



KUDUZ SAHA REHBERİ

TÜRKİYE-2014



“Bu rehber; T. C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Bulaşıcı Hastalıklar Kontrol Programları Başkan Yardımcılığı, Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Daire Başkanlığı tarafından hazırlanmış ve bastırılmıştır. Her türlü yayın hakkı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumuna aittir. Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz. Ücretsizdir. Parayla satılamaz.”



ÖNSÖZ

Kuduz, halk sağlığı açısından oldukça önemli zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Özellikle kuduz belirtilerinin ortaya çıkmasından sonra gelişen dramatik tablo insanları daha duyarlı kılmakta, hastalığın ölümlü sonuçlanıyor olması ise korunma tedbirlerinin alınmasının önemini bir kez daha hatırlatmaktadır.

Bu sebeple, kuduz hastalığına dair çalışmalar her dönemde önemli olarak bulunmuş ve dikkatleri çekmiştir. Toplumun kuduz ve kuduzdan korunmaya dair bilgi ve bilinç düzeyinin artırılmasına yönelik hizmetler ile temas öncesi ve temas sonrası profilaksi hizmetleri Bakanlığımızın koruyucu sağlık hizmetleri kapsamında yürüttüğü çalışmalar arasındadır.

Dünyada kuduz riskli temasın iki farklı epidemiyolojik özellik gösterdiği bilinmektedir. İlki ABD’de olduğu gibi sadece yabani hayvanlardan kuduz bulaşı, diğeri ise Hindistan’da olduğu gibi kontrolsüz evcil hayvanlarının ön planda olduğu kuduz bulaşıdır. Bu rehberde yer alan Türkiye’ye yönelik kuduz profilaksisi önerileri; ülkemiz verileri, DSÖ ve diğer ülkelerin konuyla ilgili rehberleri dikkate alınarak geliştirilmiştir.

Hazırlanan bu rehberle, kuduz riskli temas sonrası profilaksi yaklaşımının yanı sıra temas öncesi profilaksi önerileri, hastalığa ilişkin genel bilgiler ve hastalıktan şüphelenilmesi durumunda yapılacaklar düzenlenmiştir.

Kuduz saha rehberinin, ülkemize ve bütün sağlık çalışanlarımıza faydalı olmasını diler, rehberin hazırlanmasında emeği geçenlere teşekkür ederim.

Prof. Dr. Seçil ÖZKAN
Kurum Başkanı



Rehberin hazırlanmasında görev alan bilimsel çalışma grubu üyeleri ile Kurum Başkanlığı çalışanları aşağıda soyadına göre alfabetik sırayla yer almaktadır.

<i>Bilimsel Çalışma Grubu ve Yazarlar</i>	<i>Kurum Başkanlığı Çalışanları</i>
<i>Prof. Dr. Firdevs AKTAŞ</i>	<i>Dr. Ebru AYDIN</i>
<i>Dr. Vet. Hekim Orhan AYLAN</i>	<i>Uzm. Dr. İsmet BATTAL</i>
<i>Doç. Dr. F. Şebnem ERDİNÇ</i>	<i>Vet. Hekim Pınar DUMAN</i>
<i>Prof. Dr. Ateş KARA</i>	<i>Uzm. Dr. Ayşegül ERDOĞAN</i>
<i>Prof. Dr. Necla TÜLEK</i>	<i>Uzm. Dr. M. Fatih KÜÇÜKÖZTAŞ</i>
	<i>Vet. Hekim Ahmet SAFRAN</i>
	<i>Vet. Hekim Mesut SEÇER</i>

**Alerji bölümündeki katkılarından dolayı Prof. Dr. Zeynep MISIRLIGİL'e teşekkür ederiz.*



İÇİNDEKİLER

Ön Söz

İçindekiler

Kısaltmalar

Kuduz	11
Hayvanlarda Kuduz	11
• Köpeklerde Kuduz.....	13
• Kedilerde Kuduz	13
• Atlarda Kuduz	13
• Sığırlarda Kuduz.....	14
• Koyun ve Keçilerde Kuduz	14
İnsanlarda Kuduz	15
• İnkübasyon dönemi.....	16
• Prodromal Dönem	16
• Akut Nörolojik Dönem.....	17
o Ensefalitik Kuduz.....	17
o Paralitik Kuduz.....	18
• Koma	18
Kuduz Hasta Takibinde Alınacak Önlemler	19
Kuduz Hasta Yönetimi	19
Kuduzla Bağlı Ölümelerde Defin İşlemleri.....	19
Kuduzun Laboratuvar Tanısı	19
• Floresan Antikor Tekniği.....	21
• Deneme Hayvanı İnokülasyonu	21
• Doku Kültürü	21
• Polimeraz Zincir Reaksiyonu	21
Kuduzda Numune Alma ve Gönderme	22
• Kuduz Şüphesiyle Takip Edilen Vakalardan Alınacak Antemortem Örnekler	22
• Kuduz Şüphesi İle Ölen Kişilerden Otopside Alınması Gereken Postmortem Örnekler	23
Kuduz Profilaksisi	23
Kuduz Riskli Temas Öncesi Profilaksi.....	23
• Temas Öncesi Profilaksi Uygulanacak Kişiler.....	23
• Temas Öncesi Profilakside Aşı Uygulama Şekli ve Takvimi	24
Kuduz Riskli Temas Sonrası Profilaksi	25
• Kuduz Riskli Temas	25
• Kuduz Profilaksisi Gerektirmeyen Temaslar	25
• Temas Sonrası Yaklaşım	26
o Yara Bakımı	26
o Antibiyotik Profilaksisi	27



o Tetanoz Profilaksi	29
o Kuduz Aşı Uygulaması	29
o İmmünglobulin Uygulaması	31
o Temas Öncesi Aşılanmış Olanlar İçin Riskli Temas Sonrası Profilaksi Önerileri.....	34
o Kategori III ve IV Tipi Yaralanmalarda Kuduz İmmünglobülini Gerektirmeyen Durumlar	35
Aşı Sonrası İstenmeyen Etkiler	35

Tablo ve Şekiller:

Tablo 1. Etlik Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü Müdürlüğünce Derlenen 1991-2013 Yılları Arasında Laboratuvarlara Gönderilen Örneklerden Kuduz Olduğu Tespit Edilen Hayvanların Dağılımı	12
Şekil 1. Kuduz Riskli Temas ve Kuduz Vakalarının Yıllara Göre Dağılımı (1998-2013)	15
Tablo 2. Kuduz Riskli Temas Sonrası Tetanoz Profilaksisi	29
Tablo 3. Kuduz Riskli Temaslarda Profilaksi	32
Tablo 4. İmmün Sistemi Baskılanmış Kişilerde Kuduz Profilaksisi	34
Tablo 5. Hayvan Kuduzu Tanı Merkezleri	36

Ekler:

Ek-1. Kuduz İçin Laboratuvara Örnek Gönderme Formu	37
Ek-2. Hayvan Kuduz Vakalarının Dağılımı.....	38

Kaynaklar:	39
------------------	----



KISALTMALAR

ASİE	: Aşı Sonrası İstenmeyen Etkiler
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
cDNA	: Tamamlayıcı Deoksiribonükleik Asit
CFT	: Kompleman Fiksasyon Testi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FAT	: Floresan Antikor Tekniği
FAVN	: Floresan Antikor Virüs Nötralizasyon Testi
FITC	: Floresan ile İşaretlenmiş Hiperimmün Serum
GBS	: Guillain Barré Sendromu
IFAT	: İndirekt Floresan Antikor Tekniği
OIE	: Uluslararası Hayvan Sağlığı Örgütü
RFFIT	: Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test
RNA	: Ribonükleik asit
RREID	: Rapid Rabies Enzyme Immuno Diagnosis
RTCIT	: Rabies Tissue Culture Infection Test
RT-PCR	: Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction



KUDUZ

İnsanlık tarihinin en eski hastalıklarından birisi olan kuduz ile ilgili ilk bilgiler eski mezopotamya uygarlıklarından Babil dönemindeki kanunlar içinde yer almıştır. Yaklaşık 4.000 yıl öncesinde hazırlanmış olan bu yazıtlarda, hastalanmış hayvanlar tarafından ısırılmanın ölüme neden olacağı ve hayvanların kontrolü gerektiği belirtilmiştir.

Kuduz, insan ve memeli hayvanların çoğunda ensefalit tablosu meydana getiren viral, zoonotik bir hastalıktır. Tüm sıcakkanlı hayvanlar kuduz virüsü ile enfekte olabilirler, ancak hayvanlar kuduz virüsüne karşı aynı oranda hassas değildirler. Aynı zamanda temas sonrası bulaştırma riski açısından da türler arasında fark bulunmaktadır. Örneğin kuduz bir kurt, tilki ve çakal teması en yüksek riskli grubu oluştururken, köpek teması kuduz riski bakımından orta grupta yer alır. Ancak köpekler, hala dünyanın pek çok bölgesinde özellikle gelişmekte olan ülkelerde kuduzun bulaşmasındaki en önemli araçlardır.

Hastalığın gelişme riski yüzeysel bir yaranın enfeksiyöz salya ile temasında düşükken, enfekte bir kurt tarafından baş boyun bölgesinden ısırılmada ise yaklaşık olarak %100'dür. Kuduz bir hayvanın enfeksiyöz salyası ile ısırılma ve hatta sağlam mukoza yolu ile temas, yaklaşık olarak %30-40 oranında enfeksiyonla sonuçlanır.

Etkeni ve patogenezi yaklaşık yüz yıl önce belirlenmiş olmasına rağmen kuduz, bugün için de öldürücü bir hastalıktır. Literatürde kuduz klinik tablosu geliştikten sonra iyileştiği bildirilen 7 vaka vardır, ancak bunların da bazılarının tanısı hakkında şüpheler bulunmaktadır.

HAYVANLARDA KUDUZ

Ülkemizde kuduza yakalanma ihtimali olan hayvan türleri; **köpek, kedi, sığır, koyun, keçi, at, eşek** gibi evcil hayvanlarla **kurt, tilki, çakal, domuz, ayı, sansar, karkar, gelincik** gibi yabani hayvanlardır. Ülkemizde ve dünyada bugünkü verilerle fare, sıçan, sincap, hamster, kobay, gerbil, tavşan ve yabani tavşan ısırıklarında insana kuduz geçişi gösterilmemiştir. Bu nedenle hayvan sağlığı ile ilgili kurumlar özel bir veri bildirmediği, bu tür hayvan ısırıklarında profilaksi gerekmez. Dünya genelinde, kaynak hayvan olarak, köpek %92, kedi %2, diğer evcil hayvanlar %3, yarası %2, diğer yabani hayvanlar ise %1'den az oranda so-



rumlu tutulmaktadır. Ülkemizde ise son 20 yıl değerlendirildiğinde kuduz olan hayvanların %93'ünün evcil hayvanlar olduğu ve ilk sırayı %59 ile köpeklerin aldığı görülmektedir (Tablo 1). Bu vakalar coğrafik olarak, Ege, Marmara, Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde daha çok görülmektedir. 2014 yılı itibarıyla İç Anadolu Bölgesinde de vakalar görülmeye başlanmıştır. Ülke dışından getirilen ve ülke faunasında yer almayan bazı memeli hayvanlar da kuduz açısından risk oluşturmaktadır (maymun vb). Bu tür hayvanlar ile olan temaslarda da kuduz riski düşünülmelidir.

Tablo 1. Etlik Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü Müdürlüğünce Derlenen 1991-2013 Yılları Arasında Laboratuvarlara Gönderilen Örneklerden Kuduz Olduğu Tespit Edilen Hayvanların Dağılımı

Hayvan Türü	Sayı	%
Köpek	3156	%59,3
Kedi	205	%3,9
Diğer Evcil Hayvanlar	1594	%30
Evcil Hayvanlar Toplam	4955	%93,2
Yabani Hayvanlar Toplam	364	%6,8
Toplam	5319	%100

Hayvanlarda klasik kuduz seyrinde enfeksiyon 3 dönemde kendini gösterir.

- Prodromal Dönem (Sükunet dönemi): Bu dönem hareket değişiklikleri ile karakterizedir. Çok yavaş gelişir. Korkaklık ve sinirlilik en önemli belirtilerdir. Ayrıca evden uzaklaşma, yabancı cisim yeme ve yutkunma zorluğu vardır. Bu dönem 1-3 gün sürer.

- Saldırgan Dönem (Hareketli Dönem): Hayvanlarda huzursuzluk artar, ısırma arzusu vardır. Genellikle yavaş seyreden bu dönemde kudurma meydana gelir.

- Felç Dönemi (Paralitik Dönem): Ölümden kısa bir süre önce oluşan bu dönemde, yüz kasları, gövde ve ayak kaslarında felçler meydana gelir. Alt çene felci nedeniyle hayvan yem ve su alamaz duruma gelir. Bu dönem 3-4 gün sürer ve ölüm oluşur.

Saldırganlık döneminin görülmediği kuduz seyir şekline sakın kuduz denir. Bu şekilde hastalık 1-7 gün sürer ve ölüm meydana gelir.



Kedi ve köpeklerde kuduz patogenezi araştırılan çalışmalarda virüs santral sinir sisteminden tükürük bezlerine ulaştıktan sonra 10 gün içinde hastalık belirtileri ortaya çıkmakta ve hayvan ölmektedir. Bir başka deyişle ısırılan hayvan salyasında virüs taşıyorsa 10 gün içinde ölmesi beklenir.(Bu nedenle kedi ve köpeğin 10 gün gözlemi önerilir) Kedi köpek dışındaki hayvanlarda böyle bir süre verilemez ve gözlem önerilmez.

Köpeklerde Kuduz:

Köpeklerde hastalığın 3 dönemi de gözlenebilir. Bu dönemler arasında kesin bir sınır yoktur, birbirini takip eder. Ortalama inkübasyon süresi 3-8 haftadır. Virüsün santral sinir sisteminde replikasyonu ve periferik organlara yayılması periyodunu takiben, progresif sinirsel semptomlar ile karakterize olan hastalık 3-7 gün içinde ölümlü sonuçlanan bir tablo ortaya koyar. Kudurma ile seyreden kuduzda huzursuzluk en önemli belirtidir. Hafif ses ve ışık karşısında aniden uyarılmış gibi heyecanlanır. Kendilerine özgü hareketlerini kaybederler ve normal dışı ses çıkarmaya başlarlar, ısırma hareketi yaparlar. Yabancı cisimleri yerler. Farenks kaslarında felç olduğundan yutma zorluğu vardır. Hayvan bu nedenle salyasını yutamaz ve bol miktarda tükürük ağızdan dışarı akar. Bu dönemde ölmez ise paralizasyon dönemine girer. Arka ayaklardan başlayan felç tüm vücuda yayılır. Felçler nedeniyle beslenemeyen hayvan 2-3 gün içinde ölür.

Kedilerde Kuduz:

Bu hayvanlar da kuduza oldukça duyarlıdır ve köpeklerde görülen klinik semptomlara benzer semptomlar gösterirler. İlk semptomların görülmesinden 2-4 gün sonra felç başlar. Boğuk sesle sürekli olarak miyavlama görülür. Hasta kediler köşelere saklanırlar, sinerler. Kuduz kediler, insan ve diğer hayvanlar için köpeklerden daha tehlikelidirler.

Atlarda Kuduz:

Atlardaki klinik belirtiler tetanozda ki benzer. Hastalığın erken döneminde, yara bölgesini kemirir veya sürter. Sonra kısa bir süre saldırganlık oluşur. Sonrasında ilerleyen felç, kusma, yiyecek ve içeceklerin burundan gelmesi, arka ayaklarda kasılma, ataksi ve ölüm gelişir.



Sığırlarda Kuduz:

Enfekte sığırlar genellikle huzursuz, heyecanlı ve saldırgandırlar. Devamlı yeri eşeleme, böğürme, ısırma hareketi ve ahırdan kaçmak için çabalama gözlenir. Normal dışı şeyler yemeye çalışırlar, ısırma hareketi yaparlar. Sürüdeki diğer hayvanlara ve hareketli nesnelere saldırırlar ve sternumları üzerine veya yan taraflarına düşerler. Kafa yan tarafa omuzun üzerine düşmüştür. Ayrıca salivasyon, karın ağrısı, diyare, süt üretiminde düşme, kaşıntı ve aşırı derecede zayıflama vardır. Hastalığa ait belirtiler şekillendikten 3-6 gün sonra ölüm oluşur.

Koyun ve Keçilerde Kuduz:

Klinik semptomlar sığırlardakine benzer, hasta hayvanlar huzursuz ve saldırgandır. Ayrıca dispne, dudaklarını yalama, seksüel istekte artış gibi belirtiler de vardır.

Özellikle sığır ve diğer ruminant türlerindeki kuduzla ilgili klinik belirtiler, nörolojik belirtilere yol açan başka hastalıklara (Spongiform ensefalopatiler, yalancı kuduz Aujeszky hastalığı, listeriozis, *Coenurus cerebralis* gibi parazit enfestasyonları, organofosfat zehirlenmeleri vb.) oldukça benzerlik gösterir.

Hayvanlarda kuduzdan şüphelenilmesi durumunda hayvan numunesi alınması ve gönderilmesi işlemi mevzuata uygun olarak Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı'nın görevli Veteriner Hekimleri tarafından gerçekleştirilir.

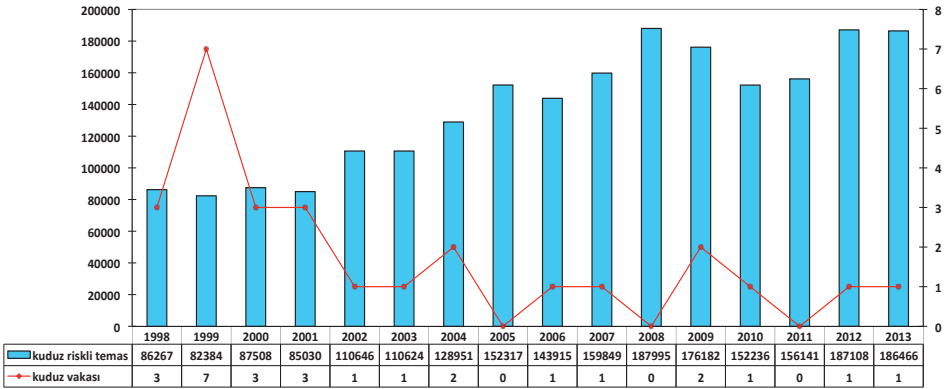
İNSANLARDA KUDUZ

Kuduz, *Rhabdoviridae* ailesi, *Lyssavirüs* genusundan nörotrop bir RNA virüsü ile oluşan zoonotik, akut, ilerleyici viral bir ensefalomyelittir. Virüs dış ortam koşullarına dayanıksızdır. Zarflı virüs oldukları için lipit eriticilerin çoğuna duyarlıdır.

Kuduz bazı ada ülkeleri hariç tüm dünyada yaygın olarak görülen bir enfeksiyondur. Dünya genelinde her yıl yaklaşık olarak 55.000 insanın kuduz tanısı aldığı bilinmektedir. Özellikle Asya ve Afrika ile Latin Amerika'da hastalık büyük sorunlara yol açmaktadır. Her yıl, Asya'da 31.000, Afrika'da ise 24.000 kişinin kuduza yakalandığı tahmin edilmektedir.

Ülkemiz halen kuduz yönünden endemik bir bölgedir. Ülkemizde yılda yaklaşık 180.000 kuduz riskli temas bildirimi yapılmakta olup yılda ortalama 1-2 kuduz vakası görülmektedir (Şekil 1).

Şekil 1 - Kuduz Riskli Temas ve Kuduz Vakalarının Yıllara Göre Dağılımı (1998-2013)



Hastalığın kaynağı olarak pek çok vahşi ve evcil hayvan sayılabilmektedir. Ancak gelişmekte olan ülkelerde en önemli kaynak köpeklerdir. Kornea transplantasyonu ile virüs geçişi bilinmekte iken son yıllarda Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da kornea dışı, solid organ transplantasyonu ile de kuduz geçişi bildirilmiştir.

Kuduz virüsünün yara yerine inokülasyonundan sonra santral sinir sistemine ulaşması günlerce veya haftalarca sürebilir. Bu nedenle, temas sonrası profilaksi koruyucu olabilmektedir. Virüs, yara yerine komşu kas hücrelerinde replike olduktan sonra, asetil kolin reseptörleri aracılığı ile periferik sinirlere girer. Bu dönemden sonra aşı ve immünglobulin ile hastalığın durdurulması mümkün değildir. Bu basamaktan önceki erken dönemde virüs G proteinine karşı gelişen virüs nötralizan antikorları sayesinde etkisiz hale getirilebilir, virüs periferden merkeze doğru 12-24 mm/gün hızla ilerler. Santral sinir sistemine ulaştıktan



sonra virüs ters yönde yayılmaya başlar ve özellikle tükürük bezlerinde olmak üzere hemen hemen tüm dokulardaki sinirlerde replikasyona başlar. Böylece virüsün tükürükte atılımı ile enfeksiyonun bulaşma halkası tamamlanır. Beyinde ilk tutulan bölge limbik sistemdir, bu nedenle eksitabilite ve ajitasyon ortaya çıkar. Ensefalit tablosu daha sonra gelişir, dolayısıyla limbik sistemin tutulduğu dönemde hastanın bilinci açıktır ve diğer ensefalitlerden farklı olarak, eksitabilite ve ajitasyon gelişir.

Kuduzun klinik tablosu pek çok yönü ile diğer ensefalitlerden farklılık gösterir. Enfeksiyon geliştikten sonra hastalığın kliniği beş dönemde incelenebilir. Bu dönemler sırasıyla; inkübasyon, prodrom, akut nörolojik, koma, ölüm şeklindedir. Akut nörolojik dönemde klinik tablo, iki değişik formda gelişebilir, ensefalitik (saldırgan) ve paralitik (felç) kuduz olarak adlandırılır.

İnkübasyon Dönemi:

Santral sinir sistemi enfeksiyonları içerisinde inkübasyon süresi en değişken olan kuduzdur. İnkübasyon süresi alınan virüsün miktarına, virülansına, yaranın santral sinir sistemine olan yakınlığına ve bölgedeki sinir dokusunun sıklığına, yaranın büyüklüğüne ve ısırılan yerdeki koruyucu materyale (giysi, eldiven gibi) göre değişmektedir. Vakaların çoğunda inkübasyon süresi kısmen uzunken (1-3 ay), %10-20 vakada 10-20 gün gibi kısa süreler söz konusudur ve nadiren 1 yıldan daha uzun olabilir. Ancak 7 günden kısa ve 6 yıla kadar olan süreler literatürde vaka bildirimi şeklinde yer almıştır. Yayınlanan en uzun inkübasyon süresi 19 yıldır.

Prodromal Dönem:

Kuduzun ilk ve erken dönem semptomları virüsün santral sinir sistemine ve dorsal kök ganglionlarına ulaşmasının göstergesidir. Özgül olmayan bu semptomlar, ateş, karın ağrısı, gastrointestinal huzursuzluk şeklindedir. İnsanlarda klinik belirtiler ortaya çıkmadan kuduz tanısı koymak mümkün değildir. Ancak, ısırılan yerdeki veya ekstremitedeki uyuşma, parestezi, karıncalanma ve yanma hissi kuduz tanısı açısından değer taşır. Prodromal dönemdeki bu lokal bulgular, önce tüm ekstremiteye ve sonrasında boyuna ve yüze doğru yayılım gösterebilir. Lokal bulgular hem ensefalitik hem de paralitik kuduz formlarında görülebilir.



Her vakada görülmemekle birlikte tespit edilmesi diğer ensefalitlerden kuduzu ayırt etmede en önemli bulgulardan biridir.

Akut Nörolojik Dönem:

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

Ensefalitik Kuduz:

Kuduzun bu klinik şeklinde ilk gelişen nörolojik bulgu, susama, korku gibi internal veya ışık, ses, gürültü gibi eksternal uyaranlarla gelişen sinirlilik, korku ve telaş halidir. Hastalığın bu evresinde, ateş sabit bulgu olarak sürekli vardır (prodromal dönemde başlayıp devam edebilir veya yeni gelişmiş olabilir) ve ayrıca üç ana bulgu ortaya çıkar. Bunlar;

1. *Değişiklikler gösteren bilinç düzeyi:* Hastanın mental durumu, ilerleyen şekilde ve her seferinde daha ciddi olarak gelişen ajitasyon ve göreceli olarak normal veya depresif haller arasında dalgalanır. Hasta aniden, herhangi bir neden veya uyaran olmadan konfüze, dezoriyante olur. İstenmeyen, hoş görülme, saldırganlığa varabilen hareketleri bir veya birkaç dakika sürer ve kesilir. Göreceli olarak normal haline döndüğünde bu dönemleri hatırlamayan hastanın her geçen saatle ajite olduğu süre artar ve iyilik süresi kısalır. Ajitasyon dönemleri arasında hasta yorgun ve bitkin düşer, ancak uyarılara cevap verebilir. Klinik tablonun ilerlemesiyle bilinç kaybı ve koma gelişir.
2. *Fobik ve inspiratuar spazm:* Aerofobi ve hidrofobi ensefalitik formda olan tüm kuduz hastalarında gelişir. Ancak, aerofobi hastalığın her döneminde klinik tabloya eşlik etmez. Bu fobiler hastanın yüzüne veya göğsüne doğru üfleterek, bir fan aracılığıyla hava akımı sağlanarak, hatta bir fincan su



uzatılarak ortaya çıkartılabilir. Gelişen reaksiyon, yardımcı solunum kaslarının, diyaframın kasılması, boyun fleksiyonu ve ekstansiyonu ile karakterizedir. Nadir olarak opistotonus gelişebilir.

3. *Otonomik disfonksiyon:* Hipersalivasyon hemen her hastada görülen ve preterminal döneme kadar süren bir semptomdur. Yutma güçlüğünden ziyade tükürük salgılanmasının artışı ön plandadır. Klinik bulguların ilerlemesi ile birlikte pupil düzensizlikleri fark edilebilir. Nörolojik pulmoner ödem, piloereksiyon, aşırı terleme, priapizm ve hatta spontan ejekülasyon görülebilir. Çok nadir vakalar dışında kranial sinir tutulumu gerçekleşmez.

Paralitik kuduz:

Ajitasyon ve bilinç değişikliği bulunmadığı için ensefalitik forma göre daha zor tanı konur. Ensefalitik formda görülen ana bulgular kliniğin geç dönemlerinde ve daha hafif olarak gelişebilir. Fobik spazmlar hastaların yarısında görülürken, inspiratuar spazmlar preterminal dönemde hastaların tamamında tespit edilir. Ön planda olan güçsüzlük ve zayıflık bulgusu genellikle ısırılan ekstremiteden başlar ve progresif olarak tüm ekstremiteleri ve sonrasında solunum ve farenks kaslarını etkiler. Bilateral fasial paralizi sıktır, özellikle ısırılmanın yüz ve baştan olduğu durumlarda fasial paralizi ve okülomotor paralizi daha sık gelişir. Ancak ısırılan yer ile kuduzun paralitik veya ensefalitik formda gelişmesi arasında bir ilişki yoktur. Bu özellikleri ile paralitik kuduz sporadik GBS ile karışabilir.

Koma:

Kuduz bu döneme ulaştığında tanı konulması oldukça güçtür. Kuduzun iki klinik formu da farklı süreler içerisinde olmakla beraber benzer koma hali ile sonuçlanır. Solunum düzensizliği, ritim bozukluğu, pupiller bulgular gibi, otonom tutulum bulguları dikkat çekici olabilir. Hastaların %30-60'ında ölümden önceki 6-12 saat içerisinde hematemez gelişebilir.



KUDUZ HASTA TAKİBİNDE ALINACAK ÖNLEMLER

Kuduz riskli hastanın takibinde standart enfeksiyon kontrol önlemleri (hastanın vücut sıvıları ve müköz membranları ile temas söz konusu ise temas önlemleri) alınmalıdır. Kuduz hasta tarafından ısırılma, tırmalanma veya bu hastaya ait salyanın mukoza veya açık yaraya teması halinde kuduz bağışıklaması uygulanmalıdır.

KUDUZ HASTA YÖNETİMİ

Klinik bulgular geliştikten sonra aşı ve immünglobulin uygulanması önerilmez. Bu hastaların izlemi, hastanın izole olarak, yaş grubuna göre enfeksiyon hastalıkları veya çocuk enfeksiyon hastalıkları uzmanı ile nöroloji veya çocuk nöroloji uzmanının bulunduğu, yoğun bakım şartlarının sağlanabildiği merkezlerde yapılmalıdır.

Kuduz riskli hastanın takibinde standart enfeksiyon kontrol önlemleri (hastanın vücut sıvıları ve müköz membranları ile temas söz konusu ise temas önlemleri) alınmalıdır. Kuduz hasta tarafından ısırılma, tırmalanma veya bu hastaya ait salyanın mukoza veya açık yaraya teması halinde kuduz bağışıklaması uygulanmalıdır.

Kuduz klinik bulguları geliştikten sonra, özgün bir tedavisi yoktur.

Kuduzla bağlı ölümlerde defin işlemleri: Kuduz vakalarının ölümü halinde cenaze hazırlama ve defin uygulamalarında standart enfeksiyon korunma önlemlerinin haricinde özel bir önlem alınmasına, cenaze hazırlayan ve yıkayan kişilere kuduz profilaksisi uygulanmasına gerek yoktur. Cenazenin, hayvanlar tarafından açılarak olası bulaşı önlemek için standartlara ve mevzuata (Mezarlık Yerlerinin İnşası ile Cenaze Nakil ve Defin İşlemleri Hakkında Yönetmelik) uygun olarak gömülmesi yeterlidir.

KUDUZUN LABORATUVAR TANISI

Kuduz bulguları, birçok olguda karakteristiktir. Ancak, kuduzun kesin tanısı laboratuvar doğrulama ile yapılır.

**Kuduz tanısında kullanılan testler;**

- Histopatolojik Muayene (Sellers, Giemsa, Mann Boyama),
 - Floresan Antikor Tekniği (FAT),
 - Deney Hayvanı İnokülasyonu,
 - Elektron mikroskopi,
 - İmmünperoksidaz,
 - ELISA Tabanlı Hızlı Test (Rapid Rabies Enzyme Immuno Diagnosis- RREID),
 - Kuduz Doku Kültürü (Rabies Tissue Culture Infection Test-RTCIT),
 - Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction -RT-PCR)
- gibi testlerdir.

Serolojik teşhis yöntemleri ise;

- Farelerde Serum Virüs Nötralizasyon Testi,
- İndirekt Floresan Antikor Tekniği (IFAT),
- Kompleman Fiksasyon Testi (CFT),
- Hücre Kültüründe Serum Virüs Nötralizasyon Testi (Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test-RFFIT),
- Floresan Antikor Virüs Nötralizasyon Testi (FAVN),
- Hemaglutinasyon ve Hemabsorbsiyon Testleri'dir.

Kuduzun laboratuvar teşhisinde, ülkemizde, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Uluslararası Hayvan Sağlığı Örgütü (OIE) tarafından kabul edilen ve önerilen yöntemlerden yararlanılmaktadır. Ülkemizde hayvanlarda kuduz teşhisinden sorumlu laboratuvarlarda (Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığına bağlı Ankara, İstanbul, İzmir, Adana, Elazığ, Konya, Erzurum, Samsun illerinde bulunan Veteriner Kontrol Enstitüleri) rutin teşhis yöntemi olarak Floresan Antikor Tekniği ve Deneme Hayvanı İnokülasyonu Testleri kullanılmaktadır. Bu testlerin dışında Etlik Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü'nde Polimeraz Zincir Reaksiyonu ve Dizin Analizi ile serolojik testlerden olan FAVN rutin olarak, Doku Kül-



türü İnfeksiyon Testi de deneysel çalışmalarda yapılmaktadır. İnsanlarda kuduz tanısı yalnızca Ankara Etlik Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü'nde yapılmaktadır.

Floresan Antikor Tekniği:

Bu teknikte amaç, beyin dokusundan ve başka diğer dokulardan [tükrük bezi, kornea, deri (ensedeki saçlı bölgeden)] hazırlanan preparatların FAT ile boyanması ve ardından floresan mikroskopta bakılmasıyla viral antijenlerin aranması esasına dayanmaktadır. Materyalin teslim edilmesinden 2 saat sonra sonuç alınabilmektedir.

Deneme Hayvanı İnokülasyonu:

FAT ile negatif bulunan olgular, kesinlikle kuduz menfi olarak değerlendirilemez. Böyle durumlarda, kuduz tanısında en güvenilir yöntem olarak gösterilen Deneme Hayvanı İnokülasyonu yapılır. İnokülasyon testi için en duyarlı hayvanlar süt emen farelerdir. Bunun yanı sıra 3-4 haftalık Beyaz İsviçre Fareleri de kullanılabilir. Farelerde, kuduz pozitif olgularda altıncı günden itibaren, kuduz spesifik semptomlar görülmeye başlar. Semptom göstererek ölen farelerin beyinlerinde tekrar FAT uygulanır.

Doku Kültürü:

Virüs izolasyonunda fare (murine) neuroblastoma, Chick Embriyo Related ve Baby Hamster Kidney hücreleri kullanılır. Prensip, hücre kültüründe etiyolojik ajanın izolasyonuna yönelik olarak içerisinde hücre kültürü ve Floresan ile İşaretlenmiş Hiperimmün Serumun (FITC) kullanıldığı ve sonuçların floresan mikroskopta değerlendirildiği bir testtir. Test deneysel çalışmalar da Ankara Etlik Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsünde uygulanmaktadır.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu:

Virüslerin saptanmasında kullanılan moleküler tabanlı, nükleik asit çoğaltma esaslı bir yöntemdir. Kuduz virüsü RNA karakterinde bir yapıya sahip olduğu için şüpheli materyallerden öncelikle viral RNA'nın ekstrakte edilmesi ve bundan cDNA'nın sentezlenmesi (reverse transkripsiyon) gereklidir. Ancak bu aşamadan sonra normal PCR işlemi gerçekleştirilebilir. Bundan dolayı kuduz virüsü gibi RNA yapısında olan virüsler için kullanılan bu yönteme RT-PCR adı verilir. Ku-



kuduz teşhisi için PCR'ı kullanan her araştırmacı, kendisinin geliştirdiği veya daha önceden diğer araştırmacılarca geliştirilen sentetik oligonükleotid DNA primerler kullanmaktadır. Geliştirilen primerlerin hazırlanmasında referans olarak Pasteur virüs suşunun sekans analizleri ve nükleotid pozisyonları esas alınmaktadır. PCR'ın etkinliği için seçilen primerler çok önemlidir.

Serolojik Testler:

RFFIT ve FAVN, insan ve hayvan kan serumlarında kuduzla karşı oluşan antikorların saptanması amacı ile kullanılan testlerdir. Bu testler, serum nötralizasyon testi esasına dayalı, içerisinde hücre kültürü ve FITC'in kullanıldığı ve sonuçların floresan mikroskopta değerlendirildiği testlerdir. Testler hem bağışıklama sonrası immün yanıtın ölçülmesinde hem de şüpheli vakalarda çift serum örnekleme yapılmak kaydı ile indirekt olarak enfeksiyon varlığının ortaya konulmasında kullanılmaktadır. Ülkemizde yalnızca Ankara Etlik Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü'nde uygulanmaktadır.

KUDUZDA NUMUNE ALMA VE GÖNDERME

Kuduz şüphesi ile takip edilen ve/veya ölen insanlarda, farklı örnekler kuduz tanısında kullanılabilir.

Kuduz şüphesi ile takip edilen hastalardan alınacak antemortem örnekler;

1. Salya (en az 2 mL, plastik pipet, damlalık yardımıyla alınabilir),
2. Beyin omurilik sıvısı (en az 2 mL),
3. Ense saç kökünden alınan biyopsi materyali, (Ensenin saç sınırından en az 10 saç kılı içerecek şekilde, en az 5-6 mm çapında ve folikülün bazalinde sinir kökü içermelidir.)
4. Kan serumu (en az 1'er mL olmak üzere),

Bu örnekler, hastalığın inkübasyon periyodu farklı seyrettiğinden 3-4 gün aralıklarla tekrarlanmalıdır. Salya, **beyin omurilik sıvısı (BOS)**, kan serumu ve biyopsi materyali bu örnekler içerisinde olmalıdır.



Kuduz şüphesi ile ölen kişilerden otopside alınması gereken postmortem örnekler;

1. Beynin korteks, serebellum ve amon boynuzu (kornu ammonis) bölgelelerinden en az 2 cm³ olacak şekilde doku örnekleri,
2. Tükrük bezinden alınacak en az 2 cm³ doku örneği (örnek alımı için gerekiyorsa adli tıp uzmanı, kulak burun boğaz uzmanı veya patoloji uzmanına danışılabilir).

Otopsinin yapılamadığı durumlarda, antemortem örneklerde belirtildiği şekilde örnek alınmalıdır. Alınan örneklerin saklanması için yardımcı sıvı veya vasat (formol, gliserin, hücre üretme vasatı vb) kesinlikle kullanılmamalıdır. Örnekler için kapağında sızdırmazlık contası olan steril vida kapaklı tüpler tercih edilmelidir.

Numune alma ve gönderme işlemi mutlaka Halk Sağlığı Müdürlüğü'nün bilgisi dahilinde yapılmalıdır. Alınan örnekler soğuk zincir şartlarına göre paketlenmeli ve nakledilmelidir. Gönderme işlemi en seri şekilde, mümkünse elden yapılmalıdır. Gönderilen kutunun içinde hastaya ait bilgiler, evcil veya yabani hayvan ile ısırık temasını gösteren bilgiler, aşı ve immünglobulin uygulamasına yönelik bilgiler, örneklerin alınma zamanını içeren bilgiler mutlaka bulunmalıdır (Kuduz İçin Laboratuvara Örnek Gönderme Formu).

KUDUZ PROFİLAKSİSİ

Kuduz, ölümlü sonuçlanan bir hastalık olduğundan, korunma yaklaşımları hayat kurtarıcıdır. Bu nedenle, kuduz riski olan hayvanlarla sık temas eden kişilere **temas öncesi profilaksi**, kuduz riskli teması olan herkese **temas sonrası profilaksi** uygulanmalıdır.

KUDUZ RİSKLİ TEMAS ÖNCESİ PROFİLAKSİ

Temas öncesi profilaksi, kuduz ile karşılaşma riski mesleki veya diğer nedenlerle artmış olan kişilere önerilir.

Temas öncesi profilaksi uygulanacak kişiler;

- Kuduz açısından yüksek riskli işlerde çalışanlar (Kuduz araştırma laboratuvarı çalışanları, kuduz aşısı üretiminde çalışanlar vb.)



- Kuduz açısından riskli işlerde çalışanlar (veteriner hekimler, hayvan bakıcıları, hayvan barınaklarında çalışan personel, mağara araştırmacıları ve yarasa kolonileri üzerinde çalışanlar vb.) ve kuduz riski olan hayvanlarla sık temas edenler,
- Yaban hayat ile temas riski yüksek olan doğa sporları yapanlar,
- Köpek kuduzunun yüksek olduğu ve kuduz riskli temas halinde uygun tıbbi yaklaşımın verilemeyeceği bölgelere seyahat edenler.

Temas Öncesi Profilakside Aşı Uygulama Şekli ve Takvimi

Deltoid kas içine (2 yaşın altındaki çocuklarda uyluğun anterolateraline) 0., 7. ve 21. (veya 28.) günlerde birer doz olmak üzere toplam üç doz aşı uygulanır. Gluteal bölgeye ve karın çevresine aşı uygulaması kesinlikle yapılmaz.

Aşı erişkinlerde deltoid bölgeye, küçük çocuklarda uyluğun anterolateral bölgesine kas içine uygulanır.

Gluteal bölgeye aşı enjeksiyonu, yeterli antikor yanıtı oluşmadığı için yapılmamalıdır.

Kuduz araştırma laboratuvarı ile kuduz virüsü veya aşısı üretiminde çalışanlar gibi yüksek risk grubunda olan kişilerin her 6 ayda bir, diğer risk gruplarının ise 2 yılda bir kuduz antikorları ölçülür. Antikor düzeyi yeterli ise aşı yapılmasına gerek yoktur. Eğer referans laboratuvarında ölçülen RFFIT veya FAVN ile tam nötralizasyon 1/5 serum dilüsyonunun altında ise bir doz rapel aşı önerilir. Risk grubunda antikor ölçümünün yapılamadığı durumlarda 2 yılda bir rapel tek doz aşı yapılabilir. Bağışıklığı baskılanmış kişilerde antikor cevabı öngörülemez, bu nedenle mutlaka antikor bakılmalıdır.



KUDUZ RİSKLİ TEMAS SONRASI PROFİLAKSİ

Dünyada kuduz riskli temas iki farklı epidemiyolojik özellik gösterir. İlk ABD’de olduğu gibi sadece yabani hayvanlardan kuduz bulaşı, diğeri ise Hindistan’da olduğu gibi kontrolsüz evcil hayvanların ön planda olduğu kuduz bulaşıdır. Bu rehberde yer alan Türkiye’ye yönelik kuduz profilaksisi önerileri; ülkemiz verileri, DSÖ ve diğer ülkelerin kuduz riskli temas sonrası profilaksi rehberleri dikkate alınarak geliştirilmiştir.

Kuduz Riskli Temas: Kuduza yakalanma ihtimali olan hayvanların ısırıkları, yeri ne olursa olsun kuduz için risk oluşturur. Açık yara, kesi, müköz membranların tükürük, salya ve diğer nöral doku, hayvanlarda kullanılan canlı oral aşı yemleri gibi potansiyel enfekte olabilecek materyalle teması ve tırmalama da ısırık dışı kuduz riskli temas olarak kabul edilir.

Temas sonrası aşılama olabildiğince erken başlanmalıdır.

Kuduzda inkübasyon süresi çok değişken olduğundan, riskli temas sonrasında aradan geçen süreye bakmaksızın temas kategorize edilerek uygun profilaksiye başlanır.

Kuduz Profilaksisi Gerektirmeyen Temaslar^{1,2}

1. Ülkemizde ve dünyada bugünkü verilerle fare, sıçan, sincap, hamster, kobra, gerbil, tavşan, yabani tavşan ısırıklarında insana kuduz geçişi gösterilmemiştir. Bu nedenle hayvan sağlığı ile ilgili kurumlar özel bir veri bildirmediği, bu tür hayvan ısırıkları,
2. Bugünkü verilerle, ülkemizde eve giren yarasaların ısırığı veya evde yarası bulunması durumunda (doğal ortamdaki mağaralarda olan yarası teması vaka temelli değerlendirilir),
3. Soğukkanlı hayvanlar (yılan, kertenkele, kaplumbağa vb.) tarafından ısırılma,

¹ Profilaksi gerektirmeyen durumlarda da (insan ısırıkları dahil) yara temizliği, antibiyotik tedavisi, tetanoz profilaksisi gibi ihtiyaç duyulan tedavi yaklaşımları ihmal edilmemelidir.

² Kuduz profilaksisi uygulansın ya da uygulanmasın tüm kuduz riskli temaslar mutlaka kayıt altına alınmalıdır.



4. Kümes hayvanları ısırıkları,
5. Sağlam derinin yalanması, hayvana dokunma veya besleme,
6. Bilinen ve halen sağlam bir kedi veya köpek tarafından 10 günden daha önce ısırılmış veya temas etmiş olanlar,
7. Daha sonra kuduz olduğu anlaşılan bir hayvanı beslemiş olmak, kan, süt, idrar ve feğesiyle sağlam derisinin temas etmiş olması, pişmiş etini yemiş, kaynatılmış sütünü içmiş veya bu sütle yapılan süt ürünlerini tüketmiş olmak,
8. Kuduz hastasına rutin bakım yapan sağlık personeline riskli teması olmadıkça (müköz membran veya bütünlüğü bozulmuş deri teması, ısırma vs.) **profilaksi gerekmez.**

Temas Sonrası Yaklaşım:

- a) Yara bakımı,
 - b) Antibiyotik profilaksisi,
 - c) Tetanoz profilaksisi,
 - d) Kuduz aşısı uygulaması,
 - e) Kuduz immünglobulin uygulaması
- basamaklarını kapsar.

a) Yara Bakımı

Kuduz riskli temas profilaksisinde en önemli adım yara bakımındır. İyi bir yara bakımı, kuduz virüsü geçişini azaltmadaki en etkili yöntemdir. Mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır.

Tüm yaralanmalarda yara yeri derhal bol akarsu (basınçlı su veya hortum ucunun sıkılarak mümkün olduğu kadar jet akımın sağlanması şeklinde) ve sabunla iyice yıkanmalıdır. Sağlık merkezlerinde büyük boy enjektör ile serum fizyolojik kullanarak da yıkama işlemi yapılabilir.



- Virüs uzun süre ısırık bölgesinde kalabileceği için aradan geçen süreye bakılmaksızın yıkama işlemi mutlaka uygulanmalıdır.
- Yıkama işlemi bittikten sonra alkol veya iyotlu antiseptiklerden biri kullanılmalıdır.
- Mekanik olarak virüsün mümkün olduğu kadar uzaklaştırılması amaçlandığından, sadece antiseptik uygulama, bol su ve sabun ile yıkamanın yerini alamaz.
- Mümkün olduğu kadar dikiş ve benzeri girişim yapılmaması tercih edilir. Derin ve geniş yaralanmalarda, kozmetik faktörler ve enfeksiyon riski değerlendirilmelidir. Kuduz profilaksisi yanısıra dikiş de gerekiyorsa, virüsün sinir içine inokülasyon riskini en aza indirmek için yara çevresine ve içine kuduz immünglobulini yapıldıktan en az bir saat sonra mümkün olduğunca az sayıda dikiş atılabilir.
- Yara bakımı yapan sağlık personeli müdahale esnasında standart enfeksiyon kontrol önlemlerini almalıdır.

Mümkün olduğu kadar dikiş ve benzeri girişim yapılmaması tercih edilir. Derin ve geniş yaralanmalarda, kozmetik faktörler ve enfeksiyon riski değerlendirilmelidir. Kuduz profilaksisi gerekiyorsa, virüsün sinir içine inokülasyon riskini en aza indirmek için yara çevresine ve içine kuduz immünglobulini yapıldıktan en az 1 saat sonra dikiş atılabilir.

b) Antibiyotik Profilaksisi

Tüm insan ısırıklarında antibiyotik profilaksisi verilmelidir.

Hayvan ısırıklarında ise aşağıdaki durumlarda antibiyotik profilaksisi verilmelidir:

- Yüzden ısırılmalar,
- Elden ısırılmalar,
- Kemik ve eklem penetrasyonu olasılığı olan ısırılmalar,
- Protez ekleme yakın yaralar,



- İmmünyetmezlikli kişiler (splenektomi dahil),
- Genital bölge yaralanmaları.

Diğer yaralanmalarda ödem ve ezilme varlığında başvuru ilk 8 saat içinde ise klinik bulgular olmasa bile antibiyotik profilaksisi uygulanır. İlk 8 saatten sonraki başvurularda klinik olarak enfeksiyon düşündüren bulgu yoksa antibiyotik vermeye gerek yoktur.

Profilakside tercih edilecek antibiyotikler:

Erişkinlerde:

Amoksisilin-klavulanat (875-125 mg, 2x1 po veya 500-125 mg, 3x1po)

Penisilin alerjisinde;

- Klindamisin (300 mg, 4x1 po) + Levofloksasin (500 mg, 1x1 po) veya Klindamisin (300 mg, 4x1 po) + Trimetoprim/Sulfametoksazol forte tablet (2x2 po)
- Doksisiklin (100 mg, 2x1 po)
- Moksifloksasin (400 mg, 1x1 po)
- Gebelerde, penisilin alerjisinde klindamisin tercih edilmelidir. Makrolidler (Azitromisin 500 mg, 1x1 po, Klaritromisin 500 mg, 2x1 po) de düşünülebilir.

Çocuklarda:

Amoksisilin-klavulanat (45-100 mg/kg/gün, 2-3 doza bölünerek po)

Alternatif tedaviler;

- Doksisiklin (8 yaşından büyüklerde, 2-4 mg/kg/gün, 2 doza bölünerek po)
- Sefuroksim (10 mg/kg/gün, 2 doza bölünerek po) + Metronidazol (30 mg/kg/gün, 3 doza bölünerek po)
- Penisilin alerjisinde
 - Klaritromisin (15 mg/kg/gün, 2 doza bölünerek po)
 - Azitromisin (10 mg/kg/gün, tek dozda po)



Çocuk ve erişkinler için antibiyotik profilaksi süresi 3 gündür.
İmmüsupresif hastalar dahil tüm hastalar 3 gün sonra tekrar değerlendirilmelidir.

Tetanoz profilaksisi:

c) Tetanoz profilaksisi:

Tüm hastalar tetanoz profilaksisi yönünden değerlendirilmelidir.

Yaralanma sonrasında yara bakımı ile birlikte tetanoz profilaksi yaklaşımı Tablo 2'de önerildiği gibi yapılmalıdır. Profilakside gerektiğinde tetanoz immünglobulini kullanılır. İnsan kaynaklı tetanoz immünglobulini 250 IU, IM yoldan uygulanır, at kaynaklı immünglobulin kullanılacaksa 1500-3000 IU, IM olarak yapılabilir.

Tablo 2. Kuduz Riskli Temas Sonrası Tetanoz Profilaksisi

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

¹ Kirliliği ve dışkı ile bulaşık Kategori II yaralanmalar kategori 3-4 gibi değerlendirilir.
² Evet, son dozun üzerinden geçen süre >10 yıl ise,
³ Evet, son dozun üzerinden geçen süre >5 yıl ise (daha sık rapel doza gerek yoktur).
Td: Tetanoz ve erişkin tip difteri toksoidi, TIG: Tetanoz immünglobulini.
İnsan kaynaklı tetanoz immünglobulini 250 IU, IM yoldan uygulanır, at kaynaklı immünglobulin kullanılacaksa 1.500-3.000 IU, IM olarak yapılabilir.

d) Kuduz Aşı Uygulaması:

4 Dozluk Aşı Şeması: 0., 3., 7. ve 14. günlerde birer doz olmak üzere toplam **dört** doz uygulanır.

5 Dozluk Aşı Şeması: 0., 3., 7., 14. ve 28. günlerde birer doz olmak üzere toplam **beş** doz uygulanır.

2.1.1. Aşı Şeması: 0. gün 2 doz, 7. ve 21. günlerde birer doz olmak üzere toplam **dört** doz olarak uygulanır.



Belirtilen aşı şemaları sağlıklı bireylerde Tablo 3'te, immün sistemi baskılanmış bireylerde ise Tablo 4'de önerilen yaklaşımlara göre seçilir.

2.1.1 aşı şemasında 0. günde yapılan iki doz aşının her bir dozu farklı ekstremiteye uygulanmalıdır.

Aynı ekstremiteye birden fazla aşı uygulanacaksa, uygulama yerleri arasında en az 2 cm uzaklık bulunmalıdır.

Bir veya birkaç doz aşı yapıldıktan sonra, aşıya ara vererek yeniden başvuranlarda aşılama şemasına kalınan yerden devam edilir.

Bebek, çocuk, erişkin ve gebelerde kuduz bağışıklaması aynı şema ve dozlarla uygulanır.

Temas sonrası bağışıklaması uygun olarak yapılmış sağlıklı kişilerde 2-4 hafta içinde antikor yanıtı gelişeceğinden rutin olarak antikor testi yapmaya gerek yoktur.

Kuduz riskli temas sonrası aşılması devam eden hastanın bu sırada yeni bir riskli teması olmuşsa aşılama şeması aynı şekilde sürdürülür.

Aşılama sırasında viral ve bakteriyel enfeksiyon saptanan hastalar uygun şekilde tedavi edilir ve aşılama sürdürülür. Kullanılan ilaçlara devam edilir.



İmmünglobulin Uygulaması; Heterolog (at kaynaklı) olanlarda 40 IU/kg, insan kaynaklı olanlar için 20 IU/kg olarak yapılmalıdır. Dozun artırılmasının hiçbir yararı yoktur ve antikor yanıtını baskılayabilir. İmmünglobulin, anatomik olarak uygun ise yara çevresine ve yara içine yapılmalıdır. Geri kalan miktar aşının yapıldığı ekstremiteden farklı bir ekstremiteye ve kas içine uygulanır. Eğer önerilen doz miktarı tüm yaraya uygulamak için yetersiz kalıyorsa, steril serum fizyolojik ile yaranın büyüklüğüne göre yeteri kadar sulandırılarak yara içine ve çevresine uygulanır.

Kuduz immünglobulini hemen uygulanamadığı durumlarda ilk doz aşı uygulamasından sonra en geç 7 gün içinde yapılmalıdır.

At kaynaklı immünglobulin uygulamalarında hipersensitivite reaksiyonları sık görülmemektedir. Yapılan çalışmalarda, oluşabilecek hipersensitivite reaksiyonlarını değerlendirmek amacıyla immünglobulin uygulamasından önce yapılan deri testinin duyarlılığı ve özgüllüğü düşük bulunmuştur. Ayrıca DSÖ tarafından da test önerilmemektedir. Bu nedenle daha önceki alerjik reaksiyon öyküsü gibi özel durumlar hariç deri testine gerek yoktur. Ancak her türlü enjeksiyonda olduğu gibi, kuduz aşısı ve immünglobulin uygulaması sırasında nadir görülebilen olası alerjik reaksiyonlar için müdahale koşulları mutlaka hazır olmalıdır.

İmmünglobulin uygulamalarında anafilaktik reaksiyon riski için adrenalin/epinefrin hazır bulundurulmalıdır. Erişkin için 1/1000 solüsyondan (1 mg/1 mL) maksimum 0.5 mg İM uygulanır. Çocuk için ise maksimum 0.3 mg (0.01 mg/kg) bacağın orta anterolateral bölgesine IM yapılır. Gerekirse 5-15 dakika ara ile doz tekrarlanabilir. Genellikle 1-2. dozdan sonra yanıt alınır. Ayrıca oksijen 6-8 L/dk verilmeli, hasta damar yolu açılarak %0.9 izotonik solüsyon verilmeli ve takip edilebileceği bir merkeze acil olarak sevk edilmelidir.

İmmünglobulin asla aşıyla aynı enjektörle ve aynı anatomik bölgeye yapılmaz.

Tablo 3. Kuduz Riskli Temaslarda Profilaksi

Kategori	Temas Tipi	Hayvanın Durumu	Önerilen Yaklaşım
I	- Hayvana dokunma veya besleme - Sağlam derinin yalanması		Herhangi bir işlem yapılmasına gerek yok
II	- Çıplak derinin hafifçe sıyrılması (deri altına geçmeyen yaralanmalar) - Kanama olmadan küçük tırmalama veya zedeleme	A. Temas eden evcil hayvanın son bir yılda kuduz aşısı yapılmış ise	- Yara bakımı - Tetanoz profilaksisi için değerlendirilir - Hayvanın 10 gün gözlemi yapılır⁴
		Hayvan sağlıklı ve gözlemi yapılabildiğinde	- Yara bakımı - Tetanoz profilaksisi için değerlendirilir - Hayvanın 10 gün gözlemi yapılır⁴
		B. Temas eden evcil hayvanın son bir yıl içerisinde kuduz aşısı yapılmamış veya bilinmiyorsa	- Yara bakımı - Tetanoz profilaksisi için değerlendirilir - Aşılamaya hemen başlanır (0., 3., 7., 14. ve 28. günlerde olmak üzere toplam 5 doz ya da 0., 7., 21. günlerde olmak üzere 2,1,1 şeması)



III	• Deriyi zedeleyen tek veya çok sayıda ısırma ve tırmalamalar • Mukozaların, açık cilt yaralarının hayvanın salyası ile temas etmesi • Lezyonun kafa, boyun, parmak uçları gibi sinir uçlarının yoğun olduğu bölgelerde olması	A. Temas eden evcil hayvanın son bir yılda kuduz aşısı yapılmış ise B. Temas eden evcil hayvanın son bir yıl içerisinde kuduz aşısı yapılmamış veya bilinmiyorsa	Hayvan sağlıklı görünümünde ve gözlemi yapılabildiğinde	Yara bakımı Tetanoz profilaksisi için değerlendirilir Aşılamadan hayvanın 10 gün gözlemi yapılır²
			Hayvanın gözlenemediği durumda	Yara bakımı Tetanoz profilaksisi için değerlendirilir Aşılamaya hemen başlanır³ Hayvanın 10 gün gözlemi yapılır³ İmmünglobulin⁴
IV	• Kuduzla yakalanma ihtimali olan yabani hayvan türleri ile riskli temas			Yara bakımı Tetanoz profilaksisi için değerlendirilir Aşılamaya hemen başlanır (0., 3., 7. ve 14. günlerde olmak üzere toplam 4 doz) İlk doz aşı ile birlikte hemen immünglobulin⁵ uygulanır

¹ Hayvanın hastalık belirtisi göstermesi dahil, herhangi bir nedenle ölümlü, kaçması ya da ortadan kaybolması durumunda temas sonrası aşı profilaksisi (5 doz aşı ya da 2.1.1 şeması uygulanır, immünglobulin uygulamasına gerek yoktur) uygulanır.

² Hayvanın kuduz belirtisi göstermesi veya açıklanamayan bir nedenle ölümü halinde hemen 0., 3., 7. ve 14. günlerde olmak üzere toplam 4 doz aşı ile birlikte immünglobulin başlanır. Kedi ve köpekler için 10 günlük gözlem sonucunda hayvan sağlıklı ise aşılamaya durdurulur.

³ Hayvanın (kedi, köpek) gözlem süresi içerisinde hastalık belirtisi göstermesi, herhangi bir nedenle ölmesi, kaçması veya ortadan kaybolması durumunda ilk aşılamadan sonra en geç 7 gün içinde immünglobulin yapılır. Eğer süre 7 günden uzun ise immünglobulin uygulanmaz, aşı 5 doz olarak yapılır.

⁵ İmmünglobulinin hemen bulunamadığı durumlarda ilk doz aşı uygulamasından sonra en geç 7 gün içinde yapılmalıdır.


Tablo 4. İmmün Sistemi Baskılanmış Kişilerde Kuduz Profilaksisi

	Kategori	Önerilen Yaklaşım
İmmün sistemi baskılanmış hastalar (splenektomi dahil), immün sistemi baskılayan ilaç ve/veya uygun immün yanıt geliştiremeyen sıtma tedavisi alan hastalar	Kategori I	Herhangi bir işlem yapılmasına gerek yok
	Kategori II-III-IV	- Yara bakımı (Antibiyotik) - Tetanoz profilaksisi için değerlendirilir - Aşılama (0., 3., 7., 14. ve 28. günlerde olmak üzere toplam 5 doz) - İmmünglobulin¹

¹İmmünglobulin ilk doz aşısı uygulamasından sonra en geç 7 gün içinde yapılmalıdır.

Temas Öncesi Aşılanmış Olanlar İçin Riskli Temas Sonrası Profilaksi Önerileri

- 1- Daha önce, herhangi bir nedenle (temas öncesi veya temas sonrası profilaksi) hücre kültür aşılılarıyla tam doz aşılması yapılan sağlıklı kişilere (geçen süreye bakılmaksızın),
 - 2- Belge ile kanıtlanmış kuduz antikor titresi bulunanlara (eğer referans laboratuvarında ölçülen RFFIT ile tam nötralizasyon 1/5 serum dilüsyonun üstünde ya da ELISA 0.5 IU/mL'nin üstünde ise),
- profilaksi 0. ve 3. günde olmak üzere toplam iki doz aşısı olarak yapılır. İmmünglobulin yapmaya gerek yoktur.

İmmün yetmezliği ve riskli teması olan kişilerde kuduza karşı bağışıklıktan emin olunamadığı durumlarda vaka bazında karar verilir.



Kategori III ve IV Tipi Yaralanmalarda Kuduz İmmünglobulini Gerektirmeyen Durumlar:

1. Daha önce, herhangi bir nedenle (temas öncesi veya temas sonrası profilaksi) hücre kültür aşılılarıyla tam doz aşılması yapılanlarda (geçen süreye bakılmaksızın),
2. Belge ile kanıtlanmış kuduz antikor titresi (eğer referans laboratuvarında ölçülen RFFIT ile tam nötralizasyon 1/5 serum dilüsyonun üstünde ya da ELISA 0.5 IU/mL'nin üstünde ise) bulunanlarda,

İmmünglobulin yapmaya gerek yoktur. Aşılama 0. ve 3. günde birer doz olmak üzere toplam iki doz şeklinde yapılır.

İmmün yetmezliği ve riskli teması olan kişilerde kuduza karşı bağışıklıktan emin olunamadığı durumlarda vaka bazında karar verilir.

AŞI SONRASI İSTENMEYEN ETKİLER

- Aşıya bağlı hipersensitivite reaksiyonları genellikle tekrarlayan dozlarda ortaya çıkar. Anafilaksi ve şiddetli alerji durumları dışında gerekli önlemler alınarak aşılamaya devam edilir. Anafilaksi durumunda başka bir hücre kültürü aşısı uygulaması tercih edilir. Ancak aşılamaya ara verilmemesi için deneyimli bir merkeze yönlendirilerek aşılamaya devam etmesi sağlanır. Başlanmış olan aşılamaya başka bir marka veya tür hücre kültürü aşısı ile devam edilebilir.
- Aşı uygulamasından sonra ateş ve lokal reaksiyonlar görülebilir. Bu reaksiyonlar özellikle ilk doz aşidan sonra daha yüksek oranda olup, diğer dozlarda giderek azalır. Genellikle ibuprofen veya parasetamol gibi antienflamatuar ve antipiretik ilaçlar kullanılabilir.
- Kuduz aşısı ve immünglobulin uygulamasına bağlı olarak gelişen ASİE'de, Bakanlığımız tarafından hazırlanan 13.03.2009 tarihli ve 7943 sayılı 2009/18 ASİE Daimi Genelgesi doğrultusunda hareket edilecektir.

Tablo 5. Hayvan Kuduzu Tanı Merkezleri

ENSTİTÜNÜN ADI	FAX NO	TELEFON NO	E-POSTA ADRESİ
*Merkez Veteriner Kontrol ve Arş. Enst. Müdürlüğü Etlik / Ankara	0312 3211755	0312 3260090	etlik@vet.gov.tr
Bornova Vet. Kont. Enst. Müdürlüğü İzmir	0232 3885052	0232 3881062 0232 3880010	bornova@vet.gov.tr
Samsun Vet. Kont. Enst. Müdürlüğü Samsun	0362 4370399	0362 4370399 0362 4370836	samsun@vet.gov.tr
Elazığ Vet. Kont. Enst. Müdürlüğü Elazığ	0424 2338720	0424 2181958 0424 2181834	elazig@vet.gov.tr
Erzurum Vet. Kont. Enst. Müdürlüğü Erzurum	0442 3170733	0442 3170732 0442 3168142	erzurum@vet.gov.tr
Pendik Vet. Kont. Enst. Müdürlüğü İstanbul	0216 3540249 0216 3547692	0216 3901280 0216 3900600	pendik@vet.gov.tr
Adana Vet. Kont. Enst. Müdürlüğü Adana	0322 2390495	0322 2390489 0322 2390490	adana@vet.gov.tr
Konya Vet. Kont. Enst. Müdürlüğü Konya	0332 3203798	0332 3200332 0332 3224741	konya@vet.gov.tr

*İnsan kuduzu vakalarına da tanı konulmaktadır.



EKLER

EK-1

KUDUZ İÇİN LABORATUVARA ÖRNEK GÖNDERME FORMU

<i>Bu kısım örneğin teslim alındığı laboratuvar tarafından doldurulacaktır.</i>	
Örnek No:	
Laboratuvara Geliş Tarihi:/...../.....	
Laboratuvar Notu: (Örneğin kabul edildiği andaki durumu vb.)	

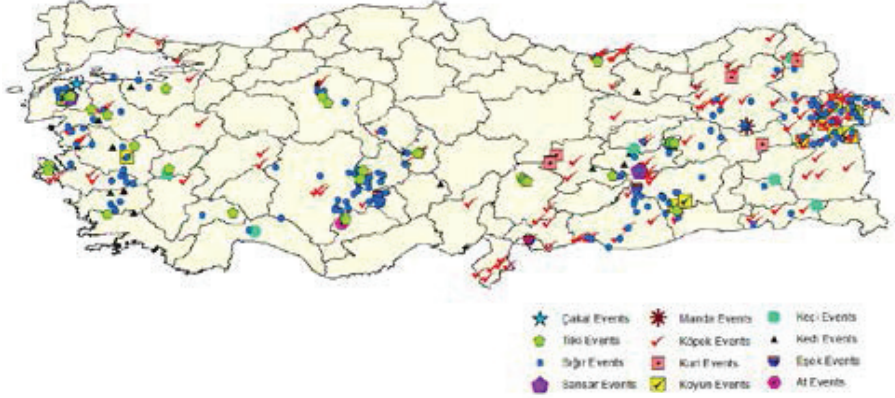
<i>Bu kısım örneği alan ve gönderen sağlık kuruluşu/klinisyen tarafından doldurulacaktır</i>	
GÖNDEREN KURUMA/KİŞİYE İLİŞKİN BİLGİLER	HASTANE BİLGİLERİ
Adı Soyadı:	Hastaneye başvuru tarihi:/...../.....
Kurumu:	
İli:	Hastaneye yatış tarihi:/...../.....
Tel:	Taburcu tarihi:/...../.....
Fax:	

HASTA KİMLİK BİLGİLERİ	
Adı Soyadı:	Doğum Tarihi:/...../.....
TC Kimlik No:	Cinsiyet: ☐ Erkek ☐ Kadın
İkamet (Ev) Adresi:	Mesleği/İşi:
	Tel (Ev):
İlçe ve İl:	Tel (Cep):

KUDUZ RİSKLİ TEMASA AİT BİLGİLER	
Kuduz riskli temasa neden olan hayvan	☐ Sahipli ☐ Sahipsiz ☐ Yabani
Kuduz riskli temasa neden olan hayvanın türü, akıbeti vb.:	Kuduz riskli temasın meydana geldiği vücut bölgesi ve lezyonun özellikleri:
Kuduz riskli temasın meydana geldiği tarih:/...../.....	Klinik belirtilerin başladığı tarih:/...../.....
Klinik Belirtiler:	Aşılanma ve immünglobulini uygulanma durumuna ilişkin bilgiler:

LABORATUVAR İSTEM BİLGİLERİ	
Gönderilen Örneğin Cinsi:	Gönderenin Notu (Varsa):
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
Örnek alma tarihi:/...../.....	Tarih:/...../.....
Örnek alınma dönemi ☐ Antemortem ☐ Postmortem	İmza

EK-2. Hayvan Kuduz Vakalarının Dağılımı* (Türkiye, 01.01.2013-12.11.2013)



*Hayvan kuduz vakalarının dağılımı ile ilgili güncel bilgilere Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığından erişilebilir.



KAYNAKLAR

1. Goldstein EJC. Bites. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2010:3911-15.
2. Atanasiu P, Perrin P, Favre S, Chevallier G, Tsiang H. Immunofluorescence and Immunoperoxidase in the diagnosis of rabies. In: Kurtsak E, Morisset R (eds). Viral Immunodiagnosis. Academic Press, New York, 1974:141-155.
3. Baer GM. Rabies. In: Dinter Z, Morein B (eds). Virus Infections of Ruminants. Elsevier Science Publishers Comp. Inc. Amsterdam, 1990: 392-404.
4. Baer GM, Bellini WJ, Fishbein DB. Rhabdoviruses. In: Fields BN, Knipe DM (eds). Fields Virology. Raven Press, New York, 1990: 883-930.
5. Barrat J, Picard-Meyer E, Cliquet F. Rabies Diagnosis. Dev Biol 2006;125:71-77.
6. Bedford PGC. Diagnosis of rabies in animals. Vet Rec 1976;28:161-162.
7. Blood DC, Radostits OM. Veterinary Medicine. 7 th ed. Bailliere, Tindall, London, 1990: 919-925.
8. Bourhy H, Rollin PE, Vincent J, Sureau P. Comparative field evaluation of the fluorescent antibody test, virus isolation from tissue culture and enzyme immunodiagnosis for rapid laboratory diagnosis of rabies. J Clin Microbiol 1989;27:519-523.
9. Bourhy H, Sureau P, Tordo N. From rabies to rabies-related viruses. Vet Microbiol 1990;23:115-128.
10. Buxton A, Fraser G. Rhabdoviruses. Animal Microbiology. Blackwell Scientific Publication, Edinburgh, 1977:553-567.
11. Crick J, King A. Culture of Rabies Virus in vitro. In: Campbell JB, Charlton KM (eds) Rabies. Kluwer Academic Publishers, Boston, 1988:47-65.
12. Dean DJ, Abelseth MK. The fluorescent antibody test. In: Kaplan M, Koprowski H (eds). Laboratory Techniques in Rabies W.H.O. Monograph 23.



3 rd ed., 1973:73- 84.

13. King, AA, Turner GS. Rabies: A Review. J Comp Path 1993;108:1-39.
14. World Health Organization : W.H.O. Expert Committee on Rabies, seventh report. W.H.O. Technical Series No. 709, 1984.
15. Aylan O. Kuduz Hastalığının teşhisinde floresan antikor tekniği ve rapid rabies enzyme immuno diagnosis testlerinin karşılaştırılması, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1994.
16. OIE Manual of Standarts for Diagnostic Tests and Vaccines, 2008.
17. Meslin FX, Kaplan MM, Koprowski H. Laboratory Techniques in Rabies. 4th edition, WHO, Geneva, 1996.
18. Amplification methods in rabies diagnosis. http://www.cdc.gov/rabies/diagnosis/amplification_methods.html. Erişim tarihi: 21.05.2014.
19. Louie RE, et al. Measurement of rabies antibody comparison of the MouseNeutralization Test (MNT) with the Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test (RFFIT). J Biol Stand 1975;3: 365-373.
20. Cliquet F, Aubert MF, Sagné L. Development of a fluorescent antibody virus neutralizing Test (FAVN) for the quantitation of rabies neutralizing antibody. J Immunol Methods 1998;212:79-87.
21. Bassin SL, Rupprecht CE, Bleck TP. Rhabdoviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2010:2249-58.
22. Hattwick MA, Weis TT, Stechschulte CJ, Baer GM, Gregg MB. Recovery from rabies: a case report. Ann Intern Med 1972;76:931-42.
23. Willoughby RE, Tieves KS, Hoffman GM, et al. Survival after treatment of rabies with induction of coma. N Engl J Med 2005;352:2508-14.
24. Presumptive abortive human rabies - Texas, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010;59(7):185-90.
25. Nigg AJ, Walker PL. Overview, prevention, and treatment of rabies. Pharmacotherapy 2009;29:1182-95.



26. Baer GM, Bellini WJ, Fishbein DB. Rhabdoviruses. In Fields BN, Knipe DM (eds). *Virology*. 2nd ed. New York Academic Press, 1990:883-930.
27. Plotkin SA, Rupprecht CE, Koprowski H. Rabies vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA (eds). *Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1999:743-766.
28. World Health Organization. 8th report of the WHO Expert Committee on Rabies. Technical Report Series, No 824 Geneva, 1992.
29. Anderson LJ, Williams LP, Layde JB, Dixon FR, Winkler WG. Nosocomial rabies: investigation of contacts of human rabies cases associated with a corneal transplant. *Am J Public Health* 1984; 74: 370-372.
30. Fishbein DB, Robinson LE. Rabies. *N Engl J Med* 1993;329:1632-1638.
31. Tsiang H. Pathophysiology of rabies virus infection of the nervous system. *Adv Virus Res* 1993;42:375-412.
32. Smith JS. New aspects of rabies with emphasis on epidemiology, diagnosis, and prevention of the disease in the United States. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:166-176.
33. Smith JS, Fishbein DB, Rupprecht CE, Clark K. Unexplained rabies in three immigrants in the United States. A virologic investigation. *N Engl J Med* 1991; 324: 205-211.
34. American Academy of Pediatrics. In: Peter G, ed. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village, IL 2000.
35. Sudarshan MK, Ashwath Narayana DH, Ravish HS. Is the skin sensitivity test required for administering equine rabies immunoglobulin? *Natl Med J India* 2011;24:80-82.
36. Simons FER, Arduoso LRF, Bilò MB, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: Summary. *World Allergy Organization Journal* 2011, 4:13-37.
37. Grill AK. Approach to management of suspected rabies exposures: what primary care physicians need to know. *Can Fam Physician*. 2009;55(3):247-51.



38. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. Am J Infect Control 2007;35(10 Suppl 2):S65-164.





KONUyla İLGİLİ WEB SAYFALARI

1. <http://www.who.int/topics/rabies/en/> (08.05.2014)
2. <http://www.immunize.org/vis> (08.05.2014)
3. <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-8186/asi-sonrasi-istenmeyen-etkiler-genelgesi-2009.html> (08.05.2014)
4. <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-11290/mezarlik-yerlerinin-insasi-ile-cenaze-nakil-ve-defin-is.html> (08.05.2014)
5. <http://www.cdc.gov/rabies/> (08.05.2014)
6. <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf> (08.05.2014)
7. Dünya Sağlık Örgütü Rabies; Current strategies for human rabies pre and post-exposure prophylaxis: http://www.who.int/rabies/human/WHO_strategy_prepost_exposure/en/index1.html 08.05.2014)

