

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi

Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Gülten Seçmeer, İstemi Han Çelik

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Turkey

Özet

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) ülkemizde son yıllarda sık görülmeye başlayan ve mortalitesi yüksek olan viral bir enfeksiyon hastalığıdır. Etken *Bunyavirus* ailesinden *Nairovirus* soyundan tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Hastalık ilk kez 1945 yılında Kırım'daki Sovyet askerlerinde tanımlandıktan sonra 1956'da Kongo'da da benzer hastalar tanımlanmıştır. Her iki tabloya 1969 yılında aynı virüsün sebep olduğu anlaşıl原因 olarak hastalık Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi olarak adlandırılmıştır. 1970'li yıllar öncesi daha çok eski Sovyetler Birliği ülkelerinde (Kırım, Tacikistan, Özbekistan, Kazakistan, Bulgaristan) görülürken, daha sonraları Doğu Avrupa, Orta Asya, Afrika, Arabistan, Uzakdoğu'dan vakalar bildirilmeye başlamıştır. Ülkemizde 2002 yılından beri vakalar bildirilmektedir. Etken başta Hyalomma cinsi keneler olmak üzere yaklaşık 30 kadar kene cinsinden izole edilmiştir. Bulaşma enfekte kenelerin tutunması, enfekte olan insanlar ve hayvanların kan, vücut sıvıları veya dokuları ile temasla olmaktadır. Endemik bölgelerde yaşayan hayvancılıkla uğraşanlar, çiftçiler, veterinerler, sağlık personeli risk altındadır. Hastalık inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve konvalesan dönem olmak üzere 4 klinik evrede ortaya çıkmaktadır. Tanı öykü, laboratuvar bulguları ve virüsün mikrobiyolojik yollarla gösterilmesi ile konmaktadır. Kırım Kongo kanamalı ateşi tedavisinde antiviral ajan olarak ribavirin ağır vakalarda kullanılabilir. Ancak tedavide önemli olan destek tedavisidir. Mortalite oranı yüksektir, erişkinlerde çocuklara göre hastalığın daha ağır seyrettiği bilinmektedir. Kene ısırın ya da temas hikayesi olanlar 14 gün boyunca klinik ve laboratuvar bulguları ile izlenmelidir. Keneler ile mücadele korunmada en önemli noktadır.

(*J Pediatr Inf 2010; 4: 152-9*)

Anahtar kelimeler: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, kene

Abstract

Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is a viral infection more frequently described during recent years in our country, and has a high mortality rate. The virus is a member of the *Nairovirus* genus (family *Bunyaviridae*). CCHF was first described as a clinical entity in 1945 in the Soviet military forces and in 1956 the same cases were described in the Congo. In 1969, it was discovered that the same virus was responsible for both clinical entities and the disease was termed Crimean-Congo hemorrhagic fever. In our country, cases have been reported since 2002. The virus is isolated from approximately 30 tick genus, especially Hyalomma. Human beings become infected through tick bites, infected human and animal blood, body fluids and tissues. People lives in endemic areas, farmers, veterinarians, abattoir workers and health-care personnel have higher risk for VVHF. The clinical course has four distinct phases of incubation, prehemorrhagic, hemorrhagic and convalescent. Diagnosis is made by the history, laboratory findings and isolation of virus with microbiologic methods. In severe cases ribavirin can be used because of its antiviral effect. However, supportive therapy is the most essential part of treatment. Mortality rate is high and it has been discovered that the disease is more serious in adults. Persons who have tick bites and contact history are followed using laboratory techniques and clinical findings for 14 days. The most important measure for prevention is tick control studies.

(*J Pediatr Inf 2010; 4: 152-9*)

Key words: Crimean-Congo hemorrhagic fever, tick

Geliş Tarihi: 18.09.2008

Kabul Tarihi: 06.01.2010

Yazışma Adresi:

Correspondence Address:

Dr. İstemi Han Çelik,

Hacettepe Üniversitesi

Tıp Fakültesi, Çocuk

Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı,

Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 306 52 70

E-posta:

istemihancelik@gmail.com

doi:10.5152/ced.2010.31

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) *Bunyavirüs* ailesinden, *Nairovirüs* soyundan Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi virüsünü taşıyan kenelerden insanlara bulaşma sonucunda gelişir. Ateş ve kanamalarla ciddi bir klinik tablo oluşturan ve %3-30 oranında mortaliteye neden olan virusların neden olduğu önemli bir hastalıktır (1,2).

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi klinik antite olarak ilk kez 1945 yılında Kırım'da hasat toplayan çiftçilere yardım eden 200 Sovyet askerinde tanımlanmıştır. Benzer hastalık 1956 yılında Kongo'da görülmüş, 1967 yılında virüs üretilmiş ve 1969 yılında Kırım Kanamalı Ateşi ile Kongo Kanamalı Ateşi etkenlerinin aynı virüs olduğu saptanarak hastalık KKKA olarak adlandırılmıştır (1,3).

Türkiye'ye komşu olan ülkelerde 1970 yılından beri vakalar görülmesine rağmen, Türkiye'de ilk KKKA vakası 2002 yılında Tokat'ta görülmeye başlamıştır. Daha sonra İç Anadolu ve Doğu Karadeniz Bölgeleri'nden vakalar bildirilmeye başlamıştır. Özellikle İç Anadolu Bölgesi'nde 2002-2003 yıllarında Kızılırmak havzasından, Tokat, Sivas ve Yozgat ilinden olmak üzere KKKA epidemisi bildirilmiştir. Ancak Türkiye'nin birçok ilinden KKKA tanısı alan sporadik vakalar bildirilmektedir.

Etiyoloji

Etkene Ait Özellikler

Hastalığın etkeni olan KKKA virüsü, *Arbovirüs*'lerin *Bunyavirüs* ailesinden, *Nairovirüs* soyundan tek sarmallı, zarflı RNA virüsüdür. *Nairovirüs*'ün 34 suşu olup 7 serogruba ayrılmaktadır (4).

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi virüsü bu virüsü taşıyan *Hyalomma marginatum* adı verilen kene türlerinden 1960 yılında izole edilmiştir. Akdeniz Hyalomması adı ile de tanımlanan bu türün Doğu Avrupa, Asya, Afrika'da dağılımı daha fazla görülmektedir. Ayrıca ülkemizde göreceli olarak daha az görülen türler: *Amblyomma variegatum* Hatay'da (Suriye sınırında), *Boophilus kohlsi* Güney Doğu bölgesinde (Suriye sınırında), *Ornithodoros* Orta Anadolu ve Doğu Anadolu' da ve *Otobius megnini* Doğu Anadolu'da (Malatya). *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Boophilus*, *Dermacentor*, *Rhipicephalus*, ve *Argas* türlerine ait keneler batı Anadolu'da görülmektedir (5).

Virüsün 4 yapısal protein salgılayan 3 genomik yapısı mevcuttur ve bu proteinler hassas hücre reseptörleri aracılığı ile virüsü tanımlamaktadırlar: Large segment (L): RNA-depended RNA polimeraz (L proteini kodlanır), medium segment (M): GN ve GC (önceleri G₁ ve G₂) glikoproteinleri kodlanır, small segment (S): nükleokapsit proteini (N) kodlanır (6).

Virüsün hücreye bağlanmasından sonra sonra viriyonlar sitoplazmada replike olur ve olgunlaşarak endoplazmik retikulumun golgi bölgesindeki vezikül içine yerleşirler. GN golgi kompartmanına lokalize iken GC ise endoplazmik retikuluma lokalize olur. Nükleik asit sekans analizlerine göre çoğu S segmentindeki değişikliklere, daha az oranla da M segmentindeki değişikliklere bağlı olarak 8 farklı genetik tür saptanmıştır.

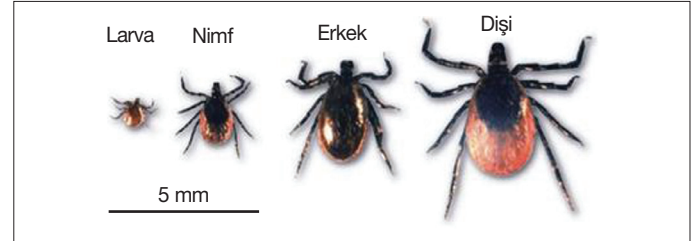
Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi virüsü, çevre koşullarına dayanıklı değildir ve konak dışında uzun süre yaşayamaz. Kanda 40°C'de 10 gün yaşayabilirken dondurulmuş tuzlu suda yıllarca hayatta kalabilir. Düşük pH ve ultraviyole ile hızla inaktive olur. Virüs 75°C'de 5 dakikada, 56°C'de 30 dakikada inaktive olur. Dezenfektanlardan %1 hipoklorid ve %2 glutaraldehide duyarlıdır (7).

Donanımlı laboratuvarlarda hücre kültürlerinde ve yeni doğmuş fare beyininde üretilebilir. Virüs biyoterör ajanı olarak da kullanılabilir.

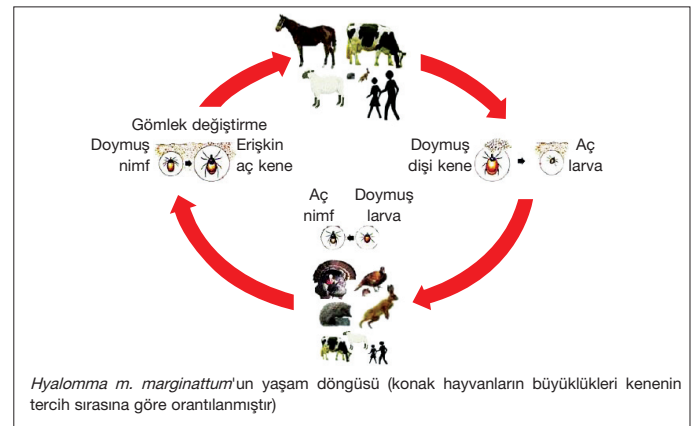
Vektöre Ait Özellikler

Kırım Kongo kanamalı ateşi bu virüsü taşıyan kenelerle insan ve hayvanlara bulaşır. Ancak insanlar hastalığın oluşabileceği yegâne konaktır, hayvanlarda hastalık oluşturmazlar (1).

Keneler (Şekil 1), örümcekgiller ailesinden 1-5 mm büyüklüğünde olan insan ve hayvan kanı ile beslenerek yaşamlarını sürdüren bahar ve yaz aylarında aktif olan artropodlardır. Kafalarında yer alan delme ve emme organları ile kan emerek vücut ağırlıklarının 100-200 katı kan emme potansiyeline sahiptirler. Keneler genellikle çalılıklarda, dere kenarlarındaki otlarda, çimlerde, ormanlarda, odun kalıntıları arasında, hayvanların barındığı ahırlarda yaşarlarken kış döneminde bu yerlerde uzun süre kalmaktadırlar. Çalılık, ot ve yapraklara tutunan keneler yanlarından geçen, temas eden insan ve hayvanlara tutunurlar. Şekil 2'de kenelerin yaşam döngüsü ve KKKA virüsünü taşımaları görülmektedir. Keneler ayrı eşeylidirler ve yumurtlama ile



Şekil 1. Resimde kene ve kenenin gelişim evreleri görülmektedir



Şekil 2. Kenelerin yaşam döngüsü ve Kırım Kongo Hastalığını taşımaları

çoğalırlar. Yaşam sikluslarında yumurta, larva, nimf ve erişkin dönemleri vardır. Beslenme kan emerek olur (8).

Kenelerin ısırılmaları sırasında uyuşturucu bir sıvı salgılamaları nedeniyle ısırik acıtmaz ve hissedilmez. Keneler, sindirim sistemindeki gereksiz sıvıları kan emdikten sonra cilde bırakır. Bağırsağında bulunan virüs ve bakterileri de bu sırada bulaştırır (bu nedenle kene çıkarılırken özellikle ezilmemelidir ve üstüne fiziksel veya kimyasal ajan sürülmemelidir). Vücuda yapışan keneler 9-12 gün kan emdikten sonra konaktan ayrılarak tekrar çayır ve otlara düşerler. Dişileri toprağa 3000'e yakın yumurta bıraktıktan sonra ölür. Bir ay sonra bu yumurtalardan larvalar ve 6 bacaklı nimf gelişir. Bunlarda kan emecekleri konaklara genellikle kertenkele, tavşan, kirpi, fare, sincap, kuşlara (1. konak) yapışırlar. Bu konaklar üzerinde birkaç gün sonra 8 bacaklı erişkin forma dönerler. Erişkin formları ise koyun, keçi, siğir, deve, at, eşek, kedi, köpek, domuz ve insan gibi memelilere yapışarak kan emerler. Kenelerin konakçı spektrumu çok geniştir, küçük kemiriciler, domuz, tilki ve çakal gibi yaban hayvanları, evcil memeli hayvanlar ve kuşlar özellikle devekuşu kenelerin konakçı olarak yapıştığı hayvanlardır. Nimf fazındaki keneler küçük omurgallardan kan emerken KKKA virüsünü alır, tüm gelişme evrelerinde bu virüsü muhafaza eder, erişkin formunda kan emdiği insan ve hayvanlara virüsü bulaştırırlar. Keneye bulaşan virüs 36 saat içinde çoğalır ve 3-5 günde maksimum düzeye ulaştıktan sonra azalmaya başlar. Bu virüsü ömür boyu taşıyan keneler insan ve hayvanları enfekte eder. Erişkin kenelerin ısırması sadece insanlarda hastalığa neden olur. Enfekte keneler arasında virüsün transovaryal, transdial ve veneryal geçişi görülür (7). Enfekte keneler virüsü yavrularına naklederler. Bugün için bilinen 878 kene türünden 30 tanesi hastalık etkeni taşımakta ve özellikle Hyalomma marginatum türü KKKA'ye neden olmaktadır (1,8).

Epidemiyoloji

Hastalık 1970'li yıllar öncesi daha çok eski Sovyetler Birliği ülkelerinde (Kırım, Tacikistan, Özbekistan, Kazakistan, Bulgaristan) görülürken daha sonraları Doğu Avrupa, Orta Asya, Afrika (Kongo, Uganda), daha sonra Arabistan, Pakistan, İran, Uzakdoğu (Çin) ve Kenya'dan vakalar bildirilmiştir (9).

Ülkemizde ise ilk kez 2002 yılında Tokat'ta görülmeye başlanmış, daha sonra İç Anadolu ve Doğu Karadeniz bölgelerine yayılmıştır (Tokat, Sivas, Yozgat, Trabzon). Hastalığın görülme alanları ülkemizde giderek genişlemektedir. Şekil 3'te ülkemizde yıllara göre tanı alan vaka sayısı ve ölen hasta sayıları görülmektedir (10).

Ülkemiz coğrafi açıdan kenelerin yaşamaları için oldukça elverişli bir bölgedir. Son yıllarda bu hastalığın artışında rol oynayan faktörler arasında iklim ve çevre koşullarındaki değişiklikler (günlük 5-9°C sıcaklık artışı olduğunda enfeksiyon riski artmaktadır), küresel ısınmaya bağlı tarım alanlarında, bitki örtüsünde ve ormanlık alanlardaki değişiklikler, vahşi hayvan popülasyonundaki değişiklikler (yaban domuzu artışı vs), keneleri taşıyan hayvanların kene kontrolü yapılmadan ticaretinin yapıl-

ması veya gıda kontrolünün yapılmaması gibi faktörler yer almaktadır (11,12). Ayrıca göçmen kuşlar da kenelerin ülkeler arasında taşınmasında ve enfeksiyonun yayılmasında rol oynamaktadırlar (13).

Türkiye'de kenelerin aktif dönemleri (kan emme dönemleri) Mart-Ekim ayları arası, inaktif dönemleri ise (kış uykusu dönemi) Ekim-Mart ayları arasındaki dönemdir. Kenelerle mücadelenin asıl olarak inaktif dönemde yapılması ve önlemlerin alınması gereklidir.

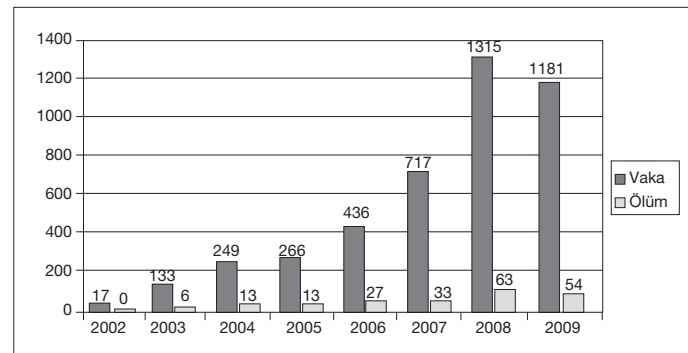
Patogenez

Hastalığın patogenezini tam olarak bilinmemektedir. İmmün cevabın bozulması etkenine karşı cevabı başlatan hücrelerin fonksiyonlarının bozulması ile olmaktadır (14). Vasküler sistem ve lenfoid organların fonksiyonlarında bozulma oluşmaktadır. Vasküler endoteldeki zedelenme hastalığın patogenezinde önemli yer tutar (15). Endotel zedelenmesi indirek olarak virüse karşı gelişen sitokinlerin endotel aktivasyonuna ve disfonksiyonuna neden olması ve/veya ikinci olarak direk şekilde virüsün endotel hücrelerini enfekte ederek endotel hücreleri içerisinde çoğalmaları ile oluşmaktadır.

Ülkemizden yapılan bir çalışmada 14 hastanın yarısında reaktif hemofagositoz tespit edilmiştir, bu da sitopeni oluşumuna katkıda bulunabilmektedir (18).

Risk Faktörleri ve Bulaşma

En riskli grubu özellikle hayvanlarla uğraşanlar, tarımla uğraşan çiftçiler ve sağlık personeli oluşturmaktadır (16,17). Hayvancılıkla uğraşan özellikle büyükbaş hayvan yetiştiricileri, mezbaha çalışanları, kümes hayvanları ile uğraşanlar, veterinerler viremik hayvanların kanları ile temas etmeleri sonucu virüsü almaktadırlar. Endemik bölgede yaşayan tarımla uğraşan çiftçiler, kırsal alanlarda yaşayanlar, bu bölgelere seyahat edenler, son 14 gün içinde kırsal alana seyahat edenler, ormanlarda çalışanlar ve avcılar risk altındaki kişilerdir. Enfekte hayvanların derileri ile uğraşanlar da risk altındadırlar. Aktif çalışan yaş grubunda olanlarda hastalık daha sık görülürken, kadınların tarımda daha fazla çalıştığı ülkelerde kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir (18).



Şekil 3. Ülkemizde yıllara göre tanı alan vaka sayıları ve ölen hasta sayıları (10.08.2009'a kadar olan vaka ve ölüm sayısı)

Ayrıca sağlık personeli veya hastane çalışanlarına bulaşma yolları arasında gastrointestinal sistem kanaması olan tanısı konulamamış hastalar gibi kanamalı hastalar ile temas sonrası, operasyon sırasında iğne batması, kan sızması ile ağız veya göz mukozasından veya enfekte doku ve sıvılarla temas yer almaktadır. Nozokomiyal bulaşmada mortalite oranı yüksektir (19).

Enfekte kenelerin ısırması, enfekte insan veya hayvanların kan, vücut sıvıları veya dokuları ile temas ve hastanelerde nozokomiyal bulaşma önemlidir. Hastaların enfekte materyalleri ile temasın yanında kullanılan enjektör, tıbbi malzemeler gibi medikal aletlerin yetersiz sterilizasyonu da rol oynar. Pişmiş et veya gıdalarla bulaşmaz. Hava yoluyla (inhalasyonla) bulaşma kanıtlanmamıştır. Anneden bebeğe geçebilmektedir (horizontal geçiş). Kene ısırılan insanların hepsinde hastalık gelişmemektedir (9).

Klinik Bulgular

İnsanlar, KKKK virüsüne bağlı hastalık bulgularının ortaya çıktığı bilinen tek konaktır (7). Hastalık klinik seyri sırasında dört evrede karşımıza çıkmaktadır. Bu evreler inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve konvalesan dönemleridir.

İnkübasyon Dönemi: Kene tarafından ısırılmayı takiben geçen 1-3 günlük dönemdir, ancak 9 güne kadar uzayabilir. İnkübasyon dönemi viral yük ve bulaşma şekline göre değişim gösterebilir. Bu süre enfekte kan, vücut sıvısı ve dokularla direk temas sonrası 5-6 gün, en fazla ise 13 gün olabilmektedir (20).

Prehemorajik Dönem: Ani yükselen ateş (39-41°C), baş ağrısı, miyalji ve baş dönmesi ile bu dönem başlar. Ateş ortalama olarak 4-5 gün sürer. Ek olarak ishal, bulantı ve kusma görülebilir. Yüz, göğüs, konjunktivada peteşiler çoğu vakada görülmektedir. Bu dönem ortalama 3 gün sürmekle beraber 1-7 gün arasında devam edebilir.

Hemorajik Dönem: Bu dönem 2-3 gün kadar kısa sürelidir, hızlı gelişir ve genellikle hastalığın 3 ile 5. günleri arasında başlar. Ateşin yüksekliği ile kanamanın başlangıcı arasında ilişki yoktur. Kanama bulguları mukoza ve ciltte peteşilerden geniş hematoma kadar değişiklik gösterebilir. Kanama vajina, gingiva ve beyinde de olabilir. En sık kanayan bölgeler burun, gastrointestinal sistem (melena, hematemez, intraabdominal), genitoüriner sistem (menometroraji, hematüri) ve solunum sistemidir (hemoptizi). Hastaların üçte birinde hepatomegali ve splenomegali bildirilmiştir. Hemofagositik sendrom ve hepatit hastalığın seyri sırasında gelişebilir.

Konvalesan Dönem: Yaşayan hastalarda bu dönem hastalığın başlangıcından 10-20 gün sonra başlar. Konvalesan dönemde taşikardi, iştih kaybı, saç dökülmesi, polinörit, nefes almada güçlük, ağız kuruluğu, görmede azalma, hafıza kaybı gibi birçok sistemi etkileyen bulgular görülebilir (7). Bir vakada hepatorenal yetmezlik bildirilmiştir (21). Enfeksiyonun tekrarlaması görülmektedir, ancak bifazik seyir gösteren hastalar mevcuttur.

Tanı

Öykü: Kene tarafından ısırılma, hangi mevsimde ısırılma olduğu, enfekte insan veya hayvan kanı veya dokuları ile temas

öyküsü ve endemik bölgeye seyahat öyküsü sorulmalı, klinik semptom ve bulgular değerlendirilmeli, özellikle ateş ve kanaması olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Kesin tanı laboratuvar bulgularının yardımıyla konur. Virüsün izolasyonu, serolojik yöntemler ve moleküler yöntemlere dayanılarak konur.

KKKK Virüsünün Üretilmesi: Özel donanımlı laboratuvar koşullarında olmaktadır. Virüs izolasyonu, akut fazdaki kan veya steril materyal veya doku örneklerinin yenidoğan fare beyinine veya peritona inokülasyonu ile yapılır, 2-5 günde sonuç alınabilir (22). Doku kültürü olarak LLC-MK₂, Vero, BHK21 ve SW₁₃ kültürleri kullanılır. Kültürde üretilmesinin sensitifitesi düşüktür, virüs konsantrasyonu yüksekse 4-7 gün sonra üreme saptanabilir. Sitopatik etki görülmeyebilir. Spesifik monoklonal antikorlar kullanılarak virüsün doku kültüründeki varlığı IFA yöntemi ile gösterilebilir (23).

Serolojik Yöntemler: Hastalığın başlangıcından bir hafta sonra Enzim İmmün Assay (EIA) veya İmmunofloresan Antikor (IFA) tekniği ile virüse özgün spesifik IgM ve IgG antikorların gösterilmesine dayanır. İmmünglobulin M akut enfeksiyonu gösterir. Enfeksiyonun birinci haftasında gelişir, 1-4 ay sonra kaybolur. Yeni geçirilen enfeksiyonda da IgM pozitifliği saptanır. Akut-konvalesan dönemde antikorların 4 kat artış göstermesi de tanıyı destekler. Sadece IgG antikorlarının saptanmasıyla akut enfeksiyon tanısı konulamaz. IgG antikorları en az 5 yıl süreyle saptanabilir (24). Hastalığın 7-10. gününde oluşur. Fatal seyreden vakalarda antikor cevabı gösterilemez, tanı kan veya karaciğer biyopsi materyali veya diğer dokulardan virüsün üretilmesi veya moleküler yöntemlerle konulur. Kompleman fiksasyon, hemaglutinasyon inhibisyon, immünodifüzyon, nötralize edici antikorların saptanması gibi yöntemler tanıda sensitif olmadığı için kullanılmamaktadır.

Moleküler Yöntemler: Revers Transkriptaz-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi en sensitif ve spesifik yöntemdir. Sekiz saatte tanı koydurabilen, hızlı bir tanı yöntemidir. Özellikle kültürde üretilmeyen vakalarda, antikor tespit edilemeyen durumlarda ve hastalığın erken döneminde tanı koydurucu olmaktadır. Otomatik Real-Time PCR yöntemlerinin sensitifite ve spesifitesi klasik yöntemlerden daha yüksektir (25). Ayrıca bu yöntemlerle sahalardan toplanan kenelerde viral RNA saptanarak epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaktadır. Tam kan sayımında beyaz küre sayısında düşüş, trombositopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, kanama testlerinde uzama, böbrek fonksiyonlarında bozulma, laktik dehidrogenaz ve kreatin kinaz düzeylerinde artış gibi non-spesifik laboratuvar bulguları inkübasyon döneminden itibaren tespit edilebilmekle beraber hemorajik dönemde belirgin olarak görülmekte ve konvalesan dönemden itibaren düzelmeye başlamaktadır.

Ayırıcı Tanı

Riketsiyözler, tick-born ensefalitis, Afrika Tick-bite fever, leptospiroz, borelyoz (relapsing fever), diğer enfeksiyonlar (meningokokal enfeksiyonlar, Hantavirüs hemorajileri, malarya, sarı humma, Dengue hemorajik ateşi, Omsk hemorajik ateşi,

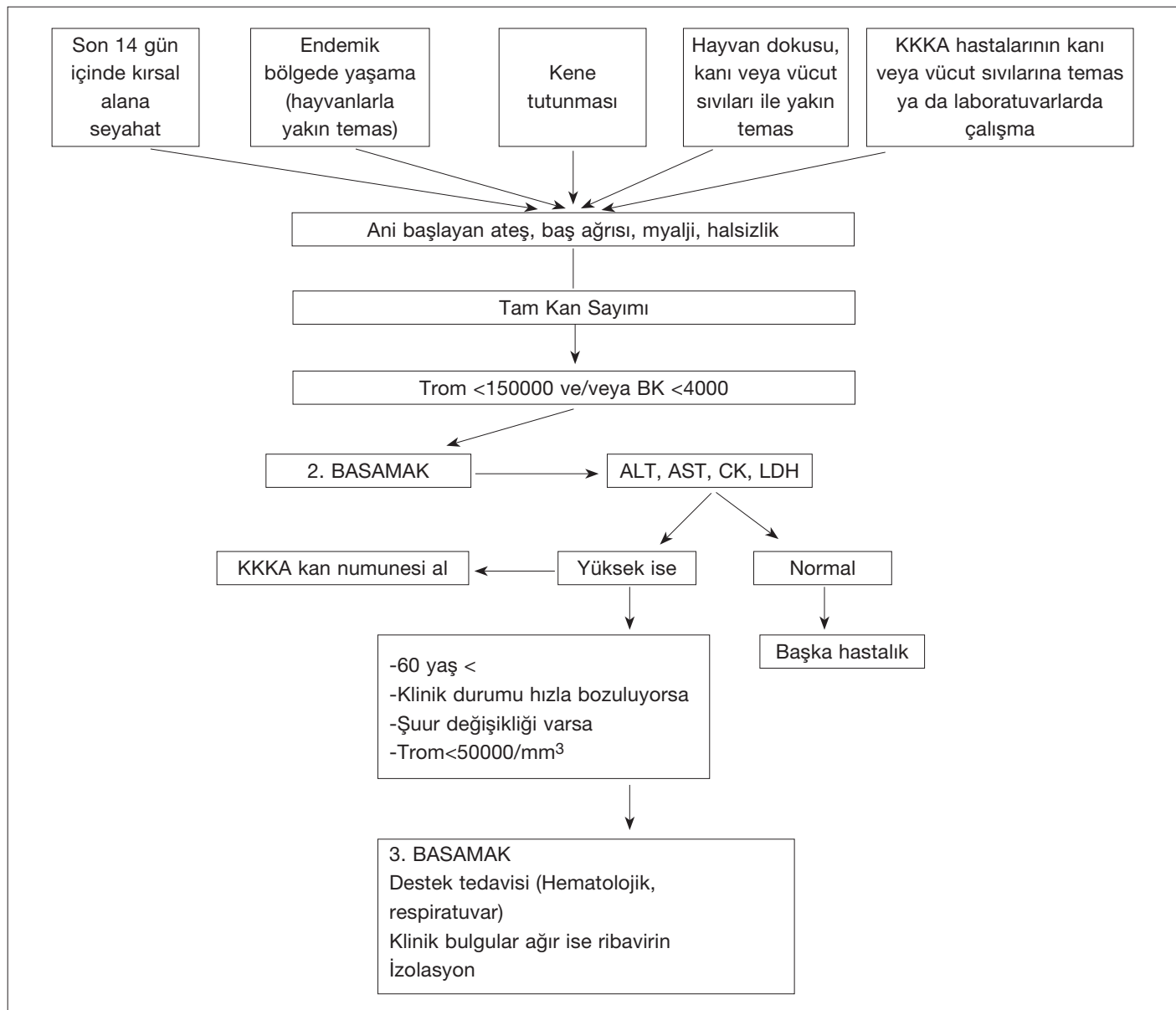
Kyasanur Forest hastalığı, Lassa ateşi, Filovirüslerin etken olduğu Ebola, Marburg hastalıkları) ayırıcı tanıda enfeksiyöz etkenler olarak düşünülmesi gerekirken lösemi, lenfoma, vitamin B12 eksikliği, febril nötropeni non-enfeksiyöz nedenler arasında yer almaktadır.

Tedavi

Hastalığın bugün için tedavisinde kullanılacak uygun antiviral ajan olmamasına karşın ribavirin'in sadece gözlemlere dayanarak etkili olduğuna dair yayınlar mevcuttur (26). Ancak etkisiz olduğunu bildiren yayınlar da vardır. Etki mekanizması bilinmemektedir. Randomize kontrollü çalışmalar etik olmaması nedeniyle yoktur. Bu nedenle esas tedavi destek tedavidir. Şekil 4'de tanı ve tedavi algoritması görülmektedir.

Destek Tedavisi: Hastanın sıvı ve elektrolit dengesini ayarlanması, kanama, şok ve DIK bulgularına göre taze donmuş plazma, trombosit ve eritrosit süspansiyonu verilmektedir.

Ribavirin: KKKA virüsüne yönelik olarak ağır vakalarda oral veya intravenöz ribavirin kullanılabilir. Hafif vakalarda kullanılması önerilmemektedir (27). Ribavirin hem tedavi hem de profilaksiste kullanılabilir. Gebelik ve laktasyonda kullanılmaz. Ancak erken dönemde başlanırsa ribavirin tedavisinden yarar görülebilir. Profilaktik olarak ribavirin kullanımının yararı tam olarak bilinmemektedir ve tartışmalıdır (28). Ribavirin profilaksisi genellikle iyi tolere edildiğinden, sağlık çalışanlarına KKKA'lı hasta kanının iğne batması gibi kontaminasyon riski yüksek olan temastan sonra önerilmektedir. Buna karşın temas edenlerin günlük tam kan sayımı ve biyokimyasal testler ile yakın izlenmesi, ateş gelişirse hemen kullanılması da önerilmektedir (7). Ribavirin kullanı-



Şekil 4. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi tanı ve tedavi algoritması görülmektedir

mına ilişkin tedavi dozları Tablo 1’de görülmektedir. Yan etkileri; hemolitik anemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi olarak bildirilse de bunların hepsi geri dönüşümlüdür. Embriyotoksik ve teratojenik etkileri nedeniyle gebelerde kontrendikedir ancak gerekli görülürse erişkin dozlarında kullanılmalıdır (29).

Hastalığı geçiren kişilerden alınan konvalesan plazmadaki antikolar pozitif immünoterapi olarak kullanılmış ancak yararlı olduğu gösterilememiştir. Bununla ilgili çalışmalar devam etmektedir. Ayrıca viral replikasyonu engelleyen proteinler ile ilgili araştırmalar yapılmaktadır. MXA bunlar içerisinde en önemlileridir. MXA interferon aracılı GTPaz ailesinin üyesidir ve intraselüler viral çoğalmayı engellemektedir (30).

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi’ne karşı uygulanabilecek aşı yoktur. Aşı çalışmaları sürdürülmektedir. Ülkemizde konvalesan plazma ve inaktif aşı üzerine araştırmalar yapılmaktadır. Bulgaristan’da inaktif aşı ile gönüllülerde yapılan çalışmalarda etkili olabileceği ileri sürülmüştür (31).

Prognoz

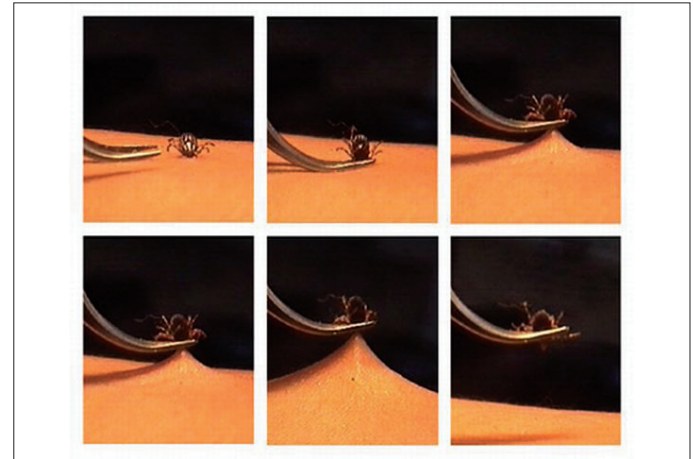
Hastalık çocuklarda erişkinlere göre daha hafif seyretmektedir. Nedeni belli değildir. Literatürde çocuklar ile ilgili çok az sayıda yayın mevcuttur. İran’dan Mardani ve ark. yaptıkları çalışmada mortalite oranının %25 gibi yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ancak ülkemizde Sağlık Bakanlığı’nın verilerinden çocuklarda mortalitenin daha düşük olduğu anlaşılmaktadır. Sağlık Bakanlığı’nın 2008 verilerine göre çocuk hastalarda mortalite oranının %1,35 olduğu gözlemlenmiştir (32,33). Tezer ve ark. lenfosit subgrupları ile prognoz arasında direkt bir ilişki kuramamışlar ve başka faktörlerin etkili olabileceğini belirtmişlerdir (34). Nozokomiyal enfeksiyonların mortalitesi daha yüksektir. Relaps tanımlanmamıştır. Hastalığı geçirenlerde ikinci kez KKKA’i görülmemektedir.

Korunma

Hastalığı bulaştıran keneler ile mücadele hastalıktan korunmada en önemli noktadır. Ancak birçok yöntemle dirençli olduk-

larından bu mücadele kolay olmamaktadır. Özellikle endemik bölgelerde yaşayanlar veya bu bölgelerde görevli veya seyahat amacıyla gidenler kişisel korunma önlemlerini terine getirmelidir. Keneler genellikle Nisan-Ekim aylarında aktiftirler ve salgınlara yol açarlar. Kenelerin bulunduğu otlaklar, çalı çırpı alanları, su kenarları, hayvan barınakları, orman alanları gibi bölgelerden uzak durmak veya önlem olarak uzun kollu elbiseler giyerek lastik çizme, çorap giymeli, pantolon paçaları çorap içine sokulmalıdır. Vücut ve giysiler sık sık kene yönünden kontrol edilmelidir (35). Vücuda yapışan keneler ucu eğri pense veya cımbızla kenenin ağız kısmından tutularak çivi çıkarır tarzda ve dik bir şekilde kafası koparılmadan ve ezilmeden çıkarılmalı, cam tüp içine konularak veteriner fakültesine türünün tayin edilmesi yönünden gönderilmelidir. Şekil 5’te kenenin çıkarılması görülmektedir. Kenenin üzerine alkol, eter, sabun vs sürülmemeli, kimyasal veya fiziksel ajan uygulanmamalıdır. Kenenin ezilmesine özen gösterilmelidir (8).

Kene saldırılarından korunmak için “Repellent” adı verilen böcek kaçırganları (Dietiktoluamide) sprey veya sıvı şeklinde insan veya hayvan cildine sürülerek, giysilere emdirilerek kullanılabilir. Vücuda sürülen ilaçların etkisi kısa süreli olanları varken



Şekil 5. Kenenin usulüne uygun çıkarılması

Tablo 1. Ribavirin kullanım şekli ve dozları görülmektedir

Hasta Grubu	Oral	Damar içi
Erişkin	2000 mg yükleme dozunu müteakip, 6 saat arayla 1000 mg 4 gün; daha sonra da 6 saat arayla 500 mg 6 gün süre ile verilir.	17 mg/kg (maksimum 1 g) yükleme dozunu müteakip, 6 saat arayla 17 mg/kg (maksimum 1 g) dozunda 4 gün; daha sonra 8 saat arayla 8 mg/kg (maksimum 500 mg) dozunda 6 gün süreyle verilebilir. Tedavide geç kalınması veya gerek görülmesi durumlarında yükleme dozu 30 mg/kg (maksimum 2 g) olabilir.
Gebe	Embriyotoksik ve teratojenik etkileri nedeniyle, ribavirinin gebelerde kullanımı kontrendikedir. Ancak gerekli görülmesi durumunda erişkin dozlarında verilebilir.	Embriyotoksik ve teratojenik etkileri nedeniyle, ribavirinin gebelerde kullanımı kontrendikedir. Ancak gerekli görülmesi durumunda erişkin dozlarında verilebilir.
Çocuk	30 mg/kg yükleme dozunu müteakip, 6 saat arayla 15 mg/kg 4 gün; sonra yine 6 saat arayla 7 mg/kg dozunda 6 gün süre ile verilebilir.	Erişkinlerde verildiği gibi vücut ağırlığına göre hesaplanır.

giysilere uzun etki süreli olan kaçırcılar sürülerek kullanılabilir. Permetrin uzun etkili ilaçlar arasında olup kullanılması önerilmektedir. Hayvanların boynuna takılan şeritlere böcek kaçırcıları emdirilebilir. Son yıllarda permetrin emdirilmiş kıyafetler üretilmektedir ve toksisitesi düşük olduğu için güvenle kullanılabilir. Deriden neredeyse hiç emilmez ve kıyafetlerde uzun süre kalabildiği için uzun süreli koruma sağlar (36). Akarisid tedavisi kene sayısını azaltmada yardımcı olabilir. Bu nedenle hayvanlarla uğraşanlar hayvan barınaklarını akarisitle ilaçlamalı, kireçle badana yapmalı, mera, çayır ve otlara doğal ortama zarar vermeden aralıklı insektisit uygulamaları ile ilaçlanmalıdır.

Yüksek riskli kişiler yani hayvanlarla uğraşanlar ve sağlık personeline eldiven, gözlük, giysi ve galoş kullanarak temas izolasyon kurallarına uyum göstermelidir (37).

İğne batması veya hastaların kan ve enfekte dokuları ile temas durumunda enfeksiyon gelişme riski yüksek olduğundan profilaktik oral ribavirin önerilmektedir. 14 gün boyunca günlük tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı kontrolü yapılır. Ateş yükseldiğinde ribavirin başlanır (7). İğne batması durumunda %70'lik alkol 20-30 saniye uygulanır, sabunla yıkanır ve hızlı akan su altında 20-30 saniye tutulur. Göze enfekte materyal sıçramışsa göz temiz su ile yıkanır. Şüpheli vaka ve kesin tanısı olan vaka ise oral ribavirin başlanır (38).

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

- Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol* 1979; 15: 307-417.
- Ergönül O, Celikbaş 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* 2004; 39: 284-7.
- Casals J. Antigenic similarity between the virus causing Crimean hemorrhagic fever and Congo virus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1969; 131: 233-6.
- Elliott RM, Bouloy M, Calisher CH, et al. Family Bunyaviridae. In *Virus Taxonomy. Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*, Academic Press, San Diego, 2000, pp. 599-621.
- Aydin L, Bakirci S. Geographical distribution of ticks in Turkey. *Parasitol Res* 2007; 101: 163-6.
- Haferkamp S, Fernando L, Schwarz TF, Feldmann H, Flick R. Intracellular localization of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) virus glycoproteins. *Virology* 2005; 25: 42.
- Watts DM, Ksiazek TG, Linthicum KJ, Hoogstraal H. Crimean-Congo hemorrhagic fever. In: Monath TP, ed. *The Arboviruses: epidemiology and ecology*, volume 2. Boca Raton, FL, USA: CRC Press. 1988, p.177-260.
- Anderson JF, Magnarelli LA. *Biology of Ticks*. Infect Dis Clin North Am 2008; 22: 195-215.
- Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 203-14.
- TC Sağlık Bakanlığı, <http://www.kirim-kongo.saglik.gov.tr/G3.doc>
- Gubler DJ, Reiter P, Ebi KL, Yap W, Nasci R, Patz JA. Climate variability and change in the United States: potential impacts on vector- and rodent-borne diseases. *Environ Health Perspect* 2001; 109(Suppl 2): 223-33.
- Ergonul O, Akgunduz S, Kocaman I, Vatanser Z, Kortan 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* 2005; 11(S2): 360.
- Zeller HG, Cornet JP, Camicas JL. Experimental transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus by west African wild ground-feeding birds to Hyalomma marginatum rufipes ticks. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 50: 676-81.
- Geisbert TW, Jahrling PB. Exotic emerging viral diseases: progress and challenges. *Nat Med* 2004; 10: 110-21.
- Schnittler HJ, Feldman H. Viral hemorrhagic fever a vascular disease? *Thromb Haemost* 2003; 89: 967-72.
- Ergönül O, Celikbaş 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* 2004; 39: 284-7.
- Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol* 2005; 54: 385-9.
- Van Eeden PJ, Joubert JR, Van de Wal BW, King JB, de Kock A, Groenewald JH. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part I. Clinical features. *S Afr Med J* 1985; 68: 711-7.
- Harxhi A, Pilaca A, Delia Z, Pano K, Rezza G. Crimean-Congo hemorrhagic fever: a case of nosocomial transmission. *Infection*. 2005; 33: 295-6.
- Suleiman MN, Muscat-Baron JM, Harries JR et al. Congo Crimean haemorrhagic fever in Dubai. An outbreak at the Rashid hospital. *Lancet* 1980; 2: 939-41.
- Karti SS, Odabasi Z, Kortan V, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis* 2004; 19: 1379-84.
- Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA, Shepherd SP. Comparison of methods for isolation and titration of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Clin Microbiol* 1986; 24: 654-6.
- Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antivir Res* 2004; 64: 145-60.
- Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA. Antibody response in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 801-6.
- Schwarz TF, Nsanze H, Longson M, et al. Polymerase chain reaction for diagnosis and identification of distinct variants of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in the United Arab Emirates. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55: 190-6.
- Watts DM, Ussery MA, Nash D, Peters CJ. Inhibition of Crimean-Congo hemorrhagic fever viral infectivity yields in vitro by ribavirin. *Am J Trop Med Hyg* 1989; 41: 581-5.
- WHO. Crimean-Congo haemorrhagic fever. <http://www.who.int/ediacentre/factsheets/fs208/en/> (accessed Feb 17, 2006).
- Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. *J Infect* 2006; 52: 207-15.
- Dizbay M, Aktas F, Gaygisiz U, Ozger HS, Ozdemir K. Crimean-Congo hemorrhagic fever treated with ribavirin in a pregnant woman. *J Infect* 2009; 59: 281-3.

30. Andersson I, Bladh L and Mousavi-Jazi et al. Human MxA protein inhibits the replication of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, *J Virol* 78 (2004), pp. 4323-9.
31. Watts DM, Ksiazek TG, Linthicum KJ and Hoogstraal H, Crimean-Congo hemorrhagic fever. In: TP Monath, Editor, *The arboviruses: epidemiology and ecology volume 2*, CRC Press, Boca Raton, FL, USA (1988), pp. 177-260.
32. Sharifi-Mood B, Mardani M, Keshtkar-Jahromi M, et al. Clinical and epidemiologic features of Crimean-Congo hemorrhagic fever among children and adolescents from southeastern Iran. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 561-3.
33. Tezer H, Şaylı TR, Bilir ÖA, Demirkapı S. Çocuklarda Kene ısırması Önemli midir? 2008 Yılı Verilerimiz. *J Pediatr Inf* 2009; 3: 54-7.
34. Tezer H, Saylı TR, Metin A, Köker Y, Devrim I, Ergönül O. Lymphocyte subgroups in children with CCHF: A marker for prognosis. *J Infect* 2009; 59: 291-3.
35. WHO, Crimean-Congo haemorrhagic fever <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs208/en/> (accessed Feb 17, 2006).
36. Kara A. Kırım Kongo kanamalı ateşi. *Turk Arch Ped* 2008; 43: 108-18.
37. Athar MN, Khalid MA and Ahmad AM, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in Rawalpindi, Pakistan, February 2002: contact tracing and risk assessment, *Am J Trop Med Hyg* 72 (2005), pp. 471-3.
38. Smego RA, Sarwari AR and Siddiqui AR, Crimean-Congo hemorrhagic fever: Prevention and control limitations in a resource poor country, *Clin Infect Dis* 38 (2004), pp. 1731-5.