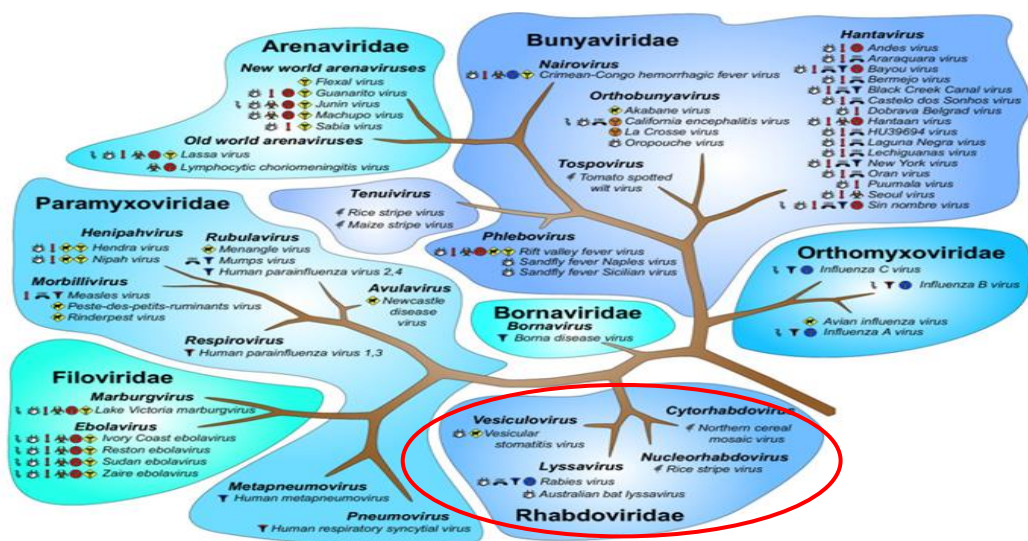
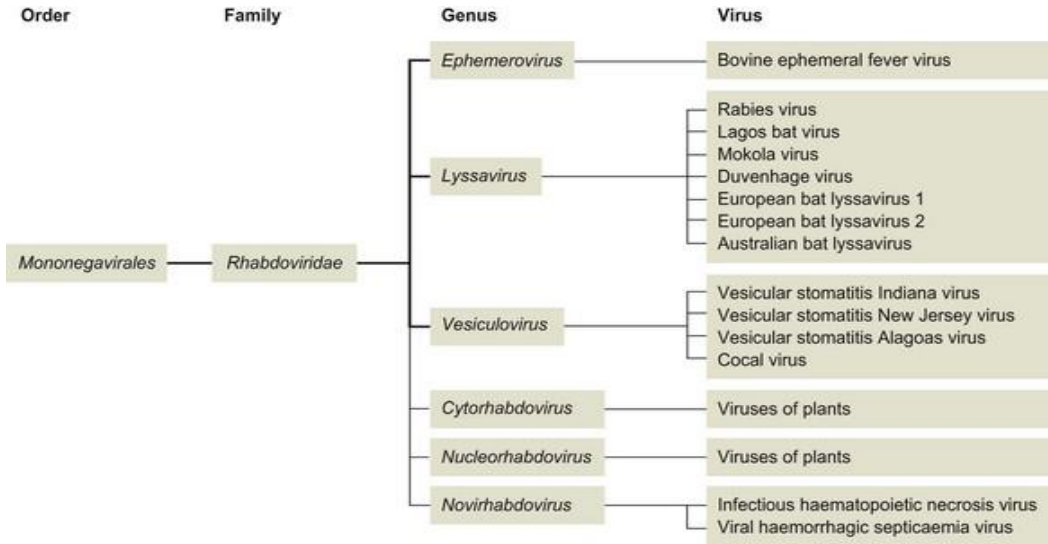


Rhabdoviridae

1



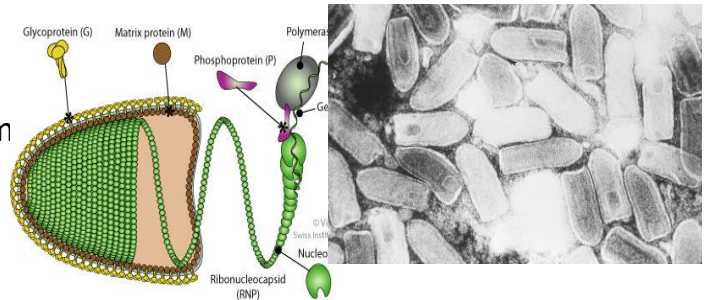
2



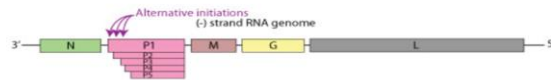
3

Viral Yapı

- 45-100 nm çapında 100-430 nm uzunlukta ve zarlıdır
- Sarmal bir şekilde genomun etrafını sarmış silindirik bir nükleokapsitten oluşmuştur.
- Mermi şeklindedir
- Genom; linear tek iplikli, negatif polariteli ss(-)RNA
- 11-15 kb büyüklüktedir.



GENOME



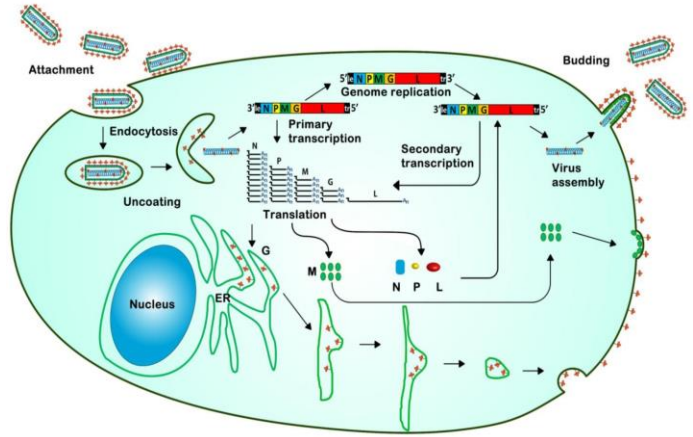
Negative-stranded RNA linear genome, about 11 kb in size. Encodes for 5 proteins, plus 4 by alternative initiation.

4

Virüs Replikasyonu

- REPLICATION
- CYTOPLASMIC

1. Viral G proteinin konakçı hücre reseptörlerine tutunması ile endositoz yoluyla hücre içerisine alınır
2. Viral zar ve vezikül membranların füzyonu ile ribonükleokapsit sitoplazmaya salınır
3. Genomik RNA'dan viral polimeraz aracılığıyla mRNA'nın transkripsiyonu gerçekleşir
4. Virion RNA'sı bir şablon olarak kullanılarak viral transkriptaz tarafından 5 adet subgenomik mRNA transkribe edilir.
5. Ribonucleocapsid matrix proteine bağlanır ve hücre plasma membranından tomurcuklanır.



5

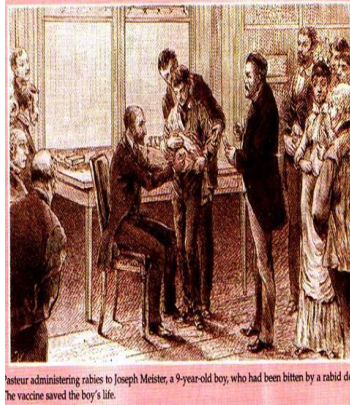
KUDUZ

- **Etiyoloji:** Rhabdoviridae ailesi Lyssavirus genusu
- Dünyanın herhangi bir yerinde «**her on dakikada bir**», bir kişi kuduz hastalığından dolayı hayatını kaybetmektedir.
- Her yıl 70.000 civarında insan, bu hastalıktan dolayı ölmektedir (büyük bir kısmını çocuklar oluşturmaktadır)
- Vakaların %95'i köpek ısırığı sonucu oluşmaktadır.
- Sıcak kanlı bütün memeli canlılar hastalığa duyarlıdır

RABIES STILL KILLS



6



- Louis Pasteur ve Pierre Paul Émile Roux tarafından 1885 yılında aşı geliştirildi
- 6 Temmuz 1885 tarihinde kuduz bir köpek tarafından ısırılmış olan 9 yaşındaki Joseph Meister'a kuduz aşısını uyguladı
- 1887 yılında Pasteur Enstitüsü kuruldu

7

- Dünyanın neredeyse 2/3 'sinde hastalık görülmektedir
- Japonya ve Yeni zellanda'da hiç rapor edilmemiştir.
- İnsan kuduz vakalarının çoğunluğu hala Afrika ve Asya'da kuduz köpeklerin ısırması sonucu meydana gelmektedir.
- Kuzey Amerika'da kocarca, rakun ve tilki,
- Avrupa'da ise tilki rezervuar olarak büyük önem arz etmektedir.
- Karaib adalarında gri firavun faresi, kuduzun önemli bir rezervuarıdır.
- Dünyanın birçok yerinde virusun başka bir nakil yolu olmadığı durumlarda, yarası kuduzu tek başına bir problem teşkil eder.
- ABD'nde çoğu insan kuduzu vakalarının kaynağı yarasalardır.
- Benzer şekilde Avrupa'da da yarası kuduzu meydana gelmektedir.
- Vampir yarasalar tarafından sığırlara nakledilen kuduz, Orta ve Güney Amerika'da önemlidir.



8

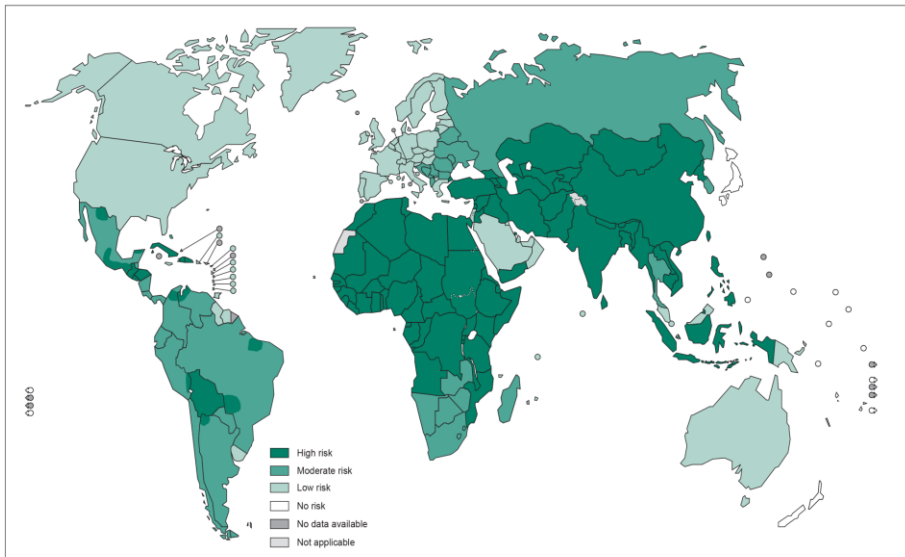
• Bulaş Yolları ve epidemiyoloji:

- Köpek, tilki, kurt, çakal, rakun, kokarca, firavun faresi ve birçok yarasa türü, kuduz virusunun diğer memelilere bulaştırılmasında rezervuar konakçı olarak hizmet vermektedirler.
- Kuduz virusunun bulaşabilmesi için kuduz bir hayvanın ısırması gerekir.
- Kuzey Amerika'da meydana gelen insan kuduzu vakalarının önemli bir kısmında herhangi bir hayvan ısırığı hikayesi bildirilmemiştir ve bu vakaların çoğunda kuduz virusunun farklı bir yarasa varyantı izole edilmiştir.
- Bu vakalarda bulaşmanın yarasa ısırığı sonucu oluştuğu
- Ekstrem vaka olarak kuduz olduğu bilinmeyen bir insandan doku nakliyle kuduzun nakledildiği de bildirilmiştir.
- Birkaç vakada da mağaralarda araştırma yapan insanlara yarasa virusunun bulaştığı bildirilmiştir.



9

Distribution of risk levels for humans contacting rabies, worldwide, 2013



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2014. All rights reserved

Data Source: World Health Organization
Map Production: Control of Neglected
Tropical Diseases (NTD)
World Health Organization



10

Rabies epidemiology in Turkey 307

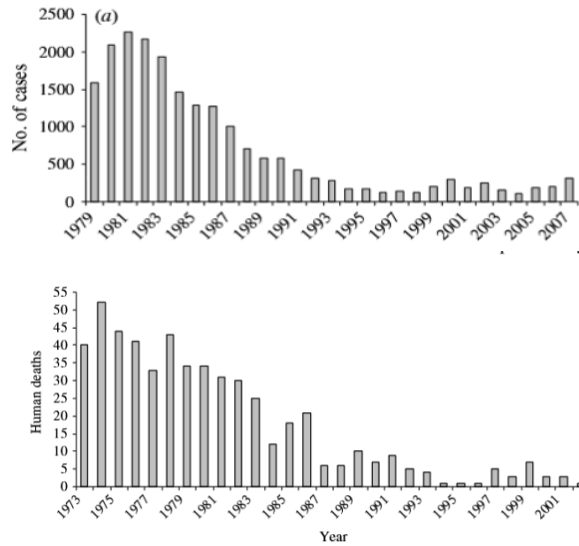


Fig. 4. Annual incidence of human deaths due to rabies in Turkey between the years 1973 and 2002 (Turkish Government statistics).

Johnson, N., Un, H., Fooks, A. R., Freuling, C., Müller, T., Aylan, O., & Vos, A. (2010). Rabies epidemiology and control in Turkey: past and present. *Epidemiology and infection*, 138(03), 305-312.

11

Klinik Belirtiler;

- Kuduzun klinik belirtileri pek çok türde birbirine benzer ancak bireysel farklılıklar olabilir.
- Kuduz bir köpek veya yarasa ısırıldıktan sonra 14-90 günlük bir kuluçka dönemi gözlenir. Bu süre daha uzun olabilir. Bazı insan vakalarında bu sürenin 2-7 yıla kadar çıktığı rapor edilmiştir.
- Benzer duruma evcil hayvanlar arasında pek rastlanmaz. Ancak bir kedide 2 yıllık bir inkübasyon periyodu bildirilmiştir.
- Klinik tablo genel olarak üç formda incelenir;
- **Prodromal form**; açık klinik hastalıktan önceki dönemde hayvanlardaki mizaç değişiklikleri göz ardı edildiği için genellikle dikkatten kaçır.
- **Saldırgan formda**; hayvan huzursuz, sinirli ve agresif olur. İnsandan korkup kaçmaz ve saldırarak ısırır. Hayvan, farenksteki felç sebebiyle su içemez ve hidrofobi şekillenir. Diğer karakteristik belirtiler, aşırı tükrük salgısı, ışık ve sese karşı abartılı tepki ve hiperestezidir (hayvanın kendini ısırıp tırmalaması).
- **Paralitik form**; Son olarak genellikle hastalığın başlangıcından 2-14 gün sonra konvülsif nöbetler, koma ve solunum durması sonucu ölüm şekillenir. Klinik belirtiler köpek, kedi ve atlarda sığır, koyun, keçi ve laboratuvar hayvanlarına nispetle daha saldırgan bir tarzda şekillenir.

12

Patogenez ve patoloji 1:

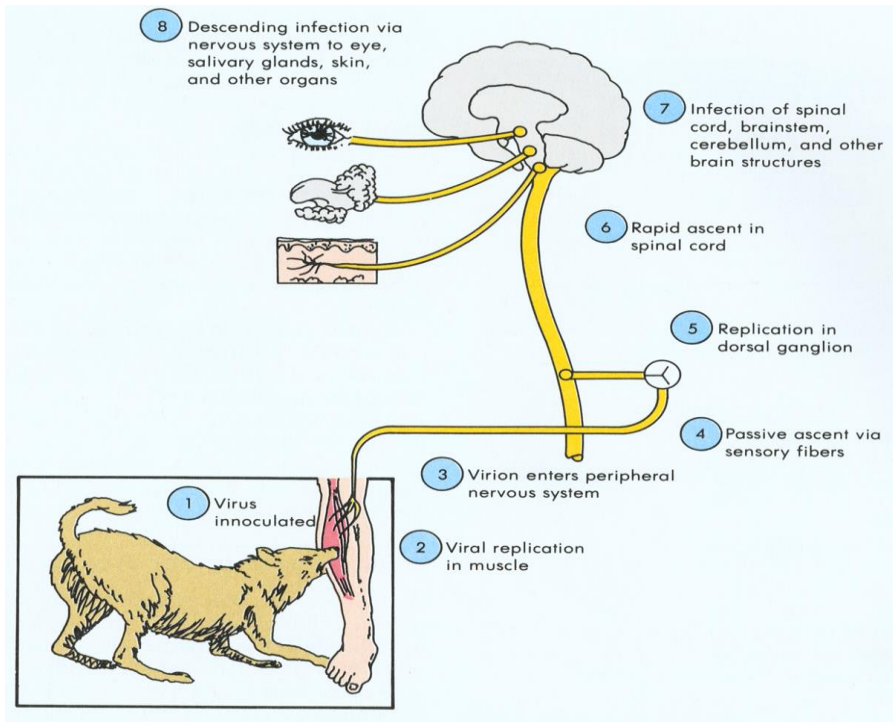
- Isırılan hayvanda kuduzun şekillenmesi, alınan virusun dozu ve genotipi, ısırığın yeri ve büyüklüğü ile hayvanın türüne bağlıdır.
- Kuduz bir hayvanın ısırmasıyla virus, derin kas ve bağ doku içerisine verilir. Ancak derinin yüzeysel aşınmalarında da bulaşma şekillenebilir.
- Virus ısırıkla girdikten sonra ilk olarak periferik sinire yönelir. Ancak birçok durumda virus kas hücrelerinde (miyositlerde) de çoğalabilir.
- Virus periferik sinir sisteminde bulunan motor sinir uçları ve nöromüsküler kavşaktaki spesifik nörotransmitter asetilkolin reseptörlerine bağlanır.
- Neuronal enfeksiyon ve virusun aksonlardaki sentripedal pasif hareketi en sonunda merkezi sinir sisteminin enfeksiyonuyla sonuçlanır.
- Neuronal enfeksiyon ve disfonksiyon, artan bir dalga şeklinde ortaya çıkar. Virus klinik olarak saldırganlığa yol açan beynin limbik sistemine ulaşarak burada çoğalır.
- MSS'nde yayılmanın ilerlemesi, klinik tabloyu paralitik forma çevirir.
- Depresyon, koma ve solunum durmasını takiben ölüm şekillenir.

13

• Patogenez ve patoloji 2 :

- Enfeksiyonun sonlarına doğru virus, perifer sinirler aracılığıyla adrenal korteks, pankreas ve en önemlisi tükürük bezleri de dahil olmak üzere çeşitli organlara yayılır.
- Virus, sinir sisteminde intrastoplazmik membranlardan tomurcuklanır. Oysa tükürük bezlerinde mukoza hücrelerinin apikal yüzeylerinden tomurcuklanarak tükürük salgısı içerisine yüksek konsantrasyonlarda salınır.
- Tükürük salgısının son derece bulaşıcı olduğu bu dönem tam da hayvanın saldırganlık dönemine denk gelir.
- Kendine zarar verme yaygın olmasına rağmen kuduzdan ölen hayvanlarda karakteristik bir makroskopik lezyon bulunmaz.
- Kuduzdan ölen hayvanların beyinlerinin hipocampuslarındaki neuronlarda ve beyincikteki purkinje hücrelerinde özellikle yaygın olarak gözlenen eozinofilik intrastoplazmik inklüzyonlar (negri cisimcikleri) teşhis için karakteristiktir.
- Etkilenen hayvanların beyinlerinde nöronlar içerisindeki virionlar elektron mikroskopuyla veya immunohistokimyasal olarak ya da direkt FAT ile negrilerin görülmesiyle teyit edilebilir.

14



15

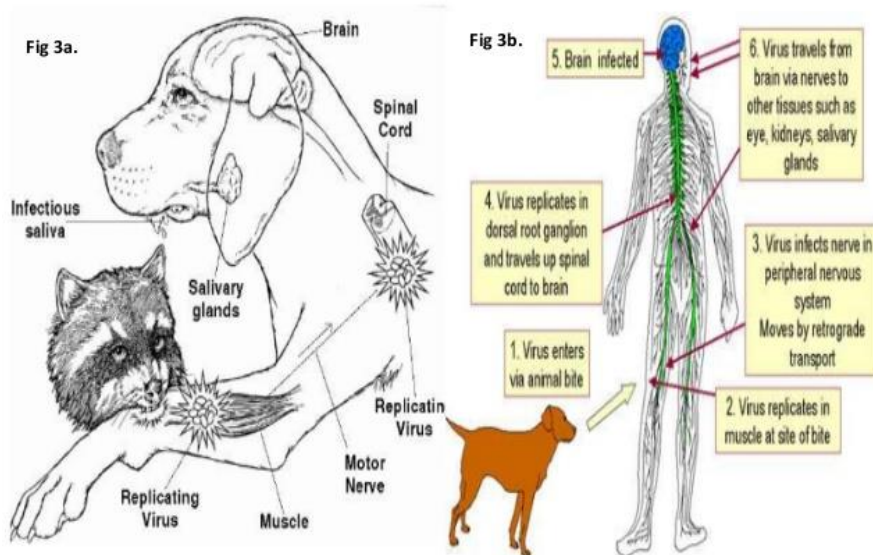


Fig 3. Transmission of Rabies Virus
Source: Google images

8

16



17



18



19



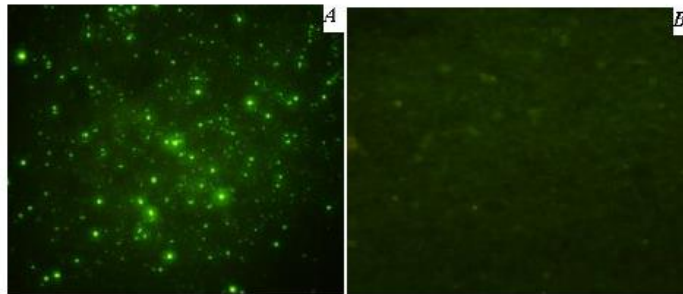
© Merial

20

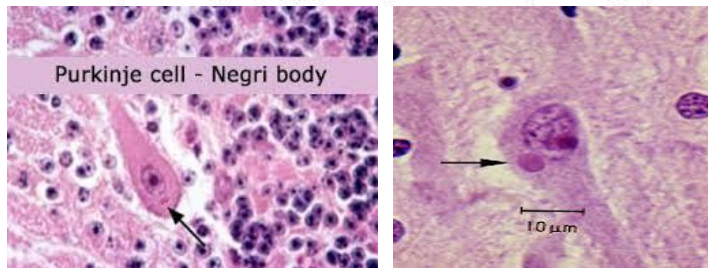
Teşhis:

- neuronlarında gözlenen negriler kuduz için karakteristiktir.
- En yaygın istek, insanı ısıran bir hayvanın kuduz olup olmadığının belirlenmesidir.
- Eğer kuduz şüphesi varsa şüpheli sahipsiz hayvan öldürülür ve beyin dokusu test için alınır.
- Sahipli hayvanlar 10 gün süreyle müşahade altında tutulur.
- Ölüm şekillenirse yine bunların da beyin dokusu test için alınır.
- Postmortem teşhis en çok beyin medulla, hipocampus ve beyincik kısmından alınan beyin dokularında direkt immunofloresan (FAT)
- veya dondurulmuş dokulardan immunohistokimyasal metotları içerir.
- Postmortem teşhiste bazı durumlarda (özellikle kokuşmanın şekillendiği ve beyin doku bütünlüğünün bozulduğu durumlarda) şüpheli hayvanın beyinde RT-PCR ile viral RNA da aranabilir.
- tükürük örneklerinde RT-PCR
- Sonucun pozitif olmadığı durumlarda kuduz olmadığına hükmedilemez.

21



Resim 20.2. A- Kuduz bir sıgırın beyinde direkt FAT tekniğiyle tespit edilen Negri cisimcikleri
B- Aynı teknikle boyanmış negatif bir örnek (Dr. Turhan TURAN'ın koleksiyonu)



22

Bağışıklık ve kontrol:

Etkili aşılar geliştirilmiştir.

- Kuduza karşı hayvan ve insanların parenteral immunizasyonu için inaktif, canlı attenüe ve rekombinant aşilar geliştirilmiştir.
- Yabani türler hedef alınarak yem içerisinde oral yolla uygulanabilen canlı attenüe veya rekombinant aşılama uygulamaları kuduza karşı başarıyla yapılmıştır.

23



24

- **Aşılama uygulamaları:**

- İnsan ve hayvanlarda Hücre kültüründe üretilmiş İnaktif aşılar kullanılmaktadır
- Köpekler 3. aydan, kediler 6. aydan itibaren aşılanabilirler. Yaklaşık 1 yıl süren bir bağışıklık verir.
- Aşı uygulaması intramüsküler yolla yapılır. 10 günlük gözetim süresi içinde kedi ve köpeklere uygulanmaz, ancak bu sürenin sonunda ölmeyen hayvanlar aşılanır.

25

Pre-exposure aşılama;

- Veteriner hekimler ve veteriner teknisyenleri
- Vahşi yaşam çalışanları
- Seyahate çıkanlar
- Kuduz araştırma çalışanları
- Aşı 0, 7, günlerde deltoid kas içi uygulanır

26

Post-exposure aşılama;

- Isırılma durumlarında ve şüpheli durumlarda;

1) Yara bölgesi;

- Isırık bölgesi bol sabunlu su ile yıkanır (ethanol, povidine/iodine)

2) Pasif İmmünizasyon;

- İnsan veya at rabies immunglobulin (HRIG(20IU/Kg ya da ERIG(40 IU/kg))ilk aşı dozundan hemen önce verilmeli, eğer mümkün değilse en geç ilk aşı dozu yapıldıktan sonraki 7. günde uygulanmalıdır.

3) Aktif İmmünizasyon;

Hücre kültür yada embriyo tabanlı kuduz aşısı uygulanır

- **0,3,7,14 ve 28.** günlerde beş doz olarak yapılır.

Tedavi başarısı klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce %100'dür



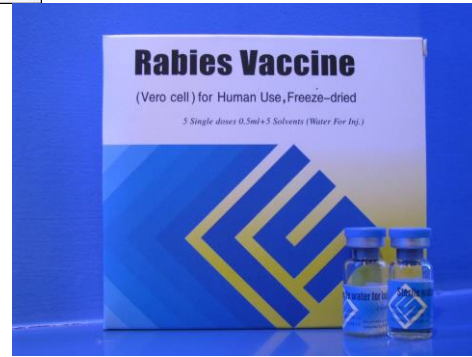
Ayrıca Kuduz hastalığı ihbarı mecburi olduğundan şüpheli bir köpek tarafından ısırılma vakalarında;

- Tarım ve Köyşleri Bakanlığı'na bağlı birimlere ihbar edilmelidir,
- Karantina uygulaması yapılmalıdır,
- Köpek ölmüşse ilgili ekipler tarafından yada kişilerce hayvanın beyin dokusu teşhis amaçlı Veteriner Kontrol teşhis laboratuvarlarına gönderilmelidir.

27



28



29

BOVİNE EPHEMERAL FEVER (BEF):

- **Etiyoloji:** Rhabdoviridae ailesi Ephemerovirus genusu
- Daha yaygın olarak üç gün hastalığı olarak bilinir

30

- Bulaş yolu;
- İnsekt ısırıkları
 - Culicoides
 - Mosquitoes
- Sığırdan sığıra bulaşma yok



31

Klinik özellikler ve epidemiyoloji

- Hastalık, ani başlayan bifazik veya polifazik ateş ve süt verimindeki ani düşüşle kendini gösterir.
- Diğer klinik bulgular ikinci ve daha sonraki ateşli aşamalarla birlikte depresyon, eklemlerde sertlik ve topallık, daha seyrek olarak gözyaşı ve burun akıntısı, ruminasyonun durması, konstipasyon ve aborttur.
- Nadiren ishal, geçici veya kalıcı felç görülebilir.
- Üç gün hastalığının karakteristik özelliği, göğüs bölgesinde bir ağrının varlığıdır.
- Genellikle 3 gün içerisinde (2-5 gün) belirgin ve tam bir iyileşme ile sonuçlanır.
- Morbidite genellikle %100'e ulaşırken, mortalite oranı çok düşüktür (%1'den az).
- Enzootik bölgelerde BEF özellikle yaz ve sonbaharın yağışlı dönemlerinde ortaya çıkan mevsimsel bir hastalıktır.
- BEF virusunun bulaşması büyük olasılıkla artropod vektörlerle olmasına rağmen henüz kesin olarak karakterize edilmemiştir.
- Potansiyel vektörler Culicoides ve Anopheles türü sivrisinekler, muhtemelen Culicoideslerdir.
- Salgınların yayılımı vektörlerin yayılımıyla sınırlıdır.

32



33

Patogenez ve patoloji

- Hastalığın patogenezi komplekstir ve muhtemelen hastalık esnasında salgılanan inflamatuvar medyatörlerin (lenfokinler) patofizyolojik ve immunolojik etkilerini yansıtır.
- BEF'te küçük kan damarlarının endotel tabakasında hasar oluşur.
- Tüm vakalarda kan sirkülasyonunda anormal seviyede olgunlaşmamış nötrofiller sebebiyle erken bir nötrofili vardır.
- Plazma fibrinojen seviyesinde artış ve plazma kalsiyum seviyesinde önemli bir düşüş vardır.
- Makroskobik olarak seröfibrinöz poliserositis ve synovitis, akciğerler ve lenf nodüllerinde ödem ve etkilenen kaslarda fokal nekrozlar göze çarpar.

34

Teşhis

- Şüpheli örneklerin sivrisinek (*Aedes albopictus*) hücreleri veya süt emen yavru farelerin beyinde kör pasajlarla izolasyonudur.
- Ancak son zamanlarda RT-PCR testi geliştirilmiştir.
- Antikor titresindeki artış; immunofloresan, AGPT, virus nötralizasyon ve ELISA testleriyle tespit edilebilir.

35

Bağışıklık ve Kontrol:

- Enfeksiyon tam ve uzun süreli bağışıklıkla sonuçlanır.
- Salgınlar, bir sürüde bulunan tüm hayvanları kapsama eğilimindedir.
- Salgından sonra doğan genç hayvanlarda klinik semptomlar genellikle tekrarlar.
- Bu hastalığın dünyada yaygın olduğu bölgelerde vektör kontrolüyle önlenmesi pratik değildir.
- Japonya, Güney Afrika ve Avustralya'da inaktif ve attenüe aşılar kullanılmaktadır.
- İnaktif aşılar daha fazla antijene ve tekrarlara ihtiyaç duyulması, attenüe aşılar da virusun attenüasyon aşamalarında immunojenitesinde kayıp oluşması sebebiyle sorunlar yaşanabilmektedir.
- Virusun G proteininin baculovirusta eksprese edildiği bir rekombinant aşı geliştirilmiştir.



36