline bağlı yan etkiler lokal ağrı ve hafif ateş, anafilaksi, anjiyonörotik ödem, nefrotik sendrom, jeneralize ürtiker, atopik hastalarda astım krizi, eritematöz döküntüler ve eklem ağrısı olarak bildirilmiştir (11, 13).

Bu çalışmada, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün Kuduz Korunma ve Kontrol Yönergesi'ne göre kuduz riskli temas sonrası uygulanan RIG + 5 doz aşı (0., 3., 7., 14., 28. gün) ve RIG bulunamadığı veya uygulanamadığı durumlarda uygulanan "2-1-1" aşı şeması sonrası gelişebilecek yan etkiler araştırılmıştır (11).

Bu çalışmadaki amacımız, kuduz aşı merkezimize başvuran hastaların demografik özellikleriyle birlikte yapılan aşının gelişebilecek yan etkilerini izlemede ve risk durumuna göre yarar zarar oranını belirlemede bölgesel bir veri oluşturmaktır. Ayrıca farklı aşı şemaları ve markalarına göre yan etkilerin farklılığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Kuduz, merkezi sinir sistemine spesifik nörotrop bir virüs tarafından meydana getirilen akut, enfeksiyöz bir ensefalittir (5).

“Rabies” latincede çılgınlık anlamına gelmekte olup asıl kökü “rabere” çıldırmaktır. Kuduz hakkında ilk bilgileri M.Ö. 23. yüzyıl'da Babylon Eshnuna ortaya atmıştır. Yine MÖ. 500'de Demokritus hayvanlardaki kuduzu tanımlamıştır. 16. yüzyıl'da Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) sığırlar ve insanlara hastalığın yarasalar aracılığıyla bulaştığı gözlenmiştir (2). On dokuzuncu yüzyıl sonlarına dek tedavi amacıyla yara temizliği, koterizasyon, çeşitli kimyasallar, bitki ve hayvan parçaları (köpek çene kemiği tozu, yeni doğan tayın kurutulmuş dili vb.) kullanılmış, bazıları da kuduzu “bir histeri” olarak yorumlamıştır. 1804'de Alman bilim adamı Zinke, kuduzun köpek salyasıyla geçtiğini tanımlamıştır ve kuduz hayvanın salyasındaki etkene “zehir” veya “pislik” anlamına gelen “virüs” adı verilmiştir. 1800'lü yılların sonuna kadar belirgin bir gelişme olmamış ama birçok gözlem 1885'te Pasteur'un kuduz aşısını geliştirmesine katkı sağlamıştır. Pasteur'un aşı çalışmaları, Roux ve diğer arkadaşları tarafından sürdürülmüştür. Sonraki yıllarda sinir dokusu aşısının etkinliği ve güvenilirliğini artırmak amacıyla çalışmalar yapılmıştır. 1950'li yıllarda ördek embriyo aşısı gibi embriyon doku aşıları geliştirilmiş ve 1980'li yıllara dek kullanılmıştır. Ardından Dr. Hilary Korowski ve arkadaşları tarafından etkin ve güvenli diploid hücre aşıları geliştirilmiştir (1).

1903'te Adelchi Negri stoplazmik inklüzyon cisimciğini tanımlayana dek kuduzun tanısı sadece klinik olarak yapılmaktaydı. 1958'de florasan antikör testi geliştirilinceye dek de tanı bu yolla konmuştur (2). Negri cisimciklerinin bulunması bilimsel tartışmaları artırmış ve bulunduktan birkaç ay sonra Napoli'de Alfonso di Vestea, Paul Remlinger ve İstanbul'dan Rıfat Bey etiyolojik ajanın filtre edilebilen bir virüs olduğunu göstermişlerdir. Kuduzun nörotropik bir virüsle oluştuğu, virüsün tanımı, taksonomik özellikleri, patolojik tanısı ile ilgili gelişmeler ancak 20. yüzyılın ikinci yarısında olabilmıştır (1).

2.2. Kuduz Virüsünün Özellikleri

2.2.1. Sınıflama

Kuduz ve kuduz ilişkili virüsler, negatif sarmallı RNA virüsleri olup, Mononegavirales takımında, Rhabdoviridae ailesinde, Lyssavirus cinsi içinde içinde yer alırlar. Lyssavirüs genusunun diğer üyeleri nadiren insan hastalığına sebep olur (1, 2, 14, 15,16) .

2.2.2. Replikasyon Döngüsü

Lyssavirus’ ların replikasyonunun diğer negatif sarmal RNA viruslarına benzer olduğuna inanılmaktadır. Bir *Lyssavirus* 'da enfeksiyon süreci, virüs zarfının konak hücre zarına füzyonu (adsorbsiyonu) ile başlar. Adsorbsiyonu takiben virüs konak hücreye penetre olur ve pinositoz yoluyla sitoplazmaya girer. Viryonlar büyük endozomlarda toplanır. Viral membranların, endozomal membranlarla birleşmesi sonucunda viral ribonükleoproteinler sitoplazma içine salınır (mantodan soyunma). N, P, M, G ve L proteinlerinin sentezi için gerekli olan translasyon sitoplazmadaki ribozomlarda gerçekleşir. Viral toplanma (assembly) sırasında N-P-L kompleksi, RNP çekirdeği oluşturmak üzere negatif genomik RNA ipliğini kılıf gibi sarar. Daha sonra RNP-M kompleksi plazma membranının viral glikoproteinlerin yerleştiği bölgesine göç eder. Olgunlaşmasını tamamlayan virüs çoğalmış olduğu hücreyi plazma membranından tomurcuklanmak suretiyle terk ederken aynı zamanda bir zarf ile de çevrelenir (17).

2.2.3. Yapısı

Lyssavirüsler mermi şeklinde, ortalama uzunluğu 180 nm ve ortalama çapı 75 nm'dir. Virüs kompleks bir helikal nükleokapsite sahiptir. 30-35 spiralın her biri 4,2 ve 4,6 nm uzunluğundadır. Bu yapı 7,5-10 nm kalınlığında lipoprotein bir zarfla çevrilmiştir. Glikoprotein (G protein) yapı 10 nm'dir.

Kuduz genomu tek negatif sarmallı RNA molekülü olup $4,6 \times 10^3$ kD'luk kütleyle sahiptir. N, Ns (veya M1), M (veya M2), G, ve L olmak üzere 5 geni vardır (2).

Lyssa virüslerin özelliklerine göre farklı terimler kullanılabilmektedir. Uzun yıllar doğal virüs, ‘‘Pasteur’ün sokak virüsü’’ ya da ‘‘vahşi tip virüs ‘’ olarak

adlandırılmıştır. Doğal virus bir hastadan elde edilebilir ama laboratuvar özellikleri iyi tanımlanamamıştır. Tersine “fiks virüs” (sabit virüs) Pasteur’un kuduz inekten ilk izolasyonundan sonra laboratuvarında sürekli hayvan ve hücre kültür pasajları ile canlı tutulmuş, virülans değişimi, inkübasyon süresi, fenotipik, patolojik ve klinik özellikleri iyi tanımlanmıştır (1).

Virüs, 3’ten küçük ve 11’den büyük pH’yı tolere edemez ve ultraviole ışığında inaktive olur. Güneş ışığı, formalin, fenol, eter ve tripsin gibi maddeler ve deterjanlarla muamele virüsü inaktive eder (2). Nörotropik virüslerdir, laboratuvar koşullarında birçok memeli beyin dokusunda (tavşan, fare, koyun), hücrelerinde (yavru hamster böbreği, nöroblastoma ve Vero hücreleri, insan diploid hücreleri gibi) ve kuş hücrelerinde üretilirler (1).

2.3. Epidemiyoloji

Kuduz, dünyada halâ önemini koruyan bir hastalıktır. Antartika ve birkaç ada dışında kuduz, tüm dünyaya yayılmıştır. DSÖ verilerine göre her yıl yaklaşık on milyon kuduz riskli temas ve yaklaşık 55000 ölüm görülmektedir. Vakaların büyük çoğunluğu Asya ve Afrika ülkelerinden rapor edilmiştir ve %30-50 kadarı 15 yaş altındadır. Profilaksi için yaklaşık 560 milyon dolar para harcanmaktadır (3). Tüm dünyada hayvan kuduzunun %54’ünün köpeklerde, %42’sinin vahşi hayvanlarda, %4’ünün yarasalarda bulunduğu görülmüştür. Kuduzun insanlara bulaşmasında önemli kaynak ülkemizde ve dünyanın pek çok bölgesinde köpekler, ABD’de yarasalar, Avrupa’da tilkilerdir. Kuduz virusu konağa genellikle ısırılma sonucunda, salya içindeki virüsün subkutan dokulara ve kaslara inokülasyonu yoluyla girmektedir. Nadir olarak enfektif salyanın bütünlüğü bozulmuş deri veya intakt mukozalara teması ya da enfekte hayvan aerosollerinin solunması da virüsün bulaşmasına neden olabilmektedir (17).

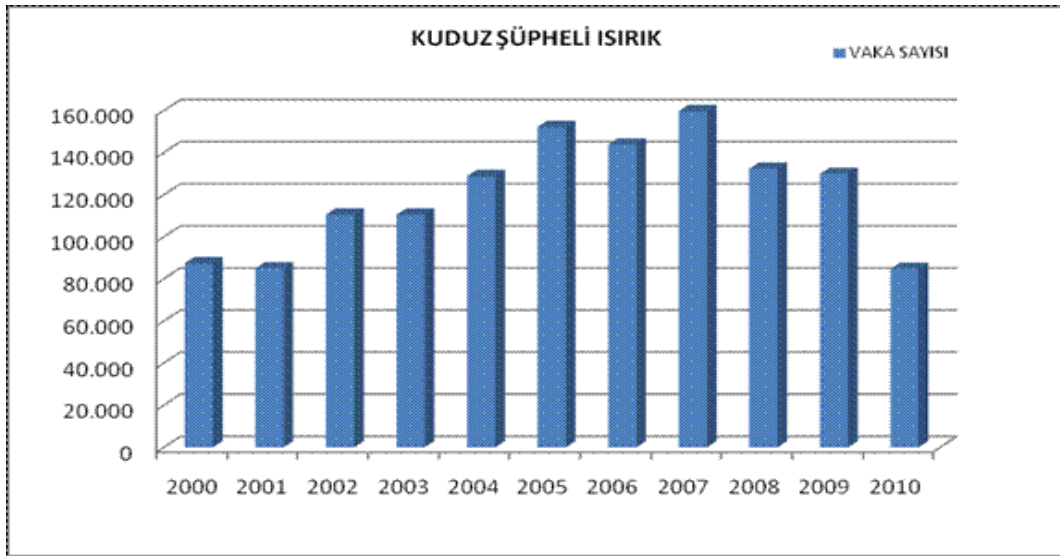
İnsandan insana geçiş, kornea transport alıcıları olan 10 hastada bildirilmiştir. Kuduz ensefaliti olan birkaç kadın, sağlıklı bebekler doğurmuşlardır. Sadece bir olguda neonatal kuduz gözlenmiştir. Hayvanlarda vertikal geçiş dökümante edilmiştir (2, 15).

Kuduz ülkemizde de önemli halk sağlığı sorunlarına sebep olmaktadır. Yılda yaklaşık olarak 100 000 kuduz riskli temas vakası olmakta ve bunların %90’ına

yakın bir kısmı kuduz profilaksisine alınmaktadır. Tablo 1 ve şekil 1’de 2000-2010 yılları arasında görülen kuduz riskli ısırık vaka sayıları verilmiştir (18).

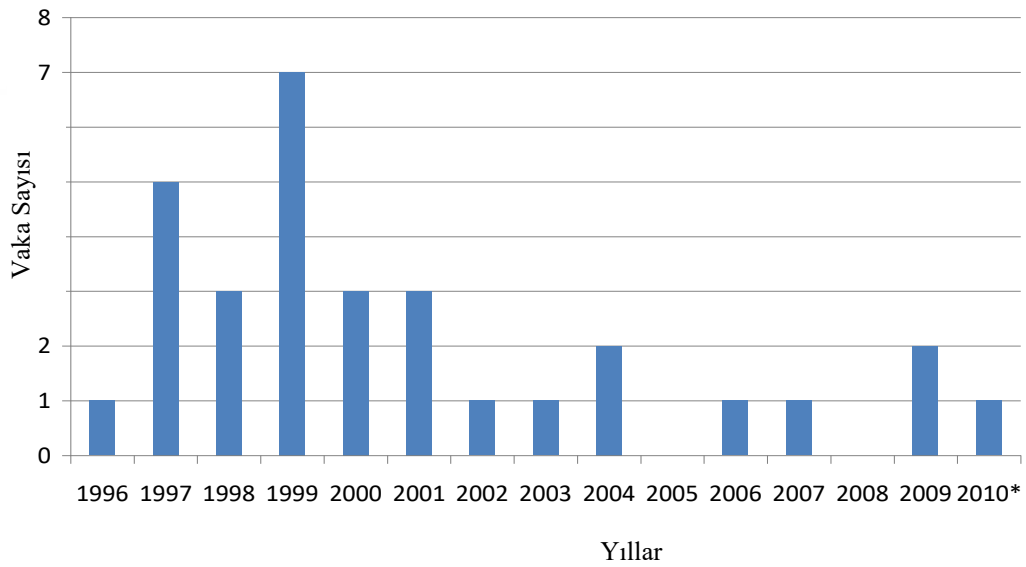
Tablo 1: Türkiye’de Kuduz Riskli Isırık Vakaları; 2000-2010

Yıllar	Yıl ortası Nüfus	Vaka Sayısı	Morbidite Hızı (100.000)
2000	67.844.903	87.508	128,98
2001	68.365.000	85.030	124,38
2002	69.302.000	110.646	159,66
2003	70.231.000	110.624	157,51
2004	71.152.000	128.951	181,23
2005	72.065.000	152.317	211,36
2006	72.974.000	143.915	197,21
2007	70.586.256	159.849	226,459
2008	70.586.256	132.444	187,634
2009	71.517.100	129.911	181,650
2010	71.517.100	84.803	118,577



Şekil 1: Kuduz riskli ısırık vakalarının yıllara göre dağılımı

Kuduz insan vakalarının yıllara göre dağılımına bakıldığında, 1980 yılında 30 kuduz vakası olmasına rağmen 1989 yılında on vaka, 1999 yılında yedi vaka, 2000-2007 yılları arasında 11, 2007 yılında bir, 2008 yılında kuduz vakası ülkemizde görülmezken, 2009 yılında iki vaka ve 2010 yılında bir vaka görülmüştür. Şekil 2’de 1996 ve 2010 yılları arasında Türkiye’de görülen kuduz vaka sayıları gösterilmiştir (18).



*2010 yılı 10 ay

Şekil 2:Kuduz Vakalarının Yıllara Göre Dağılımı

Ülkemizde kuduza yakalanma olasılığı olan vahşi hayvan türleri; kurt, kır kurdu, tilki, çakal, yaban kedisi, kokarca, gelincik olup, evcil hayvan türleri ise; köpek, kedi, sığır, koyun, keçi ve atıdır. Ülkemizde ve dünyada bugünkü verilerle fare, sıçan, sincap, hamster, kobay, gerbil, tavşan, yabani tavşan ısırıklarında insana kuduz geçişi gösterilmemiştir. Bu nedenle hayvan sağlığı ile ilgili kurumlar özel bir veri bildirmediği, bu tür hayvan ısırıklarında profilaksi gerekmez (11). Tablo 2’de 2002-2008 yılları arasında ülkemizde kuduz riskli temasa neden olan hayvanların dağılımı görülmektedir (18).

Tablo 2: Ülkemizde Kuduz Riskli Temasa Neden Olan Hayvanların Dağılımı (2002-2008)

Yıllar	Köpek n (%)	Kedi n (%)	Vahşi Hayvan n (%)	Diğer n (%)
2002	85 416 (76)	20 635 (18.3)	1 177 (1.0)	5 051 (4.0)
2003	83 872 (76)	21 113 (19.1)	933 (0.8)	4 256 (3.8)
2004	98028 (76.1)	25 394 (19.7)	906 (0.7)	4 459 (3.4)
2005	112 079 (73.9)	33 383 (22.0)	1 101 (0.7)	4 994 (3.2)
2006	107 763 (75.2)	30 639 (21.3)	994 (0.6)	3 861 (2.6)
2007	117 290 (73.5)	36 784 (23)	1065 (0.6)	4438 (2.7)
2008	75280 (76.4)	19921 (20.)2	680 (0.6)	2645 (2.6)

2.4. Patogenez

Kuduz virüsü, ısırılan yara bölgesinde nöromüsküler bileşkede asetilkolin reseptörüne bağlanır. Nöromüsküler kavşak da nöronal invazyonun ana bölgelerinden biridir. Virüs tutulmasına bağlı asetilkolin (Ask) reseptörleri inhibe olur (19).

Bu bağlanma da muhtemelen sinir sistemine geçiş için önemli bir yoldur. Kuduz enfeksiyonu virüsün periferel sinirler aracılığıyla sentripedal yayılım göstererek santral sinir sistemine gelmesi (SSS), burada prolifer olmas ve santrifugal yolla periferel sinirler yoluyla pek çok dokuya yayılmasıyla başlar. Virüsün SSS' ye hematojen yolla da ulaşabileceği söylenmişse de tam olarak gösterilememiştir. Deride bir çatlaktan, mukozal yüzeyden veya solunum yolundan herhangi bir şekilde virüs alındıktan sonra kas hücrelerinde virüs replike olur ve böylece kası enfekte eder. Daha sonra kası inerve eden siniri enfekte eder ve inkübasyon periyodu boyunca günde 8-100 mm ilerleyerek bu sinirlerin aksonları aracılığıyla merkeze doğru ilerler. Replikasyon periferel nöronlarla devam eder. Virüs arka kök ganglionlarda 60-72 saat inoküle olur. Spinal kord nöronlarına hareket etmeden önce duyu sinirlerine de taşınır (2, 13, 15, 16).

Buradaki viral replikasyon ganglionörönitile sonuçlanır ve ısırık bölgesindeki ağrı, parestezi gibi ilk belirtileri oluşturur (1).

Doğal kuduz enfeksiyonu gelişimi sırasında lokal viral replikasyon periyoduna ihtiyaç vardır. Bu dönemde yapılacak olan kuduz immünglobulini ile aktif aşı sayesinde virüsün sinir sistemine geçişi önleneyeğinden hastalıktan da korunmuş olunur. Virüs sinir sistemine geçtikten sonra verilecek olan tedavi replikasyonu ve yayılımı engelleyemez. Virüs retrograd aksoplazmik akımla merkeze doğru ilerler. Spinal korda ulaşılması halinde virüs SSS'ne atlar. Bu geçiş sinaptik bağlantı yoluyla olur. Sonuçta her nöron etkilenmiş olur (2). En ağır enfeksiyon hipokampus, beyin kökü, pons çekirdeklerinin ganglionik hücreleri ve beyinciğın purkinje hücrelerinde gözlenir (17). Enfeksiyonun beyindeki anatomik lokalizasyonu hastalığın seyrinde ortaya çıkan semptomlar ile ilgilidir. Özellikle limbik bölgedeki nöronların tutulması sonucunda eksitabilite ve ajitasyon tarzında ortaya çıkan davranış değışiklikleri kuduzun vektörler arasında ısırma yoluyla yayılmasını kolaylaştırır (17).

SSS enfeksiyonu sonrasında, periferel sinirler aracılığıyla virüs geri kalan vücudun diğerkisimlarına yayılır. Virüs iskelet ve kalp kası, adrenal bezler, böbrek, retina, akciğerk, karaciğerk, kornea, pankreas ve saç folliküllerinin yanındaki sinirlerde depolanır ama enflamasyona yol açmaz (miyokardit olabilir). Virüs, tükürük, gözyaşı ve solunum salgılarında bulunur, nadiren sütte ve idrarda saptanmıştır. Virüsün tükürükte yüksek konsantrasyonda bulunması, oral mukozadaki duyuusal sinir uçlarından dökülmesine ve tükürük bezlerinde çoğalmasına bağılıdır. Kuduzun SSS'ni harabiyetinin mekanizması karmaşıktır. Nöronal nekroz patolojisi çok az bilinmektedir. Nörotransmisyonun etkisi olabilir. Üretilen G proteini ile farklı viral suşların patojenitesi arasında ters bir ilişki vardır (1, 2, 13, 16).

2.5. Patoloji

Kuduz virusu ile enfekte insan ve hayvanlarda MSS'de olan değışimler nöropatolojik olarak diğerk MSS viral hastalıklarına benzer; hiperemi, değışen derecelerde kromatoliz, nükleer piknoz, sinir hücrelerinin nöronofajisi, Virchow-Robin boşluğunun lenfosit ve plazma hücreleriyle infiltrasyonu, mikrogliyal

infiltrasyon görülür. Enflamatuvar hücreler oldukça azdır (1). Mikroskopik patolojik incelemede ise Negri cisimciklerinin görüldüğü tipik bir ensefalit tablosu gözlenir.

Negri cisimcikleri; yuvarlak veya oval, viral nükleokapsid içeren, 1-7 μ m çapında genellikle eozinofilik boyanan sitoplazmik inklüzyonlardır (2). Inklüzyon cisimcikleri, en sık hipokampustaki piramidal hücrelerde, daha az yoğunlukta da kortikal nöronlarda ve serebellar Purkinje hücrelerinin sitoplazmasında izlenir. Çılgın kuduz formunda beyin tutulumu ön plandadır, vasküler konjesyon ve ödem gelişir. Beyindeki başlıca lezyonlar; perivasküler ve perinöral infiltrasyon, nöronal nekroz ve nöronöfajidir. Demiyelinizasyonla birlikte, akson ve myelin örtülerinde de dejenerasyon vardır. En yaygın lezyonlar pleoensefalondadır. Periferik sinirlerde segmental demiyelinizasyon meydana gelir ki bu da akut inflamatuvar polinöropatiye benzemektedir. Medulla spinalisteki bulgular da beyindekilere benzer. Özellikle arka boynuzdaki hasar daha ağırdır. Hiperemi, nöronal dejenerasyon ve hücreyel infiltrasyon gözlenir.

Hastalığın paralitik formunda ise etkilenen yer spinal korddur. Ağır inflamasyon ve nekroz mevcuttur. Beyin kökü daha az tutulur. Medulla spinalis'in gri ve beyaz cevherindeki demarkasyon hattının kaybolmasına neden olabilen yaygın hemorajiler gelişebilir.

Paralitik formdaki bazı hastalarda kortikal negri cismi mevcuttur. Bunun yanında tüm örneklerde perivasküler lenfositler kılıf ile nekrozla karakterize ensefalit söz konusudur. Bazı olgularda histolojik olarak menenjit görünümü mevcuttur. Asidofilik Lyssa cismi, ultrastrüktürel olarak negri cismine benzer (2, 13, 16, 20). Nöronal fonksiyonda bozukluğa yol açan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Yoğun viral replikasyon sonucu metabolik havuzların tüketilmesi, temel nörolojik fonksiyonlar için gerekli protein sentezlerinin inhibisyonu, geç konak yanıtının baskılanması ve hücre ölümü şimdilik en olası mekanizma gibi durmaktadır. Patogenezle ilgili bir hipotez de yeni internöronal bağlantıların oluşmasıyla normal nöral yolun kısılması ve hücre ölümüdür (1).

Virüs SSS tutulumu dışında vücuttaki diğer organları da etkileyebilir. Kalp tutulumuna bağlı miyokardit gelişebilir. Kardiak bozukluk, feokromasitomada olduğu gibi hiperkatekolaminerjik durumlarda meydana gelen miyokardite benzer. Bazı

hastaların kalbinde negri cisimciği bulunur, bu durumda direk virüsün rolü olduğu izlenir (21).

2.5.1. İmmün Yanıt

Enfeksiyonu takiben kuduz virüsü immün sistemi uyarır. Doğal kuduz enfeksiyonunda immün yanıt hastalığı iyileştirmede yetersizdir. Kuduz immünsüpresyona neden olabilir. İmmünsupresif etki, beyindeki minimal histopatolojik değişikliklerle açıklanabilir ve bu da, kuduz nükleoproteininin zayıf süperantijen gibi davranarak Th-2 lenfositleri uyararak, inefektif poliklonal antikor yanıtını harekete geçirmesiyle ilişkilidir. Aşılanmamış bir hastada, ensefalit gelişmeden önce immünolojik yanıtla ilişkin herhangi bir bulgu tespit edilemez. Hastalığın başlangıcında bir miktar antikor oluşmasına rağmen nötralizan antikorlar genellikle semptomların çıkmasından bir-iki hafta sonra ortaya çıkar. Bir süre sonra da BOS'da gözlenir. Paradoks olarak inkübasyon süresi, daha önce kuduz aşısı yapılmış olan hastalarda daha kısadır. Kuduzla özgü IgM, IgG'den daha önce tesbit edilmez ve tanıda duyarlı değildir. Antikor varlığı aşılanmamış hastalarda tanı koydurucudur. Çılgın kuduz gelişen bazı hastalarda periferik kan lenfositlerinde özgül bir transformasyon gözlenmiştir, ancak parolitik formda bu yoktur. Deneysel hayvanlarda enfekte olmuş hayvanlarda tam tersine rastlanılmıştır. Virüs makrofajlar içinde persiste kalabilir ve daha sonra hastalığa neden olabilir. Bu da çok uzun inkübasyon periyodunu (bazı hastalar için) açıklayabilir (2,15,22).

2.6. Klinik Özellikler

2.6.1. İnsan Kuduzu

Kuduzda klinik sıklıkla “çılgın” ve “paralitık” olmak üzere iki kategoride ortaya çıkar. İnsan kuduz enfeksiyonu genellikle; inkübasyon, prodrom, nörolojik faz, koma, ölüm veya iyileşme olarak beş klinik fazda ortaya çıkar (2, 23, 24).

2.6.2. İnkübasyon

Kuduz'un ortalama inkübasyon süresi 20-90 gündür. Olguların %75'inde bu dönem 20-90 gün arasındır. Fakat dört gün kadar kısa olabileceği gibi 19 yıla kadar da uzayan süre bildirilmiştir. İnkübasyon periyodu çeşitli faktörlerden etkilenmektedir.

Viral inokülüm miktarı önemlidir. Virüs miktarı inkübasyon periyoduyla ters orantılıdır. Virüsün inoküle olduğu bölge de ayrı bir belirleyicidir. Periferik bölgelere göre kafa ve boyun ısırıklarının inkübasyon süresi daha kısadır. Yine önemli olan inokülasyon bölgesinin göreceli innervasyonudur. Isırılan bölgeler yüz, eller, genital bölge gibi innervasyonu yoğun olan bölgeler ise süre kısadır. Isırılan kişinin yaşıyla inkübasyon süresi de ters orantılıdır. Tek bir ısırığa oranla çoklu ısırıklar hastalığın geçişinde riski artırmaktadır. Daha önce yara bulunan bir yerin ısırılması halinde virüs daha rahat geçebilir. Yaradan geçebileceği gibi, mukoz membranlardan veya aerosol halinde virüs solunum yoluna da geçebilir (2, 4, 5, 13, 16, 25, 26). Korneal transplantasyon yoluyla insandan insana bulaşan sekiz olgu (1978 yılında Amerika'da, 1979 yılında Fransa'da, 1981 yılında 2 hastada Tayland'da, 1987 ve 1988 yıllarında iki hastada Hindistan'da ve 1994 yılında iki hastada İran'da) bildirilmiştir (14, 27). Yedi organ transplantasyon alıcısında (2004 yılında Amerika'da ve 2005 yılında Almanya'da) kuduz gelişmiştir (26, 27). Transplant alıcılarında ortalama bir ay içerisinde kuduz belirtileri görülmüştür (30, 31).

2.6.3. Prodrom Fazı

Kuduz virüsünün merkezi sinir sistemine (SSS) ulaşmasıyla prodrom dönemi başlar. Bu dönemde semptomlar nonspesifiktir ve diğer sistemik viral enfeksiyonlara benzemektedir. Lokal ve sistemik semptomlar beraberce ortaya çıkar. Prodromal dönemi 1-10 gün arasında değişmektedir (30).

2.6.4. Nörolojik Faz

Merkezi sinir sistemini'nin disfonksiyonuyla nörolojik faz başlar, ağırlıklı olarak nörolojik belirtiler ortaya çıkar. Hiperaktivite, yorgunluk erken belirtilerdendir. İki formu vardır. Çılgın form ve paralitik form. Çılgın formda; hidrofobi, deliryum, ajitasyon vardır. İki kuduz formunu patogenetik olarak birbirinden ayırmak zordur. İki form arasında virolojik ya da antijenik farklılıklar da bulunmamaktadır. Her iki formda da koma öncesi hastalık 2-14 gün sürer. Koma dönemi genellikle semptomların başlangıcını takiben 10 gün içinde görülür. Saatler veya aylar sürer. Apneik solunum paterni oluşmasıyla beraber SSS disfonksiyonu meydana gelir ve jeneralize paralizi ile sonlanır (2, 4, 13).

Semptomların ortaya çıkmasından ortalama 18 gün sonra ölüm gözlenir. Yoğun bakım sağ kalım süresini %50 uzatmaktadır (32, 33).

2.6.5. Komplikasyonlar

Kuduz komplikasyonlarının çoğu hastalığın son döneminde gözlenir. Bunlar aşağıdaki gibidir;

A. Nörolojik komplikasyonlar

Nöbetler halinde gelen eksitasyon, halusinasyon, hidrofobi, aerofobi, fotofobi, parezi, paralizi gibi lokalize nörolojik belirtiler, serebral ödem, ensefalit,

B. Salgı bezleri fonksiyon bozuklukları

Antidiüretik hormon salgılanmasında artış, diabetes insipidus,

C. Solunum sistemi komplikasyonları

Hiperventilasyon, hipoksemi, apne, atelettazi, pnömoni, pnömotoraks,

D. Kardiyovasküler sistem komplikasyonları

Kardiyak aritmi, interstisyel dejeneratif miyokarditler, hipertansiyon, hipotansiyon, konjestif kalp yetmezliği, arteriyel venöz trombozlar, vena cava superior tıkanması, kalp durmaları,

E. Diğer komplikasyonlar

Anemi, gastrointestinal kanamalar, hipertermi, hipotermi, hipovolemi, hipervolemi, paralitik ileus, idrar kesesi paralizileri, interstisyel nefritlerdir (13).

2.6.6. Prognoz

Hastaların yaşam süresi gördükleri tıbbi bakıma bağlıdır. İyi bir yoğun bakım uygulanmaması halinde komayı takiben birkaç gün veya saatler içinde serebral veya kardiyovasküler disfonksiyona bağlı ölüm meydana gelir (4,13).

Kuduz olup da iyileşen beş olgu yayınlanmıştır. İlk vakada altı yaşında bir erkek çocuğu yarasının ısırmasından 20 gün sonra ve 14 günlük ördek embriyo aşısı profilaksisini tamamlamasından iki gün sonra klinik ortaya çıkmıştır. Yedi günlük kısmi bir koma döneminden sonra düzelmiştir (34). İkinci vaka, 45 yaşında bir bayan hasta, köpek ısırmasını takiben 21 gün sonra kadında hastalık gelişmiştir. Bu hastaya da 12 günlük dozda fare beyin kuduz aşısı uygulanmış ve 13 aylık dönemde iyileşmiştir (35). 32 yaşında laboratuvar teknisyeni erkek hasta, laboratuvarında kuduz

virüsü ile uğraşırken, temastan 45 gün sonra klinik görünüm ortaya çıkmıştır. Nörolojik bulgularla beraber tamamen düzelmiştir (36). 9 yaşında bir erkek çocuk, enfekte bir köpek tarafından ısırılmış ve 17 gün sonra semptomlar ortaya çıkmıştır.

Hastaya Vero rabies aşısı ve son doz olarak da HDCV uygulanmış, fakat immünglobulin uygulanmamıştır. Hastadan alınan tükürük, korneal sıvı ve boyun biyopsi örneklerinde virüs izole edilememiş, antijen testi negatif imiş, BOS'ta antikor tesbit edilmesi nedeniyle kuduz tanısı konmuştur. Hastada nörolojik sekel kalmıştır (37). 2004 yılında Amerika'da yarası tarafından ısırılan 15 yaşındaki bayan hastada kuduz gelişmiş, BOS' daki antikor tespiti ile tanı konulmuş ve aşı ve immün globulin yapılmadan, antioksidatör ve antiviral tedavi ile hasta iyileştirilmiştir (38).

2.7. Tanı

Dünyanın çoğu bölgesinde kuduz tanısı klinik belirti ve bulgulara dayanmaktadır. Hasta hayvan tarafından ısırıldığı bilinen, hidrofobisi gelişen aşılanmamış bir hastaya kuduz tanısı koymak çok zor değildir. Klinik görünümle konulan tanıyı doğrulamak amacıyla laboratuvar testleri kullanılır. İnkübasyon periyodu süresince tanı koyduracak bir yöntem yoktur. Rutin laboratuvar incelemeleri ile kuduz ensefalitini diğerlerinden ayırmak mümkün olmaz. Kuduz enfeksiyonu histopatolojik inceleme, virüsün izolasyonu, antijenin gösterilmesiyle veya aşılanmamış kimselerde antikorun tespit edilmesiyle doğrulanmaktadır. Bir kısmında beyin omurilik sıvısı bulgusu anormaldir. İncelemede lenfositik pleositoz (5-30 hücre/mm³), normal glukoz seviyesi ve az oranda protein artışı (100mg/dl) gözlenir. Ensefalitlerin en yaygın nedenlerinin diğer testlerle dışlanması ve kliniğin hızla kötüleşmesi kuduzu düşündürmelidir. Beynin bilgisayarlı tomografisi erken dönemde normaldir. Daha sonra beyinde şişme görülür. Manyetik rezonans görüntüleme hipotalamus ve beyin dokusunda artmış T2 sinyali gösterir. İleri dönemde tutulan bölgelerde gadolinyum artışı görülür ve kan beyin bariyerinin bozulduğunu gösterir. Diğer ensefalit nedenleri de benzer değişimlere yol açabilir ve görüntüleme yöntemleri tanıya yetersiz kalır. EEG, EMG, sinir ileti çalışmaları gibi ensefalit tanısında kullanılan diğer testlerin kuduz için tanısal değerleri yoktur (1,13,15,39).

Kuduzun standart tanısında (hayvan veya insan) doku biyopsisinin veya nekropsisinin direkt floresan antikorla boyanma yöntemi kullanılmaktadır. İnsanlarda boyundan, saç çizgisinin üstünden alınan deri biyopsisinin direkt floresan antikor analizi yapılır. Virüsün kıl foliküllerine lokalize olma eğilimi vardır. Semptomların görüldüğü ilk hafta örneklerin %50'sinde kuduz virüsüne rastlanmıştır, daha sonraki zamanlarda artış görülmüştür (40). Tüm yöntemlerin duyarlılığı, laboratuvara alınan örneğin zamanlamasına, viral yayılımına ve test edilen örneğe göre farklılık göstermektedir. Yalancı pozitif sonuçlar bildirilmekle birlikte pozitif sonuçlar kuduz tanısını koydururken, negatif sonuçlar kuduz enfeksiyonunu ekarte ettirmez. Özellikle insan olgularında kuduzdan şüphelenilmesi halinde acil tanı amacıyla reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonun (PCR) dan yararlanılır. Ancak rutin kuduz tanısında kullanılması önerilmemektedir. Bu test BOS veya hasta tükürüğüne veya beyin dokusuna uygulanır (5,6,41).

Aşılanmamış kimselerde BOS' ta veya serumdaki nötralizan antikorlar, fare serumu nötralizan testi (MNT) veya hızlı floresan fokus inhibisyon testi (RFFIT) ile ölçülebilir. Eğer imkan varsa RFFIT, MNT'nin yerine kullanılabilir. Çünkü bu test daha hızlıdır ve en az MNT kadar duyarlıdır. Hastalığın 7-10. günlerinde BOS ve serumda virüs nötralizan antikorları oldukça duyarlıdır.

Tedavi edilmemiş bazı hastalarda altıncı gün antikor tespit edilebilirken sekizinci günde %50' sinde, 15. günde %100' ünde tespit edilebilir hale gelir (5). Ayrıca serumdaki virüsü nötralize eden antikor seviyelerini tespit etmek amacıyla pürifiye kuduz glikoproteini kullanılarak uygulanan ELİSA, hızlı kuduz enzim immünodiagnoz testi (RREID) olarak bilinmektedir. Test, beyin dokusunda kuduz virüsü nükleokapsit antijeni tespitine dayanmaktadır. Antijen ile oluşan reaksiyon çıplak gözle görülebildiğinden (özel bir kit kullanmak şartıyla) bu test herhangi bir sahaya taşınabilir ve birkaç saat içinde sonuç elde edilebilir. Özellikle epidemiyolojik çalışmalarda yararlı olmaktadır. Testin duyarlılığı sınırlıdır. BOS' ta düşük antikor seviyesi bile tanıda değerli olup, TST alan hastalar için de bu durum geçerlidir (5). BOS' ta enfeksiyonu doğrulamak amacıyla, serumda bulunmayan, spesifik oligoklonal bantlar incelenebilir (6,15,39,42,43).

Antijen tespit testlerini doğrulamak ve izolatin hızlı karakterizasyonu için virus izolasyonu gerekli olabilir. Virüsün enfekte dokulardan, tükürükten, boğaz

sürüntüsünden, göz ve nazal mukoza sürüntüsünden izole edilebilmesi değişik hücre dizileri veya laboratuvar kemiricilerine direkt intraserebral inokülasyon yoluyla sağlanabilir. Hücre kültüründe virüs izolasyonu, küçük miktarlardaki kuduz virüsünün gösterilmesinde fare inokülasyonu kadar etkilidir. Bu yöntem aynı zamanda tanı süresini 10-28 günden 2-4 güne kadar indirmektedir ki böylece de deney hayvanı ihtiyacını azaltmış olur. Kültürden izole edilen virüsler genellikle DFA testi ile idantifiye edilirler. Fakat genetik yöntemler de kullanılabilir. Bu teknik her laboratuvar da uygulanamayabilir. Kuduzun laboratuvar tanısında, intraserebral fare inokülasyonu halen en yararlı testtir. Emen fareler (üç günlükten küçük fareler), yetişkin veya büyük farelere göre daha duyarlıdır. İnokülasyondan 3-4 gün sonra öldürülen farelerin beyinlerinin FA ile incelenmesi gözlem süresini de kısaltmaktadır (6,15,39).

Enfekte dokular hematoksilin-eozin veya Mann boyasıyla incelenebilir. İncelemede pembe veya kırmızı intrastoplazmik inklüzyonlar (Negri cisimcikleri) açısından bakılır. Negri cisimcikleri kuduz için patognomoniktir. Öte yandan bazı olgularda olmayabilir ya da bulunduğu yerden tesbit etmek zor olabilir. Yine diğer viral inklüzyonlarla karıştırılabilir (44,45). Tablo 3’de kuduz tanısında kullanılan testler ve önerilen örnekler görülmektedir (1).

Tablo 3:Kuduz tanısında kullanılan testler ve önerilen örnekler

Örnek Türü	Amaç	Test Yöntemi
Yaşamda		
Deri biyopsi	Antijen tespiti	İmmunofloresan test
Tükürük, gözyaşı, BOS	Virüs izolasyonu	Doku kültürü, fare inokülasyon testi
Serum, BOS	Seroloji	Nötralizan antikor*
Postmortem		
Beyin biyopsi (iğne, tam)	Antijen tespiti	İmmunofloresan test
Postmortem örnekler	Virüs izolasyonu	PZR, doku kültürü, fare inokülasyon testi

*Aşılanmamış kişide hemen, aşılanmışsa karşılaştırma için tekrar.

2.8. Ayırıcı Tanı

Çılgın kuduz düşünüldüğünde, asıl ayırıcı tanı diğer viral ensefalitlerle yapılmalıdır. Hayvanla temas öyküsü yoksa ya da bilinmiyorsa, hidrofobi ve hiperaktivite de ön planda değilse ayırmak oldukça güçleşir. Ayırıcı tanıda herpesvirüs, arbovirüs ensefalitleri, Guillain-Barre sendromu, tetanoz, poliyomiyelit, deliryum tremens, psikozlar, ilaç alışkanlıkları, serebrovasküler bozukluklar, aşı sonrası gelişen ensefalomiyelitleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Kuduzda BOS bulguları ile elektroensefalografi (EEG) bulguları herpes simpleks ensefalitine benzeyebilir. Tanı netleşene kadar bazı hastalara tedavide asiklovir verilebilir (15,46).

Tetanoz bazen kuduzla karıştırılabilir. Her iki durumda da opistotonik postür izlenebilir. Öte yandan kuduza ait diğer bulgular (hidrofobi gibi) tetanozda yoktur. Sefalik tetanozun farengeal formuyla karışabilir, ancak ağır tetanozda inkübasyon süresi daha kısadır. Ayrıca BOS ve EEG bulguları tetanozda normaldir. Sitrikinin zehirlenmesi de düşünülerek laboratuvar testleri ile ayrılmalıdır. Bazı ilaçların ve bitki toksinlerinin deliryum tremens etkileri ve eksitatör etkileri kuduzla karıştırılabilir (13,15,47).

Paralitık kuduz, akut inflamatuvar polinöropatiye benzemektedir. Yine transvers myelit veya poliomyelite de benzer. Elektromyografi (EMG) çalışmaları kuduzun polinöropatiden ayrılmasına yardımcı olur. Transvers myelitte lezyon seviyesinde ağrı olması tanıda yardımcıdır. Transvers myelitte duyu seviyesi karakteristiktir, kuduzda ise duyu fonksiyonu normaldir. Poliomyelitte ateş önde gelir ve nörolojik bulgularla beraber ateşin düşmesi tanıyı destekler. Polio aşılama öyküsü alınmalıdır (6,15,48,49).

Gelişmiş ülkelerde, kuduz aşılarna bağlı SSS enfeksiyonu oldukça nadirdir. Fakat nadir de olsa, myelin determinantlarını içeren eski aşılarda uygulanmasına bağlı hastalarda akut dissemine ensefalit (ADEM= Aşı sonrası ensefalomyelit) gelişebilir. ADEM sendromu ensefalite benzer veya beyin absesindeki kitle lezyonuna benzer. Tipik olarak aşılama 10-14 gün sonra başlar. Viral izolasyon yokluğunda, RFFIT spinal sıvıya uygulanır. ADEM'de manyetik rezonans (MR) yüksek-T2 lezyonları izlenir (2,13).

Kuduzla potansiyel temas eden hastalarda psikolojik reaksiyon olarak “kuduz histerisi” izlenebilir. Bunlar su içmeyi reddederler. Kuduz hastalarında ise başlangıçta suya karşı direnç yokken faringeal spazmla suyu reddederler (13,50).

2.9. Korunma

İnsanların hastalanmasının önlenmesindeki en önemli yol; kuduz hayvanların kontrolüdür. Kuduz bazı ülkelerde elimine edilmiştir. Buralarda karantina uygulaması sayesinde hastalığın geçirilmesi önlenmiş olur, dolayısıyla profilaktik prosedürlere ve insanlar için TST uygulamasına gerek duyulmaz. Evcil hayvanların aşılanması da profilakside önemlidir. Evcil hayvanların aşılanması özellikle gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi bizim ülkemizde de kuduz hastalığının önlenmesinde önemli bir basamak oluşturmaktadır. Bu sağlandığı takdirde hem kuduz hastalığının kontrolünde katkı sağlayacak hem de gereksiz aşılama önlenmiş olacak, ayrıca aşılama sonrası muhtemel oluşabilecek komplikasyonlar önlenmiş olacaktır.

Çoğu ülkelerde kedi ve köpeklerle aşı uygulanması kanunlaştırılmıştır. ABD'de bir ve üçüncü yıl aşılamaları zorunludur. Genelde üçüncü yıl aşılamaları önerilmektedir. Aşılamalar veterinerlerce uygulanmalıdır. Uygunsuz uygulamalar immünite oluşturmaz. Vahşi hayvanların aşılanması etkili bir halk sağlık ölçütüdür. Belçika'da dört yıllık etkili bir aşılama sonrası tilki popülasyonunda kuduz hemen hemen elimine edilmiştir. Bu uygulama köpeklerde de etkili olmuştur (2).

İnsanlarda korunmak, temas öncesi ve temas sonrası olmak üzere ikiye ayrılır:

2.9.1. Temas öncesi profilaksi

Ülkemizde kuduz korunma ve kontrolü ile ilgili uygulamalar 09/05/2005 tarihli ve B100TSH0110002 / 7755 sayılı Kuduz Korunma ve Kontrol Yönergesi çerçevesinde yapılmaktadır (11).

T.C.S.B. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü ve DSÖ, kuduza yakalanma riski yüksek olan kimselere örneğin; veterinerlere, laboratuvar çalışanlarına, hayvan bakıcılarına, prevalansı yüksek olan yerlere gidecek olanlara temas öncesi profilaksi önerir. Uluslararası seyahat edenler için CDC önerileri

mevcuttur. Hücre kültür aşısı veya pürifiye ördek embriyo aşısı en az 2,5 IU/doz olacak şekilde 0., 7., 21. veya 28. günlerde i.m. veya intradermal olarak yapılır. Malarya profilaksisi için klorokin almakta olan hastalarda intradermal yoldan aşılama ile antikor yanıtı yeterli miktarda oluşamayabileceğinden bu kişilere i.m. yoldan aşılama yapılmalı ya da antimalaryal profilaksiden önce immünizasyon yapılmalıdır (6,11). Aşı yetişkinlerde daima kolda deltoid bölgeye, çocuklarda uyulğun anterolateral bölgesine uygulanmalıdır. Aşılama için gluteal bölge yeterli nötralizan antikor oluşturmadığı için tercih edilmemelidir. Bir yıl sonra rapel doz yapılması antikor yanıtının beş yıl sürmesiyle sonuçlanır (6,15). Normal kimselerde antikor yanıtı tespitine gerek yoktur. Bulaşma riski olan kimselerde booster dozu her iki-üç yılda bir önerilmektedir. Hızlı florasan fokus inhibisyon testi (RFFIT) ile uygun antikor yanıtı genellikle 1/5 seviyesinde olur. Bu da DSÖ tarafından önerilen 0,5 IÜ/ml konsantrasyona eşittir (2,51). Kuduz bulaşma riski devam eden kimselere periyodik rapel doz kuduz aşısı önerilmektedir. Rapel doz uygulanacaksa şu önerilere uyulmalıdır.

- Kuduz virüsünü araştırma laboratuvarında, tanı laboratuvarında veya aşı üretim laboratuvarında çalışmakta olanlara her altı ayda bir serum virüs nötralizan antikor seviyesi bakılmalıdır. Eğer 0,5 IÜ/ml nin altında bulunursa rapel doz aşı yapılmalıdır (6,51).
- Kuduz virüsü ile temas riski devam eden kimselerden yıllık serum nötralizan antikor titreleri kontrol edilmeli ve 0,5 IÜ/ml den daha düşük ise rapel doz aşı uygulanmalıdır (6,51).

Bazı çalışmalara göre temas öncesi profilaksi sonrası serumu test etmeye gerek yoktur, farklı çalışmalarda yaklaşık %100 immünolojik yanıt elde edilmiştir. İmmünite uzun sürelidir, belki de ömür boyu immünite sağlamaktadır ve tekrarlanan aşılar ilave bir güvenlik sağlamaktadır. Ancak temas öncesi profilaksi yapılmış olsa bile bu yara bakımı ve temizlenmesini ve temas sonrası aşılınmayı elimine ettirmez. Öte yandan kuduz riskli temasta uygulanan HRIG ya da ERIG yapılmasına gerek yoktur, ancak 0. ve 3. günlerde birer doz aşı yapılır (4,6,51).

2.9.2 Temas sonrası profilaksi

Temas sonrası profilakside amaçlanan, kuduz virüsünü yaradayken inaktive etmek ve immün yanıtı stümüle ederek virüsü MSS'ye girmeden önce öldürmektir. Çünkü virüs MSS'de immün aktiviteden korunmaktadır. Tedavi içinde; yara bakımı, aşı ile aktif immünizasyon ve RIG ile pasif immünizasyon yer almaktadır. Temastan sonra tam bir tedavi ile korunma %100'e yakın olmaktadır (39). Kuduzdan korunmada köşetaşı yaranın bakımındır. İyi bir yara temizleme metoduyla kuduz %90 oranında önlenmiş olur. Bol suyu yara içine basınçla vererek, %20'lik sabun solüsyonu ile yıkama ve 1/4'lük amonyum bileşikleri ile yıkama etkilidir. Povidin-iyot ile irrigasyon da önerilmektedir (6, 39). Tüm hastalar tetanoz profilaksisi yönünden değerlendirilmelidir. Yine potansiyel yara patojenlerine yönelik antibiyotik profilaksisi önerilmektedir. Derin ve geniş yaralanmalarda kozmetik faktörler ve enfeksiyon riski değerlendirilerek, kuduz profilaksisi gerekiyorsa mutlaka yara çevresine kuduz immünglobulini yapıldıktan sonra sütür atılabilir (11).

Düşük prevalansa sahip ülkelerdeki sağlıklı kedi ve köpek tarafından ısırılma veya salyanın insana bulaşmasından sonra hayvanın 10 gün boyunca takibi önerilir. Hayvanın davranışları normal seyrederse, hastaya iyi bir yara bakımı dışında aşı önerisinde bulunulmaz. Hayvan davranışlarının bozulması halinde, hızla kuduz enfeksiyonu varlığı açısından patolojik olarak değerlendirilmelidir. Enfeksiyon tanısı konulması halinde, acilen TST uygulanır. Hayvan kuduz vektörü olabilecek bir bölgede bulunuyorsa ya da hayvanın taşıyıcı veya hasta olduğu düşünülüyorsa ve bu hayvanla temas edilmişse hiç laboratuvar sonuçları beklenilmeden tedaviye başlanılmalıdır. Hiçbir provakasyon olmaksızın hayvan tarafından ısırılma veya saldırıya uğrama riski arttırmaktadır. Özellikle de hayvan aşılanmamışsa, alışılmışın dışında hareket ediyorsa veya kısmi bir paralizi gelişmişse ya da vahşi bir hayvanla teması varsa kuduz olma olasılığı artmaktadır. Vahşi hayvan teması, özellikle de hayvanda farklı davranışların olması halinde, çoğu kez TST'ye gerek duyulur. Hayvan patolojik olarak incelenebilirse ve incelemede beyinde kuduz virüsüne rastlanılmazsa TST'ye devam edilmeyebilir. Virüs herhangi bir ısırık, tırmalama veya bütünlüğü bozulmuş bir deriden, müköz membranlardan geçebilir, fakat sağlam bir deri enfeksiyon için önemli ve sağlam bir bariyerdir. TST rahatlıkla gebelere uygulanabilir, endikasyon halinde uygulanmalıdır (5, 6).

Temas sonrası tedavi rehberi, DSÖ ve Aşı Uygulamaları Üzerine Tavsiye Kurulu (ACIP)'nin önerileri Tablo-4'de gösterilmiştir (4,6).

Tablo 4. ABD (ACIP) ve Diğer Ülkeler (DSÖ) İçin TST Rehberi

REHBERLİK	ACIP	DSÖ
TST ihtiyacının değerlendirilmesi için kategoriler	İki kategori, ısırılmış ve ısırılmamış. Herhangi bir yolla rabies virüsüne potansiyel bir maruziyet söz konusuysa TST uygulanır. Isırılma herhangi bir deri penetrasyonunu ihtiva eder. Isırılma olmayan temas içinde tırmalama, abrazyon, açık yaralar veya müköz membranın enfekte hayvan materyali veya salyası ile kontamine olması yer alır.	Temasta 3 kategori vardır (I-III). Kategori I (Kuduz şüpheli hayvanla temas ya da besleme veya intakt deri üzerinde salya) için TST gerekmez. Kategori II içerisinde bütünlüğü bozulmuş derinin hafif ısırılması, kanama olmaksızın minör tırmalama ya da abrazyonlar veya bütünlüğü bozulmuş deri üzerinde salya yer alır. Kategori III, tek ya da çoklu transdermal ısırıklar veya tırmalamalar ya da müköz membranın tükürükle kontaminasyonunu içerir.
Tavsiye edilen kuduz immünglobulin kullanımı	Daha önceden uygun ya da kanıtlanmış etkin maruziyet öncesi profilaksi verilmiş olma durumu hariç daima TST'in bir parçası olarak verilir. ABD'de sadece insan kaynaklı ürünler (HRIG; 20 IU/kg vücut ağırlığı) kullanılmaktadır.	Acilen sadece Kategori III maruziyetlere verilir. Hem at (40 IU/kg) hem de insan (20 IU/kg) kaynaklı ürünler kullanılır.
Kuduz aşısı kullanımı	Daima TST'in bir parçasıdır ve intramüsküler olarak verilir. Sonraki bilgiler hayvanın kudurmamış olduğu yönünde olursa durdurulabilir.**	Kategori II ve III maruziyetlere hemen uygulanır. Kuduz immünglobulini ile beraber intradermal uygulanabilir. Sonraki bilgiler hayvanın kudurmamış olduğu yönünde olursa durdurulabilir.**
Aşılama rejimleri	Daha önce aşılanmıyorsa bu durumda HRIG uygulanmaz ve aşı (HDCV veya RVA) 0 ve 3. Günlerde 1.0 ml dozunda verilir. Daha önce aşı yapılmamışsa HRIG uygulanır ve aşı 0, 3, 7 ve 14. günlerde 1.0 ml uygulanır. Aşı asla intradermal uygulanmaz.	Çeşitli doku kültürleri veya pürifiye ördek veya civciv embriyo aşıları uygun olarak kabul edilir. ACIP'a benzer bir şema ve 1.0 ml'lik intramüsküler uygulamalar için kısaltılmış bir şema kabul edilir. 0.1 ml'lik aşının kullanıldığı intradermal bir şema da uygundur. Sinir doku kökenli aşılar için ulusal otörlere danışılmalıdır.

* ACIP: Aşı Uygulamaları Üzerine Tavsiye Kurulu; DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü; HRIG: İnsan Kuduz İmmünglobulini; HDCV: İnsan Diploid Hücre Aşısı; RVA: Adsorbe Kuduz Aşısı.

** Hayvanlar 10 gün gözlem altında tutulur. Kuduz olmadığı tespit edilirse TST sonlandırılabilir.

DSÖ ve CDC tarafından farklı yıllarda farklı aşı şemaları önerilmiştir. Bu aşı şemalarının etkinlikleriyle ilgili çok sayıda çalışma yapılmış, oluşan antikor düzeyleri benzer bulunurken, intradermal aşılarda lokal yan etkileri daha sık görülmüştür.

Günümüzde temas sonrası çeşitli profilaksi şemaları uygulanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önerdiği 0, 3, 7, 14, 28 ve 90. günlerde insan diploid hücre aşısı (HDCV) + kuduz immün globülini (RIG) önerilmektedir. 2009'da Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) yeni aşı şema önerileri getirmiştir. Essen rejimine (0, 3, 7, 14, 28) alternatif olarak 28. gündeki aşının yapılmayarak da benzer antikor düzeylerinin korunduğunu ortaya koymuştur (4,5).

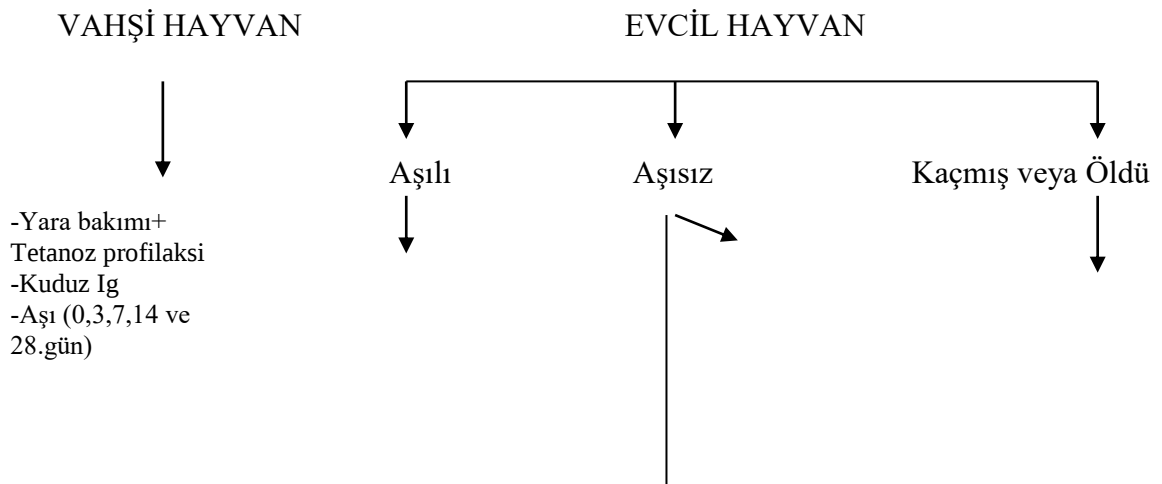
Aşı maliyetini azaltmak için farklı rejimler geliştirilmiş ve DSÖ'nün önerisiyle özellikle gelişmekte olan ülkelerde uygulanmaya başlanmıştır. Bunlardan üçü intradermal, biri intramüsküler olarak uygulanan şemalardır. İntradermal (i.d.) şemalar: 1) "Thai Red Cross" (TRC-ID) ya da "2 bölge i.d rejimi"nde 0,1 mL herhangi bir potent doku kültür aşısı 0, 3, 7. günlerde iki farklı bölgeye (deltoid) ve 28, 90. günlerde de birer doz olmak üzere toplam sekiz doz uygulanır. 2) "Oxford" veya "8 bölge" rejiminde 0,1 mL olarak aşı sıfırıncı günde sekiz bölgeye (deltoid bölge, gluteal, suprascapular ve alt abdominal) yedinci günde dört bölgeye (deltoid bölge, gluteal) 28 ve 90. günlerde birer doz deltoid bölgeye uygulanır. Bu iki rejim RIG'in bulunamayacağı zaman da bir seçenek olarak uygulanabilir. 3) "Zagreb şeması" olarak bilinen, intramüsküler (i.m.) olarak uygulanan, "2-1-1" şemasıyla bir doz sağ kola, bir doz sol kola olmak üzere 0. günde iki doz, 7. ve 21.günde de birer doz olmak üzere toplam dört doz uygulanır. Bu şema da RIG' nin uygulanamadığı durumlarda önerilmekte ve erken antikor yanıtı oluşturmaktadır (6, 7, 8). 4) Thai Red Cross aşı şemasının yerinede 4-4-4 rejimi önerilmektedir. Hasta ilk geldiğinde deltoid üzerine dört bölgeye subkutan purifiye vero hücre tip aşı uygulanmakta, diğer aşılarda 0, 3 ve 7. günlerde tamamlanmaktadır (4, 9, 10). Tablo 5'de farklı aşı şemaları görülmektedir.

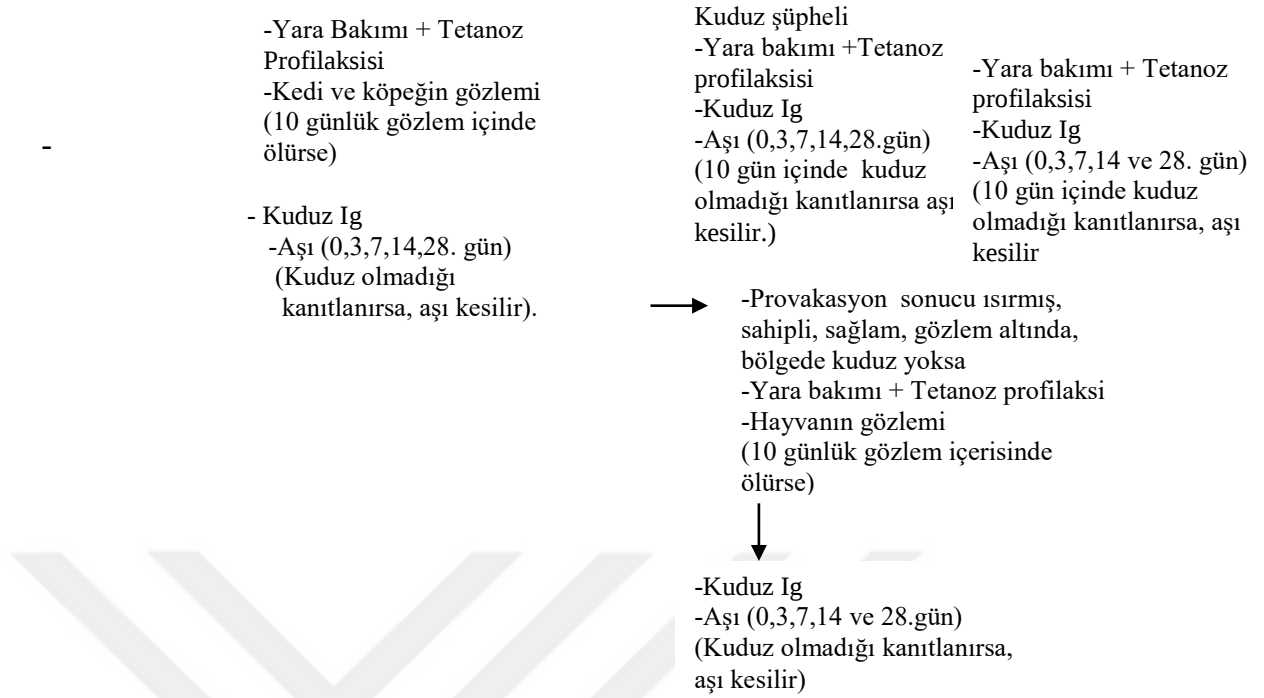
Tablo 5: DSÖ ve ACIP tarafından önerilen farklı aşı şemaları

Rejim	Vizit sayısı	Aşı günleri	Aşı Sayısı	Yapılış şekli	Onaylanma yeri ve tarihi
Essen 5-doz	5	0,3,7,14,28	1,1,1,1,1	IM	DSÖ 1992
Essen 4-doz	4	0,3,7,14	1,1,1,1	IM	ACIP 2010
Zagreb 8-bölge	3	0,7,21	2,1,1	IM	DSÖ 1992
Revize TRC 4-bölge	4	0,7,28,90	8,4,1,1	ID	DSÖ 2005
	4	0,3,7,28	2,2,2,2	ID	DSÖ 2005
1 hafta ID	3	0,7,28,90	4,4,1,1	ID	Henüz onaylanmadı.
	3	0,3,7	4,4,4	ID	Henüz onaylanmadı.

T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü' nün Kuduz Korunma ve Kontrol Yönergesi'ne göre ise, intradermal uygulama sadece temas öncesi profilakside önerilmektedir. İntradermal uygulama için uygun olan aşı preparatları kullanılır. Halen insan diploid hücre kültürlerinde hazırlanmış intradermal aşı preparatları bu amaçla kullanılmalıdır. İnsan diploid hücre aşılarının 1 ml kas içi uygulanan preparatları da kullanılmamalıdır (11).

T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün Kuduz Korunma ve Kontrol Yönergesi'ne göre kuduz riskli temasta profilaksi yaklaşımı Şekil 3'de görülmektedir.





Sekil 3: Kuduz riskli temasta profilaksi yaklaşımı

2.9.3.Aşının uygulanmasının gerekmediği durumlar

- Aşılı hayvan tarafından ısırılma veya temas,
- Bilinen ve halen sağlam bir hayvan tarafından 10 günden daha önce ısırılmış veya temas etmiş olanlar,
- Fare gibi diğer küçük kemiriciler tarafından ısırılan veya teması olanlar,
- Soğukkanlı hayvanlar tarafından ısırılanlar,
- Kuduz veya kuduz şüpheli hayvanı besleyen, kan, idrar, dışkısı ile teması olan, etini ve sütünü pişirdikten sonra yiyenler,
- Aşı ve RIG yapılması risk oluşturup, 10 gün hayvanı gözleme alma seçeneği olan durumlar (ağır hastalık, malnütrisyon gibi),
- Kuduz olmayan insan ısırıkları,
- Kuduz hastasına rutin bakım uygulayanlar.

2.10. Tedavi

Semptomlar başladıktan sonra kuduzda spesifik tedavi yoktur. İyi bir yoğun bakıma rağmen tüm hastalar hastalıktan ve komplikasyonlarından dolayı 1-2 hafta içinde kaybedilir. Kuduzda çeşitli tedaviler denenmiştir. Vidarabin uygulaması, çoklu bölgeye intradermal hücre kültür aşısı uygulaması, interferon alfa uygulanması, i.v veya intratekal yolla RIG uygulanması, anti-timosit globulini uygulaması, yüksek dozda steroid, ribavirin gibi tedavi denemeleri başarılı olmamıştır. C.E. Rupprecht ve diğerleri monoklonal antikorlar (MAB) üzerinde çalışmışlardır ve MAB'ların, deney hayvanlarında Lyssavirüs suşlarının nötralize edilmesinde çok etkili olduklarını göstermişlerdir, ancak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (5,12).

2.11. İmmünizasyon

Hastalıkların ve hastalıklara bağlı sakatlıkların önlenmesinde en önemli yol immunizasyondur. İmmünizasyon aktif ve pasif yolla sağlanabilir. Aktif immunizasyonda aşı uygulaması ile vücudun immun sistemi, antikor ve/veya hücrel immun cevap oluşturmak üzere uyarılır. Pasif immunizasyonda ise vücuda hazır antikoru verilmesi ile geçici korunma sağlanır (52).

2.11.1. Aktif immunizasyon

Aşı ile bağışıklamada canlı attenuue veya inaktif mikroorganizma kullanılabileceği gibi, mikroorganizmaya ait bir fraksiyon veya ürünler de kullanılabilir. Aşı ile vücuda verilen antijenlerin bir immun cevap oluşturabilmesi için genellikle T ve B lenfositlerin birlikte görev yapmasına gerek duyulur. Erken dönemde oluşan antikorlar genellikle IgM sınıfındandır. Geç dönemde ise IgG sınıfı antikorlar hakim duruma geçer. Aşı ile vücuda antijen ilk kez verildiğinde humoral veya hücrel bir immun cevap oluşmadan önce yaklaşık 7-10 günlük bir latent periyot geçer. Aynı antijen ile ikinci kez karşılaşıldığında, sekonder cevap daha erken, genellikle 4-5 gün içerisinde ortaya çıkar (53).

2.11.1.1. Aşı bileşenleri

- Antijen: Bakteri, virüs

- Üretildiği ortama ait maddeler: Yumurta antijenleri, serum proteinleri, hücre kültürü artıkları,
- Koruyucu, stabilizatör ve antibiyotikler (bakteri üremesini engellemek, antijenin stabilitesini korumak için): Tiomerosal, neomisin vb.
- Adjuvanlar: Alüminyum tuzları, skualen vb.

Bu maddelere karşı alerjik reaksiyonlar gelişebilir (53).

Aşılanmanın hedefi enfeksiyonlara karşı güçlü, koruyucu ve uzun süren bir immün cevap oluşturmaktır. Hastalık oluşturmayacak şekilde zayıflatılmış (attenué edilmiş) ancak çoğalabilme özellikleri halen devam eden mikroorganizmalarla hazırlanan canlı aşılar, alıcıda bir süre sonra logaritmik olarak çoğalır. Tek doz canlı aşıyla hastalığın klinik bulguları ve komplikasyonları olmaksızın doğal enfeksiyonun sağladığına yakın bir immünite elde edilir. Bu nedenle canlı aşılar için adjuvan gerekmez (53).

Ölü mikroorganizmaların tamamı veya fraksiyonlarından üretilen cansız (inaktive) aşılar ise antijenik proliferasyon göstermez. Daha az immünojenik olan ölü aşıların immünizasyon oluşturmaları için belli aralıklarla birkaç doz tekrarlanmaları ve adjuvanla birlikte verilmeleri gerekir. Adjuvanlar kendileri immünojen olmayan, antikor oluşturmayan ancak verildikleri antijenin immünojenitesini arttıran, güçlendiren maddelerdir (53). Ölü mikroorganizmanın tamamının kullanıldığı nispeten daha az saflaştırılmış olan aşılar, mikroorganizmanın bazı komponentleri (endotoksinler gibi) adjuvan etkisi (intrensik adjuvan) gösterebilir. Aşıya eklenen normal adjuvanın dışında “intrensik adjuvan” da içeren bu aşılar hem kendi, hem de birlikte verildiği diğer antijenlerin immünitesini artırıcı etki yapar (tam hücreli boğmaca aşısı içeren difteri ve tetanoz aşıları gibi) (53). Ancak son yıllarda aşı yan etkilerinin azaltılması amacıyla geliştirilen yeni teknolojilerle, aşı antijenleri daha saflaştırılmış hatta rekombinat DNA tekniğiyle üretilmeye başlanmıştır. Bu tür saflaştırılmış ölü aşılar, intrensik adjuvanları da ortadan kaldırmış olduğu için çok daha zayıf immünojenlerdir. Kalıcı bir immün yanıt için daha güçlü adjuvanlara gereksinim duyarlar. Ayrıca farklı mikroorganizmalardan veya aynı mikroorganizmanın birden farklı suşundan elde edilen saflaştırılmış antijenlerin birlikte verildiği “kombine” aşılar her antijenden eşit bir immün yanıt elde etmek

ve bunu çok daha az sayıda enjeksiyon ile yapmak için de güçlü adjuvanlara ihtiyaç vardır (54).

Adjuvanların genel olarak kullanım amaçları;

- İyice saflaştırılarak elde edilmiş veya rekombinant antijenlerin immünojenisitesini arttırmak,
- Kısa sürede daha güçlü ve uzun süreli bir immün yanıt oluşturmak,
- Primer immün yanıt elde edebilmek için gereken antijen miktarını ya da aşılama sayısını azaltmak ve bu yolla aşı maliyetini düşürmek,
- Aşının yenidoğanlar, yaşlılar, immun yetmezliği olan kişilerde etkinliğini artırmak,
- Antijenlerin mukoza tarafından alınımını güçlendirmek, mukozal immüniteyi uyarmak,
- Hücresel immüniteyi uyarmak,
- Kombine aşılar da antijen kompetitasyonunun engellenmesine yardım etmektedir.

Adjuvan etki arttıkça yan etki görülme riski de artmaktadır (54). Adjuvanlara bağlı ağrı, enflamasyon, şişlik, enjeksiyon yerinde nekroz, granülomlar, steril apse ve lenfadenopatiler gibi lokal yan etkiler, bulantı, ateş, artrit, üveit, eozinofili, alerji, anafilaksi, immünsüpresyon ve otoimmün hastalıklar gibi sistemik yan etkiler görülebilir. Adjuvan araştırmalarında toksisiteyi en aza indirmek, en uğraştırıcı adım olarak görülmektedir. Bu nedenle yüzyıla yakın bir zamandır insan aşılarında kullanılabilecek adjuvan olma özelliğini sadece alüminyumlu adjuvanlar sürdürmüştür (54). Aşı içeriğinde etken ya da antijen ve adjuvanlar dışında hücre kültürü materyali kalıntısı, stabilizatörler, preservatörler ve taşıyıcı sıvılar bulunur. Hücre kültür kalıntısı özellikle maya hücre kültüründe az miktarda maya kalıntısı bulunabilir.

Stabilizatörler aşısındaki proteinlerin ve karbonhidratların bozulmaması için, antijen miktarının çok küçük olduğu durumlarda matriks (dolgu maddesi) oluşturmak üzere kullanılır. Kullanılan maddeler: Şekerler (sukroz, laktoz), aminoasitler (glisin, monosodyum glutamat), proteinler (insan serum albümini, jelatin), bazı tuzlar (Mg, NaCl).

Preservatörler imalat sırasında ya da kullanım sırasında karışabilecek patojenleri yok etmeye yöneliktir. Özellikle çok dozlu aşılar da kontaminasyon riskine karşı konulur. En sık kullanılanı thiomersal isimli civalı bir bileşiktir. Taşıyıcı sıvı olarak steril su, serum fizyolojik, doku kültür sıvısı kullanılır (53).

2.11.1.2. Aşı yan etkileri

Aşı sonrası istenmeyen etkiler kısmen aşının kendisine bağlı olabileceği gibi, kimi kez de aşı uygulamasındaki teknik yanlışlıklara ya da aşı yapılan kişinin özel bir durumuna bağlı olabilmektedir (55). Aşı sonrası istenmeyen etkiler ABD'de Adverse Event Reporting System (VAERS), Avrupa'da EUROSAFEVAC adlı bildirim sistemleri ile, ülkemizde ise ASİE bildirim sistemi ile izlenmektedir. Başlıca “aşı sonrası istenmeyen etkiler” 4 başlık altında toplanabilir:

- A.** Aşı yan etkisi,
- B.** Aşının üretim, dağıtım ve uygulaması sırasında ortaya çıkabilecek hatalar,
- C.** Enjeksiyon reaksiyonu,
- D.** Rastlantısal etkiler

A. Aşı yan etkisi:

Enjeksiyon yerinde hafif şişlik, kızarıklık ve/veya ağrı olması gibi lokal; ateş, döküntü, huzursuzluk ve lenfadenopati gibi sistemik etkileri içerir. Bunlar genellikle hafif ve geçici reaksiyonlar olup, göreceli olarak sıkça görülür. Kızamık ya da boğmaca aşısından sonra gelişebilecek hipotonik-hiporesponsif nöbet ya da boğmaca-tetanoz-difteri aşısından sonra oluşabilecek bir konvülziyon, daha nadir ama ciddi yan etkilerdir. Bu yan etkiler aşı üretim teknikleri ve aşı suşları ile ilişkili olabilir. Örneğin tam hücreli boğmaca aşısından sonra görülen istenmeyen reaksiyonlar, aselüler aşı ile büyük ölçüde azaltılabilmektedir (56). Aşı sonrası komplikasyonlar, iki grupta incelenir.

- Bazı aşılar a mutlaka eşlik eden gerçek yan etkileri. Bunlar genellikle iyi huyludur, geçici ve kısa süreli rahatsızlıklara neden olur.
- Çok zaman düzelebilen, ancak geçici ya da kalıcı özörlere ve az ya da çok ciddi sekillere yol açan ağır komplikasyonlar (57).

2.11.1.2.a. Lokal reaksiyonlar

Genellikle en sık görülen aşı reaksiyonlarıdır. Bunlar, kural olarak iyi huyludur ve 24-48 saat içerisinde ortadan kaybolur.

Lokal reaksiyonda uygulama yerinde hemen ortaya çıkan ve genellikle birkaç dakika içerisinde kaybolan ve bazen yerini saatlerce ve zaman zaman da bütün bir gün devam eden hassasiyete bırakan ağrı söz konusudur. Enjekte edilen aşının hacmi, bu ağrılı lokal reaksiyon üzerinde etkilidir (57).

2.11.1.2.b. Sistemik reaksiyonlar

Önemli sistemik sonuçlarıyla, şok ve kollapsa kadar gidebilen hipotansiyonla ve glottis ödemiyle birlikte şiddetli anafilaksi enderdir. Bazen az yada çok şiddetli bir ateşli sendrom görülür. Genellikle baş ağrısı ve sindirim bozuklukları gibi diğer belirtilerin eşlik ettiği bu sendrom 1-2 gün devam eder (57).

2.11.1.2.c. Deri reaksiyonları

Enjeksiyon yerinde, Arthus fenomenini andıran lokal anaflaktik tipte doku reaksiyonları, ender değildir. Bu reaksiyonlara ateş ve bazende başka bir bölgede döküntü eşlik edebilir. Bütün bunlar her zaman için, 3-6 gün içerisinde kendiliklerinden kaybolur (57).

2.11.1.2.d. Nörolojik komplikasyonlar

Nörolojik komplikasyonlara en sık neden olan aşı, çiçek aşısıydı; ancak bu aşının artık yapılmaması nedeniyle bunun yerini boğmaca aşısı almıştır. Konvülziyonlar, uzun süren ağlama sendromu, ensefalopatiler, paralitik komplikasyonlar, hipsaritmi ve şok görülebilir (57).

2.11.1.2.e. Eklem komplikasyonları

Kızamıkçık aşısı eklem komplikasyonlarına neden olan tek aşıdır. Bu reaksiyonların hemen hepsi, geçici eklem ağrıları şeklindedir. Tedavi edilmeksizin, kendiliklerinden iyileşir ve daha sonra da sekel kalmaz (57).

2.11.1.2.f. Lenfadenopatik komplikasyonlar

BCG basit, latent ya da süpüratüf olabilen bölgesel lenfadenit, aşının yapıldığı bölgenin lenflerinde gelişebilen ender bir reaksiyondur. Süpüratif adenit, çeşitli şekillerde seyredebilir. Bu çok zaman fistülizasyon, süpürasyon ve ardından da birkaç gün sonra kapanma şeklindedir (57).

2.11.1.2.g. Teratojen komplikasyonlar

Canlı aşıların çeşitli derecelerde teratojenik komplikasyonları olabilmektedir (57).

2.11.1.2.h. İskelet komplikasyonları

BCG aşısından sonra kendini osteolizle gösteren vakalar genellikle aşıdan 6-33 ay sonra görülür. Aşılama teknikleri önemli bir etyolojik faktör rolünü oynayabilir ve anormal derecede fazla miktarda aşı uygulanması, bu tür komplikasyonların sorumlusu olabilir (57).

2.11.1.2.i. Hematolojik komplikasyonlar

Kızamık ve kızamıkçık aşılarından sonra trombositopenik purpura gelişen nadir vakalar görülebilir (57).

2.11.1.2.i. Oküler komplikasyonlar

Çiçek aşısı ile çok nadir optik nörit gibi diğer oküler komplikasyonlar görülebilir (57).

B. Aşı üretimi, dağıtımı ve uygulaması ile ilişkili hatalar

Bunlar gerçek yan etkilere oranla daha sık görülürler. Steril olmayan bir enjeksiyon sonrası gelişebilecek abse, selülit gibi lokal ya da sepsis ve toksik şok

sendromu gibi sistemik reaksiyonlar buna örnek gösterilebilir. Burada steril olmayan enjektör ya da iğne kullanımı, kontamine aşı ya da sulandırıcılar ya da bayat aşı kullanılması gibi nedenler sorgulanmalıdır. Aşı hazırlama aşamaları gözden geçirilmeli, aşılarda saklanma koşullarında bir aksaklık olup olmadığı araştırılmalıdır (56).

C.Enjeksiyon reaksiyonu

Genellikle aşının içeriğinden çok “iğne olma korkusu”nun neden olduğu bir durumdur. Bazen okullarda birbirinden etkilenen çocuklarda oluşan bir toplum psikolojisi sonucu ard arda bayılmalar olabilir. Buna benzer şekilde baş dönmesi, hiperventilasyon, mide bulantısı gibi reaksiyonlar da görülebilir. Bunlar büyük ölçüde okul çocukları ve ergenlerde rastlanan belirtilerdir; küçük çocuklarda çok nadirdir (56).

D.Rastlantısal Olaylar

Bunlar genellikle kitlesel aşılama ya da aşılama kampanyaları sırasında tesadüfen görülen, ve aslında aşı ile ilişkisiz bazı tıbbi gözlemlerdir. Bu durum, özellikle medya aracılığıyla yanlış bir biçimde topluma ulaştırıldığında, aşılama karşı bir güvensizlik yaratarak bağışıklanma oranlarında düşme gözlenebilir. Örneğin hepatit B aşısı ile multipl skleroz arasında ilişki kuran bazı yazılar nedeniyle Fransa’da hepatit B aşısı yapılma oranları bugün bile oldukça düşüktür. Ülkemizde de geçtiğimiz yıllarda, aşılarda civa içerdikleri ve bu nedenle otizm dahil bazı olumsuzluklara yol açtığı iddiası nedeniyle bağışıklama programlarına karşı kısa süreli bir güvensizlik gözlenmiştir. Aşılar kullanıma sunulmadan önce etkinlikleri ve güvenilirlikleri ciddi şekilde araştırılan, daha sonra da dağıtım, saklanma ve uygulanma aşamalarında sıkı denetime tabi tutulan ürünlerdir (56, 58).

2.11.2. Pasif immunizasyon

Gama globulin ya da insan immunglobulini, 1945’den beri hem korunma, hemde tedavi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Burada antikorların doğrudan doğruya dolaşıma verildiği ve enfeksiyonla mücadeleye hemen başlandığı bir pasif immunoterapi söz konusudur. İmmunglobulinler antikor aktivitesine sahip serum

glikoproteinleridir. IgG, IgM, IgD, IgE ve serumdaki ve sekreteuvar Ig A olmak üzere 5 farklı gruba ayrılabilir. Bunların hepsinin yapısı, serumdaki konsantrasyonu en yüksek olan Ig G'nin yapısına benzerdir. Esnek bir Y harfi biçiminde olan bu proteinlerin, iki fragman içerdikleri bilinmektedir. Fc fragmanı ya da kristalleştirilebilen fragman, iki ağır zincirin terminal bölümlerini içerir. Molekölün biyolojik fonksiyonunun, hücrelere bağlanmasını, plasentadan geçişini ve kompleman bağlamasını bu fragman belirler. 2 tane olan Fab fragmanları (antijen bağlayan fragmanlar) ise 2 ağır zincirle 2 hafif zincirin proksimal bölümlerini içerir. Gerçek antikor aktivitesi bu fragmanlardır. IgG, IgD ve IgE serumda monomer şeklinde bulunur. IgM, birbirilerine Fc fragmanlarıyla bağlanmış 5 alt sınıftan oluşur. Serumdaki Ig A çok zaman dimer şeklindedir; sekreteuvar IgA ise epitelyum kökenli sekreteuvar bölümle birbirine bağlı iki monomereden oluşur (59).

2.11.2.1. İmmunglobulin üretimi

Standart immunglobulin çok sayıda normal kişinin plazmasının biriktirildiği bir plazma havuzundan Cohn işlemiyle alkol ile fraksiyonasyonu yoluyla elde edilir. Bu şekilde elde edilen preparatta yalnızca IgG vardır; ayrıca eser miktarda IgA ve Ig M'de mevcuttur. Standart immunglobulin, plazma ya da plasenta kökenli olabilir. Gamaglobulin fiziksel ve kimyasal bakımdan tehlikesiz, steril ve terapötik açıdan etkili olduğunu kanıtlayan testlerden geçirilir. Standart gammaglobuline ek olarak, hiperimmün donörlerden veya nekahat dönemindeki hastalardan alınan, antikor bakımından zengin plazmaların aynı geleneksel fraksiyonasyon tekniği ile işlenmesi sonucu elde edilen spesifik immunglobulinlerde vardır (59).

2.11.2.2. Serum tedavisi

Serum ürünleri daha çok, kişinin bir ajan patojene veya onun toksinine karşı erken ya da yeterli humoral immün cevap oluşturamadığı durumlarda tercih edilen ürünlerdir (52).

2.11.2.3. İmmunglobulin tedavisi

Kan donörlerinden veya plazmaferez ile elde edilen insan immün globulin preparatlarıdır. Özel bir etkene karşı olmayan immün serum globulinde, o toplumda

yaygın olan çeşitli mikroorganizmalara karşı antikor bulunur. Denatüre olmamış Ig preparatları çeşitli gram pozitif ve gram negatif bakteri türlerine karşı iyi opsonik aktiviteye sahiptir (52).

2.11.2.2.a. İntravenöz immün globulin (IVIG)

İdeal bir IVIG preparatı, insan serumunda bulunan oranlarda IgG subgruplarını içermeli, diğer gama globulinlere benzer biyolojik özelliklere ve farmokokinetik profile sahip olmalı ve saf olmalıdır (52).

2.11.2.2.b. İntramüsküler gama globulin

Esas olarak hepatit A profilaksisinde kullanılmaktadır (52).

2.11.2.2.c. Hiperimmün globulin

Belli bir ajan patojene veya onun toksinine karşı bağışıklanmış kişilerin serumundan veya spesifik bir etkenle hastalanıp, hastalığın konvelesan döneminde olan kişilerin, yüksek titrede antikor içeren serumlarından hazırlanır (52).

Tedavi endikasyonları

- İmmün yetmezlikler
- Enfeksiyon hastalıkları
- Alerjiler
- Yenidoğanın hemolitik hastalığı (59).

2.12. Kuduz Aşıları

2.12.1. Kuduz aşısı tipleri

2.12.1.1. Beyin dokusu aşıları

- Tavşan beyinlerine pasajlarla elde edilen zayıflatılmış canlı virüs aşısı

İlk olarak Louis Pasteur tarafından geliştirilen ve 1885' te insana uygulanan ilk aşıdır. Sonradan koyun, kuzu, keçi beyinleri kültür ortamları olarak kullanılmış; Semple 1909' da koyun beyininde ürettiği virüsü asit fenikle inaktive ederek Semple aşısı şeklinde kullanıma sokmuştur. Bu da teorikte scrapie prionunun geçiş riskini artırmaktadır. Pasteur' den itibaren 50 yıl bu aşılar kullanılmıştır. Bu aşı santral ve periferik nörolojik komplikasyon riski taşımaktadır. Risk oranı 1/200-1/1600'dür (2,

6). Koruyucu potensinin azlığı ve nörolojik komplikasyonların fazla olması nedeni ile ileri ülkeler başka aşı arayışlarına yönelmişlerdir. Semple tipi aşının ucuz oluşu nedeni ile hala bazı gelişmekte olan ülkelerde kullanıldığı gözlenmektedir. Yurdumuzda yüzyıldan fazla kullanılan bu aşı 1987 yılından itibaren kademeli olarak kullanımını azaltılmış 1992'de kullanımına son verilmiştir (13).

- Yeni doğan beyaz fare beyin dokusundan hazırlanan aşılar

Bu aşının kullanımındaki amaç; miyelinden yoksun oluşu nedeni ile nörolojik komplikasyonların az olmasıdır. Fare beyni aşısı daha etkili ve güvenlidir. Bir günlük farenin beyninden hazırlanır. Fuenzalide-Palaçios tekniği kullanılarak ensefalitojenik maddeyi azaltmak amacıyla modifikasyon yapılmıştır. Nörolojik komplikasyonlar ortalama 1/8000 hızında görülür (2, 6).

2.12.1.2. Ördek Embriyosundan Hazırlanan Aşılar

Bu aşının immünolojik etkileri zayıf olduğundan 1980' li yıllarda terk edilmişlerdir (13).

2.12.1.3.Doku Kültürlerinden Hazırlanan Aşılar

A.İnsan diploid hücre kültürlerinden hazırlanan aşılar (HDCV aşıları 1964)

B. Primer hücre kültürü aşıları: Bunlar sığır fetusu böbreği, hamster böbrek hücreleri, tavuk fibroblastik hücre kültürü, civciv embriyo hücre kültürü aşılarıdır (1965).

C. Yeşil maymun böbrek hücre kültürlerinden hazırlanan ikinci jenerasyon aşılar (VERO aşıları 1984).

Tüm kültürlerde Pasteur suşu veya Wistar Rabies PM/WI suşu, Pitman Moore suşu gibi onun doku kültürlerine adapte edilmiş şekilleri kullanılmaktadır. Tüm aşılar fiziksel, kimyasal yöntemlerle (ultraviyole, fenol, beta propiyolakton) inaktive edilmektedir. Kuduzdan korunmada modern aşılarda kullanılması gerekmektedir. Yurdumuzda 1987 yılından itibaren insan diploid hücre kültürlerinden hazırlanan aşılar (HDCV) uygulanmaya başlanmıştır (13).

Halen ülkemizde ve birçok gelişmiş ülkede kullanılan aşılardır. İntramusküler yolla uygulanan aşının bir dozu 1.0 ml'dir. Her dozda kuduz virusu antijeninin

potensi, DSÖ tarafından önerilen >2.5 IU/ml olacak şekilde standardize edilmiştir. Ticari preparatları liyofilize aşı içeren bir vial, 1 ml çözücü ve tek kullanımlık enjektör içerir. Hücre kültürü aşıları içinde sadece Imovax,'ın temas öncesi profilaksi amacıyla uygulanmak üzere hazırlanmış ve 0.1 ml enjeksiyon yapmak amacıyla özel olarak imal edilmiş enjektörü bulunan intradermal (ID) formu bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanan tek ID kullanım amaçlı aşı budur (17).

D. Adsorbe Kuduz Aşısı (Rabies Vaccine Adsorbed-RVA): Bu tip kuduz aşıları CVS Kissling suşunun, fetal Rhesus akciğer diploid hücre kültürlerine adapte edilmesi, 3-propiolakton ile inaktive edilmesi ve alüminyum fosfatla adsorbe edilerek yoğunlaştırılması suretiyle hazırlanır. Alüminyum fosfatla adsorbe edilmiş olması nedeniyle likid formdadır. Yalnızca IM yolla kullanılır. Etkinlik ve güvenilirlik bakımından HDCV'ye önemli bir üstünlüğü yoktur.

E. Purifiye Cıvciv Embriyo Hücre Aşısı (Purified Chick Embriyo Cell Vaccine-PCEC): Amerika Birleşik Devletlerinde 1997 yılından itibaren kullanılan aşıdır. Cıvciv fibroblastları primer kültürlerinde üretilen sabit kuduz virusu suşu Flury LEP'in 3-propiolakton ile inaktive edilmesi, süktroz dansite gradienti için zonal santrifügasyona tabi tutulmasıyla elde edilir. Sadece IM yolla kullanılmak üzere hazırlanmıştır. Ticari preparatı tek dozluk ve HDCV'de olduğu gibidir.

Belirtilen hücre kültürü aşılarının (HDCV, RVA, PCEC) kuşkulu ısırılmalarda uygulanmasında bazı kurallar söz konusudur. Hastanın başvurduğu gün 0. gün olarak kabul edilir. Buna göre 0., 3., 7., 14. ve 28. günlerde toplam beş doz aşı 1.0 ml IM olarak yapılır. Çocuk, erişkin ve hamilelerde aynı şema ve dozlar uygulanmalıdır. Sağlık Bakanlığı bağışıklık eksikliği olanlara, immünsüpresif ilaç kullananlara, 50 yaşın üstündeki bireylere ve obez kişilere 90. günde 6. doz aşının uygulanmasını önermektedir. Aşılamadan 2-4 hafta sonra antikor titreleri ölçülebilir (17).

2.12.2. Kuduz Aşılarının Yan Etkileri

Hücre kültürü aşılarının kullanımı sonucunda eski aşılarla oranla daha az ciddi ve sıklıkta reaksiyon görülmektedir. HDCV ile aşılananların %30-74'ünde hafif lokal reaksiyonlar (eritem, ödem, kaşıntı vb.) ve %5-40'ında ise baş ağrısı, bulantı,

abdominal ağrı, kas ağrısı, baş dönmesi gibi sistemik reaksiyonlar görüldüğü bildirilmektedir (13). Üç olguda HDCV uygulamasına bağlı olduğu sanılan ve 12 hafta içinde kendiliğinden sekelsiz iyileşen Guillian-Barre sendromuna benzer nörolojik hastalık tablosu tanımlanmıştır. Nadiren geçici santral ve periferik sinir sistemi tutulumuna bağlı semptomlar görülmüş, ancak aşı uygulaması ile nedensel ilişki kurulamamıştır (60). HDCV sonrasında santral sinir sistemi yakınmaları yaklaşık 150000'de bir görülmektedir (61). Rapel doz HDCV uygulanan kimselerin yaklaşık olarak %6'sında uygulamayı takip eden 2-21 gün içinde yaygın ürtiker, artralji, anjioödem, bulantı-kusma ateş ve halsizlikle karakterize immünkompleks benzeri reaksiyonlar görülebilmektedir. Benzer bulgulara daha az sıklıkta primer aşılama sırasında da rastlanabilmektedir. Aşının içindeki 3-propiolaktonla değişikliğe uğrayan insan albumininin ve bu antijene karşı gelişen immunglobulin E (IgE) antikörlerinin bu tür reaksiyonun gelişmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Şimdiye kadar yaşamı tehdit eden reaksiyonla karşılaşmamıştır (62, 63).

Aşı uygulamasına bağlı olarak ortaya çıkan lokal ya da hafif sistemik yan etkiler, ibuprofen gibi antiinflamatuvar ve asetaminofen gibi antipiretik ajanlarla kolaylıkla kontrol altına alınabilir. Bu nedenle aşıya bir kez başlandığında kesinlikle ara verilmemeli ya da sonlandırılmamalıdır. Aşıya karşı ciddi aşırı duyarlılık geliştiği bilinenlere antihistaminikler verilebilir. Ayrıca, anafilaktik reaksiyon gelişimine karşı epinefrin hazır bulundurulmalı ve şahıs aşılama sonrasında dikkatle gözlenmelidir. Hücre kültürlerinde üretilen kuduz aşılarının uygulanması sırasında ve sonrasında rastlanması olası sistemik, anafilaktik ve nöroparalitik reaksiyonlar nadir olmakla birlikte, gerek hekim, gerekse hasta açısından ciddi bir ikilem yaratmaktadır. Bu nedenle aşının kesilmesine karar verilmeden önce hastanın kuduza yakalanma riskinin çok dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekir. Temas sonrası aşılama devam eden hastanın aşılama şeması, bu sırada yeni bir temas olmuşsa aynı şekilde sürdürülür.

Aşılama sırasında viral ve bakteriyel enfeksiyon saptanan hastalar uygun şekilde tedavi edilir. Aşılama sürdürülür. Diğer kullanılan ilaçlara devam edilir (17).

2.12.3. Önlemler ve kontrendikasyonlar

Kortikosteroidler, diğer immünosüpresif ajanlar, antimalaryal ilaçlar ile immün sistemin baskılanmasına neden olan hastalıklar aşısı takiben aktif immünite gelişimini engelleyebilir (62). Bu nedenle, söz konusu ilaçlar mutlak gereklilik durumu dışında aşılama süresince kesilmelidir. Aşılama süresi içinde kortikosteroid veya diğer immünosüpresif ilaç kullanma zorunluluğu olan hastalarda ise antikor titrelerinin düzeyi devamlı izlenmelidir.

Hücre kökenli kuduz aşısının gebelerde fetal malformasyona neden olduğuna dair veri bulunmamaktadır. Bu nedenle gebelik, aşı uygulaması için kontrendikasyon oluşturmamaktadır (31, 44, 62). Kuduzla karşılaşma riskinin yüksek olduğu durumlarda da hamilelere temas öncesi profilaksi uygulanabilir (17).

2.13. Kuduz bağışık serumu

İmmünglobulinler, hiperimmünize donörlerin (insan veya at) serumlarının pürifiye edilmesinden elde edilir. İnsan (HRIG) ve at (ERIG) kaynaklı olmak üzere iki çeşit kuduz immünglobulin (RIG) preparatları kullanılmaktadır. Önerilen doz, insan kaynaklı kuduz antiserumunda (HRIG) 20 IU/kg, at kaynaklı kuduz antiserumunda (ERIG) ise 40 IU/kg'dır. Geçmişte önerilen uygulama şekli, toplam dozun ½'si yara çevresine, ½'si gluteal bölgeye intramüsküler enjekte edilmesi şeklindeydi. Fakat son yıllardaki DSÖ ve CDC önerilerine göre anatomik olarak uygun olması halinde tam doz yara çevresine uygulanır. Birçok ülkede uygulanan ERIG, HRIG'e göre çok daha ucuzdur. ERIG yüksek pürifiye ve oldukça güvenilir bir Ig' dir. Uygulamadan önce mutlaka deri testi yapılmalıdır. Ancak deri testi hipersensitivite reaksiyonlarını göstermeyeceğinden anaflaksi riskine yönelik daima adrenalin hazır bulundurulmalıdır. ERIG ile serum hastalığı gelişme oranı %1-6' dır (11). HRIG' de bu risk son derece azdır. RIG hacmi infiltrasyon için yeterli değilse tüm yaralara yetmesi için steril tuzlu su ile iki-üç kat seyreltilebilir. RIG ile aşı aynı enjektörle ve aynı anatomik bölgeye asla uygulanmamalıdır. RIG herhangi bir sebepten dolayı geciktirilmişse ilk aşı dozundan 7-10 gün sonrasına kadar yapılabilir, fakat daha sonra yapılmamalıdır, çünkü normal immün yanıtla interferans potansiyeli vardır. Temas öncesi tam aşılama yapılanlara, daha önce hücre kültürü aşısıyla

temas sonrası tam aşılama yapılanlara, belge ile ispatlanmış 0,5 İÜ/ml' nin üzerinde antikor titresi bulunanlara RIG uygulamaya gerek yoktur. Yaralara Ig uygulanması veya cerrahi öncesi Ig infiltrasyonunda eksik ya da hatalı immunglobulin uygulanması halinde TST' ye rağmen hastada kuduz gelişebilir (4, 6, 11, 12). RIG' nin uygulanamadığı durumlarda Zagrep şeması” olarak bilinen, intramüsküler (i.m.) olarak uygulanan, “2-1-1” şemasıyla bir doz sağ kola, bir doz sol kola olmak üzere 0. günde iki doz, 7. ve 21.günde de birer doz olmak üzere toplam dört doz uygulanır ve erken antikor yanıtı oluşturmaktadır (6, 7, 8).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırma prospektif bir araştırmadır.

3.2. Olguların Seçimi

Çalışma Şubat-2010 ile Aralık-2010 tarihleri arasında S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde yapıldı. Çalışma grubuna, kuduz riskli temas nedeniyle başvuran ve kuduz için profilaksiye alınan, her yaştan hasta alındı. Merkezimizde kuduz profilaksisi Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün Kuduz Korunma ve Kontrol Yönergesi'ne göre yapılmaktadır. Kuduz profilaksisinde kuduz immünglobulin + 0., 3., 7., 14., 28. Günlerde aşılama veya T.C.S.B. Genel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Kuduz Korunma ve Kontrol Yönergesi'nin "Özel durumlarda bağışıklama" bölümünde belirtildiği şekilde 2-1-1 aşı şeması uygulandı.

Çalışmaya alınan her hasta için cinsiyet, yaş, ısırık ya da mukozal temas olayının nerede ve ne zaman olduğu, temasın tipi, ısırık ya da mukozal temas eden hayvanın cinsi, sahipli olup olmadığı, hayvan eğer aşılmıyorsa aşı kartının olup olmadığı, daha önce temas ve aşı öyküsü, lezyonun yeri ve sayısı, kronik bir hastalığının ve kullanılan bir ilacın olup olmadığının sorgulandığı, yapılan tedavi şeması, antiserum uygulanıp uygulanmadığı, uygulandıysa dozu, aşı başlama yeri, kişinin aşı takibinin düzenli yapılıp yapılmadığının belirtildiği, aşıdan sonra kişinin her aşıya geldiğinde oluşan yan etkilerin izlendiği, yan etki süresinin ve yan etki için kullandığı ilacın irdelendiği bir form dolduruldu (form ekte sunulmuştur). Aşılama yapıldıktan sonra düzenli olarak yan etkilerin takip edilemediği grup çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Uygulanan aşı ve immünglobulin

Çalışma süresince, aktif bağışıklama işlemi için ruhsatlandırılmış 2 aşı kullanılmıştır. 1) Abhayrab aşısı (Human Biologicals Institute, Hindistan): İçindekiler; Vero hücre kültüründen elde edilen wistar rabies PM/WI 38-1503-3M suşu; 2.5 IU/doz, yardımcı maddeler; İnsan serum albümini, maltoz, tiyomersal,

fosfat tampon, çözücü;0,5 ml sodyum klorür 2) Verorab aşısı (Pasteur Merieux, Fransa): İçindekiler; Vero hücrelerinden hazırlanmış olan wistar rabies PM/WI 38-1503-3M suşu; 2.5 IU/doz, yardımcı maddeler; insan serum albümini, maltoz, çözücü;0,5 ml sodyum klorür. Her doz aşı 0.5 ml i.m. olarak deltoid kasa uygulanmıştır.

Kuduz immunglobulini olarak pasif immünizasyon için; Equirab (Bharat serums and vaccines ltd. Hindistan), 1000 IU/ 5 ml içeren at kaynaklı kuduz antiserumu 40 IU/kg RIG, yardımcı maddeler; Kserol, sodyum klorür, glisin, enjeksiyonluk su içeren immunglobulin kullanılmıştır.

3.4. Yan etki izlemi

Çalışma planı olarak profilaksiye alınan her hasta ile görüşülmüş, profilaksi süresince her başvurusunda, formdaki olası yan etkiler açısından sorgulanmış, ayrıca beklenmedik durumlarda ve olası yan etkilerle karşılaştığında başvurması ya da bilgi vermesi istenmiştir. Beklenen erken yan etkilerin; aşı yerinde ağrı, şişlik, kızarıklık, kaşıntı, uyuşma, alerji, anafilaksi, geç yan etkilerin ise ; baş ağrısı, baş dönmesi, ateş, kaşıntı, halsizlik, karın ağrısı, lenfadenopati, bulantı, kusma, kas ağrısı, öksürük, uykusuzluk, uyuşma, adet düzensizliği, cinsel isteksizlik, döküntü, boğaz ağrısı, eklem ağrısı olabileceği konusunda hastalar bilgilendirildi. Aşı yan etkileri; Lokal yan etkiler; Aşı yerinde ağrı, şişlik, kızarıklık, kaşıntı, uyuşma ve sistemik yan etkiler; Baş ağrısı, baş dönmesi, ateş, kaşıntı, halsizlik, karın ağrısı, lenfadenopati, bulantı, kusma, kas ağrısı, öksürük, uykusuzluk, uyuşma, adet düzensizliği, cinsel isteksizlik, döküntü, boğaz ağrısı, eklem ağrısı ve diğer (açıklanması istenerek) olarak kaydedildi. Aşı yan etkileri; yaş, cinsiyet, kronik hastalık, aşının her dozuna, farklı aşı şemalarına, kuduz immunglobulini yapılıp yapılmamasına ve kullanılan aşı markalarına göre değerlendirildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel anlamlılık testleri olarak SPSS (Version 15.0; SPSS,Inc., Chicago, IL) programında Pearson korelasyon analizi Ki-kare testi ve Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanıldı. Analizde p değeri 0.05'in altında olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Şubat-2010 ile Aralık-2010 tarihleri arasında S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Kuduz Aşı Merkezi'ne şüpheli temas nedeniyle başvuran kişilerden, aşı sonrası yan etkiler açısından bilgilendirilebilmiş ve düzenli olarak yan etkilerin izlenebildiği 1685 kişi dahil edildi. Çalışma grubundan 1420 kişiye (%84,3) 2-1-1 aşı şeması ve 265 kişiye (%15,7) klasik 5 doz aşı + kuduz immünglobulin uygulandı. 924 kişiye (%54,8) Abhayrab markalı aşı; 813'ü (%88) 2-1-1 aşı şeması olarak, 111'i (%12) 5 doz aşı+Ig uygulaması olarak, 761 kişiye (%45,2) Verorab markalı aşı; 607'si (%79,8) 2-1-1 aşı şeması olarak, 154'ü (%20,2) 5 doz aşı+Ig uygulaması olarak kullanıldı.

Hastaların yaş ortalaması 28,67 (1-98) yıl olup, bunların 1089'u (%64,6) erkek, 596'sı (%35,4) kadındı. Çalışmaya alınan 1685 hastanın 1580'inde (%93,8) maruziyet Ankara merkezde, 73'ünde (%4,3) Ankara kırsalda, 24'ünde (%1,4) Ankara dışı merkezde, 8'inde (%0,5) ise Ankara dışı kırsalda olmuştu. Isırık ya da temas yerinin büyük çoğunluğunu 1427'sini (%84,7) ekstremiteler ısırtıkları oluşturuyordu. Isıran ya da mukozal temas eden hayvanların 1133'ünü (%67,2) köpekler, 531'ini (%31,5) ise kediler, 15'ini vahşi hayvanlar (%0,9) (ayı, aslan, kurt, tilki, sansar, yaras, maymun), üçünü kemirgen (iki gelincik, bir kokarca), üçünü büyükbaş hayvan (ikisini inek, birini at) oluşturuyordu. Hayvanların 1228'i (%72,9) sahihsiz, 75'i (%4,5) ise sahipli aşı (eksik aşı hayvan, ya da hayvanın aşı kartının müracaat gününde beyan edilememesi nedeniyle aşya alınanlar), 355'i (%21,1) sahipli aşısız, 27'si (%1,6) temastan sonra ölen hayvandı. Tablo 6'da başvuran kişilerin demografik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 6: Aşı merkezimize başvuran kişilerin demografik özellikleri

Demografik özellikler		Başvuru sayısı n:1685
E / K		1089/596 (%64,6/%35,4)
Yaş		28,67±19,15
Grup 1 (0-15 yaş)		532 (%31,6)
Grup 2 (15-60 yaş)		1030 (%61,1)
Grup 3 (60 yaş ve üzeri)		123 (%7,3)
Olay Yeri		
Ankara İçi Merkez/Kırsal		1580/73
Ankara Dışı Merkez/Kırsal		(%93,8/%4,3)
		24/8 (%1,4/0,5)
Kuduz Aşı Öyküsü		
Var		51(%3,1)
Yok		1634 (%96,9)
Isırık Yeri		
Baş-Boyun		103 (%6,1)
Üst Ekstr.		896 (%53,2)
Alt Ekstr.		531 (%31,5)
Gövde		119 (%7,1)
Birden Fazla Bölge		36 (%2,1)
Isırığın Sayısı		
1 Adet		1443(%85,7)
1'den Fazla		242 (%14,3)
Temas Tipi		
Isırma		1380 (%81,9)
Tırmalama		298 (%17,7)
Yalama		1 (%0,1)
Diğer		6 (%0,4)
Hayvanın Cinsi		
Köpek		1133 (%67,2)
Kedi		531 (%31,5)
Vahşi Hayvan		15 (%0,9)
Kemirgen/Diğer		3/3 (%0,2/%0,2)
Tedavi şeması		
2+1+1		1420 (%84,3)
5 doz aşı+Ig		265 (%15,7)
Kronik hastalık	Var/ Yok	124/1561 (%7,3/%92,7)
Takip	Düzenli gelen/gelmeyen	1663/25 (%98,6/%1,4)

Tüm başvuranların %74,9’unda hiçbir yan etki görülmezken, %25,1’inde çeşitli yan etkiler görülmüştür. 5doz aşı+Ig uygulananlarda immunglobulin uygulaması aşı ile birlikte yapıldığından, immunglobuline bağlı yan etkiler ayrıca değerlendirilememiştir.

Başvuran kişilerin cinsiyetlerine göre gözlenen yan etkiler incelendiğinde; aşı yapılan yerde ağrı şikayeti kadınlarda 58 kişide (%9,7), erkeklerde 52 kişide (%4,8) olarak saptandı ($p=0,0$). Aşı yerinde şişlik ve kızarıklık kadınlarda 14 kişide (%2,3), erkeklerde 8 kişide (%0,7) oranında gözlemlendi ($p=0,01$). Baş ağrısı kadınlarda 63 kişide (%10,6), erkeklerde 59 kişide(%5,4) olarak bulundu ($p=0,0$). Baş dönmesi kadınlarda 31 kişide(%5,2), erkeklerde 17 kişide(%1,6) olarak bulundu ($p=0,0$). Ateş şikayeti de yine kadınlarda (150 kişi (%19,6)) ile erkeklere (117 kişi (%13,8)) oranla daha fazla bulundu ($p=0,002$). Halsizlik kadınlarda 99 kişide(%16,6), erkeklerde 79 kişide (%7,3) idi ($p=0,0$). Karın ağrısı kadınlarda 26 kişide(%4,4), erkeklerde 17 kişide(%1,6) idi ($p=0,001$). Bulantı kadınlarda 42 kişide(%7), erkeklerde 29 kişide (%2,7) idi ($p=0,0$). Kas ağrısı kadınlarda 38 kişide(%6,4), erkeklerde 26 kişide (%2,4) idi ($p=0,0$). Öksürük kadınlarda 14 kişide (%2,3), erkeklerde 6 kişide (%0,6) idi ($p=0,002$). Eklem ağrısı kadınlarda 50 kişide(%8,4), erkeklerde 33 kişide (%3) ($p=0,0$) olarak bulundu. Kadın ve erkek cinsiyet arasında anlamlı bulunan tüm bu şikayetlere bakıldığında tüm şikayetlerin kadınlarda daha fazla olduğu görüldü. Tablo 7’de cinsiyete göre yan etkiler karşılaştırılmıştır.



Tablo 7: Cinsiyete göre yan etkilerin karşılaştırılması

Yan etkiler	Cinsiyet		p değeri
	Kadın 596 (%35,4)	Erkek 1089(%64,6)	
Aşı yerinde ağrı	58(%9,7)	52(%4,8)	0,0
Aşı yerinde şişlik	14(%2,3)	8(%0,7)	0,01
Aşı yerinde kızarıklık	14(%2,3)	8(%0,7)	0,01
Aşı yerinde uyuşma	4(%0,7)	4(%0,4)	0,4
Aşı yerinde kaşıntı	6(%1)	6(%0,6)	0,3
Baş ağrısı	63(%10,6)	59(%5,4)	0,0
Baş dönmesi	31(%5,2)	17(%1,6)	0,0
Ateş	150(%19,6)	117(%13,8)	0,002
Kaşıntı	9(%1,5)	9(%0,8)	0,2
Halsizlik	99(%16,6)	79(%7,3)	0,0
Karın ağrısı	26(%4,4)	17(%1,6)	0,001
LAP	2(%0,3)	1(%0,1)	0,2
Bulantı	42(%7)	29(%2,7)	0,0
Kusma	7(%1,2)	11(%1)	0,8
Kas ağrısı	38(%6,4)	26(%2,4)	0,0
Öksürük	14(%2,3)	6(%0,6)	0,002
Uykusuzluk	10(%1,7)	9(%0,8)	0,1
Uyuşma	5(%0,8)	7(%0,6)	0,4
Adet düzensizliği	3(%0,5)	0	0,04
Cinsel isteksizlik	0	1(%0,1)	1
Döküntü	4(%0,7)	7(%0,6)	1
Boğaz ağrısı	14(%2,3)	13(%1,2)	0,1
Burun akıntısı	14(%2,3)	14(%1,3)	0,1
Eklem ağrısı	50(%8,4)	33(%3)	0,0
Doktora başvuru	4(%0,7)	13(%1,2)	0,01

Yaş gruplarına göre yan etkiler incelendiğinde ise 15 yaş altı grup 1 (532 kişi (%31,6)), 15-60 yaş arası grup 2 (1030 kişi(%61,1)) ve 60 yaş üzeri grup 3 (123 kişi (%7,3)) olarak ayrıldı. Baş ağrısı grup 2’de 91 kişide (%8,8) (p=0.004), ateş grup 1’de 113 kişide (%21,2) (p=0,0), kusma grup 1’de 13 kişide (%2,4) (p=0.001), öksürük grup 1’de 11 kişide (%2,1) (p=0.01), eklem ağrısı grup 2’de %6,7 (p=0,0) olarak bulundu. Genel olarak anlamlı derecede yüksek saptanan şikayetlerin 15 yaş altı grupta sık olduğu görüldü. Özellikle ateş, kusma, öksürük, çocuklarda anlamlı derecede yüksek bulundu.Tablo 8’de yaş gruplarına göre gözlenen yan etkiler karşılaştırılmıştır.

Tablo 8: Yaş gruplarına göre yan etkiler

Yan etkiler	Yaş			
	Grup 1 0-15 yaş n:532(%31,6)	Grup 2 15-60 yaş n:1030(%61,1)	Grup 3 60 yaş üzeri n:127(%7,3)	P değeri
Aşı yerinde ağrı	32(%6)	75(%7,3)	3(%2,4)	0,1
Aşı yerinde şişlik	6(%1,1)	14(%1,4)	2(%1,6)	0,8
Aşı yerinde kızarıklık	6(%1,1)	14(%1,4)	2(%1,6)	0,8
Aşı yerinde uyuşma	2(%0,4)	6(%0,6)	0	0,6
Aşı yerinde kaşıntı	2(%0,4)	9(%0,4)	1(%0,8)	0,5
Baş ağrısı	28(%5,3)	91(%8,8)	3(%2,4)	0,004
Baş dönmesi	16(%3)	29(%2,8)	3(%2,4)	0,9
Ateş	113(%21,2)	137(%13,3)	17(%13,8)	0,0
Kaşıntı	5(%0,9)	12(%1,2)	1(%0,8)	0,8
Halsizlik	51(%9,6)	120(%11,7)	7(%5,7)	0,08
Karın ağrısı	18(%3,4)	22(%2,1)	3(%2,4)	0,3
LAP	1(%0,2)	1(%0,1)	1(%0,8)	0,2
Bulantı	23(%4,3)	46(%4,5)	2(%1,6)	0,3
Kusma	13(%2,4)	4(%0,4)	1(%0,8)	0,001
Kas ağrısı	17(%3,2)	46(%4,5)	1(%0,8)	0,09
Öksürük	11(%2,1)	9(%0,9)	0	0,01
Uykusuzluk	5(%0,9)	13(%1,3)	1(%0,8)	0,8
Uyuşma	2(%0,4)	6(%0,6)	0	0,6
Adet düzensizliği	0	3(%0,3)	0	0,3
Cinsel isteksizlik	0	1(%0,1)	1	0,7
Döküntü	3(%0,6)	8(%0,8)	0	0,5
Boğaz ağrısı	13(%2,4)	14(%1,4)	0	0,09
Burun akıntısı	12(%2,3)	15(%1,5)	1(%0,8)	0,3
Eklem ağrısı	10(%1,9)	69(%6,7)	4(%3,3)	0,0
Doktora başvuru	11(%2,1)	6(%0,6)	0	0,2

Ayrıca sürekli ilaç kullanmasını gerektirecek kronik hastalığı olanlarda da aşı yapılan yerde ağrı 14 kişide (%11,3) ($p=0.03$), baş ağrısı 15 kişide (%12,1) ($p=0.04$), eklem ağrısı 13 kişide (%10,5) ($p=0.008$), şikayetleri anlamlı olarak yüksek bulunurken, diğer şikayetler ile kronik hastalık öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Kişilerin bulunan kronik hastalıkları incelendiğinde en fazla hipertansiyon, diabet, hiperlipidemi gibi kronik hastalıkların ön planda olduğu görüldü. Tablo 9’da kronik hastalık varlığı ve yan etkiler arasındaki ilişki gösterilmiştir.



Tablo 9: Kronik hastalık varlığı ve yan etkilerin karşılaştırılması

Yan etkiler	Kronik hastalık		
	Var	Yok	p değeri
Aşı yerinde ağrı	14(%11,3)	96(%6,1)	0,03
Aşı yerinde şişlik	1(%0,8)	21(%1,3)	1
Aşı yerinde kızarıklık	1(%0,8)	21(%1,3)	1
Aşı yerinde uyuşma	0	8(%0,5)	1
Aşı yerinde kaşıntı	1(%0,8)	11(%0,7)	0,6
Baş ağrısı	15(%12,1)	107(%6,9)	0,04
Baş dönmesi	4(%3,2)	44(%2,8)	0,7
Ateş	20(%16,1)	247(%15,8)	0,8
Kaşıntı	1(%0,8)	17(%1,1)	1
Halsizlik	17(%13,7)	161(%10,3)	0,2
Karın ağrısı	0	43(%2,8)	0,2
LAP	0	3(%0,2)	1
Bulantı	7(%5,6)	64(%4,1)	0,3
Kusma	1(%0,8)	17(%1,1)	1
Kas ağrısı	8(%6,5)	56(%3,6)	0,1
Öksürük	1(%0,8)	19(%1,2)	1
Uykusuzluk	2(%1,6)	17(%1,1)	0,6
Uyuşma	0	12(%0,8)	1
Adet düzensizliği	1(%0,8)	2(%0,1)	0,2
Cinsel isteksizlik	0	1(%0,1)	1
Döküntü	1(%0,8)	10(%0,6)	0,5
Boğaz ağrısı	0	27(%1,7)	0,2
Burun akıntısı	2(%1,6)	26(%1,7)	1
Eklem ağrısı	13(%10,5)	70(%4,5)	0,008
Doktora başvuru	4(%3,2)	13(%0,8)	0,5

Aşı şemalarına göre gruplar incelendiğinde, 2-1-1 aşı şeması uygulanan 1420 kişinin 910'u (%64,1) erkek, 510' u (%35,9) kadındı. Kişilerin yaş ortalamaları 28,21 idi. 2-1-1 aşı şeması uygulananların 1342'sinin (%94,5) maruziyeti Ankara merkezde, 51'i (%3,6) Ankara kırsalda, 23'ü (%1,6) Ankara dışı merkezde, 4'ü (%0,3) Ankara dışı kırsalda gerçekleşmişti. 2-1-1 aşı şeması uygulananların 1377'sine (%97) daha önce hiç kuduz aşısı yapılmamışken, 43'ü (%3) daha önceki yıllarda aşılanmıştı. 2-1-1 şemasına alınanların en sık saptanan lezyon yerinin 780'i (%54,9) üst ekstremiteye ait iken diğerleri 471'i (%33,2) alt ekstremita, 100'ü (%7) gövde ve 46'sı (%3,2) baş boyun bölgesi ve 23'ü (%1,7) birden fazla vücut bölgesi şeklinde sıralanmıştır. 2-1-1 yapılanların 1241'inde (%87,4) bir adet lezyon, 179'unda (%12,6) birden fazla lezyon saptandı. Ayrıca bu kişilerin 1137'si (%80,1) ısırılmışken, 276'sında (%19,4) tırmalama, bir kişide (%0,1) yalama şeklinde ve altı kişide (%0,4) açık yaraya yada mukozaya salya teması şeklinde maruziyet mevcuttu. Bu aşı grubundaki kişilerin 915'i (%64,4) köpek, 492'si (%34,6) kedi, 10'u (%0,7) vahşi hayvan, 3'ü (%0,3) kemirgen tarafından ısırılmıştı.

5 doz aşı+Ig uygulanan grubun 179'unu (%67,5) erkekler, 86'sını (%32,5) kadınlar oluşturmaktaydı. Bu gruptakilerin yaş ortalaması 31,09 idi. Bu aşı grubundaki hastaların 238'inin (%89,8) Ankara merkezde, 22'sinin (%8,3) Ankara kırsalda, bir kişinin (%0,4) Ankara dışı merkezde ve dört kişinin (%1,5) Ankara dışı kırsalda maruziyeti mevcuttu. Bu gruptakilerin 257'sinde (%97) daha önce aşı öyküsü yokken, 8'inde (%3) daha önceki yıllarda uygulanan aşı öyküsü mevcuttu; ancak aşı şemaları tamamlanmamış, eksik aşılanmış kişilerdi. Bu gruptaki hastaların en sık saptanan lezyon yeri 116'sında (%43,8) üst ekstremiteye ait iken bunu sırasıyla 60 kişide (%22,6) alt ekstremita, 57 kişide (%21,5) baş boyun, 19 kişide (%7,2) gövde lezyonlarının takip ettiği görüldü. Birden fazla vücut bölgesini içeren ısırıklar 13 kişide (%4,9) saptandı. 5 doz aşı+ Ig yapılanların 202'sinde (%76,2) bir adet lezyon, 63'ünde (%23,8) birden fazla lezyon saptandı. Bu gruptaki kişilerin 243'ü (%91,7) ısırılmışken, 22'sinde (%8,3) tırmalama şeklinde maruziyet mevcuttu. Bu aşı grubundaki kişilerin 218'i (%82,3) köpek, 39'u (%14,7) kedi, 5'i (%1,9) vahşi hayvan, biri (%0,4) at, ikisi (%0,7) büyükbaş hayvan tarafından ısırılmıştı. Tüm bunlar incelendiğinde kırsal bölgeden gelenlere, baş boyun bölgesinde lezyonu olanlara, birden fazla lezyonu olanlara, ısırma tipi teması olanlara, vahşi hayvan ve köpek ısırıklarına 2-1-1'e göre daha fazla oranda 5 doz aşı+ RIG uygulandığı görüldü. Ayrıca yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılan farklı aşı şemalarındaki gruplar benzer bulundu. Çalışmaya dahil edilen kişilerin demografik özellikleri aşı şemalarına göre Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Aşı Şemalarına Göre Çalışmaya Katılan Kişilerin Demografik Özellikleri

GRUPLAR	2+1+1 şeması (n:1420)	5 DOZ AŞI+ Ig (n:265)	p değeri
E / K	910/510 (%64,1/%35,9)	179/86 (%67,5/%32,5)	0,2
Yaş	28,21±18,78	31,09±20,88	0.09
Olay Yeri			
Ankara	1342/51 (%94,5/%3,6)	238/22 (%89,8/%8,3)	0,0
Merkez/Kırsal			
Ankara Dışı	23/4 (%1,6/%0,3)	1/4 (%0,4/%1,5)	
Merkez/Kırsal			
Kuduz Aşı Öyküsü			
Var	43 (%3)	8 (%3)*	0,9
Yok	1377 (%97)	257 (%97)	
Isırık Yeri			
Baş-Boyun	46 (%3,2)	57 (%21,5)	0,0
Üst Ekstr.	780 (%54,9)	116 (%43,8)	
Alt Ekstr.	471 (%33,2)	60 (%22,6)	
Gövde	100 (%7)	19 (%7,2)	
Birden Fazla Bölge	23 (%1,7)	13 (%4,9)	
Isırığın Sayısı			
1 Adet	1241 (%87,4)	202 (%76,2)	0,0
1'den Fazla	179 (%12,6)	63 (%23,8)	
Temas Tipi			
Isırma	1137 (%80,1)	243 (%91,7)	0,0
Tırmalama	276 (%19,4)	22 (%8,3)	
Yalama	1 (%0,1)	0	
Diğer	6 (%0,4)	0	
Hayvanın Cinsi			
Köpek	915 (%64,4)	218 (%82,3)	0,0
Kedi	492 (%34,6)	39 (%14,7)	
Vahşi Hayvan	10 (%0,7)	5 (%1,9)	
Kemirgen/Diğer	3/0 (%0,3)	0/3 (%1,1)	

*Daha önce başlanan 5 doz aşı+Ig şemasının tamamlanmamış olması nedeniyle, bu grup tekrar 5 doz aşı+ Ig aşı şemasına alınmıştır.

Şubat 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında aşı merkezimize başvuran 761 hasta (%45,2) Verorab isimli aşı ile aşılanırken, Temmuz 2010- Aralık 2010 tarihleri arasında 924 kişi (%54,8) Abhayrab isimli aşı ile aşılandı.

Verorab ile aşılanan gruba bakıldığında 498'inin (%65,4) erkek, 263'ünün (%34,6) kadın olduğu, yaş ortalamalarının 28,62 olduğu görüldü. Verorab uygulananların 719'unun (%94,5) maruziyeti Ankara merkezde, 27'sinin (%3,5) Ankara kırsalda, 11'inin (% 1,4) Ankara dışı merkezde, dört kişinin (%0,5) Ankara dışı kırsalda gerçekleşmişti. Bu gruptakilerin 746'sına (%98) daha önce hiç kuduz aşısı yapılmamışken, 15'i (%2) daha önceki yıllarda aşılanmıştı. Verorab uygulananlarda en sık saptanan lezyon yeri 393 kişide (%51,6) üst ekstremiteye ait iken 240 kişide (%31,5) alt ekstremita, 58 kişide (%7,6) gövde ve 51 kişide (%6,7) baş boyun bölgesine aitti. Birden fazla vücut bölgesini içeren ısırıklar 19 kişide (%2,5) saptandı. Verorab ile aşılananların 657'sinde (%86,3) bir adet lezyon, 104'ünde (%13,7) birden fazla lezyon saptandı. Bu gruptaki kişilerin 656'sı (%86,2) ısırılmışken, 103'ünde (%13,5) tırmalama şeklinde, iki kişide (%0,3) diğer şekillerde maruziyet mevcuttu. Bu aşı grubundakilerin 558'i (%73,3) köpek, 194'ü (%25,5) kedi, 7'si (%0,9) vahşi hayvan tarafından ısırılmıştı. Aşısı yapılanların 42'sinde (%5,5) çeşitli kronik hastalıklar mevcutken, 719'unda (%94,5) bilinen hastalık öyküsü yoktu. Kişilerin 745'inin (%97,9) aşılarını düzenli yaptırdığı, 16'sının (%2,1) ise düzenli gelmediği görüldü.

Abhayrab ile aşılananların 591'inin (%64) erkek, 333'ünün (%36) kadın olduğu, yaş ortalamalarının 28,71 olduğu görüldü. Abhayrab uygulananlardan 861'inin (%93,2) maruziyeti Ankara merkezde, 46'sının (%5) Ankara kırsalda, 719'unun (%51,4) Ankara dışı merkezde, 27'sinin (%0,4) Ankara dışı kırsalda gerçekleşmişti. Bu gruptakilerin 888'ine (%96,1) daha önce hiç kuduz aşısı yapılmamışken, 36'sı (%3,9) daha önceki yıllarda aşılanmıştı. Bu gruptakilerin en sık saptanan lezyon yeri 503 kişide (%54,4) üst ekstremiteye ait iken 291 kişide (%31,5) alt ekstremita, 61 kişide (%6,6) gövde ve 52 kişide (%5,6) baş boyun bölgesine aitti. Birden fazla vücut bölgesini içeren ısırıklar 17 kişide (%2,5) saptandı. Abhayrab yapılanların 786'sında (%85,1) bir adet lezyon, 138'inde (%14,9) birden fazla lezyon saptandı. Abhayrab yapılanların 724'ünde (%78,4) ısırılma, 195'inde (%21,1) tırmalama, bir kişide (%0,1) yalama şeklinde ve dört kişide (%0,4) diğer şekillerde

maruziyet mevcuttu. Bu aşı grubunda 575 kişi (%62,2) köpek, 337 kişi (%36,5) kedi, 8 kişi (%0,9) vahşi hayvan, iki kişi (%0,2) kemirgen ve yine iki kişi (%0,2) büyük baş hayvan tarafından ısırılmıştı. Abhayrab aşısının 813'ü (%88) 2-1-1 aşı şeması için, 111'i (%12) 5 doz aşı+Ig uygulaması için kullanıldı. Abhayrab aşısı yapılanların 82'sinde (%8,9) çeşitli kronik hastalıklar mevcutken, 842'sinde (%91,1) bilinen hastalık öyküsü yoktu. Bu gruptakilerin 918'inin (%99,4) düzenli aşılarını yaptırdığı, 6'sının (%0,6) ise düzenli gelmediği görüldü. Çalışmaya dahil edilen kişilerin uygulanan aşı markalarına göre demografik özellikleri Tablo 11' de gösterilmiştir. Aşı markalarına göre gruplar, yaş ve cinsiyete göre karşılaştırıldığında benzer bulundu.



Tablo 11: Aşı Markalarına Göre Çalışmaya Katılan Kişilerin Demografik Özellikleri

GRUPLAR		Abhayrab	Verorab	P değeri
E / K		591/333(%64/%36)	498/263(%65,4/%34,6)	0,4
Yaş		28,71±19,38	28,62±18,87	0,4
Olay Yeri Ankara İçi Merkez/Kırsal Ankara Dışı Merkez/Kırsal		861/46(%93,2/%5) 719/27(51,4/%0,4)	719/27(%94,5/%3,5) 11/4(%1,4/%0,5)	0 , 5
Kuduz Aşı Öyküsü Var Yok		36(%3,9) 888(%96,1)	15(%2) 746(%98)	0,02
Isırık Yeri Baş-Boyun Üst Ekstr. Alt Ekstr. Gövde Birden Fazla Bölge		52(%5,6) 503(%54,4) 291(%31,5) 61(%6,6) 17(%2,5)	51(%6,7) 393(%51,6) 240(%31,5) 58(%7,6) 19(%2,5)	0,5
Isırığın Sayısı 1 Adet 1'den Fazla		786(%85,1) 138(%14,9)	657(%86,3) 104(%13,7)	0,3
Temas Tipi Isırma Tırmalama Yalama Diğer		724(%78,4) 195(%21,1) 1(%0,1) 4(%0,4)	656(%86,2) 103(%13,5) 0 2(%0,3)	0,0
Hayvanın Cinsi Köpek Kedi Vahşi Hayvan Kemirgen/Diğer		575(%62,2) 337(%36,5) 8(%0,9) 2/2(%0,2/%0,2)	558(%73,3) 194(%25,5) 7(%0,9) 1/1(%0,1/%0,1)	0,0
Tedavi şeması 2+1+1 5 doz aşı+Ig		813(%88) 111(%12)	607(%79,8) 154(%20,2)	0,0
Kronik hastalık	Var/ Yok	82/842(%8,9/%91,1)	42/719(%5,5/%94,5)	0,009
Takip	Düzenli gelen/gelmeyen	918/6(%99,4/%0,6)	745/16(%97,9/%2,1)	0,009

2-1-1 aşı şeması ve 5 doz aşı+ Ig yapılan grupta ilk aşıdan sonra gelişen şikayetler değerlendirildiğinde her iki grupta da ateşin (2-1-1 grubunda 224 kişi (%15,8), 5 doz aşı+ Ig grubunda 28 kişi (%10,6)) en sık şikayet olduğu görüldü. İlk dozdan sonra aşı yerinde ağrı 2-1-1 grubunda 94 kişide (%6,6) diğer gruptaki 7 kişiye (%2,6) göre anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,011). İlk dozdan sonra baş ağrısı olan 106 kişinin (%7,5) 2-1-1 grubunda yer alırken, 8'i (%3) 5 doz aşı+Ig grubunda yer almaktaydı (p=0,007). İlk dozdan sonra halsizlik şikayeti olan 145 kişi (%10,2) 2-1-1 grubunda yer alırken, 13'ü (%4,9) 5 doz aşı+Ig grubundaydı (p=0,006). Kas ağrısı ilk aşıdan sonra 2+1+1 grubunda 54 kişide (%3,9), diğer grupta ise 4 kişide (%1,5) görüldü (p=0,048). Eklem ağrısı 2-1-1 grubunda 69 kişide (%4,9) ilk aşıdan sonra görülürken, diğer grupta ise 4 kişide (%1,5) görüldü (p =0,013). İlk aşıdan sonra gelişen şikayetler nedeni ile 2-1-1 aşı şemasından sonra 13 kişi doktora başvururken, diğer grupta hiç kimse ilk aşıdan sonra doktora başvurmamıştır (p=0,24).

Tüm bunlar dikkate alındığında ilk aşı dozu sonrası en fazla görülen şikayetler en sık bildirilme sırasına göre ateş 252 kişide (%14,9), halsizlik 158 kişide (%9,3), baş ağrısı 114 kişide (%6,7), aşı yerinde ağrı 101 kişide (%5,9), eklem ağrısı 73 kişide (%4,3), bulantı 60 kişide (%3,5), kas ağrısı 58 kişide (%3,4), baş dönmesi 42 kişide (%2,4), karın ağrısı 38 kişide (%2,2) ve aşı yerinde şişlik 33 kişide (%1,9) tespit edildi. 2-1-1 aşı şeması ilk dozu ve 5 doz+Ig ilk dozu sonrası bildirilen yan etkiler arasında iki grup arasında anlamlı fark bulunanlar; Aşı yerinde ağrı 101 kişide (%6,6), baş ağrısı 114 kişide (%7,5), ateş 252 kişide (%15,8), halsizlik 158 kişide (%10,2), kas ağrısı 58 kişide (%3,9) ve eklem ağrısı 73 kişide (%4,9) olarak bulundu.

Ayrıca Tablo 8 incelendiğinde en fazla birinci aşı sonrası yan etkilerin bildirildiği görülecektir.

5 doz aşı+Ig ve 2-1-1 aşı uygulamalarında 0. gün ve 7. gün ortak aşı günleridir. İlk aşılamadan sonra tüm yan etkiler 2-1-1 kolunda daha yüksektir. Yedinci günde yapılan aşı sonrası bildirilen yan etkiler incelendiğinde ise halsizlik 2-1-1 grubunda 71 kişide (%5), 5 doz aşı+Ig grubunda 4 kişide (%1,5) bulundu ve ikisi arasında anlamlı fark saptandı (p=0,009). Yedinci günde eklem ağrısı 2-1-1 grubunda 29 kişide (%2) rastlanırken, diğer grupta hiç kimsede rastlanmadı (p=0,01).

Her iki aşı şeması için eğer temas eden hayvan on gün sonunda yaşıyorsa aşılama sonlandırıldı. 2+1+1 aşı şeması tamamlanan grup 1308 (%77,6) kişi, temas eden hayvan yaşadığı için son aşı dozu yapılmayan grup 112 (%6,6) kişidir. 5 doz aşı+ Ig şemasında ise aşılananın tamamlandığı grup 226 (%13,4) kişi, temas eden hayvan on gün sonunda yaşadığı için son iki aşı dozunun yapılmadığı grup 39 (%2,3) kişidir. Tablo 12’de aşı şemalarına ve aşı günlerine göre yan etkiler karşılaştırılmıştır.



Tablo 12: Aşı Şemalarına ve Aşı Günlerine Göre Çalışmaya Katılanlardan Bildirilen Yan Etkiler

Yan etkiler	2+1+1 şeması			5 doz aşı+ Ig şeması					0.gün p değeri	7. gün p değeri
	0. gün (n:1420)	7. gün (n:1420)	21. gün (n:1308)	0. gün (n:265)	3.gün (n:265)	7. gün (n:265)	14. gün (n:226)	28. gün (n:226)		
Aşı yerinde ağrı	%6,6	%2,7	%0,3	%2,6	%0,7	%0,7	%0,44	%0,44	0,011	0,05
Aşı yerinde şişlik	%2	%0,6	%0,07	%1,5	%0,7	%0,3	%0,44	%0,44	0,8	1
Aşı yerinde kızarıklık	%1,2	%0,2	%0,15	%0,7	%0,3	%0,3	%0,44	%0,44	0,75	0,5
Aşı yerinde kaşıntı	%0,6	%0,2	0	%0,7	%0,3	%0,3	0	0	0,6	0,49
Aşı yerinde uyuşma	%0,4	%0,1	0	0	0	%0,3	0	0	0,59	0,4
Baş ağrısı	%7,5	%3,1	%0,2	%3	%1,1	%1,1	%0,44	%0,8	0,007	0,07
Baş dönmesi	%2,6	%1	%0,07	%1,5	%0,3	%0,3	0	0	0,3	0,49
Ateş	%15,8	%5,3	%0,7	%10,6	%4,1	%3,4	%2,2	%2,2	0,031	0,22
Kaşıntı	%0,6	%0,2	%0,15	%1,5	%0,7	%0,7	0	0	0,13	0,24
Halsizlik	%10,2	%5	%0,6	%4,9	%2,2	%1,5	%0,8	%1,3	0,006	0,009
Karın ağrısı	%2,3	%0,9	%0,15	%1,5	%0,7	%0,3	0	0	0,5	0,49
LAP	%0,1	%0,1	0	0	0	0	0	0	1	1
Bulantı	%3,8	%1,6	%0,3	%2,2	%1,5	%0,7	%0,44	%0,44	0,27	0,4
Kusma	%1	%0,2	0	%0,3	0	0	0	0	0,49	1
Kas ağrısı	%3,9	%1,5	%0,07	%1,5	%0,3	%0,3	0	0	0,048	0,15
Öksürük	%0,9	%0,5	0	%0,3	0	%0,3	%0,44	%0,44	0,71	1
Uykusuzluk	%1	%0,4	%0,07	%0,3	0	0	0	%0,44	0,49	0,5
Uyuşma	%0,6	%0,07	0	%0,3	0	%0,3	0	0	1	0,29
Adet düzensizliği	%0,1	%0,07	0	0	0	0	0	0	1	1
Cinsel isteksizlik	%0,07	0	0	0	0	0	0	0	1	
Döküntü	%0,3	%0,2	0	0	0	3	0	1	1	0,083
Boğaz ağrısı	%1,2	%0,4	0	%1,1	%0,3	%0,3	0	0	1	1
Eklem ağrısı	%4,9	%2,2	%0,3	%1,5	%0,3	0	0	0	0,013	0,01
Doktora başvuru	%0,9	%0,2	0	0	0	%0,3	0	0	0,24	0,49

Aşı yan etkileri tüm aşı günlerinde genel olarak incelendiğinde 2-1-1 ve 5 doz aşı+Ig uygulanan grup arasında en fazla yan etki 2-1-1 aşı şeması uygulananlar olarak saptandı. En fazla bildirilen yan etkiler sırasıyla 267 kişide ateş (%15,8), 178 kişide halsizlik (%10,6), 122 kişide baş ağrısı (%7,2), 110 kişide aşı yapılan yerde ağrı ve şişlik (%6,5), 83 kişide eklem ağrısı (%4,9), 71 kişide bulantı (%4,2), 64 kişide kas ağrısı (%3,8), 48 kişide baş dönmesi (%2,8), 43 kişide karın ağrısı (%2,6) olarak bulundu. İki aşı şeması arasında anlamlı bulunan yan etkiler ise aşı yapılan yerde ağrı 2-1-1'de 103 kişide (%7,3), 5 doz aşı+Ig'de 7 kişide (%2,6) (p=0,004), baş ağrısı 2-1-1'de 114 kişide (%8), 5 doz aşı+Ig'de 8 kişide (%3) (p=0,003), ateş 2-1-1'de 237 kişide (%16,7), 5 doz aşı+Ig'de 30 kişide (%11,3) (p=0,02), halsizlik 2-1-1'de 165 kişide (%11,6), 5 doz aşı+Ig'de 13 kişide (%4,9) (p=0,001), kas ağrısı 2-1-1'de 60 kişide (%4,2), 5 doz aşı+Ig'de 4 kişide (%1,5) (p=0,03), eklem ağrısı 2-1-1'de 78 kişide (%5,5), 5 doz aşı+Ig'de 5 kişide (%1,9) (p=0,012) bulunmuştur. Tablo 13'de aşı şemalarına göre yan etkiler karşılaştırılmıştır.

Tablo 13: Aşı Şemalarına Göre Çalışmaya Katılan Hastalardan Bildirilen Yan Etkiler

Yan etkiler	2+1+1 (n:1420)	5 doz aşı+Ig (n:265)	Toplam (n:1685)	P değeri
Aşı yerinde ağrı	103 (%7,3)	7 (%2,6)	110 (%6,5)	0,004
Aşı yerinde şişlik	18(%1,3)	4(%1,5)	22(%1,3)	0,7
Aşı yerinde kızarıklık	18(%1,3)	4(%1,5)	22(%1,3)	0,7
Aşı yerinde uyuşma	7(%0,5)	1(%0,4)	8(%0,5)	1
Aşı yerinde kaşıntı	10(%0,7)	2(%0,8)	12(%0,7)	1
Baş ağrısı	114(%8)	8(%3)	122(%7,2)	0,003
Baş dönmesi	43(%3)	5(%1,9)	48(%2,8)	0,42
Ateş	237(%16,7)	30(%11,3)	267(%15,8)	0,02
Kaşıntı	13(%0,9)	5(%1,9)	18(%1,1)	0,18
Halsizlik	165(%11,6)	13(%4,9)	178(%10,6)	0,001
Karın ağrısı	39(%2,7)	4(%1,5)	43(%2,6)	0,29
LAP	3(%0,2)	0	3(%0,2)	1
Bulantı	65(%4,6)	6(%2,3)	71(%4,2)	0,09
Kusma	17(%1,2)	1(%0,4)	18(%1,1)	0,3
Kas ağrısı	60(%4,2)	4(%1,5)	64(%3,8)	0,03
Öksürük	17(%1,2)	3(%1,1)	20(%1,2)	1
Uykusuzluk	17(%1,2)	2(%0,8)	19(%1,1)	0,7
Uyuşma	10(%0,7)	2(%0,8)	12(%0,7)	1
Adet düzensizliği	3(%0,2)	0	3(%0,2)	1
Cinsel isteksizlik	1(%0,1)	0	1(%0,1)	1
Döküntü	7(%0,5)	4(%1,5)	11(%0,7)	0,08
Boğaz ağrısı	23(%1,6)	4(%1,5)	27(%1,6)	1
Burun akıntısı	27(%1,9)	1(%0,4)	28(%1,7)	0,1
Eklem ağrısı	78(%5,5)	5(%1,9)	83(%4,9)	0,012
Doktora başvuru	16(%1,1)	1(%0,3)	17(%1)	0,1

Aşı günlerine göre Verorab ve Abhayrab isimli aşı karşılaştırıldığında ise Abhayrab grubunda ilk aşıdan sonra en sık bildirilen yan etkilerin sırasıyla ateş, halsizlik, baş ağrısı, aşı yerinde ağrı, eklem ağrısı, kas ağrısı, bulantı, baş dönmesi, aşı yerinde şişlik ve karın ağrısı olduğu görüldü. Her iki grupta da ilk aşıdan sonra diğer aşı dozlarına göre daha fazla yan etki görüldüğü saptandı. Ateş ilk aşıdan sonra Abhayrab grubunda 220 kişide (%23,8) görülürken, Verorab'ta 32 kişide (%4,2) görüldü ve fark anlamlı bulundu ($p=0,0$). Aşı yerinde ağrı Abhayrab grubunda 82 kişide (%8,9) görülürken, Verorab grubunda 19 kişide (%2,5) görüldü ve aralarında anlamlı fark saptandı ($p=0,0$). Aşı yerinde şişlik ilk aşı dozundan sonra Abhayrab isimli aşı yaptıranlarda 28 kişide (%3) görülürken Verorab yaptıranlarda 5 kişide (%0,7) görüldü ($p=0,0$). Baş ağrısı Abhayrab ilk dozundan sonra 90 kişide iken (%9,7) iken Verorab grubunda 24 kişideydi (%3,2) ($p=0,0$). Baş dönmesi Abhayrab'ın ilk dozundan sonra 38 kişide (%4,1) iken, diğer grupta 4 kişide (%0,5) bulunmaktaydı ($p=0,0$). Halsizlik Abhayrab ilk dozundan sonra 126 kişide (%13,6), diğer grupta 32 (%4,2) kişide bulundu ($p=0,0$). Bulantı ilk aşı sonrası Abhayrab grubunda 45 kişide (%4,9) diğer grupta ise 5 kişide (%2) saptandı ($p=0,001$). Kas ağrısı ilk Abhayrab dozundan sonra 53 kişide (%5,7) görülürken, diğer grupta 7 kişide (%0,9) saptandı ($p=0,0$). Eklem ağrısı 63 kişide (%6,8) ilk Abhayrab dozundan sonra, 10 kişide (%1,3) Verorab' tan sonra görüldü ($p=0,0$). Tablo 13'de belirtilen ilk aşı sonrası diğer şikâyetlerde Abhayrab ve Verorab grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Her iki aşının ilk dozu sonrası doktora başvuru ise Abhayrab grubunda fazla bulundu ($p=0,01$). Doktora başvuru nedenleri incelendiğinde toplam 17 kişinin doktora en fazla ateş nedeniyle olmak üzere (n:12), öksürük(n:2), boğaz ağrısı (n:2), döküntü (n:1) şikayetleriyle başvurdıkları, ateş düşürücü, antibiyotik ve antihistaminik tedavi aldıkları görüldü. Tablo 14'te aşı markaları ve aşı günlerine göre yan etkiler karşılaştırılmıştır.

Tablo 14: Aşı Markalarına ve Aşı Günlerine Göre Çalışmaya Katılanlardan Bildirilen Yan Etkiler

Yan etkiler	Abhayrab						Verorab						P değerleri					
	0. gün	3. gün	7. gün	14. gün	21. gün	28. gün	0. gün	3. gün	7. gün	14. gün	21. gün	28. gün	0.gün P değeri	3. gün p değeri	7. gün p değeri	14.gün p değeri	21.gün p değeri	28.gün p değeri
Aşı yerinde ağrı	%8,9	0	%3	0	%0,3	0	%2,5	%0,2	%1,7	%0,1	%0,2	%0,1	0	0,2	0,08	0,4	1	0,4
Aşı yerinde şişlik	%3	0	%0,7	0	0	0	%0,6	%0,2	%0,4	%0,1	%0,1	%0,1	0	0,2	0,5	0,4	0,4	0,4
Aşı yerinde kızarıklık	%1,9	0	%0,4	0	%0,1	0	%0,2	%0,1	%0,1	%0,1	%0,1	%0,1	0	0,4	0,3	0,4	1	0,4
Aşı yerinde kaşıntı	%0,8	0	%0,3	0	0	0	%0,4	%0,1	%0,1	0	0	0	0,3	0,4	0,3	0,4	1	0,4
Aşı yerinde uyuşma	%0,6	0	%0,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,04		0,2			
Baş ağrısı	%9,7	%0,1	%3,4	0	0	%0,1	%3,1	%0,2	16	%0,1	%0,4	%0,1	0	0,5	0,1	0,4	0,09	1
Baş dönmesi	%4,1	0	%1,4	0	0	0	%0,5	%0,1	%0,4	0	%0,1	0	0	0,4	0,04		0,4	
Ateş	%23,8	%0,8	%7	%0,3	%0,4	%0,3	%4,2	%0,4	%2,6	%0,2	%0,8	%0,2	0	0,3	0	1	0,3	1
Kaşıntı	%1,2	%0,1	%0,3	0	%0,1	0	%0,2	%0,1	%0,4	0	%0,1	0	0,05	1	1		1	
Halsizlik	%13,6	%0,2	%5,6	%0,1	%0,1	%0,1	%4,2	%0,5	%3	%0,2	%0,9	%0,2	0	0,4	0,01	0,5	0,02	0,5
Karın ağrısı	%3	%0,1	%0,8	%0,1	0	0	%1,4	%0,1	%0,9	0	%0,2	0	0,05	1	1	1	0,2	
LAP	%0,2	0	%0,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,5		0,5			
Bulantı	%4,9	3	%1,7	0	0	0	%0,6	%0,1	%1,2	%0,1	%0,5	%0,1	0	0,6	0,4	0,4	0,04	0,4
Kusma	%1,6	0	%0,2	0	0	0	%0,1	0	%0,1	0	0	0	0		1			
Kas ağrısı	%5,7	0	%2,1	0	%0,1	0	%0,9	%0,1	%0,4	0	0	0	0	0,4	0		1	
Öksürük	%0,8	0	%0,6	0	0	0	%0,8	%0,1	%0,2	%0,1	0	%0,1	1	0,4	0,3	0,4		0,4
Uykusuzluk	%1,7	0	%0,6	0	%0,1	%0,1	0	0	0	0	0	0	0		0,03		1	1
Uyuşma	%0,1	0	%0,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0,5			
Adet düzensizliği	%0,2	0	%0,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,5		1			
Cinsel isteksizlik	%0,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1					
Döküntü	%0,4	0	%0,5	0	0	%0,1	%0,1	0	%0,2	0	0	0	0,3		0,4			1
Boğaz ağrısı	%1,6	%0,2	%0,6	0	0	0	%0,8	%0,1	%0,1	0	0	0	0,18	1	0,13			
Eklem ağrısı	%6,8	%0,1	%2,5	0	%0,1	0	10	0	%0,8	0	%0,4	0	0	1	0,01		0,3	
Doktora başvuru	%1,3	0	%0,3	0	0	0	%0,1	0	%0,1	0	0	0	0,01		0,6			

Aşı yan etkileri tüm aşı günlerinde genel olarak incelendiğinde ise en fazla yan etki Abhayrab grubunda izlendi. En fazla bildirilen yan etkiler sırasıyla 267 kişide ateş (%15,8), 178 kişide halsizlik (%10,6), 122 kişide baş ağrısı (%7,2), 110 kişide aşı yapılan yerde ağrı ve şişlik (%6,5), 83 kişide eklem ağrısı (%4,9), 71 kişide bulantı (%4,2), 64 kişide kas ağrısı (%3,8), 48 kişide baş dönmesi (%2,8), 43 kişide karın ağrısı (%2,6) olarak bulundu. İki aşı arasında anlamlı bulunan yan etkiler ise aşı yapılan yerde ağrı, Abhayrab'da 87 kişide (%9,4), Verorab'da 23 kişide (%3) ($p=0,0$), aşı yapılan yerde şişlik ve kızarıklık, Abhayrab'da 19 kişide (%2,1), Verorab'da 3 kişide (%0,4) ($p=0,002$), aşı yapılan yerde uyuşma, Abhayrab'da 8 kişide (%0,9), Verorab'da hiç kimsede ($p=0,01$), baş ağrısı, Abhayrab'da 95 kişide (%10,3), Verorab'da 27 kişide (%3,5) ($p=0,0$), ateş, Abhayrab'da 229 kişide (%24,8), Verorab'da 38 kişide (%5) ($p=0,0$), halsizlik, Abhayrab'da 140 kişide (%15,2), Verorab'da 38 kişide (%5) ($p=0,0$), bulantı, Abhayrab'da 52 kişide (%5,6), Verorab'da 19 kişide (%2,5) ($p=0,001$), uykusuzluk, Abhayrab'da 19 kişide (%2,1), Verorab'da hiç kimsede ($p=0,0$), uyuşma, Abhayrab'da 12 kişide (%1,3), Verorab'da hiç kimsede ($p=0,001$), burun akıntısı, Abhayrab'da 21 kişide (%2,3), Verorab'da 7 kişide (%0,9) ($p=0,03$), eklem ağrısı, Abhayrab'da 69 kişide (%7,5), Verorab'da 14 kişide (%1,8) ($p=0,0$) saptandı. Tablo 15'de iki aşı markası yan etkilerine göre karşılaştırılmıştır.

Tablo 15: Aşı Markalarına Göre Çalışmaya Katılanlarda Bildirilen Yan Etkiler

Yan etkiler	Verorab (n:761)	Abhayrab (n:924)	Toplam (n:1685)	P değeri
Aşı yerinde ağrı	23 (%3)	87 (%9,4)	110 (%6,5)	0,0
Aşı yerinde şişlik	3(%0,4)	19(%2,1)	22(%1,3)	0,002
Aşı yerinde kızarıklık	3(%0,4)	19(%2,1)	22(%1,3)	0,002
Aşı yerinde uyuşma	0	8(%0,9)	8(%0,5)	0,01
Aşı yerinde kaşıntı	3(%0,4)	9(%1)	12(%0,7)	0,24
Baş ağrısı	27(%3,5)	95(%10,3)	122(%7,2)	0,0
Baş dönmesi	6(%0,8)	42(%4,5)	48(%2,8)	0,0
Ateş	38(%5)	229(%24,8)	267(%15,8)	0,0
Kaşıntı	5(%0,7)	13(%1,4)	18(%1,1)	0,15
Halsizlik	38(%5)	140(%15,2)	178(%10,6)	0,0
Karın ağrısı	13(%1,7)	30(%3,2)	43(%2,6)	0,06
LAP	0	3(%0,3)	3(%0,2)	0,25
Bulantı	19(%2,5)	52(%5,6)	71(%4,2)	0,001
Kusma	2(%0,3)	16(%1,7)	18(%1,1)	0,003
Kas ağrısı	7(%0,9)	57(%6,2)	64(%3,8)	0,0
Öksürük	9(%1,2)	11(%1,2)	20(%1,2)	1
Uykusuzluk	0	19(%2,1)	19(%1,1)	0,0
Uyuşma	0	12(%1,3)	12(%0,7)	0,001
Adet düzensizliği	0	3(%0,3)	3(%0,2)	0,25
Cinsel isteksizlik	0	1(%0,1)	1(%0,1)	1
Döküntü	2(%0,3)	9(%1)	11(%0,7)	0,12
Boğaz ağrısı	8(%1,1)	19(%2,1)	27(%1,6)	0,18
Burun akıntısı	7(%0,9)	21(%2,3)	28(%1,7)	0,03
Eklem ağrısı	14(%1,8)	69(%7,5)	83(%4,9)	0,0
Doktora başvuru	2(%0,2)	15(%1,6)	17(%1)	0,006

Tablo 16’da Verorab ve Abhayrab aşı markaları, 2+1+1 ve 5 doz+ Ig aşı uygulama şemalarına göre karşılaştırıldı ve tüm yan etkilerin Abhayrab aşısı ile 2+1+1 aşı şeması uygulananlarda daha fazla olduğu görüldü. 5 doz aşı+ Ig şeması için Verorab kullanılanlarda burun akıntısı, karın ağrısı, bulantı, kaşıntı Abhayrab kullanılanlara göre daha fazla saptandı ancak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 16: İki farklı aşı markasıyla aşılananlarda, aşı şemalarına göre yan etkiler

Yan etkiler	Verorab (n:761)		Abhayrab (n:924)		p değeri
	2+1+1 şeması	5 doz aşı+Ig	2+1+1 şeması	5 doz aşı+Ig	2+1+1/5doz+Ig
Aşı yerinde ağrı	20(%3,3)	3 (%1,9)	83 (%10,2)	4(%3,6)	0,0/0,4
Aşı yerinde şişlik	1 (%0,2)	2 (%1,3)	17(%2,1)	2(%1,8)	0,001/0,7
Aşı yerinde kızarıklık	1 (%0,2)	2 (%1,3)	17(%2,1)	2(%1,8)	0,001/0,7
Aşı yerinde uyuşma	0	0	7(%0,9)	1(%0,9)	0,02/0,2
Aşı yerinde kaşıntı	2(%0,3)	1(%0,6)	8(%1)	1(%0,9)	0,1/0,8
Baş ağrısı	24(%0,4)	3(%1,9)	90(%11,1)	5(%4,5)	0,0/0,2
Baş dönmesi	5(%0,8)	1(%0,6)	38(%4,7)	4(%3,6)	0,0/0,08
Ateş	29(%4,8)	9(%5,8)	208(%25,6)	21(%18,9)	0,0/0,001
Kaşıntı	2(%0,3)	3(%1,9)	11(%1,4)	2(%1,8)	0,04/0,9
Halsizlik	33(%5,4)	5(%3,2)	132(%16,2)	8(%7,2)	0,0/0,1
Karın ağrısı	10(%1,6)	3(%1,9)	29(%3,6)	1(%0,9)	0,02/0,4
LAP	0	0	3(%0,4)	0	0,25
Bulantı	15(%2,5)	4(%2,6)	50(%6,2)	2(%1,8)	0,001/0,6
Kusma	2(%0,3)	0	15(%1,8)	1(%0,9)	0,009/0,2
Kas ağrısı	5(%0,8)	2(%1,3)	55(%6,8)	2(%1,8)	0,0/0,7
Öksürük	7(%1,2)	2(%1,3)	10(%1,2)	1(%0,9)	0,8/0,7
Uykusuzluk	0	0	17(%2,1)	2(%1,8)	0,0/0,09
Uyuşma	0	0	10(%1,2)	2(%1,8)	0,006/0,09
Adet düzensizliği	0	0	3(%0,4)	0	0,1
Cinsel isteksizlik	0	0	1(%0,1)	0	0,3
Döküntü	1(%0,2)	1(%0,6)	6(%0,7)	3(%2,7)	0,1/0,1
Boğaz ağrısı	6(%1)	2(%1,3)	17(%2,1)	2(%1,8)	0,1/0,7
Burun akıntısı	6(%1)	2(%1,3)	21(%2,6)	0	0,03/0,3
Eklem ağrısı	13(%2,1)	1(%0,6)	65(%8)	4(%3,6)	0,0/0,08

Aşı yapılan 1685 kişiden; 9 yaşındaki bir kız çocuğunda Abhayrab ile 2-1-1 aşı uygulamasında ilk iki doz aşılardan sonra düşürülemeyen 39 derece ateşin olması, ağlama nöbetleri, huzursuzluk ve minimal vücut döküntülerinin olması üzerine aşı uygulaması, risk değerlendirilerek, ailenin de isteği üzerine durduruldu. Bunun dışında da 32 yaşında Verorab aşı ile 5 doz aşı+ Ig programına alınan bir kişide immunglobulin uygulamasından sonra serum hastalığı gelişti ve hasta yatırılarak izlendi, bir hafta sonra şifa ile taburcu edildi. Bu iki kişi dışında diğerlerinde aşıya ya da immunglobuline bağlı olduğu düşünülen çok ciddi yan etkilerle karşılaşılmadı.



5. TARTIŞMA

Kuduz viral bir hastalık olup çoğu memelilerde ve insanlarda ölümcül ensefalite yol açmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde kuduz, ölüme neden olan en yaygın viral etmendir. Virüsle karşılaşma hem medikal, hem de ekonomik pek çok soruna neden olur. Kuduzun mevcut bir tedavisinin olmaması profilaksiye önem kazandırmaktadır (64).

Bu çalışmada aşı merkezimize kuduz şüpheli ısırık nedeniyle başvuran ve temas sonrası profilaksi uygulanan hastalarda erken ve geç dönemde gelişen yan etkiler, uygulanan aşı şemasına ve aşı markasına göre incelendi.

Çalışmaya alınan 1685 kişinin 1089'u (%64.6) erkek, 596'sı (%35.4) kadındı. Erkeklerin ev dışında daha çok vakit geçirmesine ve kadınların daha çok evde ev işleri ile meşgul olmasına bağlı olarak, erkeklerin hayvanlarla temas riskinin arttığı ve başvuran erkek sayısının bu nedenle daha fazla olduğu düşünüldü. Çalışmamıza benzer şekilde Arjantin'de yapılan bir çalışmada %57,6 ile erkeklerde köpek ısırığı daha fazla görülmüş (65).

Başvuran kişilerin cinsiyetlerine göre gözlenen yan etkiler incelendiğinde aşı yapılan yerde ağrı şikayeti kadınlarda %9,7, erkeklerde %4,8 ($p=0$), aşı yerinde kızarıklık kadınlarda %2,3, erkeklerde %0,7 ($p=0.001$), baş ağrısı kadınlarda %10,6, erkeklerde %5,4 ($p=0$), baş dönmesi kadınlarda %5,2, erkeklerde %1,6 ($p=0$), ateş kadınlarda %19,6, erkeklerde %13,8 ($p=0.002$), halsizlik kadınlarda %16,6, erkeklerde %7,3 ($p=0$), karın ağrısı kadınlarda %4,4, erkeklerde %1,6 ($p=0.001$), bulantı kadınlarda %7, erkeklerde %2,7 ($p=0$), kas ağrısı kadınlarda %6,4, erkeklerde %2,4 ($p=0$), öksürük kadınlarda %2,3 erkeklerde %0,6 ($p=0.002$), eklem ağrısı kadınlarda %8,4, erkeklerde %3 ($p=0$) olarak bulundu. Kadın ve erkek cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan tüm bu şikayetlere bakıldığında tüm şikayetlerin kadınlarda daha fazla görüldüğü saptandı.

Dane ve Timur'un 2005'de ve Deviere ve arkadaşlarının 1987'de bildirdiği üzere otoimmün hastalıklar kadınlarda daha sık görülmektedir (66,67). Wilde 1989'daki çalışmasında, at kaynaklı immunglobulin sonrası serum hastalığını en sık kadınlarda bildirmiş (68). Shohat ve arkadaşları, 2000 yılında MMR aşısına bağlı yan

etkileri en sık kadınlarda gözlemlenmiştir (69). Ayrıca dişi ve erkek hayvanlarda immün cevabın farklı olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur (70,71).

Ayrıca bazı otörler atopi, antibiyotik ve anesteziyelere karşı gelişen alerjik reaksiyonların kadınlarda daha fazla olduğunu göstermişlerdir (72,73).

Hastaların yaş ortalaması 28,67 (1-98) yıl idi. Bunların 532'si (%31,6) 15 yaş altında, 1030'u (%61,1) 15-60 yaş arasında ve 123'ü (%7,3) 60 yaş üzerinde idi. 15-60 yaş arasındaki erişkin grubun daha aktif olması, ev dışında daha çok vakit geçirmesi nedeniyle hayvan ısırıklarına maruziyetlerinin daha fazla olduğu düşünüldü. 15 yaş altı grubun 57'sinde(%10,7) baş boyun bölgesinde, 277'sinde (%52,1) üst ekstremitede, 63'ünde (%11,8) gövdede, 130'unda (%24,4) alt ekstremitede, 5'inde (%0,9) birden fazla vücut bölgesinde lezyon edildi. 15-60 yaş arasında 40'ında (%3,9) baş boyun bölgesinde, 565'inde (%54,9) üst ekstremitede, 52'sinde (%5) gövdede, 348'inde (%33,8) alt ekstremitede, 25'inde (%2,4) birden fazla vücut bölgesinde lezyon tespit edildi. 60 yaş üzeri grupta 6'sında (%4,9) baş boyun bölgesinde, 54'ünde(%43,9) üst ekstremitede, 4'ünde gövdede (%3,3), 53'ünde (%43,1) alt ekstremitede, 6'sında (%4,9) birden fazla vücut bölgesinde lezyon tespit edildi. Bütün yaş gruplarında en fazla üst ekstremitede lezyona rastlandı. Çalışmaya alınan hastaların ısırıkları incelendiğinde büyük çoğunluğunu (%84,7) ekstremit ısırıkları oluşturuyordu. Hayvanın daha yakın olması nedeni ile alt ekstremit ısırıklarının fazla olabileceği düşünüldü. 2011 yılında köpek ısırığına maruz kalan 203 Amerikalı çocuk incelenmiş, 7 yaş altında en sık ısırık bölgesi baş bölgesinde (%70) iken, yedi yaş üzerinde ekstremitelerde (%72) tespit edilmiş (74). Arjantin'de yapılan 382 kişilik çalışmada %55,8 ile en fazla ekstremitelerde lezyon görülmüştür (65). Amerikada üç yıllık sürede 3926 hayvan ısırığı incelenmiş, bunlardan 3244'ü köpek ısırığı olarak tespit edilmiş. Bunların %60'ını da ekstremit ısırıkları oluşturuyormuş. Vakaların %44'ü 15 yaş altında iken, bunlarda en sık tespit edilen yara bölgeleri baş ve yüz olarak bulunmuş (75). Bizim çalışmamızda ise 15 yaş altındaki ısırıkların da büyük çoğunluğunu (%76,5) ekstremit ısırıkları oluşturmaktaydı. Fakat diğer yaş gruplarıyla karşılaştırıldığında 15 yaş altında baş boyun lezyonu oranı %10,7 iken, 15-60 yaş arasında %3,9, 60 yaş üzerinde %4,9 olarak bulunmuş ve 15 yaş altı grupta diğer çalışmalara benzer şekilde baş boyun

lezyonlarının oranı diğer yaşlara göre yüksek bulundu. Bunun nedeni ise çocuklarda boyun kısa olması nedeni ile hayvanların baş boyun bölgesine kolay ulaşılabilirliğidir.

Yaş gruplarına göre yan etkiler incelendiğinde 15 yaş ve altında ateş, kusma ve öksürük şikayetlerinin diğer yaş gruplarına göre anlamlı derecede yüksek iken, baş ağrısı ve eklem ağrısı 15-60 yaş arası kişilerde diğer yaş gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Genel olarak anlamlı derecede yüksek saptanan şikayetlerin 15 yaş altı grupta sık olduğu, özellikle ateşin çocuklarda oldukça anlamlı bir şekilde fazla görüldüğü saptandı.

Kuduz aşılması yapılan 400 çocukta HDCV ve vero hücre aşılarının yan etkileri karşılaştırılmış. Vero hücre aşı ile aşılananların %64'ünde HDCV ile aşılananların %79'unda lokal yan etkiler görülmüş. Çalışmamıza benzer şekilde en sık görülen lokal yan etkinin aşı yerinde ağrı olduğu bildirilmiş. Vero hücre aşı ile aşılananların %29'unda, HDCV ile aşılananların %39'unda sistemik yan etkiler bildirilmiş. En sık görülen sistemik yan etki baş ağrısı ve ateşmiş. Vero hücre aşı ile aşılananların %3'ünde HDCV ile aşılananların %5.6'sında döküntü, kaşıntı, anjioödem gibi alerjik yan etkiler bildirilmiş (76). Bizim çalışmamızda çocuklarda ateş, halsizlik ve baş ağrısı en sık saptanan sistemik yakınmalardır.

Thongcharoen ve arkadaşları 27 çocuk aşılamaında ciddi yan etkiye rastlamamışlardır. Çocukların sadece %22'sinde lokal reaksiyonlar görülmüş (77). Bizim çalışmamızda çocuklarda aşı yerinde ağrı %6, şişlik kızarıklık %1,1, uyuşma ve kaşıntı %0,4 olarak bulunmuştur

Çalışmaya alınan 1685 hastanın 1580'inde maruziyet Ankara merkezde, 73'ünde Ankara kırsalda, 24'ünde Ankara dışı merkezde, 8'inde ise Ankara dışı kırsalda olmuştu. Ankara ili merkezinde başı boş evcil hayvan sayısının fazla olması nedeniyle, merkezimize il içinden başvuranların daha kolay ulaşılabilmesi ve şehirde yaşayanların hayvan ısırıklarıyla daha az karşılaşp daha fazla önemsemeleri ve diğer bölgelerde olan temaslarda olasılıkta en yakın merkezde tedaviye alınmaları nedeniyle il içinden başvuruların fazla olduğu düşünöldü.

Isıran ya da mukozal temas eden hayvanların 1133'ünü (%67.2) köpekler, 531'ini (%31.5) kediler, 15'ini vahşi hayvanlar (%0.9), birini at, üçünü kemirgenler

(iki gelincik, bir kokarca), ikisini büyükbaş hayvanlar (inek) oluştuyordu. Hayvanların 1228'i (%72.9) sahihsiz, 75'i (%4.5) sahipli aşı, 355'i (%21.1) sahipli aşı, 27'si (%1.6) temas sonrası ölen hayvandı. ABD gibi gelişmiş ülkelerde bildirilen kuduz vakaları daha çok vahşi hayvan (özellikle yarasalar) ısırıklarıyla gelişirken, bizim de içerisinde bulunduğumuz gelişmekte olan ülkelerde evcil hayvan aşılamalarının tam olarak yapılamaması nedeniyle daha çok köpek ısırıklarına bağlı olarak kuduz vakaları bildirilmektedir (2,64).Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı kayıtlarına göre yılda ortalama 100.000 kişi köpek ısırığına maruz kalmaktadır (18).

ABD'de 34 milyon kişi en az bir köpek beslemektedir (78). Türkiye'de köpek besleme oranı daha yüksek olmamakla birlikte başı boş köpek oranı yüksektir. Sokak köpeklerinin artması özellikle yaz aylarında ısırık oranının artmasına yol açmaktadır. Türkiye, köpek kuduzunun görüldüğü tek Avrupa ülkesidir (79). Sahipli köpeklerde aşı oranında düşüklük olması da, bu konuda eğitim ve denetim mekanizmalarına ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Kanada bağışıklama rehberi ve CDC tarafından bildirilen kuduz aşısı yan etkilerinde; lokal yan etkiler; aşı yerinde şişlik, kızarıklık, ağrı, sistemik yan etkileri ise baş ağrısı, öksürük, karın ağrısı, kas ağrısı, halsizliktir. Daha az rastlanan yan etkiler ise ürtiker, anjioödem, ateş ve anafilaksidir. Lokal ağrı ve ateşin kuduz immunglobulinine de bağlı olabileceği bildirilmiştir (4, 80).

Bizim çalışmamızda en fazla saptanan genel yan etkiler sırasıyla ateş 267 kişide (%15,8), halsizlik 178 kişide (%10,6), baş ağrısı 122 kişide (%7,2), aşı yapılan yerde ağrı 110 kişide (%6,5), eklem ağrısı 83 kişide (%4,9), bulantı 71 kişide (%4,2), kas ağrısı 64 kişide (%3,8), baş dönmesi 48 kişide (%2,8), karın ağrısı 43 kişide (%2,6) bulundu.

Bu konuda yapılan çalışmalara bakıldığında; Ajan ve arkadaşları tarafından (1989) 144 kişide yapılan çalışmada HDCV ya da Vero hücre aşılarında ciddi yan etkiler saptanmamış, Andersen ve arkadaşları (1980) tarafından HDCV kökenli 90 kişilik aşılama da ciddi yan etkiye rastlanmazken, %19 lokal yan etkiler (aşı yapılan yerde şişlik, kızarıklık, ağrı), %21.4 sistemik yan etkiler (ateş, kaşıntı, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, döküntü, baş ağrısı, baş dönmesi) görülmüş. (81,82). Bizim çalışmamızda ise lokal yan etkiler %10,3 olarak daha az oranda bulundu.

Wang ve arkadaşlarının (2000) 171 Çin’li hastada Vero hücre aşısı ile yaptıkları çalışmada ciddi bir yan etkiye rastlanmazken %7 hastada aşı yapılan yerde kaşıntı, kızarıklık ve ağrı gibi yan etkiler bizim çalışmamızdaki %10,3’lük orana göre daha az görülmüştür (83).

Amerika’da 1770 veterinerlik bölümü öğrencilerine yapılan HDCV kuduz aşısı sonrası aşı yerinde ağrı %15-25, baş ağrısı %5-8, kas ağrısı ve öksürük %2-5, alerjik ödem %0.1 bildirilmiş (84). Aşı yerinde ağrı bizim çalışmamızda daha az, diğerleri benzer bulundu. Nicholson ve arkadaşlarının (1987) yaptığı çalışmada PCEC’de %22.5, HDCV’de %21 aşı yapılan yerde ağrı saptanmış. PCEC’de %2 lokal eritem, %5 şişme, %2 kaşıntı, HDCV ile ise %0 eritem, %3 şişme, %1 kaşıntı görülmüş. Her iki aşıda da %3-5 oranında kas ağrısı, generalize ağrı ve baş ağrısı görülmüş (85, 86). Bizim çalışmamızda kullandığımız vero hücre aşılarda lokal yan etkileri bu çalışmaya göre düşük bulundu. Kas ağrısı %3,8 benzer, baş ağrısı ise %7,2 olarak daha yüksek bulundu.

Jaiaroensup ve arkadaşlarının (1998) Vero hücre aşısı ile 1198 kişide yaptıkları çalışmada aşı yapılan yerde kaşıntı, intradermal aşı yapılanlarda daha sık olmak üzere en sık rastlanan lokal yan etki olmuş. En sık saptanan sistemik yan etki ise %8 ile ateş olmuştur. Purifiye vero hücre aşılarda güvenli ve oldukça az yan etkiye sahip oldukları belirtilmiş (87). Bizim çalışmamızda en sık saptanan lokal yan etki aşı yerinde ağrıdır, ateş ise %15,8 olarak daha yüksek bulundu.

Bizim kullandığımız purifiye vero hücre aşısı (PVRV) olan Verorab ile kromotografik purifiye vero hücre aşısı (CPRV) 1998 yılında Fransa’da 330 veterinerlik öğrencisine uygulanarak karşılaştırılmış. CPRV’de lokal yan etkiler daha sık görülürken, PVRV’de sistemik yan etkiler daha sık görülmüş (88).

Tayland’da 190 kişi purifiye vero hücre kuduz aşısı ile aşılanmış baş ağrısı ve ateş $\leq$ %6 görülmüştür (89). Bizim çalışmamızda ise baş ağrısı %7,2, ateş ise %15,8 olarak çok daha yüksek bulundu.

Merkezimizde 2+1+1 Zagrep şeması ve Ig+ 5 doz aşı Essen şeması olmak üzere iki farklı aşı şeması uygulanmaktadır. Isıran ya da mukozal temas eden hayvan kaçmış, bulunamıyor ise kuduz immünglobulin + 0. 3. 7. 14. 28. günlerde aşı şemasına alındı. Geç başvuru, altta yatan hastalık ya da aşı uygulamanın gerektirmediği fakat arada kalındığı durumlarda kişiler 2-1-1 aşı şemasına alındı.

Ayrıca kuduz immülogulinin temin edilemediği veya kullanılmadığı durumlarda T.C.S.B. Genel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Kuduz Korunma ve Kontrol Yönergesi'nin "Özel durumlarda bağışıklama" bölümünde belirtildiği şekilde 2-1-1 aşı şemasıyla profilaksiye alındı.

Kuduzun temas sonrası profilaksisinde ekonomik sorunların olması ve RIG'e ihtiyaç duyulduğu zaman da temin edilememesi çalışmaları farklı aşı şeması arayışlarına yönlendirmiştir. RIG'nin uygulanamadığı durumlarda uygulanacak aşı şeması profilakside alternatif bir şema olan "Zagrep şeması" olarak bilinen "2-1-1" aşılama şemasıdır. Bu şema 0. günde sağ ve sol kolda deltoid bölgeye 1,0 ml intramüsküler olmak üzere iki adet, 7.ve 21. günlerde de birer adet olmak üzere toplam dört doz aşı şeklinde uygulanır. Özel yetişmiş elemana gerek duyulmaması, ziyaret sayısının üç olması ve %20 oranında daha az aşıya ihtiyaç duyulması uygulama avantajlarıdır. Ayrıca RIG'nin uygulanamadığı durumlarda da önerilmektedir (6, 7, 12, 90). 1685 kişinin 1308'inde (%77,6) 2+1+1 aşı şeması tamamlanırken, 112'sinde (%6,6) aşı şeması on gün sonunda hayvanın yaşaması sebebiyle ikinci aşidan sonra kesildi. 5 doz aşı+ Ig şemasına alınan 226 kişinin (%13,4) aşısı tamamlandı, on gün sonunda hayvanın yaşaması nedeniyle 39 kişinin(%2,3) aşısı üçüncü aşı dozundan sonra kesildi. 1685 hastanın 22'si (%1,3) il dışına çıkmaları sebebiyle, aşılarına merkezimiz dışında devam etti. 22 kişinin 15'i Zagrep şemasında iken, 7'si Essen şemasında idi.

2-1-1 aşı şeması ilk dozu ve 5 doz+Ig ilk dozu sonrası bildirilen yan etkiler arasında iki grup arasında anlamlı fark bulunanlar; 2-1-1 aşı şemasında aşı yerinde ağrı 101 kişide (%5,9), baş ağrısı 114 kişide (%6,7), ateş 252 kişide (%14,9), halsizlik 158 kişide (%9,3), kas ağrısı 58 kişide (%3,4) ve eklem ağrısı 73 kişide (%4,3) idi. 5 doz aşı+Ig ve 2-1-1 aşı uygulamalarında 0. gün ve 7. gün ortak aşı günleridir. Yedinci günde yapılan aşı sonrası bildirilen yan etkiler incelendiğinde ise halsizlik 2-1-1 grubunda 71 kişide (%5), 5 doz aşı+Ig grubunda 4 kişide (%1,5) bulundu ve ikisi arasında anlamlı fark saptandı (p=0.009). Yedinci günde eklem ağrısı 2-1-1 grubunda 29 kişide (%2) rastlanırken, diğer grupta hiç rastlanmadı (p=0.01). Essen ve Zagrep şemalarında, ilk aşının Zagrep'te 2 doz yapılması nedeni ile ilk aşı sonrası yan etkilerin Zagrep'te daha fazla görüldüğü düşünüldü. Diğer aşı günlerinde bu farklılık azalmaktadır.

Aşı yan etkileri tüm aşı günlerinde genel olarak incelendiğinde 2-1-1 ve 5 doz aşı+Ig uygulanan grup arasında en fazla yan etki 2-1-1 aşı şeması uygulananlarda saptandı.

İki aşı şeması arasında anlamlı bulunan yan etkiler ise aşı yapılan yerde ağrı ve şişlik 2-1-1: 103 (%7.3), 5 doz aşı+Ig:7 (%2.6) ($p=0,004$), baş ağrısı 2-1-1:114 (%8), 5 doz aşı+Ig:8 (%3) ($p=0,003$), ateş 2-1-1:237 (%16.7), 5 doz aşı+Ig:30 (%11.3) ($p=0,02$), halsizlik 2-1-1:165 (%11.6), 5 doz aşı+Ig:13 (%4.9) ($p=0,001$), kas ağrısı 2-1-1:60 (%4.2), 5 doz aşı+Ig:4 (%1.5) ($p=0,03$), eklem ağrısı 2-1-1:78 (%5.5), 5 doz aşı+Ig:5 (%1.9) ($p=0,012$) olarak bulundu. Yine tüm aşı günleri incelendiğinde Zagrep'te daha fazla yan etkinin görülmesi, ilk aşıda çift dozun uygulanmasına bağlı olabilir.

Merkezimizde kuduz şüpheli ısırıklara yaklaşım T.C.S.B. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün Kuduz Korunma ve Kontrol Yönergesi doğrultusunda yapıldı. Sağlık müdürlüğünden ücretsiz temin edilen aşılar ve immunglobulin ile, Şubat 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında aşı merkezimize başvuran 761 hasta (%45,2) Verorab isimli aşı ile, Temmuz 2010- Aralık 2010 tarihleri arasında 924 kişi (%54,8) Abhayrab isimli aşı ile aşılandı.

Abhayrab aşısının %88'i, Verorab aşısının %79,8'i 2-1-1 aşı şeması için, Abhayrab aşısının %12'si, Verorab aşısının %20,2'si 5 doz aşı+Ig uygulaması için kullanıldı. Abhayrab aşısı yapılanların %8,9'unda çeşitli kronik hastalıklar mevcutken, Verorab aşısı yapılanların %5,5'inde çeşitli kronik hastalıklar mevcuttu. Aşı yan etkileri tüm aşı günlerinde genel olarak incelendiğinde ise Verorab ve Abhayrab aşı grupları arasında en fazla yan etki Abhayrab grubunda izlendi. En fazla bildirilen yan etkiler sırasıyla 267 kişide ateş (%15,8), 178 kişide halsizlik (%10,6), 122 kişide baş ağrısı (%7,2), 110 kişide aşı yapılan yerde ağrı ve şişlik (%6,5), 83 kişide eklem ağrısı (%4,9), 71 kişide bulantı (%4,2), 64 kişide kas ağrısı (%3,8), 48 kişide baş dönmesi (%2,8), 43 kişide karın ağrısı (%2,6) olarak bulundu. İki aşı arasında anlamlı bulunan yan etkiler ise aşı yapılan yerde ağrı, Abhayrab:87 (%9.4), Verorab:23 (%3) ($p=0$), aşı yapılan yerde şişlik ve kızarıklık, Abhayrab:19 (%2.1) Verorab:3 (%0.4) ($p=0,002$) aşı yapılan yerde uyuşma Abhayrab:8 (%0.9) Verorab:0 ($p=0,01$), baş ağrısı Abhayrab:95 (%10.3) Verorab:27 (%3.5) ($p=0$), ateş Abhayrab:229 (%24.8), Verorab:38 (%5) ($p=0$), halsizlik Abhayrab:140 (%15.2),

Verorab:38(%5) (p=0), bulantı Abhayrab:52 (%5.6) Verorab:19 (%2.5) (p=0,001), uykusuzluk Abhayrab:19 (%2.1) Verorab:0 (p=0,0), uyuşma Abhayrab:12 (%1.3) Verorab:0 (p=0,001), burun akıntısı Abhayrab:21 (%2.3) Verorab:7 (%0.9) (p=0,03), eklem ağrısı Abhayrab:69 (%7.5) Verorab:14 (%1.8) (p=0) olarak bulundu.

2005 yılında Abhayrab aşısı kullanılarak yapılan bir çalışmada CDC'nin aşı önerilerine göre maruziyetler Grup 1, 2, 3, 4 olarak ayrılmış. Grup 1'deki hafif maruziyeti olan 60 kişiye 0, 7 ve 21. günlerde sadece aşı, grup 2 maruziyeti olan 75 kişiye ve grup 3 maruziyeti olan 67 kişiye 0, 3, 7, 14, 30, ve 90. günlerde sadece aşı, grup 4 maruziyeti olan 88 kişiye at kaynaklı immunglobulin ile grup 2 ve 3'deki aşı şeması uygulanmıştır. Aşı yapılan yerde minör irritasyon bulguları %0.2, aşı yapılan yerde ağrı %4.06, halsizlik %0.33, baş ağrısı %0.13, ateş %0.67, baş dönmesi %0.06 olarak bulunmuş. Bu yan etkilerin hepsi semptomatik tedavi ile gerilemiş. İmmunglobulin uygulanan 88 hastanın birinde enjeksiyon bölgesinde eritem ve kaşıntı olmuş. Birinde de serum hastalığı gelişmiş (91). Bizim çalışmamızda Abhayrab aşısı sonrası bulunan yan etkiler ise aşı yapılan yerde ağrı ve şişlik %9.4, aşı yapılan yerde kızarıklık %2.1, aşı yapılan yerde uyuşma %0.9, baş ağrısı %10.3, ateş %24.8, halsizlik %15.2, baş dönmesi %4.5 olarak bulundu ve bu çalışma ile karşılaştırıldığında yan etki oranlarının daha yüksek olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda immunglobulin uygulanan hastaların %0.8'inde aşı yerinde kaşıntı, %1.5'inde aşı yerinde şişlik ve kızarıklık, %2.6'sında aşı yerinde ağrı gözlemlendi. Bizim çalışmamızda da sadece bir kişide serum hastalığı görüldü.

2010 yılında Verorab ile yapılan çalışmada pürifiye ördek embriyo ve pürifiye civciv embriyo aşılıları (Vaxirab, Rabipur) ile karşılaştırılmış. Her iki grupta en sık bildirilen yan etkiler aşı yapılan yerde ağrı (Verorab %2.7), kaşıntı (Verorab %0), öksürük (Verorab %0), uykusuzluk (Verorab %0.4) olarak bulunmuştur (92). Bizim çalışmamızda Verorab ile aşı yerinde ağrı %3, kaşıntı %0.7, öksürük %1.2 oranında bulundu; uykusuzluk bildirilen hasta olmadı.

2007 yılında vero hücreli iki tip aşı 296 kişide karşılaştırılmıştır. Verorab kullanılan 104 kişide aşı günlerine göre yan etkiler incelendiğinde 5 doz aşı için aşı yapılan yerde ağrı (%15.4, %14.4, %10.6, %4.8, %1), aşı yapılan yerde kaşıntı (%0, %1, %1, %0, %0), aşı yapılan yerde şişlik hiç görülmezken, aşı yapılan yerde

kızarıklık (%0, %0, %1, %0, %0), baş ağrısı (%2.9, %4.8, %1.9, %2.9, %0), ateş (%1, %1.9, %1.9, %1, %0), kas ağrısı (%1, %3.8, %0, %0, %0), halsizlik (%1, %1, %0, %1, %1), kaşıntı hiç görülmezken, uykusuzluk (%1.9, %3.8, %2.9, %1.9, %1) olarak bildirilmiş (93).

Bizim çalışmamızda ise Verorab ile aşılananlarda, günlere göre yan etkilere bakıldığında; ağrı (%2.5, %0.3, %1.7, %0.1, %0.1), aşı yapılan yerde kaşıntı (%0.4, %0.1, %0.1, %0, %0), aşı yapılan yerde şişlik (%0.7, %0.3, %0.1, %0.4, %0.1, %0.1), aşı yapılan yerde kızarıklık (%0.3, %0.1, %0.1, %0.1, %0.1), baş ağrısı (%3.2, %0.3, %2.1, %0.1, %0.1), ateş (%4.2, %0.4, %2.6, %0.3, %0.3), kas ağrısı (%0.9, %0.1, %0.4, %0, %0), halsizlik (%4.2, %0.5, %3, %0.3, %0.3), kaşıntı (%0.3, %0.1, %0.4, %0, %0) oranlarında bulundu, uykusuzluk hiç görülmeydi.

Tüm bu oranlar incelendiğinde yapılan çalışmada aşı yerinde şişlik ve vücut kaşıntısına hiç rastlanmazken, bizim çalışmamızda nadirde olsa görüldü. Aşı yapılan yerde ağrı bizim çalışmamızda daha az görüldü, ancak ateş ve halsizlik daha fazla saptandı. Baş ağrısı ve kas ağrısı bizim çalışmamızda ilk dozdan sonra daha sık iken, diğer çalışmada ikinci dozdan sonra daha sık görülmüş. Uykusuzluk bizim çalışmamızda hiç saptanmadı.

Chutivongse ve arkadaşları Verorab ile thai red cross şeması uyguladıkları 100 hastanın 10'unda LAP saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise LAP Verorab ile aşılanan 761 kişinin hiç birinde rastlanmazken, Abhayrab ile aşılanan 924 kişinin 3'ünde saptandı. Chutivongse ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %3 oranında halsizlik, ateş, baş ağrısı görülmüş. Bu semptomların kuduz aşısına bağlı olabileceği gibi immunglobulin ve kullanılan antibiyotiklere de bağlı olabileceği belirtilmiştir (94).

Yine Chutivongse ve arkadaşlarının 93 gebe hastada Verorab ile yaptıkları çalışmada spontan abortus yada diğer gebelik komplikasyonlarında artış saptanmamış. Gebelerde gelişen yan etkiler incelendiğinde intradermal aşı uygulamasında intramuskülere göre lokal kaşıntı daha fazla görülmüş. Ayrıca bu hastalardan 65'ine at kaynaklı immunglobulin uygulanmış, 2 hastada serum hastalığı, 2 hasta da sadece ateş görülmüş (95).

Jaiaroensup ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 299 kişide Thai red cross ile intradermal aşı için, 299 kişide Essen rejimi için Verorab aşısı kullanılmış.

İntradermal aşı uygulanan kesimde en sık saptanan yan etki aşı bölgesinde kaşıntı olmuş. Aşı yerinde kızarıklık %0.3, aşı yerinde ağrı %4 saptanmış. Bizim çalışmamızda Verorab ile aşı yapılan yerde ağrı %9.4, aşı yapılan yerde şişlik ve kızarıklık,%0.4, aşı yapılan yerde kaşıntı %0.4 olarak bulundu (96).

Seghal ve arkadaşları 309 kişide Essen rejimi ile Verorab aşısı uygulamışlar ve ciddi bir yan etki ile karşılaşmadıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada, aşı yerinde ağrı %7.4, şişlik %1.9 oranında bizim çalışmamıza benzer saptanmış, sistemik yan etki saptanmamıştır (97).

Svjetlicic ve arkadaşları intramusküler uygulan Verorab ile aşı yerinde ağrıyı %18 olarak bizim çalışmamızdan daha yüksek saptamıştır, sistemik yan etki saptamamışlardır (98).

Hacıbektaşoğlu ve arkadaşlarının 0,7,21. günlerde Verorab ile yaptıkları 30 aşılama da ciddi yan etki görmediklerini, aşı yapılan yerde ağrı, kızarıklık, şişlik, ateş ve LAP gibi hafif yan etkiler gördüklerini bildirmişlerdir (99).

Dureux ve arkadaşları Verorab'ın intramusküler ve intradermal aşılama larını karşılaştırmışlar ve yan etki bakımından iki aşılama arasında fark saptamamışlardır. Bildirdikleri yan etkiler incelendiğinde %13 aşı yerinde ağrı ve kızarıklık, %4 şişlik bizim çalışmamızda saptanandan daha fazla, %0.4 oranında ateş daha az görülmüştür (100).

Chadli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise Verorab ile lokal yan etkiler %3 olarak bizim bulgularımızdan daha az saptanmıştır (101).

Suntharasamai ve arkadaşlarının Verorab ile yaptığı çalışmada ise orta düzeyde lokal yan etkilere sık rastlanmıştır (102).

1985-2005 yılları arasında, 20 yılda 40 milyon doz verorab aşısı 100 ülkede kullanılmış ve 2007'de yayınlanan derlemede 20 yılda yapılan çalışmalarda incelenen 3937 kişi sunulmuş. Bu kişilerden 251'i gebe iken, 759'u 0-15 yaş arası çocukmuş. Aşının bu grupta da güvenli olduğu bildirilmiş.Bu çalışmaya göre Verorab aşısının çok ciddi yan etkilerine hiçbir çalışmada rastlanmamış. Ayrıca lokal yan etkilerinin sistemik yan etkilerine göre daha fazla görüldüğü ve bu aşının yan etki bakımından tolerabilitesinin HDCV'ye göre daha iyi olduğu bildirilmiştir (103).

Çalışma boyunca Equirab isimli immunglobulin kullanıldı.Çalışmaya alınan 1685 kişinin 265'ine immunglobulin uygulandı. İmmunglobulin ile birlikte

kullanılan aşıların %41.8'i Abhayrab, %58.2'si Verorab idi. İmmunglobulin uygulananlardaki en sık görülen yan etki oranları incelendiğinde, aşı yapılan yerde ağrı ve şişlik %2.6, baş ağrısı %3, ateş %11.3, halsizlik %4.9, kas ağrısı %1.5, eklem ağrısı %1.9 olarak bulundu. Bir kişide immunglobulin uygulamasına bağlı olduğu düşünülen serum hastalığı gelişti.

Bahmanyar ve arkadaşları 1976; Wilde ve arkadaşları 1989; Wilde ve Chutivongse 1990; Chutivongse ve arkadaşları 1995'de at kaynaklı immunglobulinin güvenli olduğunu bildirmişlerdir. Tantawichien ve arkadaşları tarafından anafilaktik şok çok nadir bildirilmiştir (1:30000). Wilde ve arkadaşları serum hastalığı oranını 1987'de %0.87, 1989'da %1 ve 1990'da %3.58 olarak bildirmişlerdir (68, 94, 95, 104, 105, 106).

Tepsumethanon ve arkadaşlarının temas sonrası profilakside yaşanan sorunlarla ilgili yazıda kendi deneyimlerine göre 150000 kişiden 2'sinde orta düzeyde anafilaksi ile karşılaştıklarını bildirmişlerdir (107).

6.SONUÇ

Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarda olduğu gibi ciddi yan etkilerle karşılaşılmaı. Kuduz hastalığının fatalitesi göz önüne alındığında karşılaşılan yan etkiler tolere edilebilir düzeydedir. Bununla birlikte 2-1-1 şemasında ve Abhayrab markalı aşıda yan etkiler belirgin olarak fazla görülmüştür.

Sonuç olarak temas sonrası profilaksi sonrası karşılaşılabilecek yan etkiler açısından dikkatli olunması gerektiği vurgulanmış olup, kuduz hastalığının kısa inkübasyon dönemi dikkate alındığında;

- 1) Erken başvuru ve yara bakımı
- 2) Evcil hayvanların (kedi, köpek gibi) aşılması
- 3) Sahipsiz hayvanların (özellikle sokak köpekleri, kediler) kısırlaştırılması

ve mümkünse aşılması gerektiğinin önemi unutulmamalıdır.

Elbette aşların da kimi kez istenmeyen yan etkileri olabilmektedir. Ancak, bu istenmeyen etkilerin, o aşı ile korunulabilecek hastalığın neden olacağı sonuçlar dikkate alındığında, gözardı edilebilecek reaksiyonlar olduğu unutulmamalı; bununla birlikte aşının neden olduğu istenmeyen etkilerin düzgün kayıt tutularak, Sağlık Bakanlığı'nın ilgili mercilerine bildirilmesi de ihmal edilmemelidir.

7. ÖZET

Kuduz, insanlarda ve birçok memeli hayvanda ölümcül seyreden ensefalomiyelite yol açan akut viral bir zoonotik hastalıktır. Kuduzun mevcut bir tedavisinin olmaması nedeniyle profilaksi çok önem önem kazanmaktadır.

Bu çalışmada, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün Kuduz Korunma ve Kontrol Yönergesi'nde yer alan ve bu yönergeye göre kuduz riskli temas sonrası uygulanan RIG + 5 doz aşı (0.3.7.14.28.gün) ve RIG bulunamadığı veya uygulanamadığı durumlarda uygulanan "2-1-1" aşı şeması sonrası gelişebilecek yan etkiler araştırılmıştır.

Çalışmaya Şubat-2010 ile Aralık-2010 tarihleri arasında S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Kuduz Aşı Merkezi'ne şüpheli ısırık nedeniyle başvuran hastalardan çalışma prensiplerine uyan 1685 hasta dahil edildi.

1685 kişinin 1420'si (%84,2) Zagreb şemasına, 265 kişide (%15,7) at kaynaklı immunglobulinin de yapıldığı Essen şemasına alındı. Verorab ile 761 kişi (%45,2), Abhayrab ile 924 kişi (%54,8) aşılandı.

Başvuran kişilerin cinsiyetlerine göre gözlenen yan etkiler incelendiğinde tüm şikayetlerin kadınlarda daha fazla görüldüğü saptandı.

Ayrıca sürekli ilaç kullanmasını gerektirecek kronik hastalığı olanlarda da aşı yapılan yerde ağrı %11,3, baş ağrısı %12,4, eklem ağrısı %10,5 anlamlı olarak yüksek bulunurken, diğer şikayetler ile kronik hastalık öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Yaş gruplarına göre yan etkiler incelendiğinde ise 15 yaş altı grup 1, 15-60 yaş arası grup 2 ve 60 yaş üzeri grup 3 olarak ayrılmıştır. 15 yaş altındaki grupta ateş %21,2, kusma %2,4, öksürük %2,1 olarak diğer gruplara göre anlamlı yüksek saptanmıştır. 15-60 yaş arasındaki kişilerde ise baş ağrısı %8,8, eklem ağrısı %6,7 olarak diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulundu.

İlk aşı dozu sonrası yan etkiler 2-1-1 şeması uygulananlarda daha fazla bulunmuştur.

Aşı günlerine göre Verorab ve Abhayrab isimli aşı karşılaştırıldığında ise Abhayrab grubunda ilk aşıdan sonra daha fazla yan etki görülmüştür.

Tüm aşı günlerinde genel olarak yan etkiler incelendiğinde 2-1-1 ve 5 doz aşı+Ig uygulanan grup arasında en fazla yan etki 2-1-1 aşı şeması uygulananlar olarak saptandı.

Tüm aşı günlerinde yan etkiler genel olarak incelendiğinde Verorab ve Abhayrab aşı grupları arasında en fazla yan etki Abhayrab grubunda izlenmiştir.

Başvuranlarda aşuya ya da immunglobuline bağlı olduğu düşünülen çok ciddi yan etkilerle karşılaşılmamıştır.



SUMMARY

Rabies is a zoonotic viral disease that produces an almost uniformly fatal encephalitis in humans and most other mammals. Rabies remains untreatable therefore receiving prophylaxis is the most significant way to fight against rabies.

In the present study post-exposure prophylaxis suggested by the Ministry of Health of Turkey with 2-1-1 vaccination protocol and the 5 doses regimen with use of horse originated rabies immunoglobulin used for prophylaxis was observed for side effects .

We reviewed records from february 2010 to december 2010 and identified 1685 patients who had received vaccination at our Rabies vaccine health center. A total of 1685 patients were vaccinated at our rabies vaccine health center, 265 patients (%15,7) administered the Essen regimen with equine RIG and 1420 patients (%84,2) administered Zagreb regimen, without equine RIG respectively. Out of the 1685 vaccinated patients, 761 patients (%45,2) were vaccinated with Verorab and 924 patients (%54,8) were vaccinated with Abhayrab.

Among the 1685 patients who had received rabies vaccination female patients had a higher percentage in all side effects when compared with male patients. The patients who had chronic illness also significantly increased side effects; pain on arm (%11,3), headache (%12,4) and joint pain (%10,5) compared to the patients without chronic illness. Patients administered in to the study were also examined in 3 groups; 0-15years, 15-60years and 60 years and above respectively. In the first group (0-15years) fever %21,2, vomiting %2,4 and coughing %2,1; in the second group (15-60years), headache %8,8, joint pain %6,7 were significantly increased compared to the other groups.

The first dose of vaccination in the 2-1-1 regimen increased the side effects compared to the first dose in the essen regimen. In total when the essen regimen and the zagreb regimen was compared zagreb regimen was significantly increased in the total side effects.

The first dose of vaccination in the Abhayrab vaccine kit increased the side effects compared to the first dose in the Verorab vaccine kit. In total when the Abhayrab vaccine kit and the Verorab vaccine kit was compared Abhayrab vaccine kit was significantly increased in the total side effects.

KAYNAKLAR

- 1)Tülek N. Kuduz virusu ve Diğer Rhabdovirus Enfeksiyonları, Erol Ç, Aktaş F ed. İç Hastalıkları, Enfeksiyon Hastalıkları. Birinci baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2008.76:673-90
- 2) Bleck TP, Rupprecht CE. Rhabdoviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone;2009.Chap. 163.
- 3) World Health Organization. Rabies, key facts. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/en/>
- 4) Centers for Disease Control: Human Rabies prevention– United States, 2010: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP), March 19, 2010. MMWR Suppl. 59, RR-2
- 5) Hanlon CA, Carey L: Rabies virus and other rhabdoviruses. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL et al.(eds). Harrison's Principles of Internal Medicine 17th edition, McGraw-Hill, 2008, chapter 188:835
- 6) WHO Expert Committee on Rabies. Geneva: WHO, 5-8 October 2004. WHO Technical Report Series No: 931. 9th report.
- 7) Vodopija I. Current available vaccines for pre- and postexposure treatment of rabies in humans. Rabies Surveillance and Control in the Mediterranean Countries. Report of a WHO/MZCP Workshop Pendik, İstanbul, Turkey, 15-17 October 1998.
- 8) Tulek N, Senocak H, Yetkin A, Un H, Aylan O. Antibody response achieved by different rabies prophylaxis methods. Int J Infect Dis. 2006 Jan;10(1):87-8.
- 9) Human and dog rabies prevention and control: report of the WHO/Bill&Melinda Gates Foundation Consultation, Annecy; France 7-9 october 2009
- 10) www.rabiescontrol.net, partners for rabies prevention Bana 2010 meeting report
- 11) T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Kuduz Korunma ve Kontrol Yönergesi, 2005, Ankara.
- 12) Wilde H, Khavplod P, Hemachudha T, Sitprija V. Postexposure Treatment of Rabies Infection: Can it be done without Immunoglobulin? Clin Infect Dis 2002;34: 477-80.

- 13) B ke M, B ke A. . Kuduz. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds.  nfeksiyon Hastalıkları.  kinci baskı,  stanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1453-1467.
- 14) Jackson AC. Epidemiology. In: Jackson AC, Wunner AH, eds. Rabies 2nd ed. London, Elsevier Academic Press, 2007; 201-258
- 15) Warell MJ, Warell AD Rabies. In: Armstrong D, Cohen J eds. Infectious Diseases. First edition .Philadelphia : Mosby. 1999: Chapter 8.1-8.6.
- 16) Ustaçelebi  , Kuduz Virusunu, Ustaçelebi  , ed. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Birinci baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999: 981-5.
- 17) Haznedaro lu T, Yapar M. Rhabdovir s ailesi.  n: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds.  nfeksiyon Hastalıkları.  kinci baskı,  stanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1800-1821.
- 18) T.C Sağlık Bakanlığı, Temel sağlık hizmetleri genel müdürlüğü, zoonotik hastalıklar daire başkanlığı, Türkiye kuduz istatistiği bilgileri
- 19) Lentz TL, Wilson PT, Hawrot E. Speicher DW. Aminoacid sequence similarity between rabies virus glycoprotein and snake venom curaremimetic neurotoxins. Science 1984; 226: 847-8.
- 20) Cotran, Ramzi S. The Central Nervous System. In: Robbins SL, Kumar V, eds. Pathologic Basis of disease. 8.edh 2007 chapter 28; 662-70
- 21) Fishbein DB. Rabies in human. In: Baer GM. ED. The Natural History of Rabies. 2nd ed. Boca Raton, Fla: CRC Press. 1991: 519-49
- 22) Lafon M. Rabies virus superantigen. In: Tomonari K, ed. Viral superantigens. Boca Raton: CRC Press. 1997: 151-70
- 23) Toltzis P. Viral encephalitis. Adv Pediatr Infect Dis 1991; 6: 111-36.
- 24) Edward T. Bope, MD; Robert E. Rakel, MD; and Rick D. Kellerman. Rabies. Conn's Current Therapy 2010, 1st ed. Section 2
- 25) Chopra JS, Banerjee AK, Murthy JMK, et al. Paralytic rabies-A clinico-pathological study. Brain 1980; 103: 789-802.
- 26) Held JR, Tierkel ES, Steele JH. Rabies in man and animals in the United States, 1946-1965. Public Health Rep 1967; 82: 1009-18.
- 27) Srinivasan A, Burton EC, Kuehnert MJ, et al. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. N Engl J Med 2005; 352: 1103-1111.

- 28) Alan C. Jackson Report documenting the first transmissions of rabies virus from an organ donor to transplant recipients, which occurred in Texas in 2004. *Current Opinion in Neurology* 2006, 19:267–270
- 29) Hellenbrand W, Meyer C, Rasch G, et al. Cases of rabies in Germany following organ transplantation. *Eurosurveillance Weekly* 2005; 10(2)
- 30) Rabies basics. Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/rabies/exposure/index.html>.
- 31) Rupprecht CE. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of rabies. <http://www.uptodate.com/home/index.html>.
- 32) Lopez A, Miranda P, Tejada E, Fishbein DB. Outbreak of human rabies in the Peruvian jungle. *Lancet* 1992; 339: 408-11.
- 33) Gode GR, Saksena R, Batra RK et al. Treatment of 54 clinically diagnosed rabies patient with two survivals. *Indian J Med Res* 1988; 88: 564-6,
- 34) Hattwick MAW, Weis TT, Stechsulte CJ, et al: Recovery from rabies: A case report . *Ann Intern Med* 1972;76: 931-42.
- 35) Porras, C., Barboza, J.J., Fuenzalida, E., Adaros, H.L., Oviedo, A.M. and Furst, J. (1976). Recovery from rabies in man. *Ann Intern Med* 85, 44-48
- 36) Centers for Disease Control: Rabies in a laboratory worker-New York. *MMWR* 1977; 76: 183-4.
- 37) Alvarez, L., Fajardo, R. Lopez, E. et al. (1994). Partial recovery from rabies in a nine-year-old boy. *Ped Infect Dis J.* 13, 1154-1155
- 38) Jackson AC. Recovery from rabies [editorial]. *N Engl J Med* 2005; 352:2549–2550.
- 39) Childs EJ, Noah ZD, Rupprecht EC. Rabies. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases*. Third edition. Philadelphia: W. B. Saunders Company. 2004:1545-59.
- 40) Dai DeFang; Zhang Hong; Liu FuQiang; Liu YunZhi; Huang HuAng. First detection of rabies virus in skin sample from suspected rabies case in Hunan province. *J Disease Surveillance* 2009 Vol. 24 No. 6 pp. 402-403
- 41) Kamolvarin N, Tirawatnpong T, Rattanasawanmoke R, et al. Diagnosis of rabies by polymerase chain reaction with nested primers. *J Infect Dis.* 1993; 167:207-10.
- 42) Smith JS, Yager PA, Baer GM. A rapid reproducible test for determining rabies neutralizing antibody. *Bull World Health Organ* 1973; 48: 535-41.

- 43) Alvarez L, Fajardo R, Lopez E, et al. Partial recovery from rabies in a nine-year old boy. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13: 1154-5.
- 44) Negri A: Beitrag zum Studium der Aetiologie der Tollwuth. *Z Hyg Infektionskr* 1903; 43: 507.
- 45) Sureau P, Ravisse P, Rollin PE: Rabies diagnosis by animal inoculation, identification of negri bodies, or ELISA. In Baer GM ed: *Natural History of Rabies*, ed 2. Boca Raton, FL: CRC Press, 1991: 217-228.
- 46) Whitley RJ. Viral encephalitis. *N Engl J Med* 1990; 323: 242-50.
- 47) Bleck TP, Brauner JS. Tetanus. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, eds. *Infections of the Central Nervous System*, 2nd ed. New York: Raven, 1997: 629-53.
- 48) Cheetham HD, Hart J, Coghill NF, Fox B. Rabies with myocarditis. Two cases in England. *Lancet* 1970; 1: 921-2.
- 49) Kanra G, Kuduz. İn: Bozkaya E, Yılmaz G, Badur S eds. *Klinik Viroloji ve Viral Enfeksiyonların Laboratuvar Tanısı*, birinci baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, 1996: 103-9.
- 50) Fishbain DA, Barsky S, Goldberg M. Monosymptomatic hypochondriacal psychosis: Belief of contracting rabies. *Int J Psychiatry Med* 1992; 22: 3-9.
- 51) Manning SE, Rupprecht CE, Fishbain D, Hanlon CA, Lumlertdacha B, Guerra M, et al. Human rabies prevention--United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep*. 2008 May 23;57(RR-3):1-28.
- 52) Çokça F. İmmunoprofilaksi. İn: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları*. İkinci baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 491-499.
- 53) Vogel FR, Hem SL. Immunologic adjuvants. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (eds). *Vaccines* (5th ed). Philadelphia: WB Saunders Company, 2008: 59-71.
- 54) Yurdakök K, İnce T. Aşı adjuvanları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 225-239
- 55) Drew WL. Viral İnfection of the Central Nervous System. In: Wilson WR, Sande MA. *Current Diagnosis and Treatment in Infectious Diseases*. First edition. USA, McGraw-Hill Companies, 2001: 453-62
- 56) Çokuğraş H. Aşı yan etkileri. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Aşılar Güncel Yaklaşım. Sempozyum Dizisi No:59 Aralık 2007; s.33-34

- 57) Ajjan N. Aşıların yan etkileri. Bağışıklama, Pasteur merieux, Serum ve Aşı. Üçüncü baskı. 1995:81-89
- 58) WHO. The Global Advisory Committee on Vaccine Safety. 2002.
- 59) Ajjan N. Pasif bağışıklama. Bağışıklama, Pasteur merieux, Serum ve aşı. Üçüncü baskı. 1995:115-126
- 60) Tornatore CS, Richert JR, CNS demyelination associated with diploid cell rabies vaccine. Lancet 335:1346-1347,1990.
- 61) Plotkin SA, Rupprecht CE, Koprowski H. Rabies vaccine. In Plotkin SA, Orenstein WA (Eds). Vaccines (5th ed.) Philadelphia: W.B.Saunders Company, 2008, 1611-1627
- 62) Lang J, Gravenstein S, Briggs D, et al. Evaluation of the Safety and Immunogenicity of a New, Heat-treated Human Rabies Immune Globulin Using a Sham, Post-exposure prophylaxis of Rabies. Biologicals 1998; 26: 7-15.
- 63) CBER(2005). Food and Drug Administration (FDA) center for Biologics Evaluation and Research (CBER) Vaccines and related biological Products Advisory Committee Meeting (VRBPAC) November 16, 2005. Bethesda, Maryland, USA. www.fda.gov/cber/advisory/vrbp/vrbpmain.htm
- 64) Childs EJ, Noah ZD, Rupprecht EC. Rabies. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. Infectious Diseases. Second edition. Philadelphia: W. B. Saunders Company. 1998:1545
- 65) Zanini F, Padinger P, Elissondo MC, Pérez H. [Epidemiology of dog bite lesions in Tierra del Fuego, Argentina]. Medicina (B Aires). 2008;68(1):1-5
- 66) Dane, S., Timur, H., 2005. Sex-related differences in tuberculin reaction, free and total testosterone concentrations in patients with autoimmune disorders and controls. Int. J. Neurosci. 115, 911—916.
- 67) Deviere, J, Brohee, D, Kennes, B, Maertelaer V, Neve P, 1987. Effect of age, sex and health status on human lymphocyte functions: demonstration of a sex-related defect in suppressor cell function. Arch. Gerontol. Geriatr. 6, 163—175.
- 68) Wilde, H., Chomckey, P., Prakongsri, S., Punyaratabandhy, P., Chutivongse, S., 1989a. Adverse effects of equine rabies immune globulins. Vaccine 10, 10—11.
- 69) Shohat, T., Green, M.S., Nakar, O., Ballin, A., Duvdevani, P., Cohen, A., Shohat, M., 2000. Gender differences in the reactogenicity of measles-mumps-rubella vaccine. Isr. Med. Assoc. J. 2, 192—195.
- 70) Ash, L., 1971. Preferential susceptibility of male jirds (*Meriones uniculatus*) to infection with *Brugia pahangi*. J. Parasitol. 57, 777—780.

- 71) Leitner, G., Heller, E.D., Friedman, A., 1989. Sex-related differences in immune response and survival range of broiler chicken. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 21, 249—260.
- 72) Cardoso, G.E., Gomes, P.F., Demoly, M.E., 2004. Self reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin. Exp. Allergy* 34, 1597—1601.
- 73) Dundee, J.W., McDonald, J.R., Clark, R.S., 1978. Frequency of atopy and allergy in an anesthetic patient population. *Br. J. Anaesth.* 50, 793—798.
- 74) Reisner IR, Nance ML, Zeller JS, Houseknecht EM, Kassam-Adams N, Wiebe DJ. Behavioural characteristics associated with dog bites to children presenting to an urban trauma centre. *Injury prevention.* 2011 mar 28. Abstract.
- 75) Ndon JA, Jach GJ, Wehrenberg WB. Incidence of dog bites in Milwaukee, wis. *Wis Med J.* 1996 Apr;95(4):237-41
- 76) Sabchareon A., Lang J, Attanath P et al. A New Vero Cell Rabies Vaccine: Results of a Comparative Trial with Human Diploid Cell Rabies Vaccine in Children. *Clinical Infectious Diseases* 1999;29:141–9
- 77) Thongcharoen P, Wasi C, Sirikawin S, Chaiprasithikul P, Puthavathana P. Rabies and post-exposure prophylaxis in Thai children. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1989;7(1):41–6
- 78) Broud LJ, Friedman DW. Dog bites in newyork city. *Plast. Reconstr. Surg.* 2000;106:987-90
- 79) Rabies Epidemiology And Control In Turkey: Past And Present.
Johnson N, Un H, Fooks Ar, Freuling C, Müller T, Aylan O, Vos A. *Epidemiol Infect.* 2010 Mar;138(3):305-12. Epub 2009 Oct 9
- 80) National Advisory Committee on Immunization, Rabies vaccine. In: Canadian immunization guide. 7th ed. Cat No HP40-3/2006E. Ottawa, ON: Public Health Agency of Canada; 2006. p. 285-97. Available from: www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/index-eng.php. Accessed 2009 Jan 21.
- 81) Anderson LJ, Sikes RK, Langkop CW, Mann JM, Smith JS, Winkler WG, Deitch MW, Postexposure trial of a human diploid cell strain rabies vaccine. *J Infect Dis.* 1980 Aug;142(2):133-8
- 82) Ajjan N, Pilet C. Comparative study of the safety and protective value, in pre-exposure use, of rabies vaccine cultivated on human diploid cells (HDCV) and of the new vaccine grown on Vero cells. *Vaccine.* 1989 Apr;7(2):125-8.

- 83) Wang XJ, Lang J, Tao XR, Shu JD, Le Mener V, Wood SC, Huang JT, Zhao SL. Immunogenicity and safety of purified Vero-cell rabies vaccine in severely rabies-exposed patients in China. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2000 Jun;31(2):287-94.
- 84) Plotkin SA, Koprowski H, Rupprecht CE. Rabies vaccines. IN: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*, 5 th edition, Saunders Elsevier, 2008, chapter 27:702-703,
- 85) Nicholson KG et al. Pre-exposure studies with purified chick embryo cell culture rabies vaccine and human diploid cell vaccine:serological and clinical responses in man. *Vaccine*, 1987, 5:208-210
- 86) Melsin F, Kaplan M., Koprowski H. *Laboratory Techniques In Rabies*. 4.ed. WHO 1996
- 87) Jaiaroensup W, Lang J, Thipkong P, Wimalaratne O, Samranwataya P, Saikasem A, Chareonwai S, Yenmuang W, Prakongsri S, Sitprija V, Wilde H. Safety and efficacy of purified Vero cell rabies vaccine given intramuscularly and intradermally. *Vaccine*. 1998 Oct;16(16):1559-62
- 88) Lang J, Cetre JC, Picot N, Lanta M, Briantais P, Vital S, Le Mener V, Lutsch C, Rotivel Y. Immunogenicity and safety in adults of a new chromatographically purified Vero-cell rabies vaccine (CPRV): a randomized, double-blind trial with purified Vero-cell rabies vaccine (PVRV). 1998 Dec;26(4):299-308.
- 89) Sabchareon A, Chantavanich P, Pasuralertsakul S, Pojjaroen-Anant C, Prarinyanupharb V, Attanath P, Singhasivanon V, Buppodom W, Lang J. Persistence of antibodies in children after intradermal or intramuscular administration of preexposure primary and booster immunizations with purified Vero cell rabies vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 Nov;17(11):1001-7.
- 90) Gökalp AA, Özgüneş N, Coşkunsu F, Ergen P, Aksoy Y. Temas Sonrası Kuduz Profilaksisinde 2-1-1 Şemasının Etkinliğinin Araştırılması. *Klinik Derg* 2000;13:104-5.
- 91) G. Sampatha, Suhasini V. Reddya, M. Lakshmi Prasad Raoa, Y. Udayabhaskara Raob, C. Palaniappanb. An immunogenicity study of a newly introduced purified vero cell rabies vaccine (Abhayrab) manufactured in India. *Vaccine* 23 (2005) 897–900
- 92) Ashwathnarayanaa D. H, Madhusudanab S. N, Sampathc Get all. A comparative study on the safety and immunogenicity of purified duck embryo cell vaccine (PDEV, Vaxirab) with purified chick embryo cell vaccine (PCEC, Rabipur) and purified vero cell rabies vaccine (PVRV, Verorab). *Vaccine* 28 (2010) 148–151

- 93) Wagner A, Costa R, Cunha S, Vera Lucia Bolzan et al. Immunogenicity and safety of a new Vero cell rabies vaccine produced using serum-free medium. *Vaccine*. 2007 Nov 23;25(48):8140-5
- 94) Chutivongse S, Wilde H, Supich C, Baer GM, Fishbein DB. Postexposure prophylaxis for rabies with antiserum and intradermal vaccination. *Lancet* 1990;335(8694):896-8.
- 95) Chutivongse S, Wilde H, Benjavongkulchai M, Chomchey P, Punthawong S. Postexposure rabies vaccination during pregnancy: effect on 202 women and their infants. *Clin Infect Dis* 1995;20(4):818-20.
- 96) Jaiaroensup W, Lang J, Thipkong P, Wimalaratne O, Samranwataya P, Saikasem A, et al. Safety and efficacy of purified Vero cell rabies vaccine given intramuscularly and intradermally. (Results of a prospective randomized trial). *Vaccine* 1998;16(16):1559-62.
- 97) Seghal S, Bhattacharya D, Bhardwaj M. Five-year longitudinal study of efficacy and safety of purified Vero cell rabies vaccine for post-exposure prophylaxis of rabies in Indian population. *J Commun Dis* 1997;29(1):23-8.
- 98) Svjetlicic M, Vodopija I, Smerdel S, Ljubicic M, Baklaic Z, Vincent-Falquet JC, et al. Compatibility and immunogenicity of Merieux's purified vero rabies vaccine (PVRV) in healthy subjects. In: Vodopija I, Nicholson KG, Smerdel S, Bijok U, editors. *Improvements in rabies post-exposure treatment*. Zagreb: Institute of Public Health; 1985. p. 123-7.
- 99) Hacibektasoglu A, Inal A, Eyigun C, Barut A, Turkay FA. Comparison of PVRV and HDCV rabies vaccines as to immunity, reliability and protective value. *Mikrobiyol Bul* 1992;26(1):26-36.
- 100) Dureux B, Canton P, Gerard A, Strady A, Deville J, Lienard M, et al. Rabies vaccine for human use, cultivated on Vero cells. *Lancet* 1986;2(8498):98.
- 101) Chadli A, Merieux C, Arrouji A, Ajjan N. Study of the efficacy of a vaccine produced from rabies virus cultivated on Vero cell. In: Vodopija I, Nicholson KG, Smerdel S, Bijok U, editors. *Improvements in rabies post-exposure treatment*. 1st ed. Zagreb: Institute of Public Health; 1985. p. 129-36.
- 102) Suntharasamai P, Chantavanich P, Warrell MJ, Looareesuwan S, Karbwang J, Supanaranond W, et al. Purified Vero cell rabies vaccine and human diploid cell strain vaccine: comparison of neutralizing antibody responses to post-exposure regimens. *J Camb Hyg* 1986;96:483-9.

- 103) Stephen Toovey. Preventing rabies with the Verorabs vaccine: 1985–2005 Twenty years of clinical experience. *Travel Medicine and Infectious Disease* (2007) 5, 327–348
- 104) Bahmanyar, M., Fayaz, A., Nour-Salehi, S., Mohammadi, M., Koprowski, H., 1976. Post-exposure treatment with the new human diploid cell rabies vaccine and antirabies serum. *J. Am. Med. Assoc.* 236, 2751–2754.
- 105) Tantawichien, T., Benjavongkulchai, M., Wilde, X., et al. 1995. Value of skin testing for predicting reactions to equine rabies immune globulin. *Clin. Infect. Dis.* 21, 660–662
- 106) Wilde, H. et al. Safety of equine rabies immune globulin. *Lancet*. 1987 Nov 28;2(8570):1275
- 107) Tepsumethanon S, Tepsumethanon V, Tantawichien T, et al. Problems in human rabies post-exposure prophylaxis Management. *Travel Medicine and Infectious Disease* (2007) 5, 189–193
- 108) Wilde H, Tipkong P, Khawplod P. Economic issues in post-exposure rabies treatment. *J Travel Med* 1999;6(December (4)):238–42.)

EK

KUDUZ AŞI YAN ETKİ İZLEM FORMU

TARİH:

AD SOYAD:

Cinsiyet:Yaş:

ADRES:

MESLEK:

TEL:

Şüpheli temas tarihi:

Şüpheli temas tipi :

☐ Isırılma ☐ Tırmalama: ☐ Açık yaraya temas: Diğer:.....

Şüpheli temasa neden olan hayvan:

☐ Köpek ☐ Kedi ☐ Vahşi hayvan Diğer:.....

Hayvanın mevcut durumu:

☐ Kaçtı tanınmıyor: ☐ Öldü veya öldürüldü

☐ Sahipli, aşı, gözlem altında ☐ Sahipli, aşı, gözlem altında

Kişi daha önce herhangi bir zamanda şüpheli temasa maruz kaldı mı?

☐ Evet ☐ Hayır

Şüpheli temas sonrası oluşan lezyonun özellikleri

.....

Kişi daha önce kuduz profilaksisi uygulanmış mı?

☐ Hayır

☐ Evet, şüpheli temas sonrası.....doz kuduz aşısı.....tarihinde uygulandı.

☐ Evet, şüpheli temas sonrası.....doz kuduz aşısı ve serum uygulandı.

☐ Evet,temas öncesi profilaksi amaçlı.....doz kuduz aşısı.....tarihinde uygulandı

Kişinin devamlı kullandığı bir ilaç veya kronik hastalığı var mı?

☐ Evet

☐ Hayır

Uygulanan Tedavi Şeması

☐ Tedaviye gerek yok önerilerde bulunuldu

☐ Sadece yara bakımı ve tetanoz profilaksisi

☐ Daha önce tam doz aşılanan kişi yara bakımı+tetanoz profilaksisi+iki doz (1. ve 3. gün) aşı

☐ Yara bakımı+Tetanoz profilaksisi+Kuduz Ig+Kuduz Aşısı

☐ Yara bakımı+Tetanoz profilaksisi + (2+1+1)

Ig miktarı:

	İlk aşı	3.gün	7.gün	14.gün	21.gün	28.gün
Aşı yapılan yerde ağrı						
Aşı yapılan yerde şişlik						
Aşı yapılan yerde kızarıklık						
Aşı yapılan yerde kaşıntı						
Baş ağrısı						
Baş dönmesi						
Ateş						
Vücutta kaşıntı						
Halsizlik						
Karın ağrısı						
Bezelerde büyüme						
Bulantı						
Kusma						
Kas ağrısı						
Öksürük						

	İlk aşı	3. GÜN	7.GÜN	14.GÜN	21.GÜN	28.GÜN
Uykusuzluk						
Aşı yerinde uyuşma						
Uyuşma						
Adet düzensizliği						
Cinsel isteksizlik						
Vücutta yaygın kızarıklık, döküntü ve kaşıntı						
Boğaz ağrısı						
Burun akıntısı						
Eklemlerde ağrı						
Diğer						
Şikayetlerin süresi						
Yan etki nedeni ile hekime başvuru						
Yan etki nedeni ile kullandığı ilaç:						
Daha önce kuduz aşısı yapıldıysa yan etki oldu mu?						

