



**T.C.**  
**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İNFEKSİYON HASTALIKLARI**  
**VE**  
**KLİNİK BAKTERİYOLOJİ**  
**ANABİLİM DALI**

**ÇİĞ İNEK VE KOYUN SÜTLERİNDE CRIMEAN-CONGO  
HEMORRHAGIC FEVER VIRUS ANTİJENİ ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Gülsüm AKDENİZ**  
**UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS**  
**2010**

Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010 /1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir.



**T.C.**  
**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İNFEKSİYON HASTALIKLARI**  
**VE**  
**KLİNİK BAKTERİYOLOJİ**  
**ANABİLİM DALI**

**ÇİĞ İNEK VE KOYUN SÜTLERİNDE CRIMEAN-CONGO  
HEMORRHAGIC FEVER VIRUS ANTİJENİ ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Gülsüm AKDENİZ**  
**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Nazif ELALDI**

**SİVAS**  
**2010**

## ONAY SAYFASI

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

İmza

Üye: Prof. Dr. İlyas DÖKMETAŞ

Üye: Prof. Dr. Mehmet BAKIR

Üye: Doç. Dr. Nazif ELALDI

Bu tez, 30/3/2010 tarih ve 2010/8 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Mehmet ŞENCAN  
Tıp Fakültesi Dekanı

## **TEŞEKKÜR**

Asistanlık dönemim boyunca benden yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. İlyas Dökmetaş'a, Sayın Prof. Dr. Mehmet Bakır'a, tez danışmanı hocam Sayın Doç. Dr. Nazif Elaldı'ya, Sayın Yrd. Doç. Dr. Aynur Engin'e, ayrıca tez çalışmamda emeği geçen Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ömer Poyraz'a ve "Kırım-Kongo Kanamalı Ateş tanısıyla izlenen hastaların büyükbaş ve küçükbaş hayvan sütlerinde Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV) antijeni araştırılması" konulu projeme destek veren Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı (CÜBAP)'na teşekkür ederim.

**ÖZET**  
**Çiğ İnek ve Koyun Sütlerinde**  
**Crimean-Congo Hemorrhagic Fever**  
**Virüs Antijeni Araştırılması**  
**Dr. Gülsüm AKDENİZ**  
**Tıpta Uzmanlık Tezi**  
**SİVAS**  
**2010**

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), ateş ve kanama ile seyreden bir viral kanamalı ateş (VKA) hastalığıdır. Etken virüs olan Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virüs (CCHFV) insanlara başlıca infekte kene yapışması ve kene teması ile bulaşmakta, az da olsa KKKA hastalarının başvurduğu sağlık kuruluşlarında olmak üzere infekte hastalar ve bu hastalara ait kan teması ile ve infekte hayvanlara ait kan ve karkas teması ile de bulaşmaktadır. Ülkemizde olguların yaklaşık %30-40'ında kaynak tespit edilememektedir. Daha önce çiğ sütlerin bulaş için potansiyel kaynak olabileceği bildirilmiş, ama şimdiye kadar hayvan sütlerinde virüs araştırması yapılmamıştır. Bu çalışmada yöremizde KKKA'lı hastaların hayvanlarına ait taze (çiğ) inek ve koyun sütlerinde CCHFV antijen varlığı araştırılmıştır.

Çalışmaya Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakteriyoloji Anabilim Dalı'nda Nisan-Eylül 2008 ayları arasında KKKA tanısıyla takip ve tedavi edilen ve büyük ve küçükbaş hayvanları olan hastalara ait 518'i inek ve 82'si koyun olmak üzere toplam 600 hayvandan günün ilk saatlerinde sağılarak elde edilen süt örnekleri alındı. Sütler, soğuk zincir koşullarında çalışma merkezine getirildi ve virolojik araştırma yapılana dek -84°C'de dondurularak saklandı. Sütler Sivas, Tokat, Giresun, Yozgat ve Tunceli İllerinin kırsal kesimlerinden elde edildi. CCHFV antijeni ELISA ile Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda çalışıldı. Çalışma sonucunda 518 inek sütünün 5 (%0.96)'inde, 82 koyun sütünün 6 (%7.3)'sında toplam 600 süttten 11 (%1.8)'inde CCHFV antijen pozitifliği saptandı.

Bu çalışma çiğ süt tüketimi ve süt sağımının çıplak elle yapılmasının hastalık bulaşmasında rolü olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** CCHFV antijeni, çiğ inek sütü, çiğ koyun sütü

**SUMMARY**  
**Investigation of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Antigen**  
**in Raw Cow Milk and Raw Ewe Milk**

**Gülsüm AKDENİZ M.D.**

**Medical Expert Thesis**

**SİVAS, 2010**

Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is a viral hemorrhagic fever that caused by Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV) and the illness characterized with fever and hemorrhage. Causing virus transmits usually by tick attachment and tick exposure, and less frequently by contact with CCHF patients and their blood in hospitals and contact with blood of infected animals and carcasses. In Turkey, 30-40 percent of CCHF patient have no history of tick exposure. It was reported previously that raw milk has potential source for CCHF transmission but, until now a virus antigen investigation is not performed. For this reason, in this study, the presence of CCHF antigen in raw cow and ewe milk of the animals of CCHF patients in our region is investigated.

Raw milk samples of was obtained cow and ewe of CCHF patients who were followed up in the Department of Infectious Diseases and Clinical Bacteriology of Cumhuriyet University, Faculty of Medicine between April and March 2008 were included. During the study period, a total of 600 raw milk samples (518 raw cow milk, 82 raw ewe milk) milked from the animals in the morning time. These samples transported to research center under the cold chain conditions and stored in a deep freezer at  $-84^{\circ}\text{C}$  until performing analyze. Milk samples obtained from the rural areas of Sivas, Tokat, Giresun, Yozgat and Tunceli cities. CCHFV antigen was analyzed by ELISA method in department of Clinical Microbiology and Microbiology, Cumhuriyet University, Faculty of Medicine, in Sivas. We found that 5 (0.96%) of 518 raw cow milk and 6 (7.3%) 82 raw ewe milk, a total of 11 (1.8%) milk samples were viral antigen positive.

This study suggests that raw milk consumption and milking by bare hands may have a role in the transmission of CCHF.

Key Words: CCHFV antigen, raw cow milk, raw ewe milk

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	x
TABLOLAR.....	xi
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Kırım-Kongo kanamalı ateş.....	3
2.1.1.Tanım.....	3
2.1.2.Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Hayvanlarda seroepidemiyolojik araştırmalar.....	7
2.1.4.Virüs mikrobiyolojisi ve epidemiyolojisi.....	8
2.1.5.Bulaşma.....	10
2.1.6.Klinik bulgular ve hastalığın seyri.....	13
2.1.7.Patogenez.....	14
2.1.8.Laboratuvar bulguları.....	16
2.1.9.Tanı.....	17
2.1.10.Ayırıcı tanı.....	20
2.1.11.Tedavi.....	20
2.1.11.1.Destek tedavisi.....	20
2.1.11.2.Antiviral tedavi.....	20
2.1.11.3.Diğer tedavi seçenekleri.....	22
2.1.12.Korunma ve kontrol.....	23
2.1.13.KKKA'da dezenfeksiyon.....	24
2.2.Hayvan Kaynaklı Süt.....	26
2.2.1.Tanım.....	26
2.2.2.Sütün bileşenleri ve beslenme açısından önemi.....	26
2.2.3.Sütün genel toplum ve sağlık açısından önemi.....	27
2.2.4.Sütün kontaminan mikroorganizmalar.....	28
2.2.4.1.Sütte bulunan mikroorganizmalar.....	31



2.2.4.2.Sütte bulunan yabancı maddeler.....	34
2.2.5. Süt hijyeninde uygulanan yöntemler.....	37
2.2.5.1.Süt hijyeninde alınacak genel tedbirler.....	37
2.2.5.2.Sütün soğutulması.....	37
2.2.5.3.Süte uygulanan ısıl işlemler.....	39
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	45
4.BULGULAR.....	47
5.TARTIŞMA.....	50
6.SONUÇ ve ÖNERİLER.....	56
7.KAYNAKLAR.....	57
8.ÖZGEÇMİŞ.....	73
9. EKLER.....	74

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

- ALT: Alanin aminotransferaz  
aPTT: Aktive parsiyel trombin time  
AST: Aspartat aminotransferaz  
CCHFV: Crimean-Congo hemorrhagic fever virus  
CEE: Orta Avrupa kene ensefaliti  
CEEV: Orta Avrupa kene ensefaliti virüsü  
CPK: Kreatin fosfokinaz  
DNA: Deoksiribonükleik asit  
DİK: Dissemine intravasküler koagülopati  
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü  
Gc: Gc glikoproteini  
Gn: Gn glikoproteini  
EIA: Enzyme Immune Assay  
ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay  
HIV: Human Immunodeficiency Virus  
HTST: High Temperature Short Time  
IFA: Immun Fluoresan Assay  
IgG: Immünglobulin G  
IgM: Immünglobulin M  
ITP: İdiyopatik trombositopenik purpura  
IL: İnterlökin  
KKKA: Kırım-Kongo kanamalı ateşi  
LDH: Laktat dehidrogenaz  
L genom segment: Büyük RNA segmenti  
LTLT: Low Temperature Long Time  
M genom segment: Orta büyüklükteki RNA segmenti  
OD: Optik dansite  
PAI: Plazminojen aktivatör inhibitörü  
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu  
PT: Protrombin time  
RNA: Ribonükleik asit

RSSE: Rusya ilkbahar-yaz ensefaliti

RSSEV: Rusya ilkbahar-yaz ensefaliti virüsü

RT-PCR: Real-time polimeraz zincir reaksiyonu

S genom segment: Küçük RNA segmenti

TBE: Tick-borne encephalitis

TNF: Tümör nekrozis fakör

TTP: Trombotik trombositopenik purpura

UHT: Ultra High Temperature

VKA: Viral kanamalı ateş

YDP: Yaygın damarıçi pıhtılaşması

**ŞEKİLLER**

Şekil 2.4. KKKA virüsünün doğadaki canlılar arasındaki sirkülasyonu.....	11
Şekil 4.1. CCHFV antijen pozitifliği saptanan inek ve koyun süt örneklerinin ELISA testi mikropate görünüşleri.....	49

**TABLolar**

Tablo 2.1.2.1.Ülkemiz genelinde 2002-2009 yılları arasında KKKA vaka ve ölümlerin yıllara göre dağılımı.....	7
Tablo 2.1.9.1.KKKA'da klinik tanımlama, vaka tanımları, vakalara yaklaşım önerileri ve tanıda kullanılan laboratuvar kriterleri.....	18
Tablo 2.2.4. Sütteki bakteri sayısı artışı üzerine sağım koşullarının ve buna bağlı olarak sürenin etkisi.....	31
Tablo 2.2.4.1. İnsanlarda süt aracılığı ile gelişen enfeksiyonlar ve bulaşmanın temel kaynakları.....	35
Tablo 2.2.5.3. Süte uygulanan ısı işlemler, doğrulama testi yanıtları ve yöntemlerin mikroorganizmalar üzerindeki etkileri.....	43
Tablo 4.1. CCHFV antijen pozitifliği saptanan sütlerin temin edildiği hayvanların sayısı, cinsi ve yerleşim yerleri.....	48

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV) ile oluşan, temel olarak ateş ve kanama ile seyreden, şiddetli hastalığı olanlarda şok ve önemli oranda mortal seyredabilen bir viral kanamalı ateş (VKA) hastalığıdır (1-3). Virüs, insanlara sıklıkla infekte kene yapışması, teması veya kene kırması ile bulaşır. Ülkemizin farklı bölgelerinde yapılmış olan çalışmalarda, KKKA vakalarının infekte keneler tarafından ısırılma veya kene ile temas oranları %50-60 olarak bildirilmiştir (1,4,5). Türkiye genelinde yapılmış olan bir çalışmada, 2002-2007 yılları arasındaki KKKA vakalarında infekte kene yapışması veya kene temas oranları %69 olarak bildirilmiştir (6). Hastalık viremik hayvanların kesilmesi sırasında hayvana ait kan ve dokularla temas sonucunda ve etin işlenmesi sırasında da bulaş mümkündür (7,8). KKKA hastalığında, başka bir bulaş yolu da nozokomiyal bulaşmadır. Nozokomiyal bulaşta özellikle endemik bölgelerde hastanede çalışan sağlık personeli ciddi risk altındadır. Bu hastalara bakım veren sağlık çalışanlarına hastaların sekresyonları, infekte doku ve kanı ile bulaş olabilir (7,9,10).

İnsan yaşamının her döneminde, beslenme açısından büyük öneme sahip olan hayvan kaynaklı çiğ süt; bir veya daha fazla inek, keçi, koyun veya mandanın sağımı ile elde edilen, 40°C'nin üzerinde ısıtılmamış veya eşdeğer etkiye sahip herhangi bir işlem görmemiş kolostrum dışındaki meme bezi salgısıdır (11). Birçok yiyecek ve içecek, canlıların besin ihtiyaçlarını belirli bir oranda karşıladığı halde, süt canlıların ihtiyaç duyduğu tüm besin maddelerini en uygun şekilde ve oranda bünyesinde bulduran, her türlü gıda maddesinin yerini alabilen, fakat kendisinin yerini hiçbir gıda maddesinin alamadığı çok önemli hayvansal bir gıda maddesidir (12). Süt ve süt ürünleri geniş kitleler tarafından tüketildiğinden güvenli gıda klasifikasyonunda birinci sırada yer almaktadır (13). Mükemmel bir besin maddesi olan sütün nötral PH'sı, uygun karbonhidrat yapısı, protein ve yağlardan oluşan zengin kombinasyon mikrobiyal çeşitlilik ve birçok mikroorganizmanın üremesi açısından mükemmel bir ortam oluşturmaktadır (14).

Hayvan kaynaklı sütün tüketilmeye başlandığı andan itibaren tüm dünyada kontamine süt ve süt ürünlerine bağlı olarak gelişen birçok hastalık tespit edilmiştir (15). Ülkemizde tarım sektörü nüfusun %66'sını istihdam etmektedir. Yapılan bu

etkinliklerin üçte birini hayvancılık oluşturmaktadır. Bu kapsamda, yıllık üretilen süt miktarı 10 milyar litredir. Bu süt miktarının 6 milyar litresi pastörizasyon ve resmi kalite kontrol yapılmadan tüketilmektedir. Sütün yeterli hijyenik önlemler alınmadan ve gerekli ısıl işlemler uygulanmadan tüketilmesi, birçok enfeksiyon hastalığının ortaya çıkmasına neden olarak toplum sağlığını tehdit eder. Ülkemizde üretilen sütün %90'ı inek sütü, diğer bölümü keçi, koyun ve manda sütünden oluşmaktadır (16). Evcil hayvanlar aracılığı ile süte, süt ve süt ürünleri vasıtasıyla insanlarda enfeksiyöz hastalıklara neden olan patojenler arasındaki bir grubu da virüsler oluşturmaktadır (17,18).

PubMed bazlı bir internet taramasında "CCHF ve milk" kelimeleriyle CCHFV ile koyunların deneysel olarak enfekte edilmesi ve anne sütünde CCHFV araştırılması ile ilgili 2 yayın bulunmaktadır (19,20). Hayvanlardan elde edilen süt ve süt ürünleri ile bulaşan virüslerle ilgili olarak bizim çalışmamıza en yakın olan grupta *Flaviviridae* ailesinin üyesi olan kene kaynaklı ensefalit (TBE) kompleksi olarak bilinen bir alt grupta sınıflandırılan virüs enfeksiyonları bulunur. Bu grupta Orta Avrupa kene ensefaliti (CEE), Rusya ilkbahar-yaz ensefaliti, Powassan ensefaliti, Kyanasur Forest hastalığı, Alkhumra hemorajik ateşi ve diğer bir *Flaviviridae* üyesi olan Louping-ill hastalığı bulunur (18).

Buradan yola çıkarak bu çalışmada Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakteriyoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne KKKA tanısıyla yatan hastalara ait toplam 600 inek ve koyun sütünde Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) ile CCHFV antijen varlığını inceledik. Amacımız ülkemizde CCHFV bulaşmasında enfekte kene yapışması ve keneye temas oranının %69 oranında olması, değişik bölgelerde bu oranın %50-60 olması, hastalarda yaklaşık %30-40 oranında bulaşma kaynağının tespit edilememesi nedeniyle virüsün bulaşmasında hayvan sütünün rolü olabileceğini göstermekti.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİ

#### 2.1.1 Tanım

VKA gurubu hastalıklar ağır klinik seyirli olabilen, ateş ve şiddetli olgularda şok ve kanama ile seyreden bir infeksiyon hastalığı gurubudur (21). VKA etkeni olan virüsler *Flaviviridae*, *Filoviridae*, *Arenaviridae* ve *Bunyaviridae* ailelerinde bulunmaktadır. *Flaviviridae* ailesinde Yellow fever virüs, Dengue virüs, Kyasanur orman hastalığı, Omsk hemorajik ateşi ve Alkhumra hemorajik ateşi virüsleri; *Filoviridae* ailesinde Marburg ve Ebola virüsleri; *Arenaviridae* ailesinde ise Lassa, Junin, Machupo, Guanarito, Sabia virüsleri; *Bunyaviridae* ailesinde CCHFV, Rift Vadisi ateşi, Hantavirüs ve Garissa virüsü bulunmaktadır (22-24). VKA etkenleri arasında yer alan Lassa, Marburg, Ebola ve CCHF virüslerinin kişiden kişiye geçiş ve bunun sonucunda da önemli salgınlar oluşturduğu bilinmektedir (21).

#### 2.1.2 Epidemiyoloji

KKKA hastalığı, insanlarda şiddetli kanamalı ateşe neden olabilen zoonotik bir infeksiyondur. Hastalık XII. yüzyılda Tacikistanlı bir doktor tarafından kanama ve ateşle seyreden tipik klinik tablosu ile tanımlanmış, Özbekistan'da yöresel adı ile hastalık yıllarca Khungripta (kan alımı), Khunymuny (burun kanaması) ve Karakhalak (kara ölüm) gibi isimlerle anılmıştır. II. Dünya Savaşında 1944-1945 yıllarının yaz aylarında Batı-Kırım steplerinde görülen ilk salgın, Nazi işgalinden yeni kurtulan ve köylülere yardım eden Sovyet askeri personeli arasında görülmüş ve 200'den fazla kişiyi etkilemiştir. Hastalığın, başlangıçta kene ile ilişkisi belirlenmiş ve hastalığa Kırım kanamalı ateşi adı verilmiştir. Daha sonra etken virüs akut hastalık tablosunda bulunan insanlardan ve *Hyalomma marginatum marginatum* cinsi yetişkin kene ve larval formlardan izole edilmiştir. Etken olarak da hastaların kanlarından bir virüs elde edilmiştir. Kongo virüsü ise 1956 yılında Zaire'de ateşli bir hastadan izole edilmiştir. Aradan geçen 11 yıldan sonra, 1967 yılında Simpson ve arkadaşları 5'i laboratuvar kaynaklı 12 hasta tanımlamış ve hastalardan alınan kanın yenidoğan farelere intraserebral inokülasyonu sonucu virüs izole edilmiştir. Aynı araştırmacılar, 1956 yılında izole edilmiş olan virüs ile bu virüslerin aynı virüs olduklarını bildirmişlerdir.



1969'da Kongo virüsü ile Kırım kanamalı ateşi virüsünün biyolojik olarak benzer oldukları gösterilmiştir (25,7).

Hastalık sıklıkla Afrika, Asya, OrtaDoğu ve Doğu Avrupa'da endemiktir. 1970'li yıllardan önce olguların çoğunluğu eski Sovyetler Birliği (Kırım, Astrahan, Rostov, Özbekistan, Kazakistan, Tacikistan), Bulgaristan, daha fazla olmak üzere Zaire (Kongo) ve Uganda'dan bildirilmiştir. 1970-2000 yılları arasında Güney Afrika Cumhuriyeti, Kongo, Burkino Faso, Tanzanya, Senegal ve Moritanya, Irak, Pakistan, Birleşik Arap Emirlikleri, Suudi Arabistan, Umman ve KuzeyBatı Çin'den önemli sayıda olgu bildirilmiştir. 2000 yılından itibaren Pakistan, İran, Senegal, Arnavutluk, Bulgaristan, Yugoslavya, Türkiye, Kenya ve Moritanyadan yeni salgınlar bildirilmiştir. Yunanistan'da ilk insan olguları 2008'da bildirilmiştir (26-28).

Hastalık Çin Halk Cumhuriyeti'nde ilk defa 1965 yılında Sincan'ın batısındaki Bachu yöresinde görülmüş ve 1983 yılında Sincan Kanamalı Ateşi olarak isimlendirilmiştir. 1965 yılından itibaren 30 yılda Çin'de 260 KKKA vakası bildirilmiş ve vakalar %21 ölümle sonuçlanmıştır (29,30). Pakistan'da 1976-2000 yılları arasında görülen KKKA salgınlarında 101 KKKA vakasından %40'ı kaybedilmiştir (31). Suudi Arabistan'da 1989 ve 1990 yıllarında mezbaha işçileri arasında 40 KKKA vakası tanımlanmış ve bunların %30'u ölümle sonuçlanmıştır (32). Birleşik Arap Emirlikleri'nde 1994 ve 1995 yılları döneminde, Mart ve Kasım ayları arasında KKKA'dan şüpheli olgular taranmış ve 16'sı et ve et ürünleri satan market, mezbaha ve deri fabrikası işçisi olmak üzere 35 olgu KKKA olarak tanımlanmış ve bu olgular arasındaki ölüm oranı % 62 olarak bildirilmiştir (33). Bulgaristan'da 1997 ve 2003 yılları arasında 124 KKKA vakası tespit edildiği ve vakaların 24'nün kaybedildiği bildirilmiştir (34). 2003'te Moritanya'da 38 KKKA vakası bildirilmiştir. Bu vakalar arasından 35'inin Nouakchhoff bölgesinden olduğu ve 6 vakanın kaybedildiği tespit edilmiştir (35). İran'da 2000-2006 yıllarının Haziran ve Ekim ayları arasında, toplam 873 şüpheli olgunun değerlendirilmesi sonucunda, olgulardan 341'inin KKKA olarak tanımlandığı ve 57'sinin ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir (36). Rusya Federasyonu'nda 2002 ve 2008 yılları arasında 839 KKKA olgusu ve bu olgulardan 27 (%3.2)'sinin kaybedildiği bildirilmiştir (37).

Doğu Avrupa ve Asya'da gelişen KKKA epidemilerinin genel olarak insanlar tarafından oluşturulan çevresel şartlara bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. İkinci Dünya Savaşı yıllarında savaş nedeniyle tarım alanlarının boşaltılması, boşaltılan bu bölgelere askeri personelin yerleştirilmesi, ilerleyen zamanda tekrar bu bölgelerde tarım yapılması, sel alanlarının tarım alanlarına dönüştürülmesi ve doğal dokunun değişmesi gibi faktörlerin KKKA hastalığında etken kene popülasyonununun gelişmesi ve yayılması açısından oldukça önemli olduğu düşünülmektedir. Özellikle 1944 ve 1945 yıllarında, Kırım'daki ilk KKKA epidemisinin kene ile infekte olan bölgelerde tarım yapılmaya başlanması nedeniyle olduğu sanılmaktadır (8,34).

Çevresel faktörler arasında bulunan iklim koşullarındaki değişikliklerin kene popülasyonu üzerinde önemli etkileri bulunmakta ve bu duruma bağlı olarak kene ile bulaşan hastalıkların oluşumunu arttıran önemli bir faktör olarak görülmektedir (38,39). Kuzey yarı kürede *Hyalomma m. marginatum* keneleri, genellikle Nisan ve Mayıs aylarında sıcaklığın artmasıyla birlikte aktive olmaktadır. Ayrıca Mayıs ve Eylül ayları arasındaki dönemlerde de larva ve nimf formları aktif olarak bulunmaktadır. Her yüzyıl için küresel ısı artışı  $0.6^{\circ}\text{C}$  olarak hesaplanmış olmasına rağmen, 1976'dan itibaren yıllık ortalama ısı değerlerinin üç kat arttığı ve bu artış hızının beklenenden daha kısa sürede olduğu tespit edilmiştir. Oluşan iklim değişiklikleri sonucunda havaların ısınması, uygun ortamlarda kenelerin daha uzun süre canlı kalmalarına, daha hızlı gelişmelerine ve daha fazla üremelerine neden olabilmektedir (40,41).

KKKA hastalığı da mevsimsel özellik göstermektedir. Ülkemizde 2002–2003 KKKA salgınının görülmesinden önceki yıllarda, Nisan ayında  $5^{\circ}\text{C}$ 'yi geçen gün sayısının ve Nisan ayındaki ortalama sıcaklığın giderek arttığı tespit edilmiştir (41). Genel olarak KKKA hastalığının Haziran ve Eylül arasındaki aylarda ortaya çıktığı bildirilmektedir. Bununla birlikte hastalık, bölgeye göre değişebilmekte ve Ocak ayında da görülebilmektedir (25,42). Eski Sovyetler Birliği'nde Haziran ve Temmuz aylarında olgu sayısı bakımından en yüksek düzeye ulaşıldığı, olguların mevsimsel olarak dağılımının %61,4'ü Yaz, %24,2'si Sonbahar, %11,6'sı İlkbahar ve %2,8'inin Kış mevsiminde olduğu bildirilmiştir (43,44). Güney Afrika Cumhuriyeti'nde ise KKKA olgularının büyük bir bölümünün İlkbahar ve Sonbaharda ortaya çıktığı bildirilmiştir (24). Pakistan'da olgular sıklıkla Mart-Mayıs arasında görülmekle

birlikte, Ağustos, Eylül, Ekim, Kasım, Aralık, Ocak ve Şubat aylarında da vakaların olduğu bildirilmiştir (31).

Türkiye’de ilk defa 2002 yılında ilkbahar ve yaz aylarında Tokat, Sivas, Çorum, Amasya, Yozgat, Gümüşhane, Bayburt, Erzurum, Erzincan ve çevresi olmak üzere İç ve Doğu Anadolu bölgelerinin kuzeyi ile Karadeniz Bölgesi’nin güneyini kapsayan geniş bir coğrafi alanda kene teması öyküsü olan, ateş ve kanamalarla seyreden bir salgın dikkati çekmiştir. 2003 yılında da bu hastalığın KKKA olduğu anlaşılmıştır. Daha sonra Kastamonu, Bartın, Ankara, Çankırı, Bolu, Balıkesir, İzmir, Aydın, Kütahya ve diğer birçok İlde vakaların ortaya çıkmasıyla birlikte, hastalığın görüldüğü alanlar oldukça genişlemiştir (7,45).

Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi’ne ilk kez 2002 yılının Mayıs ayında Tokat yöresinden ateş, kas ağrıları, kanama ve gastrointestinal sistem yakınmalarıyla başvuran, lökopeni, trombositopeni ve karaciğer enzimlerinde yükseklik olan hastalar yatırılarak takip edilmiş ve bu hastaların bir kısmına sonradan serolojik olarak KKKA tanısı konulmuştur (46). Bakır ve ark.(1)’nin yapmış olduğu bir araştırmada Anadolu’nun merkezini ve doğusunu içine alan ve birbirine komşu olan 11 şehrin kırsal alanında vakalar görülmüş, bu olguların %80’inin Sivas, Tokat ve Yozgat illerinin kırsal bölgelerinden olduğu, vakaların Nisan ve Eylül ayları arasında görüldüğü bildirilmiştir. Olguların %90’ının çiftçi ve %60’ında da keneyle temas ve kene yapışma öyküsünün olduğu bildirilmiştir.

Kadanalı ve ark. (4)’nin yapmış olduğu bir çalışmada, Erzurum’da Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesinde 2004 ve 2006 yılları arasında KKKA tanısıyla izlenen vaka sayısının 63 olduğu, 32 (%50.8) vakada kene ısırma öyküsü bulunduğu, 59 (%93.6) vakanın da hayvancılık ve çiftçilik yaptığı tespit edilmiştir. Çalışmada vakaların Nisan ve Ağustos ayları arasında görüldüğü de bildirilmiştir. Midilli ve ark. (5)’nin yapmış olduğu çalışmada, 2006 yılının Haziran ayında Çorum, Giresun, Gümüşhane, Kastamonu, Kırklareli, Rize, Tokat ve Yozgat illerinden gelen 10 KKKA olgusu bildirilmiştir. Çalışmada olguların 6 (%60)’nda kene teması öyküsünün olduğu da tespit edilmiştir.

T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından, 2002-2008 yıllarını kapsayan dönemde ülkemizin 69 ilinde KKKA vakalarının tespit edildiği bildirilmiştir. Bu veriler doğrultusunda, son yıllarda Antalya, Adana, İçel, İzmir, Aydın, Kütahya ve Muğla

gibi, ülkemizin batı ve güney bölgelerinden de KKKA vakalarının bildirildiği görülmüştür. 2002-2008 yıllarında Sivas yöresinden toplam 292 KKKA vakası tespit edildiği ve bu vakalar arasından 7'sinin kaybedildiği bildirilmiştir. Sivas yöresine komşu olan İller arasında bulunan Tokat'tan, 2002-2008 yıllarında toplam 576 KKKA vakası tespit edildiği ve 23 vakanın ölümle sonuçlanması bildirilmiştir. Yöremize komşu olan diğer bir ilden Yozgat'dan, 2002-2008 yılları arasında toplam 340 KKKA vakası tespit edildiği ve bu vakalar arasından 21'nin kaybedildiği bildirilmiştir (45). Ülkemizde yerleşim yerlerine göre ölen vakalarla birlikte, KKKA vakalarının dağılımı en sonda verilmiştir (Bkz. EK 1).

T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından Türkiye genelinde 2002 ve 2009 yılları arasında 4453 KKKA vakası tespit edildiği ve bu vakalardan 218 (%4.9)'ünün kaybedildiği bildirilmiştir. Bu verilere göre yıllar itibarı ile tespit edilen KKKA vaka ve ölüm sayısında artış olduğu görülmüştür (45). Ülkemiz genelinde 2002 ve 2009 yılları arasında KKKA vaka ve ölümlerin yıllara göre dağılımı Tablo 2.1.2.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.1.2.1.** Ülkemiz genelinde 2002-2009 yılları arasında KKKA vaka ve ölümlerin yıllara göre dağılımı (45 No'lu kaynaktan alınmıştır).

Yıllar	Vaka sayısı	Ölüm
2002-2003	150	6
2004	249	13
2005	266	13
2006	438	27
2007	717	33
2008	1315	63
2009	1318	63
Toplam	4453	218

### 2.1.3 Hayvanlarda seroepidemiolojik araştırmalar

Dünya'da CCHFV açısından hayvanlarda seroepidemiolojik çalışmalar yapılmıştır. Çalışmalarda sığır, koyun, keçi, eşek, domuz, at ve deve gibi hayvanların

serumlarında antikorlar gösterilmiştir (7,9,47). İran'da 298'i koyun ve 150'si keçi olmak üzere, 448 küçükbaş hayvanda yapılmış olan bir çalışmada, koyunların %8'inde, keçilerin %46'sında ELISA ile anti-CCHFV IgG pozitif olarak bildirilmiştir (48). Umman'da evcil büyükbaş hayvanlar, risk gurubunu oluşturan insanlar ve keneler arasında yapılmış bir araştırmada 29 sığırdan 1(%3)'inde, 225 keçinin 61(%27)'inde, 126 koyunun 29 (%23)'unda, toplam 489 hayvanın 108 (%22)'inde ELISA ile anti-CCHFV IgG'nin pozitif olduğu bildirilmiştir (49). Senegal'de yapılmış olan bir çalışmada, Senegal'in dokuz farklı bölgesinde toplam 66 sürü içinden 942 koyun serumunda %10,4 oranında ELISA ile anti-CCHFV IgG'nin pozitif olduğu bildirilmiştir (50). Güney Afrika ve Zimbabwe'de 1965-1984 yılları arasında birçok hayvanda yapılmış olan çalışmada 3 zürafanın hepsinde, 13 gergedanın %54'ünde, 127 antilopun %46'sında, 287 bufalonun %20'sinde, 78 kudunun %22'sinde, 93 zebranın %17'sinde, 293 yabani tavşanın %14'ünde, 1305 rodentin %1,7'sinde, 74 yabani karnivorun %1,4'ünde ve 1978 evcil köpeğin % 6'sında seropozitiflik, toplam 522 maymunun serumlarının tamamında seronegatiflik saptandığı bildirilmiştir (51). Türkiye'de Tokat iline bağlı 60 köyde ineklerde yapılan bir çalışmada, inek serumlarında %79 oranında seropozitiflik olduğu, ayrıca ineklerin %74 oranında keneler tarafından enfeste olduğu ve bu kenelerin %83 oranında *Hyalomma* türleri olduğu, *Hyalomma* türlerinin de yaklaşık %95 oranında *Hyalomma m.marginatum* olduğu bildirilmiştir (52).

Güney Afrika Cumhuriyeti'nde 1996'da devekuşu eti mezbahasında çalışan işçilerin kanla teması veya hayvanların derisini yüzerken kene teması sonucunda virüs ile enfekte oldukları bildirilmiştir (53). Salgın sırasında bu kuşlarda antikor saptanmamış, fakat devekuşları deneysel olarak enfekte edilmiş ve enfeksiyondan sonra 1-4 gün süreyle viremi gözlenmiştir (53,54).

#### **2.1.4 Virus mikrobiyolojisi ve moleküler epidemiyolojisi**

CCHFV, *Bunyaviridae* ailesinden *Nairovirus* cinsinde yer almaktadır. Bu grupta 34 adet virüs tanımlanmıştır. Virüs, zarflı, tek sarmallı, negatif polariteli, üç segmentli RNA genomuna sahiptir. Üç segmentten oluşan viral genom, dört yapısal proteini kodlamaktadır. Viral genomun L (large) ve M (medium) segmentleri RNA bağımlı RNA polimeraz ve yüzey glikoproteinlerini, S (small)

segmenti nükleokapsid proteinlerini kodlamaktadır (55). Gn ve Gc glikoproteinlerinin duyarlı hücrelerde bulunan reseptör bölgelerini tanımaktan sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Duyarlı olan hücrelerde reseptörlere bağlanan virüsler endositoz yoluyla hücre içine alınır. Virüsün çoğalması sitoplazma içerisinde meydana gelir. Nükleokapsid sitoplazmaya serbestlenir. Viral replikasyonu takiben, endoplazmik retikulumdan tomurcuklanarak ayrılırlar ve golgi bölgesinde sitoplazmik veziküller içine alınırlar. Vezikül içindeki ortamın asitleşmesi sonucunda glikoproteinlerin üç boyutlu yapısında değişiklikler ortaya çıkar ve virüsle vezikül membranının füzyonu gerçekleşerek virüs en dıştaki zarını almış olarak hücre dışına çıkar (2).

Günümüzde virüslerin genetik farklılıkları nükleik asit sekans analizleri ile ortaya konmuştur. Birçok nükleik asit sekanslama işleminde S genom segmenti temel alınırken, yapılan son çalışmalarda M genom segmenti de sekanslanmaktadır. Artropodlarla bulaşan RNA virüsleri genellikle daha az genomik değişkenlik gösterirler. Bunun nedeni bu virüslerin hem artropodlarda hem de omurgalılarda replikasyon kapasitelerini düşürmeden varlıklarını sürdürmek zorunda olmalarından kaynaklanır. CCHFV'nde ise bu durum beklenenden daha yüksek düzeydedir. En yüksek değişkenliğin glikoproteinleri kodlayan M segmentinde olduğu ve bu duruma rağmen proteinlerin işlevleri bakımından önemli olan bölgelerin korunduğu tesbit edilmiştir. Genetik çeşitliliğin diğer bir nedeni, virüs genomunun üç segmentli olması nedeniyle genetik reasortman oluşabilmesidir. Bu oluşum virüsün kenelerde gerçekleştirdiği koinfeksiyonlarla sağlanmaktadır. Kenelerde virüs varlığının uzun süre devam edebilmesi durumu, kenelerin birden fazla kökeni eşzamanlı olarak bünyesinde barındırma olasılığını kolaylaştıran bir faktör olabileceği düşünülmüş, S ve M segmentlerinin filogenetik analizlerinde buna dair kanıtlar elde edilmiştir (56,57).

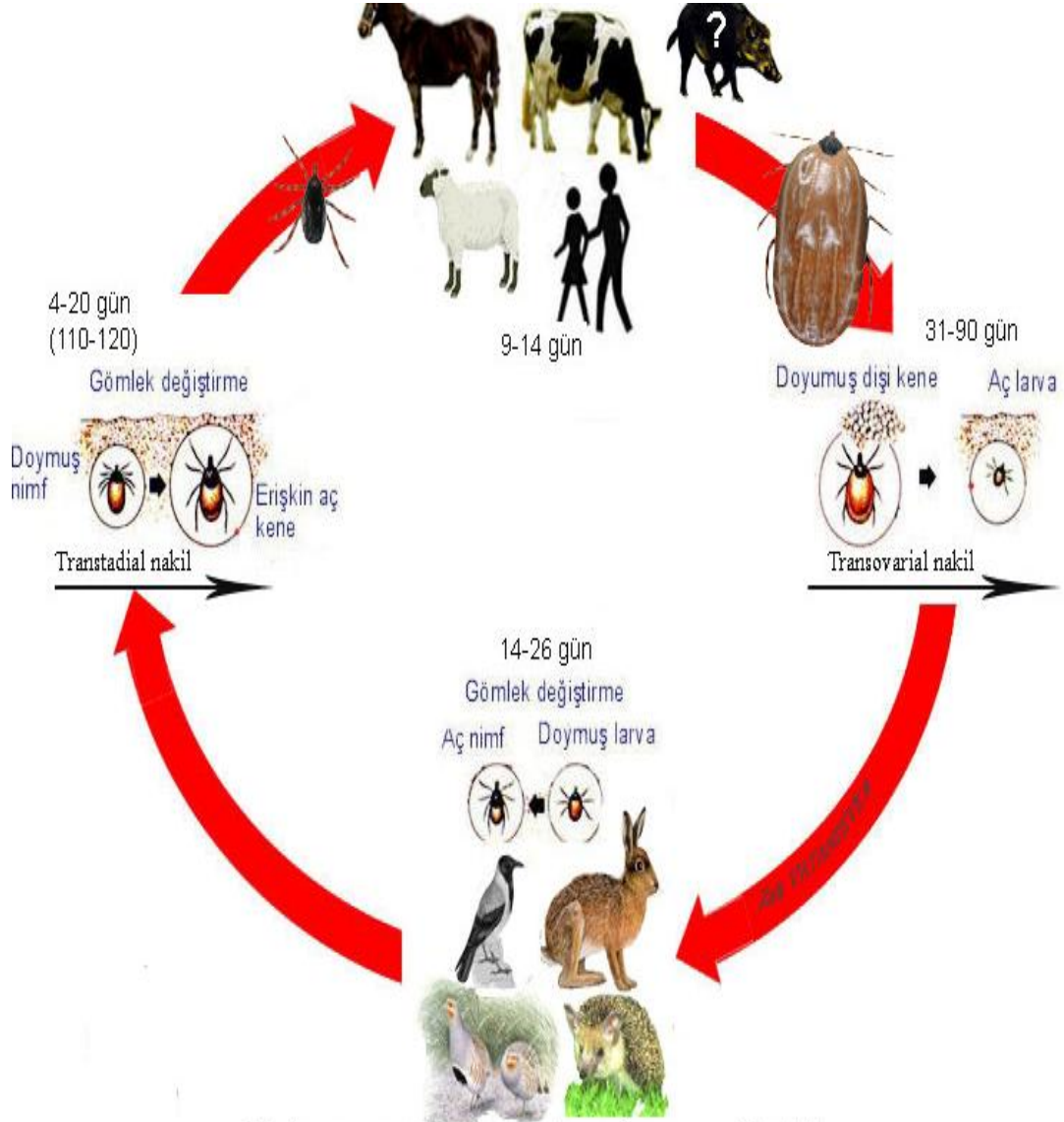
Yapılan filogenetik analizlerde genellikle S segmenti dizilerinin bir bölümü kullanılmaktadır. S segmentinin sekans analizi sonucu virüs farklı coğrafik dağılım gösteren 7 gruba ayrılmıştır. CCHFV'de, Yunan suşu AP92 hariç, düşük genetik farklılıkları nedeniyle Avrupa suşları aynı grupta yer almaktadır. Avrupa suşları güneydoğu Rusya suşları ile benzer özellikler göstermektedir. Türkiye'de keneler ve hastalardan elde edilerek nükleotid dizileri saptanan KKKAV izolatlarına

göre, sadece bir izolatın Avrupa 1 grubunda, diğer tüm izolatların Avrupa 2 grubu olarak adlandırılan Doğu Avrupa-Rusya suşları ile birlikte aynı grupta yer aldığı bildirilmiştir (34,57). Avrupa 1 grubunda yer alan izolat, Midilli ve ark. (5)'nin yapmış olduğu bir çalışmada Kırklareli İline bağlı Bulgaristan sınırına yakın bir bölgede yaşayan hastadan elde edilmiştir. Virüsün M segment filogenetik analizlerine göre Türkiye, Rusya ve Kosova suşları ile birlikte grup 5'de yer alır (58).

### 2.1.5 Bulaşma

CCHFV, insanlara sıklıkla infekte kene teması ve viremik hayvanların kesilmesi sırasında hayvana ait kan ve dokularla temas sonucunda bulaşmaktadır (7,8,59). Epidemiyolojik olarak en önemli bulaş yolu infekte kenelerin kan emmesidir. Keneler hastalığın doğadaki esas taşıyıcısı ve rezervuarı olarak kabul edilirler. Diğer rezervuarlar kirpi, domuz, fare, tavşan gibi vertebralı yabani hayvanlar ve kanatlılardır (7,59). Virüs kenelerde ömür boyu (1-1,5 yıl) bazen nesiller boyu kalabilmekte ve çoğalabilmektedir. CCHFV 34 kadar keneden izole edilmiştir. Ancak bu türler arasında bazı *Hyalomma* türleri özellikle de *Hyalomma m. marginatum* belirgin biyolojik vektör olarak saptanmıştır. Kenelerin gömlek değiştirme olarak tanımlanan larva döneminden nimf dönemine dönüşüm sırasında 2-3 hafta süreyle kan emip beslenirler ve doymuş nimf olarak toprağa düşerler. Daha sonra 4 ile 20 gün arasında gömlek değiştirerek aç erişkin haline gelirler. Erişkin keneler toprakta veya bodur bitkiler altında gizlenerek yabani, evcil hayvanlar ve insan gibi konaklara tutunurlar. Bu konaklarda 9-14 gün boyunca kan emer ve burada çiftleşir. Doyan dişi keneler toprağa düştükten sonra yaklaşık olarak 7000 kadar yumurta bırakıp ölürlar. Bir kenenin gerçek anlamda vektör olarak kabul edilebilmesi için larva ve/veya nimf dönemindeyken kan emdiği viremik konaktan virüsü alabilmesi, gömlek değiştirme dönemlerinde bunu koruması, bundan sonraki diğer gelişme dönemlerinde (nimf/erişkin) duyarlı olan konaklardan kan emerken etkeni konağa verebilmesi gerekmektedir. Bu durum transtadial geçiş olarak tanımlanır. Aynı şekilde erişkin dönemdeyken infekte olan konaklardan kan emen dişi kenenin virüsü alıp kendi yumurtalarına aktarabilmesi transovarial geçiş olarak tanımlanır. Genelde kış dönemini doymuş nimf veya aç erişkin olarak inaktif halde geçiren keneler, havaların ısınmasıyla birlikte tekrar aktif hale gelerek biyolojik döngülerine buradan devam ederler. Bu durum, hastalığın bir yıldan diğer yıla geçişini sağlayan

en önemli unsurlardandır. Kene popülasyonunun yoğunluğu, beslenme tarzları ve iklim faktörleri bir kene türünün etkili bir vektör olup olamayacağını etkileyen önemli faktörlerdir (59,60).



**Şekil 2.4.** KKKK virüsünün doğadaki canlılar arasındaki sirkülasyonu

(61 No'lu kaynaktan alınmıştır)

*Amblyomma variegatum*, *Hyalomma m. marginatum*, *Hyalomma marginatum marginatum rufipes*, *Hyalomma anatolicum anatolicum*, *Hyalomma truncatum*, *Hyalomma asiaticum asiaticum*, *Hyalomma impeltatum*, *Dermacentor marginatus*, *Rhipicephalus evertsi*, *Rhipicephalus rossicus* gibi kene türleri gerçek anlamda



vektör kapasitesine sahip olup bunlardan özellikle *Hyalomma* türlerinin KKKA epidemilerinde çok etkin rol oynadıkları bilinmektedir. *Hyalomma m. marginatum* Kırım, Kafkaslar ve Balkanlar'da; *Hyalomma a. anatolicum* İran, Türkmenistan, Pakistan ve Tacikistan'da; *Hyalomma a. asiaticum* Orta Asya ve Çin'de; *Hyalomma m. rufipes* ise Afrika'da virüsün ana vektörleri olduğu bilinmektedir (59,62).

KKKA hastalığında başka bir bulaş yolu nozokomiyal bulaşmadır. Endemik bölgelerde hastanede çalışan sağlık personeli, kanaması olan hastaların izlenmesinde ciddi risk altındadırlar (9,10). Özellikle hastalara ait enfekte kana maruz kalan sağlık çalışanlarının %8.7'sinde, iğne yaranması olanların ise %33'ünde KKKA hastalığı gelişmektedir (63). Bulgaristan'da 1953-1965 yılları arasında gelişen salgından sonra %52 ölüm oranıyla 42 nozokomiyal olgu saptanmıştır (9). Pakistan'da 1976 yılında biri cerrah olmak üzere üçü ölen 11 sağlık çalışanında hastalık saptanmıştır (64). Yine Pakistan'da 1994 yılında üç sağlık çalışanı enfekte olmuş ve 2002 yılında da enfekte olan iki sağlık çalışanından biri ölmüştür (65,66). Dubai'de 1979 yılında bir salgında beş sağlık çalışanı hastalanmış ve ikisi ölümle sonuçlanmıştır (64). CCHFV'ün laboratuvar ortamında laboratuvar personeline de bulaşabildiği bilinmektedir. 1977'de Güney Afrika Cumhuriyeti'nde 5 laboratuvar kaynaklı olgu bildirilmiştir (67). 1984'te Güney Afrika Cumhuriyeti'nde bir olguyu takiben hastalanan 7 sağlık çalışanından birisi ölmüştür (68). Bu hastanedeki epidemi sırasında indeks olgu ile birlikte toplam 8 KKKA olgusu takip edilmiş, epidemiyolojik araştırmalar sırasında, 3'ü iğne batması olmak üzere toplam 9 sağlık personeli yaranmıştır. Bu yaranmalardan 3'ünde KKKA gelişmiştir. Aynı araştırmada hemoraji gelişen hastalar ile toplam 46 temas öyküsü saptanmış, bunlardan 4'ünde KKKA gelişmiştir. Hemorajisi olan ve olmayan hastalar ile olan toplam 459 temas öyküsü saptanmış ve yaklaşık infektivite oranı 7/459 (%1.5) olarak bildirilmiştir. Hasta ile temasının olmadığını ifade eden beşinci hemşire sonradan atık torbası ile temas ettiğini ifade etmesi, virüsün direkt temas dışında KKKA hastalarına ait olan atık torbalarının da potansiyel bulaş kaynağı olabileceğini göstermesi açısından önem taşımaktadır (63). İran'da KKKA hastalığının endemik olarak görüldüğü bölgelerde bulunan toplam 3 üniversite hastanesinde çalışan 129 sağlık personeli arasında yapılan çalışmada, 129 kişinin 5 (%3.87)'nde ELİSA ile seropozitiflik olduğu bildirilmiştir. Seropozitiflik saptanan çalışanların %7.1'inde

perkütan temas, %3.92'sinde kanla temas, % 9.52'sinde hastaların vücut sıvılarıyla temasın olduğu tespit edilmiştir (43). Yılmaz ve ark. (6)'nın yapmış olduğu bir çalışmada da Türkiye'de 2002-2007 yılları arasında nozokomiyal vaka sayısı 3 (% 0,016) olarak bildirilmekle birlikte nozokomiyal vaka sayısının daha fazla olduğu bilinmektedir.

Hastalık için tarım çalışanları ve hayvancılık ile uğraşanlar (çiftlik çalışanları, çobanlar, kasaplar, mezbaha çalışanları, et ve et ürünleri market işçileri), veterinerler, endemik bölgelerde görev yapan sağlık personeli, askerler, deri fabrikalarında çalışan personel ve endemik bölgelerde kamp yapanlar yüksek risk altında bulunmaktadır (24,40).

### **2.1.6 Klinik bulgular ve hastalığın seyri**

KKKA hastalığının inkübasyon süresini virüsün alınma yolu ve alınan viral yük miktarının belirlediği düşünülmektedir. Kene ısırığını izleyen infeksiyonlarda inkübasyon süresi genel olarak 1-3, en fazla 9 gündür (23,32). Ergönül ve ark. (69)'nın yapmış oldukları bir çalışmada, bu süre ülkemiz için ortalama 5,5 gün olarak bildirilmiştir. İnfekte kan veya doku ile temas sonrasında gelişirse inkübasyon süresi 5-6 gün en fazla 13 gün olabilmektedir (21,34). KKKA hastalığının klinik tablosu hafif, orta ve ağır olmak üzere üç formda görülür (70). Ağır olgularda klinik gidişat inkübasyon dönemi, prehemorajik dönem, hemorajik dönem ve konvalesan dönem olmak üzere dört fazda seyreder (34). İnkübasyon dönemini takiben prehemorajik dönem başlar.

Prehemorajik dönem ortalama 3 gün sürer. Bu dönemde genelde ilk ortaya çıkan semptom baş ağrısıdır. Daha sonra üşüme ve titremeyle yükselen ateş ortaya çıkar. Bu bulguların dışında baş dönmesi, boğaz ağrısı, aşırı halsizlik, yorgunluk, kas ve eklem ağrıları ortaya çıkar. Bazen semptomlara bulantı, kusma, karın ağrısı, sulu ishal de eşlik edebilir (3,32,71). Nadir de olsa baş dönmesi, ense ağrısı, sarılık, duygu- durum değişiklikleri ve fotofobi başlangıç semptomlarına eklenebilir. Hastaların yüz ve konjunktivalarında hiperemi gözlenir. Bu dönemde hastada huzursuzluk, birkaç gün içinde de bilinç bulanıklığı, ajitasyon ve konfüzyon gelişir (70,71). Sıklıkla görülen diğer bulgular arasında hepatomegali ve splenomegali yer alır. Ülkemizde yapılmış olan çeşitli çalışmalarda hepatomegali görülme oranı %20-40, splenomegali görülme oranı ise % 14-23 olarak bildirilmiştir (1,34,72).

Hemorajik dönem, hastalığın 3-6. günlerini kapsar. Bu dönem hızlı gelişir. Peteşial formdan, mukoza ve deride yaygın kanamalara kadar görülen birçok değişik formda seyreder (21,69,70). En sık burun (epistaksis), diş eti, gastrointestinal sistem (hematemez, melena, intraabdominal kanama), uterus (menometroraji), üriner sistem (hematüri) ve solunum sistemi (hemoptizi) kanamaları ortaya çıkar (34,69,70). Karın ağrısı olan bazı hastalara, akut batın ön tanısı ile cerrahi müdahalede bulunulmuştur. Ayrıca gastrointestinal kanal, ağız, burun veya uterustan açık kanamalar sonucunda hastalarda hipotansif ataklar görülebilmektedir (3,21,73). Yine vakaların üçte birinde hepatomegali ve splenomegali gözlenir (34). Ağır seyreden olgularda hastalığın 5. gününden sonra hepatorenal sendrom, kardiyovasküler ve dissemine intravasküler koagülopati (DIK) ve şok gelişebilir. Santral sinir sisteminin tutulumu kötü prognoz göstergesidir (69,70). Bakır ve ark. (1)'nın yaptığı çalışmada splenomegali ve şuur değişikliğinin kötü prognostik faktörler olduğu belirtilmiştir.

Konvelesan dönem, yaklaşık olarak hastalığın başlangıcından itibaren 9-10. günlerde ortaya çıkar. Hafif ve orta derecede klinik seyir gösteren hastalar, yaklaşık 9-10. günde iyileşir ve tam iyileşme süreci 2-6 hafta sürer. Ölümler genellikle hastalığın ikinci haftasında görülür. Hastalar beyin, karaciğer, böbrek, kalp ve akciğer yetmezliğinden ve kanamalardan ölürlere (3,73-75). Yapılan değişik çalışmalarda ölüm oranları %5 ve %80'e kadar değişmekle birlikte, ortalama %20-50 arasındadır (34,66,71). İyileşen olgularda ise sekel görülmez (3,75).

### **2.1.7 Patogenez**

KKKA hastalığının patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. VKA'ların ortak özelliği antiviral yanıtı başlatan hücelere saldırılması, konağın immun yanıtının bozulmasıdır (76,77). Hasar virüsün replikasyonu ile birlikte immun ve vasküler sistemin zarar görmesiyle birlikte gerçekleşir (78). VKA'larda bağışıklık sistemi hastalığın iyileşmesinde önemlidir. Özellikle ağır hastalarda bozulmuş olan bağışık yanıt söz konusudur (79). Ebola virüslerinin oluşturduğu VKA'da hastalığın 2. haftasında hala virüse özgül antikor yanıt yoksa hastalık ölümle sonuçlanmaktadır (80,81). Ayrıca KKKA nedeniyle ölen hastalarda antikor yanıtının yetersiz olduğu bildirilmektedir (82,83). Daha önce KKKA nedeniyle ölen hastalarda interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10), interlökin-12 (IL-12) ve tümör nekrozis faktör- $\alpha$

(TNF- $\alpha$ ) gibi sitokinler araştırılmış ve yaşayan hastalara göre bu sitokinlerde anlamlı oranda yükseklik olduğu bildirilmiştir (84,85).

VKA oluşturan virüsler birçok hücre tipini infekte eder. Ölümle sonuçlanmış vakalardan ve deneysel olarak infekte edilmiş primatlardan alınmış olan dokuların immünohistokimyasal ve insitu hibridizasyon analizleri sonucunda, dendritik hücre, monosit ve makrofajlar, endoteller, hepatosit ve adrenal korteks hücrelerinde virüslerin replike olduğuna işaret etmektedir (79,86). VKA'ya neden olan virüsler temelde mononükleer hücreleri aktive eder ve çeşitli kemokin ve sitokinlerin salınımı gerçekleşir. KKKK patogeneğinde en önemli basamak olan endotel enfeksiyonu, direkt olarak endotel enfeksiyonu veya dolaylı olarak virüsün yönlendirdiği konak kökenli etmenlerin endotel aktivasyonuna ve disfonksiyonuna yol açması ile oluşur (76,87). Kemokinler de endotel hücreleri dolaylı olarak hedef alır. Endotel hasarı trombositlerin agregasyonuna ve degranülasyonuna neden olur. Bu durum intrinsik koagülasyon kaskadının aktivasyonu ile hemostatik yetmezliğe katkıda bulunur. KKKK'da virüsün temel hedefini endotel hücreleri, monositler ve hepatositler oluşturur (88). Virüs immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel çalışmalarda KKKK vakalarının endotel hücrelerinde gösterilmiştir. Bu hücrelerde virüs ve virüs ile ilişkili tübüloretiküler cisimciklerin saptanması, kapiller damarlarda fonksiyon bozuklukları gelişmesine, bunun da hastalık sırasında ortaya çıkan klinik ve patolojik değişikliklere yol açtığını düşündürmektedir. Kapiller permeabilite artış ve pıhtılaşma fonksiyon bozukluklarında kanamaya eğilim oluşturmaktadır (73).

KKKK hastalarında diğer sık karşılaşılan durum trombositopenidir. Hemen hemen bütün VKA'larda trombositopeni gelişir. KKKK'da özellikle mortal seyreden vakalarda hastalığın erken döneminde ileri derecede trombositopeni bulunmaktadır (2). Trombositopeni plateletlerin üretiminde azalma veya platelet yıkımı sonucunda gelişebilir. KKKK'da kemik iliği incelemelerinde hematopoetik öncül hücrelerinin fagositozu (hemofagositoz) ve kemik iliği hipoplazisi gözlenmiştir (72,79). Kartı ve ark. (72)'nin yapmış olduğu bir çalışmada KKKK tanısıyla takip edilen olguların %50'sinde hemofagositoz olduğu gözlenmiş ve bu durumun hastalardaki sitopeniyi açıklayabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca gelişen endotel hasarında trombositopeninin bir nedeni olabilmektedir (73).

Plazma koagülasyon faktörlerinin düşüklüğü ise artmış tüketim yada sentezin bozulması sonucunda gelişebilmektedir. Tüketimin artması yaygın damariçi pıhtılaşmasında (YDP) meydana gelir ve bu oluşum KKKA'nın erken ve belirgin özelliğidir (86). Kompleman sisteminin aktivasyonu ile birlikte immünkompleks oluşumu, kapiller yatağın hasarına, gelişen hasara bağlı olarak da renal ve pulmoner sistemde yetmezliğe neden olabilir (3,73). İmmünkompleksler komplemanın C3a ve C5a fragmanlarını aktive ederek vasküler hasara neden olurlar. C5a, monositlerden IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF salgılanmasını aktive eder. IL-1 ve TNF ile endotel hücrelerinden fibrinolizin baskılanması için plazminojen aktivatör-inhibitör (PAI) ve ekstremsk pıhtılaşma yolağının başlaması için doku faktörü serbestleşir. Sonuç olarak vasküler hasar ve permeabilite artışı ile damariçi pıhtılaşma şiddeti artar. Plazma koagülasyon faktör sentezinin bozulması ise karaciğer disfonksiyonu sonucu gelişir. Karaciğer birçok koagülasyon faktörünün sentez yeridir. KKKA'da gelişen karaciğer disfonksiyonu özellikle hastalığın geç döneminde hemostazın bozulmasına katkıda bulunmaktadır (79). Hastalıkta meydana gelen karaciğer hasarının direkt viral sitopatik etkiye bağlı olduğu bildirilmektedir (88).

KKKA hastalığı nedeniyle ölen hastalarda şiddetli anemi, dehidratasyon, şok, serebral kanama, miyokard infarktüsü, akciğer ödemi ve plevral effüzyon görülebilir (2). Postmortem histopatolojik inceleme yapılan olgularda karaciğerde yaygın nekrotik fokus, yağlanma, Kupffer hücre hiperplazisi, portal alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonu ve sinüzoidal alanlarda genişleme ve safra stazı gözlenmektedir. Dalakta fokal nekroz alanları, akciğerlerde diffüz alveoler hasar, alveoler kanama alanları, hyalen membran oluşumu ve interstisyel alanların mononükleer hücrelerle infiltrasyonu, kalp dokusunda ise konjesyon ve interstisyel ödem gözlenmiştir (88). KKKA nedeniyle ölen ve böbrek yetmezliği gelişen başka bir hastada da böbreklerin postmortem histopatolojik incelemesi yapılmış ve sadece glomerüllerde orta dereceli mezengial genişleme görüldüğü ve böbrek yetmezliğinin, sitokinlerin aracılık ettiği intrarenal hemodinamik disregülasyona bağlı olduğu bildirilmiştir (83).

### **2.1.8 Laboratuvar bulguları**

KKKA'da lökopeni ve trombositopeni görülür. Trombositopeni hastalığın değişmez bir bulgusudur. Ayrıca kliniği ağır olan hastalarda eritrosit sayısında ve hemoglobinde düşme saptanır (3,21,89). Serum Alanin aminotransferaz (ALT),

aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamiltransferaz (GGT), kreatin fosfokinaz (CPK) ve laktat dehidrogenaz (LDH) olguların çoğunda artmıştır. Olguların önemli bir kısmında başlangıçta proteinüri daha sonrada hematüri görülür. Hastaların bir kısmında da total protein ve albümin değerlerinde azalma olabilir. Hemostaz göstergelerinden kanama zamanı, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), bununla birlikte fibrin yıkım ürünlerinde artış ve fibrinojen seviyesinde azalma olur. Ağır olgularda bilirubin, üre ve kreatinin değerlerinde artış saptanabilir (3,71).

KKKA mortalite kriterleri, ilk defa 1989 yılında Swanepoel ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (3).

Mortalite kriterleri

- 1-Kan lökosit sayısı  $\geq 10$  bin hücre/mm<sup>3</sup>
- 2-Kan trombosit sayısı  $\leq 20$  bin hücre /mm<sup>3</sup>
- 3-AST değeri  $\geq 200$  İU/L
- 4-ALT değeri  $\geq 150$  İU/L
- 5-aPTT  $\geq 60$  sn veya fibrinojen seviyesi  $\leq 110$  µg/dl

Buna göre, klinik semptomların başlamasından sonraki ilk beş gününde yukarıda belirtilen kriterlerden en az biri varsa **şiddetli vaka** olarak tanımlanmıştır. Bu bulgulardan en az birinin varlığında ise hastaların mortalite oranı %90 olarak belirtilmiştir (3). Ergönül ve ark. (90)'nın yapmış olduğu bir çalışmada şiddetli vakalarda AST ve ALT (>700 ve >900 İU/L) seviyelerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

### 2.1.9 Tanı

KKKA'da erken tanı hastalara müdahalede ve nozokomiyal enfeksiyonların gelişmesini önleme açısından çok önemlidir. Hastanın klinik semptomlarıyla birlikte öyküsünde endemik bölgeden gelmesi, kene ısırığı veya kene temasının olması, hasta insanların veya hayvanların kan veya dokularıyla temas, endemik bölgeye seyahatin olması KKKA tanısında önemlidir (2). KKKA hastalığında klinik tanımlama, vaka tanımları, vakalara yaklaşım önerileri ve tanıda kullanılan laboratuvar kriterleri Tablo 2.1.9.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.1.9.1** KKKA'da klinik tanımlama, vaka tanımları, vakalara yaklaşım önerileri ve tanıda kullanılan laboratuvar kriterleri (61 No'lu kaynaktan alınmıştır).

---

**1. Klinik tanımlama:**

- Hastaların anamnezinde ateş, ani başlayan baş ağrısı, myalji/artralji, halsizlik, bulantı/kusma, karın ağrısı/ishal.

- Laboratuvar bulgularında lökopeni, trombositopeni, karaciğer enzimleri ALT, AST, LDH ve CPK değerlerinde yükselme.

**2. Destekleyici Bulgular:**

- Hemorajik veya purpurik döküntü
- Epistaksis
- Hematemez
- Melena
- Diğer hemorajik semptomlar

**3. Epidemiyolojik hikaye:**

- Kene ısırma veya kene ile temas
- Hayvanlarla yakın temas
- Kırsal kesimde yaşama veya son iki hafta içinde kırsal alan ziyareti
- Hayvan dokusu, kanı veya vücut sıvılarına temas (Kasap, kesimhane çalışanları, veteriner hekimler vb.)
- Hastaların kan veya vücut sıvılarına temas ya da laboratuvarlarda çalışma
- Hasta çevresinde benzer şikayetleri olan başka vakaların varlığı

**4. Vaka Tanımları:**

**Şüpheli vaka:** Klinik tanımlamaya uyan ve başka bir nedenle açıklanamayan vaka

**Olası vaka:**

- Şüpheli vaka tanımlaması ile epidemiyolojik hikayeye uyan ve destekleyici bulgulardan en az ikisinin bulunduğu vaka yada
- Bir bölgede herhangi bir nedenle açıklanamayan birden fazla vakanın görülmesi halinde destekleyici bulgular olmasa da klinik tanımlamaya uyan vaka

**Kesin vaka:**

- Klinik tanımlamaya uyan ve aşağıdaki laboratuvar kriterlerinden en az birisi ile doğrulanmış vaka veya
- Kesin tanı almış bir vaka ile epidemiyolojik olarak bağlantısı olan vaka

**5. Tanı için laboratuvar kriterleri:**

- Kan, vücut sıvısı veya doku örneklerinden virüs izolasyonu veya virüs RNA'sının gösterilmesi
  - Virüse özgül IgM antikor pozitifliği
  - Akut ve konvelesan dönem serumlarında virüse özgül IgG titresinde  $\geq 4$  kat artış
-

Kompleman fiksasyon, immündefüzyon, hemaglutinasyon inhibisyon testleri gibi serolojik testler 1980 yılından önce virüsün tanısında kullanılmıştır. Daha sonra IFA ve ELISA testleri tanıda kullanılmaya başlanmıştır (2). Ayrıca hastaların serum örneklerinde anti-CCHFV IgM ve IgG antikolarıyla birlikte CCHFV antijenlerinin tespitini IgM capture assay, antigen sandwich capture assay, antibody sandwich capture assay, ELISA ve immünfluoresan assay testleri ile saptanabilir (50).

Virüse özgül IgG ve IgM antikoları hastalığın başlangıcından sonraki 6-7. günlerden itibaren serumda saptanabilir. IgM türü antikolar serumda 4 ay kadar, IgG türü antikolar ise ömür boyu saptanabilir. Yeni bir enfeksiyon, çift örnekli serumda IgG titresinde dört kat artışı ya da tek bir örnekte IgM antikolarının saptanmasıyla tanımlanır. Özellikle ağır seyreden olgularda kanda özgül antikolar belirleninceye kadar ölüm olabileceğinden seroloji ile tanı konulamayabilir. Bu durumlarda tanı özellikle hastalığın ilk 5 gününde kan ve dokulardan alınan örneklerden virüs izolasyonu ile yapılabilir. Hücre kültüründe virüs izolasyonu, örneklerin yenidoğan farelere intrakraniyal veya intraperitoneal inokulasyonuna göre daha basit ve hızlı bir yöntem olmakla birlikte, duyarlılığı daha azdır. Virüsün izolasyonu biyogüvenlik seviyesinin 4 (BSL 4) olduğu laboratuvarlarda yapılmalıdır. Virüs, kan veya organ süspansiyonlarından LLC-MK2, Vero E6, BHK-21 ve SW-13 gibi hücre kültürlerinde 4-7 günlük inkübasyondan sonra  $1 \times 10^{7-8}$  kopya/ml gibi yüksek konsantrasyonlarda elde edilebilir. Ayrıca hücre kültürlerinde sitopatik etki ve plak oluşumlarının görülebilmesi için virüslerin seri pasajlarının yapılması gerekmektedir. Hücre kültürlerinde üreyen virüsler, özgül monoklonal antikoların kullanılmasıyla IFA (İmmune Fluoresan Assay) ve EIA (Enzyme Immun Assay) yöntemleriyle de belirlenebilmektedir (2,34,62).

Viral RNA'yı belirlemek için kullanılan revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), serolojik tanıyı doğrulamada kullanılan moleküler bir tanı yöntemidir. RT-PCR yönteminin duyarlılığının yüksek olması en önemli avantajıdır. Duyarlılığın yüksek olması nedeniyle kültür negatif olan örneklerde pozitif sonuçlar alınabilmektedir (34). RT-PCR yönteminin diğer avantajı, saklanmış olan örneklerde retrospektif çalışmaya izin verebilmesidir. Bu yöntemle moleküler yöntemler ve hücre kültür yöntemlerine göre çok daha hızlı sonuçlar alınabilmektedir. Ayrıca PCR yöntemi ile çoğaltılan komplemanter DNA filogenetik analiz için S veya M segment



sekanslaması da yapılabilir (62). Otomatize RT-PCR yöntemlerinin geliştirilmesi ile RT-PCR'in aksine kontaminasyon riskinde azalmaya, hem duyarlılığın hem de özgüllüğün artması ve sonuçların daha hızlı elde edilmesine neden olmuştur (2,34).

#### **2.1.10 Ayırıcı tanı**

Ayırıcı tanıda riketsiyoz, Q ateşi, erlihiyoz, bruselloz, leptospiroz, sıtma, borreliyo, tifo, hepatit, sepsis, diğer VKA'lar, meningokokal infeksiyonlar, sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS), idiyopatik trombositopenik purpura (ITP), trombotik trombositopenik purpura (TTP), vitamin B12 eksikliği, febril nötropeni ve metamizol kullanımı yer alır (21).

#### **2.1.11 Tedavi**

##### **2.1.11.1 Destek Tedavisi**

KKKA hastalığında destek tedavisi tedavinin temelini oluşturur. Uygulanan destek tedavisinin ayarlanmasında hastanın hem vital bulgularının hem de laboratuvar değerlerinin izlenmesi büyük önem taşır. Ağır olguların sıvı ve elektrolit replasmanı dışında diyaliz uygulamasına, solunum desteğine ve mekanik ventilatöre ihtiyacı olabilmekte ve sonuçta bu olgulara yoğun bakım desteği gerekebilmektedir. Hastalara gereğinde vazopressör ajanlar, kardiyotonik ajanlarla birlikte sedasyon ve analjezi uygulanabilir. Takip edilen hastaların günde bir veya iki defa tam kan sayımı yapılarak, hematolojik parametreleri yakından izlenmelidir. Bu sonuçlara göre gereğinde taze donmuş plazma, trombosit ve eritrosit süspansiyonu replasmanı yapılmalıdır. Zorunlu olan durumlar dışında kanamaya neden olabilecek kas içi enjeksiyonlardan ve trombositler için toksik olan veya fonksiyon bozukluğu yapan aspirin, nonsteroid antiinflamatuvar ve antikoagülanlar tedavide kullanılmaz (73,91).

##### **2.1.11.2 Antiviral Tedavi**

Hastalığın özgül antiviral tedavi planı yoktur. Hafif olgular kendiliğinden iyileşme özelliğine sahiptir. Ribavirinin in vitro çalışmalarda hücre kültüründe virüs replikasyonunu durdurduğu saptanmıştır (92). Hayvan deneylerinde infekte farelerde virüs replikasyonunu azalttığı, viremiyi önlemediği, ancak organ patolojisini önleyebildiği gösterilmiştir (93).

Ribavirin (1- $\beta$ -D-ribofuranosil-1,2,4-triazol-3-karboxamid) geniş spektrumlu guanozin analogu antiviral etkili bir ajandır. Ribavirinin hücre içi guanozin trifosfat

seviyesinde azalma, sitokinler ve interferonların stimülasyonu ile antiviral gen ekspresyonu ve konakta T-hücre cevabını arttırırken, makrofaj indüksiyonunu inhibe etmesi, viral polimerazın enzimler aracılığıyla eklenme işlemini ve viral polimerazın doğrudan inhibisyonudur. Sitotoksik etkiye ilaveten geniş bir antiviral spektruma sahiptir. Paramiksovirus, flavivirus, arenavirus, bunyavirus, pikarnovirus, reovirus, herpesvirus, adenovirus, human immunodeficiency virus (HIV) ve poxvirüslerin de yer aldığı RNA ve DNA virüslerinin çoğunun invitro replikasyonunu inhibe eder (94-96).

İran'da 1999-2004 yılları arasında Alavi-Naini ve ark. (97)'nin yaptığı çalışmada, toplam 255 hasta değerlendirilmiş ve oral ribavirin alan 236 hastada mortalite %15.7, ribavirin tedavisi almayan 19 hastada ise %63.2 olarak bulunmuştur. KKKA tanısı ile takip edilen 255 hastada oral ribavirin tedavisinin etkinliği %75 olarak bulunmuştur. Yine İran'da yapılan başka bir çalışmada 32 çocuk hastanın 24'üne ilk üç günde oral ribavirin başlanmış, 8 hastaya daha sonraki günlerde tedavi verilmiş, iki hastaya ise tedavi verilmemiş. 32 hastanın 6 (%18.7)'sının ölümle sonuçlandığı, ribavirin verilen hastaların 26 (%81.2)'sının sağ kaldığı bildirilmiştir (98). İran'da Mardani ve ark. (99) tarafından yapılmış olan başka bir çalışmada, 69 KKKA vakasında oral ribavirin kullanıldığı ve sağkalımın % 88.4 (61/69) olduğu bildirilmiştir.

Ülkemizde Ergönül ve arkadaşları, KKKA tanısıyla izlenen toplam 35 hasta arasından ağırlık kriterlerini taşıyan 8 hastaya ribavirin verildiğini, ribavirin verilen tüm vakaların sağ kaldığını, verilmeyenlerde mortalitenin %4.5 olduğu bildirilmiştir (69). Elaldı ve ark.(100)'ı tarafından yapılan başka bir çalışmada ülkemiz genelinde KKKA tanısıyla izlenen ve oral ribavirin alan 126 hastayla birlikte, ribavirin tedavisi almayan bir önceki yıla ait toplam 92 hasta karşılaştırılmıştır. Çalışmada, hastaların hastaneye başvuru süreleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Fatalite oranı ribavirin alanlarda %7.1, almayanlarda ise %11.9 olarak tespit edildiği belirtilmiştir. Çalışmada ilacın mortalite üzerinde farkının olmadığı ve ribavirin alan hastalarda ilk hafta ölümün daha fazla olduğu bildirilmiştir. Çevik ve ark.(101)'nin yapmış olduğu çalışmada ağır vakalardan oluşan toplam 25 KKKA olgusu çalışmaya dahil edilmiş ve IV ribavirin verilen 9 vaka ile tedavi verilmeyen 16 vakadan oluşan

2 gurup değerlendirilmiştir. Çalışmada IV ribavirin alan 9 vaka ve tedavi almayan 16 vaka arasında mortalite açısından anlamlı fark saptanmadığı tedavi alanlarda mortalite oranının %55.5, tedavi almayanlarda bu oranın %43.7 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca çalışmada vakaların hastanede kalış süreleri ile kan ve kan ürünleri transfüzyon ihtiyaçları arasında da anlamlı fark saptanmadığıda belirtilmiştir.

Ribavirin Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından açık olarak önerilmemekle birlikte, potansiyel etkinliği ve VKA'larda ciddi klinik seyri nedeniyle Sağlık Bakanlığımız tarafından KKKA tedavisi ve profilaksisinde önerilmektedir (61,102). Ribavirinin oral formu erişkin hastalarda 2 gr yükleme dozunu takiben, 6 saat arayla 1000 mg 4 gün; daha sonra 500 mg dozunda yine 6 saat arayla 6 gün verilebilir. İV ribavirin 17 mg/kg (maksimum 1gr) yükleme dozuna müteakip, 6 saat arayla 17 mg/kg (maksimum 1gr) dozunda 4 gün; daha sonra da 8 saat arayla 8 mg/kg (maksimum 500 mg) dozunda 6 gün süreyle verilebilir. Tedaviye geç kalınması durumunda ise yükleme dozu 30 mg/kg (maksimum 2gr) uygulanabilir. Çocuk hastalarda, 30 mg/kg yükleme dozundan sonra, 6 saat arayla 15 mg/kg dozunda 4 gün; daha sonra 7 mg/kg dozunda yine 6 saat arayla 6 gün verilebilir. İV ribavirin ise erişkinlerde olduğu gibi vücut ağırlığına göre hesaplanarak uygulanır (21,61).

KKKA'lı hastaların kan, serum ve atıklarıyla maruziyet durumunda 500 mg dozunda 6 saat arayla 7 gün süreyle ribavirinin profilaksi amacıyla verilebileceğini belirten yayınlar varsa da bu durumlarda profilaktik amaçlı ribavirin kullanımı DSÖ tarafından önerilmemektedir (21, 61).

Ribavirinin gebelerde embriyotoksik ve teratojenik etkileri bulunmaktadır. Bu nedenle gebelerde kullanımı kontrendikedir. Ancak gerekli olan durumlarda erişkin dozlarında kullanılabilir. Ribavirinin tümör oluşumunu kolaylaştırıcı, mutajenik ve gonadotoksik etkileride bulunmaktadır. Diğer yan etkileri arasında hemolitik anemi, kaşıntı, döküntü, öksürük, depresyon, uyku bozuklukları ve IV formunda konjuktivit ve bronkospazm gelişmesi yer alır (3,103).

### **2.1.11.3 Diğer tedavi seçenekleri**

KKKA'da nörtalizan antikor yanıtı zayıftır. Özellikle ölen hastalarda IgG cevabı sağ kalanlara göre düşüktür (104). Ayrıca ölen hastalardaki viral yükün hastaneye kabulde sağ kalanlara göre daha yüksek olduğu tesbit edilmiştir (105). Yine sağ kalan hastalarda antikor oluşumu ve bu antikorlarla virüs

replikasyonunun baskılanması ile vakalar hastalığı daha kolay atlatabilmektedir. Bu bilgilere dayanarak hastalara erken dönemde hiperimmün serum, virüs klirensinin sağlanmasında faydalı olabileceğini düşündürmüştü ve bununla ilgili olarak ülkemizde immün serumun etkinliğini araştıran çalışmalar başlamıştır ve halen devam etmektedir. Hastalığı geçirenlerden elde edilen konvelesan plazma, pasif immunoterapi olarak toplamda yedi hastaya uygulandığı ve bu hastaların iyileştiği bildirilmiştir (106,107). Aydın ve ark. (108) tarafından yapılan başka bir çalışmada 22 KKKA vakasına immün serum uygulanmış ve çalışma sonucunda vakalarda mortalitede istatistiksel olarak fark bulunmamakla birlikte, hastaların trombosit ve diğer laboratuvar değerlerinde daha erken düzelme olduğu bildirilmiştir.

### **2.1.12 Korunma ve Kontrol**

Bütün enfeksiyon hastalıklarının kontrolünde korunma ve izolasyon önlemleri büyük öneme sahiptir. Ancak, doğrudan veya dolaylı olarak çok hızlı bir şekilde bulaşabilen ve bugün tam olarak etkili bir tedavisi bulunmayan viral hastalıklarda korunma ve izolasyon önlemleri oldukça önemlidir. Tüm enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi KKKA'da da kontrol ve korunma önlemlerinin alınması çok önemli ve gereklidir (61).

Daha önce Rusya ve Bulgaristan'da fare beyninden izole edilmiş olan virüsün formalin ile inaktivasyonu ile hazırlanan aşı kullanılmıştır. Eski Sovyetler Birliği'nin Rostov bölgesinde 1500 kişi aşılanmış ve bu kişilerde sıklıkla antikor üretimi saptandığı belirtilmiştir. Bulgaristan'da istemli olan kişilere aşı yapılmış ve sonuçta yüksek antikor üretimi ile sonuçlandığı belirtilmiş olmasına rağmen, günümüzde KKKA hastalığı için etkin bir aşı bulunmamakta ve ülkemizde halen aşı çalışmaları devam etmektedir (2).

Ülkemiz genelinde KKKA olgularının %69'unda kene ısırığı veya kene ile temasın olması, kenelerle mücadelenin önemini ortaya çıkarmaktadır. Bu nedenle öncelikli olarak konakçıların kenelerden uzak tutulması ve bu alanlardan kaçınılması gereklidir. Hayvan barınakları veya kenelerin yaşayabileceği alanlarda bulunulması durumunda, kişiler vücutlarını belirli aralıklarla kene yönünden muayene etmeli, vücuda yapışan keneler kesinlikle ezilmeden ve kenenin ağız kısmı kopartılmadan çıkarılmalıdır. Çalı ve gür ot bulunan yerlerden uzak durulmalı, mümkün olduğunca bu bölgelerde piknik yapılmamalı, orman işçileri gibi bu bölgede bulunması zorunlu

olan kişilerin lastik çizme giymeleri veya pantolon paçalarını çorap içine almaları önerilmektedir. Hayvanlar uygun akarisitlerle ilaçlanmalı, hayvan barınağı kenelerin yaşamasını engelleyecek şekilde yapılmalı, oluşan çatlak ve yarıklar tamir edilerek badana yapılmalıdır. Ayrıca insanları ve hayvanları kene infestasyonlarından korumak amacıyla, repellent olarak bilinen böcek kovucular da dikkatli bir şekilde kullanılabilir. Repellentler losyon, krem, katı yağ veya aerosol şeklinde olup, cilde sürülerek veya elbiselere emdirilerek uygulanabilir. Ayrıca hayvanların başına veya bacaklarına da uygulanabilmektedir. Yine bu maddelerin emdirildiği plastik şeritler hayvanların kulaklarına veya boynuzlarına da takılabilir. Mümkün olduğunca koyun ve inek gibi hayvanlar ile yakın temastan kaçınılmalıdır (1,2,7).

Hastane personelinin korunmasında, bütün personel KKKA, bulaş yolları ve korunma konusunda eğitilmelidir. Hasta ve hastanın sekresyonları ile temas sırasında mutlaka evrensel önlemler (eldiven, önlük, gözlük, maske vb.) alınmalıdır. Mümkün olduğunca tek kullanımlık malzemeler bulundurulmasına ve kullanılmasına önem verilmeli, enfekte atıklar ve tekrar kullanılmayacak olan malzemeler yakılarak imha edilmelidir. Kan ve vücut sıvılarıyla kontamine olmuş eller veya deri hemen su ve sabun ile yıkanmalıdır. Delici-kesici alet yaralanmasına karşı önlem alınmalı, iğneler kullanıldıktan sonra kılıfına geçirilmemeli, iğne uçları delinmeye dayanıklı kaplarda biriktirilerek imha için gönderilmelidir. Yine kan ve diğer vücut sıvılarıyla temastan kaçınılmalıdır. Bu şekilde temas söz konusu olduğunda, temas eden kişinin en az 14 gün kadar ateş ve diğer belirtiler yönünden takip edilmesi gerekmektedir (7,61).

### **2.1.13 KKKA'da dezenfeksiyon**

CCHFV, lipid ve deterjanlar ile inaktive olabilen, nispeten dayanıksız bir virüs olup konak dışında yaşayamaz. Ultraviyole ile hızla ölüp, 57°C'de 30 dakikada inaktive olur. Kanda 40°C'de 10 gün kadar yaşayabilir. KKKA'da dezenfeksiyon işlemlerinde günlük olarak hazırlanan çamaşır suyu çözeltileri, sabun, deterjanlar ve su kullanılabilir. Bu maddeler hem ucuz ve kolay bulunabilen hem de KKKA etkeni virüsler için etkili olan maddelerdir. Ayrıca, klorhekzidin veya iyot bileşikleri de antiseptik olarak kullanılabilir. Çamaşır suyundan dezenfeksiyonda kullanılmak üzere piyasada bulunabilen ve % 5 klor içeren hazır ürünlerle, 1/10 (1 birim %5'lik çamaşır suyu, 9 birim su) ve 1/100 (1 birim % 5'lik çamaşır suyu, 99 birim su yada 1 birim 1/10'luk hazırlanan çözeltiden alınıp 9 birim suya ilave edilmesi) oranında iki

ayrı çözeltiler hazırlanır. Çözeltilerin etkinliği 24 saat içinde zayıfladığından , günlük olarak hazırlanıp kullanılmalıdır. 1/10'luk konsantrasyonda sodyum hipoklorit kostik etkiye sahiptir, bu nedenle havalandırması iyi olan yerlerde hazırlanmalıdır (7).

Hazırlanan ilk çözeltiler daha yoğun (% 0,5 klor içerir) olduğundan hastaların naklinde kullanılan araçların dezenfeksiyonunda hastaya ait vücut sıvılarının, ayrıca idrar ve dışkının dezenfeksiyonunda ve cesetlerin yıkanmasından sonra ceset dezenfeksiyonu amacıyla kullanılır. Hazırlanan ikinci çözeltilerin yoğunluğu ise daha düşük (% 0,05) olup, dezenfeksiyon gereken yüzeylerin, tıbbi malzemelerin, tekrar kullanım olanağı olan korunma malzemelerinin (elbise, eldiven, çizme, termometre, stetoskop vb.) ve hastanın kullandığı yatak gibi malzemelerin dezenfeksiyonunda da kullanılabilir. Uygun ortam mevcutsa sterilizasyon da yapılabilir. Bu amaçla otoklav kullanılabilir, ayrıca uygun malzemelerin 20 dakika süreyle kaynayan suyla muamele edilmesi de virüslerin ölmesi için yeterli olmaktadır (7).

## 2.2 HAYVAN KAYNAKLI SÜT

### 2.2.1 Tanım

İnsan yaşamının her döneminde, beslenme açısından büyük öneme sahip olan hayvan kaynaklı taze çiğ süt, bir veya daha fazla inek, keçi, koyun veya mandanın sağılması ile elde edilen, 40°C'nin üzerinde ısıtılmamış veya eşdeğer etkiye sahip herhangi bir işlem görmemiş kolostrum dışındaki meme bezi salgısıdır (11).

### 2.2.2 Sütün bileşenleri ve beslenme açısından önemi

Birçok yiyecek ve içecek, canlıların ihtiyaçlarını belirli bir oranda karşıladığı halde süt canlıların ihtiyaç duyduğu besin maddelerini en uygun şekilde ve oranda bünyesinde bulunduran, her türlü gıda maddesinin yerini alabilen, fakat kendisinin yerini hiçbir gıda maddesinin alamadığı çok önemli hayvansal bir gıda maddesidir (12). Süt, memeli canlıdan yeni doğan yavrunun beslenmesi, temel bir gıda maddesi olarak toplumun beslenmesi, çeşitli süt mamullerinin yapımında, sütün bileşiminde bulunan kazein ve laktoz gibi maddelerin yapımında hammadde olarak ve birçok gıda maddesinin imalatında da önemli ve kullanım alanı çok geniş bir besin maddesidir (109). Sütün yapısında büyüme ve gelişme için gerekli olan peptidler, nükleotidler, poliaminler, sitokinler, bioaktif peptidler, enzimler, büyüme hormonu ve diğer birçok hormon yer alır (110,111).

Bir gıdanın besin değeri bir canlının normal koşullarda bütün fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için gereksinim duyduğu besin öğeleri içeriği ile ölçülür. Sütün bileşiminde 85 farklı besin öğesi bulunmaktadır. Sütün % 87.4'ünü su, % 4.7'sini laktoz, % 3.4'ünü protein, % 3.7'sini yağ, % 0.75'ini mineral madde ve diğer kısmını vitaminler, enzimler, organik asitler, gazlar ve koruyucu maddeler oluşturur. (109,112). Sütün beslenme dışında, büyüme, tümör hücrelerinin büyümesini ve çoğalmasını önleme, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gelişme riskini azaltma gibi birçok kronik hastalık üzerinde önemli rolü bulunmaktadır (113-115). Ayrıca dişlerin ve diğer kemik yapıların oluşması ve gelişmesi açısından da büyük öneme sahiptir (110,111).

Sütte insan sağlığı açısından önemli birçok element ve minör bileşen yer alır. Bunlar arasında kalsiyum, sodyum, potasyum, fosfor, sitrat, iyot, magnezyum, çinko ve selenyum, suda eriyen vitaminlerden biyotin, folik asit, niasin, pantotenik asit, vitamin C, B1, B2, B6 ve B12 vitaminleri, yağda eriyen vitaminlerden A, D, E ve K

vitamini yer almaktadır (109,114).

Sütün yapısındaki temel karbonhidrat laktozdur. Laktoz, yağ dışındaki total solid miktarın % 54'ünü ve süt yoluyla elde edilen enerjinin de % 30'unu oluşturur. Özellikle infantlarda laktozun belirli bir bölümü distal kolondan emilerek, laktik asit bakterilerinin çoğalmasını sağlar. Çoğalan bakteriler gastrointestinal sistemi olumsuz yönde etkileyen bakterilerle mücadelede oldukça faydalıdır. Bununla birlikte laktoz intestinal sistemden kalsiyum ve fosforun absorpsiyonunda da rol alır (116,117).

Sütün bütün doğal bileşenleri hayvanın yaşı, cinsi, beslenmesi, enerjisi, meme bezi ve laktasyonu gibi birçok değişkenden etkilenir (118). 1 litre süt, yetişkinler için gerekli olan günlük kalsiyum ve fosfor ihtiyacının tamamını, 10-12 yaşları arasındaki çocuklarda ise tamamına yakın bir kısmını, yine 1 litre süt yetişkin ve çocuklar için günlük riboflavin ve kobalamin gereksinimlerinin tümünü karşılar. Günlük protein ihtiyacının ise yarısını karşılamaktadır. Ayrıca 1 kg sütün verdiği kalori bileşiminde varolan yağ, protein ve laktozun miktarlarına bağlı olarak ortalama 695.3 kaloridir. Bütün bu özellikleri nedeniyle süt insanlar için eşsiz ve ideal bir besin kaynağıdır. Süt günlük yaşamda süt ve süt ürünleri olarak çeşitli şekillerde tüketilmekle birlikte, ondan en iyi yararlanma şekli süt olarak tüketilmesidir (112).

### **2.2.3 Sütün toplum sağlığı açısından önemi**

İnsanlar sütün besin değerini bin yıl önce keşfetmiştir. Bu keşif, insanlarda süt tüketimini arttırmıştır. Artan süt tüketimi, zamanla insanları mandıracılığa teşvik etmiş ve kurulan mandıralarda süt üretimi başarıyla gerçekleştirilmiştir (119).

Ülkemizde tarım sektörü nüfusun %66'sını istihdam etmektedir. Yapılan bu etkinliklerin üçte birini ise hayvancılık oluşturmaktadır. Bu kapsamda, yıllık üretilen süt miktarı on milyar litredir. Üretilen sütün %90'ı inek sütü, diğer bölümü ise keçi, koyun ve manda sütünden oluşmaktadır. Toplam üretimin üç milyar litrelik bölümü, üretici aileler tarafından tüketilmektedir. Özellikle ülkemizin Doğu ve Kuzey Bölgeleri, yaygın olarak küçük üreticilerin egemenliğindedir. Bu durumun nedeni, üretimin sadece geçim kaynağı olarak yapılmasından ve üretimde profesyonel yaklaşımların yeterli düzeyde olmamasından kaynaklanır. Ülkemizde kişi başına düşen ortalama içme sütü miktarı 25 litre/yıl olup, bu miktar sütçülüğün ileri olduğu Avusturya, Finlandiya, İngiltere, İrlanda, İsviçre, Norveç, Yeni Zellanda ve Bulgaristan gibi ülkelerde yıllık 114-243 litredir (16).



Süt tüketimi sonucu bazı hastalıkların oluşması, halk sağlığı açısından büyük önem taşır. Bünyesinde barındırdığı patojenlerle yaklaşık %90 oranında süt kaynaklı enfeksiyon gelişme riskinin bulunması nedeniyle, toplum genelinin sağlığı, özellikle ailede bulunan yaşlı ve genç popülasyon açısından, büyük bir tehdit oluşturmaktadır (120,121).

Toplum sağlığı açısından, insanlar ve birçok canlı için büyük önem taşıyan hayvan kaynaklı sütün besin içeriğinde, tadı ve görüntüsünde mikroorganizmaların etkisi ile oluşan değişimlerin kontrol altına alınması gereklidir. Bu nedenle sütte mikroorganizmaların gelişmesini önlemek için olası tüm kontaminasyon aşamaları mümkün olduğunca sınırlandırılmalı, sağımdan sonra hemen soğutulmalı ve bekleme işlemleri uygun ortamlarda yapılmalıdır. Ayrıca süt, kullanım amacına uygun olarak mutlaka ısıl işleme tabi tutulmalıdır (109,122).

#### **2.2.4. Sütte kontaminan mikroorganizmalar**

Süt ve süt ürünleri güvenli gıda sınıflamasında geniş kitleler tarafından tüketildiğinden birinci sırada yer alır (13). Birçok çiftçi ailesi ise sütün hem tadı, hem de temininin kolay olması gibi nedenlerden dolayı çiğ süt tüketmektedir (123). Ayrıca süt, mükemmel bir besin maddesi olmakla birlikte birçok mikroorganizmanın üremesi için de oldukça iyi bir ortam oluşturur (124). Mikroorganizmaların optimum çoğalma sıcaklıklarında patojen bakterilerin üremesi, saprofit bakteriler tarafından engellenebilmektedir. Bu mikroorganizmalar için, ısıl işlem uygulanmadığı takdirde birçok infeksiyöz hastalık gelişmesi söz konusu olur. Temel kontaminasyon öğeleri olarak süt üretiminde yetersiz hijyenik koşullar ve yetersiz soğutma işlemi, laktik asit bakterilerinin üremesi için mükemmel bir ortam oluşmasına neden olur. Sonuç olarak sütte, hızlı bir şekilde ekşime meydana gelir. Sütün uygun hijyenik koşullar altında üretilmesi durumunda, ekşimeye neden olan mikroorganizma sayısı oldukça azdır (17).

Sütün tüketilmeye başlamasından itibaren, tüm dünyada kontamine süt ve süt ürünlerine bağlı olarak gelişen birçok hastalık saptanmıştır. Özellikle son yirmi yılda süt ve süt ürünlerine bağlı gelişen salgınlar süt hijyeni ve bunun bir parçası olan pastörizasyon işlemlerini ön plana çıkartmıştır (15).

Süt, hayvan memesinde sentezlenmeye başladığı andan itibaren sağım işlemi, taşınması, muhafazası, işlenmesi ve tüketilmesi aşamalarında mikroorganizmalarla

bir arada bulunabilir (15). Gelişen kontaminasyon kaynakları arasında en önemli iç etken meme dokusudur. Süt daha meme dokusu içindeyken, hayvan memesi üzerinde bulunan bakteriler, süt kanalları vasıtasıyla meme bezlerine girerek süte geçerler. Hayvan vücudunun herhangi bir yerinde yara varsa veya hayvan hastaysa kan ve lenf yoluyla da sütün kontaminasyonu söz konusudur. Dış etkenlerde çevresel faktörler ve süt ekipmanları major rol oynar. Hayvanın derisi, dışkısı, kullanılan yemler, tozlar, kemirgen ve böcekler yoluyla da süte bulaş olabilir. Ayrıca hayvan barınaklarının iç bölümü, çevresi ve havasının yetersiz hijyeni, sağım yapan kişinin yetersiz el hijyeni, sağım makinaları, bütün boru hatları, süt güğümleri ve soğutma cihazlarına yeterli temizlik ve dezenfekte işlemlerinin yapılmaması da süte bulaşa neden olabilir. Süte bulaşta önemli diğer nedenler arasında sütün fabrikalara taşınması, fabrikaya kabul edilmesi, işlenmesi ve depolanması aşamalarında kullanılan ekipman ve personelin yetersiz hijyeni yer alır (125,126,127).

Çiğ süte kontaminasyon etkenleri genel olarak hayvan memesi, çevresel faktörler ve ekipman hijyeni olmak üzere üç guruba ayrılır (14,109).

**1-Hayvan memesinden kaynaklı kontaminasyon:** Süt üretiminde kullanılan inek ve diğer hayvanların meme dokuları oldukça duyarlı organlardır. Gelişen mastit sonucunda sütün mikrobiyal florası, nitel ve nicel bileşimi önemli derecede etkilenir. Birçok vaka, patojenlerin meme ağzı yolu ile meme bezinin iç yüzeyine bulaşması sonucu gelişir. Patojenler dört meme başından birinde bulunabilir. Diğerlerindeyse sağımı yapan kişilerin ellerinden, sağım makinalarından, kontamine havlu veya bez kullanılmasından kaynaklanan bulaş oluşabilir (109). Sağımdan hemen önce yapılan hayvan memesinin yeterli temizliği birçok bakterinin hem total sayısını hem de sütte oluşan tortu miktarını azaltır. Hayvan memesinde mastit oluşumuna neden olan ve en sık görülen patojenler arasında Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Corynebacterium bovis* yer alır. Mastite neden olan diğer mikroorganizmalar *Listeria monocytogenes*, *Cryptococcus neoformans*, *Bacillus cereus*, *Nocardia spp.*, *Actinomyces spp.* ve *Campylobacter jejuni*'den oluşur (14,15,17).

**2- Çevre kaynaklı kontaminasyon:** Bu tür kontaminasyonda, yaz aylarında hayvanların sıklıkla meralarda otlatılması, hayvan barınakları, toprak, hayvan dışkısı

ve kullanılan sular gibi birçok çevresel etken çiğ sütte gelişen mikroorganizmaların kaynağını oluşturur. Çevresel etkenlerin süütün mikrobiyal yapısını etkilemesi psikrotrof bakterilerin mikrofloraya hakim olmasıyla sonuçlanır (126,127).

**3- Süt ekipmanları kaynaklı kontaminasyon:** Süütün sağımı, taşınması, işlenmesi ve depolanması gibi tüm aşamalar sırasında kontaminasyonu söz konusudur. Özellikle süütün makinalarla sağımında oldukça geniş bir yüzeyle temasın olması, bu yöntemle fazla miktarda süt sağılması ve birçok süütün karışması, sağımda kullanılan ekipmanların temizliğinin uygun koşullarda yapılmaması kontaminasyon olasılığını artırır. Sonuçta süütün hakim mikroflorasında değişime ve mikrobiyolojik kalitesinde bozulma meydana gelir. Kullanılan bütün ekipmanlarda hakim mikroflora mezofilik laktik asit bakterileri ve psikrotrof bakteriler tarafından oluşturulur (128). Mezofilik mikroorganizmalar için optimum üreme sıcaklıkları 20-40°C arasında değişmekle birlikte 45°C sıcaklığa da çıkabilmektedir. Mezofilik mikroorganizmalar 65°C'de 20 dakikalık bir sürede uygulanan pastörizasyon işlemiyle ölürlür. En önemli mezofilik bakteriler arasında *Lactobacillus* ve *Staphylococcus* cinsleri yer alır. Psikrotrof bakterilerin optimum üreme sıcaklığı 20°C'nin üzerindedir. Bununla birlikte buzdolabı koşullarında da üremeye devam edebilirler. Bu grup bakteriler süt proteinleri ve süt yağları üzerine etkilidirler. Sütte protein ve yağların parçalanması ile mikrobiyal kaynaklı duyu kusurlara neden olurlar. Bu grup bakteriler arasında *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Flavobacterium*, *Klebsiella*, *Aeromonas*, *Alcaligenes* *Acinetobacter* ve *Achromobacter* cinsleri bulunur. (14,109,129).

Sütteki bakteri miktarının artışı üzerine sağım koşulları ve sürenin etkisi Tablo 2.2.4'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.2.4.** Sütteki bakteri sayısı artışı üzerine sağım koşullarının ve buna bağlı olarak sürenin etkisi (109 No’lu kaynaktan alınmıştır).

Sağım koşulları	10°C’de sütteki bakteri sayısı CFU/ml		
	Taze süt	24 Saat sonra	48 Saat sonra
Temiz hayvan	4 500	13 000	130 000
Temiz ahır			
Temiz ekipman			
Temiz hayvan	40 000	180 000	850 000
Kirli ahır			
Kirli ekipman			
Kirli hayvan	150 000	1 250 000	14 000 000
Kirli ahır			
Kirli ekipman			

CFU: Colony forming unite

#### 2.2.4.1 Sütte bulunan mikroorganizmalar

Sütün nötral PH’sı, uygun karbonhidrat yapısı, protein ve yağlardan oluşan kombinasyonu mikroorganizmalar açısından mükemmel bir üreme ortamı oluşturur (14). Sağlıklı bir memeden elde edilen sütün doğal yapısında birçok mikroorganizma bulunur. Çok iyi hijyenik koşullar altında, sütteki toplam bakteri sayısı mililitrede  $1 \times 10^4$ ’ün altında olmalıdır. Hayvan memesinde mastit varlığında, sütün mililitresinde milyonlarca bakteri bulunabilir. Çevresel etkenlerden kaynaklanan kontaminasyon oluşması durumunda, sütteki bakteri sayısı mililitrede  $1 \times 10^5$  civarındadır. Sütteki bakteri sayısı mililitrede  $1 \times 10^6$ ’nın üzerinde olduğu zaman özellikle yağ, protein ve laktoz seviyesinde azalma, dolayısıyla sütün tadında bozulma meydana gelir (125). Isıl işlem uygulanmamış çiğ inek sütünün tesadüfi örnekleme yöntemiyle yapılan kontrollerinde sütteki toplam bakteri sayısı 30°C’de mililitrede  $1 \times 10^5$ ’in altında olmalıdır. Süte ısıl işlem uygulandığı takdirde, 25 g sütün farklı kısımlarından alınan 5 g’lık numunelerin mikrobiyal açıdan değerlendirilmesi sonucunda, sütte patojen mikroorganizma bulunmamalıdır (11).

Sütün kalitesini etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörler aşağıda belirtildiği şekildedir (109).

- 1-Sütün tadı ve kokusu
- 2-Yapısında toksinlerin varolması
- 3-Florada bulunan total mikroorganizma ve somatik hücre sayısı
- 4- Fiziksel ve kimyasal özellikleri
- 5-Patojen mikroorganizmaların varlığı
- 6-Süt içeriğinde antibiyotik, deterjan veya yabancı herhangi bir maddenin bulunması
- 7-Süt hijyeni
- 8-Hayvanın sağlık durumu, yaşı, ırkı, beslenmesi
- 9-Sağım zamanı, sağım şekli, laktasyon
- 10-İklim koşulları

Sütte bulunan somatik hücreler, kolostrum korpuskülleri, plazma hücreleri ve meme epitel hücreleri, eritrositler ve lökositlerden oluşmaktadır. Sağlıklı bir inekte bulunan somatik hücre sayısı  $2 \times 10^5$  hücre/ml'nin üzerinde değildir. Somatik hücre sayısı  $4-5 \times 10^5$  hücre/ml'ye ulaştığı durumlarda, süt temin edilen hayvanda ciddi mastit problemi olduğunu düşündürür. Mastit oluşması durumunda kandan sütte geçen polimorf nüveli lökositlerin sayısında artış olur. Toplam hücre sayısı ise milyonlara ulaşır. Sütte hücre sayısının çok yükselmesi patojen mikroorganizmaların varlığının bir göstergesi olarak kabul edilir. Bu durum hem toplum sağlığını, hemde süt veriminin %50 oranında azalması ile süt üretimini de olumsuz yönde etkiler (109,130,131).

Pekçok hastalık etkeni olan patojen mikroorganizmalar hasta hayvandan kan yolu ile veya hayvanın derisinden kaynaklanabilir. Ayrıca çevre, sağım, soğutma, taşınma, depolanma, işleme ve insanların elleri aracılığıyla da birçok patojen mikroorganizmanın süte bulaşı mümkündür. Dolayısıyla patojenlerin süt ve süt ürünleri vasıtasıyla insanlara bulaşı söz konusudur (12,109).

Sütte bulunan kontaminan mikroorganizmalar bakteriler, maya-küfler, protozoonlar ve virüsler olmak üzere dört ana grupta yer alır (17,109).

**1-Bakteriler:** Bu grupta bulunan bakteriler arasında proteolitik bakteriler (*Pseudomonas fluorescens*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus calidolaktis*), laktozu fermante eden (*Laktobasillus* ve *Streptococcus* cinsi, *Escherichia coli*)

bakteriler, lipolitik bakteriler (*Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas lipolyticum*), psikrotrofik bakteriler (*Pseudomonas species*, *Serratia species*, *Alcaligenes*, *Acinetobacter* ve *Flavobacterium* cinsi), sütün renginde değişikliklere neden olan bakteriler (*Pseudomonas syncyanea*, *Micrococcus ruseus*, *Serratia marcescens*), patojen bakteriler (*Brucella abortus*, *Brucella melitensis*, *Campylobacter jejuni*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Escheherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella species*), ayrıca patojenler arasında *Rickettsiaceae* familyasından olan *Coxiella burnetii* yer alır (122,128).

## **2- Maya ve küfler**

Maya ve küfler kefir ve kıymız gibi fermante sütün ürünlerinin elde edilmesinde kullanılmaktadır. Bu durum haricinde sütün teknolojik işlenmesinde arzu edilmeyen mikroorganizmalardır (109).

## **3- Protozoonlar**

Protozoal enfeksiyonlar arasında ise Toksoplazmoz, Giardiyaz, Amebiyaz, Balantidiyaz, Kriptosporidiyoz direkt olarak sütün kaynaklı enfeksiyon hastalıklarına neden olmamakla birlikte epidemiyolojik olarak olası yada şüpheli etkenler olarak kabul edilirler (17).

## **4-Virüsler**

İnsan sağlığı açısından büyük tehlike oluşturan diğer bir grubu patojen virüsler oluşturmaktadır. Evcil hayvanları enfekte eden virüsler, hayvanlardan elde edilen gıdalarda bulunabilmektedir. Bu gıdaların birincil kontaminasyon yoludur (17). Evcil hayvanlardan süte, sütün ve sütün ürünleri vasıtasıyla insanlarda enfeksiyöz hastalıklara neden olan veya olabileceği düşünölen, günümüze kadar yapılmış olan çalışmalarla tesbit edilen virüsler arasında, *Flaviviridae* ailesinin üyesi olan, kene kaynaklı ensefalit (TBE) kompleksi olarak bilinen bir alt grupta sınıflandırılan, Orta Avrupa kene ensefaliti virüsü (CEEV), Rusya İlkbahar-Yaz ensefaliti virüsü (RSSEV), Powassan virüsü, Kyasanur orman hastalığı virüsü, Alkhumra kanamalı ateş virüsü ve diğer bir *Flaviviridae* ailesi üyesi olan Louping-İll hastalığı virüsü bulunur. Bu virüslerin kene ısırığı ile oluşan bulaşı dışında, enfeksiyon belirtisi göstermeyen inek, keçi ve koyun gibi hayvanlardan elde edilen taze sütün ve sütün

ürünleriyle de bulaşı mümkün olabilmektedir (18). Kriz ve ark. (132)'nin Çek Cumhuriyeti'nde yapmış olduğu bir çalışmada, 1997-2008 yılları arasında 64 vakada gıda kaynaklı TBE enfeksiyonu saptandığı bildirilmiştir. Vakaların 36 (%56.3)'sında pastörize olmayan keçi sütü tüketimi, 21 (%32.8)'inde pastörize olmayan koyun peyniri tüketiminin olduğu bildirilmiştir. Eski Çekoslovakya'da yapılmış olan başka bir çalışmada 1960 ve 1963 yılları arasında 67 TBE vakası bildirilmiştir. Vakaların 6 (%8.9)'sında keçi sütü tüketimi, 15 (%22.3)'inde ise kene temasıyla birlikte keçi sütü tüketiminin olduğu tespit edilmiştir (156). Diğer bir *Flaviviridae* familyası üyesi olan Powassan virüsün, deneysel olarak enfekte edilmiş olan keçilerin sütlerinde salgılandığı görülmüştür (18). Kyanasur orman hastalığı virüsü ve Alkhumra kanamalı ateş virüsünün insanlara bulaşması, *Haemaphysalis* cinsi kenelerinin çeşitli türlerinin ısırığı dışında, çiğ süt tüketilmesiyle de mümkün olabilmektedir (15,18,125). *Picornoviridae* familyasına üye olan, ayak ve ağız hastalığı virüsünün de çiğ süt tüketilmesiyle insanlara bulaşı mümkündür (17,18).

Sütün ikincil kontaminasyonuna yol açan virüslerin büyük bir bölümü insan kaynaklı olup fekal ve oral yolla taşınır. Sütün ikincil kontaminasyonunda rol alan insan ve çevre kaynaklı virüsler arasında sıklıkla *Rotavirus*, *Poliovirus*, *Hepatitis A virus* ve *Coxsackievirus* bulunmaktadır (17,134). *Herpes simplex virus*, *Ortopox virus*, *Parapox virus*, *Adenovirus* tip12 ve *Simian virus* 40 hayvan kaynaklı sütün ikincil kontaminasyonda rol oynayan diğer virüslerdir (135,136).

#### **2.2.4.3 Sütte bulunan yabancı maddeler**

Tarım alanında kullanılan insektisit ve pestisitler, kemoteropatik ajanlar, ağır metaller ve radyonüklidler sütte tortu oluşturur. Bu durum sütün bileşiminde değişikliğe ve çevreden süte, süttten insana geçen mikroorganizmalar vasıtasıyla Fare ısırığı ateşi, Botulizm ve Şarbon gibi çeşitli enfeksiyon hastalıklarına neden olur. Sütte antibiyotik kalıntılarının varlığı ve insanlar tarafından bu sütlerin sürekli tüketilmesi çeşitli mikroorganizmaların tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı direnç gelişmesiyle sonuçlanabilir (12,137).

**Tablo 2.2.4.1.** İnsanlarda süt aracılığı ile gelişen enfeksiyonlar ve bulaşmanın temel kaynakları (17 ve 109 No'lu kaynaklardan adapte edilmiştir).

Hastalık	Bulaşmanın Temel Kaynakları		
	İNSAN	HAYVAN	ÇEVRE
<b>BAKTERİYEL</b>			
Şarbon		+	+
Botulizm		+	
Bruselloz		+	
<i>Clostridium perfringens</i> enfeksiyonu			+
Kampilobakter enfeksiyonu	+		
Difteri	+		
Kolera	+		
<i>Escherichia coli</i> enfeksiyonları	+	+	
Leptospiroz	+		
Listeriyoz	+		
Paratifo	+	+	
Fare ısırığı ateşi (Rat-bite Fever)	+	+	
Stafilokokal gastroenterit	+	+	
Streptokokal enfeksiyonlar	+	+	
Salmonelloz (Tifo ve Paratifo dışı)	+	+	
Şigeloz	+		
Tifo	+		
Tüberküloz	+	+	
Yersinyoz	+		



**Tablo 2.2.4.1.** "Devam" İnsanlarda süt aracılığı ile gelişen enfeksiyonlar ve bulaşmanın temel kaynakları (17 ve 109 No'lu kaynaklardan adapte edilmiştir).

Hastalık	Bulaşmanın Temel Kaynakları		
	İNSAN	HAYVAN	ÇEVRE
<b>VİRAL</b>			
Adenovirüs enfeksiyonları	+		
Ayak ve ağız hastalığı virüsü	+	+	
Enterovirus enfeksiyonları	+		
Filavivirus enfeksiyonları		+	
Hepatit A virüs enfeksiyonu	+		
Calicivirus enfeksiyonları	+		+
Poliovirus enfeksiyonu	+		
Rotavirus enfeksiyonları	+		+
Şap hastalığı (Aptha epizootica virusu)		+	
Ortopoks virus enfeksiyonu		+	+
Parapoks virus enfeksiyonu		+	+
<b>RİKETSİYAL</b>			
Q Humması		+	
<b>PROTOZOAL</b>			
Amebiyaz	+		
Balantidiyaz	+		+
Giardiyaz	+		
Toksoplazmoz		+	

### 2.2.5 Süt hijyeninde uygulanan yöntemler

Ülkemizde her yıl üretilen süt miktarı 10 milyar litredir. Üretilen sütün 6 milyar litresi pastörizasyon ve herhangi bir resmi kalite kontrol yapılmadan tüketilmektedir. Sonuçta sütün bu şekilde tüketilmesi birçok enfeksiyon hastalığının ortaya çıkmasına neden olarak toplum sağlığını tehdit eder. Bu nedenle süte hayvanın memesinde sentezlenmeye başlandığı andan itibaren tüketilinceye kadar gerekli bütün hijyen kurallarının uygulanması gereklidir (11,131).

#### **2.2.5.1 Süt hijyeninde alınacak genel tedbirler**

Süt hijyeninde izlenen ilk adım, süt elde edilen hayvanın sağlıklı olmasıdır. Salgın hayvan hastalıkları tespit edilip bu konuyla ilgili gerekli olan mücadeleler yapılmalıdır. Eğer farklı hayvan türleri aynı barınakta bulunduruluyorsa her türün tek başına barındırılıyormuş gibi gerekli sağlık şartları sağlanmalıdır (11).

Hijyenik süt üretiminde kullanılan araziler ve araziler üzerine kurulan hayvan barınakları ve sağımın yapıldığı yerlerde gerekli hijyenik koşullar sağlanmalıdır. Sağım yapılan yerler kontaminasyon riskini önleyecek şekilde inşa edilmelidir. Yine sağım yapılan yerin kolay temizlenebilecek ve dezenfekte edilebilecek nitelikte zemin ve duvarları olmalıdır. Havalandırma ve aydınlatmada da uygun koşullar sağlanmalıdır. Sağım ve ekipman temizliğinde kullanılmak üzere yeterli ve içilebilir nitelikte bir su kaynağı olmalıdır. Tuvalet ve gübrelıklar gibi tüm kontaminasyon kaynakları sağım yapılan yerden ayrı bir yerde inşa edilmelidir. Süt veren hayvanlar açık bir alanda serbest yaşıyorsa ayrı bir yerde sağım bölümü oluşturulmalıdır (11).

Sağımda bu işlemi yapan kişilerin sağlıklı olması gereklidir. Sağımdan önce kişi ellerini yıkamalı ve sağım boyunca da temiz tutmalıdır. Ayrıca sağımı yapan kişi sağımdan önce temiz sağım kıyafetler giymelidir. Süt sağımının yapılacağı kapların kolay temizlenebilen, dezenfekte edilebilen ve sütün duyuşal özelliklerini bozmayan malzemedir yapılmış olması gereklidir. Bu kapların sağımdan hemen sonra temizliği yapılmalı ve dezenfekte edilmelidir. Yine sağım yapılmadan önce hayvanın meme temizliği de yapılmalıdır (11,125,138).

#### **2.2.5.2 Sütün soğutulması**

Sütün yapısında bulunan laktoz, yağ ve protein miktarında azalma olması, ısıya dirençli proteolitik ve lipolitik enzimler aracılığıyla çiğ sütte bozulmaya neden olur. Bu nedenle çiğ sütün sağımdan hemen sonra soğutulması, mikroorganizmaların üremesini önleme açısından büyük önem taşır. Sağım işleminden sonra, süt günlük

olarak muhafaza edilecekse 2 saat içerisinde 8°C veya daha düşük derecelerde, uzun süre depolanacaksa 6°C veya daha düşük derecelerde soğutulmalıdır. Sütün 4°C'ye soğutulmasıyla mikroorganizma sayısı belirli bir süre için kontrol altına alınabilir (109).

Soğutmanın yeterli olmaması veya yavaş yapılması durumunda, 10-12 saat içerisinde artan mikroorganizma sayısı sütün teknolojisi açısından problem oluşturur. Bununla birlikte süt uygun hijyenik koşullar altında sağılır ve hemen 4-5°C'ye soğutulursa 15 saat süreyle muhafaza edilebilir. Bu sürede, sütün mikroorganizma yükünde kayda değer bir artış olmaz. Soğutma esnasında mezofilik laktik asit ve psikrotrofik bakteri popülasyonunda artış olabilmektedir. Süt, taşınma ve depolanma aşamalarında 3-4°C'ye soğutulmalı ve bütün bu işlemler esnasında sıcaklık 10°C'yi geçmemelidir (109,138).

Soğutma işlemi sırasında sütün miktarı, sıcaklığı, soğutma için kullanılan ekipmanın yüzey genişliği, soğutma derecesi ve zamanı, soğutma ajanının sıcaklığı, ısıl özellikleri ve sirkülasyon hızı rol oynar (109).

Küçük hacimli sütlerin soğutulmasında buz, soğuk su tankları veya havuzları, püskürtmeli soğutucular ve daldırmalı soğutucular kullanılır. Buzla soğutma, sütün az miktarda olduğu çiftliklerde, soğutma sistemi temin edilmesinin teknik olarak veya ekonomik yönden mümkün olmadığı sütün uzak mesafelere gönderilmesi zorunlu olduğu durumlarda kullanılmalıdır. Bu yöntemler, süt işletmelerinde, süt miktarının fazla olduğu durumlarda kullanılır. Bu durumda açık yüzey soğutucuları, soğutma tankları ve plakalı ısı değiştirici sistemleri kullanılır (109,139).

Süt 1 gün süreyle değişik sıcaklık derecelerinde muhafaza edildiği takdirde bakteri sayısındaki artış miktarı aşağıda belirtildiği şekilde olur.

4°C'de muhafaza edilen süt	25.000 cfu/ml
10°C'de muhafaza edilen süt	75.000 cfu/ml
14°C'de muhafaza edilen süt	500.000 cfu/ml
18°C'de muhafaza edilen süt	3.000.000 cfu/ml
22°C'de muhafaza edilen süt	30.000.000 cfu/ml

Bu değerler sütte bulunan mikroorganizma cinsine ve başlangıçtaki mikroorganizma yüküne göre farklılık gösterebilir (109). Soğutma işleminden sonra sütün taşınması veya depolanması aşamalarında kullanılan bütün ekipmanlar, yapılan her işlemde

sonra temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir. Depolamanın yapıldığı bina inşası, belirlenen standartlara uygun olarak yapılmalı ve binada gerekli hijyenik koşullar sağlanmalıdır (11).

### 2.2.5.3 Süte uygulanan ısı işlemler

İçme sütü üretiminde, sağım, soğutma, taşıma, sütün kalite kontrolü, hijyenik kalite kontrolü, filtre ve diğer birçok yöntemle sütün temizlenmesi, homojenizasyon, standardizasyon, depolama ve son olarak ısı işlem uygulanması ile sütün hijyeni ve raf ömrünün uzatılması sağlanır (109,140,141). Isıl işlemlerde amaç, sütün besin içeriği ve tadında mümkün olduğunca az değişikliklerle, sütte bulunan birçok hastalığa ve sütte bozulmaya neden olan mikroorganizmaların öldürülmesi veya sayısının en az seviyeye indirilmesidir. Süte uygulanan ısı işlemlerle, mikroorganizmalarca üretilen enzimlerinde inaktivasyonu sağlanır. Sonuç olarak genel toplum sağlığı açısından güvenilir ve raf ömrü uzatılmış süt elde edilir (142,143).

Sütü içilecek konuma getirmenin yolu, önce kaynatıp, sonra da soğutulmasıdır. Sütün sadece kaynatılıp tüketilmesi, işlemin yüksek ısıda ve uzun sürede yapılması, işlem sırasında havayla sürekli temasın olması nedeniyle yeterli bir yöntem olarak kabul edilmemektedir. Kaynatma işlemi ile sütün besin içeriğinde kayıplar oluşur. Ayrıca bu işlemle, sütte bulunan mikroorganizmaların tamamının yok edilmesi mümkün olmayabilir (144,145). Sütün kaynatılması, yapısında bulunan proteinlerin denatürasyonuna ve yağ miktarlarında değişikliklere, karbonhidratlarda özellikle de laktoz miktarında kayıplara neden olur (146-148). Kaynatma işlemi ile B1, B6, B12, Folik asit, C vitamininde ve ortamda ağır metaller varsa A vitamininde de önemli kayıp ve değişiklikler oluşur (112,122,145).

Hayvan kaynaklı süte uygulanan ısı işlem, kaynatma hariç her türlü ısıtmayı içeren ve uygulamadan hemen sonra alkali fosfataz testinde negatif reaksiyona neden olan işlemdir. Süte uygulanan ısı işlemler genel olarak 3 grupta sınıflandırılır. Bu grupta pastörizasyon, sterilizasyon ve termizasyon yer almaktadır (11).

**1-Süt pastörizasyonu:** Bu işlem sütte bulunan patojen mikroorganizmaların vejetatif formlarının tamamını, diğer birçok mikroorganizmanın da sayısını azaltmak ve sütün raf ömrünü uzatmak amacı ile yapılır. Pastörizasyon uygulanması ile sütün fiziksel,

kimyasal ve duyuşal özelliklerinde oldukça az seviyede değişiklik meydana gelir. Pastörizasyon en az 72°C’de 15 saniye, 63°C’de 30 dakika veya diğer eşdeğer şartlarda uygulanan ısıı işlemlerdir (93,149). Bu işleme sıcaklığa oldukça dayanıklı bir mikroorganizma olan *Coxiella brunetii* ve diğer patojenlerin tamamının yok edilmesi hedeflenmekle birlikte, patojen olmayan mikroorganizmaların da %95-99.9 oranında azaltılması sağlanır (109,150).

Süte uygulanan pastörizasyon yöntemleri:

- 1-Elektrik akımıyla pastörizasyon
- 2-Ultraschall dalgaları ile pastörizasyon
- 3-Mor ötesi, Kıızıl ötesi ve Gamma ışınları ile pastörizasyon
- 4-Ultrasantrifujla pastörizasyon
- 5- Vakumla pastörizasyon
- 6-Stassano yöntemi ile pastörizasyon
- 7-Düşük dereceli pastörizasyon
- 8-Yüksek dereceli pastörizasyon

Yöntemler, sütün teknolojik olarak işlenmesi sırasında kullanılmaktadır (144,151). Uygulanan pastörizasyon işlemleri, sütün besin içeriği ve doğal bileşenlerinde mümkün olduğunca değişiklik oluşturmamalıdır (145). Yapılan pastörizasyonun en önemli başarı göstergesi alkalen fosfataz (ALP) testidir. Pastörizasyon işleminin başarılı olması için ALP enziminin inaktivasyonu, dolayısıyla ALP testinin negatif olması gereklidir. ALP testinin negatif, peroksidaz testinin pozitif olması pastörize sütün kontamine olmadığına göstergesidir (11,152).

Süt pastörizasyonunda genel olarak kullanılan normlar aşağıda belirtildiği şekildedir:

Düşük sıcaklıkta uzun süreli pastörizasyonun (LTLT) normu, 62-65°C’de 30 dakikadır (109,152). Isıl işlemden sonra süt hemen 10°C’nin altına soğutulmalıdır. Bu yöntemde çiğ süte ısıı işlem uygulanması, tanklarda bekletilirken veya paketleme işlemlerinden sonra yapılmaktadır. Yöntemin en önemli avantajları, uygulamanın oldukça kolay ve ekonomik olmasıdır. LTLT yönteminde kullanılan buharın açıkta olması nedeniyle işletme içerisindeki sıcaklık ve nem oranının artması yöntem için dezavantaj oluşturur. Diğer bir dezavantajı, sütün ısıtılması ve soğutulması için uzun

zamana ihtiyaç duyulmasıdır. Bütün bu nedenler, sütün kalitesini olumsuz yönde etkilediğinden dolayı yöntemin içme sütü üretiminde kullanılması önerilmemektedir (109,153).

Yüksek sıcaklıkta, kısa süreli pastörizasyon (HTST) yönteminde kullanılan sıcaklık ve süre kombinasyonu 71-74°C'de en az 15 (ortalama 30-45) saniyedir (109,150). Sistemin kapalı olması nedeniyle kontaminasyon olasılığı oldukça düşük olup, işletmede sıcaklık ve nem artışına da neden olmaz. Sütün ısıtılması ve soğutulması için gerekli olan süre ihtiyacının az olmasıyla birlikte ekipmanların kullanılması ve kontrolü kolay olan oldukça ekonomik bir yöntemdir (109). HTST yönteminin en önemli avantajı, çiğ sütün fiziksel ve kimyasal yapısında fazla bir değişikliğe neden olmadan etkili bir mikroorganizma redüksiyonunu sağlamasıdır (150,154).

Çok yüksek sıcaklıkta pastörizasyon (Ultra pastörizasyon) yönteminin normu 85-90°C'de 8-15 saniyedir. Yöntem yüksek sıcaklıkta kısa süreli pastörizasyon (HTST) işleminde olduğu gibi sürekli pastörizasyon şeklindedir. Yöntemin birçok avantajı bulunmaktadır. Bunlar arasında kullanılan ekipmanların sütün sürekli olarak akışını sağlaması, sistemin kapalı olması nedeniyle hijyenik bir çalışma ortamı sağlaması, sütün ısıtılması ve soğutulması için gerekli olan zaman ihtiyacının çok az olması yer alır. Ayrıca sistemin kapalı olması nedeniyle kontaminasyon olasılığı oldukça düşük, kullanımı kolay ve ekonomik bir yöntemdir. Ultra pastörizasyon yöntemiyle, sütün fiziksel ve kimyasal özelliklerinde fazla bir değişikliğe neden olmadan daha etkin bir mikroorganizma redüksiyonu sağlanmaktadır (109).

**2-Süt sterilizasyonu:** Yöntem, sütün 100°C'nin üzerindeki herhangi bir sıcaklıkta mikroorganizmaların vejetatif formlarının tamamını, sporların büyük bir bölümünü yok edecek ve enzimlerin tamamını inaktif hale getirecek sürede uygulanan ısı işlemi olarak tanımlanır (109,155). Bu yöntemle özellikle hedeflenen mikroorganizmalar, ısıya oldukça dirençli olan *Clostridium botulinum* ve *Bacillus stearothermophilus*'dur (156,157).

Sütün sterilizasyonunda kullanılan yöntemler, klasik sterilizasyon (otoklavda, tünelde veya kolonda, buharda) ve UHT yöntemli sterilizasyon (direkt,indirektUHT) olmak üzere iki ana guruba ayrılır (109).

Klasik yöntemle sterilizasyon, 110-120°C sıcaklıkta, 20-40 dakika süreyle

uygulanan ısıtıl işlemidir (109). Sıcaklık derecesinin çok yüksek, süresinin uzun olması nedeniyle sütün duyuşsal özelliklerinde, protein ve vitamin içeriğinde de bozulma ve kayıplar meydana gelir. Bu nedenlerden dolayı günümüzde sütün klasik yöntemlerle sterilizasyonu yerine genelde UHT yöntemli sterilizasyon işlemi uygulanmaktadır (109,158,159).

Çok yüksek sıcaklıkta uygulanan sterilizasyon (UHT yöntemli) işleminin normu 135-150 °C'de 2-6 saniyedir (169,181). Bu yöntemle bakterilerin redüksiyon oranı %100'dür (109). Sütün UHT ile sterilizasyonunda direkt ve indirekt olmak üzere iki yöntem uygulanmaktadır. Direkt yöntemde sütün ilk önce 80°C'ye kadar ön ısıtmaya tabi tutulur. Bu işlemden sonra su buharı ısısı 130-150°C'ye ulaşınca, 2-6 saniye süreyle buhar infüzyonu veya enjeksiyonu uygulanır. Sütün tekrar 80°C'ye soğutulduktan sonra homojenize edilip paketlenme sıcaklığına kadar soğutulmaya devam edilir. Süte uygulanan indirekt yöntemdeyse, sütün ön ısıtma olarak 65 °C'ye tabi tutulduktan sonra homojenize edilir. Bu işlemden sonra plakalı ısı değiştiriciler aracılığı ile sıcaklık 135-150 °C'ye getirilir. Sütün birkaç saniye bu sıcaklıkta bekletilir ve soğutulur (109,160). UHT yöntemiyle elde edilen sütün tadı, kıvamı ve besin değeri oldukça iyi korunmuştur. Sonuç olarak UHT yöntemli sterilizasyon uygulanan sütün oda sıcaklığında, ambalajı bozulmadan ortalama 6 ay süreyle saklanabilir (156,157).

**3-Sütün termizasyonu:** Sütün işlenmeden önce, daha uzun süre saklanması için belirli bir oranda bakterinin ölmesi ve redüksiyonu amacıyla 63-65°C'de 15 saniye süreyle ısıtıl işleme tabi tutulmasıdır. Termizasyon işleminden sonra ALP testi pozitif reaksiyon gösterir. Bu işlemin uygulanmasıyla sütün 4-7°C'de 3-4 gün süreyle psikrotrof bakterilerde önemli bir gelişme olmaksızın muhafazası mümkün olabilir (109,161).

**Tablo 2.2.5.3.** Süte uygulanan ısı işlemler, doğrulama testi sonuçları ve yöntemlerin mikroorganizmalar üzerindeki etkileri (109 ve 162 No'lu kaynaklardan adapte edilmiştir).

Isıl İşlem	Sıcaklık	Süre	Etkileri	Doğrulama
Yöntemi				Testleri
Düşük sıcaklıkta pastörizasyon (LTLT)	62-65°C	30 dk	Mikroorganizmaların %99'u ölür.Sporlar canlı kalır.	Fosfataz testi (-) Peroksidaz testi (+)
Yüksek sıcaklıkta kısa süreli pastörizasyon (HTST)	71-74°C	15(30-45) sn	Mikroorganizmaların vejetatif formlarının %99,5'i ölür.Sporlar canlı kalır.	Fosfataz testi (-) Peroksidaz testi (-)
Çok yüksek sıcaklıkta pastörizasyon (ultra pastörizasyon)	85-90°C	8-15sn	Mikroorganizmaların vejetatif formlarının %99,9'u ölür.	Peroksidaz testi (-)



**Tablo 2.2.5.3.** "Devam" Süte uygulanan ısıt işlemler, doğrulama testi yanıtları ve yöntemlerin mikroorganizmalar üzerindeki etkileri (109 ve162 No'lu kaynaklardan adapte edilmiştir).

Isıl İşlem	Sıcaklık	Süre	Etkileri	Doğrulama
Yöntemi				Testleri
Termizasyon	63-65 °C	15 sn	Sınırlı bakteri inhibisyonu %95'in altında	Fosfataz testi (+)
Düşük sıcaklıkta sterilizasyon (klasik sterilizasyon)	110-120 °C	20-40 dk	Mikroorganizmaların vejetatif formlarının %100'ü ölür. Sporların büyük bir kısmı ölür.	
Çok yüksek sıcaklıkta sterilizasyon (UHTyöntemiyle sterilizasyon)	135-140 °C	2-6 sn	Sporlar dahil bakterilerin %100'ü ölür.	Peroksidaz testi (-)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Çalışmanın şekli

Bu çalışma Sivas, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakterioloji Anabilim Dalı'nda Nisan-Eylül 2008 tarihleri arasında KKKA tanısıyla takip edilen ve hayvancılıkla uğraşan hastalara ait, büyükbaş ve küçükbaş hayvanların sütleri arasında ileriye dönük olarak yapılmıştır. Çalışma için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından 03.03.2009 tarih ve 09/22 sayılı karar ile izin alınmıştır.

Hastanemizde 2002 yılından itibaren Tokat, Yozgat, Sivas, Giresun ve Tunceli İllerinin kırsal kesimlerinden gelen hastalar KKKA ön tanısıyla yatırılarak takip ve tedavi edilmektedir. Çalışmaya Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakterioloji Anabilim Dalı'na Nisan-Eylül 2008 ayları arasında KKKA ön tanısıyla yatırılarak takip ve tedavi edilen, hayvancılıkla uğraşan hastaların, büyükbaş (inek) ve küçükbaş (koyun) hayvanları çalışmaya alındı.

#### 3.2 Süt numunelerinin elde edilmesi ve saklanması

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakterioloji Anabilim Dalı'na Nisan-2008 ve Eylül-2008 tarihleri arasında KKKA ön tanısıyla yatırılarak takip ve tedavi edilen hastalardan hayvancılıkla uğraşanlar belirlendi. Hayvancılıkla uğraşan 90 hastaya ait, Tokat, Yozgat, Sivas, Giresun ve Tunceli İllerinin kırsal kesimlerinden 518'i inek, 82'si koyun olmak üzere toplam 600 hayvanın sütleri materyal olarak kullanıldı. Hayvan sütleri, 100 ml'lik steril tüplere sağım yapılarak alındı. Sağımdan sonra sütler, soğuk zincirde laboratuara getirildi. Laboratuarda hemen, her hayvanın sütünden 5 adet olmak üzere 2 ml'lik eppendorf tüplere ayrılarak, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında çalışmak üzere -84°C'de saklandı. İnek ve koyun sütlerinin temin edildiği yerleşim yerleri (Bkz. Ek 2).

#### 3.3 Süt numunelerinde CCHFV antijeni belirlenmesi

İnek ve koyunlardan oluşan toplam 600 hayvandan alınan süt numunelerinde CCHFV antijeni belirlenmesinde, ELISA yöntemi kullanıldı. Bir derin dondurucuda -84°C'de saklanan süt numunelerinde CCHFV antijen tespiti, üretici firmanın

(Vector-Best-CCHF-Antigen Kit, Novosibirsk/Russia) talimatlarına uygun olarak yapılmıştır.

### 3.3.1 Ayıraçların hazırlanması

Yıkama solusyonu: 28 ml konsantre yıkama solusyonu üzerine 672 ml distile su eklenerek hazırlandı.

Konjugat solusyonu: 12 ml dilue konjugat üzerine, 1.2 ml konjugat ilave edilerek hazırlandı.

Substrat solusyonu: 13 ml substrat buffer üzerine 910 µl TMB (tetramethyl benzidine) eklenerek hazırlandı.

### 3.3.2 Çalışma yöntemi

Öncelikle -80°C'de dondurulmuş süt örnekleri işlemiden önce oda sıcaklığında eritildi.

1-Çiğ süt örnekleri için yeterli sayıda mikrotiter kuyucuğu tepsisine yerleştirildi. Süt örnekleri, pozitif ve negatif kontroller 100 µl olacak şekilde kuyucuklara ilave edildi.

2-Bir kuyucuğa blank olarak yalnızca 100 µl sample diluent (TSD) ilave edildi.

3-Kuyucukların üzeri kapatılarak 37°C'de 1 saat inkübe edildi.

4-İnkübasyondan sonra otomatik yıkayıcıda yıkama solusyonu kullanılarak 5 kez yıkama işlemi yapıldı.

5-Blank hariç, her kuyucuğa 100'er µl konjugat, blank kuyucuğuna ise 100 µl dilue konjugat ilave edildi.

6- Kuyucukların üzeri kapatılarak 1 saat inkübe edildi.

7-İnkübasyondan sonra otomatik yıkayıcıda yıkama solusyonu kullanılarak 5 kez yıkama işlemi yapıldı.

8-Yıkama işleminden sonra tüm kuyucuklara 100 µl TMB solusyonu eklendi.

9- Oda sıcaklığında 25 dakika inkübe edildi.

10-İnkübasyondan sonra her kuyucuğa 100 µl stop solusyonu eklendi.

11-Bu işlemiden sonra ELISA otomatik okuyucuda (Bio-Tek, Bio-Kinetics Reader Model EL312, Winooski) 450 nm dalga boyunda okutuldu. Her bir örnek ve negatif kontrollere ait Optik Dansite (OD) değerlerinin aritmetik ortalamasına 200 eklenerek cut-off değeri belirlendi. Mevcut örneklerin 450 nm'deki absorbans değeri cut-off değerinin altında ise negatif, yüksek ise pozitif olarak değerlendirildi.

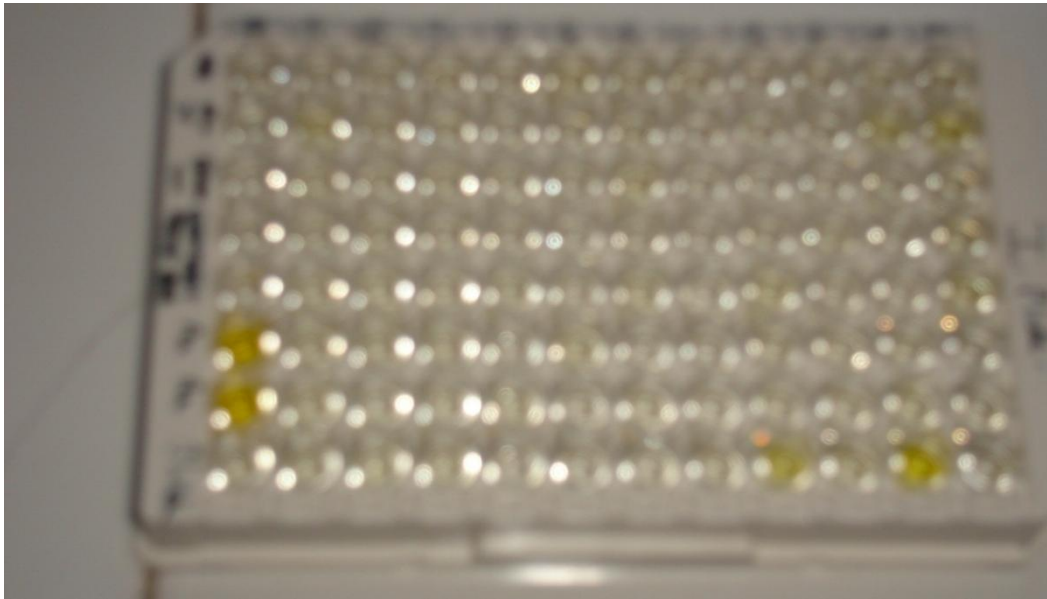
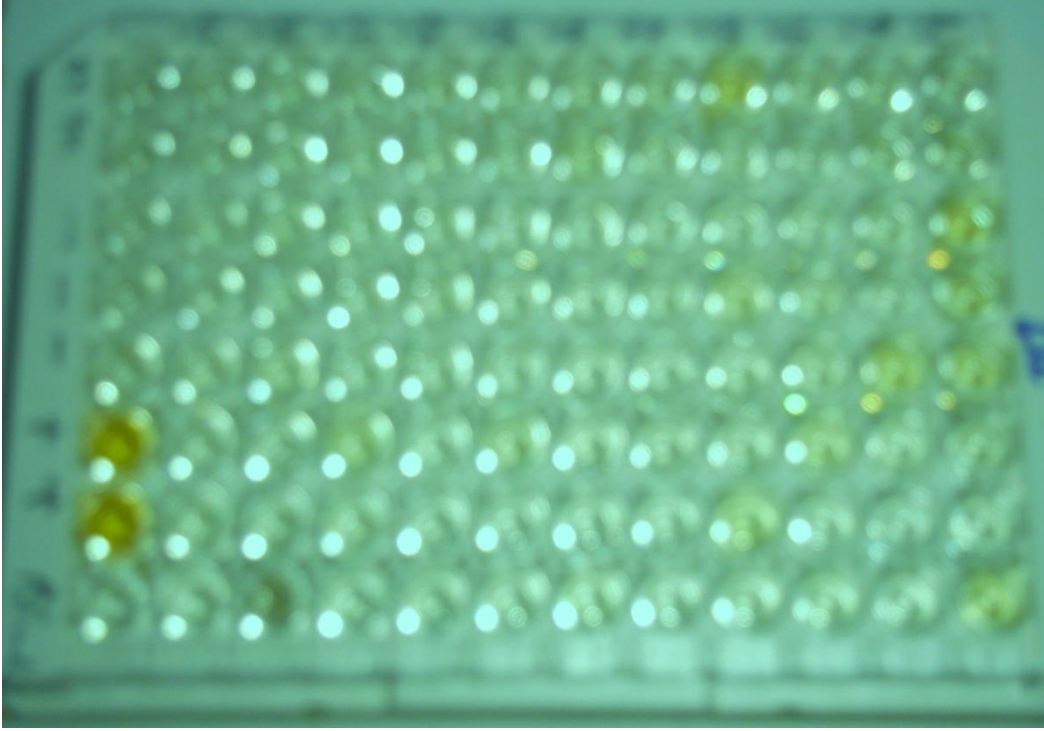
#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam altıyüz büyükbaş ve küçükbaş hayvanın cins dağılımında 518'i inek, 82'si koyundan ibaretti. Altıyüz inek ve koyun süt örneğinin ELISA ile değerlendirilmesinde toplam 11 süt örneğinde CCHFV antijen pozitifliği saptandı. 518 inek sütünün değerlendirilmesi sonucunda 5 (%0.96) inek sütünde CCHFV antijeni pozitif olarak saptandı. Koyun sütlerinde yapılan çalışma sonucunda 82 koyun sütünün 6 (%7.3)'sında toplam 600 süttten 11 (%1.8)'inde CCHFV antijeni pozitif olarak saptanmıştır. CCHFV antijen pozitifliği saptanan 11 süt örneği, KKKA tanısıyla takip edilen ve hayvancılıkla uğraşan 90 hastadan 8'inin koyun ve ineklerine aitti. 8 vakadan 3'ünün birer adet ineğinin, diğer 3 vakanın birer adet koyununun, 1 vakanın 2 ineğinin, 1 vakanın da 3 koyununa ait olan sütlerde CCHFV antijen pozitifliği saptanmıştır. Çalışmamızda, CCHFV antijen pozitifliği saptanan sütlerin temin edildiği yerler Sivas, Tokat ve Giresun yöreleri olarak belirlenmiştir.

KKKA tanısıyla takip edilen hayvan sahiplerinden toplam 90 vakanın 5 (%5.5)'inde çiğ süt tüketimi, 54 (%60)'ünde çiğ süttten yapılan taze peynir tüketimi olduğu, 63 (%70)'ünde çıplak elle süt sağımı yapıldığı saptandı. KKKAV antijen pozitifliği saptanan sütlerin temin edildiği hayvanların cinsi, sayısı ve yerleşim yerleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** CCHFV antijen pozitifliği saptanan sütlerin temin edildiği hayvanların cinsi, sayısı ve yerleşim yerleri.

İL	İLÇE	KÖY-KASABA	İNEK (n=5)	KOYUN (n=6)
Sivas (merkez)		Yakupoğlan Köyü		3
Sivas	Yıldızeli	Çağlayan Köyü	1	
Sivas	Şarkışla	Gürçayır Kasabası	1	
Tokat	Zile	Kuzalan Köyü	1	
Tokat(merkez)		Çamaltı Köyü	2	
Tokat	Yeşilyurt	Karaoluk Köyü		1
Giresun	Şebinkarahisar	Erentepe Köyü		1
Giresun	Şebinkarahisar	Güneygören Köyü		1
Toplam			5	6



**Şekil 4.1.** CCHFV antijen pozitifliği saptanan inek ve koyun süt örneklerinin ELISA testi mikropate görünümleri.

## 5. TARTIŞMA

KKKA, *Bunyaviridae* ailesinden *Nairovirus* cinsinde yer alan CCHFV ile oluşan, ateş ve kanama ile seyreden, şiddetli hastalığı olanlarda ilave olarak şok ve önemli oranda mortal seyredebilen bir VKA'dır (1,2,3). Türkiye'de ilk defa 2002 yılının ilkbahar ve yaz aylarında Tokat, Sivas, Çorum, Amasya, Yozgat, Gümüşhane, Bayburt, Erzurum, Erzincan ve çevresi olmak üzere İç ve Doğu Anadolu bölgelerinin kuzeyi ile Karadeniz Bölgesi'nin güneyini kapsayan geniş bir coğrafi alanda kene teması öyküsü olan, ateş ve kanamalarla seyreden bir salgın dikkati çekmiştir. 2003 yılında da bu hastalığın KKKA olduğu anlaşılmıştır. Daha sonra Kastamonu, Bartın, Ankara, Çankırı, Bolu, Balıkesir, İzmir, Aydın, Kütahya ve diğer birçok ilde vakaların ortaya çıkmasıyla birlikte, hastalığın görüldüğü alanlar oldukça genişlemiştir (7,45). CCHFV insanlara sıklıkla infekte kenelerin ısırması veya kene kırma ile bulaşır. Epidemiyolojik olarak en önemli bulaş yolu da infekte kenelerin tutunmasıdır (7,8). Izadi ve ark.(163)'nin yaptığı bir çalışmada, İran'da 2000-2006 yıllarında KKKA tanısıyla takip edilen 63 hasta arasından 16'sının kaybedildiği, kaybedilen 16 hastadan 1 (%6.3)'inde, diğer 46 hastanın 6 (%12.8)'sında kene teması öyküsü olduğu bildirilmiştir. Afrika kıtasında 1981-2007 yılları arasında 168'i Güney Afrika'dan olmak üzere toplam 187 KKKA vakası bildirilmiş ve bu vakaların 85 (%45.5)'inde infekte kene ısırması veya keneye teması öyküsü olduğu bildirilmiştir (164). Ülkemizin değişik bölgelerinde yapılmış olan çalışmalarda KKKA vakalarına hastalığın bulaşmasında, infekte kenelerin ısırması veya keneye temas oranlarının %50-60 oranında olduğu bildirilmiştir (1,4,5). Yılmaz ve ark. (6)'nin yaptığı diğer bir çalışmada, 2002-2007 yılları arasında Türkiye genelinde KKKA vakalarında kene tutunması veya keneye temas oranları %69 olarak bildirilmiştir.

KKKA'da viremik hayvanların kesilmesi sırasında hayvana ait kan ve dokularla temas sonucu ve etin işlenmesi sırasında da bulaşma olabilmektedir. 1984 yılında Güney Afrika Cumhuriyeti'nin Orange Free State Eyaleti'nde bir süt çiftliğinde oluşan KKKA salgınında 5 vaka tespit edildiği ve vakalardan 1'sinin kaybedildiği bildirilmiştir. Bu çiftliğe 1984 yılının Ocak ayında Batı Cape Eyaleti'nden 46 inek satın alınmış ve ineklerden 2'sinin Mart ve Nisan aylarında ölmesi üzerine, hayvanlara kesim işlemi uygulanmıştır. İlk vaka da işlemde birkaç

gün sonra, diğer ineğin kesim işlemi sırasında hayvanın kan ve dokularıyla temas eden 4 kişide, temasdan sonra 9 gün içinde şiddetli baş ağrısı, baş dönmesi, kas ağrısı, döküntü, ateş, 1 vakada gastrointestinal sistem (melena) kanaması, diğer bir vakada da burun (epistaksis) ve gastrointestinal sistem (hematemez) kanaması, geliştiği tespit edilmiştir. Vakalarda IFA yöntemi ile CCHFV antikor pozitifliği ve çiftlikteki ineklerin 17'sinde hemaglutinasyon-inhibisyon yöntemi ile CCHFV antikor pozitifliği saptandığı bildirilmiştir (165).

Bu çalışmada yöremizde endemik olarak görülen, hastaların bir bölümünde çok ağır enfeksiyon kliniği ile seyredilen ve ölümlere sebep olabilen KKKA'nın etkeni olan virüsün bulaşmasında infekte kene ısırması ve keneye temas oranının yöremizde %60 oranında, ülkemiz genelinde %69 oranında olması ve hastalarda yaklaşık %30-40 oranında bulaş kaynağının tespit edilememesi nedeniyle, virüsün bulaşması ile ilişkili olabileceği düşünülen büyükbaş ve küçükbaş hayvanların sütlerinde CCHV antijen varlığı incelenmiştir. PubMed internet veritabanında "CCHF ve milk" kelimeleriyle yapılan yayın taramasında CCHFV ile koyunların deneysel olarak enfekte edilmesi ve Anne sütünde CCHFV araştırılması ile ilgili 2 yayın bulunmaktadır .

Birçok yiyecek ve içecek canlıların ihtiyaçlarını belirli bir oranda karşıladığı halde süt, canlıların ihtiyaç duyduğu besin maddelerini en uygun şekilde ve oranda bünyesinde bulunduran, her türlü gıda maddesinin yerini alabilen, fakat kendisinin yerini hiçbir gıda maddesinin alamadığı çok önemli hayvansal bir gıda maddesidir (12). Gerekli önlemler alınmadığı takdirde sütün hayvan memesinde sentezlenmeye başladığı andan itibaren sağım işlemi, taşınması, muhafazası, işlenmesi ve tüketilmesi aşamalarında mikroorganizmalarla bir arada bulunabilir (109). Süte yeterli ısı işlem uygulanmadığı takdirde bünyesinde bulunan patojenlerle %90 oranında süt kaynaklı enfeksiyon gelişme riskinin olması nedeniyle toplum genelinin sağlığı, özellikle de ailede bulunan yaşlı ve genç popülasyon açısından süt ve süt ürünleri büyük bir tehdit oluşturmaktadır (109,113).

Ülkemizde Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde biri 3 hafta önce, diğeri 5 hafta önce doğum yapmış olan 2 KKKA vakası takip edilmiş. Vakalardan 1'inde çıplak elle hayvanlardan kene koparma, diğer vakada da kene yapışma öyküsünün olduğu belirtilmiştir. Her iki vakanın serumlarında RT-PCR ile



CCHFV pozitifliği, emziren iki annenin süt ve bebeklerinin serumlarında RT-PCR ile CCHFV negatifliği saptandığı bildirilmiştir (19).

Gonzales ve ark. (20)'nin yaptığı çalışmada Senegal ve Moritanya'dan satın alınan ve 5'i gebe toplam 17 koyun deneysel olarak CCHFV ile infekte edilmiş ve gebeliği bulunan 5 koyundan 4'ünün infekte edildikten kısa bir süre sonra erken doğum yaptığı belirtilmiştir. Doğum yapan koyunların sütlerinde ELISA ile CCHFV IgG pozitifliği saptandığı ve doğum yapan bir koyunun sütünde yüksek antikor titresinin 70 gün süreyle devam ettiği bildirilmiştir. Doğan kuzularda virüs izole edilmediği ve bir kuzunun da doğumdan 23 gün sonra kaybedildiği de belirtilmiştir. Bu çalışmada deneysel olarak CCHFV ile infekte edilmiş ve doğum yapmış 4 koyun sütü değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda 82 koyunun sütü değerlendirilmiş ve 6 (%7.3)'sında ELISA ile CCHFV antijen pozitifliği saptanmıştır. Ayrıca çalışmamıza sadece koyunlar değil, süt temin edilen evcil çiftlik hayvanları arasında önem taşıyan inekler de dahil edilmiştir. Çalışmamızda 518 inek sütünün değerlendirilmesinde, 5 (%0.96) inek sütünde ELISA ile CCHFV antijen pozitifliği saptandı. Çalışmamızda hem koyun, hem de inek sütlerinde CCHFV antijen pozitifliği saptanması insanlar tarafından tüketilen diğer hayvan sütlerinde de CCHFV varlığının bir göstergesi olabilir.

Evcil hayvanlardan süte, süt ve süt ürünleri vasıtasıyla da insanlarda enfeksiyöz hastalıklara neden olabilen veya neden olabileceği düşünülen virüsler arasında, *Flaviviridae* familyasının üyesi olan Orta Avrupa kene ensefaliti virüsü (CEEV), Rusya İlkbahar-yaz ensefaliti virüsü (RSSEV), Powassan virüs, Kıyasanur orman hastalığı virüsü, Louping-ill hastalığı virüsü ve Alkhumra Hemorajik Ateş virüsü bulunur. Bu virüsler kene ile bulaşan diğer flaviviruslarla birlikte kene kaynaklı ensefalit (TBE) kompleksi olarak bilinen bir alt grupta sınıflandırılırlar (18). Woodall ve ark. (166)'nin yapmış olduğu çalışmada *Flaviviridae* familyası üyesi olan Powassan virüsle, laktasyonda olan ve 74 günlük diğer bir keçi deneysel olarak infekte edilmiş, inokülasyondan itibaren 7-15 gün içinde süt sekresyonlarında virüs varlığının tesbit edildiği bildirilmiştir. Reid ve ark. (167)'nin yapmış olduğu başka bir çalışmada Louping-ill hastalığı virüsü ile 7 keçi infekte edildikten sonra keçilerin serum ve sütlerinde virüs tespit edilmiştir. Keçilerden 1'inde hastalığın semptomları geçici olarak gözlemlenmiştir. Ayrıca infekte edilen keçilerin sütüyle

beslenen 13 yavru keçinin 5'inde klinik semptomların belirgin şekilde olduğu, yavru keçilerden 1'inin öldüğü ve genel durumu kötü olan 2 yavru keçinin de öldürüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmalar sadece az sayıda keçide ve deneysel olarak yapılmıştır. Bizim çalışmamız inek ve koyunlardan oluşan oldukça fazla hayvan sütünde yapılmıştır.

Polonya'da yapılmış olan bir çalışmada 280 çiftçinin 103 (%32)'ünde ELISA ile TBEV-IgG pozitifliği saptanmıştır. TBEV-IgG pozitifliği saptanan vakaların epidemiyolojisinde kene ısırma ve keneye temas oranının oldukça yüksek olduğu, çiğ süt tüketim oranının ise %100 olduğu bildirilmiştir (168). Estonya'da yapılmış olan bir çalışmada 2005 yılının Mayıs ve Haziran ayları arasında 27 TBE vakası bildirilmiş, yapılan epidemiyolojik incelemeler sonucunda vakalarda kene ısırma ve keneye temasın olmadığı, aynı marketten pastörizasyon uygulanmamış keçi sütü tükettikleri belirlenmiştir. Serum ve sütleri incelenen 5 keçiden 1'inde TBE virüs nötralizasyonun sınırda olduğu, diğer bir keçide de TBE virüs nötralizasyonunun tespit edildiği bildirilmiştir (169). Avrupa'nın bir çok ülkesinde endemik olan TBE hastalığının epidemiyolojik incelemelerinde bazı salgınların hayvan kaynaklı süt ve süt ürünlerine bağlı geliştiği genellikle epidemiyolojik öykülere dayanılarak bildirilmiş olduğu, bu çalışmaların bir kısmının sadece hayvan serumlarında yapıldığı, süt ve süt ürünlerinde TBEV tespitiyle ilgili olarak yapılmış olan çalışmaların kısıtlı olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamız KKKA tanısıyla takip edilen ve hayvancılıkla uğraşan hastalara ait 600 inek ve koyun sütü örneğinde yapılmıştır. Çalışmamıza sadece yöremiz değil, yöremize komşu olan İllerin kırsal kesimlerinde bulunan inek ve koyunlarda dahil edilmiştir.

Holzmann ve ark.(170)'nin yapmış olduğu bir çalışmada 2008 yılında Batı Avusturya'nın dağlık bölgesinde TBE virüs enfeksiyonu tespit edilmiş olan 6 vakada kene ısırma veya keneye temas öykülerinin olmadığı, semptomlar başlamadan 8-11 gün önce kendilerinin yapmış olduğu inek ve keçi sütü karışımından oluşan bir çeşit peynir tüketiminin belirlenmesi üzerine, 1 keçi ve 3 ineğin süt ve serumlarında inceleme yapılmış, ineklerin serum ve süt örneklerinde TBEV seronegatif olarak tesbit edildikten sonra, aynı bölgede bulunan 4 çiftlik domuzu aynı keçinin sütüyle beslenerek takip edilmiş, domuzların takibinde klinik semptom gözlenmemiş ve sütte TBEV spesifik hemagglütinasyon inhibisyon ve

nötralize antikor pozitifliği tespit edilmiştir. TBE virüsle infekte keçi sütlerinde infekte olduktan 25 gün sonrada virüs izole edildiği belirtilmiştir. Bu sütlerden hazırlanan yoğurt, peynir ve tereyağının infektivitesinin yüksek olduğu ve bu gıdaların tüketilmesinden 2 saat sonrada mide suyunda infektivitenin devam ettiği bildirilmiştir (171). Ayrıca yapılan çalışmalar sonucunda +4°C’de TBE virüsünün sütte yaklaşık 2 hafta, krema ve tereyağında 2 ay infektif özelliğini koruduğu fakat 60°C’de 2 dk , 72°C’de 10 saniyede inaktive olduğu tespit edilmiştir (17). Bizim çalışmamızda hayvanı olan ve sütlerini çalışmaya dahil ettiğimiz 90 KKKA hastasının 5 (%5.5)’inde çiğ süt tüketimi, 54 (%60)’ünde çiğ süttten yapılan taze peynir tüketimi olduğu, 63 (%70)’ünde ise çıplak elle süt sağımı yapıldığı saptandı. Etken virusun 57°C’de 30 dakikada inaktive olduğunun bilinmesi ve vakaların %70’inin süt sağımını çıplak elle yapması nedeniyle çiğ veya yeterli ısı işlem uygulanmadan tüketilen süt ve süt ürünleri ile çıplak elle süt sağımının virüsün bulaşmasında rolü olabileceğini düşünüyoruz. Çünkü virusun kaynatmakla inaktive olacağı aşıkardır.

*Coxiella burnetii*, Q Humması hastalığında etken patojen mikroorganizmadır. *C. burnetii*’nin bulaşmasında kene ve infekte hayvanların özellikle keçi, koyun ve ineklerin idrar, dışkı, süt ve doğum artıkları rol oynar (17,172). Muramatsu ve ark. (173)’nin 1995 yılında yapmış olduğu bir çalışmasında 62 inek sütü *Coxiella burnetii* açısından PCR-ELISA ile incelenmiş ve 21 (%33.9) inek sütünde PCR-ELISA pozitif olarak bildirilmiştir. Batı Fransa’da yapılmış olan bir çalışmada real-time PCR yöntemiyle 242 inek sütünün 59 (%24.4)’unda pozitiflik saptandığı bildirilmiştir. Almanya’da yapılmış olan bir başka çalışmada da toplam 600 ineğin sütünde inceleme yapılmış ve 21 (%3.5) inek sütünde *C. burnetii* ELISA ile pozitif olarak saptanmış, bu saptamadan sonra 21 inek sütünde PCR çalışılmış ve 6 inek sütünde PCR pozitif olarak bildirilmiştir (174). ABD’de 2001-2003 yılları arasında ülkenin Orta, Batı ve Kuzey Doğu bölgelerinden temin edilen ve 316 süt tankında toplanan sütlerde *C. burnetii* PCR ile değerlendirilmiştir. Çalışmada 316 süt örneğinin 298 (%94,3)’inde PCR pozitifliği saptandığı bildirilmiştir (175). Hindistan’da yapılmış olan başka bir çalışmada 88 inek, 33 bufalo, 43 koyun ve 53 keçinin idrar, serum, süt, dışkı ve genital sürüntü örneklerinde Trans-PCR (T-PCR), RT-PCR, ELISA ve IFA ile *C. burnetii* varlığı

değerlendirilmiştir. Çalışmada T-PCR ile 88 ineğin 13'ünde, 33 bufalonun 7'sinde, 43 koyunun 6'sında, 53 keçinin 4'ünde pozitiflik saptanmıştır. Çalışmada ineklerden 7'sinin, bufalolardan 2'sinin, koyunlardan 2'sinin ve keçilerden 1'isinin süt örneklerinde T-PCR ile *C. burnetii* pozitifliği saptandığı da belirtilmiştir. RT-PCR ile 16 inek, 7 buffalo, 7 koyun ve 5 keçinin idrar, dışkı, genital ve süt örneklerinde ve bu hayvanlardan ineklerin 7'sinin, buffaloların 2'sinin, koyunların 3'ünün ve keçilerin 1'isinin süt örneklerinde *C. burnetii* pozitifliği tespit edilmiştir. IFA ve ELISA ile 1 ineğin süt, idrar ve dışkı örneğinde, 26 ineğin, 11 bufalonun, 9 koyunun ve 3 keçinin serumlarında *C. burnetii* özgül IgG antikor pozitifliği bildirilmiştir (176). Ülkemizde Batı Marmara'da 2001-2004 yılları arasında Bursa, Balıkesir ve Çanakkale yörelerindeki toplam 42 sürü içinden 743 koyun serumu ELISA ile *C. burnetii* açısından değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda 743 koyunun 151 (%20)'inde ELISA ile seropozitiflik olduğu bildirilmiştir. Ayrıca çalışmaya alınan koyunların temin edildiği yerlerden %26 oranıyla en sık Balıkesir yöresindeki koyunlarda seropozitiflik saptandığı belirtilmiştir (177). Bu çalışmaların bir bölümünde sadece bir cins hayvan sütünün değerlendirildiği, birden fazla cins hayvanda yapılmış olan çalışmada da hayvan sayılarının bizim çalışmamıza göre daha az olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda Tokat, Yozgat, Sivas, Giresun ve Tunceli illerinin kırsal kesimlerinden 518'i inek, 82'si koyun olmak üzere toplam 600 hayvanın süt örneği incelenmiş ve 518 ineğin 5 (%0.96)'inde, 82 koyunun 6 (%7.3)'sında toplam olarak %1.8 sütte ELISA ile CCHFV antijen pozitifliği saptandı.

Sonuç olarak bu çalışmadan elde edilen bulgulara göre, yeterli ve doğru ısı işlem uygulanmamış taze yada çiğ süt tüketimi veya süt sağımının elle yapılmasının CCHFV bulaşmasında rolü olabileceğini düşünüyoruz. Konuyla ilgili olarak özellikle hastalığın sık görüldüğü kırsal kesimlerde yaşayan ve hayvancılıkla uğraşan halkın çiğ süt tüketimi ve çıplak elle süt sağılması ile hastalığın bulaşabileceği anlatılmalı ve bu konuda bilinçlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya KKKA tanısıyla takip edilen, hayvancılıkla uğraşan hastalara ait 518'i inek, 82'i koyun olmak üzere toplam 600 büyükbaş ve küçükbaş hayvan dahil edildi.
2. Hayvan sütlerinin temin edildiği yerleşim yerleri Sivas, Tokat, Yozgat, Giresun ve Tunceli yörelerindendi.
3. Toplam 518 ineğin 5 (%0.96)'inde, 82 koyunun 6 (%7.3)'sında ELİSA ile CCHFV antijen pozitifliği saptandı.
4. CCHFV antijen pozitifliği saptanan sütlerin temin edildiği yerler Sivas, Tokat ve Giresun illerinin kırsal kesimlerindendi.
5. Çalışmamızda büyükbaş ve küçükbaş hayvan sahiplerinin çıplak elle sağımı, çiğ süt ve çiğ süttten yapılmış taze peynir tüketim alışkanlıkları değerlendirildi. Toplam 90 vakanın 63 (%70)'ünde çıplak elle süt sağımının, 5 (%5.5)'inde çiğ süt tüketimi ve 54 (%60)'ünde de çiğ süttten yapılan taze peynir tüketimi olduğu saptandı.
5. Bu çalışmadan elde edilen bulgulara göre taze süt tüketimi veya süt sağımının elle yapılmasının virüsün bulaşmasında rolü olabileceğini düşünüyoruz.
6. Bu konuyla ilgili olarak KKKA görülen yerlerde çiğ süt tüketilmesiyle hastalığın bulaşma ihtimalinin olduğu, risk altında bulunan topluma bildirilmeli ve yörede yaşayan halka ısıt işleme tabi tutulmuş süt tüketilmesinin tebliğ edilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Ayrıca özellikle yöre hayvanlarının sağılmasının çıplak elle yapılmaması gerektiğini düşünüyoruz

## 5. KAYNAKLAR

- 1) Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Tasyaran MT, Vahaboglu H. And the Turkish CCHF Study Group. Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in middle Anatolia: A multicentre study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol.*, 54: 1-5, 2005.
- 2) Whitehouse CA. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Antiviral Res.*, (64): 145-160, 2004.
- 3) Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, Leman PA, Mynhardt JH, Harvey S. The clinical pathology of Crimean-Congo Hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis.*, 11 (Suppl 4): 794-800, 1989.
- 4) Kadanalı A, Erol S, Ozkurt S, Ozden K. Epidemiological risk factors for Crimean-Congo hemorrhagic fever patients. *Turk J Med Sci.*, 39(6):829-832, 2009.
- 5) Midilli K, Gargili A, Ergonul O, Sengoz G, Ozturk R, Bakar M ve ark. Imported Crimean-Congo hemorrhagic fever cases in Istanbul. *BMC Infect Dis.* 6;7:54, 2007.
- 6) Yilmaz GR, Buzgan T, Irmak H, Safran A, Uzun R, Cevik MA ve ark. The epidemiology of Crimean-congo haemorrhagic fever in Turkey, 2002-2007. *Int J Infect Dis.*, 13(3): 380-386, 2009.
- 7) Bodur H. Kırım-Kongo kanamalı ateşi ve DAS yönetimi. 5.Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi, 4-8 Nisan 2007, Antalya.
- 8) Capua I. Crimean-Congo haemorrhagic fever in ostriches: A public health risk for countries of the European Union? *Avian Pathology.* 27: 117-20, 1998.
- 9) Watts DM, Ksiazek TG, Linthicum KJ, Hoogstraal H. Crimean-Congo hemorrhagic fever. In: Monath, T.P. (Ed), *The Arboviruses: Epidemiology and Ecology*, vol. II. CRC Press, Boca Raton FL.USA,177-260 pp.,1988.
- 10) Suleiman MN, Muscat-Baron JM, Harries JR, Satti AG, Platt GS, Bowen ET ve ark. Congo/Crimean haemorrhagic fever in Dubai: An outbreak at the Rashid hospital. *Lancet.* 2: 939-41, 1980.
- 11) Türk Gıda Kodeksi; Çiğ Süt ve Isıl İşlem Görmüş içme Sütleri Tebliği (Tebliğ No:2000/6)
- 12) Serpen A. Süt ile insana bulaşan hastalıklar ve süt hijyeni. *Süt Dünyası, Süt Ürünleri ve Teknolojisi Dergisi.* 9:1-4, 2007.

- 13) Valeeva IN, Meuvissen MPM, Oude Lansink MJGA, Huirne MBR. Improving food safety within the dairy chain: An Application of Conjoint Analysis. *J Dairy Sci.*,88: 1601-1612, 2005.
- 14) Marth HE ve Steele LJ. *Applied Dairy Microbiology*. Revised and expanded second edition, Marcel Dekker, Inc, New York, 59-398 pp., 2001.
- 15) Namminga K. Health risks of drinking raw (Unpasteurized) milk. South Dakota State University, Brookings, SD (reviewed by Cassel EK, SDSU Extension Dairy Specialist). 1999. <http://www.abs.sdstate.edu/flcs/ecoli/milk.htm>. (Erişim 3/7/2009).
- 16) FAO. AB Giriş Süreci Çerçevesinde Türkiye’de Süt ve Süt Ürünleri Sektörüne Genel Bakış. Roma, Temmuz 2007. [www.tarim.gov.tr/Files/Files/e.../Sut\\_sektoru\\_raporu](http://www.tarim.gov.tr/Files/Files/e.../Sut_sektoru_raporu) (Erişim 4/8/2009).
- 17) Kınık Ö, Gönç S, Akalın S. Çiğ Sütte Patojen Mikroorganizmalar. Ege.Ü. Ziraat Fakültesi Süt Teknolojisi Yayınları, İzmir, 259-271, 1998.
- 18) Doğanay M ve Altıntaş N. ZOONOZLAR: Hayvanlardan İnsanlara Bulaşan Enfeksiyonlar. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 444-477 s., 2009.
- 19) Swanepoel R, Shepherd AJ, Leman PA, Shepherd SP, Miller GB. A common-source outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever on a dairy farm. *SA Med J.*, 68:635-637, 1985.
- 20) Erbay A, Çevik MA, Onguru P, Gozel G, Akıncı E, Kubar A ve ark. Breastfeeding in Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Scand J Infect Dis.*, 40(2):186-8, 2008.
- 21) CDC. Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. *Morb Mortal Wkly Rep.*, 37(Suppl 3): 1-16, 1988.
- 22) Jahrlin PB, Nichol ST, Rollin PE, Ksiazek TG. Filoviruses and Arenaviruses. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Ptaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th edition. ASM Press, Washington, 1570-1571 p.,2003.
- 23) Özkuyumcu C. Viral zoonozlar. In: Ustaçelebi ř, Abacıoğlu H, Badur S, ed. *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji*. Güneş Kitabevi , Ankara, 293 s.,2004.
- 24) LeDuc JW. Epidemiology of haemorrhagic fever viruses. *Rev Infect Dis.*, 11(Suppl 4):730-735, 1989.

- 25) Elaldı N. Kırım-Kongo Hemorajik Ateşi Epidemiyolojisi. *Klimik Dergisi* 17 (3): 151-155, 2004.
- 26) Hewson R, Chamberlain J, Mioulet V, Lloyd G, Jamil B, Hasan R ve ark. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: sequence analysis of the small RNA segments from a collection of viruses world wide. *Vir Res.*, 102: 185-189, 2004.
- 27) Mertz GJ. Bunyaviridae: Bunyaviruses, Phleboviruses, Nairoviruses and Hantaviruses. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical Virology*. Churchill-Livingstone, New York, ABD, 943-972 pp., 1997.
- 28) Mardani M, Rahnavardi M, Rajaeinejad M, Naini K.H, Chinikar S, Pourmalek F ve ark. Crimean-Congo hemorrhagic fever among health care workers in Iran: A seroprevalence study in two endemic region. *Am J Trop Med Hyg.*, 76(3):443-445, 2007.
- 29) Yen YC, Kong LX, Lee L, Zhang YO, Li F, Cal BJ ve ark. Characteristics of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (Xinjiang strain) in China. *Am J Trop Med Hyg.*, 34: 1179–1182, 1985.
- 30) Papa A, Bozovi B, Pavlidou V, Papadimitriou E, Pelemis M, Antoniadis A. Genetic characterization of the m RNA segment of Crimean Congo hemorrhagic fever virus strains, China. *Emerg Infect Dis.*, 8 (1): 50–53, 2002.
- 31) Tariq WUZ, Wapar S. Crimean-Congo Haemorrhagic Fever (CCHF) in Pakistan. *Pak J Pathol.*,17(2): 74–84, 2006.
- 32) el-Azazy OM, Scrimgeour EM. Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection in the western province of Saudi Arabia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.*, 91: 275-8,1997.
- 33) Khan AS, Maupin GO, Rollin PE, Noor AM, Shurie HH, Shalabi AG ve ark. An outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever in the United Arab Emirates, 1994-1995. *Am J Trop Med Hyg.*, 57: 519-25, 1997.
- 34) Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis.*, 6: 203-14, 2006.
- 35) Nabeth P, Cheikh DO, Lo B, Faye O, Vall IO, Niang M, ve ark. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, Mauritania. *Emerg Infect Dis.*, 10(12): 2143 - 2149, 2004.



- 36) Chinikar S, Ahmadinejad F, Fayaz A, Hosseini N, Afzali N, Gooya M ve ark. The situation of Crimean-Congo haemorrhagic fever in the last year in Iran. 17 th. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 31 Mar - 04 Apr 2007, ICC, Munich, Germany.
- 37) WHO. Epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: Turkey, Russian Federation, Bulgaria, Greece, Albania, Kosova. 11 August 2008. [www.euro.who.int/communicablediseases/outbreaks/20080806\\_1](http://www.euro.who.int/communicablediseases/outbreaks/20080806_1). (Erişim Tarihi: 10 Aralık 2009).
- 38) Estrada-Peña A. Forecasting habitat suitability for ticks and prevention of tick-borne diseases. *Vet Parasitol.*,98 (1-3): 111-132, 2001.
- 39) Randolph SE ve Rogers DJ. Ecology of tick-borne disease and role of climate. In: Ergönül Ö, Whitehouse CA (Ed). *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever A Global Perspective*. Springer, Dordrecht, Netherlands,167-186pp., 2007.
- 40) Nur N, Sümer H. Kentleşme, küresel ısınma ve iklim değişikliğinin sağlık üzerindeki etkileri. *Erciyes Medical Journal.*, 30(4):302-304, 2008.
- 41) Akgunduz S, Ergonul O, Kocaman I, Vatansever Z, Korten V. Changes in temperature and the Crimean Congo hemorrhagic fever outbreak in Turkey. 15th. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, April 2-5 2005, Copenhagen. *Clin Microbiol Infect*, 11 (S2): 360, 2005.
- 42) Oldfield EC 3rd, Wallace MR, Hyams KC, Yousif AA, Lewis DE, Bourgeois AL. Endemic infectious diseases of the Middle East. *Rev Infect Dis.*, 13 (Suppl 3): 199-217, 1991.
- 43) Simpson DIH. Viral haemorrhagic fevers of man. *Bull Wld Hlth Org.* 56: 819-32, 1978.
- 44) Butenko AM ve Karganova GG. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Russia and other countries of the former Soviet Union. In: Ergönül Ö, Whitehouse CA (Ed). *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever A Global Perspective*. Springer, Dordrecht, Netherlands, 99-114pp., 2007.
- 45) Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Vakaları ve Ölümlerinin Yerleşim Yerlerine Göre Dağılımı. <http://www.saglik.gov.tr/KKKA/BelgeGoster.aspx?> (Erişim 21.2.2010).

- 46) Gozalan A, Akin L, Rolain JM, Tapar FS, Oncül O, Yoshikura H ve ark. Epidemiological evaluation of a possible outbreak in and nearby Tokat province. *Mikrobiyol Bul.*, 38: 33-44, 2004.
- 47) Tantawi HH, Shony MO, Al-Tikriti SK. Antibodies to Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in domestic animals in Iraq: a seroepidemiological survey. *Int J Zoonoses.* 8 (2):115–120, 1981.
- 48) Bokaie S, Mostafavi E, Haghdoost AA, Keyvanfar H, Gooya MM. Crimean Congo Hemorrhagic Fever in NorthEast of Iran. *J Animal and Veterinary Advances.* 7(3) : 343-350, 2008.
- 49) Williams RJ, Al-Busaidy S, Mehta FR, Maupin GO, Wagoner KD, Al-Awaidy S ve ark. Crimean-Congo haemorrhagic fever: a seroepidemiological and tick survey in the Sultanate of Oman. *Trop Med and Int Health.* 5: 99-106, 2000.
- 50) LeGuenno B, Wilson ML, Guillaud M, Desoutter D, Gonzalez JP, Camicas JL. Distribution of Crimean-Congo hemorrhagic fever viral antibody in Senegal: environmental and vectorial correlates. *Am J Trop Med Hyg.*, 43 (5): 557–566, 1990.
- 51) Shepherd AJ, Swanepoel R, Shepherd SP, McGillivray GM, Searle LA. Antibody to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in wild mammals from southern Africa. *Am J Trop Med Hyg.*, 36: 133-42, 1987.
- 52) Vatansever Z, Uzun R, Estrada-Pena A, Ergonul O. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. In: Ergonul O, Whitehouse CA (Ed). *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever A Global Perspective.* Springer, Dordrecht, Netherlands, 59–74 pp, 2007.
- 53) Swanepoel R, Leman PA, Burt FJ, Jardine J, Verwoerd DJ, Capua I ve ark. Experimental infection of ostriches with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Epidemiol Infect.*, 121: 427-32, 1998.
- 54) Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA, Shepherd SP. Field and laboratory investigation of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus (Nairovirus, family Bunyaviridae) infection in birds. *Trans R Soc Trop Med Hyg.*, 81: 1004-7, 1987.
- 55) Andersson I, Simon M, Lundkvist A, Nilsson M, Holmström A, Elgh F ve ark. Role of actin filaments in targeting of Crimean Congo hemorrhagic fever virus nucleocapsid protein to perinuclear regions of mammalian cells. *J Med Virol.*, 72:83-93, 2004.

- 56) Hewson R. Molecular epidemiology, genomics and phylogeny of CCHFV. In: Ergönül Ö, Whitehouse CA (Ed). Crimean-Congo Hemorrhagic Fever A Global Perspective. Springer, Dordrecht, Netherlands, 45-58 pp., 2007.
- 57) Midilli K. Kırım Kongo kanamalı ateşi virüsünün biyolojik ve moleküler epidemiyolojisi. 3. Ulusal Viroloji Kongre Kitabı, 195-8 s., 9-13 Aralık 2007 Bursa.
- 58) Duh D, Nichol ST, Khristova ML, Saksida A, Bratkovic IH, Petrovec M ve ark. The complete genome sequence of a Crimean-Congo Hemorrhagic Fever virus isolated from an endemic region in Kosovo. *Virology Journal.*, 5(7): 1-6,2008.
- 59) Vatansever Z. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi epidemiyolojisinde çevresel, vektörel, iklimsel değişikliklerin rolü. 3. Ulusal Viroloji Kongre Kitabı, 203-6 s., 9-13 Aralık 2007, Bursa.
- 60) Gargılı A. Kenelerin vektörlüğü ve Türkiye’de durum. *Ankem Derg.*, 23(Ek 2): 249-252, 2009.
- 61) T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Kırım Kongo kanamalı ateşi. 1. Baskı: Ankara:T.C. Sağlık Bakanlığı, 2005.
- 62) Morikawa S, Saijo M, Kurane I. Recent progress in molecular biology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.*, 30: 375-89, 2007.
- 63) van de Wal BW, Joubert JR, van Eeden PJ, King JBA. Nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part IV. Preventive and prophylactic measures. *S Afr Med J.*, 68: 729-32, 1985.
- 64) 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.*, 29: 941-7, 1980.
- 65) Sheikh AS, Sheikh AA, Sheikh NS, Rafi-U-Shan, Asif M, Afridi F ve ark. Biannual surge of Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF): a five-year experience. *Int J Infect Dis.*, 9: 37-42, 2005.
- 66) Athar MN, Baqai HZ, Ahmad M, Khalid MA, Basir N, Ahmad AM ve ark. Short report: Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in Rawalpindi, Pakistan, February 2002. *Am J Trop Med Hyg.*, 69: 284-7, 2003.

- 67) Simpson DIH, Knight EM, Courtois G, Williams MC, Weinbren MP, Kibukamusoke J. Congo Virus: a hitherto undescribed virus occurring in Africa. Part I. Human isolations-clinical notes. *East Afr Med J.*, 44: 86-92, 1967.
- 68) 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.*, 68: 711-7, 1985.
- 69) Ergonul O, Celikbas A, Dokuzoguz B, Eren S, Baykam N, 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.*, 39: 284-7, 2004.
- 70) Çevik M. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi: Klinik özellikleri. *Klimik Derg.*, 17: 59-61, 2004.
- 71) Papa A, Bino S, Lagami A, Brahimaj B, Papadimitriou E, Pavlidou V ve ark. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Albania, 2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, 21 (8): 603-6, 2002.
- 72) Karti SS, Odabasi Z, Korten V, Yilmaz M, Sonmez M, Caylan R ve ark. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis.*, 10: 1379-84, 2004.
- 73) Joubert JR, King JB, Rossouw DJ, Cooper R. A nosocomial outbreak of Crimean- Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part III. Clinical pathology and pathogenesis. *S Afr Med J.*, 68 (10): 722-8, 1985.
- 74) Schwarz TF, Nsanze H, Ameen AM. Clinical features of Crimean-Congo haemorrhagic fever in the United Arab Emirates. *Infection.*, 25: 364-7, 1997.
- 75) CDC. Viral hemorrhagic fever: initial management of suspected and confirmed cases. *Morb Mortal Wkly Rep.*, 32 (Suppl 2): 27-38, 1983.
- 76) Geisbert TW ve Jahrling PB. Exotic emerging viral diseases: progress and challenges. *Nat Med.*, 10: 110-21, 2004.
- 77) Mammen EF. Disseminated intravascular coagulation. *Clin Lab. Sci.*, 13: 239-245, 2000.
- 78) Schnittler HJ ve Feldman H. Viral hemorrhagic fever- a vascular disease? *Thromb Haemost.*, 89: 967-972, 2003.

- 79) Chen JP ve Cosgriff TM. Hemorrhagic fever virus-induced changes in hemostasis and vascular biology. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 11: 461-483, 2000.
- 80) Ksiazek TG, Rollin PE, Williams AJ, Bressler DS, Martin ML, Swanepoel R ve ark. Clinical virology of Ebola hemorrhagic fever (EHF): virus, virus antigen, and IgM and IgG antibody findings among EHF patients in Kikwit, Democratic Republic of the Congo. *J Infect Dis.*, 179 (Suppl 1): 177-187, 1999.
- 81) Sanchez A, Lukwiya M, Bausch D, Mahanty S, Sanchez AJ, Wagoner KD ve ark. 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.*, 78: 10370-7, 2004.
- 82) Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA. Antibody response in Crimean-Congo hemorrhagic Fever. *Rev Infect Dis.*, (Suppl 4): 801-6, 1989.
- 83) Ardalan MR, Tubbs RS, Chinikar S, Shoja MM. Crimean-Congo hemorrhagic fever presenting as thrombotic microangiopathy and acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant.*, 21: 2304-7, 2006.
- 84) 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.*, 193: 941-4, 2006.
- 85) Papa A, Bino S, Velo E, Harxhi A, Kota M, Antoniadis A. Cytokine levels in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Clin Virol.*, 36 (4): 272-6, 2006.
- 86) Geisbert TW, Hensley LE, Larsen T, Young HA, Reed DS, Geisbert JB, ve ark. Pathogenesis of Ebola Hemorrhagic fever in cynomolgus macaques: evidence that dendritic cells are early and sustained targets of infection. *Am J Pathol.*, 163: 2347-70, 2003.
- 87) Peters CJ ve Zaki SR. Role of the endothelium in viral hemorrhagic fevers. *Crit Care Med.*, 30: 268-73, 2002.
- 88) Burt FJ, Swanepoel R, Shieh WJ, Smith JF, Leman PA, Greer PA, 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.*, 121(8):839-46, 1997.

- 89) van Eeden PJ, Van Eeden SF, Joubert JR, King JB, Van de Wal BW, Michell WL. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part II. Management of patients. *S Afr Med J.*, 68 (10): 718-21, 1985.
- 90) Ergonul O, Celikbas A, Baykam N, Eren S, Dokuzoguz B. Analysis of risk-factors among patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection: Severity criteria revisited. *Clin Microbiol Infect.*, 12(6): 551-4, 2006.
- 91) Peters CJ. Bunyaviridae. California encephalitis, Hantavirus pulmonary syndrome, and Bunyavirid haemorrhagic fevers. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practise of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennett JE (Ed). 6 th Churchill Livingstone, Philadelphia, 2086-9 pp., 2005.
- 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.*, 41(5): 581-5, 1989.
- 93) Tignor GH ve Hanham CA. Ribavirin efficacy in an in vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) infection. *Antiviral Res.*, 22 (4): 309-25, 1993.
- 94) Huggins JW. Prospects for treatment of viral haemorrhagic fevers with Ribavirin, a broad spectrum antiviral drug. *Reviews of Infectious diseases.* 2( suppl. 4) :750-61, 1989.
- 95) Crotty S, Chane C, Andino R. Ribavirin's antiviral mechanism of action: Lethal mutagenesis? *J Mol Med.*, 80:86-95, 2002.
- 96) Graji JD ve Cameron CE. Mechanisms of action of ribavirin againts distinc viruses. *Rev Med Virol.*, 16:37-48, 2006.
- 97) Alavi-Naini R, Moghtaderi A, Koohpayeh HR, Sharifi-Mood B, Naderi M, Metanat M ve ark. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Southeast of Iran. *J Infect.*, 52(5):378-82, 2006.
- 98) Mood BS, Mardani M, Metan M. The efficacy of oral ribavirin in children with Crimean-Congo haemorrhagic fever in Iran. 18th.European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 1635 .,pp, 19-22 April 2008, Barcelona, Spain.

- 99) Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH, Zeinali M. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Iran. *Clin Infect Dis.*, 36: 1613-8, 2003.
- 100) Elaldi N, Bodur H, Ascioğlu S, Celikbas A, Ozkurt Z, Vahaboglu H ve ark. Efficacy of oral ribavirin treatment in Crimean-Congo haemorrhagic fever: A quasi-experimental study from Turkey. *J Infect.*, 58: 238-44, 2009.
- 101) Cevik MA, Elaldı N, Akıncı E, Ongürü P, Erbay A, Buzgan T ve ark. Preliminary study to evaluate the effect of intravenous ribavirin treatment on survival rates in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect.*, 57(4): 350-1, 2008.
- 102) World Health Organization. Crimean-Congo haemorrhagic fever . Fact Sheet No. 208 [www.who.int/inf-fs/fact\\_208.html](http://www.who.int/inf-fs/fact_208.html).(12/9/2009).
- 103) Soutwick FS. *Infectious Diseases A Clinical Short Course*. Second edition. McGraw-Hill Press. USA, Chapter 1: 55p.,2007.
- 104) Duh D, Saksida A, Petrovec M, Ahmeti S, Dedushaj I ve ark. Viral load as predictor of Crimean-Congo hemorrhagic fever outcome. *Emerg Infect Dis.*, 13(11):1769-72, 2007.
- 105) Wolfel R, Paweska JT, Petersen N, Grobbelaar AA, Leman PA, Hewson R ve ark. Virus detection and monitoring of viral load in Crimean-Congo hemorrhagic fever virus patients. *Emerg Infect Dis.*, 13(7):1097-100, 2007.
- 106) Vassilenko SM, Vassilev TL, Bozadjiev LG, Bineva IL, Kazarov GZ. Specific intravenous immunoglobulin for Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet*. 335 (8692):791-2, 1990.
- 107) Ergonul O. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res.*, 78(1):125-31, 2008.
- 108) Aydin K, Koksali I, Aksoy F, Yılmaz G, Sozen E, Iskender S. The patients with Crimean- Congo hemorrhagic fever treated with intravenous immunoglobulin. 47th. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. P: V-1908, September 17-20 2007, Chicago.
- 109) Metin M. Sütün Bileşimi ve İşlenmesi. Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, 7.baskı Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir, 400-669s.,2008.
- 110) Keenan TW ve Patton S: The structure of milk. In *Handbook of Milk composition*. Jensen RG(Ed). Academic Press , USA, 5-50 pp., 1995.

- 111) Meissel H ve Fitzgerald RJ. Biofunctional peptides from milk proteins: Mineral binding and cytomodulatory effects. *Curr Pharm* 2003;9(16):1289-1295.
- 112) Özcan T, Erbil F, Kurdal E. Sütün insan beslenmesindeki önemi. İçme Sütü Sempozyumu Tebliğler Kitabı, Tekirdağ, 31-41s.,1998.
- 113) Kris-Ethorten PM, Pearson TA, Wan Y, Hargrove RL, Moriarty K, Fishell V ve ark. High-monounsaturated fatty acid diets lower both plasma cholesterol and triacylglycerol concentrations. *Am J. Clin Nutr.*, 70:1009-15, 1999.
- 114) Insel P, Turner RE, Ross D. Nutrition. Second edition. American Dietetic Association. Jones and Bartlett Press, USA, 627-630 pp., 2004.
- 115) Thormar H, Isaacs EE, Kim KS, Brown HR. Interaction of Visna virus and other enveloped viruses by free fatty acids and monoglycerides. *Ann N Y Acad Sci.*, 724:465-71, 1994.
- 116) Miller GD, Jarvis JK, Mcbean LD. Handbook of Dairy Foods and Nutrition. Third Edition. National Dairy Council, USA, 6 p.,2006.
- 117) Zeigler EE ve Foman SJ. Lactose enhances mineral mabsorbtion in infancy. *J. Pediatrics -Gastroenterology-Nutrition.*, 2:288-294,1983.
- 118) Haug A, Høstmark AT, Harstad OM. Bovine milk in human nutrition. *Lipids in Health and Disease.*, 6(25):1-16, 2007.
- 119) Jensen RG, Ferris AM, Lammi-Keffe JC. Milk fat composition, function and potential for change. *J. Dairy Sci.*, 74:3228-3243, 1991.
- 120) Ryser ET. Public Health Concerns. In: *Aplied Dairy Microbiology*. Steele Edition. Merzell Dekker Inc , New York, 263-404 pp., 1998.
- 121) Reed AB ve Grivettit EL. Controlling On-Farm Inventories of Bulk-tank raw milk an opportunity to protect public health. *J. Dairy Sci.*, 83:2988-2991, 2000.
- 122) Altun B, Besler T, Ünal S. Ankarada satılan sütlerin değerlendirilmesi. *STED*. 11(2):51-55, 2002.
- 123) Jayarao BM, Donaldson SC, Straley BA, Sawant AA, Hegde NV, Brown JL. A survey foodborne pathogens in bulk tank milk and raw milk consumption among farm families in Pennsylvania. *J Dairy Sci.*, 89:2451-8, 2006.
- 124) Varnam HA ve Sutherland PJ: Milk and Milk Products: Technology, Chemistry and Microbiology. Volume1 Food Products Series. An Aspen Publication, New York, 26 pp., 2001.



- 125) Harding F. Milk Quality. An Aspen Publication, Maryland, 40-48 pp., 1996.
- 126) Barbano DM, Ma Y, Santos MV. Influence of raw milk quality on fluid milk shelf life. *J Dairy Sci.*, 89 (E.suppl): E15-E19, 2006.
- 127) Nanu E, Latha C, Sunil B, Thomas M, Menon KV. Quality assurance and public health safety of raw milk at the production point. *Am J Food Tech.*, 2(3):145-152, 2007.
- 128) Yagoub OS, Awadalla EN, El Zubeir EM. Incidence of some potential pathogens in raw milk in Khartoum Nourth and their suscepility to antimicrobial agents. *J An Vet Adv.*, 4(3): 356-359, 2005.
- 129) Marriott NG. Principles of Food Sanitation. Fourth edition. An Aspen Publication, Maryland, 14-17 pp., 1999.
- 130) Moon JS, Koo HC, Joo YS, Jeon SH, Hur DS, Chung CI ve ark. Application of a New Portable Microscopic Somatic Cell Counter with Disposable Plastic Chip for Milk Analysis. *J Dairy Sci.*, 90: 2253-9, 2007.
- 131) Yalçın C. Türkiye'nin Avrupa Birliği'ne Entegrasyon Sürecinde Süt Hijyen Kriterleri ve Önemi. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi.* 76(3-4):17-21, 2005.
- 132) Kriz B, Benes C, Daniel M. Alimentary transmission of tick-borne encephalitis in Czech Republic (1997-2008). *Epidemiol Microbial Immunol.*, 58(2):98-103, 2009.
- 133) Blaskovic D, Pucekova G, Kubinyi L, Stupalova S, Oravcova V. An epidemiological study of tick-borne encephalitis in the Tribec Region:1953-1963. *Bull.Wld.Hlth.Org.*, 36(Suppl 1):89-94, 1967.
- 134) Krauss H. Zoonoses: Infectious Diseases Transmissible From Animals to Humans. ASM Press, Washigton, 411-413 pp., 2003.
- 135) Aw TC, Gardiner K, Harrington JM. Pocket Consultant: Occupational Health. Fifth edition. Blackwell Pres, Massachusetts, 68p., 2006.
- 136) Sullivan R ve Read RB. Method for recovery of viruses from milk and milk products. *J Dairy Science.* 11:1748-1751, 1968.
- 137) Brouwer F ve Ervin DE. Public Concern Environmental Standarts and Agriculture Trade. CABI Publishing, New York, 88 p., 2002.
- 138) Spreer E ve Mixa A. Milk and Dairy Product Technology. CRC Press, New York, 28-117, 1998.

- 139) Tomaszewski MA, Haan MA, Thompson JA, Jordan ER. The impact of cooling pond in north central Texas on dairy farm performance. *J Dairy Sci.*, 88:2281-2286, 2005.
- 140) Pereda J, Ferragut V, Queredo SM, Guamis B, Trujillo AS. Effects of ultra-high pressure homogenization on microbial and physicochemical shelf life of milk. *J Dairy Sci.*, 90:1081-1093, 2007.
- 141) Kaylegian KE, Houghton GE, Lynch SM, Fleming JR, Barbano DM. Calibration of infrared milk analyzers: Modified milk versus producer milk. *J Dairy Sci.*, 89:2817-2832, 2006.
- 142) Forsythe SJ ve Hayes PR. *Food Hygiene, Microbiology and HACCP*. Third edition. An Aspen Publication, Maryland, 113-115 pp., 1998.
- 143) Early R. *The Technology of Dairy Products*. Second Edition. Blackie Academic Professional Publication, London, 7-406 pp., 1998.
- 144) Şahin İ, Kılıç O, Kurdal E, Başoğlu F, Çopur ÖU, Ünal S ve ark. Editör Kesim M. *Gıda Teknolojisi*. Anadolu Üniversitesi Açık Öğretim Fakültesi Yayınları, Eskişehir, 73-76s., 1995.
- 145) Miller GD, Jarvis KD, McBean LD. Editors Jensen RG, Kroger M. *The Importance of Milk and Milk Products in the Diet*. Second Edition. CRC Press, USA, 4-30 pp., 2000.
- 146) Lewis MS ve Heppel NS. *Continuous Thermal Processing of Food: Pasteurization and UHT Sterilization*. An Aspen Publication, Maryland, Chapter 5:193-232 pp., Chapter 6: 237-278 pp., 2000.
- 147) Walstra P, Geurts TS, Noomen A, Sellema A, van Boekel MAJS. *Dairy Technology: Principles of Milk Properties and Processes*. Marcel Dekker Inc., New York, 189-241 pp., 1999.
- 148) Fox PF ve McSweenes PLH. *Advanced Dairy Chemistry Volume 1 Proteins*. Third Edition. Part B. Kluwer Academic/ Plenum Publishers, USA, 1262 p., 2003.
- 149) Hui HY, Sattar AS, Murrel DK, Nip KW, Stanfield SP. *Foodborne Diseases Handbook*. Volume 2: Viruses, Parasites, Pathogens and HACCP. Marcel Dekker Inc, USA, 128 p., 2001.
- 150) Potter NN ve Hotchkiss JH. *Food Science*. Fifth Edition. An Aspen Publication, Maryland, 284-286 pp., 1998.

- 151) Wang L. Energy and Management in Food Processing Facilities. CRC Press, USA, 259-260 pp., 2008.
- 152) WHO/FAO. Animal Food Production. First edition. Codex Alimentarius Roma, 117-122 pp., 2008.
- 153) Vaclavik VA ve Christian EW. Essentials of Food Science. Second Edition. Food Science Text Series. Kluwer Academic/ Plenum Publishers, New York, 219-221 pp., 2003.
- 154) Smith JS ve Hui YH. Food processing Principles and Applications. Blackwell Publishing, USA, 289-291 pp., 2004.
- 155) Ranken MD, Kill RC, Baker CGS. Food Industries Manual. 24th edition. Published in Collaboration with the Leatherheat Food Research Association. Blackie Academic Professional Press, USA, 87-89 pp., 1997.
- 156) Farid MM ve Abdul Ghani Al-Baali AG. Sterilization of Food in Retort Pouches. Food Engineering Series. Springer-Buisness Press, New York, 26 p., 2005.
- 157) Westhoff DC. Microbiology of ultrahigh temperature milk. J Dairy Sci., 64: 167-173, 1981.
- 158) Gigeum H ve Birlouez-Aragon I. Effects of Sterilization, Packaging and Storage on vitamin C Degradation, Protein Denaturation and Glycation in Fortified Milks. J Dairy Sci., 88:891-899, 2005.
- 159) Celestino EL, Iyer M, Roginski H. Reconstituted UHT-treated milk: Effects of raw milk, powder quality and storage conditions of UHT milk on its physico-chemical attributes and flavour. Int Dairy Journal., 2:129-140, 1997.
- 160) Tewari G ve Jureja VK. Thermal and Non-thermal Food Preservation. Blackwell Publishing Press, USA, 63-73 pp., 2007.
- 161) Rahman MS. Handbook of Food Preservation. Second edition. CRC Press, USA, 210 p., 2007.
- 162) Sun DW. Thermal Food Processing. New Technologies and Quality Issues. LLC Press, USA, Chapter 7:266-290 pp., 2006.
- 163) Izadi S ve 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., 11-15 pp., 2009.

- 164) NICD Annual Report. Investigation of Suspected Viral Haemorrhagic Fevers (VHF). [www.nicd.ac.za/pubs/annual/2007/18 SPU](http://www.nicd.ac.za/pubs/annual/2007/18_SPU). (Erişim 24 Mart 2010).
- 165) Gonzales JP, Camicas JL, Cornet JP, Wilson ML. Biological and clinical responses of West African sheep to Crimean-Congo haemorrhagic fever virus experimental infection. *Res Virol.*, 149: 445-455, 1998.
- 166) Woodall JP ve Roz A. Experimental milk-borne transmission of powassan virus in the goat. *Am J Trop Med Hyg.*, 26(1):190-192, 1977.
- 167) Reid HW, Buxton D, Pow I, Finlayson J. Transmission of louping-ill virus in goat milk. *The Veterinary Record.*, 114(7):163-165, 1984.
- 168) Cisak E, Sroka J, Zwoliński J, Umiński J. Seroepidemiologic study on tick-borne encephalitis among forestry workers and farmers from the Lublin region (Eastern Poland). *Ann Agric Environ Med.*, 5:177-181, 1985.
- 169) Kerbo N, Donchenko I, Kutsar K, Vasilenko V. Tickborne encephalitis outbreak in Estonia linked to raw goat milk, May-June 2005. *Euro Surveill.*, 10(25): 2729, 2005.
- 170) Holzmann H, Aberle SW, Stiasny K, Werner P, Mischak A, Zainer B ve ark. Tick-borne encephalitis from eating goat cheese in a mountain region of Austria. *Emerg Infect Dis.*, 15(10):1671-1673, 2009.
- 171) Charrel RN, Attoui H, Butenko AM, Clegg JC, Deubel V, Frolova TV ve ark. Tick-borne virus diseases of human interest in Europe. *Clin Microbiol Infect.*, 10(12): 1040-55, 2004.
- 172) Ho T, Htwe KK, Yamasaki N, Zhang GQ, Ogawa M, Yamaguchi T ve ark. Isolation of *Coxiella burnetii* from dairy cattle and ticks, and some characteristics of the isolates in Japan. *Microbiol Immunol.*, 39: 663–671, 1995.
- 173) Muramatsu Y, Yanese T, Okabayashi T, Ueno H, Morita C. Detection of *Coxiella burnetii* in cow's milk by PCR–Enzyme-Linked Immunosorbent Assay combined with a novel sample preparation method. *App Environ Microbiol.* 63 (6):2142–2146, 1997.
- 174) Lorenz H, Jager C, Willems H, Baljer G. PCR detection of *Coxiella burnetii* from different clinical specimens, specially bovine milk, on the basis of DNA preparation with a silica matrix. *Appl Environ Microb.* 64(11): 4234-4237, 1998.

175) Kim SG, Kim EH, Lafferty CF, Dubovi E. *Coxiella burnetii* in bulk tank milk samples, United States. *Emerg Infect Dis.*, 11(4):619-621, 2005.

176) Vaidya VM, Malik SVS, Bhilegaonkar KN, Rathore RS, Simranpreet K, Barbuddhe SB. Prevalance of Q fever in domestic animals with reproductive disorders. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.*, 702:1-15, 2008.

177) Kennerman E, Rousset E, Golcu E, Dufour P. Seroprevalence of Q fever (coxiellosis) in sheep from the Southern Marmara Region, Turkey. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.*, 33(2010): 37-45, 2008.

## 8.ÖZGEÇMİŞ

Gölsüm Akdeniz 7/5/1973 Serik'de doğdu. 1998 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 1998 ve 2005 yılları arasında Trabzon Aydınlikevler Sağlık ocağı, Giresun 2 No'lu Sağlık ocağı ve Ankara 12 No'lu AÇSAP merkezinde pratisyen hekim olarak görev yaptı. 24/1/2005 yılından itibaren Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakteriyoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladı. Evli. Yabancı dili İngilizce.

## 9. EKLER

**EK 1.** Türkiye’de yerleşim yerlerine göre KKKA vakaları ve ölümlerin dağılımı (45 No’lu kaynaktan alınmıştır).

	2002-2003		2004		2005		2006		2007		2008	
	VAKA	ÖLÜM	VAKA	ÖLÜM	VAKA	ÖLÜM	VAKA	ÖLÜM	VAKA	ÖLÜM	VAKA	ÖLÜM
ADANA							2		2		4	
ADİYAMAN									1*		1	
AFYON							1		3		3	
AKSARAY							1					
AMASYA	1		5	1	10		17	1	28	2	48	2
ANKARA			5		12		10		22		54	5
ANTALYA									3		7	
ARTVİN	1		4		2		4		13		18	
ARDAHAN											1	
AYDIN							3		14	1	8	
BALIKESİR							2	1			10	
BARTIN									1		2	
BAYBURT					1		1		3		4	
BİLECİK							1		2		2	1
BİNGÖL							1				8	1
BOLU					1		7	1	14	1	27	3
BURDUR											5	
BURSA							2				2	1
ÇANAKKALE							1				4	1
ÇANKIRI	4		9		5		9	1	29	2	56	1
ÇORUM	5		9	1	22	3	68	5	84	7	122	9
DİYARBAKIR											13	
EDİRNE									1		3	1
ELAZIĞ									1		3	
ERZİNCAN	1		2		5		7	1	12	1	5	
ERZURUM	9	1	12	1	23	1	35	1	44		23	1

\* Kene ısırması veya temasın başka bir ilde gerçekleştiği vaka

**EK 1.**"Devam"Türkiye’de yerleşim yerlerine göre KKKK vaka ve ölümlerin yıllara göre dağılımı (45 No’lu kaynaktan alınmıştır).

	2002-2003		2004		2005		2006		2007		2008	
	VAKA	ÖLÜM	VAKA	ÖLÜM	VAKA	ÖLÜM	VAKA	ÖLÜM	VAKA	ÖLÜM	VAKA	ÖLÜM
ESKİŞEHİR							1	1	5		3	
GAZİANTEP											6	1
GİRESUN			2	1	9	1	6		22	1	38	1
GÜMÜŞHANE			27	1	19	1	27	1	27	1	57	4
HATAY							1				5	
İĞDIR					1*						1	
ISPARTA							2				4	1
İÇEL							2				4	
İSTANBUL			1*		2*		3*		11*		13	
İZMİR					2		2		2		5	
K.MARAŞ											5	
KARABÜK	1		1				6	2	20	1	84	8
KARS									1		1	
KASTAMONU			1		12		9		34		116	3
KAYSERİ			1		1		1		8		10	
KIRIKKALE					2		2		3		1	
KIRKLARELİ					1		1					
KIRŞEHİR			2		1		1		1			
KOCAELİ			1*				1*					
KONYA									4		8	1
KÜTAHYA							3		6		4	
MALATYA							1		3		1	1
MANİSA					1				1		1	

\* Kene ısırması veya temasın başka bir ilde gerçekleştiği vaka



**EK 1.** "Devam" Türkiye’de yerleşim yerlerine göre KKKA vaka ve ölümlerin yıllara göre dağılımı (45 No’lu kaynaktan alınmıştır).

	2002-2003		2004		2005		2006		2007		2008	
	VAKA	ÖLÜM	VAKA	ÖLÜM	VAKA	ÖLÜM	VAKA	ÖLÜM	VAKA	ÖLÜM	VAKA	ÖLÜM
MARDİN							2*					
MUĞLA							2*		1		2	
MUŞ			1						1		1	
NEVŞEHİR							1				1	
NİĞDE											1	
OSMANİYE									1*		2	1
ORDU			7	2	3				4		19	1
RİZE											1	1
SAKARYA									1*		1	
SAMSUN			1		4		6		6		43	2
SİNOP					1				2		1	
SİİRT									1		1	
SİVAS	29		31	1	33	1	42	1	55	2	95	2
ŞANLIURFA			2		1	1					1*	
TOKAT	74	5	101	4	71	4	89	4	139	7	209	6
TEKİRDAĞ											1	
TRABZON							1*		1*		1	
TUNCELİ					1*		2				2	
VAN									2			
YOZGAT	14		24	1	19	1	52	7	78	7	132	5
ZONGULDAK					1							
??	11											

\* Kene ısırması veya temasın başka bir ilde gerçekleştiği vaka

?: Kene ısırması veya temasın hangi ilde olduğu tespit edilemeyen vakalar

**EK 2. İnek ve koyun sütlerinin temin edildiği yerleşim yerleri**

<b>İL</b>	<b>İLÇE</b>	<b>KÖY-KASABA-BELDE</b>
Yozgat	Akdağmadeni	Oluközü KÖYÜ
Sivas	Koyulhisar	Dilekli KÖYÜ
Yozgat	Akdağmadeni	Aşağıçulhalı KÖYÜ
Tokat	Zile	Bayır KÖYÜ
Sivas	Zara	Kurunlu KÖYÜ
Sivas	Merkez	Yıldızköy KÖYÜ
Giresun	Şebinkarahisar	Erentepe KÖYÜ
Sivas	Akıncılar	Doğantepe KÖYÜ
Sivas	Zara	Kurucaabat KÖYÜ
Sivas	Gölova	Yaylaçay KÖYÜ
Tokat	Zile	Kuzalan KÖYÜ
Sivas	Merkez	Yakupoğlan KÖYÜ
Sivas	Zara	Kanlıçayır KÖYÜ
Giresun	Çamoluk	Kaledere KÖYÜ
Giresun	Alucra	Köklüce KÖYÜ
Yozgat	Akdağmadeni	Bulgurlu KÖYÜ
Erzincan	Refahiye	Haraba KÖYÜ
Tokat	Merkez	Günevi (dive) KÖYÜ
Yozgat	Çekerek	İlbeyli KÖYÜ
Sivas	Suşehri	Kızıyurdu KÖYÜ
Sivas	Yıldızeli	Çağlayan KÖYÜ
Sivas	Suşehri	Çataloluk BELDESİ
Sivas	Merkez	Gümüşdere BELDESİ
Giresun	Şebinkarahisar	Güneygören KÖYÜ
Tokat	Turhal (merkez)	
Tokat	Merkez	Yatmış KÖYÜ
Tunceli	Pülümür	Doğanpınar KÖYÜ
Sivas	Şarkışla	Gürçayır KASABASI
Sivas	Altınyayla	Deliilyas KASABASI
Yozgat	Akdağmadeni	Bahçecik KÖYÜ
Tokat	Almus	Çam KÖYÜ
Sivas	Suşehri	Günlüce KÖYÜ
Sivas	Koyulhisar	Kalebaşı KÖYÜ
Yozgat	Akdağmadeni	Kayabaşı KÖYÜ
Sivas	Suşehri	Elmaseki KÖYÜ
Sivas	Zara	Müslümabat KÖYÜ
Sivas	Suşehri	Boyalıca KÖYÜ
Tokat	Merkez	Büyükbağlar KÖYÜ
Tokat	Niksar	Arpaören KÖYÜ
Sivas	Hafik	Olukbaşı KÖYÜ
Tokat	Merkez	Dolluk KÖYÜ
Giresun	Alucra	Karabörk KÖYÜ
Giresun	Çamoluk	Çakılkaya KÖYÜ
Yozgat	Akdağmadeni	Kırlar KÖYÜ

**EK2 "Devam" İnek ve koyun sütlerinin temin edildiği yerleşim yerleri**

Tokat	Turhal	Yenisu KASABASI
Sivas	Suşehri	Akşar KÖYÜ
Tokat	Artova	Güçlü KÖYÜ
Sivas	Yıldızeli	Çobansaray KÖYÜ
Giresun	Şebinkarahisar	Yeşilyurt KÖYÜ
Sivas	Akıncılar	Doğantepe KÖYÜ
Giresun	Alucra	Gürbulak KÖYÜ
Sivas	Suşehri	Kekeç KÖYÜ
Giresun	Çamoluk	Usluca KÖYÜ
Sivas	Şarkışla	Arıklar KÖYÜ
Sivas	Zara	Beypınar Kısık KÖYÜ
Sivas	Zara	Yeşimli KÖYÜ
Sivas	Merkez	Çiftlik KÖYÜ
Giresun	Çamoluk	Kutluca KÖYÜ
Tokat	Merkez	Yağmurlu KASABASI
Tokat	Artova	Ağmusa KÖYÜ
Giresun	Alucra	Kamışlı KÖYÜ
Tokat	Merkez	Çamlıbel KASABASI
Sivas	Hafik	Beykonağı KÖYÜ
Sivas	Koyulhisar	Kılıçpınar KÖYÜ
Sivas	Yıldızeli	Banaz KÖYÜ
Sivas	Suşehri	Elmaseki KÖYÜ
Sivas	Hafik	Düzyayla KÖYÜ
Sivas	Yıldızeli	Karkın KÖYÜ
Sivas	Yıldızeli	Cumhuriyet KÖYÜ
Erzincan	Merkez	Çukur KÖYÜ
Sivas	Zara	Yeşil KÖYÜ
Sivas	Yıldızeli	Aşağıçakmak KÖYÜ
Sivas	Suşehri	Çataloluk BELDESİ
Giresun	Alucra	Çakmak KÖYÜ
Sivas	Suşehri	Erence KÖYÜ
Sivas	Zara	Atalan KÖYÜ
Tokat	Merkez	Çamaltı KÖYÜ
Tokat	Artova	Yukarıgüçlü KÖYÜ
Yozgat	Akdağmadeni	Bahçecik KÖYÜ
Yozgat	Akdağmadeni	Aşağılıçalhalı KÖYÜ
Yozgat	Akdağmadeni	Şahnederesi KÖYÜ
Sivas	Hafik	Yakaboyu KÖYÜ
Yozgat	Akdağmadeni	Gümüşdibek KÖYÜ
Yozgat	Akdağmadeni	Pazarcık KÖYÜ
Sivas	Hafik	Alanyurt KÖYÜ
Sivas	Hafik	Koşutdere KÖYÜ
Sivas	Hafik	Çaltılı KÖYÜ
Tokat	Yeşilyurt	Karaoluk KÖYÜ
Yozgat	Akdağmadeni	Bahçecik KÖYÜ

