

Kuduz: Patogenez ve Tedavide Yeni Anlayışlar

Rabies: New Insights Into Pathogenesis and Treatment

Alan C. JACKSON^a

^aDepartments of Medicine and of Microbiology and Immunology, Queen's University, Kingston, Ontario, CANADA

Yazışma Adresi/Correspondence:
Alan C. JACKSON, MD
Kingston General Hospital,
Connell 725, 76 Stuart Street,
Kingston, Ontario K7L 2V7, CANADA
jacksona@post.queensu.ca

Current Opinion in Neurology 2006, 19:267-270

Kısaltmalar
NMDA N-metil-D-aspartat

© 2006 Lippincott Williams & Wilkins
1350-7540

ÖZET Derlemenin amacı: Bu derlemede kuduz virüsünün organ ve vasküler doku transplantasyonu ile geçişinden ve Wisconsin'de bir hastanın kuduz hastalığından kurtulmasından bahsedilecektir. Konu incelenirken organ transplantasyonu ile kuduz geçişinin önlenmesi ve kuduzlu hastalara yaklaşım irdelenecektir. **Son bulgular:** 2004 yılında ABD ve Almanya'daki yedi ölümcül kuduz vakasından, kuduz virüsünün transmisyonuna yol açan organ ve vasküler doku transplantasyonu sorumlu tutulmuştur. Transplante edilmiş organ ve vasküler segmentler içerisinde yer alan sinirlerde muhtemelen enfeksiyöz kuduz virüsleri vardı ve immün sistemi baskılanmış alıcılarda üretken enfeksiyon gelişmişti. 2004 yılında Wisconsin'de, yarasa ısırığı sonrası kuduz profilaksisi almamış olan genç bir hasta kuduzdan kurtulup hayatta kalabilmiştir. Aldığı tedavinin bu olumlu sonuç üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. **Özet:** Son zamanlarda organ transplantasyon donörlerinden kuduz geçişinin görülmesi, kuduzun klinik olarak tanınmasının önemini vurgulamaktadır. Potansiyel donörlerin organ transplantasyonu öncesi laboratuvar yöntemleriyle kuduz açısından taranması, beraberinde lojistik problemler ve yalancı-pozitif sonuçlara bağlı ciddi sorunlar getirecektir. Bir kuduz hastasının hayatta kalması ise gelecekte kuduzun etkili bir tedavisi olacağına dair umutları alevlendirmiştir.

Anahtar Kelimeler: Patogenez, kuduz, viral ensefalit

ABSTRACT Purpose of review: The occurrences of transmission of rabies virus by organ and vascular conduit transplantation, and recovery from rabies by a patient in Wisconsin, will be addressed. Perspectives will be given on the prevention of rabies by organ transplantation and on the management of patients with rabies. **Recent findings:** In 2004 transplantation of organs and a vascular conduit was responsible for the transmission of rabies virus, resulting in seven fatal cases of rabies in the USA and Germany. Likely infectious rabies virus was present within nerves of the transplanted organs and arterial segment and productive infection developed in immunosuppressed recipients. In 2004 a young patient, who did not receive postexposure rabies prophylaxis after a bat bite, survived rabies in Wisconsin. The importance of therapy she received on her favorable outcome remains unknown. **Summary:** Recent transmissions of rabies virus from organtransplantation donors highlight the importance of clinical recognition of rabies. Laboratory screening of potential donors for rabies prior to organ transplantation would be associated with logistical problems and serious consequences due to false-positive results. The survival of a patient with rabies has offered hope that effective therapy of rabies may become a reality in the future.

Key Words: Pathogenesis, rabies, viral encephalitis

Türkiye Klinikleri J Neur 2008;3(3):149-54

Büyük oranda, gelişmekte olan ülkelerdeki kuduz köpek kontrolünün sağlanamamasına bağlı olarak tüm dünyada her yıl yaklaşık 55 bin insan kuduz vakası görülmektedir.¹ Kuduz virüsünün geçişi genellikle hayvan ısırıklarıyla gerçekleşmektedir. ABD ve Kanada'da insan va-

kalarının çoğuna kuduz yarasa varyantları neden olmaktadır ve bunların çoğu da farkına varılmayan yarasa temaslarından kaynaklanmaktadır. 2004 yılı içinde, tanı konulmamış kuduz vakası olan hastalardan alınan organlar Teksas^{2*} ve Almanya'daki³ alıcılara nakledilmiş, bu da yedi fatal iyatrojenik vakaya neden olmuştur. Yine 2004 yılı içerisinde Wisconsin'de bir hasta kuduz sonrası hayatta kalabilmiştir.^{4**} Bu hasta, hastalık klinik olarak başlamadan önce kuduz aşısı yapılmaksızın hayatta kalan ilk vakadır. Kuduz patogenezi üzerindeki bilgilerimiz yavaş yavaş artmaktadır, fakat en temel sorular halâ cevap beklemektedir. Kuduz hastaları kederli bir sonla karşı karşıyadırlar. Her ne kadar bu hastanın kuduzdan nasıl kurtulduğunu bilmek de, bu sonuç agresif tedavinin gelecekte daha başarılı olacağına dair umutlarımızı güçlendirmektedir. Kuduz patogenezi daha çok anlar hale gelmemiz bu eski hastalık için yeni tedavi oluşturmamıza yardımcı olabilir.

PATOGENEZ

İnokülasyon bölgesinde veya yakınında, kuduzun inkübasyon periyodu boyunca süren bir gecikmeden sonra kuduz virüsleri, periferik sinirler boyunca retrograd hızlı aksonal transportla santral sinir sistemi (SSS)'ne yayılırlar. SSS içerisinde de aynı yolla disseminasyon gerçekleşir. Virüs birçok beyin bölgesindeki nöronları infekte eder, hafif inflamatuvar değişikliklere neden olur, fakat doğal seyrine bırakıldığında kuduz virüs infeksiyonu ancak hafif bazı dejeneratif nöronal değişikliklere neden olur ve nöron ölümü nadiren histopatolojik olarak gözlenebilir. Şiddetli nörolojik bozuklukların, kuduz virüsü ile infekte olmuş nöronların çoğunda morfolojik değişiklikler olmaksızın görülmesi, kuduzda nöronal disfonksiyon olduğu fikrini ön plana çıkarmıştır, ancak yapılan çok sayıda deneysel çalışmaya rağmen, bu disfonksiyonu açıklayacak temel anormallik henüz anlaşılmaktan uzaktır.^{5**6}

ORGAN TRANSPLANTASYONUyla BULAŞMIŞ İNSAN KUDUZ VAKALARI

2004 yılı içerisinde, Teksas ve Almanya'da kuduzu olan, tanı konulmamış donörlerden alınan organlar

kazara nakil için kullanılmışlardır. Amerikalı donör ateş, mental durum değişiklikleri ve boğaz ağrısıyla başvuran 20 yaşında bir erkek hastadır.^{2*7*} Beyine yönelik bilgisayarlı tomografi (BT) taraması daha sonradan genişleyen küçük bir subaraknoid kanamayı göstermiştir.^{7*} Hastanın kliniği beyin ölümüne kadar ilerlemiş ve Baylor Tıp Merkezi, Teksas, ABD'de organ ve vasküler kanal donörü olmuştur. Her iki böbrek, karaciğer ve iliak arterin bir segmenti (başka bir karaciğer transplantı için) dört alıcıya nakledilmiştir. Akciğer alıcısı, intraoperatif komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmiştir. Diğer alıcılarda da 30 gün içerisinde klinik olarak kuduz gelişmiş ve daha sonra da ölmüşlerdir. Donörden alınan postmortem kan örneklerinde kuduz virüsünü nötralize eden antikorlar, alıcılarda ise yarasa ile ilişkilendirilmiş kuduz virüsü varyantı tespit edilmiştir. Otopside, transplante edilen organların sinirlerinde kuduz virüs antijenleri olumlu bulunmuştur.^{2*} Bu sinirler, makrofajların önemli bir virüs yerleşim alanı olduğuna dair spekülasyonlara rağmen, virüsün bulaşmasından sorumlu olması beklenen anatomik viral yerleşim alanlarıdır.^{8,9} Organ reddinin önlenmesi için hastaların immün sistemi baskılandığı için, transplant alıcılarının konak savunmasında fedakârlıkta bulunmuş, bu nedenle virüs replikasyonu için uygun bir ortam oluşmuştur.

2004 Aralık sonlarında, Almanya'da meydana gelen organ transplantasyonuna bağlı kuduz virüsü bulaşma vakası hakkında sadece temel düzeyde bilgi bulunmaktadır.^{3,10,11} Yirmi altı yaşındaki kadın donör Kasım 2004 tarihinde Hindistan'a yolculuk yapmış, tahminen kuduz virüsü oradaki kuduz bir köpekten geçmiştir. Alman gazeteleri kadının baş ağrısı ve saldırgan, tuhaf davranışlar nedeni ile en az üç hastaneye başvurduğunu yazmışlardır.¹² Hasta kardiyak arrest olmuş, daha sonra da altı hasta bu donörden organ ve doku almışlardır. Akciğer, böbrek ve böbrek/pankreas transplantasyonu yapılan hastalarda altı hafta içerisinde kuduz ortaya çıkmış ve bu hastalar daha sonra hayatlarını kaybetmişlerdir. Kornea ve karaciğer alıcılarında kuduz gelişmemiştir, buna karaciğer alıcısının çocukken kuduz aşısı olmuş olabileceğini de eklemek gerekir.¹³

Gelecekte organ transplantasyonuna bağlı bulaşmaları engellemek amacıyla kuduz için laboratuvar taramalarının yapılması önerilmektedir.⁹ Bunun yanında bu prematür tavsiye, organ transplantasyonunun bütün karmaşık yönleri göz önüne alınmadan yapılmıştır. Organ donörlerine yapılan klinik taramada bir hayvan tarafından ısırılma öyküsü, kuduzla ilgili klinik bulguların varlığı, birkaç aylık bir dönem içerisinde kuduzun endemik olarak görüldüğü bölgelere seyahat hikâyesi sorgulanmalıdır.¹⁴ Tarama işleminden sorumlu hekimin kuduzun birbirinden farklı klinik bulguları konusunda bilgi sahibi olması ve henüz tanı konulmamış bir kuduz olasılığı konusunda da uyanık olması gerekmektedir.¹⁴ İdeal olarak, donörün laboratuvar taramaları organ transplantasyonundan önce yapılmalıdır. Kuduz, gerçek anlamda, ancak beyin dokusunun laboratuvarında incelenmesinden sonra dışlanabilir. Organ vericisi söz konusu olduğunda en iyi seçenek, örneklerin nakledilecek organlar alındıktan hemen sonra toplanmasıdır. Beynin veya beyin dokularının çıkarılması (normalde bir patoloğun gözetimi altında yapılmalıdır) ve daha sonra kuduz için tanısal laboratuvar testlerinin güvenilir bir şekilde yapılabileceği bir yere nakli gerekebilir. Bazı ABD eyaletlerinde bu tür testleri yapabilen ve biyozararlı maddelerin yok edilmesi için gerekli uygun alt yapının olduğu tek bir merkez vardır. Hastane laboratuvarlarında kullanım için biyozararlı doku ve teçhizatın gerekmediği, sabitlenmiş dokular üzerinde kullanılabilen güvenilir immünohistokimyasal testler geliştirilmelidir. Bunun yanında, deneyimli tanı laboratuvarları ile ilk incelemede, muhtemelen 500 vakada 1 oranında yalancı pozitif sonuç elde etmektedirler. Seyrek olarak, bu incelemeyi yapan hastane laboratuvarlarında yalancı pozitif sonuç oranının daha yüksek olması beklenir. Eğer yalancı pozitif sonuç elde edilirse organ ve dokular nakledilmeyecektir. Organ Temin ve Transplantasyon Ağı (www.optn.org) kayıtlarına göre ABD’de 2004 yılı içerisinde yaklaşık 27 bin solid-organ transplantasyonu gerçekleştirilmiştir; Aralık 2005 tarihi itibarıyla 90 binden fazla aday bulunmaktadır ve bu liste sürekli artmaktadır. Organ ihtiyacının karşılanan organlardan çok daha fazla olması nedeni ile, her yıl çok sayıda potansiyel organ alıcısı uygun organın temin

edilmesi için listede sıra beklerken hayatını kaybetmektedir. Bu nedenle yalancı pozitif sonuçlar, çok düşük olan kuduz bulaşma riski karşısında hesap edilmesi gereken çok ciddi sonuçlara neden olabilir. Donörün organ transplantasyonundan sonra değerlendirildiği daha az aceleci laboratuvar incelemeleri de olasıdır, ancak tedavi olanakları daha sınırlıdır, bazı vakalarda uygulanan, transplante edilen organın çıkarılması (örneğin; böbrek) ve immün sistemi baskılanmış bir hastada maruziyet sonrası kuduz profilaksisinin uygulanması bu tedavi yaklaşımlarına örnektir, ancak bunlar tatmin edici sonuçlar vermemektedir. Potansiyel organ alıcılarına listede bekledikleri sırada maruziyet öncesi kuduz profilaksisi (üç doz kuduz aşısı ile) uygulanması da organ transplantasyonu yoluyla bulaşmayı önlemeye yönelik alternatif bir yaklaşımdır. Ancak, hem kuduz aşılmasının maliyeti yüksektir, hem de bu yaklaşımın ne kadar koruyucu olacağı bilinmemektedir.

KUDUZDAN SONRA İYİLEŞME

2004 yılında ilk kez, hastalığın klinik başlangıcından önce kuduz aşısı yapılmayıp kuduzdan kurtularak hayatta kalan biri oldu.^{4••15} On beş yaşındaki kadın hasta bir kilise törenine katıldığı sırada sol işaret parmağından bir yarasa tarafından ısırılmış, hasta ardından yarasa serbest bırakılmıştır. Yara peroksit ile yıkanmış, ancak hasta tıbbi yardım için başvurmamış veya herhangi bir tedavi almamıştır. Isırıldıktan yaklaşık bir ay sonra hastanın sol elinde uyuşukluk ve karıncalanma başlamış, takip eden üç gün içerisinde diplopi (bilateral kısmi 6. sinir felcine bağlı), dengesizlik, bulantı ve kusma gelişmiştir. Manyetik rezonans beyin görüntülemesi normal bulunmuştur. Hastalığının dördüncü gününde alınan beyin omurilik sıvısı (BOS)’nda 23 beyaz hücre/ μ L (%93 lenfosit) ve protein 50 mg/dL kadar hafifçe yükselmiş olarak bulunmuştur. Daha sonra ateşi (38.8°C), nistagmus, sol kolda tremor ve hipersalivasyon gelişmiş, işte bu aşamada yarasa ısırığı hikayesi alınmıştır. Hasta nörolojik semptomlarının başlamasından beş gün sonra Wisconsin, Milwaukee’deki bir üçüncü basamak hastaneye sevk edilmiştir. Tekrarlanan manyetik rezonans görüntülemeleri (MRG) normal bulunurken, serumda ve BOS’ta (başlangıçta 1:32) kuduz virüs

antikorları tespit edilmiştir. Nokal deri biyopsileri kuduz virüs antijenleri bakımından negatif bulunurken, revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle incelenen deri biyopsileri veya tükürük kuduz virüs RNA bakımından ve tükürükten virüs izolasyonu da negatif bulunmuştur. Hasta entübe edilmiş ve günde 48 mg/kg non-kompetitif *N-metil-D-aspartat* (NMDA) antagonisti ketaminin sürekli infüzyonu ve yedi gün boyunca verilen intravenöz (IV) midazolamla oluşturulan koma durumuna getirilmiştir. Elektroensefalografisinde yavaş yavaş oturmakta olan burst-süpresyon paterni görülmüş ve tamamlayıcı olarak fenobarbital başlanmıştır. Hasta ayrıca, IV ribavirin ve 200 mg/gün enteral amantadinden oluşan antiviral tedavi almıştır. Daha sonra hasta düzelmiş ve nörolojik defisitlerle hastaneden taburcu edilmiştir, sonradan hasta progresif nörolojik düzelme göstermiştir.

Bu vaka, klinik olarak kuduz başlangıcından önce kuduz aşısı almayıp hayatta kalan belgelenmiş ilk vakadır. Yazının başında yer alan ana yazıda da bahsedildiği gibi, hastanın bu mükemmel sonuca ulaşması için terapide kullanılan bir veya daha fazla ajanın ne derece önemli bir rol oynadığı bilinmemektedir.^{16••} Açıkçası, hastanın tedavisinde kullanılan ilaçların ileride ayrıntılı olarak incelenmesi gerekmektedir. Koma indüksiyonunun sinir sisteminin infeksiyöz hastalıklarının tedavisinde tek başına faydalı olduğu gösterilmemiştir, günümüze kadar bu tedavinin kuduz veya diğer viral ensefalitlerde kullanılmasını destekleyen herhangi bir kanıtta da ulaşılamamıştır. Bu nedenle, günümüzde terapötik koma kuduz veya diğer infeksiyöz hastalıkların tedavisinde rutin olarak uygulanmaya başlanmamıştır. Günümüze kadar, Sindbis virüs ensefalomiyeliti ve HIV infeksiyonu gibi bazı sinir sistemi viral infeksiyonlarından farklı olarak, kuduzda eksitotoksiste olduğunu gösteren deneysel kanıtlara ulaşamamıştır.¹⁷⁻²⁰ Ayrıca ne yazık ki, hayvan modellerinde eksitotoksiste için kuvvetli deneysel kanıtlar olmasına rağmen, çok sayıda klinik çalışma inmede nöroprotektif ajanların etkili olmadığını göstermiştir.²¹ Bu hastanın tedavisinde ketamin kullanılmıştır; ketamin, daha önce bir grup kuduz uzmanı tarafından, in vitro çalışmalar ve antiviral etkisinin

gözlendiği rat modellerine dayanarak, insan kuduz vakalarında etkili olabilecek spesifik bir ajan olarak önerilmiş, non-kompetitif bir NMDA antagonistidir.²²⁻²⁵ Ayrıca, hastanın hastalığına ve sonra da düzelebilmemesine aldığı tedaviler değil de, daha önce hiçbir zaman izole edilmemiş zayıflatılmış yarasa kuduz virüsüyle infekte olması da neden olmuş olabilir. Daha önce bilinen kuduz sonrası iyi bir nörolojik düzelme gösteren tek kuduz vakası da yarasa kuduz virüsüyle infekte olmuştur.²⁶ Yarasa kuduz virüsleri insanlarda görülen kuduz vakalarının çoğuna neden olan canine veya diğer varyantlardan daha az nörovirulan olabilmektedir.^{27•}

TEDAVİ

Kuduz hastaları için gerekli ideal tedavi bilinmemektedir. Genç ve daha önceden herhangi bir sağlık sorunu olmayıp, kuduz tanısı klinik olarak erkenden konulan (laboratuvar tarafından doğrulanmadan önce) ve vakit geçirmeksizin tedaviye başlanan hastaların sonuçlarının iyi olma şansı en yüksek gibidir.²² Yakın zamanda, kuduz konusunda deneyimli hekimler ve kuduz araştırmacıları agresif yaklaşım içeren tedavi önerilerinin bulunduğu bir makale yayınlamışlardır.²² Bu tedavi; kuduz aşısı, insan kuduz immünglobulin, monoklonal antikolar (gelecek için), ribavirin, interferon- α ve ketamin içermektedir. Geçmişte spesifik tedavilerin işe yaramaması nedeni ile kombinasyon tedavilerinin faydalı olabileceği düşünülmüştür. Wisconsin'deki kuduz vakasının hayatta kalmasında tedavide kullanılan ilaçlardan biri veya birkaçının önemli bir rol oynayıp oynamadığı bilinmemektedir. Kuduz vakalarında terapötik koma kullanımı hakkında şüpheler bildirilmiştir, bu konuya duyulan ilgi büyük oranda klinik araştırmalar dışındadır, çünkü tedaviye yönelik başarısız girişimler büyük olasılıkla yayınlanmayacaktır.^{16••}

SONUÇ

2004 yılı içerisinde, tanı konulmamış iki donörden organ alıcılarına ve bir de vasküler kanal alıcısına kuduz virüsü bulaşmış ve yedi hastanın ölümüne neden olmuştur. Gelişmiş ülkelerdeki

hekimlerin kuduz bulgularını daha iyi tanımaları belki bu bulaşmaları ve ölümleri engelleyebilirdi. Transplantasyon öncesi donörlerin, kuduz açısından laboratuvar yöntemleriyle taranması hem beraberinde sıkıntılı lojistik sorunları getirmekte, hem de yalancı pozitif sonuçlar ciddi sonuçlara neden olabilmektedir. Bu nedenle, günümüzde organ transplantasyonu öncesi, kuduz için geniş laboratuvar testlerinin yapılması önerilmemektedir.

2004 yılında kuduz aşısı yapılmamış bir hasta kuduz sonrası düzelmiştir. Bu hastadan alınan iyi sonuç, gelecekteki kuduz hastaları için ümit verici olduğu gibi, tıbbi çevreleri de kuduz için elde edilen tedavilerden en etkili olanı seçmek ve kuduz patogenezi hakkında artan bilgiler ışığında daha ileri temel araştırma çalışmaları gerekecek yeni tedaviler belirlemek konusunda motive etmektedir.

KAYNAKLAR VE OKUNMASI ÖNERİLENLER

- Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar;
- özel ilgi uyandıran
 - önemli ve ilgi uyandıran
- şeklinde işaretlenmiştir.
1. World Health Organization. WHO expert consultation on rabies: first report. Geneva: World Health Organization; 2005.
 2. Srinivasan A, Burton EC, Kuehnert MJ, et al. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med* 2005; 352:1103-1111.
 - 2004 yılında Teksas'ta görülen, ilk kez gerçekleşen bir organ donöründen transplant alıcılarına kuduz bulaşmasını rapor eden bir yazı.
 3. Hellenbrand W, Meyer C, Rasch G, et al. Cases of rabies in Germany following organ transplantation. *Eurosurveillance Weekly* 2005; 10.
 4. Willoughby RE Jr, Tieves KS, Hoffman GM, et al. Survival after treatment of rabies with induction of coma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2508-2514.
 - Wisconsin'de kuduz sonrası hayatta kalan vakanın belgelenmesi. Bu kuduz aşısı almadan hayatta kalan ilk hasta ve insanlardaki kuduz tedavisindeki bir kilometre taşıdır. Bu vaka insan kuduz vakaları için gelecekte etkili bir tedavi geliştirme konusundaki umutları da canlandırmıştır.
 5. Fu ZF, Jackson AC. Neuronal dysfunction and death in rabies virus infection. *J Neurovirol* 2005; 11:101-106.
 - Bu geniş kapsamlı derleme kuduzdaki nöronal disfonksiyon ve nöron ölümü konusundaki en son bilgileri özetleyen bir yazıdır. Nöronal disfonksiyonun temellerini araştıran daha önceki çalışmalar gözden geçirilmiş ve kuduz virüsüne bağlı nöronal apoptoz konusunda perspektif çizilmiştir.
 6. Jackson AC. Pathogenesis. In: Jackson, AC, Wunner WH, editors. *Rabies*. San Diego: Academic Press; 2002. pp. 245-282.
 7. Burton EC, Burns DK, Opatowsky MJ, et al. Rabies encephalomyelitis: clinical, neuroradiological, and pathological findings in 4 transplant recipients. *Arch Neurol* 2005; 62: 873-882.
 - ABD'de gerçekleşen, kuduz virüsü bulaşan vakalar temel alınarak donör ve transplant alıcılarından elde edilen ek klinik ve laboratuvar bilgileri verilmiştir.
 8. Jackson AC. Screening of organ and tissue donors for rabies [letter]. *Lancet* 2004;364: 2094-2095.
 9. Dietzschold B, Koprowski H. Rabies transmission from organ transplants in the USA. *Lancet* 2004; 364:648-649.
 10. ProMED-mail. Rabies, human, organ transplantation- Germany (06): 3rd rabies infected transplant patient dies. ProMED-mail 2005; 20050407.0998. www.promedmail.org [Accessed 23 December 2005].
 11. ProMED-mail. Rabies, human, organ transplantation- Germany: transplant patients get rabies from organs. ProMED-mail 2005; 20050216.0530. www.promedmail.org [Accessed 23 December 2005].
 12. Brockmann S. Rabies, human, organ transplantation - Germany (04): rabies in transplant organ recipients: more information is needed about infectious diseases and organ transplantation. ProMED-mail 2005; 20050221. 0561. www.promedmail.org [Accessed 23 December 2005].
 13. Fickenscher H. Rabies, human, organ transplantation - Germany (02): transplant-mediated rabies infection. ProMED-mail 2005; 20050218.0539. www.promedmail.org [Accessed 23 December 2005].
 14. Jackson AC. Human disease. In: Jackson AC, Wunner WH, editors. *Rabies*. San Diego: Academic Press; 2002. pp. 219-244.
 15. Willoughby RE, Rotar MM, Dhonau HL, et al. Recovery of a patient from clinical rabies - Wisconsin, 2004. *MMWR* 2004; 53:1171-1173.
 16. Jackson AC. Recovery from rabies [editorial]. *N Engl J Med* 2005; 352:2549- 2550.
 - Bu editöryal yazı Wisconsin'de kuduz sonrası hayatta kalan vakayı mercek altına almaktadır. Hastanın tedavisinde kullandığımız spesifik tedavilerin önemi konusunda yorum yaparken gerekli dikkat sarf edilmiştir, kuduzda terapötik komanın potansiyel etkisi ve bu tür bir yaklaşımın yararı hakkında deneysel veya klinik kanıtlarının olmaması konusunda şüphecilik gösterilmiştir.
 17. Nargi-Aizenman JL, Havert MB, Zhang M, et al. Glutamate receptor antagonists protect from virus-induced neural degeneration. *Ann Neurol* 2004; 55: 541-549.
 18. Darman J, Backovic S, Dike S, et al. Viral-induced spinal motor neuron death is non-cell-autonomous and involves glutamate excitotoxicity. *J Neurosci* 2004; 24:7566-7575.
 19. Nargi-Aizenman JL, Griffin DE. Sindbis virus-induced neuronal death is both necrotic and apoptotic and is ameliorated by N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. *J Virol* 2001; 75:7114-7121.
 20. Nath A, Haughey NJ, Jones M, et al. Synergistic neurotoxicity by human immunodeficiency virus proteins Tat and gp120: protection by memantine. *Ann Neurol* 2000; 47:186-194.
 21. Cheng YD, Al-Khoury L, Zivin JA. Neuroprotection for ischemic stroke: two decades of success and failure. *NeuroRx* 2004; 1:36-45.
 22. Jackson AC, Warrell MJ, Rupprecht CE, et al. Management of rabies in humans. *Clin Infect Dis* 2003; 36:60-63.

23. Lockhart BP, Tsiang H, Ceccaldi PE, Guillemer S. Ketamine-mediated inhibition of rabies virus infection in vitro and in rat brain. *Antiviral Chem Chemother* 1991; 2:9-15.
24. Lockhart BP, Tordo N, Tsiang H. Inhibition of rabies virus transcription in rat cortical neurons with the dissociative anesthetic ketamine. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:1750-5.
25. Tsiang H, Ceccaldi P-E, Ermine A, et al. Inhibition of rabies virus infection in cultured rat cortical neurons by an N-methyl-D-aspartate noncompetitive antagonist, MK-801. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:572-574.
26. Hattwick MAW, Weis TT, Stechschulte CJ, et al. Recovery from rabies: A case report. *Ann Intern Med* 1972; 76:931-942.
27. Lafon M. Bat rabies - the Achilles heel of a viral killer? *Lancet* 2005; 366: 876-877.
 - Wisconsin'de görülen kuduz sonrası hayatta kalmayı başaran hastada zayıflatılmış yarasa virüslerinin olası anahtar rolünün önemi üzerine duran bir yorum yazısı.