



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PEDİATRİK KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİ HASTALARININ
KLİNİK, DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE HEMATOLOJİK
BULGULARI**

**Dr. Dilek DEHMEN
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**SİVAS
2011**



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PEDİATRİK KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİ HASTALARININ
KLİNİK, DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE HEMATOLOJİK
BULGULARI**

**Dr. Dilek DEHMEN
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**Prof. Dr. F. Dilara İÇAĞASIOĞLU
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SİVAS
2011**

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10.02.2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilen "TIPTA UZMANLIK TEZ YAZIM YÖNERGESİNE" göre hazırlanmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Prof. Dr. F. Dilara İÇAĞASIOĞLU

Üye: Prof. Dr. Asım GÜLTEKİN

Üye: Yrd. Doç. Dr. Ali KAYA

Bu tez, 01.07.2011 tarih ve 2011/3 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Gökhan KÖYLÜOĞLU

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince deneyim ve bilgileriyle beni yetiştiren, tezimi hazırlamamda bana destek olan danışman hocam Sayın Prof. Dr. F. Dilara İÇAĞASIOĞLU'na, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Asım GÜLTEKİN, Sayın Prof. Dr. Ömer CEVİT, Sayın Prof. Dr. Hayri B. TOKSOY, Sayın Doç. Dr. Derya BÜYÜKKAYHAN, Sayın Yrd. Doç. Dr. Adnan AYVAZ, Sayın Yrd. Doç. Dr. Ali KAYA, Sayın Yrd. Doç. Dr. Ahmet Sami GÜVEN'e, tezimin hazırlanmasında ve istatistik çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı hocalarından Sayın Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a, beraber çalışmaktan zevk ve onur duyduğum asistan arkadaşlarıma ve tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniği çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca hayatımın her döneminde hep yanımda olan ve benden desteklerini hiç esirgemeyen canım aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Dilek DEHMEN

ÖZET

Pediyatrik Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi hastalarının klinik, demografik özellikleri ve hematolojik bulguları, Dr. Dilek DEHMEN, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilimdalı, Sivas, 2011.

Bu çalışmanın amacı Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servisinde Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) tanısıyla izlenen hastaların klinik, demografik özelliklerinin ve hematolojik bulgularının değerlendirilmesidir.

Mayıs 2003-Ağustos 2009 tarihleri arasında KKKA tanısı alan hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların epidemiyolojik, demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar verileri, tedavi şekilleri ve sonuçları dosyalardan kaydedildi.

Mayıs 2003-Ağustos 2009 arasında KKKA tanılı 100 hasta tespit edildi. Hastaların ortalama yaşı 11.95 ± 3.20 yıl idi. Hastaların %51'i Tokat'tan, %27'si Sivas'dan ve %80'i kırsal kesimden geliyordu. En çok başvuru Haziran (%34) ve Temmuz (%36) aylarında idi. Hastaların %85'inde kene ile temas öyküsü vardı. Semptomların başlaması ile hastanemize başvuru arasında geçen süre 4.16 ± 1.97 gün idi. Hastaneye başvuru esnasında başlıca semptomlar ve bulgular ateş (%65), kusma (%56), peteşi-purpura-ekimoz (31), halsizlik (%38), karın ağrısı (%27), epistaksis (%24), ishal (%20), iştahsızlık (%18), başağrısı (%18), yüzde eritem (%20), melena (%18), makülopapüler döküntü (%12), hematemez (%8), vajinal kanama (%4), hematüri (%2), üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları (%62), hepatomegali (%15), splenomegali (%7), lenfadenopati (%8), ense sertliği (%5) idi. Hastaneye başvuru esnasında hastaların %80'inde trombositopeni, %70'inde lökopeni, %45'inde nütropeni, %86'sında yüksek AST, %48'inde yüksek ALT, %47'sinde yüksek LDH, %36'sında yüksek CPK, %61'inde uzamış PT, %70'inde uzamış PTT %57'sinde yüksek INR, ve %1'inde lökositoz saptandı. Hastaların tamamı destek amaçlı sıvı-elektrolit tedavisi, %40'ı aferezli trombosit süspansiyonu, %15'i manuel trombosit süspansiyonu, %30'u taze donmuş plazma, %2'si eritrosit süspansiyonu, %2'si tam kan, %3'ü

İntra Venöz İmmun Globulin (IVIG), %2'si granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), %91'i ribavirin tedavisi aldı. Hemorajik dönemde gelen 1 hasta (%1) Yaygın damar içi pıhtılaşması ile kaybedildi.

Sonuç olarak, KKKA klinik bulguları çocuklarda erişkinlere benzerdir ve KKKA çocuklarda daha iyi seyirlidir. Hastalığın tedavisinde etkinliği kanıtlanmış antiviral ajan bulunmamakta olup tedavinin en büyük bölümünü destek tedavisi oluşturmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi, Çocuklar, Destek tedavi

ABSTRACT

Clinical, demographical and hematological characteristics of pediatric Crimean-Congo Hemorrhagic Fever patients, Dr. Dilek DEHMEN, Department of Pediatrics, Sivas, 2011.

The goal of this study is to define the clinical, demographical and hematological characteristics of pediatric Crimean-Congo Hemorrhagic Fever patients admitted in the Cumhuriyet University General Pediatrics ward.

Patient files with CCHF diagnosed between may 03 and august 09 evaluated retrospectively and their epidemiological and hemotological findings recorded.

100 patients found diagnosed with CCHF between may 03 and august 09. The average age was 11.95 ± 3.20 . %51 of patients were from Tokat, %27 were Sivas and %80 of all patients were from country side. The admissions were mostly in june (%34) and july (%36). %85 of patients had a history of contact with a tick. Time between onset of symptoms and the approach to hospital was 4.16 ± 1.97 days. Admitting symptoms and findings were fever (%65), vomiting (%56), petechiae-purpura- ecchymosis (%31), exhaustion (%39), abdominal pain (%27), epistaxis (%24), diarrhea (%20), loss of appetite (%18), headache (%18), fascial erythema (%20), melena (%18), maculopapular rash (%12), hematemesis (%8), vaginal bleeding (%4), hematuria (%2), upper respiratory infection symptoms (%62), hepatomegaly (%15), splenomegaly (%7), lenfadenopathy (%8) and stiff neck (%5). At the admittin patients had trombositopenia (%80), leukopenia (%70), neutropenia (%45), elevated AST (%86), elevated ALT (%48), elevated LDH (%47), elevated CPK (%36), prolonged PT (%36), prolonged APTT (%70), elevated INR (%57) and leukosytosis (%1). All patients hydrated as a support therapy; %40 of patients had platelet suspension by apheresis administration, %15 had manual platelet suspension administration, %30 had fresh frozen plasma administration, %2 had erythrocyte suspension administration, %2 had whole blood administration, %3 had intravenous immunoglobulin (IVIG) administration, %2 had granulocyte

colony stimulating factor (G-CSF) administration and %91 had ribavirin therapy. One patient admitted in hemoragical episode lost due to disseminated intravascular coagulation.

As a result clinical findings of pediatric CCHF patients are similar to the adult CCHF patients. CCHF has a better prognosis in pediatric patients compared to adult CCHF patients. There is no proofed antiviral agent in the treatment of this disease so the major therapy is supporting.

Keywords: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, Children, Support treatment

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
SİMGE VE KISALTMALAR	xi
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Kırım Kongo Kanamalı Ateşi.....	2
2.2.Tarihçe.....	3
2.3.Epidemiyoloji.....	6
2.4. Nozokomiyal KKKA Epidemileri.....	9
2.5. Bulaşma.....	11
2.6. Risk Gurupları.....	12
2.7. Hayvanlar Arasında KKKA Virüsü Yaygınlığı	13
2.8. Vektör Keneler.....	13
2.8.1. Kene Yaşam Döngüsü.....	15
2.8.2. İklim Değişiminin Etkisi.....	16
2.9. Hastalık Etkeni Kırım Kongo Kanamalı Ateş Virüsü	17
2.9.1. Virüsün yapı ve moleküler biyolojisi.....	18
2.9.2. Kırım-Kongo Kanamalı Ateş Virüsünün Filogenetik Gurupları ve Dünya Üzerindeki Dağılımı	21
2.10. Patogenez.....	22

2.11. Kırım Kongo Kanamalı Ateşinin Klinik Belirtileri.....	24
2.11.1. İnkübasyon Dönemi (Kuluçka Dönemi)	24
2.11.2. Prehemorajik Dönem.....	25
2.11.3. Hemorajik Dönem.....	25
2.11.4. Konvelesan Dönem (İyileşme Dönemi)	26
2.12. Kırım Kongo Kanamalı Ateşinde Laboratuvar Bulguları	27
2.13. Kırım Kongo Kanamalı Ateşinin Teşhisi	27
2.14. Ayırıcı Tanı.....	28
2.15. Tedavi	28
2.15.1. Sıvı Tedavisi.....	29
2.15.2. Antiviral ilaçlar	29
2.15.3. İnterferon.....	30
2.15.4. Kan ürünleri ve YDP tedavisi.....	30
2.15.5. Konvelesan plazma tedavisi.....	31
2.15.6. Koagülasyon modülatörleri	31
2.15.7. İmmünomodülatörler	31
2.16. Korunma ve Kontrol	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşinin Özgül Tanısı ve KKKA Hastasının Tanımlanması.....	33
3.2. Diğer laboratuvar tetkiklerinin çalışılması.....	34
3.3. Tanımlar	35
3.4. Tedavi	35
3.4.1. Sıvı-elektrolit tedavisi.....	35
3.4.2. Ribavirin tedavisi	35

3.4.3. Destek tedavisi	36
3.5. İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR	37
4.1. Hastaların Demografik Ve Epidemiyolojik Özellikleri.....	37
4.2. Hastaneye Başvuru Esnasında Klinik Özellikler	38
4.3. Hastaların Laboratuar Bulguları.....	40
4.4. Tedavi	48
4.4.1. Ribavirin tedavisi	48
4.4.2. Destek tedavisi	48
4.5. Klinik izlem ve sonuç.....	49
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	58
7. ÖNERİLER	61
KAYNAKLAR.....	62

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Salgınları	7
Tablo 2.2. Nozokomiyal KKKA Epidemileri.....	10
Tablo 2.3. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi virüsü ile ilişkili başlıca kene türleri ve görüldüğü ülkeler ve bölgeler.....	14
Tablo 4.1. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşili 100 hastanın seroloji ve PCR sonuçları.....	37
Tablo 4.2. Hastaların demografik ve epidemiyolojik özellikleri	38
Tablo 4.3. Hastaların başvuru yakınmaları ve bulguları	39
Tablo 4.4. Hastaların başvuru anındaki laboratuvar bulguları	40
Tablo 4.5. Hastaların başvuru anındaki laboratuvar bulguları ²	41
Tablo 4.6. Tekrarlayan ölçümlerde Hb değerleri.....	41
Tablo 4.7. Tekrarlayan ölçümlerde BK değerleri	42
Tablo 4.8. Tekrarlayan ölçümlerde ANS değerleri	42
Tablo 4.9. Tekrarlayan ölçümlerde plt değerleri	43
Tablo 4.10. Tekrarlayan ölçümlerde PT değerleri	44
Tablo 4.11. Tekrarlayan ölçümlerde aPTT değerleri	44
Tablo 4.12. Tekrarlayan ölçümlerde INR değerleri.....	45
Tablo 4.13. Tekrarlayan ölçümlerde ALT değerleri	46
Tablo 4.14. Tekrarlayan ölçümlerde AST değerleri	46
Tablo 4.15. Tekrarlayan ölçümlerde LDH değerleri.....	47
Tablo 4.16. Tekrarlayan ölçümlerde CPK değerleri	47
Tablo 4.17. Hastalara verilen destek tedaviler.....	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşinin Coğrafik Dağılımı.....	8
Şekil 2.2. Hyalomma marginatum marginatum' un yaşam döngüsü	15
Şekil 2.3. Kenelerin evrimi.....	15
Şekil 2.4. Hyalomma marginatum marginatum kenelerinin .Türkiye üzerinde dağılımı	16
Şekil 2.5. Bunyaviridae viriyonunun kesitsel görünümü	19
Şekil 2.6. Bunyaviridae ailesindeki virüslerin replikasyon siklusu	20
Şekil 2.7. RNA S segmentine göre filogenetik grupların dünya üzerindeki dağılımı.....	21
Şekil 2.8. A-Fagosite edilmiş eritrosit, B-Makrofaj tarafından fagosite edilmiş trombosit	23
Şekil 2.9. Viral hemorajik ateş hastalıklarında patogenezi.....	23
Şekil 2.10. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşinin klinik ve laboratuvar seyri	26
Şekil 2.11. Ribavirinin etkili olduğu fazlar	30
Şekil 4.1. Hastaların aylara göre dağılımı	38
Şekil 4.2. Hastaların yıllara göre dağılımı.....	38

SİMGELER VE KISALTMALAR

ANS	: Absolü nötrofil sayısı
aPTT	: activated Partial thromboplastin time
ARDS	: Adult respiratuar distres sendromu
ALT	: Alanine aminotransferase
AST	: Aspartate aminotransferase
BAE	: Birleşik Arap Emirlikleri
BK	: Beyaz küre
BSL	: Biyogüvenlik düzeyi
BUN	: Kan üre azotu
CCHF	: Crimean-Congo hemorrhagic fever
CCHFV	: Crimean-Congo hemorrhagic fever virus
CPK	: Creatine phosphokinase
CRP	: C-reactive protein
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
FDA	: Food and Drug Administration (ABD)
FDP	: Fibrin degradation products
KKKA	: Kırım-Kongo kanamalı atesi
Hb	: Hemoglobin
HCV	: Hepatit C virus
IgM	: Immunglobulin M
IgG	: Immunglobulin G
IL-1	: İnterlökin-1

IL-6	: İnterlökin-6
INR	: international normalized ratio
IFA	: Indirect fluoresceint antibody
LDH	: Lactate dehydrogenase
Plt	: Trombosit
PT	: Protrombin zamanı
RNA	: Ribonükleik asit
RT-PCR	: Reverse transcriptase-polymerase chain reaction
SD	: Standard sapma
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
Th	: T helper
TDP	: Taze donmuş plazma
TNF-α	: Tümör nekroze faktör- α
VKA	: Viral Kanamalı Ateş
YDP	: Yaygın damar içi pıhtılaşması

1.GİRİŞ

Viral kanamalı ateş (VKA), insanlarda farklı viruslar tarafından oluşturulan, ateş ve kanama ile karakterli klinik bir sendromdur. VKA oluşturan viruslar; *Filoviridae* (Marburg virus ve Ebola virus), *Arenaviridae* (Lassa virus ve Junin, Machupo, Sabia ve Guanarito virus), *Bunyaviridae* (Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV), Rift Valley fever virus ve Hantavirus) ve *Flaviviridae* (Yellow fever virus ve Dengue virus) gibi RNA viruslarıdır (1). Günümüzde modern yoğun bakım ünitelerine rağmen VKA infeksiyonları halen önemli oranlarda ölümlerle sonuçlanmaktadır (2).

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) etkeni olan CCHFV, *Bunyaviridae* ailesinin *Nairovirus* grubuna mensup bir RNA virusudur. Virus, insanlarda diğer VKA'lar gibi yaygın ekimoz, gastrointestinal ve genitoüriner kanamalar ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma ile giden akut bir infeksiyon hastalığı oluşturmaktadır (3).

Türkiye'de son on yılda KKKA sıklığında önemli artışlar bildirilmiştir. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi olan hastalar Türkiye'de ilk kez 2002 yılında rapor edilmiştir (4, 5, 6) fakat epidemiler komşu ülkelerde 1970'lerden beri bildirilmektedir (7, 8, 9, 10). KKKA ülkemizde endemik bir hastalıktır. 2002'den beri artış göstermektedir. Literatürdeki yayınların çoğu ülkemizden yapılmıştır. Ancak çocuklarda çok az sayıda yayın bulunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı 2003-2009 tarihleri arasında KKKA ön tanısıyla başvuran hastalardan kanında KKKA virusu için ELISA ile IgM veya PCR'ı pozitif olan hastaların klinik, laboratuvar bulguları ve tedavi sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesidir. Bölgemizin KKKA için endemik olması ve literatürde çocuklarda KKKA ile çok az sayıda çalışma olması nedeniyle bu çalışmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi yaklaşık 30 ülkede rapor edilen, öldürücü, viral bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalığın etkeni *Bunyaviridae* cinsinden *Nairovirüs* ailesinin üyesi olan KKKAV'dir (7). Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi ilk olarak 1944 yılında Kırım'da görülmüş ve Kırım Kanamalı Ateşi (KKA) olarak adlandırılmıştır. Daha önce Kongo'da görülen hastalığın, 1969 yılında KKA ile aynı olduğunun farkına varılması sonucu bu hastalık KKA olarak adlandırılmıştır (11).

Coğrafik yayılım olarak, kene ile bulaşan virüslerin içinde en geniş alana sahip olan KKA virüsüdür. Hastalığın yayılımı Hyalomma türü kenelerin bilinen bölgesel dağılımına uymaktadır (8).

Hastalık başlıca *Hyalomma* cinsi kenelerle (özellikle *H. Marginatum marginatum*) taşınmaktadır. Kene, memeliler üzerinde konakçı olarak iki yaşam çemberine sahiptir. Mayıs-Eylül ayları arasındaki yaz döneminde aktif olan kene henüz ergin değildir. Ergin keneler Mart ve Kasım ayları arasında hayvanlar üzerinde konaklar ve ilkbaharda aktif hale geçerler. Kenenin yaşam çevrimi mevsimsel iklim değişimlerinden etkilenir (12).

Enfeksiyon kene ısırmasıyla, enfekte kenenin hasara uğratılmasıyla, akut fazdaki hasta insanlara temasla ya da viremili hayvanların kan ya da dokularıyla temas sonrası gelişebilir (7, 8, 9,13).

Hastalığın klinik belirtileri nonspesifiktir. Tipik semptomları; yüksek ateş, baş ağrısı, halsizlik, eklem ağrısı, kas ağrısı, mide bulantısı, karın ağrısı ve kansız ishaldir. Bunun yanı sıra, hastalar ilerleyen hemorajik diyatez belirtileri gösterebilirler (14,15)

Sıklıkla görülen klinik görünüm, ilerleyici karakterde hemoraji, myalji, ateş ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmadır ve çoklu organ yetmezliği gelişebilir (8). Kanamalar özellikle burun, ağız, diş eti, vajina ve enjeksiyon bölgelerinde

meydana gelir. Karaciğer enzimleri, kreatin fosfokinaz (CPK) ve laktat dehidrogenaz (LDH) seviyeleri yükselmiş ve protrombin zamanı (PT) uzamıştır. Patogeneizde ana mekanizma endotelin doğrudan virüsle enfekte olmasıdır. Endotelin enfeksiyonuna karşın, viral faktörlerle veya virüs aracılı konak kaynaklı solubl faktörlerle de endotelde aktivasyon ve disfonksiyon oluşur. Tanı koymada, Enzyme-Linked Immunoassay ve Real-time Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Real-time RT-PCR) kullanılır. Erken tanı, tedavi ve potansiyel nozokomiyal enfeksiyonların önlenmesinde önemlidir. Hasta yönetiminde en önemli kısım destekleyici tedavidir. Önceki çalışmalar ribavirinin KKKA virüsü üzerine etkili olduğunu göstermektedir. Fakat bazı çalışmalarda etkisiz olduğu bildirilmektedir (7). Bu nedenle KKKA tedavisinde ribavirin birçok ülkede tam olarak onaylanmamıştır.

Nozokomiyal enfeksiyon açısından hastaların bakımında, sağlık çalışanlarının ciddi enfeksiyon riskleri vardır. Bu amaçla basit bariyer önlemlerinin etkili olduğu bildirilmiştir (7).

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi geniş coğrafik dağılıma sahip olup yüksek mortaliteye sebep olmaktadır. Bu nedenle kasıtlı olarak virüsün önemli bir insan patojeni haline getirilerek bir biyoterorizm ajanı olarak kullanılmasından korkulmaktadır (16). Bunun dışında vektör kaynaklı hastalıkların insandan insana geçişi KKKA'yı araştırmacılar için ilginç bir konu haline getirmiştir.

Türkiye'de son on yılda KKKA sıklığında önemli artışlar bildirilmiştir. KKKA olan hastalar Türkiye'de ilk kez 2002 yılında Tokat çevresinde rapor edilmiştir (4, 5, 6) fakat epidemiler komşu ülkelerde 1970'lerden beri bildirilmektedir (7, 8, 9, 10).

2.2.Tarihçe

İran ve eski Sovyet literatürlerine göre 12. Yüzyılda Orta Asya'da şimdiki Tacikistan'da Zeyn ed-Din ebu İbrahim İsmail ibn Muhammed el-Hüseyini el-Curcani (1136 da Merv de ölmüş) isimli bir hekim tarafından

idrarda, dışkıda, balgamda, kusmukta kan ve karın boşluğunda kanama ile seyreden bir hemorajik hastalık tanımlanmıştır. Siyah bir kuşun normal bir paraziti olan, küçük bit veya kene gibi bir artropodun bu hastalığın sebebi olduğunu belirtmiştir. O dönemde hastalığı taze keçi sütü ve çeşitli bitki esansları ile tedavi etmeye çalışmışlardı (17).

Özbekistan'da yöresel adı ile “Hungribta (kan alımı)”, “Khunymuny (burun kanaması)”, “Karakhalak (kara ölüm)” gibi isimlerle anılmıştır (18). Bu yüzyılda ise ilk kez Kırım'da Nazi işgalinden kurtulan köylülere tarlalarında yardım eden 200 Sovyet askerinde 1944-1945 yıllarında bu hastalık görülmüştür (3, 7). Kene ile ilişkisi o zamanlar belirlenen hastalığa Kırım Hemorajik Ateşi ismi verilmiş, daha sonraki yıllarda Kırım'a komşu ve yakın ülkelerde de rastlanmıştır (17). Bu sırada etken virus hasta kanından ve *Hyalomma marginatum marginatum* kene türünden izole edilmiştir. Afrika'da o zaman Belçika Kongosu olarak bilinen Zaire'de ateşli bir çocuktan Kongo virus 1956 yılında izole edilmiştir (3). Simpson ve arkadaşları 5'i laboratuvar kaynaklı 12 sarılıklı hastanın serumlarını yenidoğan farelere enjekte ederek, virüsü 1967 yılında tanımlamıştır (19). Bu araştırmacılar daha sonra 1956 da izole edilen Kongo virüsü ile bu virusun aynı serolojik özellikte olduklarını ve dolayısı ile aynı virüs olduklarını bildirmişlerdir (7, 8, 17, 20, 21).

Moskova'da Poliomyelit ve Viral Ensefalitler Enstitüsünde Chumakov-Butenko ve arkadaşları (17) 1967'de virüs izolasyonunda ilk kez yenidoğan beyaz fare ve yenidoğan beyaz ratları kullanarak KKA virusunu izole ettiler ve kompleman fiksasyonu yöntemi ile doğruladılar (17). Bu metod ile Astrakhan'da Drostov isimli hastadan izole edilen Drostov suşu deneysel çalışmalarda prototip suş olarak kullanılmaya başlandı. Dahası bu virus

izolasyonu ile araştırmalar gerçek virus ile gerçekleşmeye başladı. Bu suş serolojik antikor-antijen üretimi, farklı coğrafik bölgelerden virüs tanımlanması ve sınıflandırılması imkanı sağlamıştır (7, 17).

Donets (17) 1974'de elektron mikroskopik olarak virusu tespit etmiş ve boyutlarını 100-300 nm olarak bildirmiştir. Donets ve Chumakov, Korolev ve arkadaşları tek zincirli bu Ribo Nükleik Asit (RNA) virüsünü morfogenenez olarak tipik *Bunyaviridae* ailesi yesi olarak görmüşlerdir (17).

İlerleyen yıllarda hastalığın Afrika'nın doğu, batı ve güneyinde yaygın olduğu, Asya' da İran, Pakistan, Güney Çin, Hazar Denizi etrafı ve Arap yarımadası, Güney Rusya ve Güneydoğu Avrupa lkelerinde görüldüğü bildirilmiştir (20).

Ülkemizde ise ilk kez 2002 yılında Aspartat Amino Transferaz (AST), Alanin Amino Transferaz (ALT), Laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği, lökopeni ve trombositopenisi olan kanamalı ateş vakaları, Tokat başta olmak üzere orum, Sivas, Yozgat illeri ve civarından bildirilmiş ve 2003 yılında hastalığın KKKA olduğu doğrulanmıştır (18, 22).

2.3.Epidemiyoloji

Deng ateşi virusundan sonra hemorajik virusler açısından insan sağlığı için en önemli ikinci virus olan KKKAV virüsü kene kaynaklı olup, bu kenelerin yaygın dağılımı ile doğrudan alakalıdır ve geniş bir coğrafyayı etkilemektedir (7, 8, 20).

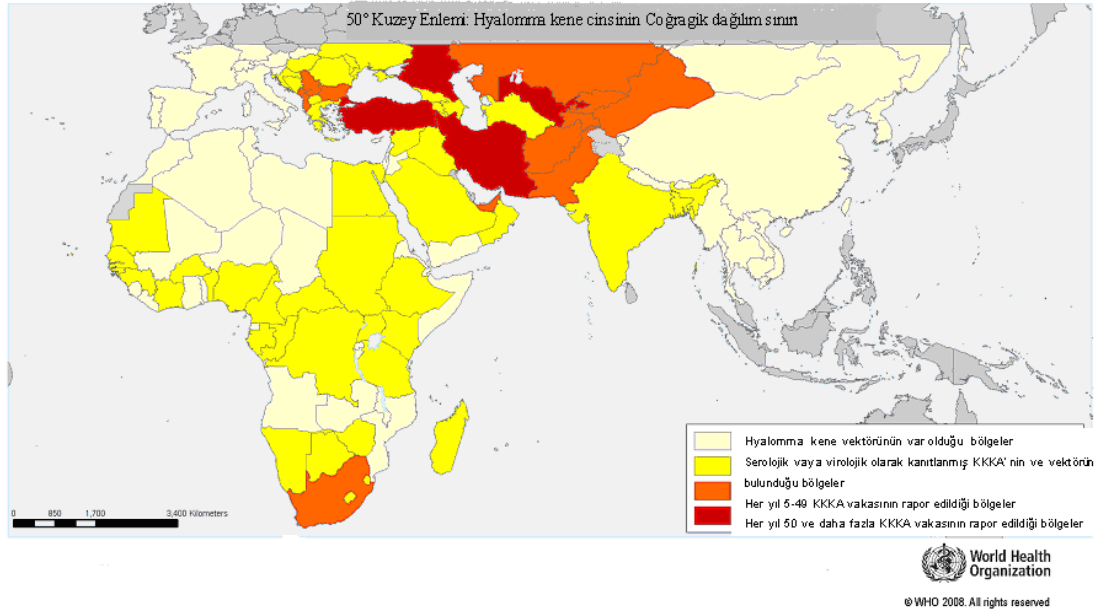
Kenelerde virüs izolasyonu veya antikor gösterimine dayanan çalışmalarda, KKKAV'nin Asya, Ortadoğu, Doğu Avrupa, Afrika'da bulunduğu ve endemik olduğu kanıtlanmıştır. Rusya, Kazakistan, Irak, Pakistan, İran, Çin, Afganistan, Yunanistan, Hindistan, Bulgaristan, Türkiye, Makedonya, Macaristan, Yugoslavya, Nijerya, Fransa, Zaire, Kenya, Kongo, Uganda, Tanzanya, Etiyopya ve Mısır'da KKKAV'nin aktif olduğu rapor edilmiştir (5, 23, 24).

Günümüze kadar eski Sovyetler Birliği, Bulgaristan, Pakistan, Irak, Dubai, Kuveyt, Birleşik Arap Emirlikleri (BAE), Büyük Sahra'nın güneyindeki Afrika ülkeleri ve Kuzey Batı Çin'de epidemiler yaptığı bildirilmiştir (20). (Tablo 2.1) (7).

Türkiye'de ilk defa 2002 yılının ilkbahar ve yaz aylarında başta Tokat, Sivas, Çorum, Amasya, Yozgat, Gümüşhane, Bayburt, Erzurum, Erzincan ve çevresi olmak üzere İç ve Doğu Anadolu Bölgeleri'nin kuzeyi ile Karadeniz Bölgesi'nin güney kesimlerini kapsayan geniş bir coğrafi alanda kene teması öyküsü olan, ateş ve kanama ile seyreden bir salgın dikkati çekmiş, 2003 yılında da hastalığın KKKAV olduğu anlaşılmıştır. Böylece KKKAV Türkiye'de ilk kez tanımlanmıştır (25). Daha sonra Kastamonu, Bartın, Ankara, Çankırı, Bolu, Balıkesir gibi illerde de vakaların ortaya çıkmasıyla hastalığın görüldüğü alan daha da genişlemiştir (18).

Tablo 2.1. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Salgınları

Bölge	Yıl	Vaka sayısı	Mortalite oranı %	Meslek
Güneydoğu Avrupa				
Kırım	1944-45	200	10	Askeri personel
Astrakhan	1953-63	104	17	Tarım çalışanı
Rostov	1963-69	323	15	Tarım çalışanı
Bulgaristan	1953-74	1105	17	Tarım çalışanı, sağlık çalışanı
Bulgaristan	1975-96	279	11	Tarım çalışanı
Bulgaristan	1997-03	138	21	Tarım çalışanı
Arnavutluk	2001	7	0	Tarım çalışanı, sağlık çalışanı
Kosova	2001	18	33	Tarım çalışam
Türkiye	2002-H	665	5	Tarım çalışanı
Asya				
Çin	1965-94	260	21	Tarım çalışam
Çin	1997	26	24	Tarım çalışanı
Kazakistan	1948-68	75	50	Tarım çalışanı
Tacikistan	1943-70	97	23	Tarım ve laboratuvar çalışanı
Pakistan	1976	14	29	Çoban, sağlık çalışanı
Pakistan	1994	3	7	Sağlık çalışanı
Pakistan	2000	9	55	Tarım çalışanı, sağlık çalışanı
Ortadoğu				
BAE	1979	6	50	Sağlık çalışanı
BAE	1994-95	11	73	Tarım çalışanı
Sharjah-BAE	1980	1	0	Mağaza çalışanı
Irak	1979-80	55	64	Tarım çalışanı
Suudi Arabistan	1990	7	?	Tarım çalışanı
Umman	1995-96	4	?	Tarım çalışanı
İran	2003	81	18	Tarım çalışanı
Afrika				
Zaire	1956	2	0	Doktor
Uganda	1958-77	12	8	Laboratuvar çalışanı
Moritanya	1983	1	0	Deve sürüsü sahibi
Moritanya	2004	38	29	Tarım çalışanı, sağlık çalışanı
Burkina Faso	1983	1	0	?
Güney Afrika	1981-86	32	31	Sağlık çalışanı, çiftçi
Tanzanya	1986	1	0	Öğrenci
Güneybatı Afrika	1986	1	0	?
Kenya	2000	1	100	Tarım çalışanı



Şekil 2.1. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşinin Coğrafik Dağılımı (7).

Ülkemizin iklim ve coğrafik yapısı, hastalığın bulaşmasında etkin rol oynayan keneler için oldukça elverişlidir. Bu nedenle KKKAV hastalığı, özellikle hayvancılığın yapıldığı bölgeler, orman ve gür otlakların bulunduğu yerler başta olmak üzere ülkemizin her yerinde görülebilir (26).

Yapılan bir çalışmada iki hastadan KKKAV izole edilmiş ve izole virüslerin filogenetik analizi sonucu KKKAV'nin Türkiye'de iki genetik soyunun bulunduğu ileri sürülmüştür. Bu virüsler, Kosova ve Rusya'nın güneybatı bölgesinde bulunan virüs suşlarına benzerdir. Ancak, İran'da 2002'de görülen KKKAV salgınında teşhis edilen virüs, Türkiye'de endemik olarak bulunan virüsten farklıdır (27).

Hastalık mevsimsel özellik göstermektedir. Eski Sovyetler Birliği'nde Haziran ve Temmuz aylarında olgu sayısı açısından en yüksek seviyeye ulaşılmaktadır. Güney Afrika Cumhuriyeti'nde olguların çoğu ilkbahar ve sonbaharda ortaya çıkmaktadır. Genel olarak hastalığın Haziran-Eylül arasındaki aylarda ortaya çıktığı bildirilmekte, ama bölgeye göre değişmekte ve

Ocak ayında da olgular görülebilmektedir (11, 28). Bu duruma neden olarak ılık geçen kış ayları ile tarımsal aktivitelerin azalması sonucunda kene populasyonunun artması ve keneler tarafından enfekte edilen göçmen kuşlar ve memelilerin bölgesel hareketliliği ile virusün yayılması öngörülmektedir (29).

2.4. Nozokomiyal KKKA Epidemileri

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi virüsünün başlıca bulaşma yolu olan kene ısırmasına ilave olarak ilerlemiş kliniği olan hastalara ait kan ve/veya kanlı sekresyonlarla direkt temas ile bulaşabildiği de açıktır. Literatürde enfekte hastalar ile temastan sonra gelişen nozokomiyal KKKA epidemileri ve aile içi vakalar da bulunmaktadır. Bu epidemilerde mortalite oranları, kene ısırığından sonra gelişmiş KKKA olgularına göre yüksektir (7) (Tablo 3).

Güney Afrika Cumhuriyeti'nde nozokomiyal epidemi sırasında indeks olgu ile birlikte toplam sekiz KKKA olgusu takip edilmiş ve bir olgu kaybedilmiştir. Bir epidemiyolojik araştırma sırasında sağlık personeli arasında üçü iğne batması olmak üzere toplam dokuz yaralanma saptanmış, bu yaralanmalardan üçünde KKKA gelişmiştir. Buna göre iğne batmasının oluşturduğu morbidite 3/9 (%33)'ten fazla değildir. Aynı araştırmada kanama gelişen hastalar ile toplam 46 temas öyküsü saptanmış, bunlardan dördünde KKKA gelişmiştir. Buna göre enfeksiyon oluşturma oranı 4/46 (%8.7)'dir. Kanama gelişen ve gelişmeyen hastalar ile olan toplam 459 temas öyküsü saptanmış olup yaklaşık enfektivite oranı 7/459 (%1.5) olarak hesaplanmıştır. Hasta ile temasının olmadığını ifade eden beşinci hemşire sonradan atık torbası ile temas ettiğini ifade etmiştir. Bu olay KKKA virüsünün, hem direkt temas ile geçebileceğini ve hem de KKKA hastalarına ait atık torbalarının potansiyel bulaşma kaynağı olabileceğini göstermiştir (7).

Tablo 2.2. Nozokomiyal KKKA Epidemileri

Ülke	Salgın yılı	Vaka sayısı	Ölen vaka
Bulgaristan	1953-65	42	17
Pakistan	1976	11	3
Irak	1979	2	2
BAE	1979	5	2
Güney Afrika	1984	8	2
Pakistan	1994	3	Bilinmiyor
Pakistan	2002	2	1
Arnavutluk	2002	1	0
Moritanya	2003	5	5
Türkiye	2005	2	0

Bulgaristan'da 1953 ve 1965 yılları arasındaki salgından sonra %52 ölüm oranıyla 42 nozokomiyal olgu saptanmıştır (3). Pakistan'da 1976 yılında biri cerrah olmak üzere üçü ölen 11 sağlık çalışanında hastalık saptanmıştır (30). Dubai'de 1979 yılında bir salgında beş sağlık çalışanı hastalanmış ve ikisi ölmüştür (31). Irak'ta 1979 yılında hastalanan iki sağlık çalışanından ikisi de ölmüş (10), 1984'te Güney Afrika'da hastalanan sekiz sağlık çalışanından ikisi ölmüş (32), Pakistan'da 1994 yılında üç sağlık çalışanı enfekte olmuş (33) ve 2002 yılında enfekte olan iki sağlık çalışanından biri ölmüş (34), 2002 yılında Arnavutluk'ta bir (35), 2003 yılında Moritanya'da (36) 15 sağlık çalışanının enfekte olduğu bildirilmiştir. Bir hastane salgınında, enfekte kan ile teması olan sağlık çalışanların %7-8'inde ve iğne ucu ile yaralanma olanların %33'ünde hastalık görüldüğü rapor edilmiştir (Tablo 2.2) (7).

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi yüksek mortaliteyle nozokomiyal enfeksiyona sebep olmuştur ve perkütan bulaşma geçişte en büyük riski oluşturur (7). Kırım-Kongo Kanamalı Ateşinin bulaşmasında en tehlikeli durum, KKKA tanısı henüz konmamış kanaması olan hastaya müdahale etmek ve acil operasyona alınmasıdır. Genel olarak bu hastalara operasyon sonrası tanı konmaktadır ve operasyon sırasında operasyon ekibindeki yaralanmalar rapor edilmemektedir. Rusya'da birçok vakada enfeksiyonun hava yoluyla

bulaşmasından şüphelenilmiştir, fakat belgelendirilememiştir (7, 8). Aynı zamanda anneden bebeğe horizontal geçiş olduğu da bildirilmiştir (37).

2.5. Bulaşma

Virus, birçok evcil ve yabani hayvanı enfekte etmekte ve bu hayvanlarda infeksiyon hafif seyretmektedir. Birçok kuş virusa karşı dirençlidir, ama virusun yayılmasında önemli rol oynarlar. Balkanlardan göçen kuşların Türkiye’de 2002 yılında ortaya çıkan salgının nedeni olduğu ileri sürülmüştür. Buna karşın kuşlarda ve kuşlar üzerinde parazit olarak yaşayan kenelerde KKKAV hakkında kesin bir veri yoktur (5). Kırım-Kongo Kanamalı Ateşinin bulaşmasında *Hyalomma* soyuna ait keneler daha büyük bir yere sahip olmakla birlikte, 30 civarında kene türünün bu hastalığı bulaştırabileceği bildirilmektedir (29). Virus kenelerde ömür boyu (1-1,5 yıl), hatta nesiller boyu (transovaryal+transstadial geçiş) kalmakta ve çoğalabilmektedir (17, 38). Avrupa, Asya ve Afrika’da KKKAV’nın görüldüğü yerler *Hyalomma* genusundan kenelerin dağılımı ile benzerlikler göstermektedir (3, 7). *H. marginatum marginatum* aynı zamanda Akdeniz Hyalomması olarak da bilinmekte ve Avrupa’daki KKKAV’nin ana vektörü olma özelliğindedir.

Kene ısırması, evcil hayvanların viral kontamine dokuları veya kanları ile temas, enfekte hastaların viral kontamine dokuları veya kanları ile temas (23, 39), laboratuarlardan bulaşma (5) yollarıyla KKKAV insanları enfekte eder. Bu bulaşma yolları içinde en yaygın olan enfekte kene sokmasıdır (40). Ayrıca, nazokomiyal enfeksiyon riskinin de bulunduğu ifade edilmektedir (41). Hastane personeline bulaşma enfekte kanlar, solunum, sindirim yolu çıkartıları ile olabilmektedir (23,24).

2.6. Risk Gurupları

Hastalık için tarım çalışanları ve hayvancılık ile uğraşanlar (çiftçiler, çobanlar, kasaplar, mezbaha çalışanları, et ve et ürünleri market işçileri), veterinerler, hasta hayvan ile teması olanlar ve akut hastalarla temas olasılığı olduğundan endemik bölgelerde görev yapan sağlık personeli, askerler, kamp yapanlar ile deri fabrikası işçileri yüksek risk altındadır. Epidemi sırasında evcil hayvanlar muhtemelen konak hacmini genişletmektedir (11, 13, 20, 28, 42, 43).

Hastaların çoğu tarım ya da hayvancılıkla uğraşmaktadır. Türkiye'de son çıkan vakaların %90'ı çiftçidir (4,5). Virüsün hayvanlarda hastalığa sebep olduğunun hiç bir kanıtı bulunmamasına rağmen çiftlik hayvanları ya da diğer hayvanlarla deri teması sonrası virüs enfeksiyonları bildirilmiştir (7, 8). Veterinerler ve mezbaha çalışanlarının büyük evcil hayvanlarla çalıştıkları için risk grubunda olduğu bildirilmiştir (44). Virüsle karşılaşma genellikle hayvanların kesimi sırasında olmaktadır. Bu sırada enfekte olan vakalardaki en olası kaynak, subklinik enfekte hayvanın viremik kanı olabilir, fakat bu işlemler sırasında kişilerin kenelere karşı korunmasız olması da olasıdır (7). Enfekte hayvanın yenmesi risk değildir, çünkü kesim sonrası dokularda oluşan asidemiyile virüsler inaktive olur ve pişirilme eyleminden etkilenirler.

Sağlık çalışanları en fazla etkilenen ikinci gruptur. Sağlık çalışanlarında, KKKAV ile enfekte hastanın burun, ağız, dış eti, vajina ve enjeksiyon bölgelerinden kanamalarının olması, nozokomiyal geçiş için ciddi risk oluşturmaktadır. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi enfeksiyonunun toplumda ortaya çıkışıyla paralel olarak sağlık çalışanlarına geçtiği ve ölümlere sebep olduğu bildirilmiştir (45).

2.7. Hayvanlar Arasında KKKA Virüsü Yaygınlığı

İran'da 88 evcil hayvanda yapılan sero epidemiyolojik bir çalışmada koyunlarda %53.3, sığırlarda %38.5, keçilerde %18.6 ve toplamda %37.9 seropozitiflik bulunmuştur (46, 47). Umman'da yapılan diğer bir çalışmada 489 evcil hayvanın 108 (%22)"inde KKKA virusu seropozitif bulunmuştur (48). Suudi Arabistan'da da koyun, keçi ve sığırdaki seropozitiflik gösterilmiştir (49).

2.8. Vektör Keneler

Ülkemizde halk arasında sakırğa, yavşa, kerni gibi isimlerle de bilinen keneleri, dünyanın her bölgesinde görmek mümkündür (40). Günümüzde dünyada kenelerin 899 türü izole edilmiştir. Morfolojik, biyolojik ve davranış biçimlerine göre de *Ixodidea* (713 tür), *Nuttalliellidae* (1 tür) ve *Argasidae* (185 tür) olmak üzere 3 aile tariflenmiştir (50).

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virusü, *Argasidae* ve *Ixodidae* ailelerine ait, aralarında *Hyalomma marginatum rufipes*, *Hyalomma impeltatum*, *Hyalomma impressum*, *Amblyomma variegatum* ve *Boophilus decoloratus* türlerinin de bulunduğu en az 31 kene türünden izole edilmiştir. Virüsün ekolojisi ve epidemiyolojisi açısından *Hyalomma* ve *Amblyomma* cinsi oldukça önemli bir yere sahiptir (51). *Hyalomma* cinsine ait keneler ülkemizin de içinde bulunduğu çok geniş coğrafik alana yerleşmiştir. Virüs bazı kene türlerinde transovaryal ve transstadiyal geçiş gösterir (Şekil 2.2). Ayrıca, venereal olarak da bazı türler arasında bulaşma olduğu gösterilmiştir (14,15).

Virüs insanlara *Ixodidae* kenelerin ısırması ile bulaşır (7). Kenelerden *Argasidae* (yumuşak kene) ailesinin iki türü ve *Ixodidae* (sert kene) ailesinin yedi türünden viral izolasyon yapılmıştır. Bir kene ailesinden sadece birinden viral izolasyon yapılması, bunları vektör haline getirmez. Pek çok vakada, aslında bu artropodların virüs için birer vektör olduklarına dair açık delil yoktur. Ancak Nijerya'da sığır alanında yakalanan tatarcıkta sindirilmemiş kandan virüs izole edilmiştir (8). Argasid kenelere, intraçöломik virüs inokülasyondan sonra üç türünde replike olamadığı görülmüştür. Aynı olay

Ornithodoros sonrai yumuşak kenesinde de gösterilmiştir (8). Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi virüsü ekoloji ve epidemiyolojisinde daha önemli olan keneler Hyalomma cinsidir. 1944'ün başlarında, Hyalomma alt grubu keneler, klinik vakalar ve kene ısırığı ile olan ilişkiye dayanarak KKKAV'nin ekolojisini etkilemektedir. Sonraki sene, sağlıklı bir gönüllüye 370 ırk Hyalomma marginatum süspansiyonundan subkutan inokülasyon yapılmış ve bu kişi KKKAV'nin özelliklerine uygun hafif bir hastalık geçirmiştir. Bu sadece hastalığın viral etyolojisini kanıtlamaya değil, aynı zamanda Hyalomma alt grubu kenelerin muhtemel vektörler olabileceğini kanıtlamıştır (7). Kırım-Kongo Kanamalı Ateşinin Avrupa, Asya ve Afrika'da görülmesi, Hyalomma cinsi kenelerin dünyadaki yayılımıyla örtüşmektedir (7,8).

Türkiye'de ise *Ixodidea* ve *Argasidae* ailelerinden 32 tür tanımlanmıştır (52, 53). Tokat ili ve çevresini oluşturan Kelkit vadisinde yapılan bir çalışmada *Hyalomma marginatum* ve *Rhipicephalus bursa* en fazla bulunan kene türü olmuştur (54).

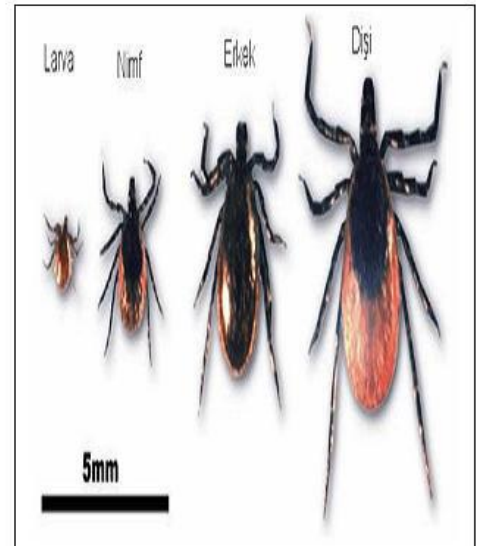
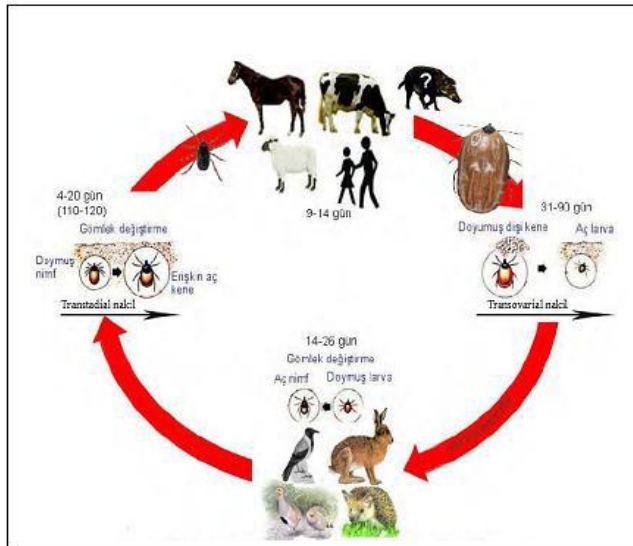
Tablo 2.3.'te KKKAV ile ilişkili başlıca kene türleri ve görüldüğü ülkeler ve bölgeler özetlenmiştir (55).

Tablo 2.3. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi virüsü ile ilişkili başlıca kene türleri ve görüldüğü ülkeler ve bölgeler

Bölge-Ülke	Kene Türleri
Batı ve Güney Afrika	<i>Hyalomma marginatum rufipes</i> ve <i>Hyalomma turanicum</i>
Madagaskar	<i>Boophilus microplus</i>
Çin	<i>Hyalomma asiaticum asiaticum</i>
Özbekistan	<i>Hyalomma asiaticum asiaticum</i>
Tacikistan	<i>Dermacentor niveus</i>
Pakistan	<i>Hyalomma anatolicum</i>
Rusya, Balkanlar	<i>Hyalomma marginatum marginatum</i>
Türkiye	<i>Hyalomma marginatum marginatum</i> , <i>Rhipicephalus bursa</i>
Yunanistan	<i>Rhipicephalus bursa</i>

2.8.1. Kene Yaşam Döngüsü

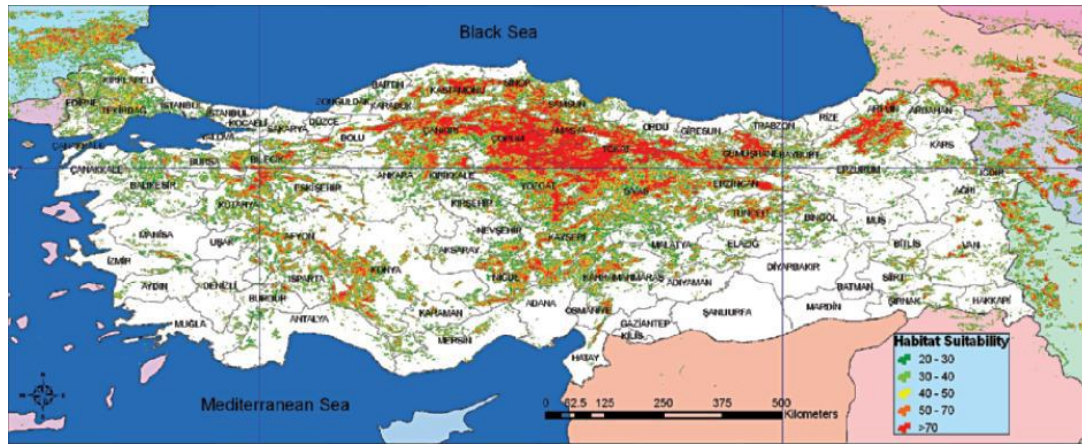
Kırım-Kongo Kanamalı Ateşine sebep olan *Hyalomma* cinsi keneler çoğunlukla iki konakta gelişim ve yaşam döngülerini tamamlarlar. Larva ve nimfler küçük omurgalılarda (tavşan, kuş, fare vb.), erginler ise büyük omurgalı hayvanlarda (koyun, keçi, sığır, at, yabani geviş getirenler vb.) konaklarlar (Şekil 2.2-2.3) (56). *Hyalomma marginatum marginatum* da larva ve nimf evrelerinde beslenmek için küçük yabani hayvanları tercih etmektedir (57). Keneler, genellikle bütün hareketli dönemlerinde kan ile beslenir. Özellikle dişi bireyler yumurta gelişimleri için kan emmek zorundadır. Bu nedenle, gömlek değiştirerek bir sonraki gelişim dönemine giren kene, mera otlarında veya hayvan barınaklarının zemin ve duvarlarında besleneceği uygun konakçı hayvanın gelmesini bekler (40). Uygun konağa tutunan erişkin keneler, Mart ve Kasım ayları arasında hayvanlar üzerinde konaklarlar. 9-14 gün boyunca kan emerler ve bu sırada çiftleşirler. İlkbaharda (Nisan, Mayıs) aktif hale geçerler. Doğan dişi keneler toprağa düşer ve kendilerine yumurtlamaya uygun bir yer bulup ortalama 7000 kadar yumurta bırakıp ölürler (Şekil 2.2) (8, 57).



Şekil 2.2 *Hyalomma marginatum marginatum*'un yaşam döngüsü (56). Şekil 2.3 Kenelerin evrimi (56)

Hyalomma marginatum marginatum kenelerinin Türkiye üzerinde dağılımı Şekil 2.4'te gösterilmiştir (38).

Şekil 2.4. *Hyalomma marginatum marginatum* kenelerinin Türkiye üzerinde dağılımı(38)



2.8.2. İklim Değişiminin Etkisi

İklimdeki değişimin, kene populasyonunda üremeyi kolaylaştırdığı ve hastalığı artırdığı düşünülmektedir (58). Kuzey yarımkürede, *H. marginatum*, ısının baharda artması ile aktive olmaktadır. Özellikle Nisan ve Mayıs aylarında ve immatür aşamadakilerde Mayıs ile Kasım arasında aktive olurlar (7). Örneğin Ukrayna bozkırlarında 1963-64'lerde, günlük ortalama hava sıcaklığı 5-9°C'ye ulaştığı 8 Nisan 1963 ve ertesi yıl 20 Nisanda ilk erişkin *Hyalomma*'lar görülmüştür (7). Kene dayanıklılığı açısından, Astrakhan Oblast'da 1968-69'daki sert kışla beraber populasyonda azalma görülmüştür. Bunun sonucunda KKKA vakalarının sayıları hızla düşmüştür (7).

Genel olarak KKKA salgınlarında, büyük miktardaki *Hyalomma* spp. kenelerinin hayatta kalması ve immatür ya da erişkin formları için, yararlı iklim faktörleri ve çevresel değişim meydana gelmiştir (7). Sovyetler Birliğinde, savaş zamanı ihmal edilen ziraat alanları, duyarlı askeri personelin ya da

göçmenlerin ortak kullanılan enfekte ziraat alanına girişi, mera modelinin değişmesi, gıda planlarının tarıma yönelmesi ve yiyecek kontrolü çevresel değişikliklere neden olmuştur (7).

İkinci Dünya savaşı süresince Kırım'ın işgalinden sonra (1941-44) normal ziraat aktiviteleri bozulmuş ve spor avcılığı durmuştur. Sovyet birlikleri Kırım dağlık bozkırlarmdayken tavşanlar aşırı derecede artmış olup, bakımsız otlaklarda yabancı otlar büyümeye başlamıştır ve modern çağın ilk salgını belgelenmiştir (7). İlginç olarak Türkiye'deki ilk salgın da benzer şekilde açıklanabilir (7). Etkilenen bölgelerde avcılık ve tarım 1995-2001 yılları arasında bu çevredeki terörist faaliyetler sebebiyle durmuştur. Bu dönemde küçük memelilerin (tavşan vb.) ve yabancı hayvanların (domuz vb) sayıları artmıştır. 2001'den sonra tarlalar tarım ve avcılık için uygun hale gelince keçi ve koyunlar virüs taşıyan kenelere maruz kalmış olabilirler.

Uzak coğrafik alanlara virüsün, göçmen kuşların ve çiftlik hayvanların hareketleri ile yayılım potansiyel rolü araştırılmıştır (7). Balkanlardan kuşların göçünün, Türkiye'de 2002 yılındaki salgına sebep olduğu düşünülmektedir (5). Fakat KKKA'nin kuşlar veya kuş paraziti kenelerce taşındığına dair kesin veri yoktur.

Hastalık mevsimsel özellik göstermektedir. Eski Sovyetler Birliği'nde Haziran ve Temmuz aylarında olgu sayısı açısından en yüksek sayıya ulaşılmaktadır. Güney Afrika Cumhuriyeti'nde olguların çoğu ilkbahar ve sonbaharda ortaya çıkmaktadır. Genel olarak hastalığın Haziran-Eylül ayları arasında ortaya çıktığı bildirilmektedir. Bununla birlikte bölgeye göre değişmekte ve Ocak ayında da görülebilmektedir (48).

2.9. Hastalık Etkeni Kırım Kongo Kanamalı Ateş Virüsü

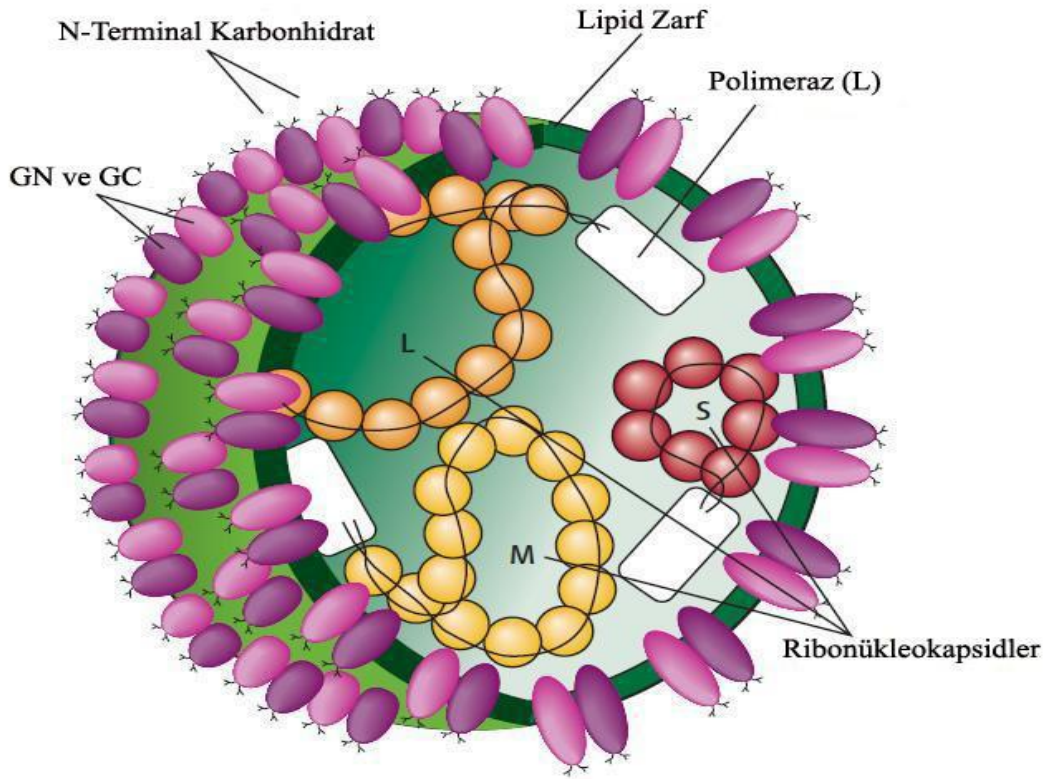
Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü, *Bunyaviridae* ailesinden *Nairovirus* alt grubunda yer alan 100 nm büyüklüğünde, helikal kapsidli, zarflı ve 3 segmentli, tek zincirli bir RNA virusudur. *Nairovirus* alt grubu içinde çoğu

kene ile bulaşan 34 farklı RNA virusu tanımlanmış olup yakın zamanda hayvanlar arasında kene ile bulaşan ama insanlarda hastalık etkeni olup olmadığı bilinmeyen yeni bir RNA virusu olan *Kupe virus* tanımlanmıştır. Bunlar arasında insanlar için hastalık riski taşıyanlar *Dugbe virus*, Nairobi Koyun Hastalığı Virus ve CCHFV'dir (59). CCHFV'nin filogenetik analiz çalışmaları ile değişik coğrafi bölgelerde görülen sekiz genotipi tanımlanmış olup, Türkiye'den izole edilen suşun Kosova ve Güney Batı Rusya suşu ile benzer filogenetik yapıda olduğu gösterilmiştir (60). Virus, dezenfektanlara ve çevre şartlarına nispeten dayanıksız olup konak dışında yaşayamaz, kuru havada 56°C'de 30 dakikada, sodyum hipoklorit çözeltileri ve %2'lik glutaraldehit gibi dezenfektanlarla ve morötesi ışınlarla kolaylıkla inaktive olur (61).

2.9.1. Virüsün yapı ve moleküler biyolojisi

Murphy ve ark. tarafından KKKAV morfolojisi enfekte yeni doğmuş farelerin beyrinde tanımlanmış ve *Bunyaviridae* familyası ile benzer olduğu not edilmiştir (62). Günümüzde KKKAV ve *Nairovirüsler* temel yapı, morfogenez, replikasyon döngüsü ve fizikokimyasal özellikleri açısından *Bunyaviridae* familyasının diğer üyelerine benzer oldukları bilinmektedir (23).

Bunyavirüsler, negatif polariteli tek zincirli RNA genomuna sahip zarflı parçacıklardır (Şekil 2.5) (7). Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virüsleri, 100 nm çapında, heliksel kapsidli, ortalama 5-7 nm kalınlığında konakçı hücre türevli lipit ikili tabaka ile çevrelenmiş zarfa sahip ve üç parçalı RNA molekülünden (S, M ve L segmentleri) oluşmaktadır. Küçük olan S segmenti nükleokapsidi (N), orta uzunluktaki M segmenti, Gn ve Gc glikoproteinlerini ve uzun L segmenti ise RNA-bağımlı RNA polimerazı kodlayan genom parçalarıdır (63, 64). RNA segmentleri, bireysel S, M ve L nükleokapsitlerini oluşturmak için N ile dairesel veya gevşek bağlı helikal şekilde görünen kompleks oluşturur. Viral glikoproteinlerin ise duyarlı hücreler üzerindeki reseptör bölgelerinin tanınmasından sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (8).

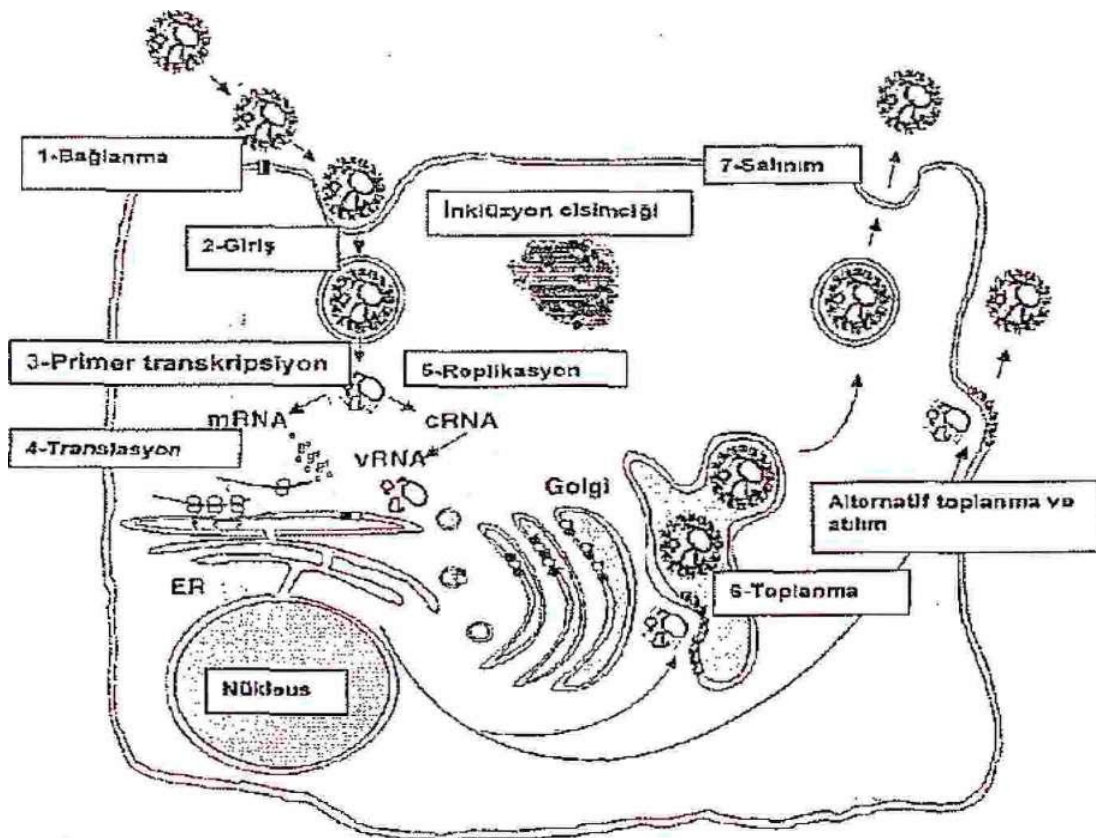


Şekil 2.5. Bunyavirideae viriyonunun kesitsel görünümü (7)

Bunyaviridae familyası üyesi viryonlar 3 yapısal protein içerirler. Bunlar G1 ve G2 olmak üzere iki zarf proteini ve nükleokapsit (N) proteini. Ayrıca, G2 ve G1, son zamanlarda poliprotein kodlayan M segmentinin amino ve karboksit terminal ucuna yakınlıklarına göre sırasıyla Gn ve Gc olarak da adlandırılırlar. Gn, golgi kompartımanında, Gc ise endoplazmik retikulumda bulunur. Bunlara ek olarak bu viryonlar, viryon ilişkili RNA bağımlı RNA polimeraz olan bir büyük polipeptite (L, 200 kDa) sahiptir (7, 65). Yakın zamanlarda iki farklı araştırma grubu tarafından KKKAV'nin L segmentinin tüm nükleotid dizisi yayınlanmıştır. Bu sekans, *Dugbe* virüsü L segmentinin nükleotid dizisine ortalama %60 benzerlik göstermektedir (66, 67).

Bunyaviridae virüslerinin replikasyon sürecinin temel basamakları diğer birçok zarflı virüs ile aynıdır (Şekil 2.6). Duyarlı hücrelerdeki reseptörlere bağlanan virüsler endositoz yoluyla hücre içine nüfuz etmekte ve replikasyon

sitoplazma içerisinde meydana gelmektedir. Viryonlar endoplazmik retikulumda tomurcuklanarak ayrılırlar ve golgide sitoplazmik veziküller içine alınırlar. Buradan da füzyon işlemi ile virüsün en dıştaki zarı alınmış olarak hücre dışına çıkarlar (8).

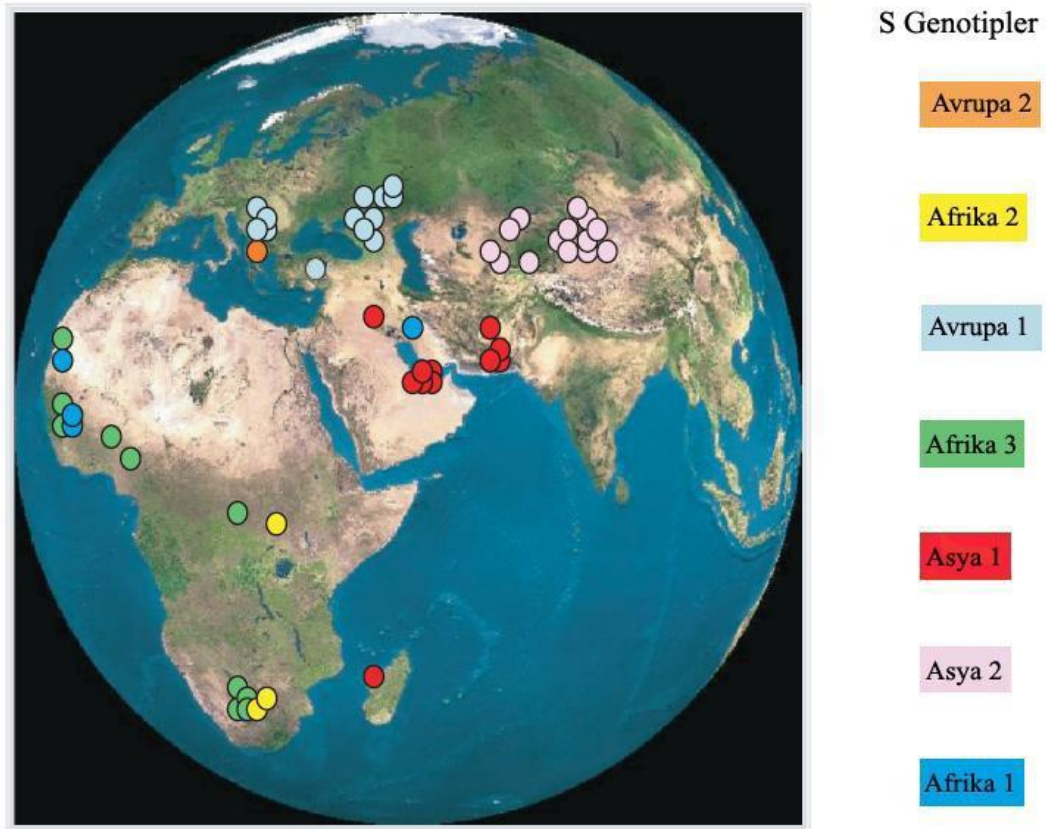


Şekil 2.6. *Bunyaviridae* ailesindeki virüslerin replikasyon siklusu:

1. Virionların hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanması.
2. Membran füzyonunu takiben viral nükleokapsitin ve RNA'ya bağlı RNA-polimerazın sitoplazmaya geçişini sağlayan endositoz.
3. İlk transkripsiyon.
4. Viral proteinlerin translasyonu.
5. Viral RNA'nın cRNA aracılığıyla replikasyonu.
6. Golgi cisimciğinde veya plazma membranında yapı taşlarının birleştirilmesi.
7. Plazma membranında tomurcuklanma ve zarlanarak hücre dışına çıkış veya Golgi cisimciğinde zarlanma ve eksositoz yoluyla hücre dışına çıkış (8)

2.9.2. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virüsünün Filogenetik Grupları ve Dünya Üzerindeki Dağılımı

1970'te virüs ilk kez KKKA virüsü olarak adlandırıldığında virüsün değişik coğrafik bölgelerde farklı antijenik yapılarının olmayacağı düşünülüyordu. Fakat nükleik asid dizi analizlerindeki tekniklerin gelişmesi, zengin genetik farklılıkları ortaya çıkarmıştır (7, 60). (Şekil 2.7)



Şekil 2.7. RNA S segmentine göre filogenetik grupların dünya üzerindeki dağılımı (38)

Wölfel ve arkadaşlarının S segment analizlerine göre, Türkiye'de bulunan suş, Avrupa/Türkiye grubu olan 5. grupta yer almaktadır (68). Morikawa ve arkadaşları M segment analizlerine göre 6 farklı filogenetik grup göstermiştir (55). Türkiye'de bulunan suş, Rusya ve Kosova'da bulunan suşlar

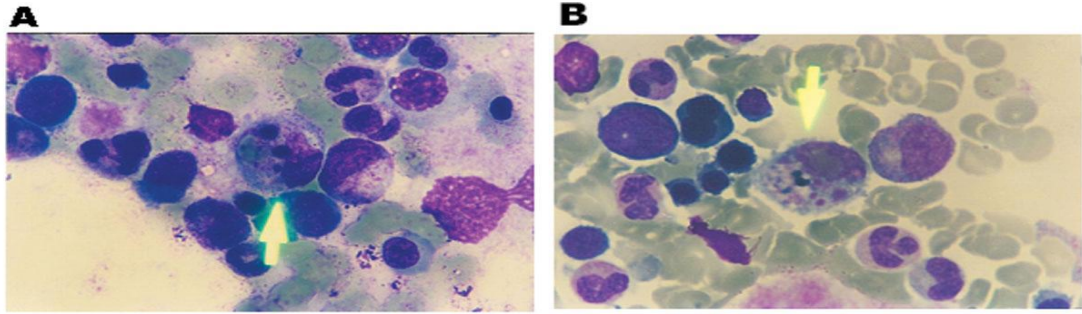
ile aynı M4 grubunda yer almıştır. Duh ve arkadaşları S, M ve L segment analizlerinde V.grup olarak Avrupa/Türkiye suşunu göstermişlerdir. Rusya, Kosova ve Türkiye suşları arasında oldukça yüksek düzeyde benzerlik bulunmuştur (69).

2.10. Patogenez

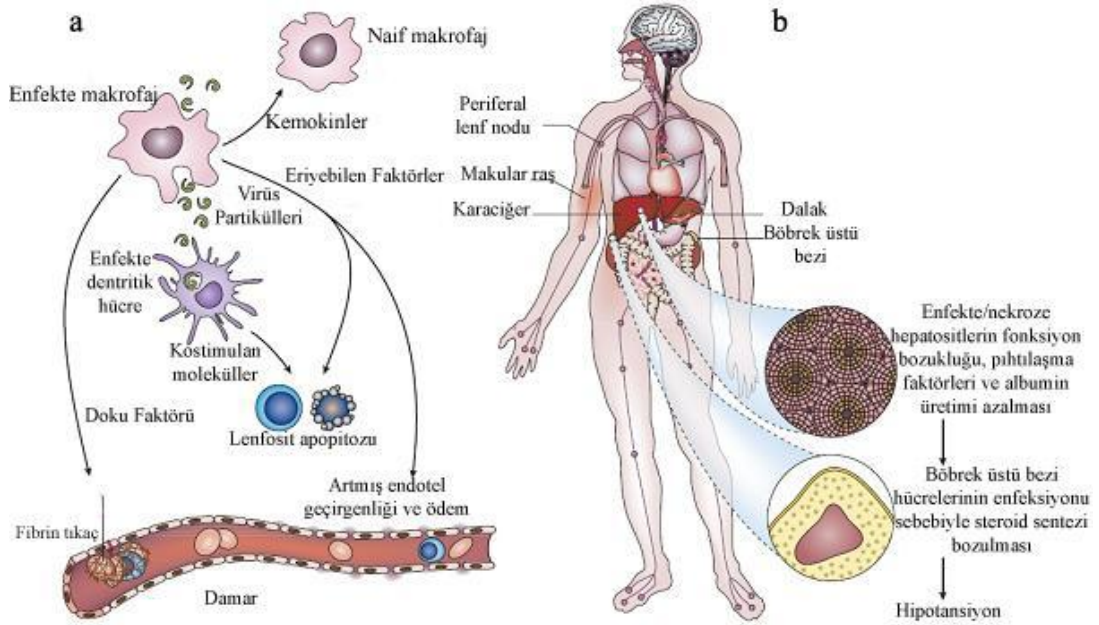
Kırım-Kongo Kanamalı Ateşinin patogenezi tam olarak tanımlanmamıştır. Hemorajik ateş virüslerinin ortak patojenik özelliği, antiviral cevabı başlatan hücrelere saldırmaktır. Bu yolla da konakçının immün yanıtını zarara uğratma kabiliyetine sahiplerdir. Virüs replikasyonu ile birlikte bu zarar, vasküler sistem ve lenfoid organ bozuklukları ile karakterizedir (70).

Kapiller fragilite KKKA'nın yaygın bir özelliğidir, endotel enfeksiyonunu akla getirmektedir. Bu özellik önceki Sovyet çalışanlarında KKKA'ya kapiller toksikoz terimini uygun görmelerini açıklamaktadır. Endotel hasarı, karakteristik döküntüye neden olabilir ve daha sonra intrinsek koagülasyon kaskadı aktivasyonu ile trombosit agregasyonu ve degranülasyonunu uyararak hemostatik yetmezliğe sebep olabilmektedir. Trombositopeni KKKA virüsü enfeksiyonunun genel bir özelliğidir (7). Güney Afrika çalışmasında, fatal seyreden vakalardan hepsinde, hastalığın ilk evrelerinden itibaren koagülasyon sistem fonksiyonu ile ilgili anormal sonuçlar bulunmuştur. Bu çalışmanın en önemli sonucu, KKKA' da YDP' nin, hastalık sürecinde erken dönemde ortaya çıkan ve sürekli bir özellik olarak fark edilmesi olmuştur (8).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada, 14 hastanın 7'sinde KKKAV enfeksiyonu esnasında görülen sitopenide bir role sahip olabileceği ileri sürülen reaktif hemofagositoz saptanmıştır (5). Ayrıca, ölen hastalarda sağ kalan hastalara göre serum interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) düzeylerinin daha fazla olduğu saptanmıştır (70). Aynı çalışmada proinflamatuvar sitokinler ile YDP skoru arasında pozitif korelasyon olduğu gözlenmiştir. Hastalığın gelişiminde hemofagositozun önemli rol oynadığı açıktır (Şekil 2.8, Şekil 2.9) (71, 72).



Şekil 2.8. A-Fagosite edilmiş eritrosit, B- Makrofaj tarafından fagosite edilmiş trombosit (5)



Şekil 2.9. Viral hemorajik ateş hastalıklarda patogenez (73)

Karaciğer enzimlerinin serum seviyelerindeki artmalar virüsün karaciğerdeki direkt sitopatik etkisine bağlı olabilir. Virüs hem hayvanlarda,

hem de insanlarda karaciğerde hepatositler ile Kupffer hücrelerinde gösterilmiştir (74, 75). Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü hayvanlardaki deneysel enfeksiyonlarda karaciğerde gösterilerek virüsün hepatotropik özellikte olduğu ve seri pasajlardan sonra bu özelliğini kaybettiği gösterilmiştir (74).

2.11. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi'nin Klinik Belirtileri

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi diğer viral hemorajik ateşlerle birçok ortak klinik özelliğe sahiptir (76). İnsanlar, KKKA virüsünün hastalık meydana getirdiği tek konak gibi görünmektedir (8). Diğer vertebralıların çoğunda fark edilmeyen hastalığa karşın, KKKA virüsünün insan enfeksiyonu şiddetli kanama ile sonuçlanmaktadır. Hastalığın tarihi Hoogstral tarafından detaylı bir şekilde gözden geçirilmiştir (7). Kırım-Kongo Kanamalı Ateşinin tipik seyri, bazı yazarlar tarafından dört farklı dönem halinde tarif edilmiştir. Bu dönemler; inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve iyileşme dönemleridir (7). Rus bir araştırmacıya göre enfeksiyon sonrası KKKA gelişme olasılığı 0,215'tir (7). Buna göre enfeksiyonu alan her beş kişiden birinde KKKA gelişir. Bu dönemlerin süreleri ve belirtileri büyük oranda değişiklikler gösterebilir (Şekil 2.10).

2.11.1. İnkübasyon Dönemi (Kuluçka Dönemi)

Kenenin ısırması ile hastalığın gelişmesi arasındaki süredir (7). Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi için inkübasyon periyodu 2-9 gün arasında değişir (77). İnkübasyon periyodunun süresini enfeksiyon yolu ve viral yük gibi birbirinden bağımsız çeşitli faktörler etkileyebilir. Örneğin kan yoluyla geçişlerde inkübasyon dönemi daha kısadır (77, 78). Enfekte kan ve çeşitli vücut sıvıları ile veya diğer dokularla doğrudan temas sonucu oluşan enfeksiyonlarda kuluçka süresi 5-6 gün, en fazla 13 gün sürebilmektedir (26). İran'da hastaların ortalama inkübasyon süresi 4,2 gün (27), Türkiye'de 5,5 gün (79) ve Birleşik Arap Emirlikleri'nde 3,5 gün olarak bildirilmiştir (79). Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü enfeksiyonunu takiben gözlenen çeşitli potansiyel klinik belirtilerin klasik formu bütün hastalar için geçerli değildir. Başlangıçta, hastalar genellikle bir haftadan daha az süren spesifik olmayan ön belirtiler gösterirler (15). Hastalığın başlangıç bulguları sıklıkla gribal enfeksiyonu

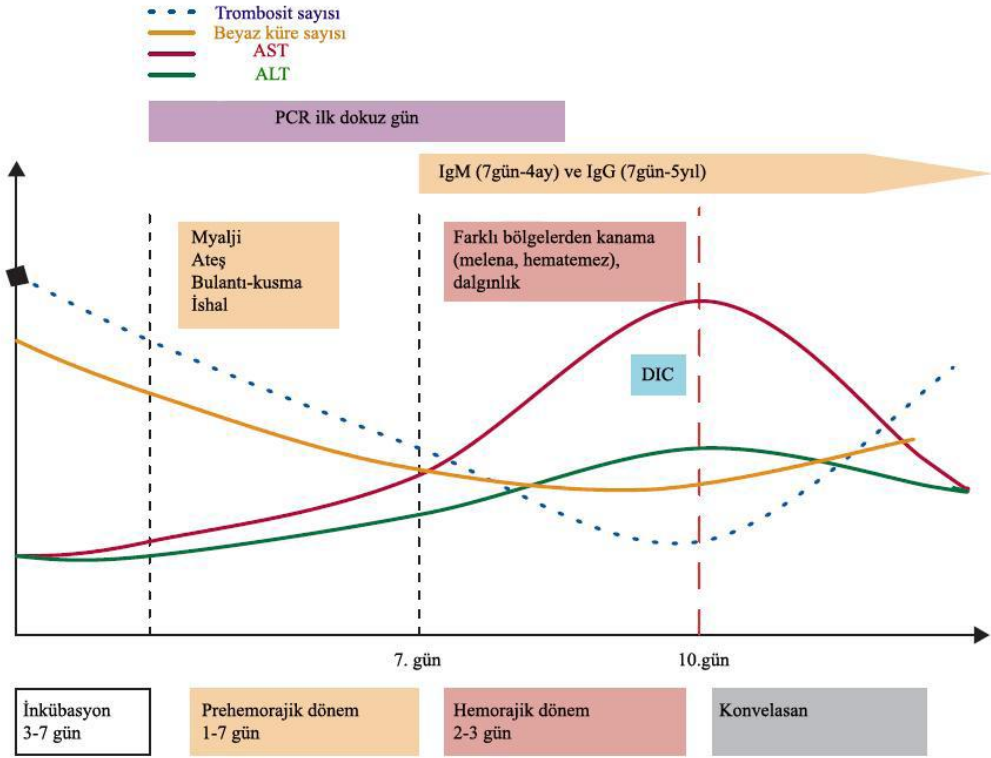
taklit eder ve ani başlangıçlıdır. Üşüme, titreme, yüksek ateş, şiddetli baş ağrısı, yaygın kas ve eklem ağrıları, gözlerde ışığa karşı hassasiyet, halsizlik, iştahsızlık, vücutta meydana gelen kızillık veya lekeler, ensefalit, mide bulantısı, karın ağrısı ve kansız ishal en sık görülen başlangıç belirtileridir (5, 15, 23). Hastalığın erken belirtileri arasında genellikle ateş, hipotansiyon, kısmi bradikardi, takipne, konjonktiv iltihabı ve farenjit yer alır. Vakalar, en çok deri kabarması, vücutta meydana gelen kızillık veya lekeler ile ilişkilendirilmiştir (15).

2.11.2. Prehemorajik Dönem

Prehemorajik dönem inkübasyon periyodunun akabindeki dönemdir ve 1-7 gün sürer (15). Bu dönemin karakterize semptomları; ani ateş başlangıcı, titreme, şiddetli baş ağrısı, baş dönmesi, fotofobi, sırt ve karın ağrıları şeklindedir. Ek semptom olarak mide bulantısı, kusma, diare ve iştah kaybı bunlara eşlik edebilir. Ateş 39-41°C'ye kadar yükselebilir ve ortalama 4-5 gün sürer (77).

2.11.3. Hemorajik Dönem

Hastalığın 2-5. günleri arasında başlar (genellikle 2-3. gün) ve hızlı bir şekilde kısa bir sürede ilerler (15). Hastalar, küçük kırmızı noktalar ya da lekeler şeklinde cilt kanamaları, mukoz membran ve konjunktival kanama, hematuri, kan kusma ve feçeste kan gibi hemorajik diyatezin ilerleyen belirtilerini gösterebilir. Ayrıca YDS ve dolaşım şoku meydana gelebilir (80). Kanama, hastaların büyük çoğunluğunda hastalığın başlamasından sonra 5-7 gün içinde ve hastanede yattıkları sırada gelişir (78). Ateşli hastaların ısı ile hemorajinin başlaması arasında bir ilişki yoktur. Hastaların 1/3'ünde hepatomegali ve splenomegali meydana geldiği rapor edilmiştir. Türkiye'de vakaların % 20-40'ında hepatomegali tespit edilmiştir (5, 6).



Şekil 2.10. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşinin klinik ve laboratuvar seyri (7)

2.11.4. Konvelasan Dönem (İyileşme Dönemi)

Hastalığın başlangıcından yaklaşık 10-20 gün sonra hayatta kalanlarda iyileşme periyodu başlar. Hastalar genellikle yaklaşık 9-10 gün hastanede kalmalıdır (15, 79). İyileşme sürecinde, taşikardi, geçici saç dökülmesi, polinevrit, solunumda zorluk, ağız kuruluğu, zayıf görme, işitme kaybı ve hafıza kaybı rapor edilmiştir. Buna rağmen, Türkiye ve İran'da son salgınlarda bu bulguların hiçbiri kaydedilmemiştir. Güney Afrika'da hepatorenal yetmezlik rapor edilmiş fakat Türkiye ve İran'da rapor edilmemiştir. Enfeksiyonun nüksetmesine şu ana kadar rastlanılmamıştır (6, 7, 27). Kırım-Kongo Kanamalı Ateşinde ölüm genellikle karaciğer, beyin, böbrek, akciğer ve kalp yetmezliği gibi sebeplerden meydana gelmekte ve çoğunlukla hastalığın ikinci haftasında görülmektedir. Mortalite oranı yaklaşık % 30'u bulabilmektedir. Mortalite ile ilgili % 5- 50 arasında değişen çeşitli bildirimler de mevcuttur (24, 76).

2.12. Kırım Kongo Kanamalı Ateşinde Laboratuvar Bulguları

Anemi, lökopeni, trombositopeni, Aspartat Transaminaz (AST)/Alanin Transaminaz (ALT) oranının artması, uzamış kanama zamanı, Protrombin Zamanı (PT) ve Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT) uzaması, artmış fibrin yıkım ürünü ve azalmış fibrinojen laboratuvar bulguları arasında yer alabilir. Bu değerlerdeki yükselmeyi alkalen fosfataz, gama glutamiltransferaz ve Laktat Dehidrogenaz (LDH) değerlerindeki yükselme takip eder. İdrar analizlerinde proteinüri, hematuri görülebilir. Hastalarda oligüri (çok az idrar çıkarma) ve azotemi gelişebilir (15, 26, 51, 78). Hemorajik formlarda en yaygın anormal laboratuvar bulguları; hematüri, proteinüri, uzamış aPTT ve AST >100 IU/dL'dir. Daha az yaygın bulgulara, anemi, lökopeni, ALT >100 IU/dL ve uzamış PT dahildir (58). Türkiye'de 2004 yılında görülen bir salgında KKKA'lı 35 hastanın hepsinde karakteristik olarak lökopeni, düşük trombosit sayısı, AST ALT, LDH ve kreatin kinaz düzeylerinde yükselme olduğu gösterilmiştir. Destek tedaviye rağmen bu hastaların % 31'inde trombositopeni ve aktif kanama olduğu rapor edilmiştir. Ağır hastalarda ortalama hemoglobin düzeyi 13.7 g/dL'den 10.7 g/dL'ye düşer oysa hafif seyreden hastalıktan orta dereceli hastalığa kadar ortalama hemoglobin düzeyi 13.7 g/dL'den 12.3 g/dL'ye düşer. Hematemez, melena ve uykuya meyil daha çok ölen hastalarda görülen bulgulardır. Ciddi seyirli hastalarda AST, ALT ve LDH düzeyleri daha yüksektir (15).

2.13. Kırım Kongo Kanamalı Ateşinin Teşhisi

Hastalığın morbidite ve mortalitesinin yüksek olması sebebi ile hızlı bir şekilde tanı konması gerekmektedir. Oldukça bulaşıcı bir virus olduğu için test işlemleri biyogüvenlik düzeyi (BSL) 4 olan laboratuvarlarda yapılmalıdır (8). Viremi hastalığın başladığı günden itibaren on ikinci güne kadar sürebilir. Bu dönem içerisinde kan ya da doku örneklerinden virus izole edilebilir ve hücre kültürlerinde (CER, vero E6 hücre kültürleri) veya meme emen yavru farelere beyin inokulasyonu ile üretilebilir (81). Viral antijenlerin kan ve doku

örneklerinde tespiti için enzymlinked immunosorbent assay (ELISA), indirect fluorescent antibody (IFA) ve çeşitli immünohistokimyasal yöntemler kullanılabilir (82, 83). Reverse transcriptionpolymerase chain reaction (RT-PCR) yöntemi ile virus geni tespit edilebilir ve özellikle uygun şekilde saklanan örnekler bu yöntemle test edildiğinde oldukça başarılı sonuçlar alınabilir (2, 84, 85). Hastalığın ilk haftası içerisinde virus izolasyonu, antijen testleri ya da RT-PCR tanıda en uygun testlerdir. Hastalığın altıncı gününden itibaren virusa karşı gelişmiş antikorlar serumda ELISA veya IFA yöntemi ile tespit edilebilir (88, 86-88). Hastalığın ortalama 7-9. günlerinden itibaren IgM ve IgG sınıfı antikorlar ortaya çıkar, ilerleyen gün ve haftalarda ise titre artar. Mortalite erken gelişebildiğinden, özellikle ciddi vakalarda henüz yeterli antikor titresi gelişmeden vakalar kaybedilebilir. Bu sebeple antikor düzeyleri hastalığın ilk haftasında tanıda yardımcı olmaz. Serum IgM düzeyleri dört aya kadar tespit edilebilir, IgG titreleri ise beş yıl kadar pozitif kalabilir ve zaman içerisinde tespit edilemeyecek düzeylere gerileyebilir (89).

2.14. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda, riketsiyoz, leptospiroz, tifo, sepsis ve borrelyoz düşünülmelidir. Ek olarak, meningokok infeksiyonları, Hantavirüs Kanamalı Ateşi, malarya, sarıhumma, Omsk Kanamalı Ateşi ve Ky asan ur Forset hastalığı gibi kanamalı hastalıkla ortaya çıkan hastalıklar da dikkate alınmalıdır. Afrika'da Lassa Ateşi ve Filovirüsler, Ebola ve Marburg virüs infeksiyonları ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Ülkemizde KKKA tanısı için ELISA (IgG ve IgM) ve PCR kullanılmaktadır.

2.15. Tedavi

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşinde destek tedavisi temel tedavidir. Sıvı ve elektrolitler hemodinamik açıdan sıkı takip edilmelidir. Vazopresörler ve gereğinde verilebilir. İhtiyaç halinde sedasyon ve analjezi yapılabilir. Ciddi hastaların solunum desteği ve mekanik ventilatör gereğinden yoğununda bakımda

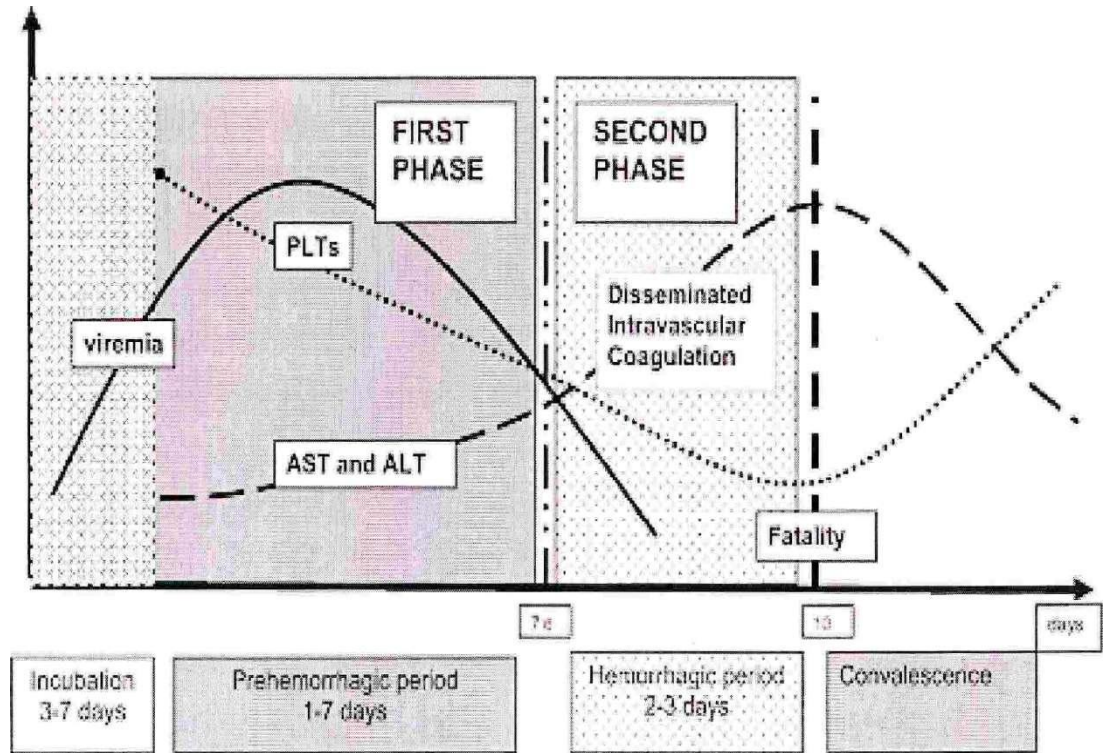
izlenmesi tavsiye edilir. Hematolojik parametreler sıkı takip edilip yerine koyma tedavisi yapılmalıdır. Trombositlerin fonksiyonunu bozabilecek veya toksik olabilecek aspirin, nonsteroid antiinflamatuvarlar ve antikoagülanlar kontrendikedir. İntramüsküler enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır. Steroid tedavisi halen kontrendikedir (7, 8, 27, 90).

2.15.1. Sıvı Tedavisi

Damar endotel hasarı sıvı kaybına yol açtığından sıvı replasmanı gereklidir. Kristaloitler, vazopresörler ve kardiyotonik ilaçlar (dopamin, dobutamin, norepinefrin) kullanılabilir. Böbrek yetmezliği geliştiğinde periton diyalizi veya hemodiyaliz uygulanabilir (7, 76, 91).

2.15.2. Antiviral ilaçlar

Ribavirin (1- β - D- ribofuranosil- 1, 2, 4- triazol- 3- karboxamid) ve analoglarının bazı viral kanamalı ateşlerde faydalı olduğu gösterilmiştir. Ribamidinin ribavirinden yaklaşık 8 kat daha az etkili olduğu bulunmuştur. Ribavirin bir guanozin nükleotid analogudur. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virüsüne ribavirinin invitro etkisi gösterilmiştir (27, 76, 92). Ribavirinin kanamalar başladıktan sonra etkili olmadığı hastalığın ilk evrelerinde etkili olduğu ve umut verici bir tedavi olabileceği bildirilmiştir (Şekil 2.11). İlaveten intravenöz ribavirin tedavisinin ağır KKKK tedavisinde hayatta kalma oranında faydalı olmadığı gösterilmiştir (93). Hemolitik anemi, döküntü, kaşıntı, öksürük, uyku bozukluğu ve depresyon ribavirinin yan etkileridir. Gebelerde kullanımı kontrendikedir. Embriyotoksik ve teratojenik etkileri bulunmuştur ancak gerekli görüldüğünde erişkin dozu verilebilir (7, 27, 76, 77, 92).



Şekil 2.11. Ribavirinin etkili olduğu fazlar (76)

2.15.3. İnterferon

İnterferonun invitro hayvan modeli çalışmalarında birçok viral kanamalı ateşi hastalığına karşın etkin olduğu gösterilse de KKKA virüsüne karşı bir etkinliği henüz gösterilememiştir (76). Henüz klinik faydası olmasa da interferon indükleyen bir GTPaz olan MxA aracılığı ile IFN-alfa tarafından virüs replikasyonunun engellenebildiği bildirilmiştir (94).

2.15.4. Kan ürünleri ve YDP tedavisi

Trombosit süspansiyonu, kanamalı hastalarda trombosit sayısı $50.000 \times 10^6/L$ altında ise ve kanaması olmayan hastalarda trombosit sayısı $10.000 \times 10^6/L$ altında ise uygulanmalıdır. Fibrinojen düzeyi 100 mg/dl altına

düştüğünde veya international normalized ratio (INR) düzeyinin normalden 1,5 kat artışında (1,6'nın üzeri) taze donmuş plazma verilmesi önerilmektedir (76, 91).

2.15.5. Konvelesan plazma tedavisi

Lassa ateşi ve Arjantin kanamalı ateşinde başarılı bulunan konvelesan plazma tedavisi Ebola kanamalı ateşinde de denenmiş ancak başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşinde konvelesan plazma tedavisinin yararlı olduğu gösterilmiştir (21, 76, 91).

2.15.6. Koagülasyon modülatörleri

Aktive protein C kullanımının Ebola ile enfekte maymunlarda faydalı olabileceği gösterilmiştir. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi için yeterli bilgi yoktur (91).

2.15.7. İmmünomodülatörler

Kortikosteroid, antiTNF-alfa, nitrik oksit inhibitörleri gibi immünomodülatörler denenmiş olmasına rağmen etkinlikleri tam olarak gösterilememiştir (39, 91).

2.16. Korunma ve Kontrol

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşinde korunma ve kontrol önlemlerinin alınması çok önemli ve gereklidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün önerilerine göre hastanın kan ve vücut sıvıları ile temastan kaçınılmalıdır. Bu şekilde bir temasın söz konusu olması halinde temas edenin en az ondört gün kadar ateş ve diğer belirtiler yönünden takip edilmesi gerekmektedir. Mümkün olduğu kadar kenelerin bulunduğu alanlardan (hayvan barınakları, piknik amaçlı gidilen su kenarı, otlak şeklindeki yerler, çalı çırpı ve gür ot bulunan yerler, av alanları, orman vb.) kaçınılması gerekmektedir. Hayvancılıkla uğraşanlar hayvanlarını

kenelere karşı uygun akarisitlerle düzenli olarak ilaçlamalı ve hayvan barınakları kenelerin yasayamayacağı şekilde yapılmalı, çatlaklar tamir edilmeli ve badana yapılmalıdır. Kene saldırılarından korunmak için repellent olarak bilinen böcek kaçıranlar cilde sürülerek veya elbiselere emdirilerek kullanılabilir. Mera, çayır, çırpı ve gür otların bulunduğu yerler gibi kenelerin yasamasına müsait alanlarda, diğer canlılara ve çevreye zarar vermeden, insektisit uygulamalarına başvurulabilir. Açık alanlarda yapılabilecek kene mücadelesi amacıyla; carbaryl ve propoxur, deltamethrin ve lambda-cyhalothrin, permethrin, pirimiphos-methyl kullanılabilir (14).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu geriye dönük çalışmaya Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine 2003-2009 yılları arasında yatarak tedavi gören 100 pediatrik KKKA hastası dahil edildi. Çalışma için Sivas Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.04.2011 tarih ve 2011-105 sayılı karar ile onay alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların anamnezleri ayrıntılı olarak incelenerek epidemiyolojik verileri; yaş, cinsiyet, hastaneye yatış tarihi, hastanın yaşadığı il, ilçe, köy, hastalanma tarihi, kene teması (kene yapışması ve/veya kene kırma) öyküsü; klinik ve laboratuvar verileri; ateş, halsizlik, iştahsızlık, baş ağrısı, bulantı-kusma, ishal, karın ağrısı, melena, epistaksis, hematemez, hematüri, vajinal kanama, kan üre azotu (BUN), kreatinin (Kr), ALT, AST, LDH, CPK, beyaz küre, absolü nötrofil, hemoglobin, platelet, PT, aPTT, INR, CRP; tedavi ile ilgili veriler; oral ribavirin uygulanıp uygulanmadığı, uygulanan kan ve kan ürünleri [taze donmuş plazma, eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu (manuel-aferez)] ve sonuç verileri; kür veya ölüm, her hasta için ayrı ayrı kayıt edildi.

Hastaların fizik muayenelerinde; üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları, ense sertliği, hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati ve varsa döküntülerin (peteşi, purpura, ekimoz, makülopapüler döküntü, yüzde eritem) varlığı kaydedildi.

3.1. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşinin Özgül Tanısı ve KKKA Hastasının Tanımlanması

Çalışma süresince KKKA şüpheli hastalar hastaneye yatırılarak takip ve tedavi edildiler. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi özgül tanısı için her hastadan yatışta ve mümkünse en az bir hafta sonra venöz kan örnekleri alındı ve serumları ayrılarak -80°C'de derin dondurucuda saklandı. Serum örnekleri özgül tanı testlerinin çalışılması amacıyla partiler halinde kuru buz muhafazasında Ankara'daki Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi'ne gönderildi. Serum örneklerinde anti-CCHF IgM antikor ve CCHFV antijen varlığı sırasıyla

ELISA IgM capture assay ve antibody sandwich capture assay ile çalışıldı. Yıllara göre değişik olmak üzere bazı yıllarda hastalığın akut döneminde real time-PCR yöntemi ile, bazı yıllarda da reverse transcription-PCR ile viral genom araştırıldı. Vakalar aşağıda tarif edilen epidemiyolojik risk faktörleri ile klinik ve laboratuvar bulguları olanlar arasından, akut ve konvelesan fazda alınan serum örneklerinde RT-PCR ile virus RNA pozitifliği ve/veya ELISA ile virusa özgül IgM yapısında antikorlar ve/veya virus antijen testi pozitif olan hastalar KKKA hastası olarak tanımlandı.

1. Epidemiyolojik risk faktörleri:

- Kene teması öyküsü (Kene yapışması veya kene kırma)
- Kırsal kesimde yaşama veya son iki hafta içinde kırsal alan ziyareti
- Hayvancılık veya çiftçilik ile uğraşma

2. Klinik bulgular:

- Hastaların anamnezinde ateş, baş ağrısı, halsizlik, bulantı-kusma, karın ağrısı, ishal olması
- Hemorajik veya purpurik döküntü, epistaksis, hematemez, melena veya diğer hemorajik semptomların varlığı

3. Laboratuvar bulguları:

- Laboratuvar bulgularında lökopeni ($<4000 \times 10^6/L$), trombositopeni ($<150000 \times 10^6/L$), karaciğer enzimleri ALT, AST, LDH ve CPK değerlerinde yükselme.

3.2. Diğer laboratuvar tetkiklerinin çalışılması

Bütün hastalar için yatışta ve mümkünse sık aralıklarla tam kan sayımı çalışıldı. Tam kan sayımları, hastanemiz hematoloji laboratuvarında tam otomatik kan sayımı cihazı Beckman Coulter GEN'S[®] cihazı (ABD) ile yapıldı. Kan PT, INR ve aPTT değerleri, ACL TOP[®] cihazı (ABD) ile venöz kanın sitratlı tüpte 4000 devirde 15 dakika santifüj edilerek çalışıldı. Her hastadan yatışta ve bazı parametreler ise sık aralıklarla rutin kan biyokimya değerleri hastanemiz

Biyokimya Laboratuvarında Beckman Coulter/Synchron LX20[®] (ABD) cihazında çalışıldı. Kan CRP seviyeleri hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında Beckman Coulter İMMAGE 800[®] (ABD) cihazında nefelometrik yöntemle çalışıldı.

3.3.Tanımlar

Lökopeni, lökosit sayısının $<4000 \times 10^6/L$ olması; lökositoz, lökosit sayısının $>12.000 \times 10^6/L$ olması; trombositopeni, trombosit sayısının $<150.000 \times 10^6/L$ olması olarak tanımlandı. ALT değerinin 54 U/L'den, AST değerinin 40 U/L'den, LDH değerinin 240 U/L'den yüksek olması, CPK değerinin 174 U/L'den yüksek olması, yüksek AST, ALT, LDH ve CPK değerleri olarak kabul edildi. Protombin zamanının 13 sn'den, aPTT değerinin 36.9 sn'den uzun olması uzamış PT ve aPTT değerleri, 1.1'in üstünde olması yüksek INR, CRP'nin 8 mg/L'nin üstünde olması yüksek CRP olarak olarak, kan şekerlerinde 60mg/dl'nin altı hipoglisemi, 140 mg/dl'nin üstü hiperglisemi olarak tanımlandı. Böbrek fonksiyon testlerinden BUN'un üst sınırı 25 mg/dl, K_r'in üst sınırı ise 1.2 mg/dl alındı. Hipokloremi Cl'un 95 mmol/L'nin altında olması, hiperkloremi Cl'un 110 mmol/L'nin üstünde olması, hiponatremi Na'nın 135 mmol/L'nin altında olması, hipokalemi K'un 3.5 mmol/L'nin altında olması, hipokalemi Ca'nın 8 mg/dl' nin altında olması olarak tanımlandı.

3.4. Tedavi

3.4.1. Sıvı-elektrolit tedavisi

Hastalık damar endotel hasarı sıvı ve elektrolit kaybına yol açtığından sıvı-elektrolit tedavisi tüm hastalara verilmiştir.

3.4.2. Ribavirin tedavisi

Ribavirin tedavisi Sağlık Bakanlığı'nın çocuklarda önerdiği şema ve dozda (30 mg/kg'lık başlangıç yükleme dozunun ardından dört gün süreyle 15 mg/kg her altı saatte bir ve altı gün süreyle 7 mg/kg her altı saatte bir), hastalar yatırıldıktan hemen sonra toplam 10 gün süreyle oral olarak verilmiştir.

3.4.3. Destek tedavisi

Servisimizde KKKA tanılı hastalarda kanaması olan, aPTT değeri 40 sn'nin üzerinde olan hastalara taze donmuş plazma, trombosit sayısı $<50000 \times 10^6/L$ olan hastalara trombosit süspansiyonu, anemisi gelişen hastalara eritrosit süspansiyonu, gerekli görüldüğünde tam kan, IVIG, G-CSF tedavileri verilmiştir.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızın verileri Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows version 14.0 programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi Bonferroni yöntemi kullanılmış ve yanılma düzeyi (p) 0.05 alınmıştır.

4. BULGULAR

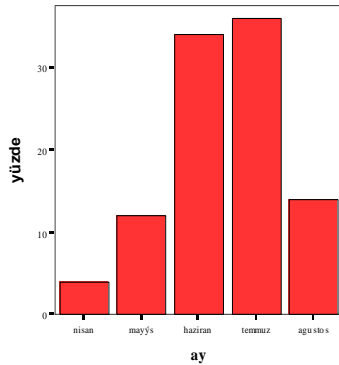
Mayıs 2003-Ağustos 2009 tarihleri arasında KKKA ön tanısıyla başvuran ve kanında KKKA virusu için ELISA ile IgM veya PCR pozitif saptanan 100 hasta çalışmaya alındı. 2003 yılında 7 hasta, 2004 yılında 2 hasta, 2005 yılında 5 hasta, 2006 yılında 8 hasta, 2007 yılında 14 hasta, 2008 yılında 27 hasta ve 2009 yılında 37 hasta KKKA tanısı aldı (Şekil 4.2). Hastaların 46'sında ELISA ile IgM, 23'ünde KKKAV PCR ve 31'inde hem ELISA Ig M hem de PCR pozitifliği saptandı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşili 100 hastanın seroloji ve PCR sonuçları

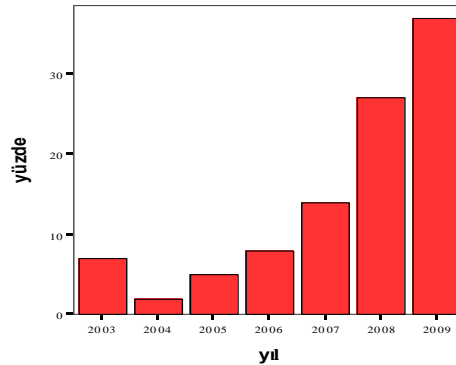
Seroloji ve PCR sonuçları	sayı	%
IgM pozitifliği	46	46
PCR pozitifliği	23	23
IgM ve PCR pozitifliği	31	31

4.1. Hastaların Demografik Ve Epidemiyolojik Özellikleri

Çalışmaya aldığımız hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında 77'si erkek (%77), 23'ü kız (%23) olduğu, minimum yaşın 1yıl, maksimum yaşın 16 yıl olup ortalama yaşın 11.95 ± 3.20 yıl olduğu belirlendi. (En küçük hastamız 33 günlüktü.) Hastaların 27'si Sivas'dan (%27), 51'i Tokat'tan (%51), 14'ü Yozgat'tan (%14), 6'sı Giresun'dan (%6), 2'si Gümüşhane'den başvurdu Hastaların 80'i kırsal alandan (%80) geliyordu (Tablo 4.2), tamamı bahar ve yaz aylarında başvurdu. En çok başvuru haziran (%34) ve temmuz (%36) aylarında idi. Başvuruların %4'ü nisan, %12'si mayıs, %14'ü ise ağustos ayında gerçekleşti (Şekil 4.1). Hastaların 85'inde kene ile temas öyküsü (%85) vardı. Semptomların başlaması ile hastanemize başvuru arasında geçen süre minimum 1 gün, maksimum 10 gün, ortalama 4.16 ± 1.97 gün olarak bulundu. (Tablo 4.2).



Şekil 4.1. Hastaların aylara göre dağılımı



Şekil 4.2. Hastaların yıllara göre dağılımı

Tablo 4.2. Hastaların demografik ve epidemiyolojik özellikleri

Demografik ve epidemiyolojik özellikler		Sayı	%
Cinsiyet	erkek	77	77
	kız	23	23
Yaşadığı yer	kırsal	80	80
	kent	20	20
Kene teması	var	85	85
	yok	15	15
Geldiği il	Sivas	27	27
	Tokat	51	51
	Yozgat	14	14
	Giresun	6	6
	Gümüşhane	2	2
Toplam		100	100

4.2. Hastaneye Başvuru Esnasında Klinik Özellikler

Başvuru anında 100 hastanın 65'inde ateş (%65), 56'sında kusma (%56), 38'inde halsizlik (%38), 27'sinde karın ağrısı (%27), 20'sinde ishal (%20), 18'inde iştahsızlık (%18), 18'inde başağrısı (%18), 39'unda peteşi-purpura-ekimoz (%39), 20'sinde yüzde eritem (%20), 12'sinde makülopapüler döküntü

(%12), 24'ünde epistaksis (%24), melena (%18), 8'inde hematemez (%8), 4'ünde vajinal kanama (%4), 2'sinde hematüri (%2), 62'sinde üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları (%62), 15'inde hepatomegali (%15), 7'sinde splenomegali (%7), 8'inde lenfadenopati (%8), 5'inde ense sertliği (%5) mevcuttu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların başvuru yakınmaları ve bulguları

Yakınmaları ve bulgular	sayı	%
Ateş	65	65
Kusma	56	56
Halsizlik	38	38
Karın ağrısı	27	27
İshal	20	20
İştahsızlık	18	18
Başağrısı	18	18
Peteşi-purpura-ekimoz	39	39
Yüzde eritem	20	20
Makülopapüler döküntü	12	12
Epistaksis	24	24
Melena	18	18
Hematemez	8	8
Vajinal kanama	4	4
Hematüri	2	2
Üst solunum yolu enfeksiyonu	62	62
Hepatomegali	15	15
Splenomegali	7	7
Lenfadenopati	8	8
Ense sertliği	5	5

4.3. Hastaların Laboratuvar Bulguları

Hastaneye başvuru anındaki laboratuvar bulgularına bakıldığında 100 hastaların 80'inde trombositopeni (%80), 70'inde lökopeni (%70), 45'inde nötropeni (%45), 1'inde lökositoz (%1), 86'sında yüksek AST (%86), 48'inde yüksek ALT (%48), 47'sinde yüksek LDH (%47), 36'sında yüksek CPK (%36), 61'inde uzamış PT (%61), 70'inde uzamış PTT (%70) ve 57'sinde yüksek INR (%57) mevcuttu (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların başvuru anındaki laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları	sayı	%
Trombositopeni	80	80
Lökopeni	70	70
Nötropeni	45	45
Lökositoz	1	1
Yüksek AST	86	86
Yüksek ALT	48	48
Yüksek LDH	47	47
Yüksek CPK	36	36
Uzun PT	61	61
Uzun aPTT	70	70
Yüksek INR	57	57

Ayrıca yine hastaların hastaneye başvuru anında bakılan laboratuvar değerlerine göre 42' sinde yüksek CRP (%42), 4'ünde hiperglisemi (%4), 8'inde BUN yüksekliği (%8), 4'ünde Kr yüksekliği (%4), 10'unda hipokloremi (%10), 2'sinde hiperkloremi (%2), 38'inde hiponatremi (%38), 6'sında hipokalemi (%6) ve 8'inde hipokalsemi (%8) tesbit edildi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastaların başvuru anındaki laboratuvar bulguları 2

Laboratuvar bulguları	sayı	%
Yüksek CRP	42	42
Hiperglisemi	4	4
Yüksek BUN	8	8
Yüksek Kr	4	4
Hipokloremi	10	10
Hiperkloremi	2	2
Hiponatremi	38	38
Hipokalemi	6	6
Hipokalsemi	8	8

Hastaların yatış süreleri içerisinde değişik zamanlarda ölçülen Hb değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arasındaki farklılık önemli bulundu ($p<0.05$). Hemoglobin değeri için tekrarlayan 6 ölçümü olan 69 hasta vardı. Ölçüm değerleri 2'şerli olarak karşılaştırıldığında 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 2-5, 2-6, 3-5, 3-6, 4-5, 4-6, 5-6. ölçümler arasındaki farklılık önemli, diğer ölçümler arası farklılık önemsiz bulundu. (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Tekrarlayan ölçümlerde Hb değerleri

Hb ölçümleri	Ortalama	SD	Sonuç
Hb 1. ölçüm	13,27	1,41	
Hb 2. ölçüm	12,86	1,74	F=28.88
Hb 3. ölçüm	12,66	1,85	p=0.001*
Hb 4. ölçüm	12,42	2,01	
Hb 5. ölçüm	11,91	2,02	
Hb 6. ölçüm	11,40	1,81	

* $p<0.05$ önemli

Hastaların yatış süreleri içerisinde değişik zamanlarda ölçülen BK değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arasındaki farklılık önemli bulundu ($p<0.05$). BK değeri için tekrarlayan 6 ölçümü olan 69 hasta vardı. Ölçüm

değerleri 2'şerli olarak karşılaştırıldığında 1-2, 1-6, 2-5, 2-6, 3-6, 4-5, 4-6, 5-6. ölçümler arasındaki farklılık önemli, diğer ölçümler arası farklılık önemsiz bulundu. Beyaz küre değerlerinde en düşük ortalama 2. ölçümde $2850 \times 10^6/L$ olup en düşük BK hastaneye yatışın 2.52 ± 1.50 gününde saptandı (Tablo 4.7) .

Tablo 4.7. Tekrarlayan ölçümlerde BK değerleri

BK ölçümleri	Ortalama	SD	sonuç
BK 1. ölçüm	3583,77	2147,36	
BK 2. ölçüm	2850,43	1869,76	F=15.91
BK 3. ölçüm	3316,38	3829,13	p=0.001*
BK 4. ölçüm	3490,87	1597,04	
BK 5. ölçüm	4235,22	1914,44	
BK 6. ölçüm	5558,70	2369,16	

*p<0.05 önemli

Hastaların yatış süreleri içerisinde değişik zamanlarda ölçülen ANS karşılaştırıldığında ölçümler arasındaki farklılık önemli bulundu (p<0.05). Absolü nötrofil sayıları için tekrarlayan 6 ölçümü olan 65 hasta vardı. Ölçüm değerleri 2'şerli olarak karşılaştırıldığında 1-2, 1-4, 1-5, 2-6, 4-5, 4-6, 5-6. ölçümler arasındaki farklılık önemli, diğer ölçümler arası farklılık önemsiz bulundu. Absolü nötrofil sayıları değerlerinde en düşük ortalama 4. ölçümde $1091 \times 10^6/L$ olup en düşük ANS hastaneye yatışın 3.57 ± 1.76 gününde saptandı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Tekrarlayan ölçümlerde ANS değerleri

ANS ölçümleri	Ortalama	SD	sonuç
ANS 1. ölçüm	2383,23	1847,48	
ANS 2. ölçüm	1472,00	1440,94	F=8.68
ANS 3. ölçüm	1457,54	3172,21	p=0.001*
ANS 4. ölçüm	1090,76	944,51	
ANS 5. ölçüm	1456,15	1216,19	
ANS 6. ölçüm	2615,38	2056,03	

*p<0.05 önemli

Hastaların yatış süreleri içerisinde değişik zamanlarda ölçülen plt değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arasındaki farklılık önemli bulundu ($p<0.05$). Trombosit değeri için tekrarlayan 6 ölçümü olan 69 hasta vardı. Ölçüm değerleri 2'şerli olarak karşılaştırıldığında 1-2, 1-3, 1-5, 1-6, 2-5, 2-6, 3-5, 3-6, 4-5, 4-6, 5-6. ölçümler arasındaki farklılık önemli, diğer ölçümler arası farklılık önemsiz bulundu. Trombosit değerlerinde en düşük ortalama 3. ölçümde $71406 \times 10^6/L$ olup en düşük plt hastaneye yatışın 3.24 ± 1.90 gününde saptandı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Tekrarlayan ölçümlerde plt değerleri

Plt ölçümleri	Ortalama	SD	sonuç
Plt 1. ölçüm	90898,55	60476,81	
Plt 2. ölçüm	76884,06	50693,29	F=127.76
Plt 3. ölçüm	71405,80	52173,16	p=0.001*
Plt 4. ölçüm	85724,64	82035,48	
Plt 5. ölçüm	162289,86	111962,84	
Plt 6. ölçüm	294463,77	120604,79	

* $p<0.05$ önemli

Hastaların yatış süreleri içerisinde değişik zamanlarda ölçülen PT değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arasındaki farklılık önemli bulundu ($p<0.05$). Protrombin zamanı değeri için tekrarlayan 6 ölçümü olan 34 hasta vardı. Ölçüm değerleri 2'şerli olarak karşılaştırıldığında 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 4-5, 4-6. ölçümler arasındaki farklılık önemli, diğer ölçümler arası farklılık önemsiz bulundu. Protrombin zamanı değerlerinde en uzun ortalama 1. ölçümde 15.97 sn olup en uzun PT hastaneye yatışın 3.30 ± 3.52 gününde saptandı (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Tekrarlayan ölçümlerde PT değerleri

PT ölçümleri	Ortalama	SD	sonuç
PT 1. ölçüm	15,97	3,46	
PT 2. ölçüm	14,10	2,87	F=24.95
PT 3. ölçüm	12,66	2,32	
PT 4. ölçüm	12,09	1,42	p=0.001*
PT 5. ölçüm	12,50	1,51	
PT 6. ölçüm	12,73	1,44	

*p<0.05 önemli

Hastaların yatış süreleri içerisinde değişik zamanlarda ölçülen aPPT değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arasındaki farklılık önemli bulundu ($p<0.05$). Aktive parsiyel tromboplastin zamanı değeri için tekrarlayan 6 ölçümü olan 34 hasta vardı. Ölçüm değerleri 2'şerli olarak karşılaştırıldığında 1-4, 1-5, 1-6, 2-4, 2-5, 2-6, 3-5, 3-6, 4-6. ölçümler arasındaki farklılık önemli, diğer ölçümler arası farklılık önemsiz bulundu. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı değerlerinde uzun ortalama 1. ölçümde 50.37 sn olup en uzun aPPT hastaneye yatışın 1.61 ± 1.34 gününde saptandı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Tekrarlayan ölçümlerde aPTT değerleri

aPTT ölçümleri	Ortalama	SD	sonuç
aPPT 1. ölçüm	50,37	27,10	
aPPT 2. ölçüm	48,48	27,97	F=23.83
aPPT 3. ölçüm	46,80	31,99	
aPPT 4. ölçüm	41,17	21,62	p=0.001*
aPPT 5. ölçüm	37,36	26,53	
aPPT 6. ölçüm	32,97	30,68	

*p<0.05 önemli

Hastaların yatış süreleri içerisinde değişik zamanlarda ölçülen INR değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arasındaki farklılık önemli bulundu ($p<0.05$). International normalized ratio değeri için tekrarlayan 6 ölçümü olan 34 hasta vardı. Ölçüm değerleri 2'şerli olarak karşılaştırıldığında 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6. ölçümler arasındaki farklılık önemli, diğer ölçümler arası farklılık önemsiz bulundu. International normalized ratio değerlerinde en yüksek ortalama 1. ölçümde 1.33 olup en uzun INR hastaneye yatışın 3.08 ± 3.43 gününde saptandı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Tekrarlayan ölçümlerde INR değerleri

INR ölçümleri	Ortalama	SD	sonuç
INR 1. ölçüm	1,33	0,27	
INR 2. ölçüm	1,19	0,22	F=25.25
INR 3. ölçüm	1,06	0,15	
INR 4. ölçüm	1,02	0,10	p=0.001*
INR 5. ölçüm	1,05	0,11	
INR 6. ölçüm	1,07	0,11	

* $p<0.05$ önemli

Hastaların yatış süreleri içerisinde değişik zamanlarda ölçülen ALT değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arasındaki farklılık önemli bulundu ($p<0.05$). Alanin aminotransferaz değeri için tekrarlayan 6 ölçümü olan 27 hasta vardı. Ölçüm değerleri 2'şerli olarak karşılaştırıldığında 4-6, 5-6. ölçümler arasındaki farklılık önemli, diğer ölçümler arası farklılık önemsiz bulundu. Alanin aminotransferaz değerlerinde en yüksek ortalama 4. ölçümde 143 U/L olup uzun ALT hastaneye yatışın 4.85 ± 3.63 gününde saptandı (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Tekrarlayan ölçümlerde ALT değerleri

ALT ölçümleri	Ortalama	SD	sonuç
ALT 1. ölçüm	99,07	110,472	
ALT 2. ölçüm	117,96	105,105	F=3.85
ALT 3. ölçüm	128,19	104,374	
ALT 4. ölçüm	142,96	91,278	p=0.003*
ALT 5. ölçüm	128,04	82,100	
ALT 6. ölçüm	73,67	38,118	

*p<0.05 önemli

Hastaların yatış süreleri içerisinde değişik zamanlarda ölçülen AST değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arasındaki farklılık önemli bulundu ($p<0.05$). Aspartat aminotransferaz değeri için tekrarlayan 6 ölçümü olan 27 hasta vardı. Ölçüm değerleri 2'şerli olarak karşılaştırıldığında 2-6, 3-6, 4-5, 4-6. ölçümler arasındaki farklılık önemli, diğer ölçümler arası farklılık önemsiz bulundu. Aspartat aminotransferaz değerlerinde en yüksek ortalama 2. ölçümde 306U/L olup en yüksek AST hastaneye yatışın 3.58 ± 2.87 gününde saptandı (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Tekrarlayan ölçümlerde AST değerleri

AST ölçümleri	Ortalama	SD	sonuç
AST 1. ölçüm	265,33	349,57	
AST 2. ölçüm	305,52	332,87	F=6.98
AST 3. ölçüm	298,89	326,85	
AST 4. ölçüm	301,63	338,12	p=0.001*
AST 5. ölçüm	172,44	199,00	
AST 6. ölçüm	58,11	30,95	

*p<0.05 önemli

Hastaların yatış süreleri içerisinde değişik zamanlarda ölçülen LDH değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arasındaki farklılık önemli bulundu ($p<0.05$). Laktat dehidrogenaz değeri için tekrarlayan 6 ölçümü olan 20 hasta

vardı. Ölçüm değerleri 2'şerli olarak karşılaştırıldığında 3-6, 4-6, 5-6. ölçümler arasındaki farklılık önemli, diğer ölçümler arası farklılık önemsiz bulundu. Laktat dehidrogenaz değerlerinde en yüksek ortalama 2. ölçümde 695U/L olup en yüksek LDH hastaneye yatışın 2.59 ± 2.23 gününde saptandı (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Tekrarlayan ölçümlerde LDH değerleri

LDH ölçümleri	Ortalama	SD	sonuç
LDH 1. ölçüm	618,25	531,58	
LDH 2. ölçüm	694,55	538,79	F=6.01
LDH 3. ölçüm	633,65	404,01	
LDH 4. ölçüm	537,25	286,47	p=0.001*
LDH 5. ölçüm	415,80	125,27	
LDH 6. ölçüm	316,00	68,84	

*p<0.05 önemli

Hastaların yatış süreleri içerisinde değişik zamanlarda ölçülen CPK değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arasındaki farklılık önemli bulundu (p<0.05). Kreatin fosfokinaz değeri için tekrarlayan 6 ölçümü olan 22 hasta vardı. Ölçüm değerleri 2'şerli olarak karşılaştırıldığında 1-6, 2-6, 3-6. ölçümler arasındaki farklılık önemli, diğer ölçümler arası farklılık önemsiz bulundu. Kreatin fosfokinaz değerlerinde en yüksek ortalama 1. ölçümde 746U/L olup en yüksek CPK hastaneye yatışın 2.26 ± 2.00 gününde saptandı (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Tekrarlayan ölçümlerde CPK değerleri

CPK ölçümleri	Ortalama	SD	sonuç
CPK 1. ölçüm	745,55	918,21	
CPK 2. ölçüm	691,64	659,03	F=5.47
CPK 3. ölçüm	530,00	755,39	
CPK 4. ölçüm	418,73	806,92	p=0.002*
CPK 5. ölçüm	151,91	222,40	
CPK 6. ölçüm	59,45	20,44	

*p<0.05 önemli

4.4. Tedavi

4.4.1. Ribavirin tedavisi

Kliniğimizde 2003 yılında benzer klinikle gelen ve o dönemde öncelikli Q ateşi düşünülen 7 hasta ve kene temas öyküsü de olmasına rağmen kliniği ve laboratuvar bulgularıyla KKKA ilk etapta düşünülmemiş olan 2 hasta dışında tüm hastalara (%91) hastaneye yatışta oral ribavirin tedavisi başlandı.

4.4.2. Destek tedavisi

Hastaların tamamına destek sıvı-elektrolit tedavisi, %40'ına aferezli trombosit süspansiyonu, %15'ine manuel trombosit süspansiyonu, %30'una taze donmuş plazma, %2'sine eritrosit süspansiyonu, %2'sine tam kan, %3'üne IVIG, %2'si G-CSF tedavisi verildi. Kliniğimizdeki uygulama plt $50000 \times 10^6/L$ 'nin altına düştüğünde trombosit süspansiyonu ve aPTT değeri 40 sn'den uzun olduğun da TDP vermek şeklindedir.

Ayrıca hastalığın tanısı sınırlı laboratuvarlarda çalışılan tetkiklerle konulduğundan kesin tanının konulması zaman almakta ve hastalığın tifüs, tularemi, kene ile bulaşan tekrarlayan ateş ve Lyme hastalığı gibi kene ile bulaşan diğer hastalıkların yanı sıra klinik bulguları KKKA'ya benzeyen hastalıklar olan febril nötropeni, bruselloz, vitamin B12 eksikliği, Q ateşi gibi hastalıklarla ve kanamayla seyreden pek çok diğer sendromla ayırıcı tanısının yapılması gerektiğinden ve bu hastalıklar incelendiğinde bir çoğu bakteriyel enfeksiyonlardan kaynaklı olduğundan kliniğimizde tüm hastalara tanıları kesinleşene kadar olası bakteriyel enfeksiyonlara karşı proflaktik geniş spektrumlu antibiyoterapi başlandı.

Tablo 4.17. Hastalara verilen destek tedaviler

Destek tedavi	sayı	%
Aferezli trombosit süspansiyonu	40	40
Manuel trombosit süspansiyonu	15	15
taze donmuş plazma	30	30
Eritrosit süspansiyonu	2	2
Tam kan	2	2
IVIG	3	3
G-CSF	2	2

4.5. Klinik izlem ve sonuç

Hastaların hastanede yatış süresi minimum 5 gün, maksimum 31 gün ortalama 11.17 ± 3.16 gün olarak belirlendi. Hastaların 24'ünde epistaksis (%24), melena (%18), 8'inde hematemez (%8), 4'ünde vajinal kanama (%4), 2'sinde hematüri (%2) hastaneye başvuru anında veya klinik izlemleri sırasında görüldü. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi tanısı alan ve ribavirin tedavisi başlanan klinik ve laboratuvar değerleri erken dönemde düzelen ve hastanede 10 günden kısa sürede yatan hastaların ribavirin tedavisi kaldığı yerden ayaktan tedavi şekilde planlandı, poliklinik kontrollerinde problem olmadı. Servisimizde 32 gün ile en uzun süre yatan hastanın uzun yatış nedeni kolda intramuskuler hematoma oluşması sonrası yumuşak doku enfeksiyonu gelişmesidir. Bu hastamızda da uygun antibiyoterapi sonrası fonksiyon kaybı olmadan taburculuk gerçekleşti ve takiplerinde problem görülmedi. İki hasta taburculuk sonrası ateş ve trombositopeni nedeniyle tekrar hospitalize edildi ve destek tedavisi verildi, bu 2 hastanın 2. yatışlarında transfüzyon ihtiyacı olmadı. Takipte ense sertliği olan 5 hastanın 3'üne lumbal ponksiyon yapıldı. Lumbal ponksiyon ile alınan beyin omurilik sıvılarının biyokimyasal değerleri, direkt ve gram boyama ile bakılan mikroskopileri normaldi ve aerop kültürlerinde bakteri üremesi olmadı.

Kliniğimize Tokat'tan başvuran 14 yaşındaki bir erkek hasta yatışının 5. gününde kaybedildi. Kırsal alanda yaşayan ve hayvancılıkla uğraşan hastanın 10 gün önce enseden kene ısırması öyküsü ve ateş, baş ağrısı, boğaz ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, siyah renkte gaita şikayetleri mevcuttu. Fizik muayenesinde vücut ısısı 39°C, tüm vücutta yaygın peteşial döküntü, hepatosplenomegalisi ve inguinal lenfadenopatileri mevcut olan hastanın hastaneye başvuru tetkiklerinde Hb:9.7 gr/dl, BK:7200x10⁶/L, ANS:5400x10⁶/L, Plt:6000x10⁶/L, PT:24.7 sn, aPTT:36.1 sn, INR: 2.15, ALT:110 U/L, AST:151 U/L, LDH:684 U/L, CK:286 U/L, KŞ:106 mg/dL, BUN:20 mg/dL, Kr:0.8 mg/dL, Cl:100 mmol/L, Na:133 mmol/L, K:4.8 mmol/L, Ca:8.2 mg/dL, CRP:22 mg/L idi. Hastaya sıvı elektrolit tedavisi, antibiyoterapi ve oral ribavirin tedavisi başlandı. Yatışı süresince toplam 6 ünite aferezli trombosit süspansiyonu, 6 ünite manuel trombosit süspansiyonu, 6 ünite TDP, 1 ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. Hastanın kliniği ve laboratuvar değerleri hızla bozuldu. Takipte Hb:5.6 gr/dl, BK:6100x10⁶/L, ANS:4400x10⁶/L, Plt:5000x10⁶/L' kadar düşen hastanın diğer tetkiklerinde PT>120 sn, aPTT>129 sn, , ALT:2064 U/L, AST:6431 U/L, LDH:11937 U/L, CK:13320 U/L, KŞ:21 mg/dL, BUN:25 mg/dL, Kr:2.1 mg/dL, Cl:93 mmol/L, Na:131 mmol/L, K:7.5 mmol/L, Ca:7.7 mg/dL oldu. Konvülsiyonu olan hastaya midozalam verildi. Maisi tekrar ayarlandı. Takipte bilinç bulanıklığı ve solunum sıkıntısı olan ve ARDS tablosu gelişen hasta entübe edildi, mekanik ventilatörde izlendi, anürisi ve kalp yetmezliği bulguları olan hastaya furosamid verildi, dopaminize edildi. Tedaviye cevap vermeyen hasta ARDS ve ağır YDP tablosuyla kaybedildi.

5. TARTIŞMA

Viral Kanamalı ateşler, yüksek vaka-ölüm oranları ile seyreden akut infeksiyon hastalıklarıdır. Önemli VKA etkenleri Ebola ve Marburg viruslar, Lassa virus, KKKA virusu, Rift vadisi ateşi virusu, Dengue virus ve Sarı Humma virusudur. Diğer VKA'larda olduğu gibi KKKA'da da fatal sonuçlanan vakalarda non-fatal vakalara göre proinflamatuvar sitokinlerin, IL-1, IL-6 ve TNF- α seviyeleri daha yüksek, kliniği şiddetli hastalarda YDP, kanama ve şok varlığından dolayı hastalık hızlı seyirlidir (70).

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi, kene ile bulaşan, tıbbi açıdan öneme sahip hastalıklar arasında en geniş coğrafik dağılıma sahiptir. Hastalık, Afrika, Asya ve doğu Avrupa'nın bazı kesimlerinde yayılış göstermektedir. Hastalık etkeni, *Bunyaviridae* familyasının *Nairovirüs* soyuna ait negatif polariteli RNA virüsüdür (76).

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi olguları ülkemizde ilk kez 2002 yılında görülmeye başlamış ve bundan sonraki yıllarda da sayı giderek artmıştır. (4, 5, 6) fakat epidemiler komşu ülkelerde 1970'lerden beri bildirilmektedir (7-10). Türkiye'de 2002'den beri KKKA sıklığı artmıştır. Bu konuda üç faktörün rol oynadığı düşünülmektedir (95-97). Son 30 yılda kuzey-doğu Türkiye'de iklim değişmiş, 2000'lerin başından itibaren Temmuz ve Ağustos aylarında sıcaklık artmıştır. Hyalomma cinsi keneler kuru ve sıcak havalara diğer kenelerden daha iyi uyum sağlarlar. Son zamanlardaki iklim değişiklikleri salgınların bir nedeni olabilir (7, 96, 97). Özellikle 1995 ve 2000 yılları arasında, Kelkit vadisinde terörizm nedeniyle tarım ve avcılığın yasaklanması nedeniyle tavşan ve domuz gibi memelilerin artmasıyla enfekte kenelerde potansiyel bir artış olmuştur (7, 97). Son olarak da 3-4 yıl önce kuş gribi salgını nedeniyle hindi, tavuk, kaz gibi kuşlar hükümet tarafından imha edilmiş ve kümes hayvanlarının sayılarındaki azalmanın kenelerin ve dolayısıyla KKKA artışında rolü olabileceği düşünülmüştür (98).

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın 31 Ekim 2009 tarihli tamimine göre 2002 ile 2009 yılları arasında 4443 kişi hastalığa yakalanmış ve 218 kişi

kaybedilmiş olup, vaka-ölüm oranı %4,9 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada da 2003-2009 yılları arasındaki 7 yıllık süre içinde toplam 100 laboratuvar ile doğrulanmış pediatrik KKKA hastası tespit edilmiş, biri hastalık nedeniyle kaybedilmiş olup vaka-ölüm oranı %1'dir.

Hastanemiz KKKA şüpheli olguların direk olarak başvurduğu veya çevre illerdeki merkezlerin hasta gönderdiği referans merkezidir. Literatürde ve ülkemizde KKKA ile ilgili yapılan çalışmalar genellikle erişkin kaynaklıdır, yalnız çocuk hastaların bildirildiği çalışmalar hem literatürde hem de ülkemizde oldukça azdır. Bu çalışma ile ülkemizde endemik olan KKKA'lı çocuk hastaların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri ve sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi mevsimsel özellik göstermektedir. Eski Sovyetler Birliği'nde Haziran ve Temmuz aylarında olgu sayısı açısından en yüksek sayıya ulaşılmaktadır. Güney Afrika Cumhuriyeti'nde olguların çoğu ilkbahar ve sonbaharda ortaya çıkmaktadır. Genel olarak hastalığın Haziran-Eylül ayları arasında ortaya çıktığı bildirilmektedir. Bununla birlikte bölgeye göre değişmekte ve Ocak ayında da görülebilmektedir (48). Ülkemizde endemik bölgelerde KKKA sıklıkla bahar ve yaz aylarında görülür (99, 100). Bu mevsimler kenelerin aktivasyonu için uygundur. Bizim hastalarımızda da hastalık Nisan ile Ağustos ayları arasında (en sık Haziran ve Temmuz aylarında) görüldü.

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşinin etkeni olan KKKAV, insanlara başlıca vektör olan Hyalomma cinsi keneler ile bulaşım zoonotik enfeksiyon oluşturmaktadır. Virüs genellikle insanlara ya enfekte kenelerin ısırması ile ya da viremik hayvanların kesilmesi sırasında hayvana ait kan ve dokulara temas ile bulaşmaktadır. Hastalık için tarım çalışanları ve hayvancılık ile uğraşanlar, veterinerler, hasta hayvan ile teması olanlar, sağlık personeli, askerler, kamp yapanlar ile deri fabrikası işçileri yüksek risk altındadır (20). Türkiye'de son çıkan vakaların %90'ı çiftçidir (4, 5). Virüsün hayvanlarda hastalığa sebep olduğunun hiç bir kanıtı bulunmamasına rağmen enfekte çiftlik hayvanları ya da diğer hayvanlarla deri teması sonrası virüs enfeksiyonları bildirilmiştir (7, 8).

Virüsle karşılaşma genellikle hayvanların kesimi sırasında olmaktadır. Bu sırada enfekte olan vakalardaki en olası kaynak, subklinik enfekte hayvanın viremik kanı olabilir (7). Enfekte hayvanın yenmesi risk değildir, çünkü kesim sonrası dokularda oluşan asidemiyile virüsler inaktive olur ve pişirilme eyleminden etkilenirler. Sağlık çalışanları en fazla etkilenen ikinci gruptur. Sağlık çalışanlarında, KKKA virüsü ile enfekte hastanın burun, ağız, diş eti, vajina ve enjeksiyon bölgelerinden kanamalarının olması, nozokomiyal geçiş için ciddi risk oluşturmaktadır. Ülkemizden yapılan çalışmalarda kene ısırığı, kene ile temas, çiftlik hayvanları ile temasın, kırsal bölgede yaşamının KKKA için risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (7, 99-101). Çalışmamızda hastaların çoğunda kene teması mevcuttu ve bilinen kene temas öyküsü olmayan hastaların tamamında kırsal bölgede yaşama ve hayvancılıkla uğraşma öyküsü vardı.

Hastalığın başlaması ile hastaneye başvuru arasında geçen süre ülkemizden bir çalışmada (4) 5.5 gün, Pakistan'da (102) 4.3 gün, BAE'de (79) 3.5 gün ve İran'da (103) çocuklarda 4 gün olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda da literatürde bildirilen sürelerle benzer şekilde semptomların başlaması ile hastanemize başvuru arasında geçen süre ortalama 4.16 ± 1.97 gün (1-10 gün) olarak bulundu.

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşinde ilk semptom genellikle baş ağrısıdır. Daha sonra üşüme ve titreme ile yükselen ateş, boğaz ağrısı, halsizlik, yorgunluk, yaygın kas ve eklem ağrıları ortaya çıkar. Hastalarda bulantı ve kusma şikayeti ile birlikte karın ağrısı ve sulu ishal bu belirtilere eşlik edebilir. Hastalarda çeşitli derecelerde duyu-durum değişiklikleri olabilir. Şiddetli kliniği olan hastalarda birkaç gün içinde bilinç bulanıklaşır, hastalar konfüze ve ajite hale gelebilir. Hastaların yüzünde ve gövdesinde kızarma, konjunktival hiperemi oluşabilir (5, 6, 77, 104, 105). Peteşiler ekimoza ilerleyebilir ve büyük ekimozlar gelişebilir. Hastalarda kanama eğilimi vardır. Hematemez, melena, epistaksis, hematüri, dişeti kanaması, vaginal kanama ve iç organlara kanama gibi diğer hemorajik bulgular ortaya çıkar (35, 77, 99, 106). Yapılan bir çalışmada 35 KKKA hastasında hastaneye başvuru esnasında %80'inde bulantı ve kusma, %74'ünde ateş ve %66'sında baş ağrısı görüldüğü bildirilmiştir. Fizik

muayene bulguları arasında ise %51 ile konjunktival hiperemi ve %46 ile ateşin en sık bulgu olduğu bildirilmiştir (4). Ülkemizden bildirilen çocuk çalışmasında başvuru esnasında başlıca semptomlar ateş (%80.9), bulantı (%52.3), halsizlik (%47.6) ve başağrısı (%33.3) idi (100). İran'da çocuklarda yapılan çalışmada ateş (%88.2), kanama (%70.6), miyalji (%70.6), başağrısı (%64.7), bulantı (%61.8) ve sarılık (%52.9) en sık bulunan başvuru semptom ve bulguları idi (103). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde KKKA hastalarının hastaneye başvuru semptom ve bulguları ateş (%65), kusma (%56), halsizlik (%38), karın ağrısı (%27), ishal (%20), iştahsızlık (%18), başağrısı (%18), peteşi-purpura-ekimoz (%39), yüzde eritem (%20), makülopapüler döküntü (%12), epistaksis (%24), melena (%18), hematemez (%8), vajinal kanama (%4), hematüri (%2) idi.

Hastaların başvuru anındaki laboratuvar bulgularında trombositopeni ve lökopeni yanı sıra artmış karaciğer enzimleri, CPK, LDH ve koagülasyon parametreleri saptanabilir. Trombositopeni KKKA virüsü infeksiyonunun genel bir özelliğidir (7). Dilber ve ark. 21 çocuk hastada başlangıçta %70 lökopeni, %65 trombositopeni, %50 CPK ve ALT yükselmesi bildirmişlerdir. Takipte hastaların %28.5'inde anemi ve hemafagositoz, %23.8'inde trombositopeni ve %42.8'inde çeşitli yerlerden kanama gelişmiştir. İki hastada pulmoner hemoraji bildirmişlerdir. (100). Sharifi-Mood ve ark. ise çocuklarda hastaların %44'ünde anormal AST ve ALT değerleri olduğunu belirtmişlerdir (103). Çalışmamızda da başvuru anında hastaların laboratuvarında trombositopeni (%80), lökopeni (%70), nötropeni (%45), lökositoz (%1), yüksek AST (%86), yüksek ALT (%48), yüksek LDH (%47), yüksek CPK (%36), uzamış PT (%61), uzamış PTT (%70) ve yüksek INR (%57) saptanmıştır.

Literatürde KKKA için %80'e kadar çeşitli mortalite oranları bildirilmiştir. Sağlık Bakanlığı tarafından Türkiye için genel mortalite %5.4 olarak rapor edilmiştir (7, 99). Ülkemizdeki virus tipinin farklı olması mortalite oranındaki değişikliklere neden olabilir. Rusya ve Kosova virus suşları Türkiye'de hastalığa neden olan virusla %95-98 benzerlik göstermektedir ve Kosova'da bildirilen mortalite oranı da (%8.6) ülkemiz mortalite oranına

benzerdir (5, 99, 107). Sharifi-Mood ve arkadaşları (103) İran'dan 34 çocuk ve adolesanda yapılan bir çalışmada ribavirin tedavisine rağmen %26.5 mortalite bildirilmiştir. İzadi ve ark. yaş arttıkça mortalitenin arttığını ve daha genç hastalarda prognozun daha iyi olduğunu belirtmişlerdir (108). Dilber ve arkadaşları (100) Kuzeydoğu Anadolu'dan 21 çocukta %4.7 mortalite bildirmişlerdir. Çalışmamızda mortalite bir hastayla %1 olarak bulundu. Çalışmamıza göre KKKK'nın çocuklarda daha selim seyrettiği düşünülebilir. Başvuru anında ya da takipte koagülasyon defektleriyle birlikte çeşitli yerlerden kanama KKKK hastalarında ölümün başlıca sebebidir. Genellikle fatal seyreden pulmoner hemoraji görülebilir ve ventilatör desteği gerekebilir (100). Bizim hastalarımızdan da takipte bir tanesinde bilinç bulanıklığı, solunum sıkıntısı ve ARDS tablosu nedeniyle ventilatör ve yoğun bakım desteği aldı ve yatışının 5. gününde ağır YDP ve ARDS ile kaybedildi.

Hasta yönetiminde esas olan genel destekleyici tedavidir (99). Gerektiğinde kan ürünü replasmanı yapabilmek için kan parametrelerinin yakın izlemi gerekmektedir. Genel destek tedavisi dışında ribavirin viral hemorajik ateş sendromlarında tedavide kullanılan tek antiviral ilaçtır. Ribavirinin oral ve parenteral formları mevcuttur. Fakat ülkemizde yalnız oral formu mevcuttur. Ribavirin'in in vitro KKKAV'ye karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Bebek farelerde ribavirin tedavisi karaciğerde KKKAV büyümesini azaltmış, fakat viremiyi önlememiştir, mortaliteyi ve geometrik ölüm zamanını artırmıştır. Kırım-Kongo Kanmalı Ateş olgularında viremi ilk 2 hafta içinde olduğu için, ribavirinin özellikle enfeksiyonun erken döneminde daha etkili olduğu bildirilmiştir. Ergönül ve ark. hastalığın erken döneminde ribavirin tedavisinin mortaliteyi azaltabileceğini bildirmişlerdir (4). İzadi ve ark. İran'da ribavirinin pozitif etkisinin tedaviye başlama zamanıyla ilişkili olduğunu ve erken dönemde verildiğinde kanama ve mortalite üzerine etkili olacağını bildirmişlerdir (108). Kırım Kongo Kanamalı Ateşli hastalarda ribavirin tedavisinin mortalité ve hastalık üzerine etkisi hakkında kesin veriler yoktur. Özkurt ve ark. ribavirin alanlar ve almayanları karşılaştırdıklarında ribavirin alan grupta hastalığın iyileşme periyodunun daha kısa olduğunu, fakat mortalité oranlarının, hastanede

yatış süresinin, kan ve kan ürünleri ihtiyacının farklı olmadığını göstermişlerdir. Ribavirin alanlarda lökosit, trombosit, AST ve ALT gibi parametrelerin almayanlara göre daha kısa sürede normale döndüğünü saptamışlardır (99). Hastanemizde erişkin hastalarda yapılan 850 vakalık bir çalışmada semptomlar başladıktan sonra ilk 4 gün içinde ribavirin tedavisi alan hastalarla almayan hastalar arasında oral ribavirin tedavisinin KKKA'da sağ kalım üzerine etki etmediği, KKKA'da oral ribavirin tedavisinin laboratuvar parametreleri (kan lökosit ve trombosit, serum ALT, AST, LDH ve CPK seviyeleri) üzerine olumlu bir etkisinin olmadığı, oral ribavirin hastalığın erken döneminde başlanmasının bile KKKA'lı hastalarda ne vaka-ölüm oranı üzerine ne de laboratuvar parametreleri üzerine etkili olmadığı bildirilmiştir (112).

Kliniğimizde 2003 yılında benzer klinikle gelen ve o dönemde öncelikli Q ateşi düşünülen 7 hasta ve kene temas öyküsü de olmasına rağmen kliniği ve laboratuvar bulgularıyla KKKA ilk etapta düşünülmemiş olan 2 hasta dışında tüm hastalara (%91) hastaneye yatışta oral ribavirin tedavisi başlandı. Ribavirinin yanı sıra hastaların tamamına destek sıvı-elektrolit tedavisi, %40'ına aferezli trombosit süspansiyonu, %15'ine manuel trombosit süspansiyonu, %30'una taze donmuş plazma, %2'sine eritrosit süspansiyonu, %2'sine tam kan, %3'üne IVIG, %2'si G-CSF tedavisi verildi. Kliniğimizdeki uygulama plt $50000 \times 10^6/L$ 'nin altına düştüğünde trombosit süspansiyonu ve aPTT değeri 40 sn'den uzun olduğun da TDP vermek şeklindedir.

Ayrıca hastalığın tanısı sınırlı laboratuvarlarda çalışılan tetkiklerle konulduğundan kesin tanının konulması zaman almakta ve hastalığın tifüs, tularemi, kene ile bulaşan tekrarlayan ateş ve Lyme hastalığı gibi kene ile bulaşan diğer hastalıkların yanı sıra klinik bulguları KKKA'ya benzeyen hastalıklar olan febril nötropeni, bruselloz, vitamin B12 eksikliği, Q ateşi gibi hastalıklarla ve kanamayla seyreden pek çok diğer sendromla ayırıcı tanısının yapılması gerekmekte olduğundan ve bu hastalıklar incelendiğinde bir çoğu bakteriyel enfeksiyonlardan kaynaklandığından (109, 110) kliniğimizde tüm hastalara tanıları kesinleşene kadar olası bakteriyel enfeksiyonlara karşı profilaktik geniş spektrumlu antibiyoterapi başlandı.

Genellikle KKKK hastalarında ribavirin tedavisi ile ilgili yan etki bildirilmemektedir. Bunun başlıca nedenleri hastalığın akut ve kısa seyirli olmasının yan etkilerin gelişimine izin vermemiş olması ve enfeksiyon bulgularının yan etkileri gölgede bırakması olabilir. Ribavirin doza bağlı hemolitik anemi ve kemik iliği depresyonu yapabilir ve plazma ürik asit, demir ve bilirubin düzeylerini artırabilir. Teratojenik ve mutajenik etkilerinden dolayı gebelerde kullanılmaz. Koksal ve ark. ribavirin tedavisine bağlı iki hastada derin anemi ve halsizlik geliştiğini bildirmişlerdir (111). Yine başka bir çalışmada ribavirin alan hastalardan birinde (%4.5) hemolitik anemi geliştiği ve ilacı kesmeksizin 2 gün sonra düzeldiği bildirilmiştir (99). Çalışmamızda ribavirin tedavisi alan takibinde bradikardi gelişen 1 hastanın nabızlarının 40/dakikaya kadar düşmesi nedeniyle ribavirin tedavisi kesildi. Fakat bradikardi hastalığın seyrinde de görülebileceği için bu bulguları ribavirine bağlamak kesin olarak mümkün değildir.

Sonuç olarak, çocuklarda KKKAV'ye bağlı enfeksiyonun klinik bulguları erişkinlere benzerdir. Kırım Kongo Kanamalı Ateş çocuklarda erişkinlere göre daha iyi seyirlidir. Hastalığın tedavisinde etkinliği kanıtlanmış antiviral ajan bulunmamakta olup tedavinin en büyük bölümünü destek tedavisi oluşturmaktadır.

6. SONUÇLAR

Kırım Kongo Kanamalı Ateş ön tanısıyla başvuran hastalardan kanında KKKA virusu için ELISA ile IgM veya PCR'si pozitif olan hastaların klinik, laboratuvar bulguları ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amacıyla yapılan bu çalışmada ulaşılan sonuçlar:

1. Hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında 77'sinin erkek (%77), 23'ünün kız (%23) olduğu görüldü.
2. Hastaların yaş dağılımına bakıldığında minimum yaşın 1yıl, maksimum yaşın 16 yıl olup ortalama yaşın 11.95 ± 3.20 yıl olduğu belirlendi. (En küçük hastamız 33 günlüktü.)
3. Hastaların 27'si Sivas'dan (%27), 51'i Tokat'tan (%51), 14'ü Yozgat'tan (%14), 6'sı Giresun'dan (%6), 2'si Gümüşhane'den başvurdu. Hastaların 80'i kırsal alandan (%80) geliyordu.
4. Hastaların tamamı Nisan ve Ağustos ayları arasında başvurdu. En çok başvuru En çok başvuru haziran (%34) ve temmuz (%36) aylarında idi. Başvuruların %4'ü nisan, %12'si mayıs, %14'ü ise ağustos ayında gerçekleşti. Semptomların başlaması ile hastanemize başvuru arasında geçen süre minimum 1 gün, maksimum 10 gün, ortalama 4.16 ± 1.97 gün olarak bulundu.
5. Hastaların 85'inde kene ile temas öyküsü (%85) vardı. Kene temas öyküsü olmayan hastaların tamamı kırsal kesimde yaşıyor ve hayvancılıkla uğraşıyordu.
6. Semptomların başlaması ile hastanemize başvuru arasında geçen süre minimum 1 gün, maksimum 10 gün, ortalama 4.16 ± 1.97 gün idi.
7. Hastalardaki semptom ve bulgular 100 hastanın 65'inde ateş (%65), 56'sında kusma (%56), 38'inde halsizlik (%38), 27'sinde karın ağrısı (%27), 20'sinde ishal (%20), 18'inde iştahsızlık (%18), 18'inde başağrısı (%18), 39'unda peteşi-purpura-ekimoz (%39), 20'sinde yüzde eritem (%20), 12'sinde makülopapüler döküntü (%12), 24'ünde epistaksis (%24), melena (%18), 8'inde hematemez (%8), 4'ünde vajinal kanama (%4), 2'sinde hematüri (%2), 62'sinde üst solunum yolu enfeksiyonu

bulguları (%62), 15'inde hepatomegali (%15), 7'sinde splenomegali (%7), 8'inde lenfadenopati (%8), 5'inde ense sertliği (%5) idi.

8. Hastaların başvuru anındaki laboratuvarında Hastaneye başvuru anındaki laboratuvar bulgularına bakıldığında 100 hastaların 80'inde trombositopeni (%80), 70'inde lökopeni (%70), 45'inde nötropeni (%45), 1'inde lökositoz (%1), 86'sında yüksek AST (%86), 48'inde yüksek ALT (%48), 47'sinde yüksek LDH (%47), 36'sında yüksek CPK (%36), 61'inde uzamış PT (%61), 70'inde uzamış PTT (%70) ve 57'sinde yüksek INR (%57) mevcuttu.

Hastaların yatış süreleri içerisinde değişik zamanlarda ölçülen Hb, BK, ANS, plt, PT, aPTT, INR, ALT, AST, LDH, CPK değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arasındaki farklılık önemli bulundu ($p < 0.05$). Beyaz küre değerlerinde en düşük ortalama 2. ölçümde $2850 \times 10^6/L$ olup en düşük BK hastaneye yatışın 2.52 ± 1.50 gününde saptandı. Absolü nötrofil sayıları değerlerinde en düşük ortalama 4. ölçümde $1091 \times 10^6/L$ olup en düşük ANS hastaneye yatışın 3.57 ± 1.76 gününde saptandı. Trombosit değerlerinde en düşük ortalama 3. ölçümde $71406 \times 10^6/L$ olup en düşük plt hastaneye yatışın 3.24 ± 1.90 gününde saptandı. Protrombin zamanı değerlerinde en uzun ortalama 1. ölçümde 15.97 sn olup en uzun PT hastaneye yatışın 3.30 ± 3.52 gününde saptandı. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı değerlerinde uzun ortalama 1. ölçümde 50.37 sn olup en uzun aPPT hastaneye yatışın 1.61 ± 1.34 gününde saptandı. International normalized ratio değerlerinde en yüksek ortalama 1. ölçümde 1.33 olup en uzun INR hastaneye yatışın 3.08 ± 3.43 gününde saptandı. Alanin aminotransferaz değerlerinde en yüksek ortalama 4. ölçümde 143 U/L olup uzun ALT hastaneye yatışın 4.85 ± 3.63 gününde saptandı. Aspartat aminotransferaz değerlerinde en yüksek ortalama 2. ölçümde 306U/L olup en yüksek AST hastaneye yatışın 3.58 ± 2.87 gününde saptandı. Laktat dehidrogenaz değerlerinde en yüksek ortalama 2. ölçümde 695U/L olup en yüksek LDH hastaneye yatışın 2.59 ± 2.23 gününde saptandı. Kreatin fosfokinaz değerlerinde en yüksek ortalama 1. ölçümde 746U/L olup en yüksek CPK hastaneye yatışın 2.26 ± 2.00 gününde saptandı.

9. Hastalardan 91'i ribavirin tedavisi aldı (%91). Ayrıca hastaların tamamına destek sıvı elektrolit tedavisi, %40'ına aferezli trombosit süspansiyonu, %15'ine manuel trombosit süspansiyonu, %30'una taze donmuş plazma, %2'sine eritrosit süspansiyonu, %2'sine tam kan, %3'üne İntra Venöz İmmun Globulin (IVIG), %2'si granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) tedavisi ve tanıları kesinleşene kadar olası bakteriyel enfeksiyonlara karşı tümüne proflaktik geniş spektrumlu antibiyoterapi başlandı.
10. Kliniğimize Tokat'tan başvuran 14 yaşındaki bir erkek hasta (%1) yatışının 5. gününde ARDS ve ağır YDP tablosuyla kaybedildi.

7. ÖNERİLER

Ribavirin viral hemorajik ateş sendromlarında tedavide kullanılan tek antiviral ilaçtır ve KKKA' de etkinliği kanıtlanmış değildir. Hasta yönetiminde esas olan genel destekleyici tedavidir. Gerektiğinde kan ürünü replasmanı yapılmalıdır. Biz $50000 \times 10^6/L$ 'nin altına düştüğünde trombosit süspansiyonu ve aPTT değeri 40 sn'den uzun olduğunda TDP verilmesini önermekteyiz.

Hastalığın tanısı sınırlı laboratuarlarda çalışılan tetkiklerle konulduğundan kesin tanının konulması zaman almakta ve hastalığın tifüs, tularemi, kene ile bulaşan tekrarlayan ateş ve Lyme hastalığı gibi kene ile bulaşan diğer hastalıkların yanı sıra klinik bulguları KKKA'ya benzeyen hastalıklar olan febril nötropeni, bruselloz, vitamin B12 eksikliği, Q ateşi gibi hastalıklarla ve kanamayla seyreden pek çok diğer sendromla ayırıcı tanısının yapılması gerekmekte olduğundan ve bu hastalıklar incelendiğinde bir çoğu bakteriyel enfeksiyonlardan kaynaklandığından tüm hastalara tanıları kesinleşene kadar olası bakteriyel enfeksiyonlara karşı proflaktik geniş spektrumlu antibiyoterapi başlanmasını önermekteyiz.

Litaratürde KKKA ile ilgili çok sayıda yayın bulunmakla birlikte çocukluk yaş grubundaki çalışmaların sayısı sınırlı olup konu üzerinde daha fazla çalışması yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Le Guenno B. Emerging viruses. *Sci Am* 1995; 273(4), 56-64.
2. Drosten C, Götting S, Schilling S, Asper M, Panning M, Schmitz H ve ark. Rapid detection and quantification of RNA of Ebola and Marburg viruses, Lassa virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Rift Valley fever virus, Dengue virus, and Yellow fever virus by real-time reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol* 2002; 40(7), 2323-30.
3. Watts DM, Ksiazek TG, Linthicum KJ, Hoogstraal H. Crimean-Congo hemorrhagic fever. In Monath TP, ed. *The arboviruses: Epidemiology and ecology*, 2, USA, 1988; 177-260.
4. Ergonul O, Celikbas A, Dokuzoguz B, Eren S, Baykam N, and Esener H. Characteristics of patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in a recent outbreak in Turkey and impact of oral ribavirin therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39:284-7.
5. Karti SS, Odabasi Z, Korten V, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:1379-84.
6. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Tasyaran MA, Vahaboglu H. Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicenter study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol* 2005; 54:385-9.
7. Ergonul O. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:203-14.
8. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2004; 64:145-60.
9. Izadi S, Naieni KH, Madjdzadeh SR, Nadim A. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Sistan and Baluchestan Province of Iran, a case-control study on epidemiological characteristics. *Int J Infect Dis* 2004; 8:299-306.
10. Al-Tikriti SK, Al-Ani F, Jurji FJ, Tantawi H, Al-Moslih M, Al-Janabi N, et al. Congo/Crimean hemorrhagic fever in Iraq. *Bull World Health Organ* 1981; 59:85-90.

11. Simpson DIH. Viral haemorrhagic fevers of man, Bull Wld hlth Org 1978; 56: 819-32.
12. Walker RA, Bouttaour A, Camicas JL, Estrada- Pena A, Horak IG, Latif A ve ark. Tick of Domestic Animals in Africa. A Guide to Identification of Species, The University of Edinburgh, UK: Bioscience Reports 2003; 114.
13. Khan AS, Maupin GO, Rollin PE, et al. An outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever in the United Arab Emirates, 1994-1995. Am J Trop Med Hyg 1997; 57:519-25.
14. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Kırım Kongo Kanamalı Ateşi bilgilendirme kitapçığı, Ankara 2005; 5:13.
15. Mardani M, Keshtkar, J. M. Crimean-Congo hemorrhagic fever, Arch Iran Med 2007; 10(2): 204-14.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Bioterrorism agents/ diseases. <http://www.bt.cdc.gov/Agent/Agentlist.asp> (accessed Feb 16, 2006).
17. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. J Med Entomol. 1979 May 22;15(4):307-417.
18. Bodur H. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi ve DAS yönetimi. 5. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi. Antalya 2007. S.509-520
19. Simpson DIH, Knight EM, Courtois G, Williams MC, Weinbern MP, Kibukamusoke JW. Congo virus: a hitherto undescribed virus occurring in Africa. Human isolations-clinical notes. East Afr Med J 1967; 44: 87.
20. Elaldı N. Kırım-Kongo Hemorajik Ateşi Epidemiyolojisi. Klinik Dergisi 2004;17 (3):151-155
21. Flick R, Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. Curr Mol Med. 2005 Dec;5(8):753-60.
22. Gözalan A, Akin L, Rolain JM, Tapar FS, Oncül O, Yoshikura H, Zeller H, Raoult D, Esen B. Epidemiological evaluation of a possible outbreak in and nearby Tokat province. Mikrobiyol Bul. 2004 Jan-Apr; 38(1-2):33-44.

23. Crimean-Congo haemorrhagic fever, World Health Organization (WHO)
web sayfası: http://www.who.int/csr/disease/crimean_congoHF/en/
24. Infection Control for Viral Hemorrhagic Fevers: Centers for Disease Control and Prevention.
Web.<http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/cCHF.htm>
25. Gözalan A, Akın L, Rolain JM. et al. Tokat ili ve çevresinde saptanan olası bir salgının epidemiyolojik yönden değerlendirilmesi, Mikrobiyol Bülteni, 2004; 38(1- 2): 33-44.
26. Acar, A. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni, 2006; 5(4): 287-295.
27. Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH, Zeinali M. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran. Clin Infect Dis 2003; 36: 1613-8.
28. Le Duc JW. Epidemiology of hemorrhagic fever viruses. Rev Infect Dis, 1989; 11(4), 730-5.
29. Vorou RM. Crimean-Congo hemorrhagic fever in southeastern Europe. Int J Infect Dis, 13(6), Greece, 2009; 659-62.
30. Burney MI, Ghafoor A, Saleen M, Webb PA, Casals J. Nosocomial outbreak of viral hemorrhagic fever caused by Crimean Hemorrhagic fever-Congo virus in Pakistan, January 1976. Am J Trop Med Hyg 1980; 29:941-7.
31. Suleiman MN, Muscat-Baron JM, Harries JR, Satti AG, Piatt GS, Bowen ET, Simpson DI. Congo/Crimean haemorrhagic fever in Dubai. An outbreak at the Rashid Hospital. Lancet 1980; 2:939-41.
32. van Eeden PJ, Joubert JR, van de Wal BW, King JB, de Kock A, Groenewald JH. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part I. Clinical features. S Afr Med J 1985; 68:711-7.
33. Sheikh AS, Sheikh AA, Sheikh NS, Rafi-U-Shan, Asif M, Afridi F, Malik MT. Biannual surge of Crimean-Congo haemorrhagic fever(CCHF): a five-year experience. Int J Infect Dis 2005; 9:37-42.

34. Athar MN, Baqai HZ, Ahmad M, Khalid MA, Bashir N, Ahmad AM, Balouch AH, Bashir K. Short report: Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in Rawalpindi, Pakistan, February 2002. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 69:284-7.
35. Papa A, Bino S, Llagami A, Brahimaj B, Papadimitriou E, Pavlidou V, Velo E, Cahani G, Hajdini M, Pilaca A, Harxhi A, Antoniadis A. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Albania, 2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:603-6.
36. Nabeth P, Thior M, Faye O, Simon F. Human Crimean-Congo hemorrhagic fever, Senegal. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:1881-2.
37. Saijo M, Tang Q, Shimayi B, et al. Possible horizontal transmission of crimean- congo hemorrhagic fever virus from a mother to her child. *Jpn J Infect Dis* 2004; 57:55- 57.
38. Ergonul O ve Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever: A Global Perspective. Springer 2007; 143-54.
39. Jabbari A, Besharat S, Abbasi A, Moradi A, Kalavi KH. Crimeancongo hemorrhagic fever: case series from a medical center in Golestan province, northeast of Iran, *Ind J Med Sci.* 2004- 2006; 60(8): 327-9.
40. Akyazı R, Ecevit O. Keneler ve Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, *OMÜ Zir. Fak. Dergisi* 2006; 21(3):340-349.
41. Uzun R, Uğurlu M. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşinde Ribavirin Kullanımı, *Klinik Dergisi*, 2004; 17(2):62-64.
42. Gear JH. Clinical aspects of African viral hemorrhagic fevers. *Rev Infect Dis*, 1989; 11 (4):777-82.
43. Emond RT. Viral haemorrhagic fevers. *J Infect* 1986; 13(2):103-6.
44. Dunster L, Dunster M, Ofula V, et al. First documentation of human Crimean- Congo hemorrhagic fever, Kenya. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:1005-06.
45. Tikriti SK, Hassan FK, Moslih IM, Jurji F, Mahmud MI, Tantawi HH. Congo/Crimean haemorrhagic fever in Iraq: a seroepidemiological survey. *J Trop Med Hyg.* 1981 Jun;84(3):117-20.

46. Swanepoel R, Leman PA, Burt FJ, Jardine J, Verwoerd DJ, Capua I, Brückner GK, Burger WP. Experimental infection of ostriches with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Epidemiol Infect.* 1998 Oct;121(2):427-32.
47. M. Izadi, H. Salehi, K. Mostafavi, S. Chinikar, B. Ataei, F. Khorvash, M. Darvish, N. Jonaidi jafari. P1042 Sero epidemiology of Crimean-Congo haemorrhagic fever in domestic animals in central area of Iran. 17th ECCMID / 25th ICC 2007 March; 279-280.
48. Williams RJ, Al-Busaidy S, Mehta FR, Maupin GO, Wagoner KD, Al-Awaidy S, Suleiman AJ, Khan AS, Peters CJ, Ksiazek TG. Crimean-congo haemorrhagic fever: a seroepidemiological and tick survey in the Sultanate of Oman. *Trop Med Int Health.* 2000 Feb;5(2):99-106.
49. Hassanein KM, el-Azazy OM, Yousef HM. Detection of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus antibodies in humans and imported livestock in Saudi Arabia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1997 Sep-Oct;91(5):536-7.
50. Barker SC, Murrell A. Systematics and evolution of ticks with a list of valid genus and species names. *Parasitology* , 2004;129:15-36.
51. Elaldı, N. Kırım-Kongo hemorajik ateş epidemiyolojisi, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004; 26(4): 185–190.
52. Vatansever Z. Vektör Kenelerin Ekolojisi. II. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu, Ankara, Kasım 2008; 27-36
53. Yay M, Yazar S, Aydın L, Şahin İ. Kayseri Yöresinde Sığır ve Koyunlarda Kene Türlerinin Araştırılması. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (E.Ü. Journal of Health Sciences)* 2004; 13(2):25-29.
54. Tonbak S, Aktas M, Altay K, Azkur AK, Kalkan A, Bolat Y, Dumanli N, Ozdarendeli A. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: genetic analysis and tick survey in Turkey. *J Clin Microbiol.* 2006 Nov;44(11):4120-4.
55. Morikawa S, Saijo M, Kurane I. Recent progress in molecular biology of Crimean- Congo hemorrhagic fever. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2007 Sep;30(5- 6):375-89.

56. Kırım-Kongo Kanamalı (Hemorajik) Ateşi: T.C Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğü web sayfası: http://www.kkgm.gov.tr/birim/hay_sagl/Hastaliklar/kirim_kongo.html#1.
57. Akın L, Kulaç E. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA), Halk Sağlığı Uzmanları Derneği Teknik Raporu, Ankara, (2007); 02.07.
58. Gubler DJ, Reiter P, Ebi KL, Yap W, Nasci R, Patz JA. Climate variability and change in the United States potential impacts on vector- and rodent-borne diseases. *Environ Health Perspect* 2001; 109:223-33.
59. Crabtree MB, Sang R, Miller BR. Kupe virus, a new virus in the family Bunyaviridae, genus Nairovirus, Kenya. *Emerg Infect Dis*, Kenya, 2009; 15(2):147-54.
60. Casals J. Antigenic similarity between the virus causing Crimean hemorrhagic fever and Congo virus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1969; 131:233-236.
61. Bakır M. Kırım-Kongo Hemorajik Ateşi. *Ankem Derg* 2004; 18:90-93.
62. Murphy FA, Harrison AK, Tzianabos T. Electron microscopic observations of mouse brain infected with Bunyamwera group arboviruses, *J. Virol.* 1968;2:1315–1325.
63. Hewson R, Chamberlain J, Mioulet V et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: sequence analysis of the small RNA segments from a collection of viruses world wide, *Virus Research*, 2004;102:185-189.
64. Papa A, Ma B, Kouidou S, Tang Q, Hang C, Antoniadis A. Genetic Characterization of the M RNA Segment of Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus Strains, China, *Emerging Infectious Diseases*, 2002;8(1):50-53.
65. Haferkamp S, Fernando L, Schwarz TF, Feldmann H, Flick R. Intracellular localization of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus glycoproteins, *Virology*. 2005; 2: 42.
66. Honig JE, Osborne JC, Nichol ST. Crimean–Congo hemorrhagic fever virus genome L RNA segment and encoded protein, *Virology*, 2004;321: 29–35.

67. Kinsella E, Martin SG, Grolla A, Czub M, Feldmann H, Flick R. Sequence determination of the Crimean–Congo hemorrhagic fever virus L segment, *Virology*, 2004;321: 23–28.
68. Wölfel R, Paweska JT, Petersen N, Grobbelaar AA, Leman PA, Hewson R, Georges-Courbot MC, Papa A, Günther S, Drosten C. Virus Detection and Monitoring of Viral Load in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Patients. *Emerg Infect Dis*. 2007 Jul;13(7):1097-100.
69. Duh D, Nichol ST, Khristova ML, Saksida A, Hafner-Bratkovic I, Petrovec M, Dedushaj I, Ahmeti S, Avsic-Zupanc T. The complete genome sequence of a Crimean-Congo hemorrhagic fever virus isolated from an endemic region in Kosovo. *Virology*. 2008 Jan; 15:5-7.
70. Ergonul O, Tuncbilek S, Baykam N, Celikbas A, Dokuzoguz B. Evaluation of serum levels of interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor alpha in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever, *J Infect Dis*, 2006;193(7): 941-4.
71. Cagatay A, Kapmaz M, Karadeniz A, Basaran S, Yenerel M, Yavuz S ve ark. Haemophagocytosis in a patient with Crimean Congo haemorrhagic fever, *J Med Microbiol* 2007;56(8):1126-8.
72. Tasdelen Fisgin N, Fisgin T, Tanyel E, Dogancı L, Tulek N, Guler N ve ark. Crimean-Congo hemorrhagic fever: five patients with hemophagocytic syndrome, *Am J Hematol* 2008;83(1):73-6.
73. Geisbert TW, Jahrling PB. Exotic emerging viral diseases: progress and challenges. *Nat Med*. 2004 Dec;10(12 Suppl):S110-21
74. Tignor GH, Hanham CA. Ribavirin efficacy in an in vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) infection. *Antiviral Res* 1993; 22:309-25.
75. Sanchez A, Lukwiya M, Bausch D, Mahanty S, Sanchez AJ, Wagoner KD, Rollin PE. Analysis of human peripheral blood samples from fatal and nonfatal cases of Ebola (Sudan) hemorrhagic fever: cellular responses, viral load, and nitric oxide levels. *J Virol* 2004;78:10370-7.
76. Ergonul O. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2008; 78:125-31.

77. Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, Leman PA, Mynhardt JH, Harvey S. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever, *Rev Infect Dis.* 1989; 11(4):794-800.
78. Ergönül O. Türkiye' de Yeni Bir Enfeksiyon: Kırım Kongo Kanamalı ateşi, *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2006;15(6): 98.
79. Schwarz TF, Nsanze H, Ameen AM. Clinical features of Crimean-Congo haemorrhagic fever in the United Arab Emirates, *Infection* 1997;25:364-7.
80. Borio L, Inglesby T, Peters CJ, Schmaljohn AL, Hughes JM, Jahrling PB, et al. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons: medical and public health management, *JAMA* 2002; 287:2391-2405.
81. Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA, Shepherd SP. Comparison of methods for isolation and titration of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Clin Microbiol* 1986; 24(4):654-6.
82. Shepherd A, Swanepoel R, Gill D. Evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay and reversed passive hemagglutination for detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus antigen. *J Clin Microbiol*, 1988; 26(2):347-53.
83. Burt FJ, Swanepoel R, Shieh WJ, Smith JF, Leman PA, Greer PW ve ark. Immunohistochemical and in situ localization of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus in human tissues and implications for CCHF pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med.* 1997;121(8):839-46.
84. Burt FJ, Leman PA, Smith JF, Swanepoel R. The use of a reverse transcription polymerase chain reaction for the detection of viral nucleic acid in the diagnosis of Crimean-Congo haemorrhagic fever. *J Virol Methods*, 1998;70(2):129-37.
85. Schwarz TF, Nitschko H, Jager G, Nsanze H, Longson M, Pugh RN ve ark. Polymerase chain reaction for diagnosis and identification of distinct variants of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in the United Arab Emirates. *Am J Trop Med Hyg*, 1996; 55(2): 190-6.

86. Saluzzo J ve Le Guenno B. Rapid diagnosis of human Crimean-Congo hemorrhagic fever and detection of the virus in naturally infected ticks. *J Clin Microbiol*, 1987; 25(5):922-4.
87. Burt F, Swanepoel R, Braack L. Enzyme linked immunosorbent assays for the detection of antibody to Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in the sera of livestock and wild vertebrates. *Epidemiol Infect*, 1993; 111(3):547-57.
88. Burt FJ, Leman PA, Abbott JC, Swanepoel R. Serodiagnosis of Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Epidemiol Infect*, 1994; 113(3):551-62.
89. Shepherd A, Swanepoel R, and Leman P. Antibody response in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis*, 1989; 11(4):801-6.
90. Ahmed AA, McFalls JM, Hoffmann C, Filone CM, Stewart SM, Paragas J, Khodjaev S, Shermukhamedova D, Schmaljohn CS, Doms RW, Bertolotti-Ciarlet A. Presence of broadly reactive and group-specific neutralizing epitopes on newly described isolates of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Gen Virol*. 2005 Dec;86(Pt 12):3327-36.
91. Wilke Topçu A. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi İstanbul 2008; 1251-1265
92. Watts DM, Ussery MA, Nash D, Peters CJ. Inhibition of Crimean-Congo hemorrhagic fever viral infectivity yields in vitro by ribavirin. *Am J Trop Med Hyg*. 1989 Nov;41(5):581-5.
93. Cevik MA, Elaldi N, Akinci E, Ongürü P, Erbay A, Buzgan T, Uzun R, Kubar A, Bodur H. A preliminary study to evaluate the effect of intravenous ribavirin treatment on survival rates in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect*. 2008 Oct;57(4):350-1. Epub 2008 Aug 22.
94. Andersson I, Lundkvist A, Haller O, et al. Type I interferon inhibits Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in human target cells. *J Med Virol* 2006; 78(2):216-22.
95. Yilmaz GR, Buzgan T, Torunoglu MA, et al. A preliminary report on Crimean-Congo haemorrhagic fever in Turkey, March-June 2008. *Euro Surveill* 2008; 13:18953.

96. Vatansever Z, Uzun R, Estrada-Pena A, Ergonul O. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. In: Ergonul O, Whitehouse CA eds. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective. Dordrecht, The Netherlands: Springer, 2007; 59-74.
97. Randolph S, Ergonul E. Crimean-Congo hemorrhagic fever: exceptional epidemic of viral hemorrhagic fever in Turkey. *Future Virol* 2008; 3:303-6.
98. Sarikaya O, Erbaydar T. Avian influenza outbreak in Turkey through health personnel's views: a qualitative study. *BMC Public Health* 2007; 15:330-1.
99. Ózkurt Z, Kiki í, Erol S, Erdem F, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. *J Infect* 2006;52:207-215.
100. Dilber E, Çakır M, Acar EA, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever among children in north-eastern Turkey. *Ann Trop Pediatr* 2009; 29:23-28.
101. Anonymous. South Africa 1981 (Avaliable at; May 2007). <http://www.angelfire.com/punk/lymedisease/cCHF81.html>.
102. Jamil B, Hasan RS, Sarwari AR, Burton J, Hewson R, Clegg C. Crimean-Congo haemorrhagic fever: experience at a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005; 99:577-84.
103. Sharifi-Mood B, Mardani M, Keshtkar-Jahromi M, Rahnavardi M, Hatami H, Metanat M. Clinical and epidemiologic features of Crimean-Congo hemorrhagic fever among children and adolescents from southeastern Iran. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:561-3.
104. World Health Organization. Crimean-Congo hemorrhagic fever. Fact Sheet No. 208 www.who.int/inf-fs/fact208.html.
105. Elaldi N, Bodur H, Ascioğlu S, Celikbas A, Ozkurt Z, Vahaboglu H, Leblebicioglu H, Yilmaz N, Engin A, Sencan M, Aydin K, Dokmetas I, Cevik MA, Dokuzoguz B, Tasyaran MA, Ozturk R, Bakir M, Uzun R.

- Efficacy of oral ribavirin treatment in Crimean-Congo haemorrhagic fever: a quasi-experimental study from Turkey. *J Infect* 2009; 58:238-44.
106. Centers for Disease Control and Prevention. Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. *Morb Mortal Wkly Rep* 1988; 37(Suppl 3): 1-16.
107. Zeller H. Crimean-Congo haemorrhagic fever-diagnosis. Meeting of Crimean- Congo hemorrhagic fever, Ankara, Turkey; 22 October 2003 [http://www.klimik.org.tr/etkinlikler/kirim_kongo_slayt.asp].
108. Izadi S, Salehi M. Evaluation of the efficacy of ribavirin therapy on survival of Crimean- Congo hemorrhagic fever patients: a case-control study *Jpn J Infect Dis* 2009; 62:11-5.
109. Kene Isırıklarıyla Bulaşan Hastalıklar ve Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi: Gelişim Tıp Laboratuvarları web sayfası: <http://www.gelisimtiplab.com/icerikg.asp?id=685>
110. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi:Marmara Üniversitesi Hastanesi web sayfası: <http://www.hastane.marmara.edu.tr/duyuru/95/kirim-kongo-kanamali-atesi>
111. Koksall I, Yılmaz G, Aksoy F, Aydın H, Yavuz I, Iskender S, Akcay K, Erensoy S, Caylan R, Aydın K. The efficacy of ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Black Sea region in Turkey. *J Clin Virol* 2010; 47:65-8.
112. Özcan MM. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşinde ribavirin tedavisinin etkinliği Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları, Uzmanlık tezi, Sivas, 2010