

Kırım Kongo kanamalı ateşi Crimean Congo haemorrhagic fever

Ateş Kara

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

Özet

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) virüsü insanlarda %30 ölüm oranına ulaşan şiddetli kanamayla seyreden hastalığa neden olmaktadır. Tıbbi olarak önemli kene kaynaklı hastalıklardan en geniş coğrafik dağılıma sahip olanıdır. Hayvanlarda daha sık görülmekle beraber hastalık etkeni olduğu bugüne kadar gösterilememiştir, ancak insanlarda tek tük olgular ya da salgınlar şeklinde ağır kanama ile seyreden klinik tablolara neden olabilir. Hastalığın akut bulguları yaygın ağrı, miyalji, ateş, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, ekimoz ve kanama ile yüksek transaminaz değerleri, trombositopeni ve lökopeni ile belirgin laboratuvar bulguları şeklindedir. Erken konulan tanı ve başlanılan tedavi ölüm oranını azalttığı ve enfeksiyonun ikincil olarak yayılımını önlediği için kanamalı hastalığın ilk ortaya çıkan özelliklerinin bilinmesi önemlidir. Tedavinin esasını destek tedavisi oluşturmakla birlikte, ribavirinin KKKA hastalarda antiviral amaçlı kullanımı söz konusudur. (*Türk Ped Arş 2008; 43: 108-18*)

Anahtar kelimeler: Kene, Kırım Kongo kanamalı ateşi, viral kanamalı ateş

Summary

Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF) virus causes severe disease in humans with a mortality reaching 30%. It has the most extensive geographic distribution among the medically important tick borne viral diseases. Although it is more frequently recovered from animals without any symptoms, sporadic cases or epidemics may also be seen in human beings. Acute course of the disease appears with symptoms of generalized pain, myalgia, fever, nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhoea, ecchymoses and bleeding and findings of elevated liver enzymes, thrombocytopenia and leukopenia. The knowledge of the presenting features of haemorrhagic fevers is necessary for the clinician, as early diagnosis and treatment, might potentially decrease mortality and the chance of secondary spread of the infection. Ribavirin has been tried in the treatment of Crimean-Congo haemorrhagic fever. (*Turk Arch Ped 2008; 43: 108-18*)

Key words: Crimean Congo haemorrhagic disease, tick borne, viral haemorrhagic disease

Giriş

Bugün için karbon tayini ile yapılmış olan çalışmalarda dünyanın yaşı yaklaşık olarak 4,5 milyon yıl olarak hesaplanmaktadır. İnsanoğlunun da dünya üzerinde bulunduğu sürenin yaklaşık olarak 195 000 yıl olduğu ifade edilirken, bakterilerin en az 3,5 milyon yıldır ve benzer şekilde virüslerin de insanlardan çok daha uzun süredir dünya üzerinde var oldukları bilinmektedir. Ancak pek çok farklı nedenle bu mikroorganizmaların neden oldukları klinik tabloların tanımlanması veya önem kazanarak dikkate gelmeleri günümüzde hala devam etmektedir. Bu yeni enfeksiyonlar ve hastalıklarla karşılaşmamız, devam eden değişimin mikroorganizmalar üzerindeki etkisinden mi, yoksa insanoğlunun yaşam tarzında ve çevresinde yarattığı değişimden mi kaynaklanmaktadır, bunun yanıtını vermek şu an için mümkün görünmemektedir.

Son yıllarda, bu konuda pek çok örneği yaşamaya başladık ve SARS (Ağır Akut Solunum Sendromu -Severe Acute Respiratory Syndrome), kuş gribi, West Nile virüsü, varyant Creutzfeldt-Jakob Hastalığı (Bovine Spongiform Encephalopathy'nin -BSE- insanlarda erken dönem gelişen formu) gibi pek çok yeni veya yeniden önem kazanan enfeksiyon gündelik yaşamımızda yer almaya başlamıştır. Özellikle 2000'li yıllardan itibaren ülkemizde bu etkenlere ilave olarak "Kırım Kongo kanamalı ateşi" (KKKA) adı ile daha önce bizlerin çok da yakın olmadığımız, ancak 1950'li yıllardan itibaren bilinen bir hastalık da bizim gündemimize dahil olmuştur.

Kırım Kongo kanamalı ateşi kenelerle taşınan virüslerden kaynaklanan ve adında anlaşılacağı gibi neden olduğu kanamalar ile hayatı tehdit edebilen bir klinik tablodur.

Kırım Kongo kanamalı ateşi kenelerin aracılığı ile insanlara bulaşan, Lyme hastalığı, tularemi, kayalık dağlar ateşi, babeosiz, Kolorado ateşi ve tekrarlayan ateşten farklı ola-

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ateş Kara, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Hacettepe 06100 Ankara, Türkiye Tel.: 0312 311 49 63 E-posta: ateskara@hacettepe.edu.tr **Geliş Tarihi/Received:** 13.10.2008 **Kabul Tarihi/Accepted:** 13.11.2008

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing. All rights reserved.

rak kanamaların ön planda olduğu, viral kanamalı ateş (VKA) sendromları arasında yer alır (1). Kırım Kongo kanamalı ateşine neden olan Crimean-Congo haemorrhagic fever virüs (CCHFV), Bunyaviridae ailesi içerisinde yer alır, bu aile içerisinde 300'den fazla virüs bulunmaktadır ve beş ayrı gruba ayrılır; Orthobunyavirüs, Hantavirüs, Phlebovirüs, Nairovirüs ve Tosopvirüs (2). Crimean-Congo haemorrhagic fever virüsün de içinde bulunduğu Nairovirüs grubu, toplam yedi farklı serogrup virüs tarafından oluşturulur (Crimean-Congo haemorrhagic fever virüs, Dera Ghazi Khan virüs, Dugbe virüs, Hughes virüs, Qalyub virüs, Sakhalin virüs ve Thiafora virüs). Bu yedi virüsten sadece ikisi insanlar için patojeniktir (Crimean-Congo haemorrhagic fever virüs ve Dugbe virüs). Kırım Kongo kanamalı ateşi grubunda ise CCHFV ile birlikte insanlar için patojenik olmayan Hazara virüsü yer almaktadır (3). Nairovirüs ailesi içerisinde yer alan virüslerin tamamı keneler tarafından bulaştırılmaktadır.

Kırım Kongo kanamalı ateşine neden olan CCHFV küresel yapıdadır ve yaklaşık olarak 90-100 nm çapındadır, zarflı yapıya sahip olan virüsün genetik yükü üç kısımdan oluşan tek zincirli ve negatif polariteli RNA'dır (4). Üç gen bölümünde de tek okuma kısmı vardır ("open reading frame"-ORF) ve yanında kodlamaya katılmayan bir kısım bulunur ve dört yapısal protein sentezlenir.

Kenelerin neden olduğu enfeksiyonlar sıklıkla belirli coğrafik bölgelerde ön plana çıkar, ancak KKKA, diğer tüm kenelerin neden olduğu klinik tablolardan farklı olarak çok daha geniş bir coğrafyada; Afrika, Asya, Orta Doğu ve Doğu Avrupa'da endemik olarak görülür (Resim 1) (5). Ancak görüldüğü üzere KKKA eski toprakların hastalığıdır, bir diğer ifade şekli ile yeni topraklar olarak kabul edilen Amerika kıtalarında, Avustralya'da görülmemektedir. Ayrıca, son yıllarda Kosova, Arnavutluk, İran, Pakistan ve Güney Afrika'dan tek tük olgular ve salgınlar da bildirilmiştir (6).

Hastalık insanlara sıklıkla virüsü taşıyan bir hayvandan kan emmiş olan kenenin ısırması ya da daha nadir olarak hastalığın akut döneminde olan bir insanla veya viremik bir çiftlik hayvanının kan veya dokusuyla temas sonucu bulaşır (7). Hastalığın klinik bulguları kas ağrısı, kanama ve ateş ile belirgindir, bu bulgular genel olarak viral kanamalı ateş klinik tablosu olarak adlandırılır. Viral kanamalı ateş terimi, şiddetli çoklu organ tutulumu ile seyreden klinik tabloyu tanımlamak için kullanılmaktadır. Belirgin olarak tüm damar sistem etkilenir ve vücudun hemodinamik sistemi bozulur (8). Bugün için tanımlanmış olan viral kanamalı ateş etkeni olan virüsler KKKA'nın da etkeni olan Bunyaviridae, Filoviridae (Marburg virüs ve Ebola virüs), Arenaviridae (Lassa virüs ve Junin, Machupo, Sabia ve Guanarito virüs), Rift Valley fever virüs [RVFV] ve Hantavirüs) ve Flaviviridae (yellow fever virüs ve dengue virüs) gibi RNA virüslerdir (9).

Viral kanamalı ateşler arasında KKKA'nın ülkemizde son yıllarda, öncesinde tamamen sağlıklı olan kişilerde, görece olarak yüksek ölüm oranı nedeni ile dikkat çekmesinin yanısıra bu virüsün bazı ülkeler tarafından biyoterörizm etkeni olarak kullanılması (7) ve Türkiye Büyük Millet Meclisi'ne ülkemizde görülen epideminin nedeninin biyolojik silah olarak kullanımı ve Irak ile ilişkili olabileceği şeklinde soru önergesi ile gündeme gelmesi yazılı ve görsel medyada geniş yer almasına neden olmuştur. Aslında, etkenin bulaştırılabilir olması, hastalık tablosunun ağır seyirli ve mutlak bakım gerektirir olması, yüksek ölüm oranı nedeni ile biyolojik silah

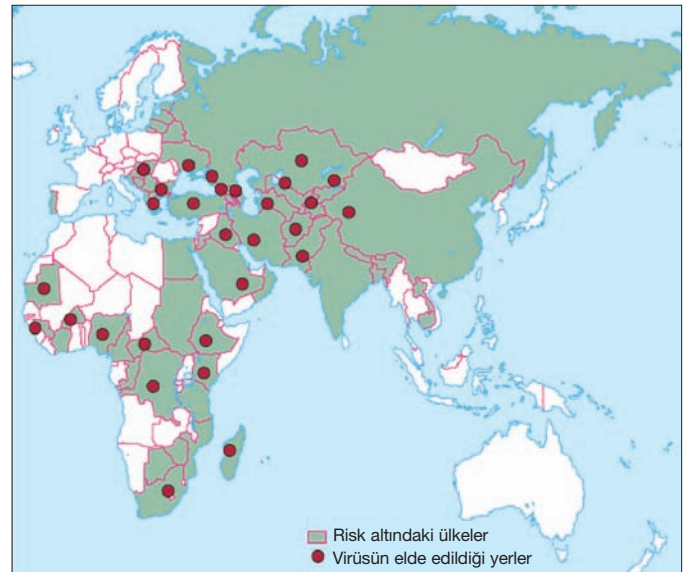
olarak kullanılmasına neden olmaktadır. Tüm bu özelliklerinin yanısıra, vektör kaynaklı hastalıkların ekolojisinin tam olarak aydınlatılmamış olması, etkin ve kolay uygulanabilir bir tedavinin henüz bulunmaması ve son olarak da insandan insana bulaşma ihtimali ile KKKA'ya karşı tüm dünyada artan bir ilgi vardır.

Kırım Kongo kanamalı ateşi, ilk olarak 1944-45 yıllarında Kırım'da yaklaşık 200 Rus Askeri Çalışanı'nın İkinci Dünya Savaşı'nda bölge köylülerine yardım ederken hastalanmaları ile görülmüş ve klinik bulguları ile 'Kırım Kanamalı ateşi' olarak anılmıştır. Daha sonra 1956 yılında o dönemki ismi ile Belçika Kongosunda (bugünkü adı ile Demokratik Kongo Cumhuriyeti) görülen ateşli bir hastanın klinik örnekleri ile hastalığın etkeninin, 1969 yılında Kırım Kanamalı ateşi ile aynı olduğu gösterilmiş ve hastalık bu tarihten itibaren önce Kırım kanamalı ateşi-Kongo virüsü ve sonrasında da bugünkü bilinen ismiyle KKKA olarak anılmaya başlanmıştır (11,12). Ancak 854-932 yılları arasında yaşamış olan AbŞ Bakr Muhammad ibn Zakariya Razi (bizde ve batı dünyasında Razi olarak tanınmaktadır), ilk kez bugün karşılaştığımız KKKA klinik tablosunda, üç olguyu tanımlamıştır. Bu üç olgudan ayrıntılı olarak betimlenen; kanamalı ve bir kaç gün içinde kendiliğinden düzelen kadın olgunun bilgileri, Hamidiye Elyazmaları içerisinde İstanbul Süleymaniye Elyazmaları Kütüphanesi'nde 1013 kayıt numarası ile yer almaktadır. Ayrıca, bugün Tacikistan'ın bulunduğu bölgelerde 12. yüzyılda KKKA'ya benzeyen bir hastalığın görüldüğü ve bunun kuşlarda yaşayan bir parazit tarafından bulaştırıldığı da İbni Sina'nın halefi Hüseyin El Sorani tarafından da belirtilmiştir (11). Bu kayıtlar bizlere, KKKA'nın büyük olasılıkla çok eski yıllardan itibaren Orta Asya'da görüldüğünü, bizlerin ancak son yıllarda fark ettiğimizi göstermektedir.

Türkiye'de ise, 2002 yılında bahar aylarından itibaren olgu bildirimleri olmaktadır.

Epidemiyoloji

Kırım Kongo kanamalı ateşi eski dünyanın yani Asya, Avrupa ve Afrika'nın hastalığı olarak gündeme gelmektedir.



Resim 1. Kırım Kongo kanamalı ateşi hastalığının dünya üzerinde dağılımı, risk bölgeleri ve olgu bildirimimin olduğu bölgeler (6)

1970 yılından önce olguların çoğu eski Sovyetler Birliği (Kırım, Özbekistan, Tacikistan, Kazakistan) ve Bulgaristan'dan bildirilmiştir (6). Doğu Avrupa ve Asya'daki KKKA epidemileri, genellikle insanlar tarafından oluşturulan yerleşim birimlerinde, çevresel koşulların çok uygun olmadığı ortamlarda gelişmiştir.

Çin'in Kuzey-Batı'sında 1965 yılında ölüm oranı %80 olan bir salgın tanımlanmış, daha sonra 1965-1994 yılları arasındaki yaklaşık 30 yıllık süre içinde de 260 KKKA bildirim yapılmış, bu olgulardan 54'ünün (%21) ölüm ile sonuçlandığı bildirilmiştir (13). Kanamalı olguların Afrika'da ilk kez tanınması 1960'lı yıllarda olduktan sonra Kongo'ya ilave olarak, Burkina Faso, Tanzanya ve Senegal'den de olgular bildirilmiştir (14). En çok olgu bildirim yapılan Afrika Ülkelerinden olan Güney Afrika'da 1981 yılına kadar 123 KKKA olgusu tanımlanmış, bu olgulardan 27'si (%22) ölüm ile sonlanmış (14). Hastalığın göreceli olarak sık görüldüğü bir diğer ülke olan Pakistan'dan da çok büyük KKKA salgınlarının 1975, 1986, 1996, 1998, 1999 ve 2000 yıllarında olduğu bildirilmektedir (15). Pakistan Sağlık Bakanlığı tarafından bildirilen resmi rakamlara göre 1976-2000 yılları arasında toplam 101 KKKA olgusu tanımlandığı ve bu olgulardan %40'ının hastalık nedeniyle kaybedildiği bildirilmiştir (16).

Suudi Arabistan'ın Mekke şehrinde 1989-1990 yılları arasında mezbaha çalışanları arasında 40 KKKA olgusu tanımlanmış, bunlardan 12'si (%30) ölmüştür (17). Umman'dan 1995-1996 yıllarında dört olgu (18), Afganistan'dan 1998 yılı Mart ayı içinde 12'si (%64) ölümlü sonuçlanan 19 olgu, Kazakistan'dan 1999 yılında ikisi ölümlü sonuçlanan fatal 10 olgu, Rusya'nın Stavropol bölgesinden 1999 yılında altısı (%9) kaybedilen 65 olgu, Kosova'dan 2001 Haziran ayı içinde 69 olgu (18'inde tanı kesin, altısı kaybedilmiş) bildirim yapılmıştır.

Türkiye'ninde bulunduğu Balkanlarda hastalık endemik olarak görülürken, 1997-2003 yılları arasında Bulgaristan'da 124 KKKA olgusu bildirilmiş ve bunların 24'ü kaybedilmiştir (19). Ülkemizde KKKA, 2002 ve 2003 yıllarının bahar ve yaz aylarında özellikle kırsal kesimde yaşayan vatandaşlarımızda görülmüştür. Ancak, 1974 yılında yapılmış olan bir seroepidemiolojik çalışmada, test edilen 1100 serum örneğinde 26 olgunun (%2,4) KKKA (20) açısından pozitif olarak bulunmuş olması da aslında ülkemizde bu virüs ile karşılaşmanın klinik olarak farkedilmeden gerçekleştiğini düşündürmektedir. Virüs ilk kez 2002 Mayıs ayında Tokat Kelkit Vadisi (Resim 2) yöresinden hastaneye kas ağrısı, ateş, kanama, lökopeni, karaciğer işlev testlerinde bozukluk ve trombositopeni şikayetleriyle yatırılan hastalarda serolojik olarak tanımlanmıştır (21,22). Aynı yöreden 2003 yılında benzer şikayetlerle 75 olgu saptanmıştır. Özellikle İç Anadolu Bölgesi'nde 2002-2003 yıllarında Kızılırmak Havzasından, Tokat, Sivas ve Yozgat ilinden olmak üzere KKKA salgını bildirilmiştir. Ülkemizden 2002 ile 2007 yılları arasında toplam 1820 kesin olgu tespit edilmiş ve toplam 92 hasta kaybedilmiştir (22). Ülkemizde her geçen sene daha çok olgu tespit edilmekte ve KKKA sayısı istenmeyen şekilde artmaktadır (Şekil 1) (22). Olguların büyük kısmı, yaklaşık olarak %95'i Anadolu'nun iç kısımlarından, özellikle Tokat, Sivas, Yozgat, Çorum ve Erzurum'dan görülmektedir (22). Ülkemizde olgular Mart ile Ekim ayları arasında görülmekte, ancak asıl yoğunluğu Haziran-Temmuz ayları içinde olmaktadır, bu

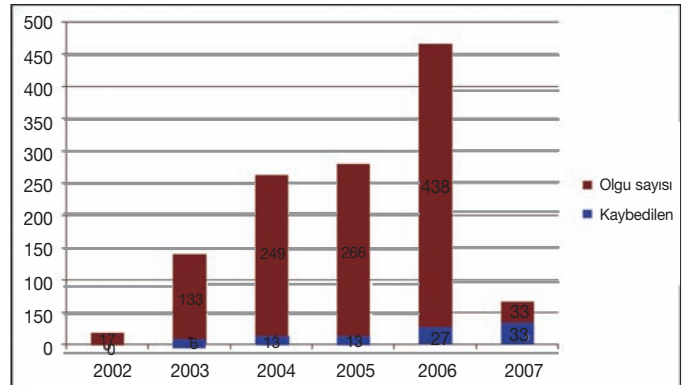
dağılım ülkemizde ki kene aktivitesi ile de koşuttur. 2002 ile 2007 yılları arasında olgulardaki ölüm oranı Türkiye'de %5 (yıllara göre de %4,5 ile %6,2 arasında değişmek üzere) olarak saptanmıştır, olguların %70'inde kene ısırığı öyküsü alınırken, kene ısırığı öyküsü olmayan kalan %30'luk kısmın hemen hemen tamamı hayvancılıkla ilgili kişilerdir ve 2007 yılı dahil görülen olguların üçü nozokomiyal olgulardır (2008 yılı içerisinde görülen olgular ve sağlık çalışanları bu rakama dahil değildir) (22).

Ülkemizde 2008 yılı ile ilgili verilere göre, 2008 yılı içerisinde ilk olgu bildirim 24 Mart'ta olmuş ve Mart ayı içerisinde toplam dört, Nisan ayında 57, Mayıs ayında 282, Haziran ayında 345 olmak üzere 30 Hazirana kadar toplam 688 kesin olgu görülmüştür. Bu olguların 41'i kaybedilmiştir, bu verilere göre olgu ölüm oranı %5,96'dır (Şekil 2) (22-24). Daha önceki yıllardakilere benzer şekilde olguların %91'i Orta Anadolu'da görülmüşken, yaklaşık %9'luk kısmı Güney Doğu ve Batı Anadolu'dan tek tük olgu şeklinde bildirilmiştir.

Ülkemizde 2002 ile 2007 yılları arasında görülen olguların erkek/kadın oranı 1,07, ortalama yaşı da 44,3±19,5 yıldır (2 yaş ile 93 yaş arasında) (22). Yaş dağılımına bakıldığında özellikle çalışan yaş grubunda yoğunluğun olduğu görülmekte ve olguların büyük kısmının kırsal alandan başvurduğu dikkat çekmektedir. İş gruplarına göre incelendiğinde; olguların %51,8'i çiftçi, %18'i evde kendi işinde çalışan (genellikle bağ-bahçe ve hayvancılıkla geçimini sağlayan) ve %16,5'i de besi hayvanları ile ilgili işlerde çalışanlar şeklindedir (22).



Resim 2. 2002 yılından itibaren en çok olgu bildirim yapıldığı Kelkit Vadisi'nin yer aldığı bölge (22)



Şekil 1. 2002 ile 2007 yılları arasında ülkemizde kesin tanı alan ve kaybedilen Kırım Kongo kanamalı ateşi olgu sayıları (22)

Türkiye’de KKKA bulaş yolları değerlendirildiğinde 2008 Haziran sonuna kadar görülen olguların %71’inde kene ısırığı öyküsü varken, %21,9’unda kontrolsüz olarak hayvan kanı veya kan ile bulaşmış vücut sıvıları ile temas öyküsü bulunmaktadır (22). Ülkemizde, sekiz sağlık çalışanı, enfekte hastaların kanı ile mukozal temas sonrası KKKA tanısı almış ve bir hemşire kaybedilmiştir (24,25).

Komşularımız içinde de Mayıs 2008 tarihi itibari ile Rusya’nın Güney Bölgeleri’nde 2002 yılından itibaren resmi olarak toplam 839 KKKA olgusu bildirilmiş ve bu olguların 27’si kaybedilmiştir, olgu ölüm oranı %3,2 olarak bildirilmektedir (25). İran’da 1 Ocak ile 31 Mayıs 2006 tarihleri arasında toplam 44 şüpheli olgu bildirim yapılmış ve bunların 21’i serolojik olarak veya PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ile doğrulanmıştır. Olgulardan ikisi kaybedilmiştir. Bulgaristan’da da her yıl düzenli olarak 10-15 olgu KKKA tanısı almaktadır ve olgu ölüm oranı yaklaşık %22’dir (25). Yunanistan’da seroepidemiolojik olarak CCHF virüsünün dolaşımında olduğu 1970 ve 1980’li yıllarda gösterilmiş olmasına rağmen ilk klinik olgu 25 Haziran 2008’de kaybedilen kadın olgu olmuştur (25). Bu bilgilerin ışığında, gelecek yıllarda, ülkemizde de farklı bölgelerde KKKA olguları ile karşılaşma olasılığımızın yüksek olduğu söylenebilir.

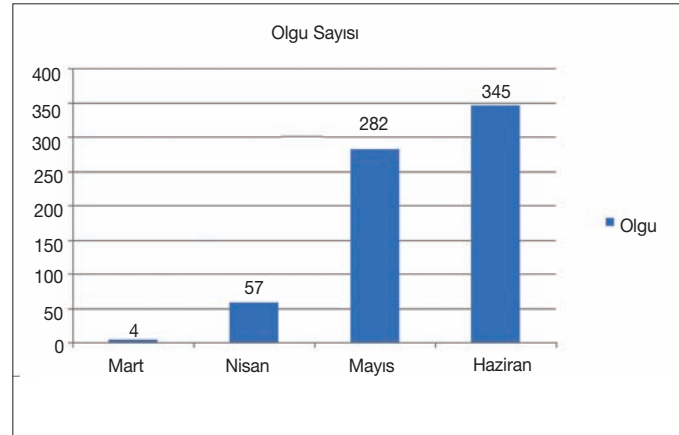
Olguların bildirim zamanları dikkate alındığında hastalığın mevsimsel özellik gösterdiği dikkat çekmektedir. Eski Sovyetler Birliği’nde Haziran ve Temmuz aylarında olgu sayısı açısından en yüksek sayıya ulaşılmaktadır (14). Güney Afrika Cumhuriyeti’nde olguların çoğu ilkbahar ve sonbaharda ortaya çıkmaktadır. Genel olarak hastalığın Haziran-Eylül arasındaki aylarda ortaya çıktığı bildirilmektedir (5). Bununla birlikte bölgeye göre değişmekte ve iklim özelliklerine bağlı olarak Ocak ayında da görülebilmektedir. Ülkemizde bildirim yapılan olguların mevsimsel olarak gelişimi, 2004 yılı için T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre Tablo 1’de verilmiştir.

Kırım Kongo kanamalı ateşi virüsü, yukarıdaki coğrafi dağılımında da görüleceği üzere, belirli bölgede bulunan keneler ile-insanlar-keneler arasında dolaşımındadır. Bugün için virüsün hayvanlarda hastalığa neden olduğunu gösteren herhangi bulgu mevcut değildir. KKKA virüsü, genelde vektör kenelere erken dönemde konakçılık yapan yabancı hayvanlar, kirpiller gibi küçük vahşi hayvan türlerinde gösterilmiştir. Ayrıca at, eşek, koyun, sığır, domuz gibi hayvanların serumlarında KKKA virüsüne karşı antikorlar Avrupa, Asya ve Afrika’da gösterilmiştir (5). Bununla beraber yer ve kümes kuşlarında viremi gösterilememiştir (26). Ancak kuşlar virüs ile enfekte kenelerin başka ülkelere taşınmasında rol alabilirler.

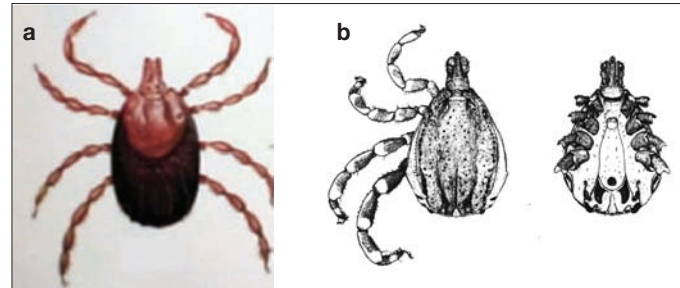
Hastalığın görüldüğü aylar (2004 yılı)	Sayı
Mart	3
Nisan	9
Mayıs	41
Haziran	66
Temmuz	102
Ağustos	21
Eylül	1
Ekim	1
Bilinmeyen	5

Kırım Kongo kanamalı ateşinin bulaşmasında Hyalomma soyuna ait keneler (Resim 3) daha büyük bir yere sahip olmakla birlikte, 30 kene türünün bu hastalığı bulaştırabileceği bildirilmektedir (5). Özellikle de Hyalomma marginatum marginatum türü kenelerle bulaşma olmaktadır. Kırım Kongo kanamalı ateşi virüsü 1960 yılında erişkin Hyalomma soyu kenelerden izole edilmiştir. Kırım Kongo kanamalı ateşinin Avrupa, Asya ve Afrika’da bilinen sıklığı Hyalomma kenelerinin dağılımı ile koşuttur. Hyalomma marginatum Akdeniz hyalomması olarak da bilinir ve Avrupa’daki KKKA virüsünün ana vektörüdür. Hyalomma soyuna ait keneler, küçük omurgallardan kan emerken virüsleri alır, gelişme evrelerinde muhafaza ederler ve insan veya hayvanlardan kan emerken virüsleri de bulaştırırlar (Resim 4) (5). Bugün, zoonotik enfeksiyonların yayılımında rol oynayan en önemli etken olan keneler, zorunlu kan emici, gözsüz artropodlardır. Global iklim değişikliğinin sonucu olarak da her geçen gün zoonotik enfeksiyonların ve kenelerin insan sağlığı açısından daha büyük tehdit yaratacağı, iklim değişikliği senaryolarının ciddi tehditleri arasında sayılmaktadır. Dış ortam şartlarına dayanıklı olan kenelerin tüm dünyaya yayılmış yaklaşık 878 türü bulunmaktadır (Tablo 2) ve türleri iklim ve coğrafya koşullarına göre dünya üzerine dağılmaktadır.

Keneler kan emmek için konaklarına tutunup vücutlarının ön kısmında bulunan ağız organellerini deri içine sokarak, kendilerini burada sabitleyip doyana kadar aynı yerden kan emerler. Argasidae ailesi keneler çok kısa sürelerde çok miktarda kan emip doyarlarken, Ixodidae ailesindeki kenelerin doyması için ise birkaç gün ile birkaç hafta arasında süre gerekmektedir.



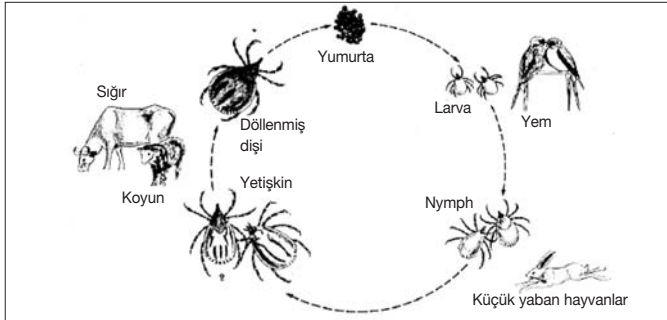
Şekil 2. 2008 yılı içerisinde 30 Haziran’a kadar görülen Kırım Kongo kanamalı ateşi olgu sayılarının aylara göre dağılımı



Resim 3. Hyalomma kenesi a) Genel görünümü b) Şematik çizimi

Yaşam süreçleri için kan kaynağı olabilecek bir canlıya ihtiyaç duyan keneler, memeliler, kuşlar, sürüngenler ve hatta amfibiyanlar dahil pek çok canlıyı konak, yani kan, besin kaynağı olarak kullanabilirler. Bununla birlikte bir çok kene formu, sadece bir canlı türünü konak olarak seçerken bazı kene cinsleri hem insanları, hem evcil hayvanları hem de küçük ve büyük baş hayvanları seçebilir. Tek bir canlı türünü konak olarak kullanan keneler, genellikle insan sağlığı veya veteriner hekimlik açısından sorun yaratmazken, insanların da konak olarak kullanan ve genellikle farklı türlerden kan emebilen keneler hastalıkların bulaşması ve yayılması açısından önem taşırlar.

Türkiye’de, memeliler, sürüngenler ve kuşlarda toplam 32 kene türünün varlığı bildirilmiştir (Tablo 2 ve 3) (27). Ixodes ailesi içerisinde yer alan türler çoğunlukla Karadeniz Bölge-



Resim 4. Kenelerin yaşam döngüsü ve Kırım Kongo hastalığını taşımaları

Tablo 2. Dünya genelinde bulunan kene tür sayısı ve türlerine göre dağılımı		
Familiya	Genus	Ortalama tür sayısı
Ixodidae	Ixodes	245
	Amblyomma	131
	Bothriocroton*	5
	Haemaphysalis*	164
	Hyalomma*	24
	Nosomma	1
	Anomalohimalaya	3
	Cosmiomma	1
	Dermacentor*	34
	Margaropus	3
	Rhipicentor	2
	Rhipicephalus (Boophilus)*	5
Rhipicephalus	74	
Nuttalliellidae	Nuttalliella	1
Argasidae	Argas*	58
	Carios	88
	Ornithodoros*	35
	Otobius	3
Laelaptidae	Gammaridacarus	1
Toplam		878

* Ülkemizde görülen kene türleri

si’nden bildirilmiş ve bunun, bölgenin yağmurlu ve yoğun ormanlık olmasıyla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. 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 bütün Anadolu’da görülmektedir (27). Bu türlerin çoğunun CCHFV bulaşında rol oynayabileceği bilinmektedir.

Kenelerin KKKA bulaştırmasının önlenmesindeki en önemli sorun kenelerin larval evrede kazandıkları patojenlerin sonraki yaşam evrelerine de bulaştırılmasıdır. Trans-stadial bulaş olarak adlandırılan bu geçiş kene nesilleri arasında CCHFV taşınmasına neden olur.

Zoonotik bir hastalık olan KKKA, insanlara enfekte kenelerin ısırmasının yanı sıra enfekte hayvanların kan ve dokularıyla temas sonucu ile de bulaşabilmektedir (28). Kırım Kongo kanamalı ateş daha çok mezbaha çalışanlarında, kırsal alanda yaşayan ve hayvancılıkla uğraşanlarda görülebilmekle birlikte KKKA’nın sağlık çalışanlarına bulaşabileceğini gösteren çalışmalar ve ülkemizde yaşadığımız deneyimler bulunmaktadır. Pek çok ülkede, hastane çalışanları en sık etkilenen ikinci grubu oluşturmaktadır. Eğer ağır bir hastanın ağzından, vajinasından ve enjeksiyon yerlerinden kanaması varsa ona bakmakla yükümlü hastane çalışanlarına KKKA enfeksiyonunun bulaşma riski çok yüksektir. Kırım Kongo kanamalı ateşin hastane çalışanlarına bulaşması ve ölümler genel topluma koşturularak bildirilmiştir (29,30). Bir hastane salgınında, hastane çalışanlarında enfekte kan ile temas etme sonucu %8,7, iğne batması sonrası ise %33 hastalık geliştiği bildirilmiştir (30). Ayrıca büyük evcil hayvanlarla çalışan veterinerler de riskli grup içerisinde (31). Klinik bulguları olmayan enfekte hayvanın kanı ile temas enfeksiyon için en yüksek riski teşkil eder. Et pişirildikten sonra virüs yaşayamayacağı için bir risk teşkil etmez. Bunu destekleyecek bir diğer bulgu da gıda şeklinde alım sonrasında gelişen olgu bildirim olmaması gösterilebilir.

Kamp yapma, uzun arazi yürüyüşleri ve kırsal kesimde yapılan etkinliklerin kene ile temas için bir risk etkeni oluşturduğu bilinmelidir.

Tablo 3. Türkiye’de görülen keneler

Rhipicephalus bursa
Rhipicephalus turanicus
Rhipicephalus sanguineus
Hyalomma anatolicum anatolicum
Hyalomma anatolicum excavatum
Hyalomma detritum
Hyalomma matginatum marginatum
Boophilus annulatus
Haemaphysalis parva
Haemaphysalis punctata
Haemaphysalis sulcata
Dermacentor marginatus
Ornithodoros lahorensis
Argas persicus

Klinik

Kırım Kongo kanamalı ateşi virüsüne bağlı hastalık bulgularının ortaya çıktığı bilinen tek konak insandır (5). Kırım Kongo kanamalı ateş enfeksiyonunun dört farklı dönemi vardır; enkübasyon, “prehemorajik”, “hemorajik” ve “konvelasan” dönem (5,20) (Şekil 3).

Kuluçka dönemi: Kene tarafından ısırılma ve virüsün alınmasını takiben genellikle 1-3 gündür; bu süre en fazla dokuz gün olabilmektedir. Enfekte kan, vücut sıvısı veya diğer dokulara doğrudan temas sonucu bulaşmalarda 5-6 gün, en fazla 13 gün olabilmektedir (20).

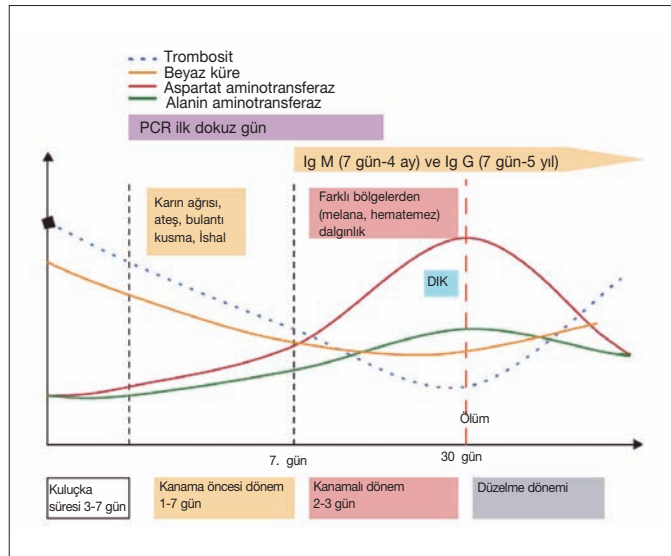
Kanamalı dönem öncesi: Ateşin (39-41°C), kas ağrısının, baş ağrısı ve baş dönmesinin aniden ortaya çıkması ile belirgindir. İlk günlerde yüz ve göğüste peteşi ve konjunktivalarda kızarıklık dikkati çeker. Ateş ortalama olarak 4-5 gün sürer. Beraberinde kusma, ishal ve bulantı olabilir. Bu dönem ortalama üç gün sürer (1-7 gün).

Kanamalı dönem: Kısadır, genelde 2-3 gün sürer. Ateşli hastanın, vücut sıcaklığının yüksekliği ile kanamanın başlangıcı arasında ilişki yoktur. Kanama bulguları peteşiden geniş hematomlara kadar değişebilir. Vajinadan, ginjivadan kanamalar ve beyin kanaması bildirilmiştir (20). En sık kanayan bölgeler burun, sindirim sistemi, solunum sistemi ve üriner sistemdir. Karaciğer ve dalak büyüklüğünün hastaların üçte birinde görüldüğü bildirilmiştir (31,32).

“Konvelasan” dönem: Kanamalı dönemi atlatan hastalarda hastalığın başlangıcından 10-20 gün sonra başlar. Bu dönemde iştah kaybı, nefes almada zorluk, hafıza kaybı, taşikardi, polinörit bildirilmiştir (2). “Konvelasan” dönemde gelişen hepatorenal yetersizlik Afrikalı olgularda bildirilmiştir (32).

Ülkemizde yapılmış olan çalışmalarda tespit edilen belirti ve bulgular Tablo 4’de özetlenmiştir.

Laboratuvar değerlerine bakıldığında, lökopeni ve trombositopeni dikkati çekmektedir. Aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kreatin kinaz ve bilirübin değerlerinde yükselmeyi alkalen fosfotaz, gamaglutamil transferaz ve laktat dehidrogenaz değerlerindeki yükselme



Şekil 3. Kırım Kongo kanamalı ateşinin klinik ve laboratuvar seyri (6)

takip eder. Protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve diğer pıhtılaşma testlerinde belirgin bozukluk görülmektedir. Klinik olarak belirgin kanama olmasa da hemogloblin düzeylerinde düşme gözlenebilir (6). Yaşayan hastalarda tam kan sayımı ve biyokimyasal tetkikleri içeren laboratuvar bulguları genellikle 5-9 günlerde normal düzeylerine gelirler. Ölüm daha çok hastalığın ikinci haftasında (5-14 gün) görülmektedir ve bu oran yaklaşık %8-80’leri bulabilmektedir (33, 34). Swanepoel ve ark.’ları (32) hastalığın erken dönemlerinde aşağıdakilerden herhangi birini taşıyanlarda ölüm gelişim riskini %90 oranında hesaplayabilen klinik laboratuvar ölçütler tanımlamışlardır: beyaz küre sayısının 10×10^9 L üzerinde olması, trombosit sayısı 20×10^9 düşük olması, AST düzeyinin 200 U/L üzerinde, ALT düzeyinin 150 U/L üzerinde, parsiyel tromboplastin zamanınının 60 saniye ya da üzerinde, fibrinojenin 110 mg/dl ya da altında olması şeklinde ölçütler tanımlanmaktadır.

Patojenez

Kırım kongo kanamalı ateşinin patojenezi tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir, ancak EBOLA virüsü ile benzerlik gösterdiği bilinmektedir. Kanamalı ateş virüsünün ortak olan patolojik özellikleri antiviral yanıtı başlatan hücrelere saldırarak ve onların işlevlerini bozarak konağın bağışıklık yanıtını etkisiz hale getirmeleridir (35). Virüslere karşı verilecek bağışıklık yanıtının bozulmasında virüslerin retikuloendotelial dokuda ve bu yanıtta rol alan hücrelerdeki çoğalması ile birlikte, vasküler sistemin ve lenfoid organlarının kontrolsüz kalışları rol oynar (36). Vasküler endotelde enfeksiyon sonucu ortaya çıkan hasar, KKKK patojenezinde önemli bir role sahiptir. Endotel hasarı iki şekilde gelişir: dolaylı olarak viral etkenler ile ya da virüse karşı konakta üretilmiş etkenlerin endotel aktivasyonuna ve disfonksiyonuna neden oluşları, ve/veya virüsün endotel hücrelerini enfekte ederek, endotel hücrelerinin içerisinde çoğalmalarını gerçekleştirmeleri ile olur.

Tablo 4. Ülkemizde yapılan çalışmalarda saptanmış belirti ve bulgular

Belirti ve Bulgular	Oran (%)
Bulantı-Kusma	80
Kas ağrısı	70
Ateş	75
Baş ağrısı	75
Kanama	48
Burun kanaması	40
Hematemezis	26
Hematuri	16
Melana	14
Hemoptizi	8
Konjunktival enjeksiyon	42
Makülopapüler döküntü	35
Karaciğer büyüklüğü	35
İshal	34
Dalgınlık	20
Sarılık	10
Dalak büyüklüğü	10
Lenfadenopati	15

Tanı

Erken tanı, hastanın seyri açısından önem taşıdığı kadar hastanede alınacak önlemler ve sağlık çalışanının korunması ve toplumda hastalığın yayılmasını önlemek için önemlidir. Şüpheli hastalar değerlendirilerek, hemen tedavi planları yapılmalıdır (Tablo 5). Olgu en kısa süre içerisinde İl Sağlık Müdürlük'lerine bildirilmelidir (Tablo 6). Tedavide esas olan hastanın bulgularına göre destek, özellikle de hematolojik destek tedavisidir.

Klinik ve laboratuvar olarak KKKA düşünülen hastalarda tanıda; virüsün kan ve doku örneklerinden elde edilmesi, virüs antijeninin ve virüse karşı oluşan antikorların serolojik olarak gösterilmesi tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır (ELISA veya EIA). Oluşan antikorlar serolojik yöntemlerden en hızlı ELISA ile saptanabilmektedir. İmmünglobülin (Ig)M antikorları hastalığın 6-7. gününden itibaren ve IgG antikorları ise hastalığın yaklaşık 7-10. gününden itibaren serumda belirlenebilir (5). IgM dört ay kadar serumda belirlenebilirken, IgG antikorları beş yıla kadar serumda saptanabilir (37). Yeni ya da geçirilen enfeksiyon serokonversiyonun ya da daha sonra alınan antikor titresinde dört kat artış gösterilmesi ile doğrulanır. Son olarak KKKA virüsünün serolojik tanısı için rekombinan nükleoprotein kaynaklı IgG ELISA geliştirilmiştir (38).

Tablo 5. Hastanın değerlendirilmesi ve tedavi planı (5)

Şüpheli olgunun değerlendirilmesi

- Klinik belirtilerin araştırılması (ateş, kas ağrısı, farklı bölgelerden kanama),
- Hastanın öyküsü (endemik bölgeden geliyor olması, kırsal alanda bulunma, kene ısırığı, viremik olma ihtimali olan hayvan kanı ile temas vb),
- Laboratuvar bulguları (trombosit sayısında düşme, beyaz küre sayısında yükselme, transaminazlarda bozukluk, laktat dehidrojenaz ve kreatin fosfokinaz seviyelerinde yükselme),

Koruyucu önlemler

- Hastanın ayrılması (temasın önlenmesi),
- Hastanın bakımından sorumlu sağlık çalışanının bilgilendirilmesi,

Kanıt

- PCR (hastalığın erken döneminde) ve ELISA (hastalığın geç döneminde) testleri için serum örneğinin alınması, IgM ve PCR pozitifliği tanıyı desteklerken, IgG pozitifliği tanı koydurucu değildir,

Tedavi

- Hastalığın ağırlığına karar vermek için ölçütlerin değerlendirilmesi ve gerekiyorsa ribavirin başlanması,
- Diğer olası tanıların dışlanması,
- Hematolojik destek tedavisi (taze donmuş plazma, trombosit),
- Solunum desteği,

İzlem

- Hastalığın düzelme dönemi sonrasında alevlenme görülmez,
- Virüs ile teması olan sağlık çalışanının 14 gün, kan sayımı ve transaminazlar ile yakın izlemi

Hastalığın ilk günlerinde (ilk beş gün) kan ve dokulardan alınan örneklerden virüs elde edilebilir. Bu amaçla hücre kültürleri kullanılabilmektedir (Vero E6, BHK-21, SW 13, LLC-MK2). Virüs bu şekilde 2-5 günde elde edilebilir (7). Son zamanlarda, revers transkriptaz PCR gibi moleküler yöntemler erken tanıda tercih edilen tanı yöntemleridir (7). Antijen yakalanmasına dayalı ELISA'nın geçerli ve uygulanabilir bir yöntem olduğu görülmüştür. Duyarlılığı az olmasına rağmen bu yöntem ile antiviral tedavi gerektiren çok şiddetli hastalar saptanabilir (39).

Kırım Kongo kanamalı ateşi virüs enfeksiyonunun erken teşhisi için en çok tercih edilen revers transkriptaz PCR yöntemidir. Bu yöntem yüksek derecede özgül, duyarlı ve hızlıdır (40). Daha duyarlı ve özgül olan yeni geliştirilmiş yöntem otomatize "real-time assay"dir. Bu yöntem ile bulaş riski en aza indirilmektedir (41).

Tedavi

Destek tedavisi hastanın tedavisinin temelini oluşturur. Bunun yanında hastanın sıvı ve elektrolitlerinin izlenmesi, kan tablosunun izlemi ve gerekirse yerine konması (taze donmuş plazma, trombosit süspansiyonu) önemlidir. Şok durumunda vazopresörlerin kullanımı gerekebilmektedir.

Enfekte hastanın tedavisinde etki mekanizması belli olmamasına rağmen ribavirin tercih edilen antiviral'dir (5, 42). Ancak rastgele yapılan klinik çalışmalardan çıkartılan sonuçlarda KKKA'lı hastaların tedavisinde başarılı olduğuna dair kanıtların çok net olmadığı da akılda tutulmalıdır. Ribavirin'in KKKA etkenine maymun vero hücrelerinde in-vitro etkinliği belirlenmiştir. Hayvan deneylerinde enfekte farelerde viremiyi önlemediği ancak organ patolojisini engellediği gösterilmiştir. Hafif olgular ribavirin ile tedavi edilmemeli, ağır olgular tanımlanarak tedavi edilmelidir (Tablo 7) (43). Ribavirin oral veya parenteral olarak kullanılabilir ve birçok ülkede her iki şekilde bulunmaktadır. Ülkemizde de her iki şekli vardır. Hastalar 10 gün tedavi edilmelidir. Hemolitik anemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi ribavirin kullanan hastalarda bildirilmiştir. Türkiye'de ribavirin alan hastalarda yan etki bildirilmemiştir. Yapılmış bir çalışmaya göre pasif immünoterapi önerilmektedir. Ancak iyileşen hastalardan elde edilen bağışık serum bazı durumlarda kullanılmış olmasına rağmen yararı tam olarak gösterilememiştir (44). Ülkemizde 2002 yılından sonra görülen salgının son yıllarında Ankara Hıfzısıha Enstitüsü tarafından hastalığı geçirenlerden alınan kanlarla hazırlanan serum örneklerinin bugüne kadar ağır olgularda olmak üzere toplam 10 olguda kullanıldığı, dokuzunda olumlu sonuç alındığı da bilinmektedir (45).

Koronma ve kene çıkartılması

Kene ısırığı sonrasında, ısırılma bölgesinde iritasyon, paralizisi görülebileceği ve viral, bakteriyel ve riketsiyal bir çok hastalığın geçişine neden olabileceği gibi konak hayvanlarında, kansızlık, kilo kaybı ve hatta aşırı kan kaybına bağlı ölüm görülebilir.

Kene ısırıkları sıklıkla ağrısız olduğu için, genellikle ısırılan kişiler keneyi ancak ısırılmadan sonra, hatta kene kan emerek şiştikten sonra fark ederler (Resim 5 ve 6). Kenenin fark edildikten sonra en kısa sürede konaktan uzaklaştırılması önemlidir (46). Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanmış olan genelde de; "Vücuda yapışan kenelerin bir cimbitz yardımıyla vücuttan uzaklaştırılması kolay bir işlem olduğundan, vatandaşların keneleri çıkarmak üzere sağlık kuru-

Tablo 6. Olgu bildirim formu (toplam 2 sayfa)

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü	
KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİ VAKA BİLDİRİM ÇİZELGESİ (Ön yüz)	
..... İl Sağlık Müdürlüğü	Epi Numarası :/200...../.....
HASTA BİLGİLERİ	
T.C. Kimlik No	
Adı ve Soyadı	Cinsiyeti () E () K
Baba Adı	Yaşı
Adresi	İlçesi
Telefonu	İli
Mesleği	Çiftçi () Hayvancılık () Sağlık Çalışanı () Memur () Ev Hanımı () Ev Hanımı ise çiftçilik/hayvancılıkla uğraşır mı? () E () H Çocuk () Öğrenci () Diğer (Belirtiniz):
Şikayet Başlama Tarihi	
Hastaneye Başvuru Tarihi	
Numune Alma Tarihi	
HASTANIN ŞİKAYETLERİ	
Ateş () E () H	Bulantı () E () H
Baş ağrısı () E () H	Kusma () E () H
Yaygın Vücut Ağrısı () E () H	Ishal () E () H
Halsizlik () E () H	Karın Ağrısı () E () H
Vücutta Morluklar (Ekimoz) () E () H	Döküntü () E () H
Kanamalar () E () H	Diğer (Belirtiniz): () E () H
EPİDEMİYOLOJİK HİKAYE	
Kene tutunması/yapışması () E () H	Son iki hafta içinde il dışı seyahat öyküsü () E () H
Kene ile temas () E () H	Seyahat öyküsü varsa hangi ilere seyahat edilmiştir? (Belirtiniz): () E () H
Kene tutunması/yapışması/teması söz konusuysa tarihi/200.....	Hayvan kanı, dokusu veya vücut sıvıları ile temas () E () H
Hayvanlarla yakın temas () E () H	Hasta kişilerin kan ve vücut salgılarıyla korunmasız temas () E () H
Kırsal kesimde yaşama () E () H	Laboratuvarda çalışma () E () H
Son iki hafta içinde kırsal alan ziyareti () E () H	Hasta çevresinde benzer şikayetleri olan başka vakaların varlığı () E () H
Lütfen 2. sayfaya geçiniz	

KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİ VAKA BİLDİRİM ÇİZELGESİ (Sayfa 2)	
..... İl Sağlık Müdürlüğü	Epi Numarası :/200...../.....
Hastanın Adı ve Soyadı	
FİZİK MUAYENE	
Ateş (> 38 °C) () E () H	Hipotansiyon () E () H
Bilinç bozukluğu () E () H	Taşikardi () E () H
Dişeti Kanaması () E () H	Epistaksis () E () H
Splenomegali () E () H	Makülo papüler raş () E () H
Ekimoz () E () H	Vajinal kanama () E () H
Hematuri () E () H	Gastrointestinal sistem kanaması () E () H
Akoğer dinleme bulguları (Belirtiniz):	
Diğer (Belirtiniz):	
LABORATUVAR BULGULARI	
Anemi () E () H	Lökopeni () E () H
AST/ALT Yüksekliği () E () H	CK Yüksekliği () E () H
Akoğer grafiğinde infiltrasyon () E () H	Diğer (Belirtiniz):
Ribavirin () E () H	Trombosit süspansiyonu () E () H
Taze Donmuş Plazma () E () H	Eritrosit süsp. () E () H
Diğer (Belirtiniz):	
SONUÇ	
Sevki ()	Salah ()
Şifa ()	Eks ()
Eks Olmuşsa Tarihi/200.....	
VAKANIN TAKİP EDİLDİĞİ SAĞLIK KURULUŞU BİLGİLERİ	
Sağlık Kuruluşunun Adı:	Muayene Eden Hekimin Adı Soyadı:
	Telefonu:
	İmzası:
KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİ VAKA BİLDİRİM ÇİZELGESİ DOLDURMA TALİMATI	
* Çizelge, hastanın takip ve tedavisinin yapıldığı sağlık kuruluşundaki ilgili hekim tarafından doldurulacaktır.	
* Bütün uygulamalar için "Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Klinik Tanımlama, Vaka Tanımı ve Vakalara Yaklaşım Önerileri" esas alınacaktır.	
* Şüpheli ve olası vaka tanımlama için hastalardan yaşta ve çıkışta numune alınacak ve alınan numuneler, Çizelge ile birlikte İl Sağlık Müdürlüğüne gönderilecektir. İl Sağlık Müdürlüğü tarafından da söz konusu çizelgeye her hasta için bir epi numarası (Epi numarası: İl trafik kodu/vakanın görüldüğü yıl/kırsal vaka olduğu/ayın vakanın kaçınıcı örneği olduğu, Örneğin: 06/2008/25-1 gibi) yazılacak ve zaman geçirmeden numune ile birlikte Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Virüloji Laboratuvarı'na gönderilecektir.	
* Ayrıca İl Sağlık Müdürlüğü numune ile gönderdiği her Vaka Bildirimi Çizelgesinin bir nüshasını da Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğüne gönderilecektir.	
* İl Sağlık Müdürlüğü kesin vakaların ayık icmasını yaparak yine Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğüne bildirecektir.	
* Hasta eksik olursa durum vakit kaybedilmeden İl Sağlık Müdürlüğüne bildirilecek, İl Sağlık Müdürlüğü de Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğüne bildirecektir. Eks vakalarında mutlaka laboratuvar kontrolasyonu için örnek alınmış olacaktır.	
* Verilen tedavi ve sonuç bölümleri hastanın çizelgede düzenlenecek Çizelgede doldurulacaktır. Vaka Bildirimi Çizelgesinin diğer kısımları ise hasta yapıldığı ve çıkışta düzenlenecek Çizelgede eksiksiz bir şekilde doldurulacaktır. Eksik bilgiler İl Sağlık Müdürlüğü tarafından kontrol edilerek mutlaka tamamlanması sağlanacaktır.	
Bölge ve Sağlık Hizmetleri Kontrolü Daire Başkanlığı, Zoonoz ve Parasit Hastalıklar Şube Müdürlüğü Tel: 0312 565 13 80-81 Faks: 0312 432 28 84 Baskı: İl Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Virüloji Laboratuvarı Şifahi Tel: 0312 458 25 71 7 fax: 0312 458 23 88	



Resim 5. Kenenin insan parmağında görünümü

luşlarına başvurmalarına gerek bulunmadığı; ancak, sağlık kuruluşuna müracaat edenlere de gerekli yardım yapılması gerektiği” ifadesi yer almaktadır. Bu önerinin de işiği altında kenenin vücuttan en kısa sürede, fark edilir edilmez; hat- ta kırsal alanda veya evde uygun şekilde çıkartılması öneril- melidir (47). Kenenin mümkün olan en kısa sürede çıkartıl- ması kadar, bütün olarak çıkartılması da önemlidir (46). Özellikle kenenin baş ve ağız kısmının tam olarak çıkartılma- sına özen gösterilmelidir. Eğer kene çıkartılırken, baş kısmı ayrılacak ve cilt içinde kalacak olursa enfeksiyon riski de- vam eder ve granülom oluşumuna da neden olabilir (48). Kene çıkartılması sırasında baş kısmı çevrilir veya burkula- rak çıkartılacak olursa bu kenenin enfeksiyon ajanlarını taşı- yan salgılarının akmasına, tükürülmesine ve atılmasına ne- den olacağı için enfeksiyon riskini artırır (48-52).

Kenenin ısırıldığı yerden çıkartılması sırasında asla çıplak elle temas edilmemelidir, çıkartılırken hem salgıları ile temas riski, hem de tekrar çıkartmaya çalışan kişiyi ısırabileceği için önlem alınmalı, eldiven giyilmelidir. Ayrıca mümkünse kene olası incelemeler için cam bir tüp veya küçük kavonoz içerisinde saklanmalıdır. T.C Sağlık Bakanlığı’ nın 2008 yılı Haziran ayında yayınladığı duyuru ile incelenmesi istenilen kenelerin T.C. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi’ne gönderilmesi şeklinde yönlendirme yapılmıştır.

Kenenin çıkartılması ile ilgili olarak pek çok yöntem tanımlanmış olmakla birlikte bilimsel olarak kanıtlanmış; enfeksiyon riskini azaltan veya diğerlerine göre üstün olan bir yöntem bugün için ortaya konulabilmiş değildir (48-52). Ancak çıkartılırken nelerin yapılmaması gerektiği literatürde kesin olarak belirtilmektedir (Tablo 8) (Resim 7-10) (48-52). Bunlar arasında özellikle kibrit veya çakmakla sıcak uygulanması, üzerine alkol, mazot, benzeri ürünler dökülmesi veya sürülmesi veya dikiş ipliğinin kenenin boyun veya karnın kısmından geçirilerek çıkartılması asla yapılmamalıdır. Bu işlemler kenenin tükrük salgısında artmaya ve hatta kusmasına neden olacağı için kuramsal olarak enfeksiyon riskinin artışına neden olur.

Bugün için, kene çıkartılması için en çok önerilen yöntem, kenenin mekanik olarak çıkartılmasıdır (49). Hastane veya sağlık kurumu şartlarında kör uçlu (ucu keskin olma-

yan), açılı forceps (Resim 9, Resim 10) ile baş kısmından tutularak çıkartılması en geçerli yaklaşımdır (46).

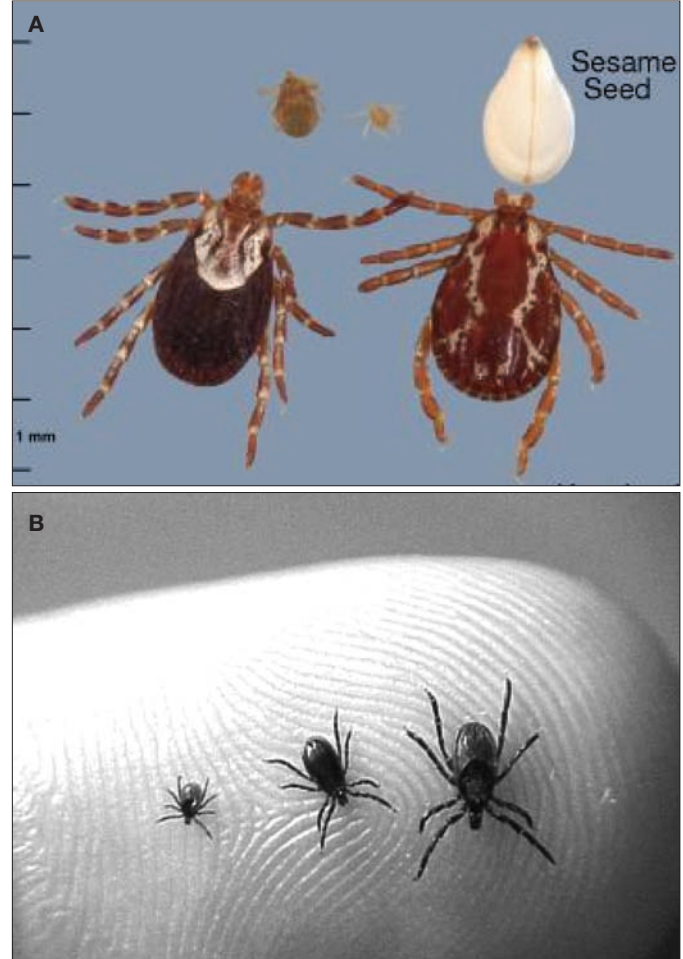
Kesin bir korunmanın olmadığı bu hastalıkların geçişinde kene ısırıklarının önlenmesi, temel korunma yaklaşımı gibi görünmektedir bu amaçla mümkün olduğu kadar kenelerin bulunduğu alanlardan (hayvan barınakları, piknik amaçlı gidilen su kenarı, otlak şeklindeki yerler, çalı çırpı ve gür ot bulunan yerler, av alanları, orman vb.) kaçınılması gerekmektedir. Eğer bu tür ortamlarda bulunuluyorsa çıplak ayakla dolaşılmalı veya kısa giysiler giyilmemelidir (lastik çizme giyilmeli veya pantolonların paçaları çorap içine alınmalı), boyuna mendil veya eşarp sarılmalıdır, vücut belirli aralıklarla kene yönünden aranmalı; vücuda yapışmamış olanlar dikkatlice toplanmalı, yapışan keneler ise ezilmeden ve kenenin ağız kısmı koparılmadan (bir pensle sağa sola oynatarak, çivi çıkarır gibi) alınmalıdır. Kısaca uygulanabilir kişisel korunma önlemlerinin;

1. İnsanlar kenelerden uzak tutulabilir ise bulaş önlenir. Bu nedenle de mümkün olduğu kadar kenelerin bulunduğu alanlardan kaçınmak gerekir.

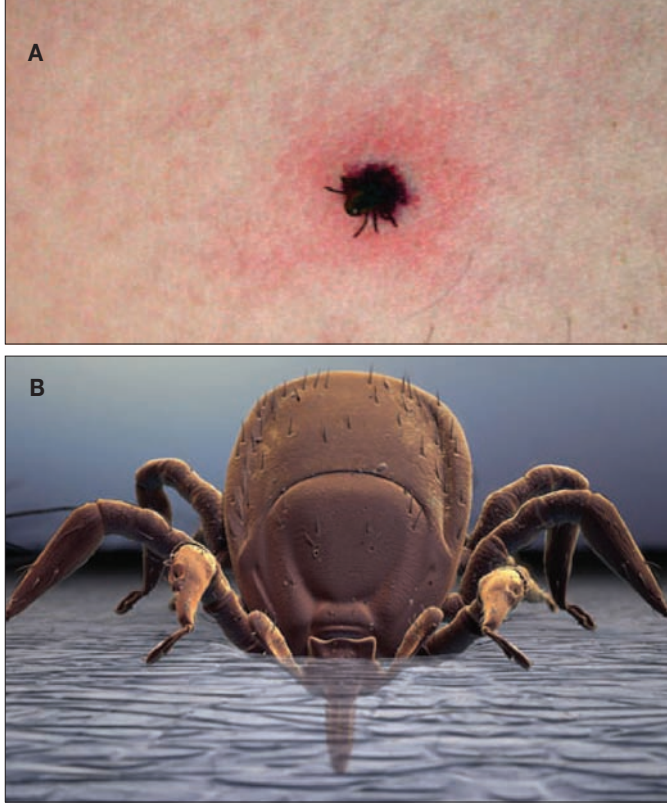
Tablo 7. Kırım Kongo kanamalı ateşinde ribavirin kullanımı		
Hasta Grubu	Ağızdan	Damardan
Erişkin	2 000 mg yükleme sonrasında, 6 saat arayla 1000 mg 4 gün; daha sonra da 6 saat arayla 500 mg 6 gün süre ile verilir	17 mg/kg (en çok 1 g) yükleme sonrasında, 6 saat arayla 17 mg/kg (en çok 1 g) dozunda 4 gün; daha sonra 8 saat arayla 8 mg/kg (en çok 500 mg) dozunda 6 gün süreyle verilebilir. Tedavide geç kalınması veya gerek görülmesi durumlarında yükleme dozu 30 mg/kg (en çok 2 g) olabilir.
Gebe	Embriyotoksik ve teratojenik etkileri nedeniyle, ribavirin gebelerde kullanımı kontrendikedir. Ancak, gerekli görülmesi durumunda erişkin dozlarında verilebilir.	Embriyotoksik ve teratojenik etkileri nedeniyle, ribavirin gebelerde kullanımı sakıncalıdır. Ancak gerekli görülmesi durumunda erişkin dozlarında verilebilir.
Çocuk	30 mg/kg yükleme sonrasında, 6 saat arayla 15 mg/kg 4 gün; sonra yine 6 saat arayla 7 mg/kg dozunda 6 gün süreyle verilebilir.	Erişkinlerde verildiği gibi vücut ağırlığına göre hesaplanır.

Tablo 8. Kene çıkartılırken yapılmaması gerekenler

- Ucu sivri forseps kullanılmamalıdır,
- Kenenin gövdesi sıkılmamalı, ezilmemeli, patlatılmamalıdır,
- Gaz yağı, mazot, lidokain, aseton, oje, tırnak cilası gibi maddeler uygulanmamalıdır,
- Sıcak uygulanmamalı, kibrit, çakmak ile yakılmaya çalışılmamalıdır,
- Keneyi çıkartmak için kıvrırma veya katlama şeklinde hareketler yapılmamalıdır,
- Çıplak elle kene çıkartılmaya çalışılmamalıdır.



Resim 6. A. Keneler farklı boyutlarda olabilir, susam tohumu ile karşılaştırmalı görünümü ile değerlendirildiğinde ısırıklarının da ağrısız olduğu da düşünüldüğünde fark edilmelerinin güçlüğü anlaşılabilir, B. Parmak üzerinde farklı kenelerin görünümü.



Resim 7. Kan emmek üzere cilde tutunmuş olan bir kenenin (A) ve şematik görünümü (B)



Resim 8. Kene çıkartılırken yapılmaması gerekenler (www.cdc.gov erişim Eylül 2007)



Resim 9. Kene çıkartılması için en çok tercih edilen ucu açılı ve keskin olmayan forceps (48)

2. Kenelerin yoğun olabileceği çalı, çırpı ve gür ot bulunan alanlardan uzak durulmalı, bu gibi alanlara çıplak ayak ya da kısa giysiler ile gidilmemelidir.

3. Bu alanlara av ya da görev gereği gidenlerin lastik çizme giymeleri, pantolonlarının paçalarını çorap içine almaları uygun olacaktır.

4. Görevi nedeni ile risk grubunda yer alan kişilerin hayvan ve hasta insanların kan ve vücut sıvılarından korunmak için mutlaka eldiven, önlük, gözlük, maske v.b. giymeleri gerekmektedir.

5. Gerek insanları gerekse hayvanları kenelerden korumak için haşere kovucu ilaçlar (repellent) olarak bilinen böcek kaçıranlar dikkatli bir şekilde kullanılabilir. (Bunlar sıvı, losyon, krem, katı yağ veya aerosol şeklinde hazırlanan maddeler olup, cilde sürülerek veya elbiselere emdirilerek uygulanabilmektedir).

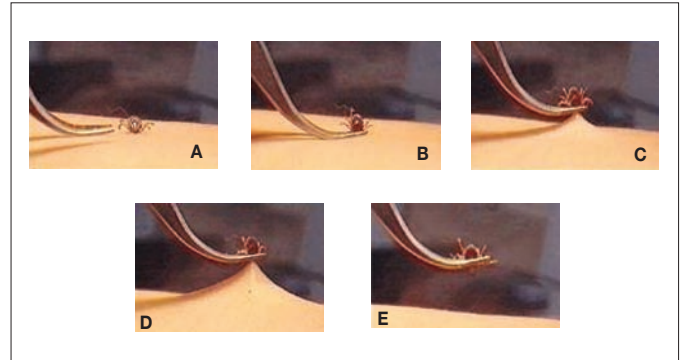
6. Haşere kovucular hayvanların baş veya bacaklarına da uygulanabilir; ayrıca bu maddelerin emdirdiği plastik şeritler, hayvanların kulaklarına veya boynuzlarına takılabilir.

7. Kenelerin bulunduğu alanlara gidildiği zaman vücut belli aralıklarla kene için taranmalıdır, kenenin kolay fark edilebilmesi için açık renkli kıyafetler tercih edilmelidir.

8. Tarla, piknik veya kene ile temas olasılığı olan alanlardan döndüğünde mutlaka kene ısırığı açısından vücut tam olarak incelenmelidir.

Ayrıca, kenelerden korunmak için kullanılan permetrin, son yıllarda tekstil endüstrisinde de permetrin ile muamele edilmiş kıyafetlerin üretilmesi ile kenelerden korunma yolu olarak gündeme gelmiştir. Bu elbiselerin, riskli dönemlerde ve alanlarda giyilmesi ile kenelerin, daha elbiseler üzerinde gezinirken etkisiz hale getirilmesi açısından önemlidir. Ayrıca, permetrin memeli toksitesi en düşük insektisitlerden birisi olduğu için göreceli olarak güvenle kullanılabilir. Deriden neredeyse hiç emilmez ve buradan çabuk uzaklaştırılır (49). Oysa tekstil ürünlerinde çok uzun süre bağlı kalabilir. Bu gibi elbiseler haftalarca etkisini korur, bu nedenle son yıllarda dünyada kan emen artropodlardan korunmada kullanılması önerilen yöntemler arasındadır.

Kırım Kongo kanamalı ateşi, ülkemizde her geçen sene artan olgu sayısı ve neden olduğu ölümler ile daha büyük sorun haline gelmektedir, hala etkili bir tedavinin olmadığı bu kanamalı hastalıktan koruma ve kenelere karşı önlem alınması en geçerli yaklaşım olarak görünmektedir.



Resim 10. Kenenin çıkartılmasının basamak basamak fotoğrafları (www.cdc.gov erişim Eylül 2007)

Kaynaklar

1. Burt FJ, Leman PA, Smith JF, et al. The use of a reverse transcription-polymerase chain reaction for the detection of viral nucleic acid in the diagnosis of Crimean-Congo haemorrhagic fever. *J Virol Methods* 1998; 70:129-37.
2. Flick R. Molecular biology of the Crimean-Congo haemorrhagic fever virüs. In Ergonul O, Whitehouse CA (eds). *Crimean-Congo Hemorrhagic virus. A Global Perspective*. Netherlands: Springer 2007; 35-45.
3. International Taxonomy of virüses, Bunyaviridae http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/Ictv/fs_bunya.htm#Genus3 (erişim Ağustos 2008).
4. Elliott RM, Schmaljohn CS, Collett MS. Bunyaviridae genome structure and gene expression. *Curr Top Microbiol Immunol* 1991;169: 91-141.
5. Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 203-14.
6. Watts DM, Ksiazek TG, Linthicum KJ, Hoogstraal H. Crimean-Congo haemorrhagic fever. In: Monath TP (ed). *The arboViruses: epidemiology and ecology, volume 2*. Boca Raton: CRCPress, 1988: 177-260.
7. Whitehouse CA. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Antivir Res* 2004; 64: 145-60.
8. McCormick JB, King IJ. A case-control study of the clinical diagnosis and course of Lassa fever. *J Infect Dis* 1987; 155: 445-55.
9. Le Guenno B. Emerging virüses. *Sci Am* 1995; 273: 56-64.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Bioterrorism agents/diseases. <http://www.bt.cdc.gov/Agent/Agentlist.asp> (erişim Şubat, 2006).
11. Arda B, Aciduman A. A historical perspective of infectious diseases with reference to Crimean-Congo haemorrhagic fever. In: Ergonul O, Whitehouse CA (eds). *Crimean-Congo hemorrhagic virus a global perspective*. Netherlands: Springer, 2007; 13-22.
12. Simpson DIH. Viral haemorrhagic fevers of man. *Bull WHO* 1978; 56: 819-32.
13. Papa A, Ma B, Kouidou S, et al. Genetic characterization of the mRNA segment of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus strains, China. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 50-3.
14. Simpson DIH, Knight EM, Courtois G, Williams MC, Weinbern MP, Kibukamusoke JW. Congo virüs: a hitherto undescribed virus occurring in Africa. *Human isolations-clinical notes*. *East Afr Med J* 1967; 44: 86-92.
15. Altaf A, Luby S, Ahmed AJ, et al. Outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Quetta, Pakistan: contact tracing and risk assessment. *Trop Med Int Health* 1998; 3: 878-82.
16. Country report Pakistan. Vector-borne diseases in Pakistan. Inter-Country workshop on developing a regional strategy for integrated vector management for malaria and other vector-borne diseases, Khortoum, Sudan, 2003: 21-3.
17. el-Azazy OM, Scrimgeour EM. Crimean-Congo haemorrhagic fever virüs infection in the western province of Saudi Arabia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; 91: 275-8.
18. Williams RJ, Al-Busaidy S, Mehta FR, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever: a seroepidemiological and tick survey in the Sultanate of Oman. *Trop Med Int Health* 2000; 5: 99-106.
19. Papa A, Christova I, Papadimitriou E, Antoniadis A. Crimean-Congo haemorrhagic fever in Bulgaria. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1465-7.
20. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo haemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol* 1979; 15: 307-417.
21. Gozalan A, Akin L, Rolain JM, et al. Epidemiological evaluation of a possible outbreak in and nearby Tokat province. *Mikrobiyol Bul* 2004; 38: 33-44.
22. Yılmaz GR, Buzgan T, Torunoğlu MA, et al. A preliminary report on Crimean-Congo haemorrhagic fever in Turkey, March -June 2008. *Eurosurveillance* 2008; 13: 18953.
23. www.saglik.gov.tr erişim 15 Ağustos 2008.
24. www.hurriyet.com.tr erişim 15 Ağustos 2008.
25. Communicable Disease Surveillance and Response http://www.euro.who.int/surveillance/outbreaks/20080806_1 (erişim 18 Ağustos 2008).
26. Zeller HG, Cornet JP, Camicas JL. Experimental transmission of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus by west African wild ground-feeding birds to *Hyalomma marginatum rufipes* ticks. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 50: 676-81.
27. Aydın L, Bakırcı S. Geographical distribution of ticks in Turkey. *Parasitol Res* 2007; 101: 163-6.
28. LeDue JW. Epidemiology of haemorrhagic fever viruses. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 730-5.
29. Harxhi A, Pilaca A, Delia Z, Pano K, Rezza G. Crimean-Congo haemorrhagic fever: a case of nosocomial transmission. *Infection*. 2005; 33: 295-6.
30. van de Wal BW, Joubert JR, van Eeden PJ, King JB. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part IV. Preventive and prophylactic measures. *S Afr Med J* 1985; 68: 729-32.
31. Karti SS, Odabasi Z, Korten V, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis* 2004; 19: 1379-84.
32. Swanepoel R, Shepherd AJ, Leman PA, et al. Epidemiologic and clinical features of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Southern Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1987; 36: 120-32.
33. Mehmet Bakır. Kırım Kongo kanamalı ateşi kliniği ve olgular. XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongre Kitabı 2004: 213-4.
34. Saluzzo JF, Aubry P, McCormick J, Digoutte JP. Haemorrhagic fever caused by Crimean Congo haemorrhagic fever virüs in Mauritania. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1985; 79: 268.
35. Geisbert TW, Jahrling PB. Exotic emerging viral diseases: progress and challenges. *Nat Med* 2004; 10: S110-21.
36. Feldman H, Jones S, Klenk HD, Schnittler HJ. Ebola virus: from discovery to vaccine. *Nat Immunol* 2003; 3: 677-85.
37. Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA. Antibody response in Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 801-06.
38. Saijo M, Tang Q, Shimayü B, et al. Recombinant nucleoprotein based serological diagnosis of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infections. *J Med Virol* 2005; 75: 295-9.
39. Burt FJ, Leman PA, Abbott JC, Swanepoel R. Serodiagnosis of Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Epidemiol Infect* 1994; 113: 551-62.
40. Schwarz TF, Nsanze H, Longson M, et al. Polymerase chain reaction for diagnosis and identification of distinct variants of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in the United Arab Emirates. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55: 190-6.
41. Drosten C, Götting S, Schilling S, et al. Rapid detection and quantification of RNA of Ebola and Marburg virüses, Lassa virus, Crimean-Congo haemorrhagic fever virus, Rift Valley fever virus, dengue virus, and yellow fever virus by real-time reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2323-30.
42. Watts DM, Ussery MA, Nash D, Peters CJ. Inhibition of Crimean-Congo haemorrhagic fever viral infectivity yields in vitro by ribavirin. *Am J Trop Med Hyg* 1989; 41: 581-5.
43. WHO. Crimean-Congo haemorrhagic fever. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs208/en/> (erişim Şubat 2006).
44. Vassilenko SM, Vassilev TL, Bozadjiev LG, Bineva IL, Kazarov GZ. Specific intravenous immunoglobulin for Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet* 1990; 335: 791-2.
45. Ankara İl Sağlık Müdürlüğü internet sayfası <http://www.asm.gov.tr/ShowNotice.Asp?pTip=3&pld=213> (erişim 20 Ağustos 2008).
46. Kara A. Kene çıkartılması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* (Baskıda).
47. www.saglik.gov.tr (30/12/2003 tarihli ve B100TSH0110002/20 409 sayılı genelge, 31/03/2004 tarihli ve B100TSH0110002/5367 (2004/46) sayılı genelge, 11/03/2005 tarihli ve B100TSH0110002/3580 (2005/40) sayılı genelge, 14/07/2006 tarihli ve B100TSH0110002-104-02-01 sayılı genelgeler).
48. Gammons M, Salam G. Tick removal. *Am Fam Phys* 2002; 66: 643-4.
49. Lyme disease. Tick removal. CDC Division of vector borne infectious diseases website. Son güncellenme 20 Temmuz 2005. (http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/lyme/d_tickremoval.htm).
50. Briault A. Manual removal of ticks. *Vet Rec* 2006;159: 641.
51. Colyar M. Tick removal techniques. *Adv Nurse Pract* 2006; 14: 26-7.
52. Pitches DW. Removal of ticks: a review of the literature. *Euro Surveill* 2006;11:E060817.4.