

KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİ

Sevin KIRDAR¹, M. Bülent ERTUĞRUL²

ÖZET

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) KKKA virüsü (KKKAV) tarafından oluşturulan bazen ölümcül olabilen viral bir hastalıktır. KKKA virüsü (KKKAV) *Bunyaviridae* ailesinin *Nairovirus* cinsine ait olup keneler tarafından insanlara bulaştırılır. KKKA ilk kez 1944'de Kırım'da ortaya çıkmıştır. Günümüzde hastalık sıklıkla Asya, Afrika doğu Avrupa ve orta doğuda epidemiler yapmaktadır. Ülkemizde ilk olgular 2002 yılında rapor edilmiştir. Hasta sayısı, 2007 yılına kadar 1820'ye yaşamını yitirenlerin sayısı ise 92'ye ulaşmıştır. Hastalık ülkemizde özellikle kuzeydoğu Anadolu'da görülmekle birlikte son yıllarda batı illerinden de olgu bildirimlerinde artışlar söz konusudur. Aydın ili hastalık açısından nonendemik kabul edilmesine karşın ilk olgular 2006 yılında saptanmış ve görülen olgu sayısı 29'a ulaşmıştır. Bu yazıda KKKA ile ilgili genel bilgilerin verilmesi ile birlikte ilimizde görülen olguların klinik analizlerinin yapılması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Kırım Kongo kanamalı ateşi, klinik, tanı

Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

SUMMARY

Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is a fatal viral infection by Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV). Crimean-Congo hemorrhagic fever virus which is member of the *Bunyaviridae* family, *Nairovirus* genus is transmitted to humans through infected ticks. Crimean-Congo hemorrhagic fever was first recognized in the Crimean peninsula in 1944. The disease now occurs frequently throughout Asia, Africa, Eastern Europe and the Middle East. First cases have been reported in Turkey in 2002. 1820 cases and 92 deaths were reported until 2007. In our country, cases have especially been seen northern-east Anatolia. There has been a substantial increase in cases reports from the west part of Turkey recently. However Aydın is nonendemic, first cases detected in 2006 and the number of cases have been reached 29. We aimed to inform on Crimean-Congo hemorrhagic fever and to analyze the clinical properties of detected cases.

Key words: Crimean-Congo hemorrhagic fever, clinic, diagnosis

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) en sık olarak Asya, Afrika, doğu Avrupa ve orta doğuda görülen ve ölümlü sonuçlanabilen viral bir hastalıktır.^{1,2} Hastalığın etkeni olan KKKA virüsü (KKKAV) *Bunyaviridae* ailesinin *Nairovirus* cinsine aittir.² Hastalık ilk kez II. Dünya Savaşı yıllarında (1944) Kırım'da ortaya çıkmış, o zamanlar kene ile ilişkisi gösterilmiştir. Kongo'da 1956 yılında ortaya çıkan olgulardan tanımlanan virüsün, 1994 yılında Kırım'daki hastalardan izole edilen virüsle aynı virüs olduğunun anlaşılması üzerine 1969 yılında hastalığın adı KKKA olarak belirlenmiştir.^{1,2} Günümüzde hastalığın Balkan yarımadası, Pakistan, İran, Yunanistan, Karadeniz'de kıyısı bulunan ülkeler, Arabistan yarımadası, tüm orta doğu ve kuzeybatı Çin'de epidemiler yaptığı bildirilmektedir.²

Ülkemizde ilk olgular 2002 yılında rapor edilmeye başlanmış ve 2007 yılına kadar tanı konulan hasta sayısı 1820'ye, yaşamını yitirenlerin sayısı ise 92'ye ulaşmıştır (Tablo 1).³⁻⁶ Hastalık ülkemizde özellikle kuzeydoğu Anadolu'da (Tokat, Sivas, Gümüşhane, Amasya, Yozgat ve Çorum) görülmekle birlikte son yıllarda batı illerinden de olgu bildirimleri başlamıştır (Şekil 1).^{1-3,7} Aydın ili hastalık açısından nonendemik kabul edilmesine karşın ilk olgular 2006 yılında saptanmış ve Nisan 2006-Haziran 2008

tarahleri arasında görülen olgu sayısı 29'a ulaşmıştır.^{8,9} Bu yazıda KKKA ile ilgili genel bilgilerin verilmesi ile birlikte ilimizde görülen olguların klinik analizlerinin yapılması amaçlanmıştır.

Tablo 1. 2002 - 2007 yılları arasında ülkemizde görülen Kırım Kongo kanamalı ateşi olgularının ve ölümlerinin yıllara göre dağılımı³

Yıllar	Vaka Sayısı	Ölüm
2002-2003	150	6
2004	249	13
2005	266	13
2006	438	27
2007	717	33

Virüs Mikrobiyolojisi

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü (KKKAV), *Bunyaviridae* ailesinde *Nairovirus* cinsinde yer almaktadır. *Nairovirus* cinsinde 34 adet virüs tanımlanmış ve 7 farklı serogruba ayrılmıştır.^{2,10,11} Bunların hemen tamamı kenelerle bulaşmaktadır. KKKA virüsü, Hazara virüsleri ile birlikte bir grup oluşturmaktadır.¹⁰

Bunyavirusler zarflı, negatif polariteli, tek sarmallı RNA virüsleridir. Çoğunlukla küresel yapıda 80-120nm çapındadırlar.^{2,10} Üç segmentten oluşan viral genom dört yapısal proteini kodlamaktadır. Her

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, AYDIN, TÜRKİYE

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, AYDIN, TÜRKİYE



Şekil 1. Türkiye haritasında endemik bölgeler ve Aydın

bir RNA segmenti ile birlikte virüse ait RNA'ya bağımlı RNA polimeraz da paketlenmiştir. L proteini (RNA bağımlı RNA polimeraz) L (large) segmenti, GN ve GC glikoproteinleri M (medium) segmenti ve N nükleokapsid proteini ise S (small) segmenti tarafından sentezlenmektedir. Viral glikoproteinler GN ve GC'lerin işlevi duyarlı hücrelerdeki reseptör bölgelerinin tanınmasıdır. Virüs, duyarlı olduğu hücreye yapıştıktan sonra endositozla vezikül içerisinde hücre içine alınır. Replikasyon sitoplazmada gerçekleşir. Vezikül içindeki ortamın asitleşmesi ile glikoproteinlerin üç boyutlu yapısında değişiklikler ortaya çıkar ve virüsle vezikül membranının füzyonu gerçekleşir. GN golgi aygıtında, GC ise endoplazmik retikulumda bulunur. Daha sonra nükleokapsid sitoplazmaya serbestlenir.^{2,12} Nairovirüsler negatif polariteli kodlama sistemine sahiptirler. Viral RNA polimeraz çıplak haldeki RNA'yı kalıp olarak kullanamaz. RNA polimeraz konak hücre mRNA'larını kullanarak bu negatif polariteli viral genlerin mRNA'sını oluşturur. Bu mRNA'lardan ilgili proteinler oluşur. Transkripsiyonun ardından replikasyon için tam uzunlukta cRNA'lar sentezlenir. cRNA'lar kalıp olarak kullanılıp komplementer genomik RNA'lar oluşturulur. İkincil mRNA'lar proteinlere dönüştürülür. M segmenti tarafından kodlanan glikoproteinlerin translasyonu sonucunda GC ve GN'nin öncülleri oluşturulur. Pre GN'nin SKI/SIP tarafından kesilmesi ile GN, PreGC'nin RKPL1040 motifinden kesilmesi ile GC ortaya çıkmaktadır.

Virüsler golgi aygıtı içinde toplanır ve tomurcuklanma yoluyla hücre içine geçerek oluşan virionlar veziküller içinde hücre yüzeyine taşınıp serbest hale gelirler.^{10,12,13}

Moleküler Epidemiyoloji

Nükleik asit sekans analiz tekniklerinin kullanımı ile virüslerin geniş bir genetik farklılık gösterdiklerini ortaya koymuştur. Birçok nükleik asit sekanslama işlemi S segmenti temel alınırken son çalışmalarda M segmenti de sekanslanmaktadır. Düşük genetik farklılıkları nedeniyle Avrupa suşları Yunan suşu AP92 hariç aynı grupta yer almaktadır. Avrupa suşları güneydoğu Rusya suşları ile benzerdir. Türkiye'deki son salgında izole edilen suşlar ise güneybatı Rusya ve Kosova suşları ile yakın ilişkilidir.² Filogenetik analizlerde genellikle S segmenti dizilerinin bir bölümü kullanılmaktadır. S segmentinin sekans analizi ile KKKAV farklı coğrafik dağılım gösteren 7 gruba ayrılmaktadır. Türkiye'de kenelerden ve hastalardan elde edilen suşlar Avrupa I grubu olarak adlandırılan Doğu Avrupa/Rusya suşları ile gruplanmaktadır. İran ve Irak'ta saptanan suşlar ise Asya I grubu içinde yer almaktadır. Yunanistan'daki kenelerden elde edilen AP92 suşu Avrupa II grubunda yer almaktadır. Bu suş *Rhipicephalus bursa* kenesinden izole edilmiş olup insanlarla ilişkili değildir.¹⁰ Tonbak ve arkadaşları Kelkit vadisinde sığır, koyun ve keçilerden topladıkları 1015 kenenin analizinde %47,6'sının *Rhipicephalus bursa*, %46,4'ünün *Hyalomma marginatum marginatum*

türünden olduğunu bildirmişlerdir. Bu araştırmada virüslerin S segment analizi ile filogenetik ağaçta güneybatı Rusya ve Kosova'nın bulunduğu 5. grupta olduğu belirlenmiştir.^{10,11}

Sincan ve Orta Asya Türki Cumhuriyetleri ile Rusya'nın doğu bölümlerinde Asya II grubu yaygındır. Asya II grubu iki alt gruba ayrılmaktadır. Çin'de izole edilen suşlar Afrika suşlarından büyük oranda farklıdır. İki Çin suşu (BA66019 ve BA8402) İbAr diye isimlendirilen Nijerya suşlarından S segment dizi analizi ile % 15, M segment analizi ile de %22 oranında farklılık göstermektedir. M segmentinin sekans analizi ile elde edilen kökenler S segmentinden farklı olarak 6 ana gruba ayrılmaktadır. Diğer gruplardan farklı olan AP92 suşu bu sınıflama ile Moritanya'da izole edilen bir suşla gruplanmaktadır. L segmenti sekans analizlerine göre S segmenti benzeri gruplanmalar görülebilmektedir. Gerek M segmentinde gerekse L segmentinde reasortmanlar görülebilmektedir. M segmenti reasortmanları diğer segmentlere oranla daha sıklıkla olmaktadır.¹⁰

Yaşam Döngüsü

KKKA virüsü 34 kadar keneden izole edilmiştir ancak bu türler arasında bazı Hyalomma türleri en etkin biyolojik vektör olarak saptanmaktadır^{2, 13}. Bir kenenin gerçek anlamda vektör olarak kabul edilebilmesi için bunun larva ve/veya nimf döneminde kan emdiği viremik bir konaktan virüsü alabilmesi, gömlek değiştirme dönemlerinde bunu koruması ve bundan sonraki gelişme dönemlerinde bunu duyarlı başka konaklara verebilmesi gerekmektedir (transstadial geçiş). Aynı şekilde erişkin döneminde infekte konaklardan kan emen bir dişi kenenin virüsü alıp yumurtalarına aktarabilmesine transovarial geçiş denmektedir. Transovarial geçiş, aynı transstadial geçiş gibi vektörlük göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ayrıca bu kenelerin seçtikleri konakların da hastalık etkenlerini üreten ya da barındıran bir omurgalı olması gerekmektedir. Bunların yanı sıra kene popülasyonunun yoğunluğu, beslenme tarzı ve bazı iklim faktörleri bir kene türünün etkili bir vektör olup olmayacağını etkileyen diğer faktörlerdir.¹⁴

Amblyomma variegatum, *Hyalomma marginatum marginatum*, *Hyalomma marginatum rufies*, *Hyalomma anatolicum anatolicum*, *Hyalomma asiaticum asiaticum*, *Hyalomma truncatum*, *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 marginatum marginatum* Kırım, Kafkaslar ve Balkanlar'da; *Hyalomma anatolicum anatolicum* İran, Pakistan, Türkmenistan ve Tacikistan'da; *Hyalomma asiaticum asiaticum* Orta Asya ve Çin'de, *Hyalomma marginatum rufies* ise Afrika'da KKKA virüsünün ana vektörleri olduğu bilinmektedir.^{13,14}

Hyalomma türleri virüsü transstadial ve transovarial yollar dışında infekte olmayan bir konaktan kan emen infekte kenelerin virüsü aynı konakta kendileri ile eşzamanlı kan emen infekte olmayan kenelere de aktarılabilirdiği yol olan viremik olmayan yol ile ve venereal yol (erkek ve dişi keneler arasında) ile de bulaştırılabilmektedir. Bütün bu bulaş yolları kene popülasyonlarının viremik bir konağa gereksinim duymadan infekte olmalarını ve virüsün doğal odaklarda uzun süreli dolaşımını açıklayabilmektedir.¹⁴

Ülkemizde görülen KKKA epidemilerinin temelinde vektör kene *Hyalomma marginatum marginatum* sayısının artışı rol oynadığı düşünülmektedir. Kenelerle KKKA virüsünün yayılışı ile ilgili 2005 yılından beri yapılan saha çalışmaları bunu doğrulamaktadır.^{11,15}

Hyalomma marginatum marginatum'un konak seçimi ve etkili vektörlük özelliği hastalığın yayılışını belirleyen önemli faktörlerdendir. *Hyalomma* türleri iki konutlu bir yaşam döngüsüne sahiptir. Larva ve nimf evreleri beslenmek için özellikle tavşan ve kirpi küçük yabani hayvanlar ile yerden beslenen karga, keklik, sığırcık gibi kuşları tercih etmektedirler. Gömlek değiştirme denilen larva döneminden nimf dönemine dönüşüm sırasında 2-3 hafta süreyle kan emip beslenirler ve doymuş nimf olarak toprağa düşerler. Bunlar çevre koşullarına bağlı olarak 4 ile 20 gün arasında bir sürede gömlek değiştirip aç erişkin haline gelirler. Bu erişkin keneler toprakta ya da bodur bitkiler altında gizlenerek, hayvanların yaydığı titreşim, ısı ve amonyak, butirik asit, laktik asit gibi kokularla yabani, evcil hayvanlar ve insan gibi konaklarına yönelerek kendilerine uygun konağa tutunurlar. Bu konaklarda 9-14 gün boyunca kan emer ve burada çiftleşir. Doymuş dişi keneler toprağa düşer ve 7000 kadar yumurta bırakıp ölürlür. *Hyalomma marginatum marginatum*'un yaşam döngüsü, uygun konağı bulabilmesi ve uygun ısı, ışık, nem ve diğer bazı ekolojik faktörler gibi faktörlere bağlı olarak 4 ay ile 1.5 yıl arasında tamamlanmaktadır. Kışın doymuş nimf ya da aç erişkin olarak inaktif halde bulunan keneler havalanın ısınmasıyla tekrar aktif hale gelirler.^{14, 16} Keneler Şubat ile Aralık ayları arasında hayvanlar üzerinde görülebilse de, erişkinler Mart Ağustos arası, larva ve nimfler ise Haziran Kasım arasında aktif olarak kan emerler. Kışı, meralardaki kemirici yuvaları, ahırlardaki duvar çatlaklarında, toprakta veya ağaç kovuklarında geçirirler.¹⁶

Bulaş

Hastalık, insanlara kenelerin kan emmesi ya da el ile ezilmesi, viremik hayvanların vücut sıvıları ve dokuları ile temas ve hasta insanların vücut sıvıları ile bulaşmaktadır. Epidemiyolojik olarak en önemli bulaş yolu infekte kenelerin kan emmesidir. Keneler hastalığın doğadaki esas taşıyıcısı ve rezervuarı olarak kabul edilirler. Virüs kenelerde ömür boyu (1-1,5 yıl) bazen nesiller boyu kalabilmekte ve

çoğalabilmektedir. Evcil ve yabani hayvanlar ise virüsü ancak 7-10 gün kadar barındırabilmektedir.

Hyalomma türü keneler virüsü transstadial ve transovarial yollar, viremik olmayan yol ve venereal yol ile bulaştırabilmektedir.¹⁴

Kene sayısının artışı, uygun konak hayvan varlığı gibi biyotik ve çevre ve iklim gibi abiyotik faktörlere bağlıdır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda sığırların yüksek oranda kene barındıkları gözlenmiştir.^{11,14} Yine yaban hayvanlarının keneleri barındıkları konusunda kesin veriler olmasa da KKKA infeksiyonun görüldüğü bölgelerde yaban hayvan sayılarında artış olduğu bilinmektedir. Yaban tavşanları, gerek virüsü çoğaltıp barındırma gerekse kene larva ve nimfleri için uygun konak olmaları nedeniyle önemli olmaktadır. Yerden beslenen kuşların da hem kene sayı artışına, hem de viremik olmayan yollarla yeni infekte kene popülasyonlarının oluşumuna neden olabilmektedirler. Göçmen kuşlar *Hyalomma marginatum marginatum*'un bölgeler arasında yayılımından sorumludur.¹⁵

Kene tarafından ısırılan kişiler en önemli risk grubunu oluşturmaktadır. Endemik bölgelerde yaşayanlar kenelerin yoğun olarak bulunduğu bölgelerden uzaklaşma, sık sık kene ısırıklarını kontrol etme gibi korunma önlemlerine uymalıdır.

Veterinerler, mezbaha işçileri, hayvancılıkla uğraşanlar ve endemik bölgelerdeki hastanelerde görev yapan sağlık çalışanları risk altında bulunmaktadır. Özellikle ağız, burun, dişeti, vajina ve enjeksiyon yerinden kanaması olan hasta takibi sırasında infekte kanla karşılaşma sonucunda infeksiyon riski %8,7, iğne batması durumunda risk %33 oranındadır. Perkütan yaralanma en yüksek bulaştırıcılığa neden olmaktadır. Anneden çocuğa geçiş de bildirilmiştir.² Laboratuvar çalışanlarının viral materyal ile temas sonucu virüsü alabildikleri bildirilmiştir.¹²

Klinik

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) virüsü, sadece insanda hastalık oluşturan virüs grubu içindedir. Virüsün oluşturduğu hastalığın klinik tablosu hafif, orta ve ciddi-ağır olmak üzere üç formda görülür.¹⁷ Klinik gidiş ise inkübasyon dönemi, prehemorajik dönem, hemorajik dönem ve konvalesan dönem olmak üzere dört fazdır.² Hastalığın inkübasyon dönemi virüsün alınma yoluna ve alınan viral yüke göre değişkenlik göstermekle birlikte genellikle 1-3 gün, en fazla 9 gündür.^{2,17} Ergönül ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada bu süre ülkemiz için ortalama 5,5 gün olarak belirtilmiştir.⁵

Inkübasyon döneminin ardından prehemorajik dönem ateş yükselmesi (39 - 41°C), şiddetli baş ağrısı ve baş dönmesi gibi bulgularla ani olarak başlayabilir ve hastalarda boğaz ağrısı, aşırı halsizlik, yorgunluk, yaygın kas ve eklem ağrıları ortaya çıkar.^{2,4,6,12,18-19} Bu yakınmalara ek olarak hastaların en az yarısında

bulantı, kusma ve karın ağrısı ile sulu ishal yakınmaları da bu dönem içinde görülmektedir.^{2, 17} Hastalarda nadir de olsa ense ağrısı, fotofobi, sarılık, duyu-durum değişiklikleri yakınmalara eklenebilir.¹⁷ Prehemorajik dönem 1- 7 gün sürebilir (ortalama 3 gün).²

Hemorajik dönem, hızlı gelişir, peteşial formdan mukoza ve deride yaygın kanamalara kadar görülen değişik formlarda olabilir ve kısa sürer (genellikle 2-3 gün).² Hastalarda değişik organlarda kanamalar görülebilir. En sık kanama alanları burun, gastrointestinal sistem (hematemez, melena, intraabdominal kanama), diş eti kanamaları, uterus (monometroraji), üriner sistem (hematüri) ve solunum sistemidir (hemoptizi).^{2,17,20} Gastrointestinal kanamalı hastalarda karın ağrısı hastanın akut batın ön tanısı ile cerrahi müdahale yapılmasına neden olmuş, ayrıca yine gastrointestinal kanal, ağız, burun ya da uterustan açık kanamalar nedeniyle hipotansif ataklar görülebilir.¹⁷ Bu dönem içinde en sık görülen bulgular arasında hepatomegali ve splenomegali de rapor edilmiştir. Ülkemizde hepatomegali görülme oranı yapılan çeşitli çalışmalarda %20-40 arasında bildirilmektedir.^{4-6,21} Yine ülkemizde yapılan çalışmalarda splenomegali görülme oranı % 14-23 arasında bildirilmiştir.^{4,17,21} Ağır seyreden olgularda hepatorenal sendrom, kardiyovasküler ve dissemine intravasküler koagülopati (DİK) gelişebilir ve sinir sistemi tutulumu kötü prognoz göstergesidir.¹⁷

Konvalesan dönem, yaklaşık hastalığın başlangıcının 10. gününden itibaren ortaya çıkar Bu dönem içinde en sık olarak taşikardi, polinörit, solunum güçlüğü, kseroftalmi, görme, iştme ve hafıza kaybı gibi bulguların görüldüğü rapor edilmiştir.² Hafif ve orta derecede klinik seyir gösteren hastalar yaklaşık 9-10. günde iyileşir ve tam iyileşme süreci 2-6 hafta sürer.¹⁷

Ölümler ise genellikle klinik bulguların ikinci haftasında görülür ve hastalar çoklu organ yetmezliği tablosu nedeniyle kaybedilir. Yapılan çalışmalarda ölümle sonuçlanan hastalık tablolarında diğer hastalara göre önemli kötü prognoz göstergeleri derin lökopeni ve trombositopeni, yüksek alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz düzeyleri (>700 ve >900 IU/L), 60 saniye ve üzerinde parsiyel tromboplastin zamanı, 110 mg/dL'nin altında fibrinojen düzeyi olarak sayılabilir.^{2,5,17,20} Yapılan çalışmalarda ölüm oranları ile ilgili %5'den %80'e kadar değişen çok farklı veriler bildirilmiştir.^{2,22,23} Ancak genel olarak %20 50 arasında değişmektedir. Buna karşın ülkemiz verileri %5-20 arasında değişmektedir.^{4-6,17}

Bölgemizde KKKA

İlimiz KKKA hastalığı açısından endemik olmayan bölgelerden sayılmaktadır.⁸ Ancak ilimizde 2006 yılında hastalığın klinik özelliklerini gösteren 14 olgudan alınan kan örneklerinin Refik Saydam Hıfızısıhha Merkezinde yapılan incelemesi sonrası 3

hastada KKKA virüsü'ne karşı IgM antikor pozitif olarak saptanmıştır. Bunun üzerine hastalığın bölgemizde de olabileceğine ilişkin öngörü ile 2007 yılında İl Sağlık Müdürlüğü ve Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ilimizde halka ve sağlık personeline hastalığa ilişkin bilgilendirme kampanyası yapmıştır. İl Sağlık Müdürlüğü kayıtlarına göre 2006 yılında bölgemizde kene tutunması yakınması ile sağlık kuruluşlarına başvuru bulunmazken, kampanya sonrası 2007 yılında 1724, 2008 yılının ilk 6 ayı içinde ise 1380 kişi kene tutunması yakınması ile başvurmuştur. Kampanya sonrası 2007 yılında 49 olası olgudan, 2008 yılında Haziran ayı sonuna kadar 12 olası olgudan kan örnekleri Refik Saydam Hıfssıhha Merkezine gönderilmiş ve Haziran 2008'e kadar geçen süre içinde laboratuvar verileriyle doğrulanmış (KKKA virüsü IgM pozitifliği veya PCR pozitifliği) hasta sayısı 25'e ulaşmıştır. Bu hastalar dışında 2007 yılı yaz ayları içinde tıp fakültesi hastanesine başvurmuş 4 hastada IgM pozitifliği saptanamamış olmasına karşın hastaların klinik tabloları KKKA ile uyumlu bulunmuş ve Sağlık Bakanlığı'nın hastalık ölçütlerine uygun olarak değerlendirilmiştir. Ancak bu hastalara doğrulama amaçlı PCR testi yapılamamıştır. Bu hastalarda alındığında 3 yıllık süre içinde bölgemizde görülen hasta sayısı 29 adettir. Bu veriler aslında bölgemizin de endemik bölgeler içinde sayılması gerektiğini ve KKKA kliniğine benzer tablo ile başvuran hastalarda bu hastalığın ayırıcı tanı içinde yer alması gerektiğini göstermektedir. KKKA'ne ilişkin yayınlarda hastalığın mortalite oranları %5 ile %80 arasında geniş bir dağılım göstermektedir^{22, 23}. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise mortalite oranları %5 ile %20 arasında değişmektedir^{4,6,17}. Bölgemizde 2006-2008 dönemi arasında 1 olgu yaşamını yitirmiştir ve 2007 yılı için mortalite oranımız %5,5'dir.

KKKA İnfeksiyonunda Tanı

Erken tanı, hastaların tedavisi ve sağlık bakımı ile ilişkili infeksiyonların önlenmesi açısından önemlidir. Ayırıcı tanı da benzer bulgular gösteren diğer infeksiyöz hastalıklarından ayırılması için gereklidir. Laboratuvar tanıda kan örneklerinde virüsün ve virüse karşı oluşan antikorların belirlenmesine dayanmaktadır.

Laboratuvar Tanı

Virüs izolasyonu

Virüsün izolasyon ve kültür çalışmaları biyogüvenlik düzey 4 standartları olan laboratuvarlarda yapılmalıdır.¹² Kırım Kongo Kanamalı Ateş virüsünün izolasyonunda geleneksel yöntem, hasta veya kene örneklerinin yeni doğan farelere intrakranial ya da intraperitoneal inokülasyonudur.¹³

Hücre kültüründen izolasyon hem daha kolay hem de daha hızlıdır ancak bu yöntemin duyarlılığı daha düşüktür.² Virüs kandan ya da organ

süspansiyonlarından LLC-MK2, Vero, BHK-21 ve SW-13 gibi hücre kültürlerinde 4-7 günlük inkübasyondan sonra 10^7 - 10^8 plak oluşturan ünite/ml. gibi yüksek konsantrasyonlarda elde edilebilmektedir.¹² Bu hücre kültürlerinde üreyen virüsler özgül monoklonal antikorlar kullanılarak immünfloresan antikor (IFA) yöntemi ile belirlenebilmektedirler.^{2, 12} Hücre kültürlerinde sitopatik etki ve plak oluşumlarını görebilmek için virüslerin seri pasajlarının yapılması gerekmektedir.¹²

Serolojik testler

Kompleman fiksasyon, immündefüzyon ve hemaglutinasyon inhibisyon testleri gibi serolojik testler 1980 öncesinde virüs tanısında kullanılmaktaydı. Daha sonra IFA ve enzyme linked immunassay (ELISA) testleri kullanılmaya başlamıştır.¹² Viremi hastalık başlangıcından sonraki 9.günde gösterilebilmektedir. IgM ve IgG antikorları ise hastalık başlangıcından sonraki 7.günde saptanabilmektedir. IgM antikorları infeksiyonun 4. ayından itibaren düşmeye başlar, IgG antikorları ise bu sıralarda düşmeye başlamaktadır ancak 5 yıl boyunca belirlenmeye devam etmektedir. Geçirilmiş ya da varolan infeksiyon, tek serum örneğinde IgM'in antikorunun varlığı ya da serokonversiyonun gösterilmesi ile ya da çift serum örneğinde antikor titresinin 4 ya da daha fazla artış ile doğrulanmaktadır. Ölümcül vakalarda antikor yanıtı nadiren belirlenebilir, bu vakalarda serum ya da karaciğer biyopsi örneklerinden virüsün izolasyonu ile tanı doğrulanmaktadır. Son zamanlarda rekombinan KKKAV nükleoprotein testleri (IFA ya da ELISA) testleri de tanıda kullanılmaktadır.^{12,13}

Moleküler testler

Viral RNA'yı belirlemede kullanılan revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR), serolojik tanıyı doğrulamada kullanılan moleküler tanı yöntemidir. Bu yöntemin yüksek duyarlılığı nedeniyle kültür negatif örneklerde pozitif sonuçlar alınabilmektedir.² Yöntemin bir avantajı da saklanmış örneklerde retrospektif çalışmalara izin verebilmesidir. Ayrıca moleküler yöntemlerle hücre kültür yöntemlerine göre daha hızlı sonuçlar alınabilmektedir. Moleküler yöntemlerle sadece hasta örnekleri değil aynı zamanda sahadan toplanan kenelerle çalışılabilmektedir. PZR ile çoğaltılan komplemanter DNA filogenetik analiz için S ya da M segment sekanslaması yapılabilmektedir.¹³ Otomatize real time PZR yöntemlerinin geliştirilmesi kontaminasyon riskinde azalmaya, duyarlılığın ve özgüllüğün artmasına, daha hızlı sonuç verilmesine neden olmuştur.^{2,12}

Tedavi

KKKA kendiliğinden iyileşen bir özelliğe sahiptir.²⁴ Ancak klinik tablosu orta ve ağır seyreden hastalarda tedavi gerekebilir. Bu tedavinin temelini trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma ve

eritrosit süspansiyonu gibi kan ürünleri ile destek tedavisi oluşturmaktadır.^{2,24} Destek tedavisinin ayarlanmasında hastanın vital bulgularının ve laboratuvar değerlerinin izlemi önem taşır. Ağır ve çoklu organ yetmezliği gelişen hastalarda gereğinde sıvı elektrolit replasmanı, diyaliz uygulanması hatta yoğun bakım ve solunum desteği gerekebilir.²⁵ Olası kanama odaklarının kontrolü yapılmalıdır. Örneğin peptik ülserli hastalarda ülser kanamasına yönelik ilaçlar (H2 reseptör blokeleri vb.) kullanılmalı, zorunlu durumlar dışında kanamaya neden olabilecek kas içi enjeksiyonlardan ve aspirin gibi koagülasyon sistemini etkileyecek ilaç kullanımından kaçınılmalıdır.²

KKKA'nde etkinliği tartışmalı olsa da günümüzde ribavirin kullanımı önerilmektedir. Ribavirinin in vitro çalışmalarda hücre kültürlerinde virüs replikasyonunu durduğu saptanmıştır.²⁴ Tignor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ribavirinin infekte farelerde virüs replikasyonunu azalttığı, organ patolojisini önleyebildiği ancak viremiyi önleyemediği saptanmıştır.²⁶ Bu gün KKKA tedavisinde tek kullanılabilen antiviral ilaç olan ribavirin Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) tarafından bu konuda henüz onay almamış olsa da gerek Dünya Sağlık Örgütü gerekse Sağlık Bakanlığımız tarafından hem tedavide hem de profilakside önerilmektedir.^{27,28} Yapılan çalışmalarda oral tedavi ile parenteral tedavi arasında belirgin farklılık bulunmadığı bildirilmektedir.^{5,29,30} Ancak KKKA'ne karşı ribavirin etkinliğinin belirlenmesi için kontrollü çalışmalara gereksinim olduğu çeşitli yayınlarda bildirilmektedir.^{2, 31} Ribavirinin kullanımına ilişkin Sağlık Bakanlığı tedavi şeması önerisi tablo 2'de görülmektedir.²⁷

Korunma ve Kontrol

Hastalıktan korunmada en önemli yol kenenin aktif olduğu ilkbahardan sonbahara kadar olan dönemde kene popülasyonunun yoğun olduğu alanlardan uzak durmaktır. Bunun dışında zorunlu durumlarda kişilerin kendi koruma önlemlerini almaları önerilmektedir.²⁴ Giysilerin ve deri yüzeyinin düzenli olarak kene açısından kontrolü yapılmalı ve kene tutunmasının olması durumunda kene bir bütün olarak çıkarılmalıdır. Kimyasal maddelerin (sabun vb.) kullanımı kenenin kusmasına ve daha fazla virüsün bulaşmasına yol açacağından kene çıkarılırken bu tür maddelerin kullanımından kaçınılmalıdır.

Hastalığın nazokomiyal bulaşma riski olduğundan hastaya girişim yapacak sağlık personelinin de gerekli güvenlik önlemlerini alması gerekmektedir. Hastane içi yayılımı önlemek için standart izolasyon önlemlerine ek olarak Amerikan Hastalık Merkezi tarafından belirlenmiş önlemlerin alınması genel olarak kabul edilen bir yaklaşımdır.^{22,32} Ayrıca ülkemizde Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından hazırlanan hasta yönetimi ile ilgili ayrıntılı bir rehber bulunmaktadır.²⁷ Buna göre KKKA tanısı alan veya olası olgular izolasyon odasına yatırılmalı, hasta bakımını verecek olan ekip ve hasta yakınları eğitilmeli, hasta odasına girişte cerrahi eldiven, özel koruyucu elbise ve gözlük gibi koruma önlemleri alınmalıdır.

Tablo 2. Sağlık Bakanlığı ribavirin kullanımı doz önerileri²⁷

Hasta Grubu	Oral	Damar İçi
Erişkin	2 000 mg yükleme dozunu müteakip, 6 saat arayla 1000 mg dozunda 4 gün; daha sonra da 500 mg dozunda yine 6 saat arayla 6 gün verilebilir.	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. Tedaviye geç kalınması veya gerek görülmesi durumlarında yükleme dozu 30 mg/kg (maksimum 2 g) olabilir.
Gebe	Embriyotoksik ve teratojenik etkileri bulunması nedeniyle, ribavirinin gebelerde kullanımı kontraindikedir. Ancak gerekli görülmesi durumunda erişkin dozlarında verilebilir.	Embriyotoksik ve teratojenik etkileri bulunması nedeniyle, ribavirinin gebelerde kullanımı kontraindikedir. Ancak gerekli görülmesi durumunda erişkin dozlarında verilebilir.
Çocuk	30 mg/kg yükleme dozunu müteakip, 6 saat arayla 15 mg/kg dozunda 4 gün; sonra yine 6 saat arayla 7 mg/kg dozunda 6 gün verilebilir.	Erişkinlerde verildiği gibi vücut ağırlığına göre hesaplanır.
Maruziyet Durumunda Profilaksi	6 saat arayla 500 mg dozunda 7 gün verilebileceğinin belirtildiği yayınlarda varsa da maruziyet durumlarında profilaktik amaçlı ribavirin kullanımı Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilmemektedir.	

KAYNAKLAR

1. Elaldı N. Kırım-Kongo hemorajik ateşi epidemiyolojisi. *Klimik Derg* 2004;17:151-6.
2. Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006;6:203-14.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Kırım-Kongo kanamalı ateşi. <http://www.kirim-kongo.saglik.gov.tr/G3.doc/08.07.2008>
4. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Tasyaran MA, Vahaboglu H. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol* 2005;54:385-9.
5. 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* 2004;39:284-7.
6. Karti SS, Odabasi Z, Korten V, Yilmaz M, Sonmez M, Caylan R, Akdogan E, Eren N, Koksali I, Ovali E, Erickson BR, Vincent MJ, Nichol ST, Comer JA, Rollin PE, Ksiazek TG. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1379-84.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Crimean-Congo hemorrhagic fever - information for travellers to north-eastern Turkey. <http://www.ecdc.europa.eu> 20 July 2006.
8. Ergonul O, Zeller H, Kilic S, Kutlu S, Kutlu M, Cavusoglu S, Esen B, Dokuzoguz B. Zoonotic infections among veterinarians in Turkey: Crimean-Congo hemorrhagic fever and beyond. *Int J Infect Dis* 2006;10:465-9.
9. The Turkish Ministry of Health. The reports of Communicable Diseases Department. Ankara, 2006.
10. Midilli K. Kırım Kongo kanamalı ateşi virüsünün biyolojik ve moleküler epidemiyolojisi. 3. Ulusal Viroloji Kongre Kitabı, Bursa, 2007: 195-8.
11. Tonbak S, Aktas M, Altay K, Azkur AK, Kalkan A, Bolat Y, Dumanli N, Ozdarendeli A. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: genetic analysis and tick survey in Turkey. *J Clin Microbiol* 2006;44:4120-4.
12. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2004;64:145-60.
13. Morikawa S, Saijo M, Kurane I. Recent progress in molecular biology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2007;30:375-89.
14. Vatanserver Z. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Epidemiyolojisinde Çevresel, Vektörel, İklimsel Değişikliklerin Rolü. 3. Ulusal Viroloji Kongre Kitabı, Bursa, 2007: 203-6.
15. Gargılı A, Midilli K. Türkiye kenelerinde Kırım-Kongo kanamalı humması ve tick borne ensefalit etkenlerinin nested RT-PCR yöntemiyle aranması, etkenlerin moleküler tüplendirilmesi ve infeksiyon odaklarının belirlenmesi. TÜBİTAK Proje Raporu, 2007.
16. Gargılı A. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi'nin Vektörleri, Vektör Biyolojisi. 3. Ulusal Viroloji Kongre Kitabı, Bursa, 2007: 200-2.,
17. Çevik M. Kırım-Kongo Kanamalı ateşi: Klinik özellikleri. *Klimik Derg* 2004;17:59-61.
18. Papa A, Bino S, Llagami A, Brahimaj B, Papadimitriou E, Pavlidou V, Velo E, Cahani G, Hajdini M, Pilaca A, Harxhi A, Antoniadis A. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Albania, 2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:603-6.
19. Schwarz TF, Nsanze H, Ameen AM. Clinical features of Crimean-Congo haemorrhagic fever in the United Arab Emirates. *Infection* 1997;25:364-7.
20. 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* 2006;12:551-4.
21. Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, Erdem F, Yilmaz N, Parlak M, Gundogdu M & Tasyaran MA. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. *J Infect* 2006;52:207-15.
22. Centre for Disease Prevention and Control. Viral hemorrhagic fever initial management of suspected and confirmed cases. *MMWR Morb Mortal WKLY Rep* 1983;32:275 - 85.
23. 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.
24. Tasyaran MA, Özkurt Z. Kırım-Kongo hemorajik ateşi: Tedavi ve korunma. *Klimik Derg* 2004;17:157-60.
25. Borio L, Inglesby T, Peters CJ, Schmaljohn AL, Hughes JM, Jahrling PB, Ksiazek T, Johnson KM, Meyerhoff A, O'Toole T, Ascher MS, Bartlett J, Breman JG, Eitzen EM, Jr., Hamburg M, Hauer J, Henderson DA, Johnson RT, Kwik G, Layton M, Lillibridge S, Nabel GJ, Osterholm MT, Perl TM, Russell P, Tonat K. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons: medical and public health management. *JAMA* 2002;287:2391-405.
26. Tignor GH, Hanham CA. Ribavirin efficacy in an in vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) infection. *Antiviral Res* 1993;22:309-25.
27. T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Kırım Kongo kanamalı ateşi. 1. Baskı: Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı, 2005.
28. World Health Organization. Crimean-Congo hemorrhagic fever. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs208/en/> 10 June 2008
29. Fisher-Hoch SP, Khan JA, Rehman S, Mirza S, Khurshid M, McCormick JB. Crimean Congo-haemorrhagic fever treated with oral ribavirin. *Lancet* 1995;346:472-5.
30. Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH, Zeinali M. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of crimean-congo hemorrhagic fever in Iran. *Clin Infect Dis* 2003;36:1613-8.
31. Smego RA Jr, Sarwari AR, Siddiqui AR. Crimean-Congo hemorrhagic fever: prevention and control limitations in a resource-poor country. *Clin Infect Dis* 2004;38:1731-15.
32. Centre for Disease Prevention and Control. Update: management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. *MMWR Morb Mortal WKLY Rep* 1995 44 475-479.

YAZIŞMA ADRESİ

*Yrd. Doç. Dr. M. Bülent ERTUĞRUL
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, AYDIN, TÜRKİYE*

E-Posta : bertugrul@adu.edu.tr

Geliş Tarihi : 29.07.2008

Kabul Tarihi : 13.10.2008