

Köpek ve kedilerde kuduz antikor titre tayininin retrospektif değerlendirilmesi

Nil ÜNAL¹, Orhan AYLAN¹, Hikmet ÜN¹, Conrad FREULING², Thomas MÜLLER²

¹Etlik Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü, Kuduz Teşhis Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

²Institute of Epidemiology, WHO Collaborating Centre for Rabies Surveillance and Research, Friedrich-Loeffler-Institute, Wusterhausen, Germany

Geliş Tarihi / Received: 11.05.2012, Kabul Tarihi / Accepted: 15.06.2012

Özet: Bu çalışma, 2005-2010 yılları arasında Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü, Kuduz Teşhis Laboratuvarına kuduz antikor titre tesbiti için gönderilen köpek ve kedi orijinli kan serumları sonuçlarının değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. Çoğunlukla Ege, Akdeniz ve Marmara bölgesi olmak üzere 24 farklı ilden gelen, toplam 8776 kan serumu çalışılmıştır. Fluorescent Antibody Virus Neutralisation (FAVN) testi kullanılarak, 8126 (%92.6) adet serum örneğinde, serum anti kuduz antikor varlığı istenilen düzeyde (≥ 0.5 IU/ml) bulunmuştur. Yine 650 (%7.4) adet serum örneğinde ise anti kuduz antikorların varlığı istenilen düzeyin (< 0.5 IU/ml) altında bulunmuştur. Koruyuculuk kriteri olarak kabul edilen 0.5 IU/ml sonuçlar; tür, yaş ve aşılama tarihleriyle ilişkili olarak yıllara göre değerlendirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Türkiye, kuduz antikorları, kedi, köpek, favn, aşı.

Retrospective evaluation of the rabies antibody titre determination in dogs and cats

Summary: This study was carried out in order to evaluate the analysis of blood serum samples with canine and feline origin sent to Rabies Diagnostic Laboratory at Central Veterinary Control and Research Institute in Ankara Turkey between 2005 and 2010. During this period of time, a total of 8776 units of blood serum using Fluorescent Antibody Virus Neutralisation (FAVN) test, from 2 provinces in mainly Aegean, Mediterranean and Marmara regions were examined. Often the Aegean, the Mediterranean and the Marmara region in 24 different provinces, including a total of 8776 blood serum were examined. In 8126 serum samples (which makes 92.6% of the whole lot) the presence of rabies serum antibodies was found at the desired level meaning more than or equal with 0.5 IU/ml (≥ 0.5 IU/ml). The rest 650 serums (which makes the 7.4% of the samples) contains rabies serum antibodies below the desired level which means less than 0.5 IU/ml (< 0.5 IU/ml). Results determined by 0.5 IU/ml adopted criterion of protectiveness, were assessed in relation to age, species, and vaccination dates. 0.5 IU/ml results adopted as a criterion of protectiveness, were evaluated in relation to the species, age and vaccination dates.

Key words: Turkey, rabies antibodies, cat, dog, favn, vaccination.

Giriş

Kuduz, bütün sıcakkanlı hayvanlarda ve insanlarda, enzootik ve hatta epizootik olarak ortaya çıkan, akut seyirli öldürücü ensefalomyelitik karakterde viral bir hastalıktır. Etken *Rhabdoviridae* ailesi içinde *Lyssavirus* cinsinde yer alır (2,3,20). Hastalık, hayvandan hayvana veya hayvandan insana direkt ısırma ile bulaşır. Ayrıca mevcut yaralara enfekte salyanın bulaşması ile de enfeksiyon meydana gelmektedir (2,3,8).

Enfeksiyon, kentsel ve kırsal olmak üzere, iki ilgili siklus arasında devamlılık arz etmektedir. Kırsal kuduz, özel yerleşimlerde bir ya da iki başlıca türün (küçük karnivorlar vb.) sorumlu tutulma-

sı ile karakterizedir ve bu durum yıllar boyu sürer. Başboş ve evcil olmayan kedi ve köpekleri etkileyen şehir kuduzu, insanlar için en tehlikeli olan kuduz şeklidir. Bu tüm bildirilmiş kuduz olaylarının %99 unu teşkil eder (2,3,12)

Tüm dünyada yaygın bir enfeksiyon olan kuduz özellikle geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde önemli mortalite nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (3,20). Hastalık bazı ülkeler hariç (Antarktika, Yeni Zelanda, Japonya, Tayvan, İsveç, Norveç, İspanya, bazı Karayip Adaları) tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) verilerine göre her yıl dünyada yaklaşık dört milyon insana kuduz profilaksisi uy-

gulanmakta ve bunların yaklaşık 55.000'i yaşamını yitirmektedir (17,18,19).

Ülkemiz kuduz enfeksiyonu yönünden, halen endemik bir bölgedir. Sağlık Bakanlığının verilerine göre ülkemizde, 1973 yılında kuduz mortalite oranı, bir milyonda 1,05 iken bu oran 2006 yılına gelindiğinde bir milyonda 0,02'e gerilemiştir. Yılda yaklaşık 180.000 kişi şüpheli ısırık olgusuna maruz kalma sonrası aşılama için sağlık kuruluşlarına başvurmaktadır (18). Yine ülkemizde Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü (VKMAE) kayıtlarına göre çeşitli hayvan türlerin de yılda ortalama 300 kuduz vakası tesbit edilmiştir.

İnsanlarda ve hayvanlarda kuduzun önlenmesi açısından kuduz virusüne karşı profilaktik aşı uygulamaları oldukça önleyici ve etkili bir yöntemdir. WHO ve Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü (OIE), tarafından kabul edilen kuduz karşı minimum koruyucu antikor titresini $\geq 0.5\text{IU/ml}$ 'dir Bu değer kuduz hastalığına karşı korunmada gereklidir.

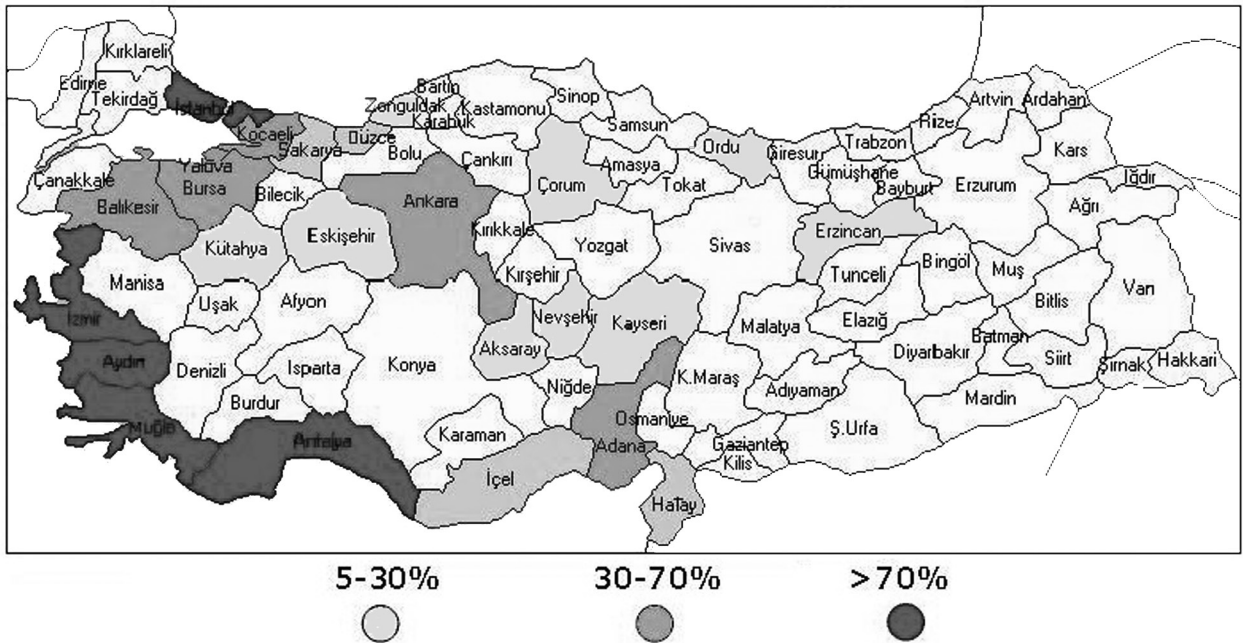
Köpek ve kedilerin dünya üzerinde seyahat edebilmeleri için aşılama ve yeterli anti kuduz antikor varlığının belgelendirilmesi zorunludur (17). Antikor varlığının belgelendirilmesi amacıyla serolojik tanı yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Bu yöntemler insan ve hayvan kuduz aşılarının oluşturduğu bağışık yanıtın kantitatif tayini ve de-

ğerlendirilmesi için geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden en çok kullanılanları Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test (RFFIT) ve Fluorescent Antibody Virus Neutralisation Testtir (FAVN) (4,13,15,16,19). FAVN, serumdaki Kuduz virusu antikorlarının saptanmasında en yaygın kullanılan yöntemdir.

Bu çalışmanın amacı; 2005-2010 yılları arasında VKMAE, Kuduz teşhis laboratuvarına gönderilen ve Kuduz aşıları ile aşılandıkları beyan edilmiş olan köpek ve kedilerin kan örneklerinin aşılama sonrası tesbit edilen ve koruyucu titrenin ($\geq 0.5\text{IU/ml}$) altında kalan antikor titreleri için spesifik risk faktörlerini belirlemek, antikor yanıtlarının sahipli ve/veya sokak hayvanı oluşu, yaş, cins ve yıllara göre bir değerlendirmesini ortaya koymaktır.

Materyal ve Metot

Serum numuneleri: Çalışma materyalini, 2005-2010 yılları arasında VKMAE, Kuduz Teşhis Laboratuvarına Türkiye'nin farklı 24 ilinden (soğuk zincir altında) kuduz antikor titre tayini için gönderilen toplam 8776 adet köpek ve kedi kan serum örnekleri oluşturmaktadır Serum örneklerinin gönderildiği iller numune sayılarına göre haritada, numunelerin yıllara göre dağılımları ise tabloda gösterilmiştir. (Şekil1, Tablo1)



Şekil 1. 2005-2010 yılları arasında VKMAE gönderilen serum örneklerinin illere göre dağılımı.

Tablo1. 2005-2010 yılları arasında VKMAE gönderilen serum örneklerinin sayısı ile tesbit edilen antikor titrelerinin tür ve yıllara göre dağılımı

YIL	Gelen Serum Sayısı	≥ 0.5 IU/ml		<0.5 IU/ml			
		n	%	n	%		
2010	köpek	1474	1907	1730	90.71	177	9.3
	kedi	433					
2009	köpek	1456	1864	1733	93	131	7.0
	kedi	408					
2008	köpek	1212	1615	1528	94.61	87	5.4
	kedi	403					
2007	köpek	1319	1837	1723	93.8	114	6.2
	kedi	518					
2006	köpek	1038	1449	1313	90.61	136	9.4
	kedi	411					
2005	köpek	90	104	99	95.2	5	4.8
	kedi	14					
Toplam	köpek	6589	8776	8126	92.6	650	7.4
	kedi	2187					

Hücre kültürü: CVS-11 (Challenge Virus Standard-11) suşunun üretilmesinde, VKMAE, Kuduz Teşhis Laboratuvarı stoklarında bulunan BHK-21 hücre kültürü kullanıldı. (BHK-BSR Clone 13: ATCC CCL-10), Hücre kültürü likit nitrojen tankında saklandı.

Kontrol Virus: BHK-21 hücre kültürüne adapte CVS-11 suşu (ATCC VR 959) kullanıldı. CVS-11 suşu VKMAE, Kuduz Teşhis Laboratuvarı stoklarından kullanıldı.

Reaktif ve Biyolojik Maddeler: Araştırmada, Tripsin % 0,25 (pH 7,8), Versene % 0,02 (pH 7,8), MEM-TW (pH 7,2-7,4), MEM-SNT (pH 7,2-7,4), PBS (pH 7,2-7,4), Newborn Calf Serum, Distile Su, Aseton %80'lik, Konjugat (FITC Anti Rabies

Globulin, Centocor), Referens Serum (OIE Referens köpek serumu) kullanıldı.

Kullanılan test yöntemi: FAVN test Cliquet F, ve ark. (4) tarafından bildirilen yöntemle göre modifiye edilerek kullanıldı, (SOP No:VKMAE.T.04. KDT.02). WHO Monografında ve OIE Manual'de belirtilen uyarılar dikkate alındı (16,19).

Değerlendirme: Floresan mikroskopta (Leicha ve Olympus) 10x büyütme ile 96 gözlü pleytler kontrol edildi, sonuçlar kaydedilerek Spearman-Kaerber metoduna (4) göre değerlendirildi.

Koruyucu titre: WHO ve OIE tarafından kabul edilen minimum değer 0.5IU/ml'dir (16,19). Bu değere eşit ve üzerinde tesbit edilen değerler, kuduz hastalığına karşı koruyucu antikor titresine sahip olarak değerlendirildi.

Bulgular

VKMAE, Kuduz Teşhis Laboratuvarında 2005-2010 yılları arasında toplam 8776 kan serum örneği kuduz antikorları yönünden incelenmiştir. Bu serumlar 24 farklı ilden soğuk zincir altında gönderilmiş ve 6589 adet köpek ve 2187 adet kedi serumundan oluşmuştur. Bunlardan 8126 adet serumda ≥ 0.5 IU/ml titrede kuduz virusuna karşı oluşmuş olan antikorların varlığı tesbit edilmiş, 650 adet serumda ise kuduz virusuna karşı oluşmuş olan antikorların varlığı <0.5 IU/ml titrede tesbit edilmiştir. Ayrıca 299 adet serum numunesinde ise 0.5IU/ml titresine eşit değer tesbit edilmiştir. Bulunan değerler yıllara göre tablolarda belirtilmiştir (Tablo 1,2,3). Köpek ve kedilerde 2005-2010 yılları arasında <0.5 IU/ml titrede antikor tesbit edilen örneklerin yıl ve yaşa göre sayı, oran ve cinsleri karşılaştırılmış, sonuçlar tablolar halinde verilmiştir (Tablo 4,5,6,7). Aynı örneklerin son aşılama tarihi ile kan alım tarihi arasında geçen süreler yıl ve örnek sayısına göre de değerlendirilmiştir (Tablo 8,9)

Tablo 2. Köpeklerde ≤ 0.5 IU/ml titrede antikor tesbit edilen örneklerin yıllara göre sayıları ve oranı

Köpek	0.5IU/ml		0.4IU/ml		0.3 IU/ ml		0.2 IU/ml		0.1 IU/ml		0.0 IU/ml		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2010	50	3.4	15	1	23	1.56	38	2.6	13	0.88	48	3.25	137	9.29
2009	42	2.8	2	0.14	20	1.37	29	2	24	1.65	36	2.47	111	7.62
2008	65	5.3	1	0.08	5	0.41	12	1	12	1	34	2.8	64	5.28
2007	41	3.1	2	0.15	7	0.53	26	1.9	5	0.38	41	3.1	81	6.14
2006	21	2	11	1.05	14	1.34	11	1.05	16	1.54	43	4.14	95	9.15
2005	2	2.2	1	1.1	-	-	-	-	-	-	3	3.3	4	4.4
Toplam	221	3.3	32	0.48	69	1.04	116	1.76	70	1.06	205	3.79	492	7.46

Tablo 3. Kedilerde ≤ 0.5 IU/ml titrede antikor tesbit edilen örneklerin yıllara göre sayıları ve oranı

Kedi	0.5 IU/ml		0.4IU/ml		0.3 IU/ ml		0.2 IU/ml		0.1 IU/ml		0.0 IU/ml		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2010	15	3.4	2	0.46	12	2.77	16	3.7	3	0.7	7	1.6	40	9.23
2009	23	5.6	-	-	2	0.49	8	1.96	8	1.96	2	0.49	20	4.9
2008	20	4.9	-	-	2	0.49	12	2.9	3	0.74	6	1.48	23	5.7
2007	15	2.9	3	0.58	7	1.35	13	2.5	1	0.19	9	1.73	33	6.37
2006	5	1.2	9	2.18	6	1.45	9	2.18	6	1.45	11	2.67	41	9.97
2005	-	-	-	-	1	7.14	-	-	-	-	-	-	1	7.14
Toplam	78	3.6	14	0.64	30	1.37	58	2.7	21	0.96	35	1.60	158	7.3

Tablo 4. Köpeklerde 2005-2010 yılları arasında titre <0.5 IU/ml olan örnek sayılarının yaş ve titreye göre karşılaştırılması

Köpek	0.4IU/ml					0.3IU/ml					0.2IU/ml					0.1IU/ml					0.0 IU/ml					Toplam					
	05	06	07	08	09	10	05	06	07	08	09	10	05	06	07	08	09	10	05	06	07	08	09	10	05		06	07	08	09	10
0-6 ay	1	3	-	-	1	7	-	5	5	2	2	5	-	3	12	2	13	9	-	4	3	5	10	5	1	12	16	12	12	14	164
7-12 ay	-	5	-	-	-	4	-	2	1	1	8	12	-	2	4	5	8	7	-	3	1	2	6	2	-	14	10	9	9	12	127
13-18 ay	-	-	1	-	1	2	-	3	-	1	9	-	-	4	7	3	6	7	-	5	1	3	2	3	-	9	6	8	11	9	101
19-24 ay	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	3	-	1	1	1	-	3	-	2	-	1	2	1	-	1	2	1	-	5	26
25-30 ay	-	2	1	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	-	1	-	1	-	-	-	1	1	1	1	1	17
31-36 ay	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	1	-	-	1	1	-	1	4	-	1	-	-	-	2	-	-	5	-	-	2	20
37-42 ay	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	1	-	-	2	-	9
43-48 ay	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	1	-	-	5
5-7 yaş	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	1	2	-	-	-	-	1	-	2	3	1	1	1	4	18
7-10 yaş	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	5
Toplam	1	11	2	1	2	15	-	14	7	5	20	23	-	11	26	12	29	38	-	16	5	12	24	13	3	43	41	34	36	48	

Tablo 5. Kedilerde 2005-2010 yılları arasında titre <0.5 IU/ml olan örnek sayılarının yaş ve titreye göre karşılaştırılması

Kedi	0.4IU/ml					0.3IU/ml					0.2IU/ml					0.1IU/ml					0.0 IU/ml					Toplam					
	05	06	07	08	09	10	05	06	07	08	09	10	05	06	07	08	09	10	05	06	07	08	09	10	05		06	07	08	09	10
0-6 ay	-	1	1	-	-	1	1	3	4	1	1	5	-	2	3	7	3	7	-	3	1	2	2	1	-	7	4	1	-	3	64
7-12 ay	-	2	1	-	-	1	-	1	1	-	1	3	-	3	5	2	-	3	-	1	-	1	2	-	-	3	3	1	1	3	38
13-18 ay	-	5	-	-	-	-	-	2	1	1	-	4	-	2	1	2	2	2	-	1	-	-	4	1	-	1	2	1	1	1	34
19-24 ay	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	-	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	16
25-30 ay	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
31-36 ay	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3
37-42 ay	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
43-48 ay	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3
5-7 yaş	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	1	-	-	-	3	-	-	7
Toplam	-	9	3	-	-	2	1	6	7	2	2	12	-	9	13	12	8	16	-	6	1	3	8	3	-	11	9	6	2	7	

Tablo 6. Yaş ve yıllara göre titre <0.5 IU/ml olan köpek ve kedi örneklerinin toplam sayısı ve oranlarının değerlendirilmesi

Yıllar	Köpek								Kedi								G.Toplam	
	10	09	08	07	06	05	n	%	10	09	08	07	06	05	n	%	n	%
0-6 ay	40	38	21	36	27	2	164	33.3	17	6	11	13	16	1	64	40.5	228	35.08
7-12ay	37	31	17	16	26	-	127	25.8	10	4	4	10	10	-	38	24	165	25.38
2 yaş	34	31	19	18	25	-	127	25.8	10	8	4	6	12	-	40	25.3	167	25.7
3 yaş	15	3	2	8	9	-	37	7.52	1	2	-	1	1	-	5	3.2	42	6.46
4 yaş	2	5	2	1	4	-	14	2.85	-	-	1	2	1	-	4	2.5	18	2.8
5 yaş	2	-	-	-	-	-	2	0.40	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0.3
7-11 yaş	7	3	3	2	4	2	21	4.3	2	-	3	1	1	-	7	4.4	28	4.3
Toplam	137	111	64	81	95	4	492	7.5	40	20	23	33	41	1	158	7.3	650	7.4

Tablo7. Köpek ve kedilerde kuduz antikor titresi <0.5 IU/ml olanların cinslere göre sayıları

	Köpek türleri										Kedi türleri						
	Melez	Terrier/ cocer	Boxer./Pitbul Rottweiler/ Doberman	Labrador	G.Shepher/ Kurt/ Husky	Setter/ Golden Retriever	Dalmaçyalı	Kangal	Melez	Tekir	Sarman	İran	Van	Ankara	Siyam		
2005	1	-	-	-	1	2	-	-	1	-	-	-	-	-	-		
2006	51	17	7	4	5	9	1	1	15	10	7	2	2	5	-		
2007	29	18	7	2	10	3	8	4	13	7	4	4	1	-	4		
2008	27	12	7	2	9	4	2	1	6	3	1	4	5	1	3		
2009	46	17	10	4	12	14	6	2	6	5	3	1	2	3	-		
2010	41	23	18	7	19	16	7	6	16	7	9	2	1	4	1		

Tablo 8. Köpeklerde titresi <0.5 IU/ml olan örneklerin son aşılama ile Kan alım tarihi arasında geçen sürenin yıl ve örnek sayısına göre değerlendirilmesi

Köpeklerde aşılama- kan alım tarihi arasında geçen süre	2010		2009		2008		2007		2006		2005		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0-30 gün	34	24.8	38	34.2	20	31.3	25	30.9	25	26.3	1	25	143	29.1
31-60 gün	33	24.0	30	27.0	18	28.1	22	27.2	36	38	2	50	141	28.7
61-90 gün	30	21.9	18	16.2	11	2.23	21	26	21	22.1	-	-	101	20.5
91-120 gün	11	8.0	5	4.5	2	3.1	3	3.7	4	4.2	-	-	25	5.1
121-150 gün	6	4.4	2	1.8	3	4.7	2	2.5	3	3.2	-	-	16	3.3
151-180 gün	5	3.6	3	2.7	2	3.1	4	5	2	2.1	-	-	16	3.3
181-210 gün	18	13.1	15	13.5	8	12.5	4	5	4	4.2	1	25	50	10.2
Toplam	137	-	111	-	64	-	81	-	95	-	4	-	492	-

Tablo 9. Kedilerde titresi <0.5 IU/ml olan örneklerin son aşılama ile kan alım tarihi arasında geçen sürenin yıl ve örnek sayısına göre değerlendirilmesi

Kedilerde aşılama- kan alım tarihi arasında geçen süre	2010		2009		2008		2007		2006		2005		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0-30 gün	16	40	8	40	7	30.4	10	30.3	13	31.7	-	-	54	34.2
31-60 gün	13	32.5	8	40	9	39.1	13	39.3	15	36.6	-	-	58	36.7
61-90 gün	9	22.5	4	20	5	21.7	9	27.2	8	19.5	1	100	36	22.8
91-120 gün	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
121-150 gün	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
151-180 gün	1	2.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.6
181-210 gün	1	2.5	-	-	2	8.7	1	3.0	5	12.2	-	-	9	5.7
Toplam	40	-	20	-	23	-	33	-	41	-	1	-	158	-

Tartışma ve Sonuç

Çalışmada örneklenen hayvanlara ait bilgiler sahipleri tarafından doldurulan başvuru formlardan edinilmiştir. Bu form, türler hakkındaki detaylı bilgiyi içermesi nedeniyle, yaş, cinsiyet, ırk, doğum tarihi, çip numarası, kullanılan aşı adı, aşının seri no ve son kullanım tarihi, son aşılama ve kan örnekleme yapıma tarihi, aşılama geçmişi ve aşılama sırasında tıbbi tedaviler dahil, türler hakkında detaylı bilgiyi içermesi nedeniyle bir çok veriyi analiz etmede bize yardımcı olmuştur. Bu verilerin analizi ile 2005-2010 yılları arasında, Kuduz Teşhis Laboratuvarına kuduz antikor titre tayini için gönderilen köpek ve kedi kan serumlarının genel bir değerlendirilmesi yapılmıştır.

Çalışmada Kuduz aşısı serolojik yanıt analizi için toplam 8776 adet köpek ve kedi kan serumu çalışılmış, 8126 (% 92.6) adet serum örneğinde serum antikor varlığı ≥ 0.5 IU / ml titre değerlerinde bulunurken 650 (% 7.4) adet serumda ise kuduz virusuna karşı oluşmuş olan antikorların varlığı 0.5 IU/ml titre değerinin altında kalmıştır. Çalışılan kan örneklerinin büyük bir kısmı sahipli köpek ve kedi kan serumlarından oluştuğu ve kuduz aşılamalarının her yıl düzenli takip edildiği göz önüne alındığında, %92.6 oranında çıkan ≥ 0.5 IU / ml antikor titresi beklenen değerde olmuştur. Antikor titresinin koruyucu titrenin altında kaldığı % 7.4 oranında serum örneklerinde, yeterli bağışıklığın oluşmadığı görülmüştür. Sonuçlar sahipli ve ve/veya sokak hayvanı oluşu, cins, yaş ve titre değerlerine göre incelendiğinde sahipli hayvan olmak, yaş ve tür

parametrelerinin antikor oluşumunda önemli etken olduğu ortaya çıkmıştır.

Yeterli bağışıklığın oluşmadığı, antikor titresinin 0.5 IU/ml titre değerinin altında kaldığı %7.46 köpek serum numunelerinde, bir yaşından daha küçük köpekler ile 6 yaş üzerindeki köpeklerde başarı oranının, 2 ile 5 yaş arasındaki köpeklere göre daha düşük olduğu görülmüştür. Antikor titresinin 0.5 IU/ml titre değerinin altında kaldığı köpek serum numunelerinin % 33.3'ü 0-6 ay arası, % 26'sı 7-12 ay arası, % 26'sı 2 yaşa kadar olan köpeklerde, % 7.5'i 3 yaş, % 3'ü 4 yaş, % 0.4'ü 5 yaş ve, % 4.3'si ise 7-10 yaş arası köpeklerde tespit edilmiştir (Tablo 4,6).

Yine yeterli bağışıklığın oluşmadığı 0.5 IU/ml titre değerinin altında tesbit edilen % 7.3 olan kedi kan serumlarının % 40.5'i 0-6 ay yaşlarda, % 24.'ü 7-12 ay yaşlarda, % 25.3'ü 2 yaş, % 3.6'sı 3yaş, % 2.5'si 4 yaş, % 4'ü ise 7-10 yaş arası kedilerde tespit edilmiştir (Tablo 5,6). Mansfield ve ark'larının (14) çalışmalarında aşılanmış 6 aydan daha küçük ve 5 yaşından daha büyük köpeklerde 6 aylık ve 5 yaş arasındaki köpeklere göre daha yüksek bir başarısızlık oranı saptanmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar, Mansfield ve ark.(14) bulgularını teyit etmektedir. Yine Kennedy ve ark'da (11) köpekler üzerinde yaptıkları çalışmada yetişkinlere göre, artan yaşın ve bunun yanında bir yıldan daha küçük yaşlardaki köpekler için de; düşük antikor titrelerinin, daha yüksek bir risk gösterdiğini saptamışlardır. Büyük köpeklerde daha düşük antikor titrelerinin artan yaş ile birlikte bağışıklık sisteminde düşük bir verimlilik nedeniyle olabileceği, ancak bu düşük verimlilik

ğin antikor yanıtı etkileyecek düzeyde olmayacağını belirtmişlerdir (1,6,7,9). Genç köpeklerde var olan maternal antikorların erken aşılama sonrasında düşük antikor titrelere için yüksek risk oluşturmasına bağlı olabileceğini vurgulamışlardır (1,5,6,10,11). Bu çalışmada elde edilen bilgiler de bu durumu destekler niteliktedir.

Kennedy ve ark. (12) tarafından yapılan çalışma sonuçlarında 10.483 (VLA) adet köpekte belirledikleri kuduz titrelerinde bir yaşından küçük, genç hayvanların, kuduz aşısının yetişkinlerden daha düşük bir antikor yanıt oluşturduğu gösterilmiştir. Çalışmamız da elde ettiğimiz sonuçlarda, bir yaş altındaki köpek ve kedilerde sırasıyla %56 ve %64 oranlarında 0.5 IU/ml değerinden daha düşük titre tesbit edilmesi de bunu desteklemiştir.

Antikor titresinin, 0.5 IU/ml titre değerinin altında kaldığı; köpeklerde %7.46 kedilerde % 7.3 olan kan örneklerini, son aşılama tarihinden kan alım tarihine kadar geçen süreleri antikor titrelere göre değerlendirdiğimizde, köpek kan serumlarında 0-90 gün arasında geçen sürelerde ortalama % 26.1, 91-150 gün arasında geçen sürelerde ortalama % 4 ve 151-210 gün arasında geçen sürelerde ise % 6.75 oranında yeterli bağışıklığın oluşmadığı tesbit edilmiştir. Kedilerde ise 0-60 gün arasında geçen sürelerde ortalama % 35.5, 61-90 gün sonrasında geçen sürelerde ortalama % 22.8, 91-150 gün arasında geçen sürelerde ortalama % 0.0 ve 151-210 gün arasında geçen sürelerde % 5.7 oranında yeterli bağışıklığın oluşmadığı tesbit edilmiştir. Berndtsson ve ark.(1) köpeklerde son aşılama tarihi ile kan alım tarihi arasında geçen süreleri değerlendirdikleri çalışmalarında, aşılama sonrası 120-150 gün arasında geçen süre ile 151-180 arasında geçen sürede örnekledikleri köpeklerden daha yüksek antikor titrelere ulaştıklarını belirtmişler. Yine Jakel ve ark. (10) köpeklerden aşılama 4 ay sonrasında alınan kan örneklerinde, daha sonra alınan örneklerle göre antikor yanıtın koruyucu titreye ulaşma zamanının anlamlı derecede daha yüksek şansa sahip olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmada elde edilen bilgiler de bu bulguları destekler niteliktedir (Tablo 8,9).

Kennedy ve ark. (11) tarafından yapılan istatistiksel analizlerle farklı köpek ırkları için her aşının etkinliği değerlendirilmiştir. Hayvan büyüklüğü, yaş, cins, serum örnekleme zamanı ve aşının, titrelere üzerinde önemli etkileri olduğu tesbit edilmiştir. Hayvan boyutu ve antikor yanıt seviyesi arasında

genel bir ilişki olduğu, küçük boyutlu köpek ırklarında büyük köpek ırklarından daha yüksek antikor düzeyleri gösterdiği ifade edilmiştir. Ancak aşılama takiben antikor titre değerinin ve bağışıklık süresinin köpek ırkları arasında değişmediği gözlenmiştir (1,11). Jakel ve ark.da (10) yaptıkları çalışmada da köpek ve kedilerde aşılama takiben ırk ve cinsiyetin antikor titre değerini ve bağışıklık süresini etkilemediği gözlenmiştir.

Mansfield ve ark (14) kedi ve köpeklerin kuduz aşısı serolojik yanıtı etkileyen faktörler üzerinde yaptıkları çalışmada, antikor titresinin 0,5IU/ml değerine ulaşamamasının aşı, aşılama ve örnekleme, cinsiyet ve yaş, hayvan ve menşe ülke arasındaki ilişkiden etkilendiğini göstermişlerdir. Özellikle köpeklerde, tüm bu faktörlerin, cinsiyet hariç, test başarısızlık oranında, son derece önemli etkileri olduğunu, kedilerde ise tüm faktörlerin önemli bir etkisinin olduğunu yaptıkları çalışmada ortaya koymuşlardır (1,10,11,14.).

Yavru köpek ve kediler, eğer anneleri kuduz karşı bağışık ise yaşamlarının ilk saatleri içinde kolostrom yoluyla pasif bağışıklıkla koruma almaktadırlar. Bu şekilde maternal antikor alan yavrulara yaşamlarının ilk 16 haftası içinde yapılan rutin aşılama bağışıklık sisteminde önemli değişikliğe sebep olmaktadır. Böylece erken aşılama sonrası, yeni doğan tarafından kazanılmış pasif immünglobulinlerle oluşturulan endojen bir immün yanıt tarafından koruyucu bir bağışıklığın oluşması baskılanmaktadır (1,6,7). Bu durum özellikle 6 aylıktan küçük köpek ve kedilerde aşıların bağışıklık vermemesinin en önemli nedenidir.

Uygun bir aşılama olmasına rağmen, görülen düşük antikor titresinin sebepleri; yukarıda da belirtildiği gibi anneden gelen maternal antikorların ilk dört ay içinde yapılan aşıları baskılaması, örnekleme zamanında geçirilen viral, bakteriyel ve paraziter enfeksiyonların immün sistemi baskılaması sonucu antikorun eşik değere ulaşmadaki süresini uzattığı, birçok çalışmada ifade edilmiştir (1,6,7,10,11,14)

Türkiye genelinde 5 yıllık bir süreç içinde yaptığımız toplam 8776 köpek ve kedi kan serumunun 8126 (% 92.6) örneğinde serum antikor varlığının 0.5 IU/ ml titresine eşit veya yüksek bulunması önemlidir. Örneklerin tamamına yakınının sahipli hayvanlardan oluştuğu ayrıca bir yaşından büyük hayvanların çoğunluğunda birden fazla kuduz aşısının yapılmış olması yüksek titre değerini açıklar.

maktadır. Yine yaptığımız çalışmada antikor titresinin değerinde, ırk ve cinsiyet etkisinin önemsiz olduğu görülmektedir. Genç köpeklerin, ilk aşılamadan sonra, titrelerinde 0,5 IU/ml 'nin altında sonuçların alınması hastalık bulaşma açısından yüksek bir risk içermektedir. Bunu önleme aşamasında üretici tavsiyelerine göre en az 21 gün sonra ikinci bir aşı ve sonrasında tekrar kan örnekleme yapılmasıyla bu risk minimize edilebilir. Rapel aşı uygulaması özellikle büyük köpek ırkları için tavsiye edilmektedir (1).

Sonuç olarak bu veriler dikkate alınarak pet hayvanları ile birlikte seyahat planı yapan kişiler için ayrıca aşılama sonrası başarı düzeyini belirlemek isteyen hayvan sahipleri için bazı çıkarımlarda bulunulabilir. Test tekrarlarından kaçınmak isteyen hayvan sahipleri öncelikle kimlik ve kayıtları zamanında ve doğru olarak yapmalıdırlar. Bu her şeyden önce kuduz hastalığından korunmak için yapılmalıdır. Özellikle Türkiye gibi hastalığın endemik olarak seyrettiği ülkeler için bir zorunluluktur. Öncelikli hedef koruyucu titreye sahip pet hayvanlarına sahip olmak olmalıdır.

Uluslararası seyahat planı yapan hayvan sahipleri için koruyucu titre değeri bir ön koşul olarak son yıllarda ortaya çıkmıştır. Özellikle Avrupa Birliği bu hususa çok dikkat etmektedir (17). Pet hayvanlarında koruyucu titreye ulaşmasında en etkili başlıca parametreler; hayvanın yaşı, boyutu, ilk aşılama yaşı ve zamanı, kullanılan aşı suşu, üretici firma, uygulanan aşı sayısı, aşılama sonrası kan örnekleme zamanı, aşılama anında hayvanın normal fizyolojik ve metabolik durumda olmasıdır. Hayvan sahipleri başarılı bir seyahat planı yapmak istiyorlarsa bu parametrelere dikkat etmelidirler. Bu dikkat hem ekonomik hem de zaman kaybı açısından avantaj sağlayacaktır. Bu riskler göz önünde bulundurularak yapılan başarılı bir serolojik örnekleme koruyucu titre tesbitinde en önemli aşamadır.

Kaynaklar

- Berndtsson TL, Nyman JAK, Rivera, E, Klingeborn B, (2011). *Factors associated with the success of rabies vaccination of dogs in Sweden*. Acta Vet Scand, 53, 1, 22.
- Buxton A, Fraser G, (1977). *Rhabdoviruses in Animal microbiology*. Blackwell Scientific Publication, Edinburg, pp. 553-576.
- CDC, (2011). *Rabies*. Erişim adresi : <http://www.cdc.gov/rabies/index.html>. Erişim tarihi:10.01.2012.
- Cliquet F, Aubert MFA, Sagné L, (1998). *Development of a fluorescent antibody virus neutralizing test (FAVN test) for the quantitation of rabies-neutralising antibody*. J Immunol Meth.,212,79-87.
- Cliquet F, Verdier Y, Sagné L, Aubert M, Schereffier JL, Selve M, Wasniewski M, Servat A, (2003). *Neutralising antibody titration in 25,000 sera of dogs and cats vaccinated against rabies in France, in the framework of the new regulations that offer an alternative to quarantine*. Rev Sci Tech Off Int Epiz. 22, 857-866.
- Day MJ, (2007). *Immune system development in the dog and cat*. J Comp Path. 137, 10-15.
- Day MJ, (2010). *Ageing immunosenescence and inflammation in the dog and cat*. J Comp Path. 142, 60-69.
- Gillespie JH, Timoney JF, (1981). *Hagan and Bruneer's infectious diseases of domestic animals*. Seventh edition. Cornell University Press. p. 785-781.
- Hogenesch H, Thompson S, (2010). *Effect of ageing on the immune response of dogs to vaccines*. J Comp Path.142,74-77.
- Jakel V, König M, Cussler K, Hanschmann K, Thiel HJ, (2008). *Factors influencing the antibody response to vaccination against rabies*. Dev Biol. 131, 431-436.
- Kennedy LJ, Lunt M, Barnes A, McElhinney L, Fooks AR, Baxter DN, Ollier WER, (2007). *Factors influencing the antibody response of dogs vaccinated against rabies*. Vaccine. 25, 8500-8507.
- King AA, Turner GS, (1993). *Rabies: a review* J Comp Path.180, 1-39.
- Louie RE, Dobkin MB, Meyer P, Chin B, Roby RE, Hammar AH, Cabasso VS, (1975). *Measurement of rabies antibody comparison of the Mouse Neutralization Test (MNT) with the Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test (RFFIT)*. J Biol Stand. 3,365-373.
- Mansfield KL, Burr PD, Snodgrass DR, Sayers R, Fooks AR, (2004). *Factors affecting the serological response of dogs and cats to rabies vaccination*. Vet Rec. 154, 423-426.
- Meslin FX, Kaplan MM, Koprowski H, (1996). *The fluorescent antibody test*. Fourth edition. Dean DJ, Abelseth MK, Atanasiu P. eds. Laboratory techniques in rabies WHO. Geneva. p.88-93
- OIE, (2009). *Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals rabies*. Erişim adresi: http://web.oie.int/eng/normes/MANUAL/2008/pdf/2.01.13_RABIES. Erişim Tarihi: 09.01.2012.
- Regulation (EC), (2003). *No. 998/2003 of the European Parliament and of the Council of 26 May 2003 on the animal health requirements applicable to the non-commercial movement of pet animals and amending Council Directive 92/65/EEC*.
- Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü sağlık istatistik yıllıkları, (2006). *Çalışma yıllıkları*. Erişim adresi: <http://www.sb.gov.tr/TR/belge/1-5250/temel-saglik-hizmetleri-genel-mudurlugucalisma-yilligi.html>. Erişim tarihi: 09.01.2012.
- WHO, (2005). *World Health Organization expert consultation on rabies*. WHO Tech Rep Ser 931, Geneva.
- Yousaf MZ, Qasim M, Zia S, Khan M R, Ashfaq AU, Khan S, (2012). *Rabies molecular virology, diagnosis, prevention and treatment*. Virol J. 9, 50. Erişim adresi: <http://www.virologyj.com/content/9/1/50>.