

## Kırım Kongo hemorajik ateşi

Ateş Kara

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Doçenti

**SUMMARY:** Kara A. Crimean-Congo hemorrhagic fever (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları 2006; 49: 175-184.

Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus causes severe disease in humans with a mortality reaching 30%. It has the most extensive geographic distribution of 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 humans. Acute course of the disease appears with symptoms of generalized pain, myalgia, fever, nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhea, ecchymoses and bleeding and findings of elevated liver enzymes, thrombocytopenia and leukopenia. Knowledge of the presenting features of hemorrhagic fever 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 hemorrhagic fever.

*Key words: tick-borne, viral hemorrhagic disease, Crimean-Congo hemorrhagic disease.*

**ÖZET:** Kırım-Kongo hemorajik ateşi virusu insanlarda %30 mortaliteye ulaşan şiddetli kanamayla giden 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 sporadik vakalar ya da epidemiler şeklinde ağır kanama ile seyreden klinik tablolara neden olabilir. Hastalığın akut bulguları jeneralize ağrı, miyalji, ateş, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, ekimoz ve kanama ile artmış karaciğer enzimleri, trombositopeni ve lökopeni ile karakterize laboratuvar bulguları şeklindedir. Erken konulan tanı ve başlanılan tedavi mortaliteyi azalttığı ve enfeksiyonun sekonder olarak yayılımını önlediği için hemorajik hastalığın ilk ortaya çıkan özelliklerin bilinmesi hekim için önemlidir. Tedavinin esasını destek tedavisi oluşturmakla birlikte, ribavirinin bu hastalarda antiviral ajan olarak kullanımı söz konusudur.

*Anahtar kelimeler; kene, viral hemorajik ateş, Kırım Kongo hemorajik ateşi.*

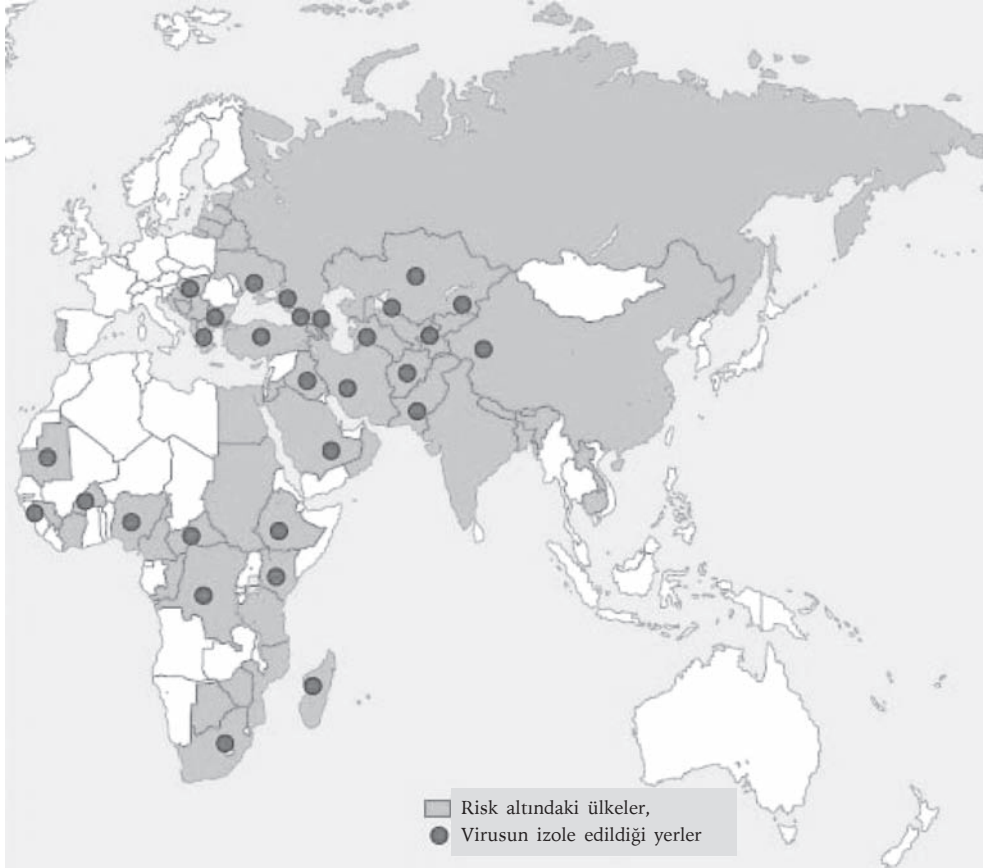
İnsanoğlu ilk günden itibaren enfeksiyon ajanlarının hedefi olmuştur, ancak yazılı tarihle birlikte enfeksiyon ajanlarını tanımlamak, tedavi etmek ve önlemeye yönelik olarak yapılmış çalışmalar hakkında bilgi oluşmaya başlamıştır. Bununla birlikte, son yıllarda, SARS (Ağır Akut Solunum Sendromu; Severe Acute Respiratory Syndrome), kuş gribi, West Nile virus, varyant Creutzfeldt-Jakob Hastalığı (Bovine Spongiform Encephalopathy'nin -BSE- insanlarda erken dönem gelişen şekli) gibi pek çok yeni veya yeniden önem kazanan enfeksiyon gündelik yaşamımızda yer almaya başlamıştır. Özellikle 2000'li yıllardan itibaren

ülkemizde bu etkenlere ek olarak "Kırım Kongo Hemorajik Ateşi" adı ile daha önce çok da yakın olmadığımız bir hastalık olarak bizim gündemimize girmiştir.

Kırım Kongo Hemorajik Ateşi (KKHA) kenelerle taşınan virüslerden kaynaklanan ve adında anlaşılabilirliği gibi neden olduğu kanamalar ile hayatı tehdit edebilen bir hastalıktır. Kırım Kongo hemorajik ateşi kenelerin aracılığı ile insanlara bulaşan, Lyme hastalığı, tularemi, Kayalık Dağlar Ateşi, babeosiz, Kolorado ateşi ve tekrarlayan ateşten farklı olarak kanamaların ön planda olduğu, viral hemorajik ateş (VHA) sendromları arasında yer alır<sup>1</sup>.

KKHA, Bunyaviridae ailesine bağlı Nairovirus soyundan virüslerin meydana getirdiği, şiddetli bir gidiş gösterir ve mortalitesi %3-30 arasında değişmektedir<sup>2</sup>. Kenelerin neden olduğu enfeksiyonlar sıklıkla belirli coğrafik bölgelerde ön plana çıkarken, KKHA Afrika, Asya, Orta Doğu ve Doğu Avrupa'da endemik olarak görülmektedir (Şekil 1)<sup>2</sup>. Son yıllarda Kosova, Arnavutluk, İran, Pakistan ve Güney Afrika'dan sporadik vakalar ve epidemiler de bildirilmiştir<sup>3</sup>.

tüm vasküler sistem etkilenir ve vücudun hemodinamik sistemi bozulmuştur<sup>5</sup>. Bugün için tanımlanmış olan viral hemorajik ateş etkeni olan virüsler; KKHA'nin de etkeni olan bunyaviridae, Filoviridae (Marburg virus ve Ebola virus), Arenaviridae (Lassa virus ve Junin, Machupo, Sabia ve Guanarito virus), Rift Valley fever virus [RVFV] ve Hantavirus) ve Flaviviridae (yellow fever virus ve dengue virus) gibi RNA viruslarıdır<sup>6</sup>.



Şekil 1. Kırım Kongo hemorajik ateşi hastalığının dünya üzerinde dağılımı, risk bölgeleri ve vaka bildiriminin olduğu bölgeler<sup>2</sup>.

Hastalık insanlara sıklıkla virüsü taşıyan bir hayvandan kan emmiş olan kenenin ısırması ya da daha seyrek olarak hastalığın akut döneminde olan bir insanla veya viremik bir çiftlik hayvanının kan veya dokusuyla temas sonucu bulaşır<sup>4</sup>. Hastalığın klinik bulguları miyalji, kanama ve ateş ile karakterizedir, bu bulgular genel olarak viral hemorajik ateş klinik tablosu olarak adlandırılır. Viral hemorajik ateş terimi şiddetli çoklu organ tutulumu ile seyreden klinik tabloyu tanımlamak için kullanılmaktadır. Karakteristik olarak

Kırım Kongo hemorajik ateşi'nin ülkemizde son yıllarda, öncesinde tamamen sağlıklı olan kişilerde, yüksek mortalitesi nedeni ile dikkat çekmesinin yanı sıra bu virüsün bazı ülkeler tarafından biyoterörizm ajanı olarak kullanılması da diğer bir önemini ortaya koymaktadır<sup>7</sup>. Etkenin bulaştırılabilir olması, hastalık tablosunun ağır gidişe ve mutlak bakım gerektirir olması, yüksek mortalite oranı nedeni ile biyolojik silah olarak kullanılmasına neden olmaktadır. Tüm bu özelliklerinin yanısıra, vektör kaynaklı hastalıkların ekolojisinin

tam olarak aydınlatılamamış olması, etkin ve kolay uygulanabilir bir tedavinin henüz bulunmaması ve son olarak da insandan insana bulaşma ihtimali ile KKHA'ya karşı artan bir ilgi vardır.

Kırım Kongo hemorajik ateşi, ilk olarak 1944-45 yıllarında Kırım'da yaklaşık 200 Rus askerî personelinin 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 Kongosu'dan (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 hemorajik ateşi-Kongo virusu ve sonrasında da bugünkü bilinen ismiyle Kırım Kongo hemorajik ateşi olarak anılmaya başlanmıştır<sup>2,8</sup>. Türkiye'de 2002 yılında bahar aylarından itibaren vaka bildirimleri olmaktadır.

### Epidemiyoloji

Kırım Kongo hemorajik ateşi eski dünyanın yani Asya, Avrupa ve Afrika'nın hastalığı olarak dikkate gelmektedir. Ancak bununla beraber, klinik tablo ve sonuçları nedeni ile Dang viruslarından sonra tıbbi olarak en önemli arboviruslarıdır.

1970 yılından önce çoğu vaka eski Sovyetler Birliği (Kırım, Özbekistan, Tacikistan, Kazakistan) ve Bulgaristan'dan bildirilmiştir<sup>3</sup>. Doğu Avrupa ve Asya' daki KKHA epidemilerinin genellikle insanlar tarafından oluşturulan yerleşim birimlerine çevresel koşulların çok uygun olmadığı ortamlarda gelişmiştir.

Çin'in Kuzey-Batı'sında 1965 yılında vaka mortalite oranı %80 olan bir salgın tanımlanmış, daha sonra 1965-1994 yılları arasındaki yaklaşık 30 yıllık süre içinde de 260 KKHA bildirim yapılmıştır, bu vakalardan 54'ünün (%21) ölüm ile sonuçlandığı belirtilmektedir<sup>9</sup>. Hemorajik vakaların Afrika'da ilk kez tanınması 1960'lı yıllarda olduktan sonra Kongo'ya ek olarak, Burkina Faso, Tanzania ve Senegal'den de vakalar bildirilmiştir<sup>10</sup>. En çok vaka bildirim yapılan Afrika Ülkelerinden olan Güney Afrika'da 1981 yılına kadar 123 KKHA vakası tanımlanmış, bunlardan 27'si (%22) mortalite ile seyretmiştir<sup>10</sup>. Hastalığın göreceli olarak

sık görüldüğü bir diğer ülke olan Pakistan'dan da büyük KKHA epidemilerinin 1975, 1986, 1996, 1998, 1999 ve 2000 yıllarında olduğu bildirilmektedir<sup>11</sup>. Pakistan Sağlık Bakanlığı tarafından bildirilen resmi rakamlara göre 1976-2000 yılları arasında toplam 101 KKHA olgusu tanımlandığı ve bu olgulardan %40'ının hastalık nedeniyle kaybedilmiştir<sup>12</sup>.

Suudi Arabistan'ın Mekke şehrinde 1989-1990 yılları arasında mezbaha çalışanları arasında 40 KKHA vakası tanımlanmış, bunlardan 12'si (%30) ölmüştür<sup>13</sup>. Umman'dan 1995-1996 yıllarında dört vaka<sup>14</sup>, Afganistan'dan 1998 yılı Mart ayı içinde 12'si (%64) mortaliteyle sonuçlanan 19 vaka, Kazakistan'dan 1999 yılında ikisi fatal 10 vaka, Rusya'nın Stavropol bölgesinden 1999 yılında altısı (%9) kaybedilen 65 vaka, Kosova'dan 2001 Haziran ayı içinde 69 vaka (18'inde tanı kesin, altısı kaybedilmiş) bildirim yapılmıştır.

Türkiye'ninde bulunduğu Balkanlarda hastalık endemik olarak görülürken, 1997-2003 yılları arasında Bulgaristan'da 124 KKHA vakası bildirilmiş ve bunların 24'i kaybedilmiştir<sup>15</sup>. Ülkemizde KKKA, 2002 ve 2003 yıllarının bahar ve yaz aylarında özellikle kırsal kesimde yaşayan vatandaşlarımızda görülmüştür. Virus ilk kez 2002 Mayıs ayında Tokat yöresinden hastaneye kas ağrısı, ateş, kanama, lökopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk ve trombositopeni şikayetleriyle yatırılan hastalarda serolojik olarak tanımlanmıştır<sup>16</sup>. 2003 yılında aynı yöreden benzer şikayetlerle 75 vaka tespit edilmiştir. Ülkemizde hastalığın yalnız İç Anadolu Bölgesi ile sınırlı olmadığı Doğu Karadeniz Bölgesi'nde de olduğu anlaşılmaktadır. Özellikle İç Anadolu Bölgesi'nde 2002-2003 yıllarında Kızılırmak Havzasından, Tokat, Sivas ve Yozgat ilinden olmak üzere KKHA epidemisi bildirilmiştir. 2004 yılında ise tüm Türkiye genelinde 249 kesin tanımlanmış vaka bildirim yapılmıştır. (Tablo I). 2006 yılı içerisinde de Yozgat, Çorum ve İstanbul illerinden vaka bildirimleri olmuştur ([www.saglik.gov.tr](http://www.saglik.gov.tr)).

Komşularımız içinde de 8 Haziran 2006 tarihi itibari ile Rusya'nın Güney Bölgeleri'nde dördü kaybedilen 50 vakanın kesin tanısı konulmuştur. Bu vakaların sekizi Stavropol'da, 21'i Kalmykia özerk bölgesinde, 14'ü Rostov bölgesinde, üçü Astrakhan bölgesinde ve dördü de Volgograd'dan bildirilmiştir.

**Tablo I.** Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye'deki durum (2005 yılı verilerine göre)

2002 yılında 17 vaka,
2003 yılında 133 vaka,
2004 yılında ise (445 şüpheli vaka) 249 kesin KKKA vakası belirlenmiştir.
2003 yılında 6 doğrulanmış KKKA ölüm vakası,
2004 yılında ise doğrulanmış 13 KKKA ölüm vakası olmuştur.

2006 yılının ilk tanımlaması Nisan 2006'da Stavropol ve Mayıs ayında Kalmykia ve Rostov bölgelerinden olmuştur. İran'da 1 Ocak ile 31 Mayıs 2006 tarihleri arasında toplam 44 şüpheli vaka bildirim yapılmış ve bunların 21'i serolojik olarak veya PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ile doğrulanmıştır, vakalardan ikisi kaybedilmiştir.

Vakaların bildirim zamanları dikkatte alındığında hastalığın mevsimsel özellik gösterdiği dikkat çekmektedir. Eski Sovyetler Birliği'nde Haziran ve Temmuz aylarında vaka sayısı açısından en yüksek sayıya ulaşılmaktadır<sup>10</sup>. Güney Afrika Cumhuriyeti'nde vakaların çoğu ilkbahar ve sonbaharda ortaya çıkmaktadır. Genel olarak hastalığın Haziran-Eylül arasındaki aylarda ortaya çıktığı bildirilmektedir<sup>2</sup>. Bununla birlikte bölgeye göre değişmekte ve iklim özelliklerine bağlı olarak Ocak ayında da görülebilmektedir. Ülkemizde bildirim yapılan vakaların mevsimsel olarak gelişimi, T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre Tablo II'de verilmiştir.

**Tablo II.** Hastalığın 2004'de Türkiye'de aylara göre dağılımı

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

### Keneler ve Bulaşma

Kırım-Kongo Hemorajik Ateş hastalığının etkeni olan KKHA virusu, Bunyaviridae ailesinin Nairovirus grubundan bir RNA virusudur<sup>2</sup>. Aynı soydan olan diğer aile üyeleri Orthobunyaviridae, Hantavirus, Phlebovirus ve Tospovirus'dur. Nairovirus soyu 34 tanımlanmış virusu kapsar ve yedi farklı serogruba ayrılmıştır. En önemli gruplar KKHAV ve Hazara virusu kapsayan

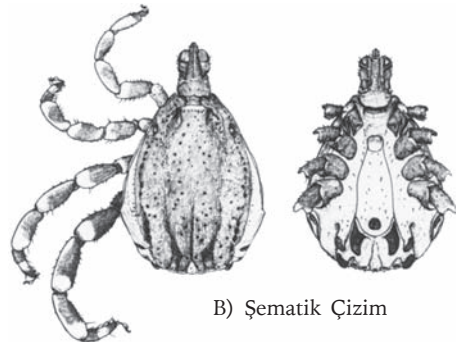
KKHA grubu ve Nairobi koyun hastalığını ve Dugbe viruslarını kapsayan Nairobi koyun hastalığı grubudur. Nairovirus soyundan olan KKHA virusu, Dugbe virus ve Nairobi koyun hastalığı virusu bugün için insanlarda hastalığa neden olduğu bilinen üç aile üyesidir<sup>6,17</sup>.

KKHA virusu belirli bölgede bulunan keneler ile-insanlar-keneler arasında dolaşmaktadır. Bugün için virusun hayvanlarda hastalığa neden olduğunu gösteren herhangi bulgu mevcut değildir. KKHA virusu, genelde vektör kenelere erken dönemde konakçılık yapan yabani hayvanlar, kirpiller gibi küçük vahşi hayvan türlerinde gösterilmiştir. Ayrıca at, eşek, koyun, sığır, domuz gibi hayvanların serumlarında KKHA virusuna karşı antikorlar Avrupa, Asya ve Afrika'da gösterilmiştir<sup>2</sup>. Bununla beraber yer ve kümes kuşlarında viremi gösterilememiştir<sup>18</sup>. Ancak kuşlar virus ile enfekte kenelerin başka ülkelere taşınmasında rol alabilirler.

KKHA'nın bulaşmasında Hyalomma soyuna ait keneler (Şekil 2) daha büyük bir yere



A) Genel Görünüm



B) Şematik Çizim

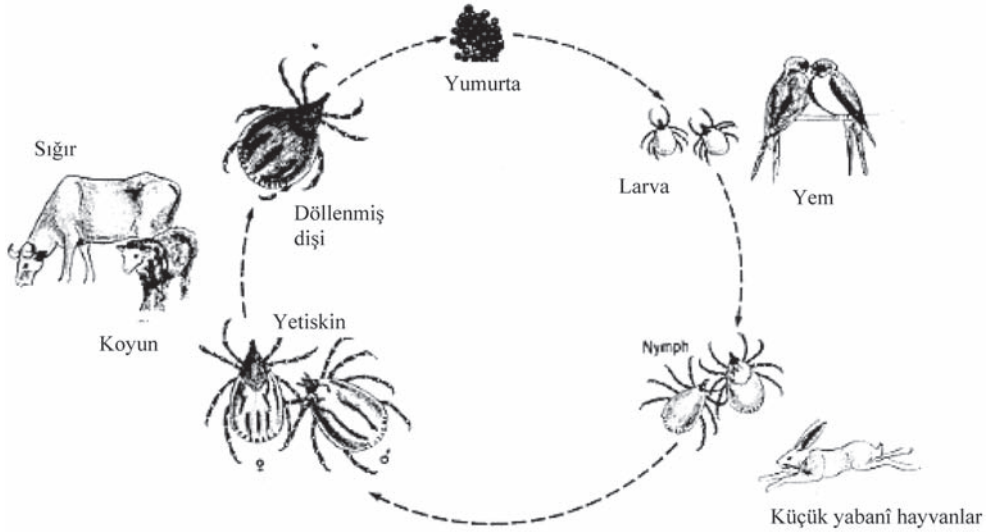
**Şekil 2.** Hyalomma kenesi.

sahip olmakla birlikte, 30 kene türünün bu hastalığı bulaştırabileceği bildirilmektedir<sup>2</sup>. Özellikle Hyalomma marginatum kenelerle bulaşma olmaktadır. KKHA virusu 1960 yılında erişkin Hyalomma soyu kenelerden izole edilmiştir. KKHA'in Avrupa, Asya ve Afrika'da bilinen sıklığı Hyalomma kenelerinin dağılımı ile paralellik göstermektedir. Hyalomma marginatum Akdeniz hyalomması olarak da bilinir ve Avrupa'daki KKHA virusunun ana vektörüdür. Hyalomma soyuna ait keneler, küçük omurgalılardan kan emerken virusları alır, gelişme evreleri vücutlarında olur ve insan veya hayvanlardan kan emerken virusları da bulaştırırlar (Şekil 3)<sup>2</sup>.

eden sonucu %8.7, iğne batması sonrası ise %33 hastalık geliştiği bildirilmiştir<sup>21</sup>.

Türkiye'deki en son salgında vakaların %80'ini çiftçiler oluşturmuştur. Ayrıca büyük evcil hayvanlarla çalışan veterinerlerde riskli grup içerisinde<sup>22</sup>. Klinik bulguları olmayan enfekte hayvanın kanı ile temas enfeksiyon için en yüksek riski teşkil eder. Et kendisi kesilip pişirildikten sonra yaşayamayacağı için bir risk teşkil etmez. Bu nedenle gıda şeklinde alım sonrasında gelişen vaka bildirimleri yoktur.

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



Şekil 3. Kenelerin yaşam döngüsü ve Kırım Kongo Hastalığını taşıyıcıları.

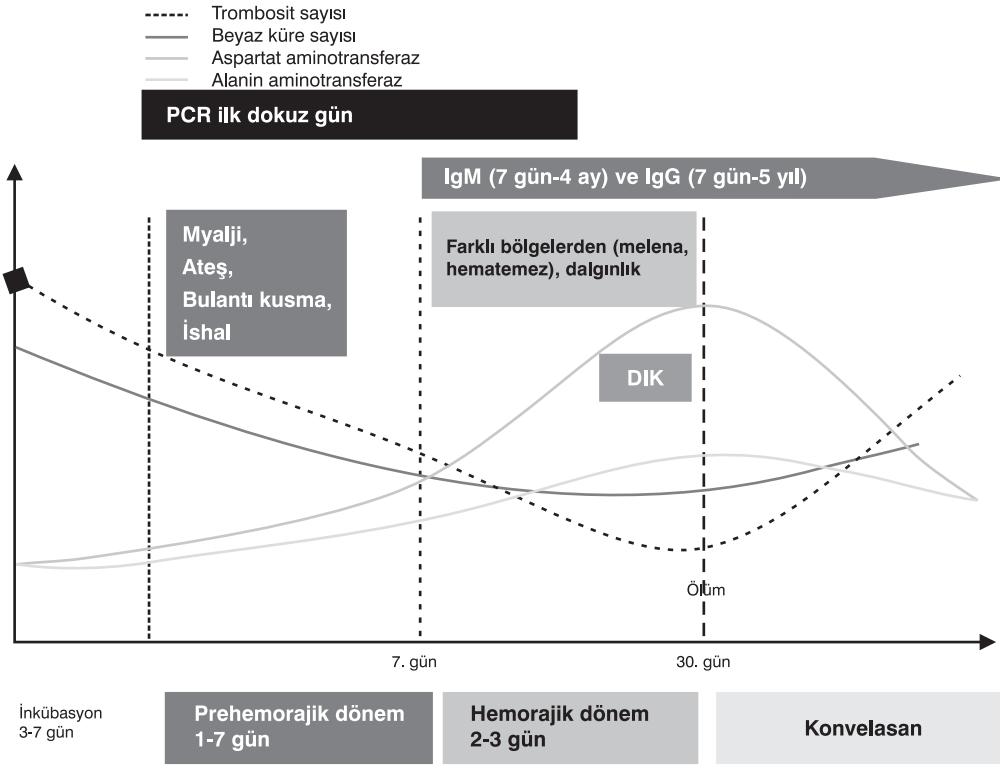
Zoonotik bir hastalık olan KKHA, insanlara enfekte kenelerin ısırmasının yanı sıra enfekte hayvanların kan ve dokularıyla temas sonucu ile de bulaşabilmektedir<sup>19</sup>. KKHA daha çok mezbaha çalışanlarında, kırsal alanda yaşayan ve hayvancılıkla uğraşanlarda görülebilmekle birlikte KKHA'nın sağlık personeline bulaşabildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Hastane çalışanları en sık etkilenen ikinci grubu oluşturmaktadır. Eğer ağır bir hastanın ağzından, vajinasından ve enjeksiyon yerlerinden kanaması varsa ona bakmakla yükümlü hastane çalışanlarına KKHA enfeksiyonunun bulaşma riski çok yüksektir. KKHA'in hastane çalışanlarına bulaşması ve ölümler genel populasyona paralel olarak bildirilmiştir<sup>20,21</sup>. Bir hastane salgınında, hastane çalışanlarında enfekte kan ile temas

Hastalığın, cinsiyet dağılımı ülkeler arasında farklılık göstermektedir, kadın veya erkeklerde daha sık ortaya çıktığı ülkelerin geleneklerine göre değişmektedir<sup>23</sup>.

### Klinik Bulgular

Kırım Kongo hemorajik ateşi virusuna bağlı hastalık bulgularının ortaya çıktığı bilinen tek konak insandır<sup>2</sup>. KKHA enfeksiyonunun dört farklı evresi vardır; inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve konvelesan<sup>24</sup> (Şekil 4).

**İnkübasyon Dönemi:** Kene tarafından ısırılma ve virusun alınmasını izleyen 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 ise 13 gün olabilmektedir<sup>25</sup>.



Şekil 4. Kırım Kongo hemorajik ateşinin klinik ve laboratuvar seyri.

**Prehemorajik Dönem:** Ateşin (39-41°C), kas ağrısının, baş ağrısı ve baş dönmesinin aniden ortaya çıkması ile karakterizedir. İlk günlerde yüz ve göğüste peteşi ve konjunktivalarda kızarıklık dikkati çeker. Ortalama olarak ateş 4-5 gün sürer. Beraberinde kusma, ishal ve bulantı olabilir. Bu evre ortalama üç gün sürer (1-7 gün).

**Hemorajik Dönem:** Kısadır, genelde 2-3 gün sürer. Ateşli hastanın, vücut sıcaklığının yüksekliği ile hemorajinin başlangıcı arasında korelasyon yoktur. Hemorajik bulgular peteşiden geniş hematomlara kadar değişebilir. Vajinadan, gingivadan kanamalar ve serebral hemoraji bildirilmiştir<sup>26</sup>. En sık kanayan bölgeler burun, gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve üriner sistemdir. Hepatomegali ve splenomegalinin hastaların üçte birinde görüldüğü bildirilmiştir<sup>24</sup>.

**Konvelasan Dönem:** Hemorajik dönemi atlatan hastalarda hastalığın başlangıcından 10-20 gün sonra başlar. Bu dönemde iştme kaybı, nefes almada zorluk, hafıza kaybı, taşikardi, polinörit bildirilmiştir<sup>2</sup>. Konvelasan dönemde gelişen hepatorenal yetmezlik Afrika'dan bildirilmiştir<sup>27</sup>.

Laboratuvar bulgularına 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 takip eder. Protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve diğer pıhtılaşma testlerinde belirgin bozukluk görülmektedir. Klinik olarak belirgin kanama olmasa da hemoglobin düzeylerinde düşme gözlenebilir<sup>3</sup>. 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<sup>28</sup>. Swanepoel ve arkadaşları<sup>29</sup> hastalığın erken dönemlerinde aşağıdakilerden herhangi birini taşıyanlarda mortalite gelişim riskini %90 oranında hesaplayabilen klinik laboratuvar kriterler tanımlamışlardır: beyaz küre sayısının  $10 \times 10^9/L$  üzerinde olması, trombosit sayısı  $20 \times 10^9/L$  düşük olması, AST düzeyinin  $200U/L$

üzerinde, ALT düzeyinin 150 U/L üzerinde, parsiyel tromboplastin zamanı 60 saniye ya da üzerinde, ya da fibrinojen 110 mg/dl ya da altında olması şeklinde kriterler tanımlanmaktadır.

Kırım Kongo hemorajik ateşinin patogenezi tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Hemorajik ateş viruslarının ortak olan patolojik özellikleri antiviral cevabı başlatan hücrelere saldırarak ve onların fonksiyonlarını bozarak konağın immün cevabını etkisiz hale getirirler<sup>30</sup>. Viruslara karşı verilecek immün cevabın bozulmasında virusların retikuloendotelial dokuda ve bu cevapta rol alan hücrelerdeki replikasyonu ile birlikte, vasküler sistemin ve lenfoid organlarının kontrolsüz lakışları rol oynar<sup>31</sup>. Vasküler endotelde enfeksiyon sonucu ortaya çıkan zedelenme, KKHA patogenezinde önemli bir role sahiptir.

hastalığın yayılmasını önlemek için önemlidir. Şüpheli hastalar değerlendirilerek, hemen tedavi planları yapılmalıdır (Tablo III). Tedavide esas olan hastanın bulgularına göre destek, özellikle de hematolojik destek tedavisidir.

Klinik ve laboratuvar olarak KKKA düşünülen hastalarda tanıda; virusun kan ve doku örneklerinden izolasyonu, virus antijeninin ve virüse karşı oluşan antikorların serolojik olarak gösterilmesi tanı yöntemi 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<sup>2</sup>. IgM dört ay kadar serumda belirlenebilirken, IgG antikorları beş yıla kadar

**Tablo III.** Hastanın değerlendirilmesi ve tedavi planı<sup>2</sup>

**Şüpheli vakanın değerlendirilmesi**

Klinik semptomların araştırılması (ateş, myalji, farklı bölgelerden kanama),

Hastanın hikayesi (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, karaciğer enzimlerinde anormallik, laktat dehidrojenaz ve kreatin fosfokinaz düzeylerinde yükselme),

**Koruyucu önlemler**

Hastanın izolasyonu (temas izolasyonu önlemleri),

Hastanın bakımından sorumlu olan sağlık personelinin bilgilendirilmesi,

**Doğrulama**

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

**Tedavi**

Hastalığın ağırlığına karar vermek için kriterlerin değerlendirilmesi ve gerekiyorsa ribavirin başlanması,

Diğer olası tanılarında ayırt edilmesi,

Hematolojik destek tedavisi (taze donmuş plazma, trombosit),

Solunum desteği,

**İzlem**

Hastalığın konvalesan dönemi sonrasında relaps görülmez,

Virüs ile teması olan sağlık personelinin 14 gün, kan sayımı ve karaciğer enzimleri ile yakın izlemi

Endotel zedelenmesi iki şekilde gelişir; indirekt olarak viral faktörler ile ya da virüse karşı konakta üretilmiş faktörlerin endotel aktivasyonuna ve disfonksiyonuna neden oluşları, ve/veya ikinci olarak direkt şekilde virusun endotel hücrelerini enfekte ederek, endotel hücrelerin içerisinde replikasyonlarını gerçekleştirmeleri ile olur.

**Tanı**

Erken tanı, hastanın prognozu açısından önem taşıdığı kadar hastanede alınacak önlemler ve sağlık personelinin korunması ve toplumda

serumda tespit edilebilir<sup>32</sup>. Yeni ya da geçirilen enfeksiyon serokonversiyonun ya da daha sonra alınan antikor titresinde dört kat artış gösterilmesi ile doğrulanır. Son olarak KKHA virusunun serolojik tanısı için rekombinant nükleoprotein kaynaklı IgG ELISA geliştirilmiştir<sup>33</sup>.

Hastalığın ilk günlerinde (ilk beş gün) kan ve dokulardan alınan örneklerden virus izolasyonu yapılabilir. Bu amaçla hücre kültürleri kullanılabilir (Vero E6, BHK-21, SW 13, LLC-MK2). Virus izolasyonu bu şekilde 2-5

günde yapılabilir<sup>4</sup>. Son zamanlarda, revers transkriptaz PCR gibi moleküler yöntemler erken tanıda tercih edilen tanı yöntemleridir<sup>4</sup>. Antijen yakalnamasına dayalı ELISA'nın geçerli ve uygulanabilir bir yöntem olduğu görülmüştür. Sensitivitesi az olmasına rağmen bu yöntem ile antiviral tedavi gerektiren çok şiddetli hastalar tespit edilebilir<sup>34</sup>.

Kırım Kongo hemorajik ateşi virus enfeksiyonunun erken teşhisi için en çok tercih edilen revers transkriptaz PCR yöntemidir. Bu yöntem yüksek derecede özgür, duyarlı ve hızlıdır<sup>35</sup>. Daha duyarlı ve özgün olan yeni geliştirilmiş yöntem otomatize "real-time assay"dır. Bu yöntem ile kontaminasyon riski en aza indirilmektedir<sup>36</sup>.

### Tedavi

Destek tedavisi hastanın tedavisinin temelini oluşturur. Bunun yanında hastanın sıvı ve elektrolitlerinin izlenmesi, kan komponentlerinin izlenmesi ve gerekirse replasmanın yapılması önemlidir (taze donmuş plazma, trombosit süspansiyonu). Kanama izlemi ve gerekirse tam kan replasmanı, şok durumunda vazopressörlerin kullanımı gerekebilmektedir.

Enfekte hastanın tedavisinde etki mekanizması belli olmamasına rağmen ribavirin tercih edilen antiviral ajandır<sup>37</sup>. Ancak randomize klinik çalışmalardan çıkartılan sonuçlarda KKHA'lı hastaları tedavisinde başarılı olduğu yönünde kanıtların olmadığı akılda tutulmalıdır. Ribavirin'in KKHA etkenine maymun vero hücrelerinde in vitro etkinliği belirlenmiştir. Hayvan deneylerinde enfekte farelerde viremiyi önlemediği ancak organ patolojisini engellediği gösterilmiştir. Hafif vakalar ribavirin ile tedavi edilmemeli, ağır vakalar tanımlanarak tedavi edilmelidir (Tablo IV)<sup>38</sup>. Ribavirin oral veya parenteral olarak kullanılabilir ve birçok ülkede her iki şekilde bulunmaktadır; ülkemizde her iki şekli de bulunmaktadır. Hastalar 10 gün tedavi edilmelidir. Hemolitik anemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi ribavirin kullanan hastalarda bildirilmiştir. Türkiye'de ribavirin alan hastalarda

**Tablo IV.** Ribavirin oral ve parenteral kullanımı

IV kullanım 2 gr (30 mg/kg) yükleme dozu,  
4x1 gr (15 mg/kg)/4 gün,  
3x0.5 gr (7.5 mg/kg)/6 gün.

Oral kullanım 2 gr yükleme dozu,  
4x1 gr/4 gün,  
4x0.5 gr/6 gün.

yan etki bildirilmemiştir. Yapılmış bir çalışmaya göre pasif immünoterapi önerilmektedir. Ancak iyileşen hastalardan elde edilen bağışık serum bazı durumlarda kullanılmış olmasına rağmen yararı gösterilememiştir<sup>39</sup>.

### Korunma

Tüm enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi KKHA'da korunma ve kontrol önlemlerinin alınması çok önemli ve gereklidir. Kene ile mücadele birinci basamağı oluşturmaktadır. Keneler yumurta dönemleri hariç diğer biyolojik evrelerinde insanlara saldırarak kan emebilir (Şekil 3). Genel olarak da konakçı spesifitesi göstermezler. Coğrafik bölgelere göre ve türlere göre değişmekle beraber, KKHA'yı bulaştıran hyalomma soyuna ait keneler genel olarak Nisan ve Ekim aylarında aktiftirler; bu dönemlerdeki salgınların sebebi de budur. Bu nedenle öncelikle konakçılar kenelerden uzak tutulmalı ve kenelerin kan emmeleri engellenmelidir<sup>38</sup>.

Mümkün olduğu kadar kenelerin bulunduğu alanlardan (hayvan barınakları, piknik amaçlı gidilen su kenarı, otlak şeklindeki yerler, çalı çırpı ve güz ot bulunan yerler, av alanları, orman gibi) kaçınılması gerekmektedir. Eğer bu tür ortamlarda bulunuluyorsa çıplak ayakla 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.

Hayvancılıkla uğraşanlar hayvanlarını kenelere karşı uygun akarisitlerle ilâçlamalı ve hayvan barınakları kenelerin yaşayamayacağı şekilde yapılmalı, çatlaklar tamir edilmeli ve badana yapılmalıdır. Gerek insanları gerekse hayvanları kene saldırılarından korumak için "repellent" olarak bilinen böcek kaçırıcılar cilde sürülerek veya elbiselere emdirilerek kullanılabilir. Aynı maddeler hayvanların baş veya bacaklarına uygulanabilir; ayrıca, bu maddelerin emdirildiği plâstik şeritler, hayvanların kulaklarına veya boynuzlarına takılabilir<sup>39</sup>.

Mera, çayır, çırpı ve güz otların bulunduğu yerler gibi kenelerin yaşamasına müsait alanlarda, diğer canlılara ve çevreye zarar vermeden, insektisit uygulamalarına başvurulabilir.



Hasta bir kişinin hastaneye yatırılması ile nozokomiyal enfeksiyon riski ortaya çıkmaktadır. Geçmişte bununla ilgili salgınlar bildirilmiştir. Bu yüzden etkili enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalıdır. Ayrıca sağlık çalışanlarının korunması önemlidir. Hastanın kan ve vücut sıvıları ile temastan kaçınılmalıdır. Bu şekilde bir temasın söz konusu olması halinde, temas edenin en az 14 gün kadar ateş ve diğer belirtiler yönünden izlenmesi gerekmektedir<sup>38</sup>. KKHA'lı hastalara yapılan uygulamalar sırasında kazara iğne batması söz konusu olursa, iğnenin battığı yere %70'lik alkol 20-30 saniye uygulanır, sonra sabunlu su ile yıkanır. Hızlı akan su altında 20-30 saniye kadar tutulur. Hastanın kan ve vücut sıvılarına yine kazara bir temas olması halinde, enfekte materyale maruz kalan bölge sabunlu su ile iyice yıkanır. Şayet göze enfekte materyal sıçraması söz konusu olursa, bu durumda göz temiz su ile iyice yıkanmalıdır. Şüpheli veya doğrulanmış olgu ile temas sonrasında oral ribavirin 4x0.5 gr başlanmalıdır<sup>2</sup>.

#### KAYNAKLAR

- 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 hemorrhagic fever. *J Virol Methods* 1998; 70:129-137.
- Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:203-214.
- Watts DM, Ksiazek TG, Linthicum KJ, Hoogstraal H. Crimean-Congo hemorrhagic fever. In: Monath TP, (ed). *The Arboviruses: Epidemiology and Ecology*, Vol 2. Boca Raton, FL, USA: CRC Press; 1988: 177-260.
- Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antivir Res* 2004; 64: 145-160.
- McCormick JB, King IJ. A case-control study of the clinical diagnosis and course of Lassa fever. *J Infect Dis* 1987; 155: 445-455.
- Le Guenno B. Emerging viruses. *Sci Am* 1995; 273: 56-64.
- Centers for Disease Control and Prevention. Bioterrorism agents/diseases. <http://www.bt.cdc.gov/Agent/Agentlist.asp> (accessed Feb 16, 2006).
- Simpson DI. Viral haemorrhagic fevers of man. *Bull WHO* 1978; 56: 819-832.
- Papa A, Ma B, Kouidou S, et al. Genetic characterization of the mRNA segment of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strains, China. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 50-53.
- Simpson DI, Knight EM, Courtois G, Williams MC, Weinbern MP, Kibukamusoke JW. Congo virus: a hitherto undescribed virus occurring in Africa. *Human isolations-clinical notes. East Afr Med J* 1967; 44: 86-92.
- Ahmad K. Outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Pakistan. *Lancet* 2000; 356: 1254.
- 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, January 21-23, 2003.
- el-Azazy OM, Scrimgeour EM. Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection in the western province of Saudi Arabia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; 91: 275-278.
- 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.
- Papa A, Christova I, Papadimitriou E, Antoniadis A. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Bulgaria. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1465-1467.
- 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.
- Elliott RM, Schmaljohn CS, Collett MS. Bunyaviridae genome structure and gene expression. *Curr Top Microbiol Immunol* 1991; 169: 91-141.
- 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: 676-681.
- LeDue JW. Epidemiology of hemorrhagic fever viruses. *Rev Infect Dis* 1989; 11 (Suppl. 11): 730-735.
- Harxhi A, Pilaca A, Delia Z, Pano K, Rezza G. Crimean-Congo hemorrhagic fever: a case of nosocomial transmission. *Infection* 2005; 33: 295-296.
- 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: 729-732.
- Karti SS, Odabasi Z, Korten V, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis* 2004; 19: 1379-1384.
- 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: 711-717.
- Hoogstraal H. The epidemiology of tick borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol* 1979; 15: 307-417.
- Suleiman MN, Muscat-Baron JM, Harries JR. et al. Congo/Crimean haemorrhagic fever in Dubai. An outbreak at the Rashid hospital. *Lancet* 1980; 2 :939-941.
- Swanepoel R, Shepherd AJ, Leman PA, et al. Epidemiologic and clinical features of Crimean-Congo hemorrhagic fever in southern Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1987; 36: 120-132.
- Karti SS, Odabasi Z, Korten V, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis* 2004; 19: 1379-1384.

28. Bakır M. Kırım Kongo Hemorajik Ateşi Kliniği ve Olgular. XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongre Kitabı, 2004: 213-214.
29. Saluzzo JF, Aubry P, McCormick J, Digoutte JP. Haemorrhagic fever caused by Crimean Congo haemorrhagic fever virus in Mauritania. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1985; 79: 268.
30. Geisbert TW, Jahrling PB. Exotic emerging viral diseases: progress and challenges. *Nat Med* 2004; 10: S110-S121.
31. Feldman H, Jones S, Klenk HD, Schnittler HJ. Ebola virus: from discovery to vaccine. *Nat Immunol* 2003; 3: 677-685.
32. Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA. Antibody response in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989; 11: S801-S806.
33. Saijo M, Tang Q, Shimayi B, et al. Recombinant nucleoprotein-based serological diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infections. *J Med Virol* 2005; 75: 295-299.
34. Burt FJ, Leman PA, Abbott JC, Swanepoel R. Serodiagnosis of Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Epidemiol Infect* 1994; 113: 551-562.
35. 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: 190-196.
36. Drosten C, Gottig S, Schilling S, et al. Rapid detection and quantification of RNA of Ebola and Marburg viruses, Lassa virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Rift Valley fever virus, dengue virus, and yellow fever virus by real-time reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2323-2330.
37. 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: 581-585.
38. WHO. Crimean-Congo haemorrhagic fever. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs208/en/> (accessed Feb 17, 2006).
39. Vassilenko SM, Vassilev TL, Bozadjiev LG, Bineva IL, Kazarov GZ. Specific intravenous immunoglobulin for Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet* 1990; 335: 791-792.