



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI

**DİYARBAKIR İLİNDE ACİL SERVİSTE ÇALIŞAN UZMAN
HEKİM, ASİSTAN HEKİM VE PRATİSYEN HEKİMLERİN
KUDUZ RİSKLİ TEMASI OLAN HASTALARA YAKLAŞIMI
HAKKINDA BİLGİ DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. ALİ FIRAT ÜLGÜT
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2025



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI

**DİYARBAKIR İLİNDE ACİL SERVİSTE ÇALIŞAN UZMAN
HEKİM, ASİSTAN HEKİM VE PRATİSYEN HEKİMLERİN
KUDUZ RİSKLİ TEMASI OLAN HASTALARA YAKLAŞIMI
HAKKINDA BİLGİ DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. ALİ FIRAT ÜLGÜT
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. CAHFER GÜLOĞLU

DİYARBAKIR-2025

BEYAN

Bu dönem projesinin kendi çalışmam olduğunu, dönem projesinin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu dönem projesindeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu dönem projesi çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu dönem projesinin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve dönem projesini Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

06/03/2025

Dr. Ali Fırat ÜLGÜT

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden beri birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum; çalışma disiplini ve hoşgörülerini kendime örnek aldığım yanlarında her zaman aile sıcaklığını hissettiğim her zaman ve her konuda desteklerini benden esirgemeyen ve tez danışmanım olan başta Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Cahfer GÜLOĞLU'na, diğer öğretim üyelerim olan Prof. Dr. Murat ORAK, Prof. Dr. Mehmet ÜSTÜNDAĞ, Prof. Dr. Recep DURSUN, Prof. Dr. Ercan GÜNDÜZ, Doç. Dr. Mustafa İÇER, Doç. Dr. Hasan Mansur DURGUN, Dr. Öğr. Üyesi Mahmut YAMAN, Dr. Öğr. Üyesi Abdullah ŞEN'e teşekkür ederim.

Bu eğitim süresince mesleğimin tüm zorlu ve keyifli anlarını beraber paylaştığım bütün asistan arkadaşlarıma, intörn doktorlara, sürekli mesaide olduğumuz acil servis ve yoğun bakım hemşire ve sağlık memurlarına, hasta bakım ve otomasyon personellerine teşekkür ederim.

Eğitimimde ve yetişmemde maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen her zaman arkamda olan çok sevdiğim değerli anneme, babama, kardeşlerime; her koşulda beni destekleyen ve her zaman yanımda olduğu gibi uzmanlık eğitimimde de bana eşlik eden değerli eşim Dr. Şilan GÖGER ÜLGÜT'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ali Fırat ÜLGÜT

ÖZET

Amaç: Kuduz virüsü, çoğunlukla enfekte bir memelinin ısırığı yoluyla insanlara bulaşmaktadır. Morfolojik olarak kuduz virüsü, Rhabdoviridae ailesindeki virüslerin tipik özelliği olan mermi şeklindeki görünümüyle karakterize edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), kuduzun yılda yaklaşık 59.000 insanın ölümüne neden olduğunu belirtmektedir. Genel olarak, insanlarda kuduz için kuluçka süresi 20 ila 90 gün arasında değişmektedir. Bu çalışmadaki amacımız; Diyarbakır ilinde acil serviste çalışan hekimlerin kuduz riskli teması olan hastalara karşı bilgi düzeyleri ve korumatedavi yaklaşımlarını değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışmamız prospektif bir anket çalışması olup Diyarbakır ilinde acil serviste çalışan 147 hekime detaylı bir anket uygulanmış ve bilgi, beceri ve uygulama düzeyleri not edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza katılan gönüllü 147 hekimin %60,5'i erkektir. %73,5'i 24-29 yaş aralığındadır. %74,1 pratisyen hekimdir. %68,0'ı 2. basamak acil servislerde çalışmaktadır. %86,4'ü kuduz riskli temasa yaklaşım eğitimi almıştır. %54,4'ü rehberi okumuştur. Kadın hekimler kuduz aşısının uygulanabileceği bölgeleri daha iyi bilirken, kadın hekimler immünoglobulin dozunu daha doğru yanıtlamıştır. Yaş, mesleki tecrübe ve görev yapılan kurumlar, sorulara doğru cevap verme oranını belirgin şekilde etkilemiştir. Özellikle eğitim ve tecrübe arttıkça bilgi düzeyi yükselmiştir. Bu sonuçlar, kuduzla ilgili farkındalık ve eğitimin tüm hekim gruplarında güçlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Sonuç: Çalışmanın genel sonuçlarında doktorların bilgi, beceri ve uygulamalarının literatür ile uyumlu şekilde yeterli seviyede olmadığı saptanmıştır. Hekimlerin kuduzla ilgili bilgi ve becerilerini artırmak için kapsamlı eğitimler, rehber farkındalığı, pratik uygulamalar ve kurumlar arası iş birliği teşvik edilmelidir. Eğitim sonrası değerlendirmelerle eksikler belirlenip sürekli mesleki gelişim desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kuduz, Korunma, Doktor, Bilgi düzeyi.

ABSTRACT

Aim: Rabies virus is transmitted to humans mainly through the bite of an infected mammal. Morphologically, the rabies virus is characterised by its bullet-shaped appearance, which is typical of viruses in the Rhabdoviridae family. The World Health Organisation (WHO) states that rabies causes approximately 59,000 deaths annually. In general, the incubation period for rabies in humans varies between 20 and 90 days. The aim of this study was to evaluate the level of knowledge and protection-treatment approaches of physicians working in the emergency department in Diyarbakır province towards patients with rabies risk contact.

Method: Our study is a prospective survey study and a detailed questionnaire was applied to 147 physicians working in the emergency department in Diyarbakır province and their knowledge, skills and application levels were noted.

Results: Of the 147 volunteer physicians who participated in our study, 60.5% were male, 73.5% were between the ages of 24-29, 74.1% were general practitioners, 68.0% worked in the 2nd level emergency services, 86.4% received training on approach to rabies risk contact, and 54.4% had read the guide. While female physicians knew the regions where rabies vaccine could be administered better, female physicians answered the immunoglobulin dose more correctly. Age, professional experience and institutions of employment significantly affected the rate of correct answers to the questions. Especially as education and experience increased, the level of knowledge increased. These results suggest that awareness and education about rabies should be strengthened in all physician groups.

Conclusion: In the general results of the study, it was determined that the knowledge, skills and practices of physicians were not at an adequate level in accordance with the literature. In order to increase the knowledge and skills of physicians about rabies, comprehensive trainings, guide awareness, practical applications and inter-institutional co-operation should be encouraged. Deficiencies should be identified through post-training evaluations and continuous professional development should be supported.

Keywords: Rabies, Prevention, Doctor, Knowledge.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ	2
2.1. Kuduz Virüsü	2
2.2. Kuduz Hastalığı.....	3
2.2.1. Tarihçesi	3
2.2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.2.3. Patofizyoloji.....	5
2.2.4. Klinik özellikleri	9
2.2.4.1. İnkübasyon dönemi	9
2.2.4.2. Prodromal dönem.....	10
2.2.4.3. Akut nörolojik faz	11
2.2.4.4. Koma dönemi	14
2.2.5. Tanı.....	15
2.2.6. Ayırıcı tanı	17
2.2.7. Tedavi ve prognoz	19
2.2.8. Korunma ve profilaksi	20
2.2.8.1. Temas öncesi kuduz profilaksisi	20
2.2.8.2. Temas sonrası kuduz profilaksisi	21
2.2.8.3. Kuduz aşısı çeşitleri.....	24
2.2.9. Komplikasyonlar	25
3. MATERYAL ve METOD.....	26
3.1. Çalışma Dizaynı ve Popülasyonu	26
3.2. İstatistiksel Analiz	26

4.BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ	51
7. KAYNAKLAR.....	52



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kuduz aşısı şeması	22
Tablo 2. Katılımcıların demografik özellikleri	27
Tablo 3. Katılımcıların kuduz eğitimi seviyeleri	28
Tablo 4. Katılımcıların kuduz hakkında sorulan sorulara verdikleri cevaplar.....	30
Tablo 5. Tablo 4'ün devamı.....	32
Tablo 6. Kuduz hastalığı hakkında klinik alanda sorulan 20 soruya verilen yanıtların cinsiyete göre karşılaştırılması	33
Tablo 7. Kuduz hastalığı hakkında klinik alanda sorulan 20 soruya verilen yanıtların yaş gruplarına göre karşılaştırılması	35
Tablo 8. Kuduz hastalığı hakkında klinik alanda sorulan 20 soruya verilen yanıtların çalıştıkları kurumlara göre karşılaştırılması	37
Tablo 9. Kuduz hastalığı hakkında klinik alanda sorulan 20 soruya verilen yanıtların meslek gruplarına göre karşılaştırılması	38
Tablo 10. Kuduz hastalığı hakkında klinik alanda sorulan 20 soruya verilen yanıtların mesleki tecrübe (yıl) göre karşılaştırılması	40
Tablo 11. Kuduz hastalığı hakkında klinik alanda sorulan 20 soruya verilen yanıtların kuduz hakkında daha önce eğitim almış olma durumlarına göre karşılaştırılması	42
Tablo 12. Kuduz hastalığı hakkında klinik alanda sorulan 20 soruya verilen yanıtların kuduz hakkında daha önce güncel rehberi okumuş olma durumlarına göre karşılaştırılması	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kuduz virüsü elektron mikroskopisi ve şematik gösterimi	3
Şekil 2. Kuduz patogenezi	9
Şekil 3. Kuduz hastalığı yaklaşım algoritması.....	23



KISALTMALAR

ADEM	: Akut Dissemine Ensefalomyelit
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
GBS	: Guillain-Barré Sendromu
HDCV	: İnsan Diploid Hücre Aşısı
HRIG	: İnsan Kuduz İmmün Globulini
HSV	: Herpes Simpleks Virüsü
IM	: Kas İçi
MNT	: Fare Serumu Nötralizasyon Testi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NTR75	: Nöron Büyüme Faktörü Reseptörü
PVRV	: Pürifiye Vero Hücre Kuduz Aşısı
RFFIT	: Hızlı Floresan Fokus İnhibisyon Testi
RT-PCR	: Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SC	: Deri İçi
TÖKP	: Temas Öncesi Kuduz Aşısı
TSKP	: Temas Sonrası Kuduz Profilaksisi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
WNV	: Batı Nil Virüsü

1. GİRİŞ

Kuduz, Rhabdoviridae ailesinin Lyssavirus cinsine ait olan kuduz virüsünün neden olduğu viral bir zoonotik hastalık olarak tanımlanmaktadır. Kuduzun bulaşması öncelikle enfekte hayvanların, özellikle de küresel olarak insan kuduz vakalarının %99'undan fazlasını oluşturan evcil köpeklerin ısırıkları yoluyla gerçekleşmektedir (1-3). Birçok ülkede kuduz hastalığı eksik bildirilmektedir ve hastalığın gerçek yükü muhtemelen resmi istatistiklerin gösterdiğinden çok daha yüksektir (3,4). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), kuduzun yılda yaklaşık 59.000 insanın ölümüne yol açtığını ve bu ölümlerin çoğunun hastalığın endemik olduğu Afrika ve Asya'da meydana geldiğini tahmin etmektedir (3-6).

Kuduzun patofizyolojisi, virüsün tipik olarak kuduz bir hayvan tarafından ısırılma veya çizilme yoluyla vücuda girmesini içermektedir. Virüs vücuda girdikten sonra retrograd olarak periferik sinirler boyunca merkezi sinir sistemine (MSS) ilerler ve burada çoğalarak ensefalite neden olmaktadır. Kuduz için kuluçka süresi, ısırığın yeri ve viral yük gibi faktörlere bağlı olarak birkaç haftadan birkaç aya kadar önemli ölçüde değişebilmektedir (7,8). Klinik semptomlar ortaya çıktıktan sonra, hastalık neredeyse evrensel olarak ölümcüldür ve ölüm oranı %100'e yaklaşmaktadır (5,9).

Etkili aşıların ve maruziyet sonrası profilaksinin mevcut olmasına rağmen, kuduz dünyanın birçok yerinde ihmal edilen bir hastalık olmaya devam etmektedir. Bu ihmal genellikle farkındalık eksikliğine, yetersiz gözetim sistemlerine ve kuduz kontrol programları için yetersiz finansmana bağlanmaktadır (3,4). Kuduzla mücadele çabaları, insanlarda kuduz görülme sıklığını azaltmak için çok önemli olan evcil köpeklere yönelik toplu aşılama kampanyalarını da içermektedir (3,4).

Bu çalışma; Diyarbakır ilinde acil serviste çalışan hekimlerin kuduz riskli teması olan hastalara karşı bilgi düzeyleri ve koruma-tedavi yaklaşımlarını değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

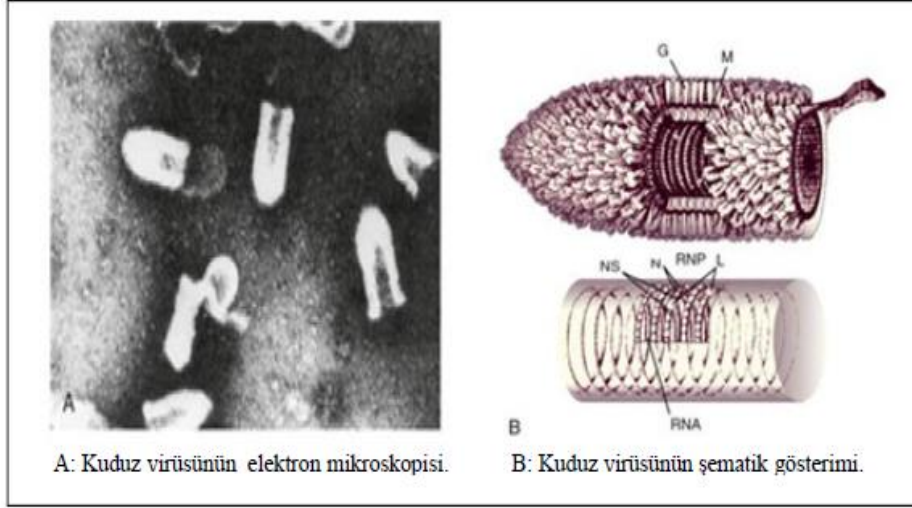
2. GENEL BİLGİ

2.1. Kuduz Virüsü

Morfolojik olarak kuduz virüsü, Rhabdoviridae ailesindeki virüslerin tipik özelliği olan mermi şeklindeki görünümüyle karakterize edilmektedir. Lyssavirus cinsine ait kuduz virüsü partikülleri ortalama 75 nm çapında ve 180 nm uzunluğunda olup, silindirik bir yapıya sahiptir; bir ucu düz, diğer ucu yuvarlak ve mermi şeklindedir (Şekil 1) (10). Viral zarf, konak hücre zarından türetilen, konak hücreye bağlanma ve giriş için çok önemli olan glikoprotein sivri uçlarıyla gömülü bir lipid çift tabakasından oluşmaktadır (11,12). Glikoprotein (G) birincil antijenik belirleyicidir ve kuduzla karşı koruyucu bağışıklık için gerekli olan nötralize edici antikörlerin ortaya çıkmasında hayati bir rol oynamaktadır (13,14).

Nükleoprotein (N) ve viral RNA'dan oluşan nükleokapsid, viral zarf içinde sıkıca paketlenmiştir. Matris proteini (M) zarfın altında yer alır ve yeni viryonların bir araya gelmesinde ve tomurcuklanmasında rol oynamaktadır (11,15). Kuduz virüsünün genel yapısı, patojenitesinin ve konakçıda ortaya çıkardığı bağışıklık tepkisinin ayrılmaz bir parçasıdır. Kuduz virüsü, yaklaşık 12 kilobaz uzunluğunda bir genoma sahip negatif anlamlı tek sarmallı bir RNA virüsü olarak sınıflandırılmaktadır. Bu genom beş yapısal proteini kodlar: nükleoprotein (N), fosfoprotein (P), matris proteini (M), glikoprotein (G) ve RNA'ya bağımlı RNA polimeraz aktivitesinden sorumlu olan büyük protein (L) (15-17). Virüs esas olarak enfekte hayvanların tükürüğü yoluyla, en yaygın olarak ısırıklar yoluyla bulaşır ve insan enfeksiyonları için birincil rezervuar evcil köpekler olmak üzere tüm memelileri etkilemektedir (18,19). Kuduz virüsü, genotip 1 (klasik kuduz virüsü) en yaygın olanı olmak üzere çeşitli genotiplere ayrılmaktadır. Diğer genotipler, farklı patojenite ve immünojenite profillerine sahip yarasa lyssavirüsleri ile ilişkili olanları içermektedir (20,21).

Virüs, pH değeri 3'ün altında ve 11'in üzerinde olan ortamlarda hayatta kalamamaktadır. Ayrıca ultraviyole ışık, güneş ışığı, formalin, fenol, eter, tripsin, beta-propiolakton ve deterjan gibi maddelerle muamele edilmesi virüsü inaktive etmektedir (22-25).



Şekil 1. Kuduz virüsü elektron mikroskopisi ve şematik gösterimi (10).

2.2. Kuduz Hastalığı

Kuduz virüsü, çoğunlukla enfekte bir memelinin ısırığı yoluyla bulaşmaktadır. Virüs, ısırık yerindeki sinaps seviyesinde periferik sinir sistemine girmekte ve buradan merkezi sinir sistemindeki (MSS) nöronlara ulaşmaktadır; bu aşamada virüs çoğalarak beyin hasarına neden olmaktadır. Kuduz hastalığı, çeşitli semptomlarla kendini göstermektedir ve genellikle iki klasik formu mevcuttur; saldırgan ve paralitik. Tüm tabloların sonunda engellenmemiş veya tedavi edilmemiş bir kuduz hastalığı koma ve ölümlerle sonuçlanmaktadır (26).

2.2.1. Tarihçesi

Kuduz kelimesi çok eski dönemlerden beri bazı toplumlarda kullanılmıştır. Antik Yunan'da bu hastalık "delilik" anlamına gelen "Lyssa" veya "Lytta" olarak adlandırılmıştır. Latince "Rabies" kelimesi ise "saldırgan" anlamını taşıyan eski bir Sanskritçe kelime olan "Rabhas"tan türetilmiştir. Fransızca'da ise benzer şekilde, aynı anlama gelen "Rage" kelimesi kullanılmaktadır. Türkçede de kudurmuş, delirmiş anlamına gelen 'kuduz' kelimesi kullanılmaktadır. Kuduz hastalığının geçmişi binlerce yıl öncesine dayanmaktadır ve en eski kayıtlar antik metinlerde yer almaktadır. Eski Mezopotamya uygarlıklarından Babil dönemine ait "Eshnunna Kanunlarında", hastalıklı hayvanların ısırmasının ölüme yol açabileceği ve bu nedenle hayvan kontrolünün sağlanmasının gerekli olduğu ifade edilmektedir (27-30). Hayvanlardaki bu kuduz hastalığına çokça eski dönemlerde bahsedildiği gibi değinilmiştir ancak

Roma döneminde, Roma'lı hekim Celsus (MÖ 25 - MS 50) köpek kuduzunun yanında insan kuduz hastalığı hakkında da yazmış ve hastalığın semptomlarını ayrıntılı olarak tanımlamıştır. Celsus'un yazıları, kuduzun ilk bilimsel açıklamalarından biri olarak kabul edilmektedir (31).

Kuduz hastalığının enfekte hayvanın salyası ile bulaştığını ilk 1804 yılında Zinke öne sürmüştür. Bunu kanıtlayan ise 1813 senesinde Gruner Salm ve Reifferscheidt olmuştur. Hastalık 19. yüzyılda önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmiştir ve 1885 yılında Louis Pasteur tarafından ilk etkili aşının geliştirilmesine yol açarak kuduzla mücadelede önemli bir dönüm noktası olmuştur (31-34).

Ülkemizde de kuduz, uzun yıllardır bilinen bir halk sağlığı sorunudur. Osmanlı döneminde ilk detaylı kuduz hastalığı yazısı 15. Yüzyıla dayanmaktadır. (35). Tedavi ve korunma amacıyla 1886 yılında bir ekip Fransa'ya gönderilmiştir. Burada edindikleri tecrübe ile ülkemizde de çeşitli yerlerde kuduz merkezleri kurmuşlardır. (31,36). Cumhuriyet döneminde hastaların yolda vakit kaybetmemeleri ve ölümlerin azaltılması sebebiyle bu kuduz merkezlerinin sayısı arttırılmış ve ülkenin birçok yerine bu merkezlerden açılmıştır (31,36).

Türkiye'de kuduzun birincil rezervuarları, insan kuduz vakalarının çoğunu oluşturan evcil köpeklerdir (37,38). 1930 senesinde çıkarılan yasa ile bildirim zorunlu hastalıklar listesine alınmıştır. Türk hükümeti hem evcil hem de yabancı hayvan popülasyonlarında kuduzu kontrol altına almayı amaçlayan aşılama programları uygulamıştır. Bu çabalara rağmen kuduz, özellikle sağlık hizmetlerine ve aşılama erişimin sınırlı olduğu kırsal bölgelerde endişe kaynağı olmaya devam etmektedir (37,39).

2.2.2. Epidemiyoloji

Küresel olarak kuduz, özellikle hastalığın endemik olduğu gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. WHO, kuduzun yılda yaklaşık 59.000 insanın ölümüne neden olduğunu ve bu vakaların %95'inden fazlasının Afrika ve Asya'da, öncelikle köpek ısırıkları nedeniyle meydana geldiğini tahmin etmektedir. Bildirimlerin yeterli olmayabileceği de göz önünde bulundurulursa bu rakamların daha fazla olduğu sanılmaktadır (40). Kuduzun bulaşması ağırlıklı

olarak, birçok bölgede virüs için birincil rezervuar görevi gören evcil köpeklerle ilişkilidir (41).

Sahra altı Afrika gibi bölgelerde, kuduz genellikle evcil köpekler ile çakallar ve yarasalar da dahil olmak üzere vahşi yaşamı içeren bir döngü içinde sürdürülmektedir. Bu bölgelerdeki epidemiyolojik dinamikler, başıboş köpek popülasyonlarının varlığı, köpek sahiplenmeyle ilgili kültürel uygulamalar ve maruziyet sonrası profilaksinin mevcudiyeti gibi faktörlerden etkilenmektedir (34,42). Buna karşılık, Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da kuduz, aşılama programları ve halk sağlığı girişimleriyle büyük ölçüde kontrol altına alınmış olsa da özellikle yarasalar ve rakunlar olmak üzere yaban hayatı rezervuarları risk oluşturmaya devam etmektedir (34,42). Yılda yaklaşık 10 milyon insan, kuduz profilaksisi uygulamasına tabi tutulmaktadır. Bu uygulamaların çoğu, nörolojik komplikasyon riski taşıyan aşuları içermektedir (43,44). Afrika ve Asya'da kuduzun önlenmesi için yılda 583,5 milyon dolar harcandığı tahmin edilmekte ve bu harcamaların büyük bir kısmı kuduz temas sonrası profilaksi için yapılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde kuduzdan korunma harcamalarının toplamı 300 milyon dolar olarak belirlenmiştir. Küresel çapta, kuduzdan korunma için yıllık harcamaların 1 milyar doların üzerinde olduğu hesaplanmaktadır; ancak, gelişmekte olan ülkelerdeki yetersiz bildirimler ve kötü veri toplama çalışmaları nedeniyle bu miktarın gerçekte çok daha fazla olduğu düşünülmektedir (22).

Ülkemiz kuduz hastalığı açısından endemik bir bölge olarak kabul edilmektedir. Yılda yaklaşık 250.000 hayvanla kuduz riski taşıyan temas bildirilmekte ve yılda ortalama 1-2 kuduz vakası rapor edilmektedir. Son 20 yıl içinde, kuduz vakalarının %90,17'sinin evcil hayvanlar olduğu ve bu evcil hayvanlar arasında en yaygın türün %43,62 oranıyla köpekler olduğu gözlemlenmiştir. Kuduz vakaları özellikle Ege, Marmara, Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde sık görülmektedir. Daha öncesinde yapılan 1990-2009 yıllarını kapsayan araştırma sonucunda ise 4636 vaka tespit edilmiş olup en yüksek görülen üç il; İstanbul, İzmir ve Aydın olarak raporlanmıştır (33).

2.2.3. Patofizyoloji

Kuduzun patofizyolojisi viral replikasyon, immün yanıt ve nöronal disfonksiyonun karmaşık bir etkileşimidir. Kuduz, Lyssavirus cinsinin bir üyesi olan

ve öncelikle insanlar da dahil olmak üzere memelilerin merkezi sinir sistemini (MSS) etkileyen kuduz virüsü neden olmaktadır. Kuduz enfeksiyonunun ilk aşaması, virüsün kas hücrelerinde çoğaldığı ısırık bölgesinde başlamaktadır. Bu lokal replikasyonu, periferik sinirler boyunca MSS'ye doğru merkezci bir yayılma takip etmektedir ve burada nöronlar içinde kapsamlı replikasyon meydana gelmektedir (46,47). Virüsün nöronal tropizmi, patogenezinde kritik bir faktördür ve konağın bağışıklık tepkisinden kaçmasına ve sinir sisteminde bir yer edinmesine izin vermektedir (47,48).

Virüs MSS'ye ulaştığında, tükürük bezleri, kalp ve diğer dokular da dahil olmak üzere çeşitli organlara santrifüj yoluyla yayılarak kuduzun karakteristik klinik belirtilerine yol açmaktadır (47,49). Klinik tablo, ensefalitik (öfkeli) ve paralitk kuduz olmak üzere iki ana formda önemli ölçüde değişebilmektedir. Ensefalitik kuduz ajitasyon, hidrofobi ve halüsinasyonlar gibi şiddetli nörolojik semptomlarla kendini gösterirken, paralitk kuduz flask paralizi ve daha sinsi bir ilerleme ile kendini göstermektedir (49,50). Bu klinik belirtilerin altında yatan patofizyolojik mekanizmalar hala aydınlatılmaya çalışılmaktadır, ancak nöronlar üzerindeki doğrudan viral etkilerin ve konağın bağışıklık tepkisinin bir kombinasyonunu içermektedirler.

Kuduzda nöronal disfonksiyon, felç ve diğer nörolojik defisitlere yol açabilen aksonal dejenerasyon ve bozulmuş sinir iletimi ile karakterizedir (50,51). Çalışmalar, kuduz virüsünün, nörotransmitter sistemlerindeki değişiklikler ve enflamatuar sitokinlerin yukarı regülasyonu dahil olmak üzere nöronal yapı ve işlevde önemli değişikliklere neden olabileceğini göstermiştir (52, 53). Örneğin, indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ekspresyonu kuduz enfeksiyonu sırasında belirgin şekilde artarak nöronal hasara ve işlev bozukluğuna katkıda bulunmaktadır (52, 54). Ayrıca, kuduzdaki patofizyolojik değişiklikler genellikle belirsizdir ve geleneksel histopatolojik incelemeler etkilenen dokularda yalnızca hafif değişiklikler olduğunu ortaya koymaktadır (55, 56).

Kuduz enfeksiyonuna karşı bağışıklık tepkisi de patofizyolojisinin kritik bir bileşenidir. MSS tipik olarak bağışıklık açısından ayrıcalıklı bir bölge olarak kabul edilse de kuduz enfeksiyonu, bağışıklık hücrelerinin infiltrasyonu ve pro-enflamatuar sitokinlerin üretimi ile karakterize edilen önemli bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkarabilmektedir (52, 57, 58). Bununla birlikte, bu bağışıklık tepkisi genellikle virüsü

temizlemek için yetersiz kalmakta ve ölümcül sonuçlara yol açmaktadır. İmmün efektörlerin kan-beyin bariyerini geçememesi, konağın enfeksiyonla mücadele etme kabiliyetini daha da zorlaştırmaktadır (58,59). Aslında, kuduz enfeksiyonu sırasında kan-beyin bariyerinin bütünlüğü tehlikeye girmektedir. İmmün sistem hücrelerinin kan beyin bariyerinden geçişi olmaktadır ancak bu durum etkili viral temizlenmeye yetmemektedir (58, 59).

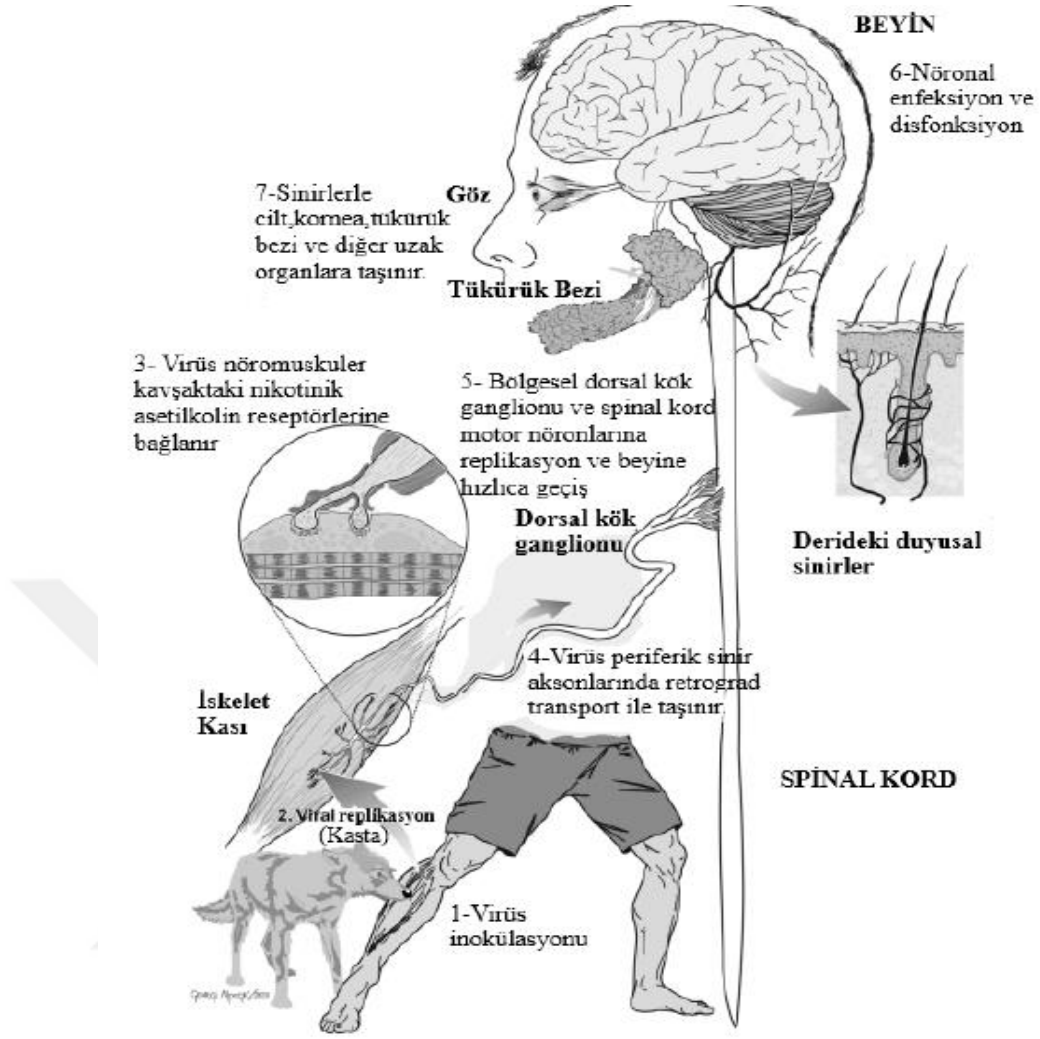
Virüsün ve bağışıklık yanıtının doğrudan etkilerine ek olarak, metabolik bozukluklar ve sinaptik işlev bozukluğu da kuduz patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Virüsün nörotransmisyon üzerindeki etkisi, kuduzun eksitator ve inhibitör nörotransmitterlerin dengesini değiştirerek enfekte bireylerde gözlenen nörolojik semptomlara katkıda bulunabileceğini gösteren kanıtlarla birlikte bir araştırma konusu olmuştur (60, 61). Ayrıca, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres de dahil olmak üzere kuduz enfeksiyonunun metabolik sonuçları nöronal hasarı şiddetlendirebilir ve hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabilmektedir (50, 62).

Kuduz hastalığı patogenezinde; virüs inokülasyon bölgesinde, deri bütünlüğünün bozulduğu alanlarda uzun süre hareketsiz kalabilir. Virüs, kuluçka süresi boyunca kas dokusu içinde yavaş bir şekilde çoğalabilir ya da o bölgedeki sinir uçlarına tutunabilir. Nöromüsküler kavşak, virüsün vücuda ana giriş noktasıdır. G proteini, virüsün sinir hücrelerine girişinde kritik bir rol oynar ve bu süreçte bazı hücre reseptörleriyle, özellikle nöromüsküler kavşakta bulunan Nikotinik Asetilkolin reseptörü, düşük afiniteli nöron büyüme faktörü reseptörü (NTR75) ve nöral hücre adezyon molekülü CD56 ile etkileşim halindedir. Virüs, kltrin bağımlı endositoz mekanizması ile hücre içine girer. Ardından, periferik sinirlere ulaşarak aksonlar boyunca retrograd yönde, yani hücre gövdesine doğru, 12 ila 100 µm/gün hızla merkezi sinir sistemine (MSS) ilerlemektedir. Bu süreçte, P proteini virüsün retrograd taşınmasında belirleyici bir rol oynar. MSS'ye ulaştıktan sonra virüs, nöronlar içinde hızla çoğalarak yaygın nöronal iltihaplanma ve doku ölümüne yol açmaktadır. İlk replikasyon, dorsal kök ganglionlarında başlar ve bu bölgeden MSS'ye yayılır. Dorsal kök ganglionlarındaki bu çoğalma sırasında inokülasyon bölgesinde ağrı ve uyuşma gibi kuduzun ilk belirtileri ortaya çıkabilmektedir. Kuduz virüsü, MSS'de nöronları enfekte eder ve serotonin, GABA, muskarinik asetilkolin gibi nörotransmitterlerde düzensizlikler, sodyum-potasyum kanalı işlev bozuklukları ve

nitrik oksit üretiminde artışa neden olmaktadır. Nörotransmitter dengesizliği ve nitrik oksit toksisitesine bağlı olarak ortaya çıkan nöronal disfonksiyon, kuduzun patogenezi açısından kritik öneme sahiptir. Limbik sistemdeki nöronların etkilenmesi, saldırgan davranışlar, ısırma ve tırmalama gibi tepkilere yol açarak virüsün yayılmasını kolaylaştırır. Virüsün bulaşması, hücreden hücreye sinaptik bağlantılar yoluyla doğrudan gerçekleşir. Kuduz virüsü, MSS'den somatik ve otonom sinirler aracılığıyla iskelet ve kalp kasları, böbrek üstü bezleri, böbrek, retina, kornea, pankreas, saç köklerinin etrafındaki sinirler ve özellikle tükürük bezleri gibi çeşitli dokulara yayılabilmektedir. Tükürük bezlerinde hızlı bir şekilde çoğalması, tükürükte yüksek oranda virüs bulunmasına neden olmaktadır. Bu süreci madde madde şöyle özetleyebiliriz.

- Virüs inokülasyonu,
- Virüs replikasyonu,
- Virüsün nöromüsküler kavşaktaki nikotinik Ach reseptörlerine bağlanması
- Virüsün periferik sinir aksonlarında retrograd taşınması
- Virüsün bölgesel dorsal kök ganglionu ve spinal kord motor nöronlarında replikasyonu ve beyne ulaşması
- Nöronal enfeksiyon ve disfonksiyon
- Virüsün sinirler aracılığıyla cilt, kornea, tükürük bezi ve diğer organlara taşınması (Şekil 2) (63-65).

Kuduzun klinik özellikleri genellikle virüsün konakçıda sessizce çoğaldığı uzun bir kuluçka döneminden önce ortaya çıkmaktadır. Bu dönem, ısırık bölgesi ve viral yük gibi faktörlere bağlı olarak haftalardan aylara kadar sürebilmektedir (49, 66). Klinik semptomlar ortaya çıktıktan sonra hastalık hızla ilerler ve çoğu hasta haftalar içinde enfeksiyona yenik düşer. Kuduzun hidrofobi ve aerofobi gibi karakteristik semptomlarının, beyin sapının ve otonomik işlevlerden sorumlu diğer bölgelerin tutulmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (49, 56).



Şekil 2. Kuduz patogenezi (63-65).

2.2.4. Klinik özellikleri

Kuduz, diğer ensefalit türlerinden belirgin şekilde farklıdır ve beş aşamada değerlendirilmektedir. Bu aşamalar; inkübasyon, prodromal dönem, akut nörolojik faz, koma ve ölüm şeklindedir. Akut nörolojik fazda hastalık iki ayrı formda ortaya çıkabilmektedir: biri ensefalitik (agresif) kuduz, diğeri ise paralitik (felçli) kuduzdur (67).

2.2.4.1. İnkübasyon dönemi

Kuduzun kuluçka dönemi, hastalığın klinik seyrinin kritik bir yönüdür ve hem tanı hem de tedaviyi etkilemektedir. Kuduz virüsünün neden olduğu kuduz, öncelikle enfekte hayvanların tükürüğü yoluyla, tipik olarak ısırıklar yoluyla bulaşır.

Maruziyetten klinik semptomların başlangıcına kadar geçen süre olan kuluçka dönemi, bireyler arasında önemli ölçüde değişiklik gösterir ve ısırığın yeri, viral yük ve konağın bağışıklık tepkisi dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Genel olarak, insanlarda kuduz için kuluçka süresi 20 ila 90 gün arasında değişmektedir ancak nadir durumlarda birkaç günden birkaç yıla kadar uzayabilmektedir (68-70).

Kuluçka dönemindeki değişkenlik birçok faktöre bağlanmaktadır. Örneğin, ısırığın anatomik konumu çok önemli bir rol oynamaktadır; MSS'ye daha yakın olan yüz veya boyundaki ısırıklar, ekstremitelerdeki ısırıklara kıyasla daha kısa kuluçka sürelerine sahip olma eğilimindedir (66,69). Ayrıca, vücuda giren virüs miktarı ve etkilenen dokulardaki kuduz virüsü reseptörlerinin varlığı da kuluçka döneminin süresini etkileyebilmektedir (69,70). Belgelenmiş bazı vakalarda, bireyler bir yılı aşan kuluçka süreleri sergilemişlerdir ve 6,5 yıla kadar uzadığı bildirilen uç örnekler de mevcuttur (71,72). Bu tür uzun kuluçka süreleri, kuduz bulaşmasına ilişkin geleneksel anlayışa meydan okumakta ve özellikle endemik olmayan bölgelerde açıklanamayan nörolojik semptomlarla başvuran hastalarda potansiyel kuduz maruziyetinin daha geniş bir şekilde değerlendirilmesini gerektirmektedir (72).

Ayrıca, uzun kuluçka dönemi, nörolojik semptomlarla başvuran ve net bir hayvan maruziyeti öyküsü olmayan hastalarda kuduz yanlış teşhis edilebileceğinden veya gözden kaçabileceğinden, teşhis zorluklarına yol açabilmektedir (73). Bu durum özellikle kuduzun nadir görüldüğü gelişmiş ülkelerde geçerlidir ve sağlık hizmeti sağlayıcıları ayırıcı tanılarında kuduzu hemen düşünmeyebilir (74). Uzun kuluçka dönemleri potansiyeli, tipik semptomlar veya kuduz hayvanlarla bilinen temas olmasa bile, kapsamlı bir hasta öyküsü ve kuduz maruziyetinin değerlendirilmesini gerektirir.

2.2.4.2. Prodromal dönem

Kuduzun klinik seyrindeki prodromal dönem, daha şiddetli nörolojik belirtilerin başlamasından önce gelen çeşitli spesifik olmayan semptomlarla karakterize önemli bir aşamadır. Bu evre tipik olarak birkaç günden birkaç aya kadar sürebilen kuluçka döneminden sonra ortaya çıkar ve ortalama süresi birkaç gün ile birkaç hafta olarak kabul edilmektedir (75,76). Prodromal faz, erken tanı ve müdahale için çok önemlidir, çünkü genellikle diğer viral enfeksiyonlarla karıştırılan semptomlarla ortaya çıkabilmekte ve uygun tedavide gecikmelere yol açabilmektedir (77).

Prodromal faz sırasında hastalar ateş, halsizlik, baş ağrısı, bulantı, kusma ve anksiyete gibi bir dizi semptom yaşayabilmektedir (77,78). Bu semptomlar 2 ila 10 gün sürebilir ve genellikle ısırık bölgesinde kaşıntı, ağrı veya parestezi gibi lokalize hisler eşlik etmektedir (77). Bu erken semptomların varlığı, kuduz virüsünün periferik sinir sisteminden merkezi sinir sistemine doğru göç ettiğinin ve burada daha ciddi nörolojik hasara neden olabileceğinin göstergesidir (79,80). Enfeksiyon bölgesindeki ilk nöropatik ağrı, kuduz enfeksiyonunun ilk belirtilerinden biri olabileceğinden özellikle dikkat çekicidir (71).

Prodromal semptomların sunumundaki değişkenlik klinik tabloyu karmaşık hale getirebilir. Örneğin, bazı hastalar sistemik hastalığın açık belirtilerini gösterebilirken, diğerleri öncelikle ısırık bölgesinde lokalize semptomlarla başvurabilmektedir (77, 78). Bu değişkenlik, özellikle kuduzun endemik olmadığı bölgelerde yanlış teşhise yol açabilir çünkü sağlık hizmeti sağlayıcıları ayırıcı tanılarında kuduzu hemen düşünmeyebilir (77). Maruziyet sonrası profilaksi ile zamanında müdahale, hastalığın ölümcül aşamalarına ilerlemesini önleyebileceğinden, bu erken belirtileri tanımının önemi hayli fazladır (75, 80).

Prodromal evre ilerledikçe, hastalar ajitasyon, konfüzyon ve hidrofobiyi içerebilen daha belirgin nörolojik semptomlar göstermeye başlayabilmektedir (81). Prodromal fazdan akut nörolojik faza geçiş, nörolojik semptomlar ortaya çıktığında hayatta kalma olasılığı önemli ölçüde azaldığı için hastalığın ilerlemesinde kritik bir noktaya işaret etmektedir (81). Akut faz, birkaç gün içinde komaya ve ölüme yol açabilen nöbetler, felç ve otonomik disfonksiyon dahil olmak üzere ciddi nörolojik belirtilerle karakterizedir (81).

2.2.4.3. Akut nörolojik faz

Kuduzun akut nörolojik fazı, prodromal dönemden sonra ortaya çıkan şiddetli nörolojik semptomlarla karakterize, hastalığın klinik seyrinde kritik ve belirleyici bir aşamadır. Bu aşama tipik olarak haftalardan aylara kadar sürebilen değişken bir kuluçka dönemini takip eder ve virüsün merkezi sinir sistemini istila ettiğini gösteren önemli klinik belirtilerin başlangıcı olarak kabul edilmektedir (49). Akut nörolojik faz, kuduzun ilerleyişini anlamak için çok önemlidir çünkü bu süre zarfında hastalık

genellikle ölümcül hale gelir ve klinik semptomlar ortaya çıktıktan sonra ölüm oranı %100'e yaklaşır (82,83).

Akut nörolojik faz sırasında hastalar ajitasyon, konfüzyon, halüsinasyonlar, hidrofobi (su korkusu), aerofobi (esen hava korkusu) ve nöbetler gibi bir dizi semptomla başvurabilmektedir (49, 84, 85). Bu semptomlar, kuduz virüsünün neden olduğu beyin iltihabı olan ensefalitin göstergesidir. Klinik belirtiler iki ana şekilde kategorize edilebilir: öfkeli kuduz ve paralitik kuduz. Vakaların yaklaşık %80'inde görülen öfkeli kuduz, hiperaktivite, agresif davranış ve şiddetli otonomik disfonksiyon ile karakterize edilirken, kalan %20'lik kısmı oluşturan paralitik kuduz, ilk öfkeli faz olmaksızın ilerleyici felç ile kendini göstermektedir (49, 82, 86).

Bu evredeki nörolojik semptomlar, kuduz virüsünün nöronları enfekte etmesine ve normal nöronal işlevi bozmasına izin veren nörotropik doğasının bir sonucudur. Virüs, retrograd aksonal taşıma yoluyla yayılır, periferik sinirlerden MSS'ye hareket eder ve burada geniş nöronal hasara ve enflamasyona neden olur (87, 88). Bu süreç, disfaji (yutma güçlüğü), aşırı salivasyon ve beyin sapının tutulumu nedeniyle solunum sıkıntısı gibi çeşitli nörolojik eksikliklere yol açmaktadır (83, 89). Akut faz tipik olarak 2 ila 7 gün sürer ve bu süre zarfında hastanın durumu hızla kötüleşerek genellikle koma ve ölüme yol açar (49, 89).

Akut nörolojik faz sırasında yapılan nörogörüntüleme çalışmaları, temporal loblar, hipokampus ve beyin sapındaki manyetik rezonans görüntüleme (MRG) taramalarında hiperintensiteler gibi ensefalit ile uyumlu anormallikler ortaya çıkarabilmektedir (90, 91). Bununla birlikte, nörogörüntüleme bulgularının değişken olabileceğini ve bazı vakalarda ciddi klinik semptomların varlığına rağmen normal görünebileceğini belirtmek önemlidir (92, 93). Bu aşamada kuduz tanısı, erken semptomların spesifik olmayan doğası ve hızlı tanı için mevcut kesin laboratuvar testlerinin eksikliği nedeniyle genellikle karmaşıktır (94, 95).

Klinik semptomlar ortaya çıktıktan sonra etkili bir antiviral tedavi olmadığından, kuduzun akut nörolojik evresindeki hastaların yönetimi öncelikle destekleyicidir (49,96). Palyatif bakım, prognoz son derece kötü olduğu için semptomları hafifletmeye ve rahatlık sağlamaya odaklanır. Destekleyici bakıma yapılan vurgu, maruziyet sonrası profilaksinin semptomların başlamasını önlemede hala etkili olabileceği prodromal faz sırasında erken tanıma ve müdahalenin önemini

vurgulamaktadır (97, 98). Akut nörolojik faz iki değişik formda karşımıza çıkabilmektedir.

Ensefalitik (saldırgan) kuduz hastalığı: Kuduzun erken dönemdeki en belirgin belirtilerinden biri, susuzluk, korku, ışık, gürültü ve diğer çevresel uyaranlarla artan hiperaktivitedir. Başlangıçta hastaların mental durumu genellikle normaldir, ancak dikkatsizlik ve dağınıklık gözlemlenebilir. Bu formda hastalık, ateşin sürekli olarak mevcut olduğu bir tablo ile karakterizedir. Ateşli dönemlerde bazı hastalarda nadir de olsa nöbetler meydana gelebilir. İlk 24 saat içinde üç temel belirti ortaya çıkar: dalgalanan bilinç düzeyi, fobik ve inspiratuar spazmlar ve otonom sinir sistemi düzensizlikleri. Hastaların bilinç düzeyi, normal ve ajitasyon ile depresyon dönemleri arasında değişiklik gösterir; bu dalgalanmalar zamanla şiddetlenir. Artan sinirlilik hali, giderek derinleşen bir bilinç bozukluğuna ve nihayetinde komaya yol açmaktadır. Fobik spazmlar, kuduzun ensefalitik formunda bir aşamada ortaya çıkmaktadır, ancak hasta konfüzyon veya koma halindeyken görülmez. Bu spazmlar, aerofobi (hava korkusu) ve hidrofobi (su korkusu) olarak ortaya çıkabilmektedir. Fobik spazmlar, hastanın yüzüne veya göğsüne hava üflenmesi, yutkunmaya teşvik edilmesi ya da bir içecek sunulması gibi uyaranlarla tetiklenebilmektedir. Hastalar, spazmlar sırasında korku dolu bir yüz ifadesine sahip olabilir. İspiratuar spazmlar, fobik spazmlara benzer, ancak kendiliğinden, herhangi bir uyaran olmadan gelişebilir. Bu durumlarda laringeal ve faringeal spazmlar gözlenebilmektedir ve hasta aşırı tükürük salgılayabilir. Otonomik sinir sistemi disfonksiyonuna bağlı belirtiler de tanıya katkı sağlar. En sık görülen bulgulardan biri hipersalivasyon (aşırı tükürük salgılama) olup, konfüzyon ve ajitasyon sırasında sabit veya değişken boyutlarda pupiller, anizokori (pupil boyutlarında farklılık), lokalize veya yaygın piloereksiyon (tüylerin dikleşmesi) ve nörojenik pulmoner ödem gibi geçici reaksiyonlar eşlik edebilir. Ayrıca aşırı terleme, priapizm ve spontan ejakülasyon gibi belirtiler de gözlemlenebilir (99). Hastalığın ilerleyen aşamalarında bilinç bozukluğu derinleşir ve kuadriparezi (dört uzvun felci) gelişir. Eğer hastalar yoğun bakım ünitesinde uygun şekilde yönetilirse, genellikle ölümden önce kardiyorespiratuar komplikasyonlar ve çoklu organ yetmezliği ortaya çıkar. Hayatta kalma süresi, hastaların ne kadar iyi bakım aldıkları ve kritik bakım önlemlerinin ne kadar etkili kullanıldığına bağlı olarak değişir (66,99).

Paralitik (felç) kuduz hastalığı: Paralitik kuduzda saldırgan davranışlar görülmediği için ensefalitik formdan ayırt edilmesi daha zordur. Semptomlar genellikle geç dönemde ortaya çıkar ve belirgin özellikler göstermemektedir. Ensefalitik kuduzda gözlenen bazı belirtiler, paralitik kuduzun ileri aşamalarında da ortaya çıkabilmektedir. Hastaların yaklaşık yarısında fobik spazmlar gözlenmektedir. Güçsüzlük ve kas zayıflığı genellikle önce ısırılan uzuvda başlar, ardından diğer uzuvlara, yüz kaslarına ve solunum kaslarına yayılmaktadır. Kas güçsüzlüğü nedeniyle inspiratuar spazmlar genellikle belirgin değildir. Yüzde meydana gelen yaralanmalar durumunda, aynı taraftaki yüz ve okülomotor kaslar daha belirgin etkilenir. İlk semptomlar ortaya çıktığında hastaların bilinç durumu genellikle normaldir, ancak nörolojik bozulma hidrofobi ile başlar ve genellikle ölümlü sonuçlanır (66,99). Paralitik kuduz vakaları, sıklıkla Guillain-Barre sendromunun (GBS) sporadik formu ile karıştırılabilir. Özellikle, her iki taraflı fasiyal paralizi, GBS'de olduğu gibi belirgindir. Ancak paralitik kuduza özgü bazı özellikler, bu durumu GBS'den ayırt etmeye yardımcı olur: kas güçsüzlüğüyle birlikte gelişen ateş, mesane disfonksiyonu, yara yeri dışındaki duyu fonksiyon kaybının olmaması ve perküsyon miyoödemi. Perküsyon miyoödemi, genellikle göğüs, deltoid ve uyluk bölgelerinde görülmektedir; bu durum, kasların perküsyon bölgesinde ödem oluşumu sonucu meydana gelir ve birkaç saniye içinde kaybolmaktadır. Perküsyon miyoödeminin paralitik kuduzla ilişkisi tam olarak bilinmemektedir, ancak bu bulgu kuduzun ensefalitik formunda ve GBS'de görülmez (66,99).

2.2.4.4. Koma dönemi

Kuduzun klinik seyirindeki koma dönemi, hastalığın akut nörolojik belirtilerini takip eden kritik bir aşamayı temsil etmektedir. Bu aşama, tipik olarak kuduz virüsünün merkezi sinir sistemi boyunca ilerlerken neden olduğu kapsamlı nörolojik hasardan kaynaklanan bilinçte derin bir değişiklik ile karakterizedir (89,100). Komaya geçiş genellikle ajitasyon, hidrofobi ve nöbetler gibi semptomları içeren akut nörolojik fazdan sonra gerçekleşir ve hastanın durumunda önemli bir kötüleşmeye işaret etmektedir (101). Koma döneminde, hastalar genellikle yoğun tıbbi desteğe ihtiyaç duyacak şekilde yanıt verme yetisinde belirgin bir azalma sergilemektedir. Bu aşama birkaç günden bir haftaya kadar sürebilir ve bu süre zarfında solunum yetmezliği, kardiyovasküler dengesizlik ve diğer komplikasyon riski önemli ölçüde artmaktadır

(102,103). Kuduzda komanın altında yatan patofizyoloji, öncelikle beynin viral istilasından kaynaklanır, bu da ensefalite ve ardından nöronal ölüme yol açar. Lyssavirus cinsinin bir üyesi olan kuduz virüsü, MSS'ye ulaşmak için retrograd aksonal taşımayı kullanır, burada çoğalır ve yaygın nöronal disfonksiyona neden olur (104,105).

Klinik semptomlar ortaya çıktıktan sonra kuduz neredeyse evrensel olarak ölümcül olduğundan, koma dönemindeki prognoz son derece kötüdür. Önceden maruziyet sonrası profilaksi almadan bu aşamaya giren hastalar için vaka ölüm oranı %100'e yaklaşmaktadır (83,106). Genellikle terapötik koma oluşturmayı ve antiviral ilaçlar uygulamayı içeren Milwaukee Protokolü gibi agresif tedavi protokollerine atfedilen nadir hayatta kalma örnekleri olmuştur (104,107). Bununla birlikte, bu tür tedavilerin etkinliği tartışmalı olmaya devam etmekte ve birçok sağlık çalışanı başarıları konusunda şüpheli olduklarını ifade etmektedir (62,105). Klinik uygulamada, kuduzun koma evresindeki hastaların yönetimi, solunum desteği, sıvı yönetimi ve ikincil enfeksiyonlar gibi komplikasyonların izlenmesi dahil olmak üzere destekleyici bakıma odaklanmaktadır (18, 108). Ajitasyon ve rahatsızlığı yönetmek için sakinleştirici ve analjezik kullanımı yaygındır, ancak iyileşme olasılığı minimum olduğu için genel yaklaşım büyük ölçüde palyatiftir (46, 107). Bu aşamadaki hastaların bakımını çevreleyen etik hususlar karmaşıktır, çünkü aileler yoğun tıbbi bakımın zorluklarını aşarken genellikle yaklaşan ölüm gerçeğiyle yüzleşmek zorundadır (34, 83).

Koma dönemindeki nörogörüntüleme çalışmaları, ödem ve nekroz alanları da dahil olmak üzere beyin yapısında önemli değişiklikler ortaya çıkarabilir, ancak bu bulgular hastalar arasında büyük farklılıklar gösterebilmektedir (62, 109). Bu aşamada beyin omurilik sıvısında (BOS) veya serumda tespit edilebilir kuduz virüsü bulunmaması, geleneksel laboratuvar testleri zamanında sonuç vermeyebileceğinden genellikle tanıyı zorlaştırır (89,110). Sonuç olarak, kuduzun klinik tanısı sıklıkla kesin laboratuvar doğrulamasından ziyade hastanın hayvana maruz kalma öyküsüne ve semptomların karakteristik ilerleyişine dayanmaktadır (111, 112).

2.2.5. Tanı

Kuduz teşhisi, esas olarak Lyssavirus cinsinin bir üyesi olan kuduz virüsünün neden olduğu bu ölümcül viral enfeksiyonu yönetmenin kritik bir yönüdür. Hastalık,

tipik olarak enfekte hayvan ısırıkları yoluyla maruziyetin ardından ilerleyici bir nörolojik gerileme ile karakterizedir. Özellikle kuduz, klinik semptomlar ortaya çıktıktan sonra neredeyse evrensel olarak ölümcül olduğundan, doğru ve zamanında teşhis çok önemlidir. Teşhis süreci, klinik değerlendirme, laboratuvar testleri ve hastanın kuduz hayvanlara maruz kalma potansiyeline ilişkin geçmişinin değerlendirilmesinin bir kombinasyonunu içermektedir. Klinik olarak kuduz teşhisi, diğer viral enfeksiyonlara veya nörolojik bozukluklara benzeyebilen erken semptomların spesifik olmayan doğası nedeniyle zor olabilmektedir. Başlangıç semptomları genellikle ateş, halsizlik ve baş ağrısını içerir ve bunlar ajitasyon, hidrofobi ve felç gibi daha ciddi nörolojik belirtilere ilerleyebilmektedir (113, 114). Paralitik kuduz vakalarında, klinik tablo Guillain-Barré sendromunu (GBS) taklit ederek tanıyı daha da karmaşık hale getirebilir (114,115). Bu nedenle, özellikle endemik bölgelerde veya hayvan ısırığı öyküsü olan hastalarda yüksek bir şüphe indeksi gereklidir.

Kesin tanı için kuduzun laboratuvarında doğrulanması çok önemlidir. Kuduz tanısı için altın standart, beyin dokusu örneklerinde kuduz virüsü antijenlerini tespit eden doğrudan floresan antikör testidir (116,117). Bu test son derece hassas ve spesifiktir, bu da onu postmortem tanı için tercih edilen yöntem haline getirmektedir. Bununla birlikte, yaşayan hastalarda beyin dokusu elde etmek her zaman mümkün değildir, bu da ante-mortem tanı için alternatif tanı yöntemlerinin kullanılmasını gerektirir. Bu yöntemler arasında tükürük, beyin omurilik sıvısı (BOS) veya deri biyopsilerinde ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yoluyla kuduz virüsü RNA'sının saptanması yer almaktadır (118-120). Metagenomik yeni nesil dizileme gibi moleküler tekniklerdeki son gelişmeler, klinik şüphenin olmadığı durumlarda bile klinik örneklerde kuduz virüsünün tanımlanmasında umut vaat etmektedir (121).

Moleküler yöntemlere ek olarak, şüpheli vakaların serum veya BOS'unda kuduz virüsüne özgü antikörleri tespit etmek için serolojik testler de kullanılabilir. Bununla birlikte, antikörlerin varlığı hastalığın ilerleyen aşamalarına kadar tespit edilemeyebilir, bu da erken tanı için faydalarını sınırlar (122,123). Nöronlarda bulunan eozinofilik sitoplazmik inklüzyonlar olan Negri cisimciklerinin varlığı da kuduz enfeksiyonunun göstergesi olabilir, ancak bunların tespiti öncelikle postmortem muayenelerle ilgilidir (124).

Direkt Floresan Antikor Testi: Kuduz virüsüne özgü antijenleri saptamak için kullanılır ve hızlı ve güvenilir bir tanı yöntemidir. İnsanlarda, saç çizgisinin hemen üstünden alınan deri biyopsilerinde, salyada, kornea epitel hücrelerinde, beyin dokusunda ve diğer sinir dokusu örneklerinde direkt floresan antikor analizi yapılabilmektedir (125).

Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (rtPCR): Kuduz şüphesi olan insan vakalarında acil tanı koymak amacıyla kullanılmaktadır. Oldukça spesifik, duyarlı ve erken sonuç veren bir testtir. Ancak, rutin kuduz tanısı için kullanımı önerilmemektedir. Bu test, beyin omurilik sıvısı (BOS), hasta tükürüğü veya beyin dokusu örneklerinde uygulanabilir. Testin en önemli avantajı, temasın bilinmediği durumlarda kuduz virüsünün coğrafi kökenini ve konak türlerini belirleyebilmesidir (126-128).

Nötralizan Antikor Testleri: Aşılammamış bireylerde beyin omurilik sıvısı veya serumda bulunan nötralizan antikorlar, fare serumu nötralizasyon testi (MNT) veya hızlı floresan fokus inhibisyon testi (RFFIT) ile ölçülebilmektedir. Mümkünse, RFFIT testi, daha hızlı ve en az MNT kadar duyarlı olduğu için tercih edilmektedir. Hastalığın 7-10. günlerinde BOS ve serumda nötralizan antikorların tespiti oldukça duyarlıdır ve bu durum özellikle epidemiyolojik araştırmalar için faydalıdır. BOS'ta düşük seviyede antikor varlığı bile anlamlı kabul edilmektedir (129).

Virüs İzolasyonu: Antijen tespit testlerini doğrulamak ve izolatın karakterizasyonunu yapmak için virüs izolasyonu gereklidir. Virüs, enfekte dokulardan, tükürükten, boğaz sürüntüsünden, göz ve burun mukozası sürüntüsünden çeşitli hücre dizileri veya laboratuvar rodentlerine doğrudan intraserebral inokülasyon yoluyla izole edilebilmektedir. Kuduzun laboratuvar tanısında, intraserebral fare inokülasyonu hâlâ en etkili testlerden biridir. Enfekte dokular hematoksilen eozin boyasıyla incelendiğinde, kuduz için patognomonik olan pembe veya kırmızı intrastoplazmik inklüzyonlar (Negri cisimcikleri) görülebilir. Ancak bazı durumlarda bu cisimcikler bulunmayabilir, tespit edilmesi zor olabilir veya diğer viral inklüzyonlarla karışabilmektedir (130,131).

2.2.6. Ayırıcı tanı

Kuduzun ayırıcı tanısı, özellikle hastalığın endemik olduğu bölgelerde veya hastaların kuduzu taklit edebilecek nörolojik semptomlarla başvurduğu durumlarda

klirik uygulamanın önemli bir yönüdür. Kuduz virüsünün neden olduğu kuduz, tipik olarak ajitasyon, hidrofobi ve felç dahil olmak üzere bir dizi nörolojik semptomla kendini göstermektedir ve bunlar diğer çeşitli durumlarla örtüşebilmektedir. Bu nedenle, potansiyel ayırıcı tanıların kapsamlı bir şekilde anlaşılması, hastalığın doğru bir şekilde tanımlanması ve yönetilmesi için esastır. Kuduzun ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken başlıca durumlardan biri, özellikle paralitık kuduz vakalarında Guillain-Barré sendromudur (GBS). GBS, akut flask paralizi ile karakterizedir ve klasik ajitasyon ve hidrofobi semptomlarından yoksun olabilen kuduzun paralitık formuna benzer şekilde ortaya çıkabilmektedir (114, 132, 133). Endemik bölgelerde, yanlış tanı ölümcül sonuçlara yol açabileceğinden, klinisyenler, hayvana maruz kalma öyküsü olmasa bile kuduz için yüksek bir şüphe indeksini korumalıdır (114, 132).

Ensefalite neden olan diğer bulaşıcı hastalıklar da göz önünde bulundurulmalıdır. Bunlar arasında, benzer nörolojik semptomlarla ortaya çıkabilen herpes simpleks virüsü (HSV), Batı Nil virüsü (WNV) ve enterovirüsler gibi viral enfeksiyonlar yer almaktadır (134). Özellikle serebral sıtma hem kuduz hem de sıtmanın yaygın olduğu bölgelerde önemli bir ayırıcı tanıdır, çünkü her iki durum da zihinsel durum değişikliği ve nörolojik eksikliklerle ortaya çıkabilmektedir (135). Ayrıca, nörolojik belirtilere yol açabilen listeriyoz ve tetanoz gibi durumlar da ayırıcı tanıya dahil edilmelidir (136).

Striknin zehirlenmesi ve botulizm gibi toksinlerle ilgili durumlar da önemli hususlardır. Striknin zehirlenmesi kas spazmlarına ve sertliğe yol açabilirken, botulizm tipik olarak inen felç ve disfaji ile kendini gösterir ve her ikisi de kuduzun klinik görünümünü taklit edebilir (137,138). Ayrıca, özellikle nöroleptikler veya antiemetiklerden kaynaklanan ilaç kaynaklı distonik reaksiyonlar, kuduzla karıştırılabilecek semptomlar üretebilir ve hastanın ilaç geçmişinin dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesini gerektirir (136).

Gelişmiş ülkelerde kuduz aşılara bağlı olarak SSS yan etkileri oldukça nadir görülse de gelişmekte olan ülkelerde eski tip, myelin belirleyicilerini içeren aşılardan kullanımı sonucu akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) gelişebilmektedir. Kuduz aşısı dışında başka tetikleyici faktörler de ADEM sendromuna yol açabilmektedir ve bu sendrom, ensefalit veya beyin absesi ile karışabilmektedir. Genellikle aşılama

sonrası 10-14 gün içinde ortaya çıkar. Viral izolasyon yapılmadığında, hastanın aşılanmış olmasına rağmen BOS'ta REFIT ile yüksek titre tespit edilmesi ve rt-PCR sonucunun pozitif olması, ADEM'den çok kuduzla işaret eder. ADEM vakalarında, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) T2 sinyal artışı da izlenebilir (22,25). Kuduzla temas potansiyeli olan hastalarda, psikolojik olarak "kuduz histerisi" görülebilir. Bu hastalar genellikle su içmeyi reddederler. Oysa kuduz hastaları, başlangıçta suya karşı direnç göstermemelerine rağmen, farengial spazm geliştikçe suyu reddetmeye başlarlar (139).

2.2.7. Tedavi ve prognoz

Kuduz, çoğunlukla köpekler olmak üzere enfekte bir hayvanın ısırmasıyla bulaşan viral bir hastalıktır. Dünyadaki en önemli zoonotik hastalıklardan biri olmasına rağmen, kuduzun medikal tedavisi oldukça sınırlıdır. Hastalık şiddetli nörolojik semptomlarla karakterizedir ve klinik belirtiler ortaya çıktıktan sonra prognoz neredeyse evrensel olarak ölümcüldür ve ölüm oranı %100'e yaklaşmaktadır (107, 140). Semptomlar ortaya çıktıktan sonra kuduzla özgü bir tedavi bulunmamaktadır. Yoğun bakım desteğine rağmen, tüm hastalar genellikle hastalık veya komplikasyonlar nedeniyle 1-2 hafta içinde kaybedilmektedir. Kuduz tedavisinde çeşitli yöntemler denenmiştir; ribavirin, çoklu bölgeye intradermal hücre kültürü aşısı enjeksiyonu, interferon alfa, intravenöz veya intratekal yolla RIG uygulaması, anti-timosit globulini ve yüksek doz steroid uygulamaları gibi birçok tedavi yöntemi başarısız olmuştur (141, 142).

Kuduz için potansiyel tedavilere yönelik araştırmalar, monoklonal antikorların kullanımı ve komaya sokmayı ve antiviral ilaçların uygulanmasını içeren Milwaukee protokolü gibi yeni terapötik protokoller de dahil olmak üzere çeşitli yolları araştırmıştır (105, 107). Hastaların yaşam süresi, aldıkları tıbbi bakıma bağlıdır. Yeterli yoğun bakım desteği sağlanmadığında, koma sonrası birkaç gün ya da saatler içinde serebral veya kardiyovasküler disfonksiyon nedeniyle ölüm gerçekleşmektedir. Kuduzdan iyileşen yalnızca beş vaka rapor edilmiştir. İlk vaka, yarası ısırmasından 20 gün sonra ve 14 günlük ördek embriyo aşısı profilaksisi aldıktan iki gün sonra klinik belirtiler gösteren altı yaşında bir erkek çocuğu; yedi günlük kısmi koma döneminin ardından iyileşme görülmüştür. Diğer vakalarda ise ciddi nörolojik sekeller kalmıştır.

Ayrıca, 2004 yılında, yarasa ısırmasına maruz kalan ve aşılansmadan kurtulan 15 yaşında bir kız çocuğu vakası mevcuttur. Paralitık kuduz geçiren bu hastanın tanısı serolojik olarak doğrulanmış; tedavisinde ketamin ile koma indüksiyonu yapılmış ve antiviral olarak ribavirin ile amantadin kullanılmıştır (142-144).

Günümüzde kuduz tedavisinde strateji, doğal bağışıklığın aşısı ile indüklenmesi ve pasif bağışıklama sağlanarak vücut kuduz virüsünden temizlenene kadar hastanın sedatize edilmesi üzerine odaklanmaktadır. Bu süreçte ketamin kullanılarak yapılan sedasyonun kuduz virüsüne karşı etkili olabileceği düşünülmektedir. Kuduzdan hayatta kalanların sayısı arttıkça, bilimsel ilerlemeler için yeni fırsatlar doğacaktır. Kuduzdan kurtulmuş bireylerden elde edilen klonal antikoların tedavide devrim yaratabileceği düşünülmektedir. Gelecekte, insan monoklonal kuduz antikoları, mevcut insan ve at immünglobulinlerinin yerini alabilir. Bunun yanı sıra, yeni kuduz aşılarının ve immünglobulinlerin geliştirilmesi, ekonomik kısıtlamaları ve aşısıya bağlı komplikasyonları minimize edecektir. Tek doz rekombinant zayıflatılmış kuduz aşılarının geliştirilmesiyle, endemik bölgelerde kuduzdan en çok etkilenen çocuklar için rutin aşılama programları uygulanabilir hale gelecektir (115).

Ayrıca, kültürel faktörler ve geleneksel inançlar tedavi arama davranışını etkileyebilir. Birçok toplumda bireyler tıbbi bakım aramak yerine geleneksel şifacılar veya alternatif ilaçlara başvurabilir, bu da hayat kurtarıcı profilaksinin uygulanmasını geciktirebilir. Geleneksel uygulamalara duyulan bu güven, kuduz konusunda farkındalığı ve zamanında tıbbi müdahalenin önemini artırmak için halk sağlığı eğitimine duyulan ihtiyacı vurgulamaktadır (145, 146).

2.2.8. Korunma ve profilaksi

2.2.8.1. Temas öncesi kuduz profilaksisi

Kuduzla karşılaşma ihtimali yüksek olan kişilere, temas öncesi kuduz aşısı (TÖKP) önerilmektedir. Bu grupta, kuduz riski taşıyan mesleklerde çalışanlar (örneğin, kuduz hastalığı araştırma laboratuvarlarında görev yapanlar, veteriner hekimler, hayvan barınaklarındaki personeller, mağara keşifçileri, doğa sporlarıyla uğraşanlar) ve kuduzun sık görüldüğü veya yeterli tıbbi müdahalenin bulunmadığı bölgelere seyahat eden kişiler bulunmaktadır (67).

Temas öncesi koruyucu kuduz aşılması, ilk olarak 0. - 7. günlerde birer doz olmak üzere iki doz kas içi (IM) aşı uygulaması şeklinde yapılmaktadır. Bağışıklık sistemi zayıf olan bireyler için, 21. / 28. günde ek bir doz uygulanarak toplamda üç doz aşı yapılması önerilmektedir (67). Aşı bulunabilirliğinin kısıtlı olduğu bölgelerde, Dünya Sağlık Örgütü 0. - 7. günlerde her seferinde iki doz olacak şekilde deri içi (SC) aşılama önermektedir (22).

Kuduz virüsü üzerine çalışan araştırmacılar ve aşı üretim personeli, hastalığa en fazla maruz kalma riski taşıyan grupta yer aldığından, her 6 ayda bir nötralizan antikor titresi ölçtürmelidir. Daha düşük risk grubunda olanlar ise antikor düzeylerini her iki yılda bir kontrol ettirmelidir. Son aşılamadan 2-4 hafta sonra, nötralizan antikor seviyeleri ölçülerek bağışıklık durumu değerlendirilmelidir. 0.5 IU/ml üzerindeki antikor seviyeleri, yeterli bağışıklık tepkisi olarak kabul edilmektedir (142,147).

2.2.8.2. Temas sonrası kuduz profilaksisi

Temas sonrası kuduz profilaksisi (TSKP); yara bakımı, antibiyotik profilaksisi, tetanoz profilaksisi, kuduz aşısı uygulaması, kuduz immünglobulin uygulaması basamaklarını kapsamaktadır. Yaranın su ve sabunla derhal ve iyice yıkanması, viral yükü önemli ölçüde azalttığı için potansiyel bir kuduz maruziyetinin yönetiminde ilk adımdır (67,140). Bunu takiben, özellikle yüksek riskli maruziyetler için kuduz aşısı ve kuduz immünoglobülini uygulanması önerilmektedir (148). Kuduz aşısı tipik olarak bir dizi doz halinde uygulanır; daha önce aşılanmamış bireyler için standart rejim dört dozdan oluşurken, daha önce aşılanmış olanlar daha az doz gerektirebilir (149).

Temas sonrası kuduz profilaksisinin etkinliği büyük ölçüde uygulamanın zamanlamasına bağlıdır. Çalışmalar, maruziyetten hemen sonra TSKP başlatıldığında, kuduz gelişme riskinin neredeyse sıfıra indirilebileceğini göstermiştir (62). Bununla birlikte, kuduz virüsü sinir sistemine girdikten sonra hızla ilerleyebildiğinden, tedavi arayışındaki gecikmeler ölümcül sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle, halk sağlığı eğitim kampanyaları, hayvan ısırıklarının ardından acil tıbbi müdahalenin önemi konusunda farkındalık yaratmak için çok önemlidir.

Geleneksel kuduz aşılarına ek olarak, monoklonal antikorların ve yeni aşı formülasyonlarının kullanımı da dahil olmak üzere alternatif TSKP formları üzerine araştırmalar devam etmektedir. Örneğin, çalışmalar kuduz karşıtı ağır zincir antikorlarının değişken alanı ile maruziyet sonrası tedavinin hayvan modellerinde

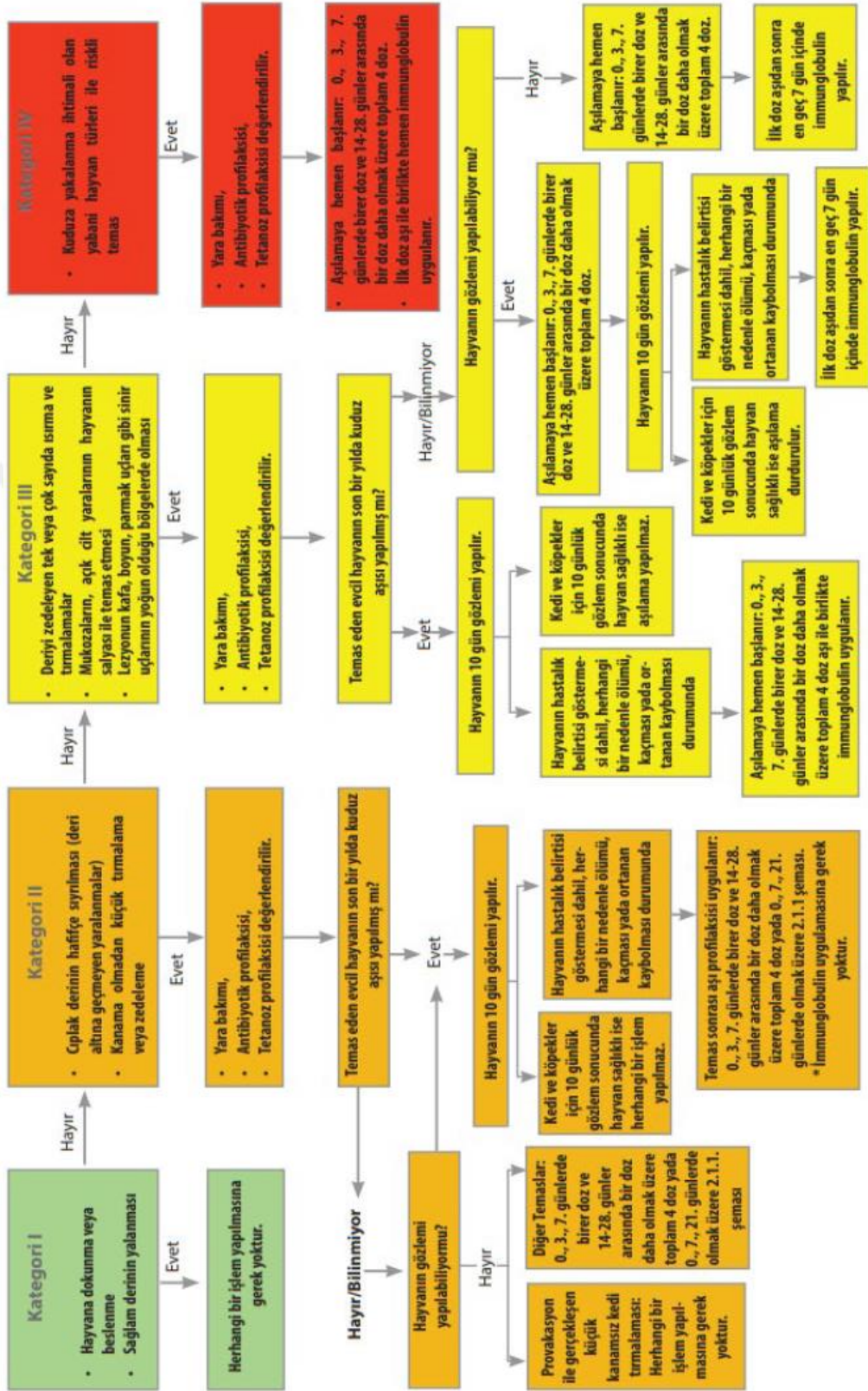
kuduzla karşı korumayı önemli ölçüde artırabileceğini göstermiştir (145). Bu tür gelişmeler, kuduz profilaksisinin etkinliğini ve erişilebilirliğini artırmak için yeni yollar sunabilir.

Dünya genelindeki güncel verilere göre, sincap, fare, tavşan gibi hayvanlarla temas sonucu veya kuduzdan öldüğü düşünülen hayvanların sütlerinin içilmesi ya da pişmiş etlerinin yenilmesiyle kuduz bulaşığına dair bir kanıt yoktur. Bu tür temaslar için TSKP gerekli görülmemektedir. Son 6 ay içinde uygun şekilde TSKP yaptırmış kişilere de ek profilaksi önerilmemektedir; ancak baş veya boyun bölgesinden yaralananlar ve bağışıklık sistemi zayıf olanlar için profilaksi gereklidir. Yaralar bol su ve sabunla iyice yıkanmalı, ardından iyotlu antiseptik veya alkol uygulanmalıdır. Sadece antiseptik kullanımı, su ve sabunla yıkamanın yerini tutmaz. Virüsün yara yoluyla yayılmasını önlemek amacıyla dikiş atılması veya cerrahi müdahalelerden kaçınılmalıdır. Eğer yara dikiş gerektiriyorsa, insan kuduz immün globulini (HRIG) uygulandıktan en az 2 saat sonra dikiş atılmalıdır (67).

Kuduz aşısı, iki farklı doz şemasıyla uygulanabilmektedir. İlk doz programında, 0-3-7. günlerde birer doz, ardından 14 ila 28. günler arasında bir doz olmak üzere toplamda 4 doz aşı IM olarak yapılmaktadır. İkinci doz programında ise, 0. günde iki doz ve 7. ve 21. günlerde birer doz olmak üzere toplamda 4 doz uygulanmaktadır. Bebekler, hamileler, çocuklar ve yetişkinler için aynı aşı şeması kullanılmaktadır. Aşı programına ara verilmişse, yeniden başvuruda kaldığı yerden devam edilir. Kedi ve köpek ısırıklarında, hayvanın son bir yıl içindeki aşı durumu sorgulanmalı ve mümkünse 10 gün boyunca gözetim altında tutulmalıdır. Bu durum göz önünde bulundurularak aşı profilaksisi değerlendirilmelidir. Yabani hayvan ısırıklarında ise aşı profilaksisine derhal başlanması önerilmektedir. Daha önce en az iki doz kuduz aşısı olmuş ve bunu belgeleyebilen kişilere, riskli temas durumunda 0. - 3. günlerde toplam iki doz aşı yapılmaktadır. Kuduz aşısı doz şemaları Tablo 1’de detaylandırılmıştır. Kuduz hastalığına yaklaşım algoritması da Şekil 3’te gösterilmiştir (67).

Tablo 1. Kuduz aşısı şeması

	0.Gün	3.Gün	7.Gün	21.gün
Klasik TSKP	+	+	+	+
Alternatif TSKP	++	-	+	+
TÖKP almışlarda TSKP	+	-	+	-
Daha önceden 2 doz aşısı olanlarda TSKP	+	+	-	-



Şekil 3. Kuduz hastalığı yaklaşım algoritması (67).

2.2.8.3. Kuduz aşı çeşitleri

Sinir Dokusu Kaynaklı Aşılar (Semple Aşısı): Bu ilk aşı türü, canlı ve inaktif virüs partiküllerininin karışık olması nedeniyle güvenlik sorunlarına yol açmıştır. Aşının ciddi yan etkileri ve düşük etkinliği sebebiyle günümüzde kullanımını neredeyse tamamen terk edilmiştir.

Ördek Embriyo Aşısı: Nörolojik yan etkileri azaltmak amacıyla geliştirilen bu aşı, beklenen düzeyde bir bağışıklık yanıtı oluşturamamıştır.

İnsan Diploid Hücre Aşısı (HDCV) (Imovax, Sanofi Pasteur): Bu aşı, yüksek immünojenitesi ve düşük yan etki profili ile bilinmektedir. WHO tarafından altın standart referans aşı olarak önerilmektedir. Bu aşı ile aşılanmış kuduz vakalarında hastalık bildirilmemiştir.

Pürifiye Vero Hücre Kuduz Aşısı (PVRV) (Verorab, Sanofi Pasteur, IM, 0,5 ml) / Pürifiye Cıvciv Embriyo Hücre Kuduz Aşısı (PCEC) (Rabipur/RabAvert, Novartis, IM, 1 ml): Bu aşılar, HDCV kadar etkili ve güvenilir olarak kabul edilmektedir. Uygun maliyetleri nedeniyle özellikle gelişmekte olan ülkelerde tercih edilmektedir (142,150).

İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) HDCV ve PCEC aşıları, Avrupa'da ise PVRV aşısı kullanım onayı almıştır (142).

Aşı Uygulama Yöntemleri ve Yan Etkiler: Kuduz aşısı, çocuklarda uyluk anterolateral bölgesine, yetişkinlerde ise deltoid kasa uygulanır. Gluteal kas, yeterli bağışıklık yanıtı sağlamadığı için tercih edilmemektedir. Zorunlu durumlarda, kuduz aşıları diğer canlı veya inaktif aşılarla birlikte uygulanabilir, ancak farklı anatomik bölgelerden yapılması şarttır (67). SC enjeksiyon yöntemi güvenli ve etkilidir, ayrıca intramüsküler enjeksiyondan daha düşük maliyetlidir. Bu nedenle aşı ve finansal kaynakların sınırlı olduğu durumlarda tercih edilmektedir. İntramüsküler kullanım için etiketlenmiş kuduz aşıları, etiket dışı olsa da SC olarak güvenle kullanılabilir. SC enjeksiyon için flakonun 0.1 ml'si kullanılır ve bu flakon, birden fazla kişiye uygulanabilmektedir. Ancak üretici firmalar bu yöntemi önermediği için SC yol, endikasyon dışı kabul edilmektedir. Kuduz aşıları koruyucu madde içermediğinden, sulandırıldıktan sonra buzdolabında saklanmalı ve 6-8 saat içinde kullanılmayanlar atılmalıdır (22). Aşı uygulaması sırasında yan etkiler görülebilmektedir. Özellikle tekrarlanan dozlarda alerjik reaksiyon ve anafilaksi riski artmaktadır. Anafilaksi gelişen durumlarda, ileri sağlık merkezlerinde alternatif bir aşı kullanımı tercih

edilmelidir. Aşının uygulandığı bölgede döküntü ve ateş gibi yan etkiler gözlemlenebilmektedir; bu etkiler ilk dozda daha belirgin, sonraki dozlarda genellikle azalmaktadır (67).

2.2.9. Komplikasyonlar

Kuduz hem hastalığın kendisinden hem de onu önlemek için kullanılan müdahalelerden kaynaklanan komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Bu komplikasyonların anlaşılması, etkili yönetim ve tedavi için esastır.

Kuduzun en ciddi komplikasyonlarından biri, ensefalit, felç ve diğer merkezi sinir sistemi bozukluklarını içerebilen nörolojik semptomların gelişmesidir. Kuduz ensefaliti beynin iltihaplanmasıyla karakterize edilmektedir ve kafa karışıklığı, ajitasyon, halüsinasyonlar ve nöbetler gibi semptomlara yol açmaktadır (140). Hastalığın ilerlemesi genellikle akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve miyokardit ile sonuçlanır, bu da klinik tabloyu karmaşıklaştırabilir ve hızlı kötüleşmeye yol açabilir (151). Kuduzda ARDS'nin patogenezi tam olarak anlaşılammıştır, ancak virüs tarafından ortaya çıkarılan immün yanıtla ilişkili olduğuna inanılmaktadır (151).

Kuduz virüsünün doğrudan etkilerine ek olarak, kuduz aşısının kendisinden de komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Kuduz aşıları genellikle güvenli olmakla birlikte, aşılama takiben optik nörit ve ADEM gibi nörolojik komplikasyonlar da dahil olmak üzere yan etkiler bildirilmiştir (152). Bu komplikasyonlar nadirdir ancak aşılama sonrası hastaların izlenmesinin önemini vurgulamaktadır. Bazı vakalarda, bireyler kuduz aşısı olduktan sonra ani başlangıçlı tek taraflı sensörinöral işitme kaybı yaşayabilir ve bu da aşılama sonrası bakımda dikkatli olunması gerektiğinin altını çizer (153).

Bir diğer önemli komplikasyon da yetersiz maruziyet sonrası profilaksiden kaynaklanmaktadır. Bireyler tam aşılama serisini veya kuduz immünooglobulinini almadıklarında, maruziyet sonrası kuduz geliştirme riskleri daha yüksektir. Bu durum, genellikle ölümcül olan sarkik felç ve solunum yetmezliği ile karakterize paralitik kuduzla yol açabilmektedir (154). Özellikle yarasalar gibi yüksek riskli hayvanlara maruz kalma durumlarında uygun TSKP uygulanmaması ciddi sonuçlara yol açabilir (154).

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Çalışma Dizaynı ve Popülasyonu

Bu çalışma Diyarbakır ilinde acil serviste çalışan hekimlerin kuduz riskli teması olan hastalara karşı bilgi ve aşı yaklaşımlarını değerlendirmeyi amaçlamıştır. Çalışma 15.06.2024 ile 15.10.2024 tarihleri arasında yapılmış olup 147 hekime detaylı bir anket uygulanmış ve bilgi, beceri ve uygulama düzeyleri not edilmiştir. Çalışmamıza Diyarbakır ilinde acil serviste çalışan ve çalışmamıza dahil edilmeyi kabul etmiş hekimler dahil edilmiş olup gönüllü olmayan ve acil servis dışında çalışan hekimler çalışmamızın dışlama kriteri olarak belirlenmiştir.

3.2. İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli (sayısal) verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) ve medyan interquartile range (25-75 persantil değerleri) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli (sayısal) değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U-testi kullanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmamıza katılan 147 gönüllünün demografik özellikleri incelendiğinde; erkek katılımcı sayısı 89 (%60,5), kadın katılımcı sayısı 58 (%39,5) olarak saptanmıştır. 24-29 yaş grubundaki katılımcı sayısı 108 (%73,5), 30-35 yaş grubundaki katılımcı sayısı 29 (%19,7) ve >35 yaş grubundaki katılımcı sayısı 10 (%6,8) olarak bulunmuştur. Katılımcıların çalıştıkları kurumlar incelendiğinde; Üniversitesi Hastanesinde çalışan katılımcı sayısı 24 (%16,3), Eğitim Araştırma Hastanesinde çalışan katılımcı sayısı 23 (%15,6) ve 2. Basamak acil servislerde çalışan katılımcı sayısı 100 (%68,0) olarak bulunmuştur. Katılımcılardan 17'si (%11,6) Acil tıp uzmanı, 21'i (%14,3) acil tıp asistanı ve 109'u (%74,1) pratisyen hekim olarak saptanmıştır. Meslekteki tecrübe süreleri incelendiğinde; 124 katılımcı (%84,4) 0-5 yıllık, 16 katılımcı (%10,9) 6-10 yıllık ve 7 katılımcı (%4,8) >10 yıllık tecrübeye sahipti (Tablo 2).

Tablo 2. Katılımcıların demografik özellikleri.

		n	%
Cinsiyet	Kadın	58	39,5
	Erkek	89	60,5
Yaş grubu	24-29	108	73,5
	30-35	29	19,7
	>35	10	6,8
Çalıştığı kurum	Üniversitesi Hastanesi	24	16,3
	Eğitim Araştırma Hastanesi	23	15,6
	2.Basamak Acil Servis	100	68,0
Meslek grubu	Acil Tıp Uzmanı	17	11,6
	Acil Tıp Asistanı	21	14,3
	Pratisyen Hekim	109	74,1
Mesleki tecrübe (yıl)	0-5	124	84,4
	6-10	16	10,9
	>10	7	4,8

Kuduz konusundaki eğitim seviyeleri incelendiğinde; ‘Kuduz riskli teması olan hastaya yaklaşımla ilgili eğitim aldınız mı?’ sorusuna evet cevabı veren katılımcı sayısı 127 (%86,4) olarak bulunmuş olup bu eğitimi tıp fakültesi uzmanlık sonrasında pratisyen hekimken alan katılımcı sayısı 30 (%23,6), asistanlık süresince alanların sayısı 12 (%9,4) ve uzmanlık süresince alanların sayısı 6 (%4,7) olarak bulunmuştur. ‘Kuduz riskli teması olan hastalarla ilgili bilgi ve becerilerinizi geliştirmek için bir eğitim düzenlenseydi katılmak ister miydiniz?’ sorusuna evet cevabı veren katılımcı sayısı 117 (%79,6) olarak bulunmuştur ve ‘Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan kuduz profilaksi rehberini okudunuz mu?’ sorusuna evet cevabı veren katılımcı sayısı 80 (%54,4) olarak bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. Katılımcıların kuduz eğitim seviyeleri

		n	%
Kuduz riskli teması olan hastaya yaklaşımla ilgili eğitim aldınız mı?	Evet	127	86,4
	Hayır	20	13,6
Kuduz riskli teması olan hastalarla ilgili bilgi ve becerilerinizi geliştirmek için bir eğitim düzenlenseydi katılmak ister miydiniz?	Evet	117	79,6
	Hayır	30	20,4
Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan kuduz profilaksi rehberini okudunuz mu?	Evet	80	54,4
	Hayır	67	45,6

Katılımcılara kuduz hakkında sorulan sorulara verilen yanıtlar incelendiğinde; ‘Kuduzun bulaşmasındaki en önemli aracı hayvan köpektir’ sorusuna katılımcıların %88,4’ü (n=130) doğru yanıtını vermiştir. ‘Kuduz bulaşı açısından en yüksek riskli hayvanlar hangileridir?’ sorusuna katılımcıların %67,3’ü (n=99) ‘Kedi, köpek, at’ yanıtını vermiştir. Doğru cevap olan ‘kurt, tilki, çakal’ cevabını veren hekim sayısı 40 (%27,2) idi. ‘Vücudun hangi bölgesinden ısırıkla kuduz bulaş riski yüksektir?’ sorusuna katılımcıların %86,4’ü (n=127) ‘Baş-boyun’ yanıtını vermiştir. ‘Kuduz riskli kedi ve köpek ısırıklarında hayvanların kaç gün gözlemi önerilir?’ sorusuna katılımcıların %84,4’ü (n=124) ‘10 gün’ yanıtını vermiştir. ‘Kuduz teşhisi konulan hastada klinik bulgular geliştikten sonra aşı ve immünglobulin faydalı olabilir’ önermesine katılımcıların %70,1’i (n=103) ‘yanlış’ yanıtını vermiştir. ‘Kuduz teması

öncesi profilaksisi, kuduz ile karşılaşma riski mesleki veya diğer nedenlerle artmış kişilere önerilir' önermesine katılımcıların %91,2'si (n=134) 'doğru' yanıtını vermiştir. 'Kuduz aşısı deltoid kasa ve uyluğa yapılabileceği gibi gluteal kasa da yapılabilir' önermesine katılımcıların %47,6'sı (n=70) 'yanlış' yanıtını vermiştir. 'Kuduz virüsünün dokuya geçişini azaltmadaki en yöntem hangisidir?' sorusuna katılımcıların %87,8'i (n=129) 'Tazyikli su ve sabunla yara yerinin yıkanması' yanıtını vermiştir. 'Kuduz riskli yaralanmalarda yara sütürizasyonu nasıl olmalıdır?' sorusuna katılımcıların %97,3'ü (n=143) 'Mümkün olduğunu sütür atılmamalıdır, gerekirse yaklaştırma sütürü atılmalıdır.' yanıtını vermiştir. 'Sütür gerektiren yaralanmalarda kuduz immünoglobülini yapıldıktan en az kaç saat sonra sütür atılmalıdır?' sorusuna katılımcıların %72,8'i (n=107) '2 saat' yanıtını vermiştir. 'Kuduz riskli yaralanmalarda ilk tercih edilecek antibiyotik hangisidir?' sorusuna katılımcıların %74,1'i (n=109) 'Amoksisilin klavulonat' yanıtını vermiştir. 'Bebek, çocuk, erişkin ve gebelerde kuduz bağışıklaması aynı şema ve dozlarla yapılır.' önermesine katılımcıların %70,1'i (n=103) 'doğru' yanıtını vermiştir. 'Kuduz at ve insan immünglobulin hangi dozlarla uygulanır?' sorusuna katılımcıların %56,5'i (n=83) '40/20 IU/kg' yanıtını vermiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Katılımcıların kuduz hakkında sorulan sorulara verdikleri cevaplar.

		n	%
Kuduzun bulaşmasındaki en önemli aracı hayvan köpektir (soru 10)	Doğru	130	88,4
	Yanlış	17	11,6
Kuduz bulaşı açısından en yüksek riskli hayvanlar hangileridir? (soru 11)	Kedi, köpek, at	99	67,3
	Kurt, tilki, çakal	40	27,2
	Fare, sıçan, sincap	8	5,4
Vücudun hangi bölgesinden ısırıkla kuduz bulaş riski yüksektir? (soru 12)	Ekstremiteler	18	12,2
	Baş-boyun	127	86,4
	Gövde	2	1,4
Kuduz riskli kedi ve köpek ısırıklarında hayvanların kaç gün gözlemi önerilir? (soru 13)	5 gün	4	2,7
	10 gün	124	84,4
	11 gün	19	12,9
Kuduz teşhisi konulan hastada klinik bulgular geliştikten sonra aşı ve immünglobulin faydalı olabilir (soru 14)	Doğru	44	29,9
	Yanlış	103	70,1
Kuduz temas öncesi profilaksisi, kuduz ile karşılaşma riski mesleki veya diğer nedenlerle artmış kişilere önerilir (soru 15)	Doğru	134	91,2
	Yanlış	13	8,8
Kuduz aşısı deltoid kasa ve uyluğa yapılabileceği gibi Gluteal kasa da yapılabilir (soru 16)	Doğru	77	52,4
	Yanlış	70	47,6
Kuduz virüsünün dokuya geçişini azaltmadaki en yöntem hangisidir? (soru 17)	Batikonla yara yerinin yıkanması	11	7,5
	Alkol ve dezenfektanlarla yara yerinin yıkanması	7	4,8
	Tazyikli su ve sabunla yara yerinin yıkanması	129	87,8
Kuduz riskli yaralanmalarda yara sütürizasyonu nasıl olmalıdır? (soru 18)	Diğer yaralanmalar gibi sütürize edilmelidir.	4	2,7
	Mümkün olduğunu sütür atılmamalıdır, gerekirse yaklaştırma sütürü atılmalıdır.	143	97,3
Sütür gerektiren yaralanmalarda kuduz immünoglobülini yapıldıktan en az kaç saat sonra sütür atılmalıdır? (soru 19)	2 saat	107	72,8
	5 saat	22	15,0
	10 saat	18	12,2
Kuduz riskli yaralanmalarda ilk tercih edilecek antibiyotik hangisidir? (soru 20)	Amoksisilin klavulonat	109	74,1
	Piperasilin-Tazobaktam	29	19,7
	Klindamisin	9	6,1
Bebek, çocuk, erişkin ve gebelerde kuduz bağışıklaması aynı şema ve dozlarla yapılır (soru 21)	Doğru	103	70,1
	Yanlış	44	29,9
Kuduz at ve insan immünglobulin hangi dozlarla uygulanır? (soru 22)	60/20 IU/kg	37	25,2
	50/30 IU/kg	27	18,4
	40/20 IU/kg	83	56,5

‘Kuduz aşısı kaç dozdur?’ sorusuna katılımcıların %61,9’u (n=91) ‘4 doz’ yanıtını vermiştir. ‘Cilt bütünlüğü bozulmuş, hayvan salyasıyla teması olan hastalar hangi kategoride kabul edilir?’ sorusuna katılımcıların %41,5’i (n=61) ‘Kategori 3’, %40,8’i (n=60) ‘Kategori 2’ yanıtını vermiştir. ‘Hangi evrelerde kuduz immünglobulin uygulanır?’ sorusuna katılımcıların %57,1’i (n=84) ‘Kategori 3-4’ yanıtını vermiştir. ‘Kuduz şüphesi olan hayvanın etini veya sütünü tüketen kişiler profilaksi programına alınmalıdır’ önermesine katılımcıların %46,9’u (n=69) ‘yanlış’ yanıtını vermiştir. ‘Kuduz aşısı hangi yolla uygulanır?’ sorusuna katılımcıların %81’i (n=119) ‘İntramüsküler’ yanıtını vermiştir. ‘Kuduz immünoglobülini kaç doz yapılır?’ sorusuna katılımcıların %68,7’si (n=101) ‘1 doz’ yanıtını vermiştir. ‘14 yaşında erkek çocuk, orman gezisinde tilki tarafından saldırıya uğrama şikayetiyle acil servise başvuruyor. Yaranın sıyrık şeklinde olduğu görüldükten sonra yaklaşım nasıl olmalıdır?’ sorusuna katılımcıların %63,9’u (n=94) ‘Yara bakımı yapıp kuduz aşısı yapılır’ yanıtını vermiştir. Doğru cevap olan ‘Yara bakımı, kuduz aşısı ve immünglobulin yapılır’ cevabını veren hekim sayısı 41 (%27,9) idi. ‘İnsan ısırık veya tırmalamalarında kuduz profilaksisi gerekli midir?’ sorusuna katılımcıların %59,2’si (n=87) ‘hayır’ yanıtını vermiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Tablo 4'ün devamı.

		n	%
Kuduz aşısı kaç dozdur? (soru 23)	3 doz	25	17,0
	4 doz	91	61,9
	5 doz	31	21,1
Cilt bütünlüğü bozulmuş, hayvan salyasıyla teması olan hastalar hangi kategoride kabul edilir? (soru 24)	Kategori 2	60	40,8
	Kategori 3	61	41,5
	Kategori 4	26	17,7
Hangi evrelerde kuduz immünglobulin uygulanır? (soru 25)	Kategori 1-2	17	11,6
	Kategori 2-3	46	31,3
	Kategori 3-4	84	57,1
Kuduz şüphesi olan hayvanın etini veya sütünü tüketen kişiler profilaksi programına alınmalıdır. (soru 26)	Doğru	78	53,1
	Yanlış	69	46,9
Kuduz aşısı hangi yolla uygulanır? (soru 27)	İntramüsküler	119	81,0
	İntravenöz	1	,7
	Subkutan	27	18,4
Kuduz immünoglobülini kaç doz yapılır? (soru 28)	1 doz	101	68,7
	2 doz	18	12,2
	3 doz	15	10,2
	4 doz	13	8,8
14 yaşında erkek çocuk, orman gezisinde tilki tarafından saldırıya uğrama şikayetiyle acil servise başvuruyor. Yaranın sıyrık şeklinde olduğu görüldükten sonra yaklaşım nasıl olmalıdır? (soru 29)	Yara bakımı yapıp hayvanın gözlemi önerilir	12	8,2
	Yara bakımı yapıp kuduz aşısı yapılır	94	63,9
	Yara bakımı, kuduz aşısı ve immünglobulin yapılır	41	27,9
İnsan ısırık veya tırmalamalarında kuduz profilaksisi gerekli midir? (soru 30).	Evet	60	40,8
	Hayır	87	59,2

Katılımcılara kuduz hakkında sorulan klinik 20 soru (soru 10-30) olarak kodlanmış ve tablo 4-5'te gösterilmiştir. Soruların doğru cevapları tabloda kalın punto ile gösterilmiştir. Tablo 6 ve sonrasında yapılan kıyas tablolarında sorular uzunca yazılmamış ve soru numaraları belirtilmiştir. Gösterilen karşılaştırmalar sadece belirtilmiş cevaplarla değil tüm cevaplara göre yapılmıştır. Tabloların uygun görülebilmesi adına cevaplardan sadece bir tanesi konulmuştur.

Katılımcılar cinsiyetlerine göre ayrılıp bu sorulara verilen yanıtlar incelendiğinde; (Soru 16): 'Kuduz aşısı deltoid kasa ve uyluğa yapılabileceği gibi gluteal kasa da yapılabilir' önermesine kadınların %58,6'sı (n=34), erkeklerin %40,4'ü (n=36) 'yanlış' yanıtını vermiştir (doğru cevap). Kadın katılımcılar bu soruya istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru olan cevabı (yanlış şıkkı) vermişlerdir (**p=0,031**). (Soru 28): 'Kuduz immünoglobülini kaç doz yapılır?'

sorusuna kadınların %70,7'si (n=41), erkeklerin %67,4'ü (n=60) '1 doz' yanıtını vermiştir (doğru cevap). Kadın katılımcılar bu soruya istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap (1 doz) vermişlerdir (**p=0,038**). Diğer sorulara verilen yanıtlarda cinsiyete göre anlamlı bir fark bulunamadı.

Tablo 6. Kuduz hastalığı hakkında klinik alanda sorulan 20 soruya verilen yanıtların cinsiyete göre karşılaştırılması

		Cinsiyet				p
		Kadın		Erkek		
		n	%	n	%	
(Soru 10)	Doğru	49	84,5	81	91,0	0,226
(Soru 11)	Kedi, köpek, at	42	72,4	57	64,0	0,497
(Soru 12)	Baş-boyun	54	93,1	73	82,0	0,105
(Soru 13)	10 gün	50	86,2	74	83,1	0,698
(Soru 14)	Yanlış	43	74,1	60	67,4	0,384
(Soru 15)	Doğru	52	89,7	82	92,1	0,605
(Soru 16)	Yanlış	34	58,6	36	40,4	0,031*
(Soru 17)	Tazyikli su ve sabunla yara yerinin yıkanması	52	89,7	77	86,5	0,219
(Soru 18)	Mümkün olduğunu sütür atılmamalıdır, gerekirse yaklaştırma sütürü atılmalıdır.	57	98,3	86	96,6	0,484
(Soru 19)	2 saat	44	75,9	63	70,8	0,260
(Soru 20)	Amoksisilin klavulonat	44	75,9	65	73,0	0,902
(Soru 21)	Doğru	38	65,5	65	73,0	0,331
(Soru 22)	40/20 IU/kg	34	58,6	49	55,1	0,498
(Soru 23)	4 doz	35	60,3	56	62,9	0,605
(Soru 24)	Kategori 2	24	41,4	36	40,4	0,581
	Kategori 3	26	44,8	35	39,3	
(Soru 25)	Kategori 3-4	37	63,8	47	52,8	0,312
(Soru 26)	Doğru	34	58,6	44	49,4	0,276
(Soru 27)	İntramüsküler	45	77,6	74	83,1	0,440
(Soru 28)	1 doz	41	70,7	60	67,4	0,038*
(Soru 29)	Yara bakımı yapılır kuduz aşısı yapılır	43	74,1	51	57,3	0,106
(Soru 30)	Hayır	36	62,1	51	57,3	0,566

Katılımcılar yaş gruplarına göre ayrılıp bu sorulara verilen yanıtlar incelendiğinde; (Soru 13): ‘Kuduz riskli kedi ve köpek ısırıklarında hayvanların kaç gün gözlemi önerilir?’ sorusuna 24-29 yaş grubundaki katılımcıların %83,3’ü, 30-35 yaş grubundaki katılımcıların %96,6’sı ve >35 yaş grubundaki katılımcıların %60’ı ‘10 gün’ yanıtını vermiştir (doğru cevap). 30-35 yaş grubundaki katılımcılar bu soruya istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap vermişlerdir (**p=0,035**). (Soru 15): ‘Kuduz temas öncesi profilaksisi, kuduz ile karşılaşma riski mesleki veya diğer nedenlerle artmış kişilere önerilir’ önermesine 24-29 yaş grubundaki katılımcıların %96,3’ü, 30-35 yaş grubundaki katılımcıların %79,3’ü ve >35 yaş grubundaki katılımcıların %70’i ‘doğru’ yanıtını vermiştir (doğru cevap). 24-29 yaş grubundaki katılımcılar bu soruya istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap vermişlerdir (**p=0,001**). (Soru 21): ‘Bebek, çocuk, erişkin ve gebelerde kuduz bağışıklaması aynı şema ve dozlarla yapılır’ önermesine 24-29 yaş grubundaki katılımcıların %63’ü, 30-35 yaş grubundaki katılımcıların %86,3’ü ve >35 yaş grubundaki katılımcıların %100’ü ‘doğru’ yanıtını vermiştir (doğru cevap). >35 yaş grubundaki katılımcılar bu soruya istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap vermişlerdir (**p=0,005**). (Soru 23): ‘Kuduz aşısı kaç dozdur?’ sorusuna 24-29 yaş grubundaki katılımcıların %61,1’i, 30-35 yaş grubundaki katılımcıların %69’u ve >35 yaş grubundaki katılımcıların %50’si ‘4 doz’ yanıtını vermiştir (doğru cevap). 30-35 yaş grubundaki katılımcılar bu soruya istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap vermişlerdir (**p=0,022**). (Soru 28): ‘Kuduz immünoglobülini kaç doz yapılır?’ sorusuna 24-29 yaş grubundaki katılımcıların %64,8’i, 30-35 yaş grubundaki katılımcıların %86,2’si ve >35 yaş grubundaki katılımcıların %60’ı ‘1 doz’ yanıtını vermiştir (doğru cevap). 30-35 yaş grubundaki katılımcılar bu soruya istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap vermişlerdir (**p=0,026**). Diğer sorulara verilen yanıtlarda yaş gruplarına göre anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 7).

Tablo 7. Kuduz hastalığı hakkında klinik alanda sorulan 20 soruya verilen yanıtların yaş gruplarına göre karşılaştırılması

		Yaş						p
		24-29		30-35		>35		
		n	%	n	%	n	%	
(Soru 10)	Doğru	96	88,9	26	89,7	8	80,0	0,684
(Soru 11)	Kedi, köpek, at	73	67,6	22	75,9	4	40,0	0,131
(Soru 12)	Baş-boyun	92	85,2	25	86,2	10	100,0	0,684
(Soru 13)	10 gün	90	83,3	28	96,6	6	60,0	0,035*
(Soru 14)	Yanlış	75	69,4	21	72,4	7	70,0	0,953
(Soru 15)	Doğru	104	96,3	23	79,3	7	70,0	0,001*
(Soru 16)	Doğru	55	50,9	16	55,2	6	60,0	0,813
(Soru 17)	Tazyikli su ve sabunla yara yerinin yıkanması	93	86,1	26	89,7	10	100,0	0,771
(Soru 18)	Mümkün olduğunu sütür atılmamalıdır, gerekirse yaklaştırma sütürü atılmalıdır.	104	96,3	29	100,0	10	100,0	0,476
(Soru 19)	2 saat	76	70,4	24	82,8	7	70,0	0,646
(Soru 20)	Amoksisilin klavulonat	78	72,2	23	79,3	8	80,0	0,823
(Soru 21)	Doğru	68	63,0	25	86,2	10	100,0	0,005*
(Soru 22)	40/20 IU/kg	57	52,8	21	72,4	5	50,0	0,280
(Soru 23)	4 doz	66	61,1	20	69,0	5	50,0	0,022*
(Soru 24)	Kategori 2	41	38,0	16	55,2	3	30,0	0,309
	Kategori 3	45	41,7	10	34,5	6	60,0	
(Soru 25)	Kategori 3-4	60	55,6	19	65,5	5	50,0	0,806
(Soru 26)	Doğru	60	55,6	12	41,4	6	60,0	0,358
(Soru 27)	İntramüsküler	87	80,6	26	89,7	6	60,0	0,315
(Soru 28)	1 doz	70	64,8	25	86,2	6	60,0	0,026*
(Soru 29)	Yara bakımı yapıp kuduz aşısı yapılır	67	62,0	23	79,3	4	40,0	0,201
(Soru 30)	Hayır	62	57,4	19	65,5	6	60,0	0,731

Katılımcılar çalıştıkları kurumlara göre ayrılıp bu sorulara verilen yanıtlar incelendiğinde; (Soru 11): ‘Kuduz bulaşı açısından en yüksek riskli hayvanlar hangileridir?’ sorusuna Üniversite Hastanesindeki katılımcıların %12,5’i, Eğitim Araştırma Hastanesindeki katılımcıların %17,4’ü ve 2. basamak hastanelerdeki katılımcıların %33’ü ‘Kurt, tilki, çakal’ yanıtını vermiştir (doğru cevap). İkinci basamak devlet hastanesinde çalışan katılımcılar bu soruya istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevabı vermişlerdir ($p=0,016$). (Soru 16): ‘Kuduz aşısı deltoid kasa ve uyluğa yapılabileceği gibi gluteal kasa da yapılabilir’ önermesine Üniversite Hastanesindeki katılımcıların %37,5’i, Eğitim Araştırma Hastanesindeki katılımcıların %17,4’ü ve 2. basamak hastanelerdeki katılımcıların %57’si ‘yanlış’ yanıtını vermiştir (doğru cevap). İkinci basamak devlet hastanesinde çalışan katılımcılar bu soruya istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevabı vermişlerdir ($p=0,002$). (Soru 20): ‘Kuduz riskli yaralanmalarda ilk tercih edilecek antibiyotik hangisidir?’ sorusuna Üniversite Hastanesindeki katılımcıların %79,2’si, Eğitim Araştırma Hastanesindeki katılımcıların %52,2’si ve 2. basamak hastanelerdeki katılımcıların %78’i ‘Amoksisilin klavulonat’ yanıtını vermiştir. 2. basamak hastanelerdeki katılımcılar ve Üniversite Hastanesindeki katılımcılar bu soruya istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap vermişlerdir ($p=0,008$). (Soru 22): ‘Kuduz at ve insan immünglobulin hangi dozlarla uygulanır?’ sorusuna Üniversite Hastanesindeki katılımcıların %66,7’si, Eğitim Araştırma Hastanesindeki katılımcıların %30,4’ü ve 2. basamak hastanelerdeki katılımcıların %60’ı ‘40/20 IU/kg’ yanıtını vermiştir. 2. basamak hastanelerdeki katılımcılar ve Üniversite Hastanesindeki katılımcılar bu soruya istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap vermişlerdir ($p=0,032$). Diğer sorulara verilen yanıtlarda yaş gruplarına göre anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 8).

Tablo 8. Kuduz hastalığı hakkında klinik alanda sorulan 20 soruya verilen yanıtların çalıştıkları kurumlara göre karşılaştırılması

		Çalıştığınız kurum						p
		ÜNİVERSİTE		EAH		2.basamak		
		n	%	n	%	n	%	
(Soru 10)	Doğru	22	91,7	21	91,3	87	87,0	0,729
(Soru 11)	Kurt, tilki, çakal	3	12,5	4	17,4	33	33,0	0,016*
(Soru 12)	Baş-boyun	17	70,8	19	82,6	91	91,0	0,055
(Soru 13)	10 gün	19	79,2	16	69,6	89	89,0	0,093
(Soru 14)	Yanlış	18	75,0	15	65,2	70	70,0	0,765
(Soru 15)	Doğru	21	87,5	21	91,3	92	92,0	0,784
(Soru 16)	Yanlış	9	37,5	4	17,4	57	57,0	0,002*
(Soru 17)	Tazyikli su ve sabunla yara yerinin yıkanması	22	91,7	21	91,3	86	86,0	0,478
(Soru 18)	Mümkün olduğunu sütür atılmamalıdır, gerekirse yaklaştırma sütürü atılmalıdır.	23	95,8	23	100,0	97	97,0	0,650
(Soru 19)	2 saat	15	62,5	16	69,6	76	76,0	0,210
(Soru 20)	Amoksisilin klavulonat	19	79,2	12	52,2	78	78,0	0,008*
(Soru 21)	Doğru	21	87,5	15	65,2	67	67,0	0,123
(Soru 22)	40/20 IU/kg	16	66,7	7	30,4	60	60,0	0,032*
(Soru 23)	4 doz	14	58,3	10	43,5	67	67,0	0,277
(Soru 24)	Kategori 2	8	33,3	8	34,8	44	44,0	0,667
	Kategori 3	12	50,0	9	39,1	40	40,0	
(Soru 25)	Kategori 3-4	14	58,3	12	52,2	58	58,0	0,987
(Soru 26)	Doğru	13	54,2	12	52,2	53	53,0	0,990
(Soru 27)	İntramüsküler	16	66,7	16	69,6	87	87,0	0,065
(Soru 28)	1 doz	18	75,0	11	47,8	72	72,0	0,120
(Soru 29)	Yara bakımı yapılır kuduz aşısı yapılır	13	54,2	16	69,6	65	65,0	0,802
(Soru 30)	Hayır	12	50,0	11	47,8	64	64,0	0,220

Katılımcılar çalıştıkları kurumlara göre ayrılıp bu sorulara verilen yanıtlar incelendiğinde; (Soru 21): ‘Bebek, çocuk, erişkin ve gebelerde kuduz bağışıklaması aynı şema ve dozlarla yapılır’ önermesine Acil AD uzmanı olan katılımcıların %82,4’ü, Acil AD asistanı olan katılımcıların %95,2’si ve Acil serviste pratisyen olarak görev yapan katılımcıların %63,3’ü ‘doğru’ yanıtını vermiştir. Acil AD uzmanı katılımcılar ve Acil AD asistanı olan katılımcılar bu soruya istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap vermişlerdir (**p=0,007**). (Soru 22): ‘Kuduz at ve insan immünglobulin hangi dozlarla uygulanır?’ sorusuna Acil AD uzmanı olan katılımcıların %76,5’i, Acil AD asistanı olan katılımcıların %66,7’si ve Acil serviste pratisyen olarak görev yapan katılımcıların %51,4’ü ‘40/20 IU/kg’ yanıtını vermiştir. Acil AD uzmanı olarak görev yapan katılımcılar bu soruya istatistiksel olarak anlamlı

şekilde daha yüksek doğru cevap vermişlerdir ($p=0,042$). Diğer sorulara verilen yanıtlarda yaş gruplarına göre anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 9).

Tablo 9. Kuduz hastalığı hakkında klinik alanda sorulan 20 soruya verilen yanıtların meslek gruplarına göre karşılaştırılması

		Meslek grubu						p
		Uzman		Asistan		Pratisyen		
		n	%	n	%	n	%	
(Soru 10)	Doğru	15	88,2	19	90,5	96	88,1	0,951
(Soru 11)	Kedi, köpek, at	11	64,7	15	71,4	73	67,0	0,633
(Soru 12)	Baş-boyun	16	94,1	17	81,0	94	86,2	0,690
(Soru 13)	10 gün	16	94,1	17	81,0	91	83,5	0,577
(Soru 14)	Yanlış	11	64,7	17	81,0	75	68,8	0,472
(Soru 15)	Doğru	14	82,4	18	85,7	102	93,6	0,202
(Soru 16)	Doğru	10	58,8	12	57,1	55	50,5	0,728
(Soru 17)	Tazyikli su ve sabunla yara yerinin yıkanması	15	88,2	20	95,2	94	86,2	0,793
(Soru 18)	Mümkün olduğunu sütür atılmamalıdır, gerekirse yaklaştırma sütürü atılmalıdır.	17	100,0	21	100,0	105	96,3	0,488
(Soru 19)	2 saat	14	82,4	15	71,4	78	71,6	0,901
(Soru 20)	Amoksisilin klavulonat	14	82,4	17	81,0	78	71,6	0,806
(Soru 21)	Doğru	14	82,4	20	95,2	69	63,3	0,007*
(Soru 22)	40/20 IU/kg	13	76,5	14	66,7	56	51,4	0,042*
(Soru 23)	4 doz	13	76,5	12	57,1	66	60,6	0,122
(Soru 24)	Kategori 2	8	47,1	11	52,4	41	37,6	0,383
	Kategori 3	7	41,2	9	42,9	45	41,3	
(Soru 25)	Kategori 3-4	11	64,7	12	57,1	61	56,0	0,917
(Soru 26)	Doğru	7	41,2	12	57,1	59	54,1	0,561
(Soru 27)	İntramüsküler	14	82,4	13	61,9	92	84,4	0,152
(Soru 28)	1 doz	16	94,1	16	76,2	69	63,3	0,220
(Soru 29)	Yara bakımı yapıp kuduz aşısı yapılır	13	76,5	13	61,9	68	62,4	0,852
(Soru 30)	Hayır	12	70,6	10	47,6	65	59,6	0,352

Katılımcılar mesleki tecrübelerine göre ayrılıp bu sorulara verilen yanıtlar incelendiğinde; (Soru 13): ‘Kuduz riskli kedi ve köpek ısırıklarında hayvanların kaç gün gözlemi önerilir?’ sorusuna 0-5 yıl tecrübeli katılımcıların %85,5’i, 6-10 yıl tecrübeli katılımcıların %93,8’i ve >10 yıl tecrübeli katılımcıların %42,9’u ‘10 gün’ yanıtını vermiştir. 6-10 yıl tecrübeli katılımcılar bu soruya istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap vermişlerdir (**p=0,008**). (Soru 15): ‘Kuduz temas öncesi profilaksisi, kuduz ile karşılaşma riski mesleki veya diğer nedenlerle artmış kişilere önerilir’ önermesine 0-5 yıl tecrübeli katılımcıların %93,5’i, 6-10 yıl tecrübeli katılımcıların %87,5’i ve >10 yıl tecrübeli katılımcıların %57,1’i ‘doğru’ yanıtını vermiştir. 0-5 yıl tecrübeli katılımcılar bu soruya istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap vermişlerdir (**p=0,004**). (Soru 23): ‘Kuduz aşısı kaç dozdur?’ sorusuna 0-5 yıl tecrübeli katılımcıların %63,7’si, 6-10 yıl tecrübeli katılımcıların %50’si ve >10 yıl tecrübeli katılımcıların %57,1’i ‘4 doz’ yanıtını vermiştir. 0-5 yıl tecrübeli katılımcılar bu soruya istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap vermişlerdir (**p=0,025**). (Soru 28): ‘Kuduz immünoglobülini kaç doz yapılır?’ sorusuna 0-5 yıl tecrübeli katılımcıların %67,7’si, 6-10 yıl tecrübeli katılımcıların %87,5’i ve >10 yıl tecrübeli katılımcıların %42,9’u ‘1 doz’ yanıtını vermiştir. 6-10 yıl tecrübeli katılımcılar bu soruya istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap vermişlerdir (**p=0,020**). Diğer sorulara verilen yanıtlarda yaş gruplarına göre anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 10).

Tablo 10. Kuduz hastalığı hakkında klinik alanda sorulan 20 soruya verilen yanıtların mesleki tecrübe (yıl) göre karşılaştırılması

		Mesleki tecrübe (yıl)						p
		0-5		6-10		>10		
		n	%	n	%	n	%	
(Soru 10)	Doğru	110	88,7	15	93,8	5	71,4	0,297
(Soru 11)	Kedi, köpek, at	87	70,2	10	62,5	2	28,6	0,062
(Soru 12)	Baş-boyun	105	84,7	15	93,8	7	100,0	0,698
(Soru 13)	10 gün	106	85,5	15	93,8	3	42,9	0,008*
(Soru 14)	Yanlış	88	71,0	9	56,3	6	85,7	0,313
(Soru 15)	Doğru	116	93,5	14	87,5	4	57,1	0,004*
(Soru 16)	Doğru	66	53,2	8	50,0	3	42,9	0,849
(Soru 17)	Tazyikli su ve sabunla yara yerinin yıkanması	108	87,1	14	87,5	7	100,0	0,887
(Soru 18)	Mümkün olduğunu sütür atılmamalıdır, gerekirse yaklaştırma sütürü atılmalıdır.	120	96,8	16	100,0	7	100,0	0,683
(Soru 19)	2 saat	88	71,0	15	93,8	4	57,1	0,201
(Soru 20)	Amoksisilin klavulonat	89	71,8	14	87,5	6	85,7	0,206
(Soru 21)	Doğru	83	66,9	13	81,3	7	100,0	0,104
(Soru 22)	40/20 IU/kg	68	54,8	11	68,8	4	57,1	0,490
(Soru 23)	4 doz	79	63,7	8	50,0	4	57,1	0,025*
(Soru 24)	Kategori 2	49	39,5	9	56,3	2	28,6	0,276
	Kategori 3	52	41,9	4	25,0	5	71,4	
(Soru 25)	Kategori 3-4	72	58,1	8	50,0	4	57,1	0,810
(Soru 26)	Doğru	66	53,2	9	56,3	3	42,9	0,836
(Soru 27)	İntramüsküler	102	82,3	14	87,5	3	42,9	0,102
(Soru 28)	1 doz	84	67,7	14	87,5	3	42,9	0,020*
(Soru 29)	Yara bakımı yapıp kuduz aşısı yapılır	80	64,5	10	62,5	4	57,1	0,970
(Soru 30)	Hayır	110	88,7	15	93,8	5	71,4	0,395

Katılımcılar ‘Kuduz riskli teması olan hastaya yaklaşımla ilgili eğitim alma’ durumlarına göre gruplara ayrılıp bu sorulara verilen yanıtlar incelendiğinde; (Soru 13): ‘Kuduz riskli kedi ve köpek ısırıklarında hayvanların kaç gün gözlemi önerilir?’ sorusuna eğitim almış katılımcıların %86,6’sı, almamışların %70’i ‘10 gün’ yanıtını vermiştir. Eğitim almış katılımcılar bu soruya istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap vermişlerdir ($p=0,040$). (Soru 20): ‘Kuduz riskli yaralanmalarda ilk tercih edilecek antibiyotik hangisidir?’ sorusuna eğitim almış katılımcıların %78’i, almamışların %50’si ‘Amoksisilin klavulonat’ yanıtını vermiştir. Eğitim almış katılımcılar bu soruya istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap vermişlerdir ($p=0,027$). (Soru 25): ‘Hangi evrelerde kuduz immüoglobülini uygulanır?’ sorusuna eğitim almış katılımcıların %58,3’ü, almamışların %50’si ‘Kategori 3-4’ yanıtını vermiştir. Eğitim almış katılımcılar bu soruya istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap vermişlerdir ($p=0,019$). (Soru 26): ‘Kuduz şüphesi olan hayvanın etini veya sütünü tüketen kişiler profilaksi programına alınmalıdır’ önermesine eğitim almış katılımcıların %50,4’ü, almamışların %25’i ‘yanlış’ yanıtını vermiştir. Eğitim almış katılımcılar bu soruya istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek ‘yanlış’ cevabını vermişlerdir (doğru cevap) ($p=0,034$). Diğer sorulara verilen yanıtlarda cinsiyete göre anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 11).

Tablo 11. Kuduz hastalığı hakkında klinik alanda sorulan 20 soruya verilen yanıtların kuduz hakkında daha önce eğitim almış olma durumlarına göre karşılaştırılması

		Kuduz riskli teması olan hastaya yaklaşımla ilgili eğitim aldınız mı				p
		Evet		Hayır		
		n	%	n	%	
(Soru 10)	Doğru	110	86,6	20	100,0	0,071
(Soru 11)	Kedi, köpek, at	82	64,6	17	85,0	0,165
(Soru 12)	Baş-boyun	111	87,4	16	80,0	0,286
(Soru 13)	10 gün	110	86,6	14	70,0	0,040*
(Soru 14)	Yanlış	89	70,1	14	70,0	0,994
(Soru 15)	Doğru	115	90,6	19	95,0	0,515
(Soru 16)	Doğru	64	50,4	13	65,0	0,224
(Soru 17)	Tazyikli su ve sabunla yara yerinin yıkanması	113	89,0	16	80,0	0,385
(Soru 18)	Mümkün olduğunu sütür atılmamalıdır, gerekirse yaklaştırma sütürü atılmalıdır.	123	96,9	20	100,0	0,553
(Soru 19)	2 saat	91	71,7	16	80,0	0,183
(Soru 20)	Amoksisilin klavulonat	99	78,0	10	50,0	0,027*
(Soru 21)	Doğru	91	71,7	12	60,0	0,211
(Soru 22)	40/20 IU/kg	74	58,3	9	45,0	0,326
(Soru 23)	4 doz	80	63,0	11	55,0	0,237
(Soru 24)	Kategori 2	54	42,5	6	30,0	0,264
	Kategori 3	53	41,7	8	40,0	
(Soru 25)	Kategori 3-4	74	58,3	10	50,0	0,019*
(Soru 26)	Yanlış	64	50,4	5	25,0	0,034*
(Soru 27)	İntramüsküler	103	81,1	16	80,0	0,908
(Soru 28)	1 doz	91	71,7	10	50,0	0,053
(Soru 29)	Yara bakımı yapılıp kuduz aşısı yapılır	85	66,9	9	45,0	0,060
(Soru 30)	Hayır	76	59,8	11	55,0	0,682

Katılımcılar ‘Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan kuduz profilaksi rehberini okuma’ durumlarına göre gruplara ayrılıp bu sorulara verilen yanıtlar incelendiğinde; (Soru 21): ‘Bebek, çocuk, erişkin ve gebelerde kuduz bağışıklaması aynı şema ve dozlarla yapılır’ önermesine rehberi okumuş katılımcıların %77,5’i, okumamışların %61,2’si ‘doğru’ yanıtını vermiştir. Rehberi okumuş katılımcılar bu soruya istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap vermişlerdir (**p=0,032**). (Soru 23): ‘Kuduz aşısı kaç dozdur?’ sorusuna rehberi okumuş katılımcıların %76,3’ü, okumamışların %44,8’i ‘4 doz’ yanıtını vermiştir. Rehberi okumuş katılımcılar bu soruya istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap vermişlerdir (**p<0,001**). (Soru 25): ‘Hangi evrelerde kuduz immünoglobülini uygulanır?’ sorusuna rehberi okumuş katılımcıların %70’i, okumamışların %41,8’i ‘Kategori 3-4’ yanıtını vermiştir. Rehberi okumuş katılımcılar bu soruya istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap vermişlerdir (**p<0,001**). (Soru 26): ‘Kuduz şüphesi olan hayvanın etini veya sütünü tüketen kişiler profilaksi programına alınmalıdır’ önermesine rehberi okumuş katılımcıların %56,3’ü, okumamışların %35,8’i ‘yanlış’ yanıtını vermiştir (doğru cevap). Rehberi okumuş katılımcılar bu soruya istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevabı (yanlış şık) vermişlerdir (**p=0,013**). (Soru 28): ‘Kuduz immünoglobülini kaç doz yapılır?’ sorusuna rehberi okumuş katılımcıların %75’i, okumamışların %61,2’si ‘1 doz’ yanıtını vermiştir. Rehberi okumuş katılımcılar bu soruya istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap vermişlerdir (**p=0,009**). (Soru 29): ‘14 yaşında erkek çocuk, orman gezisinde tilki tarafından saldırıya uğrama şikayetiyle acil servise başvuruyor. Yaranın sıyrık şeklinde olduğu görüldükten sonra yaklaşım nasıl olmalıdır?’ sorusuna rehberi okumuş katılımcıların %17,5’i, okumamışların %40,3’ü ‘Yara bakımı, kuduz aşısı ve immüglobülin yapılır’ yanıtını vermiştir (doğru cevap). Rehberi okumuş katılımcılar bu soruya okumamışlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük doğru cevap vermişlerdir (**p=0,003**). Diğer sorulara verilen yanıtlarda cinsiyete göre anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 12).

Tablo 12. Kuduz hastalığı hakkında klinik alanda sorulan 20 soruya verilen yanıtların kuduz hakkında daha önce güncel rehberi okumuş olma durumlarına göre karşılaştırılması

		Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan kuduz profilaksi rehberini okudunuz mu?				p
		Evet		Hayır		
		n	%	n	%	
(Soru 10)	Doğru	71	88,8	59	88,1	0,896
(Soru 11)	Kedi, köpek, at	49	61,3	50	74,6	0,225
(Soru 12)	Baş-boyun	72	90,0	55	82,1	0,362
(Soru 13)	10 gün	72	90,0	52	77,6	0,096
(Soru 14)	Yanlış	63	78,8	40	59,7	0,012
(Soru 15)	Doğru	71	88,8	63	94,0	0,261
(Soru 16)	Doğru	42	52,5	35	52,2	0,975
(Soru 17)	Tazyikli su ve sabunla yara yerinin yıkanması	72	90,0	57	85,1	0,370
(Soru 18)	Mümkün olduğunu sütür atılmamalıdır, gerekirse yaklaştırma sütürü atılmalıdır.	78	97,5	65	97,0	0,620
(Soru 19)	2 saat	61	76,3	46	68,7	0,361
(Soru 20)	Amoksisilin klavulonat	64	80,0	45	67,2	0,206
(Soru 21)	Doğru	62	77,5	41	61,2	0,032*
(Soru 22)	40/20 IU/kg	47	58,8	36	53,7	0,829
(Soru 23)	4 doz	61	76,3	30	44,8	<0,001*
(Soru 24)	Kategori 2	34	42,5	26	38,8	0,848
	Kategori 3	33	41,3	28	41,8	
(Soru 25)	Kategori 3-4	56	70,0	28	41,8	<0,001*
(Soru 26)	Yanlış	45	56,3	24	35,8	0,013*
(Soru 27)	İntramüsküler	64	80,0	55	82,1	0,480
(Soru 28)	1 doz	60	75,0	41	61,2	0,009*
(Soru 29)	Yara bakımı, kuduz aşısı ve immünglobülin yapılıdır	14	17,5	27	40,3	0,003*
(Soru 30)	Hayır	50	62,5	37	55,2	0,371

5. TARTIŞMA

Kuduz hastalığı önlenemez bir enfeksiyon hastalığı olmasına rağmen önlenemez ve tedavi edilmezse mortalitesi %100 olan bir hastalıktır. Bu sebeple önlem ve tedavi açısından hekim bilgi becerisi en önemli basamak olarak görülmektedir. Literatür taraması yaptığımızda hekim bilgi ve becerisini ölçen çok sayıda yayına rastlamadık. Bulduğumuz yayınlarla kendi yayınınımızın sonuçlarını karşılaştıracak olursak;

Üniversitemizde daha önceden yapılmış benzer nitelikte bir çalışmada; çalışmaya 250 hekim katılmış olup hekimlerin yaş ortalaması $30,2 \pm 4,41$ idi. Katılımcıların 147'si (%58,8) erkek idi. Katılımcıların meslek çalışma süreleri ortalama olarak $4,92 \pm 3,92(1- 22)$ yıl idi (155). Yine ülkemizde yapılmış intörn hekimlerin kuduz hastalığı hakkında bilgi düzeyini ölçen çalışmaya toplam 163 intörn hekim katılmıştır. Hekimlerin 82'si (%50,31) erkektir. Çalışmaya katılan öğrencilerin yaşları ortalama $24,02 \pm 1,40$ olarak bulunmuştur (156). Deori ve ark Hindistan'da yaptığı intörn hekimlerin kuduz hastalığı hakkında bilgi düzeyini ölçen çalışmaya 160 hekim katılmış olup %61,25'i erkekti. Ortalama yaş $23,4 \pm 1,8$ olarak saptanmıştır (157). Chowdhury ve ark yaptığı intörn hekimlerin kuduz hastalığı hakkında bilgi düzeyini ölçen çalışmaya 80 hekim katılmış olup %68,75'i erkekti. Ortalama yaş 23.5 olarak saptanmıştır (158). Koruk ve ark ülkemizde yaptığı çalışmaya katılan 84 hekimin %75'i erkekti. Ortalama yaş $33,4 \pm 8,8$ yıl ve ortalama çalışma süresi $8,5 \pm 6,7$ yıl olarak belirlenmişti (159). Monje ve ark Uganda'da yaptığı veteriner, hemşiler ve doktorlar üzerinde yaptığı kuduz hastalığı bilgi düzeyi çalışmasında katılımcıların %56'sı kadındı. Katılımcıların %54'ü 30-49 yaş grubu aralığındaydı (160). Ba ve ark veteriner, hemşiler ve doktorlar üzerinde yaptığı kuduz hastalığı bilgi düzeyi çalışmasında katılımcıların %53,7'si kadındı. Katılımcıların %52,6'sı ≤ 35 yaş grubu aralığındaydı (161). Jeanpetit ve ark Fransa'da yaptığı birinci basamak hekimlerinin kuduz riskine ilişkin bilgi, tutum ve uygulamaları adlı çalışmaya 154 hekim katılmış olup katılımcıların %67'si erkekti. Katılımcıların %35'i >55 yaşındaydı (162).

Gönen ve ark araştırmasında, kuduz hastalığı hakkındaki bilgi düzeyleri incelenmiş ve total bilgi düzeyinde; kadınların puanlarının erkeklerden anlamlı derecede daha yüksek olduğu ($p=0,004$), <33 yaş katılımcıların puanlarının ≥ 33 yaş katılımcılara göre daha yüksek bulunduğu ($p=0,019$) ve mesleki deneyimi <2 yıl

olanların puanlarının ≥ 2 yıl üzerindekiilere kıyasla daha yüksek olduğu ($p=0,32$) rapor edilmiştir (164). Karakoç ve ark araştırmasında, kuduz hastalığı hakkındaki bilgi düzeyleri incelenmiş ve total bilgi düzeyinde; kadın katılımcıların puanlarının erkeklere kıyasla daha yüksek olduğu ($p=0,001$) belirtilmiş, ancak yaş ve meslekte geçirilen süre ile alınan puanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı ($p>0,05$) ifade edilmiştir (165).

Çalışmamıza katılan 147 gönüllü hekimin %60,5'i erkek, %39,5'i kadındı. Katılımcıların %73,5'i 24-29 yaş grubu aralığındaydı. Katılımcıların %68'i 2. basamak devlet hastanesi acil servisinde görevli hekimlerdi. Katılımcıların %84,4'ü 0-5 yıllık hekimlik tecrübesine sahipti. Çalışma sonuçlarımız sadece hekimleri inceleyen literatürle cinsiyet açısından benzerdi. Yaş olarak genel literatüre göre daha genç bir grubu incelemiş bulunmaktayız. Çalışmamızda asistan hekimlerin ve pratisyen olarak çalışan hekimlerin de bulunmasından dolayı genel yaş ortalamasına göre daha düşük yaş ortalamasına sahiptik.

Cinsiyete göre sorulara verilen cevapların kıyasında; kadın katılımcılar kuduz aşısı yapılabilecek anatomik bölge sorusuna ($p=0,031$) ve kuduz immünoglobülini dozu sorusuna istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap vermişlerdir ($p=0,038$)

Yapılan diğer çalışmalarda ve bizim çalışmamızda da kadın katılımcılar, erkek katılımcılara göre daha yüksek oranda sorulara doğru cevaplar vermişlerdir. Bu da kadın katılımcıların bu konuyla daha ilgili olduklarını ve erkek katılımcılara göre daha araştırmacı yapılarından kaynaklandığı düşünülebilir.

Koruk ve ark yaptığı çalışmada kuduz hastalığı hakkındaki bilgi düzeyleri incelenmiş ve total bilgi düzeyinde; genç hekimlerin puanlarının yaşlı hekimlere göre daha yüksek olduğu ($p=0,04$) saptanmış, ancak hekimlerin cinsiyeti ve meslekte geçirdikleri süre ile elde edilen puanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı ($p>0,05$) belirtilmiştir (159). Çalışmamızda yaş gruplarına göre sorulara verilen cevaplarda; 'şüpheli hayvan ısırıklarında hayvanların gözlem süresi' sorusuna 30-35 yaş grubundaki katılımcılar istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap vermişlerdir ($p=0,035$). 'Kuduz ile temas öncesi profilaksisi' sorusuna 24-29 yaş grubundaki katılımcılar istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap vermişlerdir ($p=0,001$). 'Kuduz bağışıklamanın yaş gruplarına göre

farklılıkları' sorusuna >35 yaş grubundaki katılımcılar istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap vermişlerdir ($p=0,005$). 'Kuduz aşısı dozu' sorusuna 30-35 yaş grubundaki katılımcılar istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap vermişlerdir ($p=0,022$). 'Kuduz immünoglobülini dozu' sorusuna 30-35 yaş grubundaki katılımcılar istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap vermişlerdir ($p=0,026$).

Çalıştıkları kurumlara göre sorulara verilen cevapların kıyasında; 'Kuduz bulaşı açısından en yüksek riskli hayvan' sorusuna ikinci basamak devlet hastanesinde çalışan katılımcılar istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap vermişlerdir ($p=0,016$). İkinci basamak devlet hastanesinde çalışan katılımcılar kuduz aşısı yapılabilecek anatomik bölge sorusuna istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap vermişlerdir ($p=0,002$). 'Kuduz riskli yaralanmalarda kullanılması gereken antibiyotik sorusuna üniversite ve devlet hastanesi çalışanları, eğitim araştırma hastanesi çalışanlarına göre daha yüksek doğru cevap vermişlerdir ($p=0,008$). 'Kuduz immünoglobülini dozu' sorusuna üniversite ve devlet hastanesi çalışanları, eğitim araştırma hastanesi çalışanlarına göre daha yüksek cevap vermişlerdir ($p=0,032$).

Fenelon ve ark yapıları bir başka çalışmada Haiti'de hem halk hem sağlık çalışanlarının kuduz hastalığı hakkında bilgi düzeyleri ölçülmüştür. Genel bilgi düzeyinin sağlık çalışanlarında bile yeterli olmadığı raporlanmıştır (166). Kant ve ark yaptıkları bir başka çalışmada çoğu aile hekimi olan sağlık çalışanlarının viral zoonoz hastalıklar hakkındaki bilgi seviyeleri ölçülmüştür. Çalışmanın ana sonucunda sağlık çalışanlarının %35'inde yeterli bilgi saptanmıştır. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi'nde (KKKA) %86, kuduz enfeksiyonunda %76 ve Hantavirüs enfeksiyonunda %62 hakkında bilgi eksikliği saptanmıştı (167). Cezaroğlu ve ark yine ülkemizde yaptığı bir başka çalışmada hekimlerin kuduz dahil bildiri zorunlu hastalıklar hakkındaki bilgileri ölçülmüştür. Çalışmanın genel sonucunda tüm hekimlerin genel bilgi seviyelerinin yetersiz olduğu sonucuna ulaşılmış olup aile hekimlerinin bilgi seviyelerinin pratisyen hekimlere kıyasla daha iyi olduğu sonucuna ulaşılmıştır (168). Çalışmamızda mesleki sıfatlarına göre sorulara verilen cevaplarda: 'Kuduz bulaşıklamanın yaş gruplarına göre farklılıkları' sorusuna uzman ve asistan hekimler, pratisyen hekimlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap

vermişlerdir ($p=0,007$). ‘Kuduz immünoglobülini dozu’ sorusuna uzman hekimler istatistiksel olarak daha yüksek doğru cevap vermişlerdir ($p=0,042$).

Mesleki tecrübelerine göre sorulara verilen cevaplarda; ‘şüpheli hayvan ısırıklarında hayvanların gözlem süresi’ sorusuna 6-10 yıl tecrübeli katılımcılar istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap vermişlerdir ($p=0,008$). ‘Kuduz ile temas öncesi profilaksisi’ sorusuna 0-5 yıl tecrübeli katılımcılar istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap vermişlerdir ($p=0,004$). ‘Kuduz aşısı kaç dozdur?’ sorusuna 0-5 yıl tecrübeli katılımcılar istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap vermişlerdir ($p=0,025$). ‘Kuduz immünoglobülini kaç doz yapılır?’ sorusuna 6-10 yıl tecrübeli katılımcılar istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğru cevap vermişlerdir ($p=0,020$). Bizim çalışmamızın sonucunda toplam bir bilgi puanı belirlenmemiştir. Sorular üzerinden spesifik bilgi düzeyi tespiti yaptık. Bu sebeple genel bilgi düzeyi açısından literatür ile ilgili bir kıyaslama yapamamaktayız ancak genel olarak kadın hekimler, 30-35 yaş grubu ve 2. basamak devlet hastanesi çalışanları genel konularda daha yüksek bilgi düzeyine sahipken, eğitim ve rehber okuma oranları da bilgi düzeyini etkileyen faktörler olarak öne çıkmıştır. Bu durum devlet hastanelerine başvuran kuduz riskli teması olan hasta sayısının fazla olmasıyla açıklanabilir. Görülen hasta sayısı arttıkça hekim tecrübesinin arttığı düşünülmüştür.

Hennenfent ve ark yaptıkları bir çalışmada 952 hekim ve 125 veteriner hekim sorulara yanıt vermiştir. Veteriner hekimlerin tıp doktorlarından genel bilgi düzeyinde daha iyi bir noktada olduğu saptanmıştır. Ancak konu alt başlıklarında mesleki gruplar arasında bazı farklılıklar da saptanmıştır (163). Deori ve ark yaptığı çalışmada katılımcıların %97’si kuduzun bulaşma şeklinin farkındaydı. Katılımcıların sadece %37’si kuduzun en spesifik prodromal semptomunu bilmekteydi. Katılımcıların %96’sı kimin maruziyet öncesi profilaksi alması gerektiğini biliyordu, ancak sadece %39’u doğru maruziyet öncesi profilaksiyi biliyordu (157). Chowdhury ve ark yaptığı çalışmada genel varılan sonuç: sağlık çalışanlarının hayvan ısırığı yaralanmalarının yönetimi ve bağışıklama konularında önemli bilgi eksiklikleri olduğunu ortaya koymaktadır (158). Koruk ve ark yaptığı çalışmada; kuduz vakalarının doğru inkübasyon süresi hekimlerin %57,1’i tarafından bilinmekteydi. Hekimlerin %88,1’i olası maruziyet yollarının farkında iken, sadece %44’ü mukozal temasın da bulaşmaya

yol açabileceği bilgisine sahipti. Hekimlerin %96,4'ü kedi ve köpeklerin hastalığı bulaştırabileceğini doğru bir şekilde belirtirken, tilkilerin de bulaşmada rolü olduğu gerçeği sadece %48,8 tarafından biliniyordu. Maruziyet sonrası profilaksi katılımcıların %65,5'i tarafından doğru bir şekilde belirtilmiştir, ancak sadece %17,9'u maruziyet öncesi profilaksi hakkında doğru bilgiye sahiptir (159). Hennenfent ve ark yaptıkları bir başka çalışmada, veteriner hekimlerin, kuduz vektörleri ve hayvanlardaki klinik belirtiler konusunda doktorlardan daha bilgili olduğu ancak doktorların, kuduzun bulaşma yollarını veteriner hekimlerden daha iyi bildiği saptandı (163). Fenelon ve ark yapıları bir başka çalışmada tıp fakültesi uzmanlarının çoğunluğu köpeklerin kuduz için ana rezervuar olduğunu kabul etmiştir (%98), ancak sadece %28'i yarasaların ve %14'ü fırvun farelerinin kuduz enfeksiyonu için risk oluşturduğunu bildirmiştir. Katılımcıların %73'ü kuduz bulaşma mekanizması olarak ısırıkları, %20'si ise tükürüğe maruz kalmayı bildirmiştir (166). Bizim çalışmamızda da köpeklerin kuduz bulaştırabilecek en yaygın hayvan olduğu bilgisi %88,4 hekim tarafından bilinirken en tehlikeli hayvan grubu olarak 'kurt, tilki, çakal' bilgisi sadece %27,2 hekim tarafından biliniyordu. Hastalığın bulaşma yolları, profilaksisi ve takibi ile ilgili sorularımız ise genel olarak >%50 düzeyinde hekim tarafından doğru cevaplandı.

Monje ve ark yaptığı çalışmada tüm katılımcıların yalnızca %44'ü kuduz hakkında yeterli bilgiye sahipti. Katılımcıların yarısı (%50) sınırlı sayıda iyi uygulamaya sahiptir (160). Ba ve ark yaptığı çalışmanın ana sonuçlarında veteriner hekimlerin doktorlara kıyasla daha iyi bir bilgi ve uygulama seviyesine sahip olduğu belirtilmiştir. Bunun dışında büyük merkezlerde (şehirlerde) çalışan hekimlerin de kırsal bölgedeki çalışanlara göre daha iyi bir bilgi ve uygulama seviyesine sahip olduğu belirtilmişti (161). Jeanpetit ve ark yaptığı çalışmanın ana sonucunda da %75 hekim kuduz riskiyle ilgili bilgilerinin yetersiz olduğunu kabul etmiştir (162). Şimşek ve ark Ankara'da sağlık çalışanları üzerinde gerçekleştirdikleri bir çalışmada, katılımcılara kuduz riskli hayvanlar, Tetanoz, Sütur, Kuduz Profilaksisi (TSKP) ve kuduz immünoglobülini ile ilgili bir anket formu, eğitim öncesi ve sonrası uygulanmıştır. Eğitim öncesi ve sonrası alınan puanlar karşılaştırıldığında, katılımcıların puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlenmiş ve bu farkın yüksek derecede anlamlı olduğu belirtilmiştir ($p < 0,001$) (169). Hennenfent ve

ark yaptıkları çalışmada, Kuduz immünglobulin ve aşı uygulaması ile ilgili doktorların yalnızca %39,4'ü doğru temas sonrası profilaksi protokolünü bilmişti. Bu oran veteriner hekimlerde %50 civarındaydı. Kuduz virüsüne maruz kalan ancak daha önce aşılanmış kişilere ek doz aşı gerektiğini veteriner hekimlerin %97,6'sı, doktorların %85,6'sı doğru bilmişti. Aşılama ve profilaksinin güncel protokollerine hakimiyet sorularında %19-38 arasındaydı (163). Fenelon ve ark yaptıkları diğer bir çalışmada doktorların %34'ü ısırık yarasını su ve sabunla yıkayacaklarını bildirmiş ve %2-8'i ısırık sonrası tedavinin bir bileşeni olarak kuduz aşısından özellikle bahsetmiştir. Sağlık çalışanlarının %15'inden daha azı kuduzdan korunma konusunda eğitim almıştır (165). Bizim çalışmamızda da daha uzun ve spesifik eğitim dönemlerine sahip uzman ve asistan hekimler, "kuduz bağışıklamanın yaş gruplarına göre farklılıkları" ($p=0,007$) ve "kuduz immünoglobülini dozu" ($p=0,042$) sorularında pratisyen hekimlere göre daha yüksek doğru cevap oranına sahipti.

Çalışmamızda katılımcıların %86,4'ü kuduz riskli temasa yaklaşım eğitimi almıştı. %79,6'sı eğitime katılmak istemekteydi. %54,4'ü kuduz hastalığı rehberini okumuştur.

6. SONUÇ

Çalışmamızda Acil Tıp hekimlerinin kuduz riskli teması olan hastaya yaklaşımı sorgulanmıştır. Anket soruları günlük pratikte uygulanması gereken tedaviler ve bu hastalara yaklaşımla ilgilidir. Anket sorularına verilen cevaplar baz alınır, acil tıp hekimlerinin kuduz riskli teması olan hastalara yaklaşımıyla alakalı bilgi ve beceri eksikliği olduğu görülmektedir. Bu konuyla ilgili olarak öneriler sıralanmıştır;

Eğitim programlarının genişletilmesi: Özellikle genç ve pratisyen hekimler için temel ve ileri düzey eğitim programları düzenlenmelidir.

Rehber kullanımının artırılması: Sağlık Bakanlığı'nın rehberi hakkında farkındalık artırıcı kampanyalar düzenlenmeli ve rehberin sürekli güncel tutulması sağlanmalıdır.

Uygulamalı eğitimler: Pratik uygulama içeren atölyeler ve simülasyon eğitimleri organize edilmelidir.

Düzenli bilgi testleri: Eğitim programlarından sonra bilgi seviyesini ölçen değerlendirmeler yapılmalı ve eksik konulara yönelik ek eğitim verilmelidir.

Kurumlar arası iş birliği: Üniversite hastaneleri ve 2. basamak acil servisler arasında bilgi ve deneyim paylaşımı yapılmalı, ortak eğitim programları düzenlenmelidir.

Sürekli mesleki gelişim desteği: Sağlık çalışanlarının bilgi güncelleme ihtiyaçları düzenli aralıklarla belirlenmeli ve desteklenmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Liu Q, He Q, Zhu W. Deoxynivalenol mycotoxin inhibits rabies virus replication in vitro. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(9), 7793. <https://doi.org/10.3390/ijms24097793>
2. Balaram D, Taylor L, Doyle K, Davidson E, Nel L. World rabies day – a decade of raising awareness. *Tropical Diseases Travel Medicine and Vaccines*. 2016; 2(1). <https://doi.org/10.1186/s40794-016-0035-8>
3. Taylor L, Nel L. Global epidemiology of canine rabies: past, present, and future prospects. *Veterinary Medicine Research and Reports*, 2015; 361. <https://doi.org/10.2147/vmrr.s51147>
4. Kebkiba B, Ouagal M, Kourdina M, Naissengar K, Mindekem R, Oussiguéré A. Situation of rabies in the republic of chad. *Animal and Veterinary Sciences*. 2017; 5(4), 52. <https://doi.org/10.11648/j.av.s.20170504.11>
5. Wallace R, Etheart M, Ludder F, Augustin P, Fénelon N, Franka R, Millien M. The health impact of rabies in haiti and recent developments on the path toward elimination, 2010–2015. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2017; 97(4_Suppl), 76-83. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0647>
6. Morilla R, Cabanlit K, Luga A, Demayo C, Sidic J, Demayo C. Assessing six decades of rabies in the philippines. *International Journal of Public Health Science (Ijphs)*. 2023; 12(1), 1. <https://doi.org/10.11591/ijphs.v12i1.21956>
7. Ojo D. T, Nwadike V. U, Onyedibe K. I, Kalu I. E, Ojide K. C. Rabies in Nigeria: A review of literature. *African Journal of Clinical and Experimental Microbiology*. 2016; 17(2), 159-163. <https://doi.org/10.4314/ajcem.v17i2.12>
8. Singh A, Rochwani R, Sagar I, Riya, Jain A. A cross sectional study to assess awareness regarding rabies amongst medical students of rajindra hospital, patiala, punjab. *International Journal of Community Medicine and Public Health*. 2019; 6(2), 690. <https://doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20190192>
9. Huang Y, Li M. Application of a mathematical model in determining the spread of the rabies virus: simulation study. *Jmir Medical Informatics*. 2020; 8(5), e18627. <https://doi.org/10.2196/18627>

10. Rupprecht CE, Smith JS, Fekadu M, Childs JE. The ascension of wildlife rabies: A cause for public health concern or intervention? *Emerg Infect Dis* 1995; 1:107-114.
11. Nakahara T, Toriumi H, Irie T, Takahashi T, Ameyama S, Mizukoshi M, Kawai A. Characterization of a slow-migrating component of the rabies virus matrix protein strongly associated with the viral glycoprotein. *Microbiology and Immunology*. 2003; 47(12), 977-988. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2003.tb03458.x>
12. Astray R, Jorge S, Pereira C. Rabies vaccine development by expression of recombinant viral glycoprotein. *Archives of Virology*. 2016; 162(2), 323-332. <https://doi.org/10.1007/s00705-016-3128-9>
13. Fontana D, Kratje R, Etcheverrigaray M, Prieto C. Immunogenic virus-like particles continuously expressed in mammalian cells as a veterinary rabies vaccine candidate. *Vaccine*. 2015; 33(35), 4238-4246. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.03.088>
14. Koraka P, Bosch B, Cox M, Chubet R, Amerongen G, Lövgren-Bengtsson K, ... Osterhaus A. A recombinant rabies vaccine expressing the trimeric form of the glycoprotein confers enhanced immunogenicity and protection in outbred mice. *Vaccine*. 2014; 32(36), 4644-4650. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.06.058>
15. Yale G, Condori R, Costa N, Long N, Minh P, Chuong V, Yu L. Portable rabies virus sequencing in canine rabies endemic countries using the oxford nanopore minion. *Viruses*. 2020; 12(11), 1255. <https://doi.org/10.3390/v12111255>
16. Ajorloo M, Moradi M, Zarif B, Alamdary A, Gholami A. Phylogeny study of some vaccinal strains of rabies virus and comparing their antigenic glycoprotein specificity with the wild type. 2017; <https://doi.org/10.15405/epsbs.2017.09.7>
17. Li Q. Immunogenicity and antigenicity of the ectodomain of rabies virus glycoprotein stably expressed in hek293t cells. *International Journal of Medical Sciences*. 2023; 20(10), 1282-1292. <https://doi.org/10.7150/ijms.87134>
18. Fooks A, Banyard A, Ertl H. New human rabies vaccines in the pipeline. *Vaccine*. 2019; 37, A140-A145. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.08.039>

19. Ertl H. Novel vaccines to human rabies. *Plos Neglected Tropical Diseases*. 2009; 3(9), e515. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000515>
20. Badrane H, Bahloul C, Perrin P, Tordo N. Evidence of twolyssavirusphylogroups with distinct pathogenicity and immunogenicity. *Journal of Virology*. 2001; 75(7), 3268-3276. <https://doi.org/10.1128/jvi.75.7.3268-3276.2001>
21. Jacob Y, Réal É, Tordo N. Functional interaction map of lyssavirus phosphoprotein: identification of the minimal transcription domains. *Journal of Virology*. 2001; 75(20), 9613-9622. <https://doi.org/10.1128/jvi.75.20.9613-9622.2001>
22. WHO Expert Consultation on Rabies. WHO Technical Report Series No: 931. First report. pp. 1-106. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2005.
23. Child EJ, Noah ZD, Rupprecht EC. Rabies. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, *Infectious Diseases*. pp.1545-59, 2nd Ed. W. B. Saunders Company. Philadelphia, USA, 1998.
24. Bassin S.L., Rupprecht CE., Bleck TP Rhabdoviruses. In: Mandell, Douglas and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases*, pp 2249-2258. 7th. Ed. Churchill Livingstone, New York, USA, 2010.
25. Büke M, Büke AÇ. Topçu AW. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* s.1029- 104, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002.
26. Fooks AR, Cliquet F, Finke S, Freuling C, Hemachudha T, Mani RS, et al. Rabies. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3(1):17091. doi:10.1038/nrdp.2017.91.
27. Adedeji A, Okonko I, Eyarefe O, Adedeji O, Babalola E, Ojezele M, et al. An overview of rabies -history, epidemiology, control and possible elimination. *African Journal of Microbiology Research*. 2010;4(22):2327–2338.
28. Steele JH, Fernandez PJ. History of rabies and global aspects. Ed: Baer GM, *The Natural History of Rabies*, 2. Baskı. pp. 1-24, CRC Press, Florida, ABD, 1991. <https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=CFIPEAAAQB> AJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=rabies+history&ots=HpNiwQsSzm&sig=1GbLE0R4MFyhziK_Hm6CQjdHKcg&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false. (Erişim:9.05.2022).

29. Karna G, Kara A. Kuduz; patogenez, tanı ve profilaksi. Hacettepe Med J 2001;32(2):114-124.
30. Baer GM, eds. The Natural History of Rabies, pp. 1-24. 2. ed. Boca Raton, Florida CRC Press, USA, 1991.
31. Tunçman M.Z. Kuduz Hastalığı Hakkında Bilgiler. s.11-12, Latin Matbası, İstanbul, 1973.
32. Natesan K, Isloor S, Balamurugan V, Sharada R, Rathnamma D, Fooks A. Developments in rabies vaccines: the path traversed from pasteur to the modern era of immunization. Vaccines. 2023; 11(4), 756. <https://doi.org/10.3390/vaccines11040756>
33. Müller F, Freuling C. Rabies control in europe: an overview of past, current and future strategies. Revue Scientifique Et Technique De L Oie. 2018; 37(2), 409-419. <https://doi.org/10.20506/rst.37.2.2811>
34. Riccardi N, Giacomelli A, Antonello R, Gobbi F, Angheben A. Rabies in europe: an epidemiological and clinical update. European Journal of Internal Medicine. 2021; 88, 15-20. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.04.010>
35. Ünver S.A. Hekim Konyalı Hacı Paşa. İ.Ü. T.T.E Yayınları, İstanbul, 1953
36. Unat E.K. Türkiyede Kuduz Sorunu. s.1-20, İ. Ü. Fen Fakültesi Basım Atölyesi, İstanbul, 1985.
37. Vos A, Ün H, Hampson K, Balogh K, Aylan O, Freuling C, Johnson N. Bovine rabies in turkey: patterns of infection and implications for costs and control. Epidemiology and Infection. 2013; 142(9), 1925-1933. <https://doi.org/10.1017/s0950268813002811>
38. Celep G. The story of post-exposure rabies prophylaxis at the pediatric emergency department. Journal of Pediatric Infectious Diseases. 2020; 15(05), 248-256. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714708>
39. Yardımcı H. Zoonotik hastalıklar, bulaşma yolları ve halk sağlığına etkileri. 2024; 119-130. <https://doi.org/10.53478/tuba.978-625-6110-02-1.ch10>
40. Shabansalmani N. A notable increase in human rabies mortality after ten years in iran in 2022: a case series study. Epidemiol Health System J. 2023; 10(4), 187-190. <https://doi.org/10.34172/ehsj.25202>

41. Tu C, Feng Y, Wang Y. Animal rabies in the people's republic of china. *Revue Scientifique Et Technique De L Oie*. 2018; 37(2), 519-528. <https://doi.org/10.20506/rst.37.2.2820>
42. Fisher C, Streicker D, Schnell M. The spread and evolution of rabies virus: conquering new frontiers. *Nature Reviews Microbiolo*. 2018; gy. 16(4), 241-255. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2018.11>
43. Meslin F-X, Fishbein DB, Matter HC: Rationale and prospects for Rabies elimination in developing countries in: Rupprecht CE, Dietzschold B, Koprowski H, ed. *Lyssaviruses*. Pp.1-26, Springer-Verlag, Berlin, 1994.
44. WHO Position paper on Rabies. *Weekly Epidemiological Record*. No: 49/50, World Health Organization 2007;82:425-436.
45. The Journal of Rabies Bulletin Europe, Information Surveillance Report, 2009; (2)
46. Song Y, Wang M, Jiang H, Wang Y, Zhu L, Liu N, Zhu, B. A case of atypical rabies with adams-stokes syndrome a case report. 2022; <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2330205/v1>
47. Park, S., Crane, I., Pal, K., & Cagnina, R. (2019). Rabies encephalitis with myocarditis mimicking st-elevation myocardial infarction. *Open Forum Infectious Diseases*, 6(6). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz260>
48. Cabral-Marques O, Bastos V, Silva V, Rodrigues É, Moraes C, Nobile A, Casseb L. Neuroimmunology of rabies: new insights into an ancient disease. 2023; <https://doi.org/10.22541/au.168424762.21940833/v1>
49. Jackson A. Rabies: a medical perspective. *Revue Scientifique Et Technique De L Oie*. 2018; 37(2), 569-580. <https://doi.org/10.20506/rst.37.2.2825>
50. Hemachudha T, Wacharapluesadee S, Mitrabhakdi E, Wilde H, Morimoto K, Lewis R. Pathophysiology of human paralytic rabies. *Journal of Neurovirology*. 2005; 11(1), 93-100. <https://doi.org/10.1080/13550280590900409>
51. Sundaramoorthy V, Green D, Locke K, O'Brien C, Dearnley M, Bingham J. Novel role of sarm1 mediated axonal degeneration in the pathogenesis of rabies. *Plos Pathogens*, 2020; 16(2), e1008343. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008343>

52. Nuovo G, DeFaria D, Chanona-Vilchi J, Zhang Y. Molecular detection of rabies encephalitis and correlation with cytokine expression. *Modern Pathology*. 2005; 18(1), 62-67. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800274>
53. Besson B, Sonthonnax F, Duchateau M, Khalifa Y, Larrous F, Eun H, Bourhy H. Regulation of nf- κ b by the p105-abin2-tp12 complex and relap43 during rabies virus infection. *Plos Pathogens*. 2017; 13(10), e1006697. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006697>
54. Ubol S, Sukwattanapan C, Maneerat Y. Inducible nitric oxide synthase inhibition delays death of rabies virus-infected mice. *Journal of Medical Microbiology*. 2001; 50(3), 238-242. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-50-3-238>
55. Monroy-Gómez J, Santamaría G, Torres-Fernández O. Overexpression of map2 and nf-h associated with dendritic pathology in the spinal cord of mice infected with rabies virus. *Viruses*. 2018; 10(3), 112. <https://doi.org/10.3390/v10030112>
56. Jackson A. Diabolical effects of rabies encephalitis. *Journal of Neurovirology*. 2015; 22(1), 8-13. <https://doi.org/10.1007/s13365-015-0351-1>
57. Villamar M, Smith V, Smith J, Wilson D, Nuovo G. Rabies encephalitis presenting with new-onset refractory status epilepticus-update. *Neurology Clinical Practice*. 2020; 10(1). <https://doi.org/10.1212/cpj.0000000000000731>
58. Hooper D, Phares T, Fabis M, Roy A. The production of antibody by invading b cells is required for the clearance of rabies virus from the central nervous system. *Plos Neglected Tropical Diseases*. 2009; 3(10), e535. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000535>
59. Roy A, Phares T, Koprowski H, Hooper D. Failure to open the blood-brain barrier and deliver immune effectors to central nervous system tissues leads to the lethal outcome of silver-haired bat rabies virus infection. *Journal of Virology*. 2007; 81(3), 1110-1118. <https://doi.org/10.1128/jvi.01964-06>
60. Willoughby R, Opladen T, Maier T, Rhead W, Schmiedel S, Hoyer J, Hoffmann G. Tetrahydrobiopterin deficiency in human rabies. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2008; 32(1), 65-72. <https://doi.org/10.1007/s10545-008-0949-z>
61. Regunath H, Chinnakotla B, Rojas-Moreno C, Salzer W, Hughes N, Sangha H. A case of fatal serotonin syndrome-like human rabies caused by tricolored bat-

- associated rabies virus. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2016; 94(6), 1376-1379. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0852>
62. Arslan F, Vahaboğlu H. An update to the critical appraisal of milwaukee protocol. 2022; <https://doi.org/10.1101/2022.12.14.22283490>
 63. Leung AKC, Davies HD, Hon K-LE. Rabies: epidemiology, pathogenesis, and prophylaxis. Advances in Therapy. 2007;24(6):1340–1347.
 64. Warrell M, Warrell D. Rabies and other lyssavirus diseases. The Lancet. 2004;363 (9413):959–969.
 65. Singh R, Singh KP, Cherian S, Saminathan M, Kapoor S, Manjunatha Reddy GB, et al. Rabies – epidemiology, pathogenesis, public health concerns and advances in diagnosis and control: a comprehensive review. Veterinary Quarterly. 2017;37(1):212-251.
 66. Jackson A. Rabies encephalitis. International Journal of Infectious Diseases. 2016; 45, 26. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.02.089>
 67. Sağlık Bakanlığı Kuduz Profilaksi Rehberi 2019. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoonotik-vektorel-hastaliklar-db/zoonotik-hastaliklar/2-Kuduz/6-Rehberler/Kuduz_Profilaksi_Rehberi.pdf.
 68. Jackson A. Rabies pathogenesis update. Revista Pan-Amazônica De Saúde. 2010; 1(1). <https://doi.org/10.5123/s2176-62232010000100023>
 69. Madhusudana S, Sukumaran S. Antemortem diagnosis and prevention of human rabies. Annals of Indian Academy of Neurology. 200; 811(1), 3. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.40219>
 70. Nigg A, Walker P. Overview, prevention, and treatment of rabies. Pharmacotherapy the Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 2009; 29(10), 1182-1195. <https://doi.org/10.1592/phco.29.10.1182>
 71. Subramanian U, Ganesan S, Sethuraman K, Baskara, R. Rabies encephalitis with an unusually long latency period. Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences. 2016; 5(93), 6904-6905. <https://doi.org/10.14260/jemds/2016/1562>
 72. Johnson N, Fooks A, McColl K. Reexamination of human rabies case with long incubation, australia. Emerging Infectious Diseases. 2008; 14(12), 1950-1951. <https://doi.org/10.3201/eid1412.080944>

73. Chacko K, Parakadavathu R, Almaslamani M, Nair A, Chekura A, Madhavan I. Diagnostic difficulties in human rabies: a case report and review of the literature. *Qatar Medical Journal*. 2016; (2). <https://doi.org/10.5339/qmj.2016.15>
74. Holikatti P, Kar N. Rabies may mimic acute psychiatric illness: clinical suspicion is the key. *Progress in Neurology and Psychiatry*. 2018; 22(2), 20-22. <https://doi.org/10.1002/pnp.500>
75. Lu A, Shah P, Shen P, Lee P, Nidecker A, Nundkumar A, Bobinski M. Temporal evolution on mri of successful treatment of rabies. *Clinical Imaging*. 2015; 39(5), 893-896. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2015.04.013>
76. Esmael H. Rabies suspected human cases in and around jimma zone, south west ethiopia. *Asian Journal of Medical and Biological Research*. 2023; 9(4), 126-133. <https://doi.org/10.3329/ajmbr.v9i4.68971>
77. Bizri A, Azar A, Salam N, Mokhbat J. Human rabies in lebanon: lessons for control. *Epidemiology and Infection*. 2000; 125(1), 175-179. <https://doi.org/10.1017/s0950268899004306>
78. Holley-Mallo R. All the better to taste you with, my dear. *Advanced Emergency Nursing Journal*. 2024; 46(2), 118-125. <https://doi.org/10.1097/tme.0000000000000513>
79. Daher E, Júnior G, Barros F, Gurgel T, Patrocínio R. Renal involvement in human rabies: clinical manifestations and autopsy findings of nine cases from northeast of brazil. *Revista Do Instituto De Medicina Tropical De São Paulo*. 2005; 47(6), 315-320. <https://doi.org/10.1590/s0036-46652005000600002>
80. Haider S. Rabies: old disease, new challenges. *Canadian Medical Association Journal*. 2008; 178(5), 562-563. <https://doi.org/10.1503/cmaj.071709>
81. Kaufman D, Teng E, Biro N. Rabies encephalitis and the use of optic nerve sheath diameter to detect elevated intracranial pressure. *Cureus*. 2022; <https://doi.org/10.7759/cureus.32154>
82. John G. Atypical paralytic rabies — a case-study from kerala, india. *Journal of Preventive Medicine and Holistic Health*. 2021; 7(2), 131-136. <https://doi.org/10.18231/j.jpmmh.2021.024>
83. Hunter M, Johnson N, Hedderwick S, McCaughey C, Lowry K, McConville J, Fooks A. Immunovirological correlates in human rabies treated with therapeutic

- coma. *Journal of Medical Virology*. 2010; 82(7), 1255-1265. <https://doi.org/10.1002/jmv.21785>
84. Liu X. Rabv induces biphasic actin cytoskeletal rearrangement through rac1 activity modulation. *Journal of Virology*. 2024; 98(7). <https://doi.org/10.1128/jvi.00606-24>
85. Jacevičienė I, Razmuviene D, Čaplinskas S, Tamosiunas V, Jacevičius E, Milius J. Vaccination of humans and domestic and wild animals against rabies in lithuania 2006–2010. *Biologija*. 2011; 57(3). <https://doi.org/10.6001/biologija.v57i3.1880>
86. Duarte N, Neto R, Viana V, Feijão L, Alencar C, Heukelbach J. Clinical aspects of human rabies in the state of ceará, brazil: an overview of 63 cases. *Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical*. 2021; 54. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0104-2021>
87. Singhai M, Sood V, Priyanka Y, Kiran K, Jaiswal R, Shyam M, Tiwari S. Intravital diagnosis of rabies in patients with acute encephalitis: a study of two cases. *Infectious Disease Reports*. 2022; 14(6), 967-970. <https://doi.org/10.3390/idr14060095>
88. Pathak S, Horton D, Lucas S, Brown D, Quaderi S, Polhill S, Brown M. Diagnosis, management and post-mortem findings of a human case of rabies imported into the united kingdom from india: a case report. *Virology Journal*. 2014; 11(1). <https://doi.org/10.1186/1743-422x-11-63>
89. Ledesma L, Lemos E, Horta M. Comparing clinical protocols for the treatment of human rabies: the milwaukee protocol and the brazilian protocol (recife). *Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical*. 2020; 53. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0352-2020>
90. Tobiume M, Sato Y, Katano H, Nakajima N, Tanaka K, Noguchi A, Sata T. Rabies virus dissemination in neural tissues of autopsy cases due to rabies imported into japan from the philippines: immunohistochemistry. *Pathology International*. 2009; 59(8), 555-566. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2009.02406.x>
91. Suraweera W, Morris S, Kumar R, Warrell D, Warrell M, Jha P. Deaths from symptomatically identifiable furious rabies in india: a nationally representative

- mortality survey. *Plos Neglected Tropical Diseases*. 2012; 6(10), e1847. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001847>
92. Bizri A, Alawieh A, Ghosn N, Berry A, Musharrafieh U. Challenges facing human rabies control: the lebanese experience. *Epidemiology and Infection*. 2013; 142(7), 1486-1494. <https://doi.org/10.1017/s0950268813002392>
 93. AL-Eitan L, Wu G, Golding M, Tang Y, Goharriz H, Marston D, Fooks A. Whole-genome sequencing and phylogenetic analysis of rabies viruses from jordan. *Plos Neglected Tropical Diseases*. 2021; 15(5), e0009431. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009431>
 94. Büyük Y, Üzün İ, Aybar Y, Kurnaz G, Özaras R. Rabies in turkey: three human cases illustrating the importance of suspecting exposure. *Wilderness and Environmental Medicine*. 2007; 18(3), 214-217. <https://doi.org/10.1580/06-weme-br-054r.1>
 95. Balamurgan N, Shah S, Menezes R, Thirumalaikolundusubramanian P. Hypersexuality in a 28-year-old woman with rabies. *Archives of Sexual Behavior*. 2011; 40(6), 1327-1328. <https://doi.org/10.1007/s10508-011-9788-3>
 96. Faye M, Faye O, Paola N, Ndione M, Diagne M, Diagne C, Faye O. Rabies surveillance in senegal 2001 to 2015 uncovers first infection of a honey-badger. *Transboundary and Emerging Diseases*. 2022; 69(5). <https://doi.org/10.1111/tbed.14465>
 97. Shwiff S, Aenishaenslin C, Ludwig A, Berthiaume P, Bigras-Poulin M, Kirkpatrick K, Bélanger D Bioeconomic modelling of raccoon rabies spread management impacts in quebec, canada. *Transboundary and Emerging Diseases*. 2012; 60(4), 330-337. <https://doi.org/10.1111/j.1865-1682.2012.01351.x>
 98. Arif S, Ali K, Manzoor R, Quratulain K. L, Malik M. RABIES-A Zoonotic Disease. *Zoonosis*, Unique Scientific Publishers, Faisalabad, Pakistan. 2023; 3, 187-203.
 99. Hemachudha T, Laothamatas J, Rupprecht CE. Human rabies: a disease of complex neuropathogenetic mechanisms and diagnostic challenges. *The Lancet Neurology*. 2002;1(2):101–109.
 100. Nadin-Davis S. Fehlner-Gardiner C. Chapter 5 lyssaviruses—current trends. 2008; 207-250. [https://doi.org/10.1016/s0065-3527\(08\)00005-5](https://doi.org/10.1016/s0065-3527(08)00005-5)

101. Koksall A. O, Yilmaz A. A, Ozdemir O, Cicek S, Yilmaz S. Assessment of 200 pediatric patients exposed to rabies risk. *Arch Argent Pediatr*, 2015; 113(5), 419-424.
102. Wu X. Research on the rabies and rabies vaccines. *Theoretical and Natural Science*. 2023; 24(1), 146-150. <https://doi.org/10.54254/2753-8818/24/20231142>
103. Pinto A, Drake T, Cayci Z, Burmeister L. Thyroid storm with coma in a patient with metastatic thyroid carcinoma and graves disease: won the battle but lost the war. *Aace Clinical Case Reports*. 2019; 5(1), e7-e12. <https://doi.org/10.4158/accr-2018-0262>
104. Mani R, Damodar T, Divyashree S, Domala S, Gurung B, Jadhav V, Tambi P. Case reports: survival from rabies: case series from india. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2019; 100(1), 165-169. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0711>
105. Kuang D, Luo M, Chen J, Liang C, Cai Z, Yuan Z, Fu C. Case report: blood purification effectively relieves multiple system failure in patient with rabies. *Frontiers in Public Health*. 2022; 10. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.979828>
106. David F, Castedo J, Prisco I, França S, Gonçalves C, Monteiro S. A case of cerebral air embolism after dental procedure. *Cureus*. 2023; <https://doi.org/10.7759/cureus.34976>
107. Manesh A, Mani R, Pichamuthu K, Jagannati M, Mathew V, Karthik R, Varghese G. Case report: failure of therapeutic coma in rabies encephalitis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2018; 98(1), 207-210. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0153>
108. Gao Y, Gu H, Yang J, Yang L, Li Z, Zhang J. Prognosis of patients in prolonged coma after severe carbon monoxide poisoning. *Human & Experimental Toxicology*. 2021; 40(8), 1355-1361. <https://doi.org/10.1177/0960327121997992>
109. Lee T, Kitchell A, Siu A, Chen N. Validation of the full outline of unresponsiveness score coma scale in patients clinically suspected to have acute stroke in the emergency department. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*. 2017; 24(5), 230-236. <https://doi.org/10.1177/1024907917724723>

110. Farhat S, Halabi T, Makki A, Atweh S, Nasreddine W, Beydoun A. Coma with absent brainstem reflexes and a burst suppression on eeg secondary to baclofen toxicity. *Frontiers in Neurology*. 2020; 11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00404>
111. Sadeghi M, Moallem S, Yousefi-Abdolmaleki E, Montazeri M. The rabies early death phenomenon: a report of ineffective administration of rabies vaccine during symptomatic disease. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2015; 19(7), 422-424. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.160292>
112. Mallewa M, Fooks A, Banda D, Chikungwa P, Mankhambo L, Molyneux E, Solomon T. Rabies encephalitis in malaria-endemic area, malawi, africa. *Emerging Infectious Diseases*. 2007; 13(1), 136-139. <https://doi.org/10.3201/eid1301.060810>
113. Parize P, Dacheux L, Larrous F, Bourhy H, The shift in rabies epidemiology in france: time to adjust rabies post-exposure risk assessment. *Eurosurveillance*. 2018; 23(39). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2018.23.39.1700548>
114. Mani R, Anand A, Madhusudana S. Human rabies in india: an audit from a rabies diagnostic laboratory. *Tropical Medicine & International Health*. 2016; 21(4), 556-563. <https://doi.org/10.1111/tmi.12669>
115. Mader E, Maury J, Santana-Gould L, Craver R, El-Abassi R, Segura-Palacios E, Sumner A. Human rabies with initial manifestations that mimic acute brachial neuritis and guillain-barré syndrome. *Clinical Medicine Insights Case Reports*. 2012; 5, CCRep.S9318. <https://doi.org/10.4137/ccrep.s9318>
116. Goravey W, Husain A, Ali G, Maslamani M, Ziglam H. Antemortem diagnosis of human rabies: a case report. *Clinical Case Reports*. 2020; 9(2), 711-713. <https://doi.org/10.1002/ccr3.3615>
117. Chhabra M. Evaluation of direct rapid immunohistochemistry test (drit) for postmortem diagnosis of rabies. *Journal of Communicable Diseases*. 2017; 49(3), 9-13. <https://doi.org/10.24321/0019.5138.201715>
118. Dabo G, Kané B, Doumbia L, Diallo K, Sangaré A, Dembélé G, Minta D. Laboratory confirmation of human rabies by rt-pcr and qrt-pcr bamako: report of a case in a 4-year-old girl at the mali hospital. *Open Journal of Pediatrics*. 2022; 12(01), 252-262. <https://doi.org/10.4236/ojped.2022.121028>

119. Mani R, Madhusudana S, Mahadevan A, Reddy V, Belludi A, Shankar S. Utility of real-time taqman pcr for antemortem and postmortem diagnosis of human rabies. *Journal of Medical Virology*. 2013; 86(10), 1804-1812. <https://doi.org/10.1002/jmv.23814>
120. Faye M, Dacheux L, Weidmann M, Diop S, Loucoubar C, Bourhy H, Faye O. Development and validation of sensitive real-time rt-pcr assay for broad detection of rabies virus. *Journal of Virological Methods*. 2017; 243, 120-130. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2016.12.019>
121. Liu Y, Mo X, Feng Y, Weng X, Wang Y, Li X, Peng J. Metagenomic next-generation sequencing for the etiological diagnosis of rabies virus in cerebrospinal fluid. *Frontiers in Medicine*. 2023; 10. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.982290>
122. Kader M, Madhusudana S, Ravi V, Desai A. Presence of rabies specific immune complexes in cerebro-spinal fluid can help in ante-mortem diagnosis of human paralytic rabies. *Journal of Clinical Virology*. 2006; 37(3), 162-167. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2006.06.010>
123. Mani R, Madhusudana S. Laboratory diagnosis of human rabies: recent advances. *The Scientific World Journal*. 2013; (1). <https://doi.org/10.1155/2013/569712>
124. Câmara A, Gonzaga M, Ziober T, Queiroz C, Fino T, Castro M, Soto-Blanco B. Cerebrospinal fluid analysis in 58 ruminants showing neurological disorders. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 2020; 40(5), 346-354. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-6540>
125. Bryceson AD, Greenwood BM, Warrell DA, et al, Demonstration during life of rabies antigen in humans. *J Infect Dis* 1975; 131: 71-74.
126. Crepin P, Audry L, Rotivel Y, et al. Intravital diagnosis of human rabies by PCR using saliva and cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1117-1121.
127. Arai YT, Yamada K, Kameoka Y, et al. Nucleoprotein gene analysis of fixed and street rabies virus variants using RT-PCR. *Arch Virol*. 1997; 142: 1787-1796.
128. Nadin-Davis SA. Polymerase chain reaction protocols for rabies virus discrimination. *J Virol Methods*. 1998; 75:1-8.

129. Smith JS, Yager PA, Baer GM. A rapid reproducible test for determining Rabies neutralizing antibody. *Bull WHO*. 1973; 48:535-541.
130. Negri A. Beitrag zum Studium der Aetiologie der Tollwuth. *Z Hyg Infektionskr*. 1903; 43:507.
131. 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*, pp.217-228. 2nd. Ed FL: CRC Press, USA,1991.
132. Surve R, Pendharkar H, Bansal S. Paralytic rabies mimicking guillain-barré syndrome: the dilemma still prevails. *Journal of Neurocritical Care*, 2021; 14(1), 52-56. <https://doi.org/10.18700/jnc.210005>
133. Sheikh K, Ramos-Alvarez M, Jackson A, Li C, Asbury A. Griffin J. Overlap of pathology in paralytic rabies and axonal guillain–barré syndrome. *Annals of Neurology*, 2005; 57(5), 768-772. <https://doi.org/10.1002/ana.20482>
134. Korany R. M, Abdelgayed S. S. Viral diseases of zoonotic importance of domestic ruminants. *Veterinary Pathobiology & Public Health*, 2021; 367.
135. Rahman S, Isloor S. Rabies on the indian subcontinent. *Revue Scientifique Et Technique De L Oie*, 2018; 37(2), 529-542. <https://doi.org/10.20506/rst.37.2.2821>
136. Turillazzi E, Neri M, Pomara C, Riezzo I, Fineschi V. An immunohistochemical study on a tetanus fatal case using toxin fragment c (ttc). should it be a useful diagnostic tool?. *Neuropathology*, 2009; 29(1), 68-71. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2008.00912.x>
137. Novotna T. Tremorgenic mycotoxin poisoning in a dog: a case report. *Veterinární Medicína*, 2023; 68(12), 483-489. <https://doi.org/10.17221/82/2023-vetmed>
138. Jeyaraja K, Saikrishna K, Kumar E, Ramprabhu R. Botulism in dogs: a clinical case study. *Journal of Entomology and Zoology Studies*, 2021; 9(3), 346-347. <https://doi.org/10.22271/j.ento.2021.v9.i3e.8726>
139. Fishbain D.A, Barsky S, Goldberg M. Mono symptomatic hypochondriacal psychosis: Belief of contracting rabies. *Int J Psychiatry Med*, 1992; 22: 3-9.
140. Warrell M, Warrell D. Rabies: the clinical features, management and prevention of the classic zoonosis. *Clinical Medicine*, 2015; 15(1), 78-81. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.14-6-78>

141. Wilde H, Khavplod P, Hemachudha T et al. Postexposure Treatment of Rabies Infection: Can it be done without Immunoglobulin? *Clin Infect Dis* 2002; 34: 477-80.
142. Warrell MJ, Emerging aspects of rabies infection: with a special emphasis on children. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21:251-57.
143. Hattwick MAW, Weis TT, Stechsuite CJ et al. Recovery from rabies: A case report. *Ann Intern Med* 1972; 76:931-42.
144. Hu Wt, Willoughby RE Jr, Dhonau H et al. Long term follow up after treatment of rabies by induction of coma. *N Eng J Med* 2007; 357:945-946.
145. Rana S, Jahan A, Kaisar S, Siddiqi U, Sarker S, Begum M, Shamsuzzaman A. Knowledge, attitudes and perceptions about rabies among the people in the community, healthcare professionals and veterinary practitioners in bangladesh. *One Health*, 2021; 13, 100308. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2021.100308>
146. Rehman S, Rantam F, Rehman A, Effendi M, Shehzad A. Knowledge, attitudes, and practices toward rabies in three provinces of indonesia. *Veterinary World*, 2021; 2518-2526. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.2518-2526>
147. Liu C, Cahill JD. Epidemiology of rabies and current US vaccine guidelines. *Rhode Island Medical Journal*. 2013, 2020;103(6):51-53.
148. Ling M, Halim A, Ahmad D, Ramly N, Hassan M, Rahim S, Hidrus A. Rabies in southeast asia: a systematic review of its incidence, risk factors and mortality. *BMJ Open*. 2023; 13(5), e066587. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-066587>
149. Altantogtokh D. Rabies exposure from infected horse bite in an urban setting: a case study from mongolia. *Zoonotic Diseases*, 2023; 4(1), 1-7. <https://doi.org/10.3390/zoonoticdis4010001>
150. Zhu S, Guo C. Rabies control and treatment: from prophylaxis to strategies with curative potential. *Viruses*. 2016; 8(11):279. doi:10.3390/v8110279.
151. Zhang Y, Xing X, Long B, Cao Y, Hu S, Li X, Zhao L. A spatial and cellular distribution of rabies virus infection in the mouse brain revealed by first and single-cell rna sequencing. *Clinical and Translational Medicine*, 2022; 12(1). <https://doi.org/10.1002/ctm2.700>

152. Agarwal A, Garg D, Goyal V, Pandit A, Srivastava A, Srivastava M. Optic neuritis following anti-rabies vaccine. *Tropical Doctor*, 2019; 50(1), 85-86. <https://doi.org/10.1177/0049475519872370>
153. Okhovat S, Fox R, Magill J, Narula A. Sudden onset unilateral sensorineural hearing loss after rabies vaccination. 2015, *BMJ Case Reports*, bcr2015211977. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-211977>
154. Pannu A, Kumar R, Vijaykumar D, Priya L, Singh H, Bhalla, A. Paralytic rabies: an acute flaccid myelitis after inadequate post exposure prophylaxis. *Tropical Doctor*, 2019; 49(4), 301-302. <https://doi.org/10.1177/0049475519852223>
155. Arslan M. Ç. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi asistan hekimlerinin kuduz hastalığı ve profilaksisi hakkında bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi (Tıpta Uzmanlık Tezi, Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Vasfiye Demir Pervane). Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye, 2022.
156. Akçalı, M. A. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki intörn doktorların kuduz hastalığı ve profilaksisi hakkında bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi (Tıpta Uzmanlık Tezi, Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Mustafa Burak Sayhan). Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye, 2020.
157. Deori T. J, Jaiswal A, Debnath A, Sharma S, Phukan, A. Awareness of rabies among MBBS interns of a government medical college of North India: a cross-sectional study. *International Journal of Community Medicine and Public Health*, 2022; 9(4), 1.
158. Chowdhury R, Mukherjee A, Naskar S, Lahiri S. K. A study on knowledge of animal bite management and rabies immunization among interns of a government medical college in Kolkata. *International Journal of Medicine and Public Health*, 2013; 3(1).
159. Koruk S. T, Koruk I, Kutlu S. Where do we stand in the control of rabies? Knowledge and practices among physicians in a health district in Turkey. *Wilderness & Environmental Medicine*, 2011; 22(2), 151-155.
160. Monje F, Erume J, Mwiine F. N, Kazoora H, Okech S. G. Knowledge, attitude and practices about rabies management among human and animal health professionals in Mbale District, Uganda. *One Health Outlook*, 2020; 2, 1-11.

161. Ba M. F, Kane N. M, Diallo M. K. K, Bassoum O, Boh O. K, Mboup F. Z. M, ... Faye A. Knowledge, attitudes and practices on rabies among human and animal health professionals in Senegal. *Pathogens*, 2021; 10(10), 1282.
162. Jeanpetit R, Bellanger A. P, Piotte E, Haffner-Mauvais C, Marguet P. Knowledge, Attitudes and Practices of Primary Care Physicians in the Franche-Comte Region (France) Regarding the Risk of Rabies. *Zoonoses and public health*, 2014; 61(5), 371-376.
163. Hennenfent A. K, Iyengar P, Davies-Cole J. Assessing rabies knowledge gaps in human and animal healthcare professionals practicing in Washington, DC—A one health approach. *Zoonoses and public health*, 2018; 65(8), 947-956.
164. Gönen İ. Türkiye’deki Hekimleri Kuduz hastalığıyla ilgili Bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi (Doctoral dissertation, Marmara Üniversitesi (Turkey). 2010.
165. Karakoç B. Kocaeli’deki Hekimlerin Kuduz Riskli Temasa Yaklaşımları. Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi, Tez Danışmanları Prof. Dr. Tuncay Müge Alvir Doç. Dr. Selim Öncel. Kocaeli 2019.
166. Fenelon N, Dely P, Katz M. A, Schaad N. D, Dismer A, Moran D, Wallace R. M. Knowledge, attitudes and practices regarding rabies risk in community members and healthcare professionals: Pétionville, Haiti, 2013. *Epidemiology & Infection*, 2017; 145(8), 1624-1634.
167. Kant S, Kale M, Emek M, Orta Y. S. Knowledge levels of primary healthcare workers in Burdur province about viral zoonosis diseases. *Turkish Journal of Health Science and Life*, 2024; 3(7), 130-135.
168. Cezaroğlu Y. M. Ankara ili merkezinde görev yapan aile hekimlerinin, bildirim zorunlu bulaşıcı hastalıklar ve bildirim sistemi hakkındaki bilgi düzeyi ve davranışları. 2016.
169. Şimşek AÇ, Yücel A, Çankaya S. Knowledge levels about rabies disease in health care professionals providing services in rabies vaccine centers in Ankara. *Ankara Medical Journal*. 2019;(1):244-50.