

T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ ÖN TANISI İLE TAKİP
EDİLMİŞ ÇOCUK VAKALARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Şeyma ÜNÜVAR

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2017

T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ ÖN TANISI İLE TAKİP
EDİLMİŞ ÇOCUK VAKALARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Şeyma ÜNÜVAR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Erhan KARAASLAN

TOKAT

2017

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince yakın çalışma olanağı bulduğum, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Başkanımız Doç. Dr. Resul YILMAZ olmak üzere, tez hocam Yrd. Doç. Dr. Erhan KARAASLAN' a, birlikte çalıştığım tüm öğretim üyelerine ve desteklerini her zaman hissettiğim asistan ve hemşire arkadaşlarıma, istatistik alanında büyük yardımı olan Dr.Soner SORHAN' a;

Bugüne gelebilmemi sağlayan idealist aileme, ağacın yaşken eğilmesini sağlayan ilkokul öğretmenim sevgili Nurten teyzeme ve mucizesiyle çocuk hekimliğine hayatım boyunca bambaşka bir gözle bakmamı sağlayacak yeğenim Batu Ateş' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Çalışmamızın amacı Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servisinde Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) tanısı ile takip edilmiş hastaların klinik, demografik özelliklerinin ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesidir.

Ocak 2012-Temmuz 2016 tarihleri arasında KKKA öntanısı alan hastaların kayıtları tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Vakaların epidemiyolojik, demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar verileri, tedavi şekilleri ve sonuçları dosyalardan tespit edildi.

Ocak 2012-Temmuz 2016 tarihleri arasında KKKA öntanlı 100 hasta tespit edildi. Hastaların %52' si kırsal kesimden geliyordu. En çok başvuru Nisan ve Haziran (%69) ayları aralığında idi. Hastaların %100' ünde kene ile temas öyküsü vardı. Hastaneye başvuru esnasında başlıca semptomlar ve bulgular ateş (%38), hematolojik bulgular (%34), halsizlik (%47), karın ağrısı (%11), başağrısı (%25), kas ağrısı (%44) idi. Hastaneye başvuru esnasında hastaların %6' sinda trombositopeni, %26' sinda lökopeni, %26' sinda yüksek AST, %12' inde yüksek ALT, %44' ünde yüksek LDH, %70' inde yüksek CPK, %8' inde uzamış PT, %28' inde uzamış PTT, %13' ünde yüksek INR saptandı. Hastaların tamamı destek amaçlı sıvı-elektrolit tedavisi, %5' i aferezli trombosit süspansiyonu, %13' ü taze donmuş plazma, %12' si tekrarlayan sayıda eritrosit süspansiyonu, %13' ü ribavirin tedavisi aldı. Takibe aldığımız hastalarımız şifa ile taburcu edildi.

Sonuç olarak, KKKA klinik bulguları çocuklarda erişkinlere benzerdir ve ancak KKKA çocuklardaki seyri daha iyidir. Etkinliği kesin olarak kanıtlanmış bir tedavi methodu henüz bulunmamakta olup tedavinin en büyük bölümünü destek tedavisi oluşturmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi, Çocuklar, Destek tedavi

ABSTRACT

The aim of our study is to evaluate the clinical, demographic and laboratory findings of the patients who were followed up with the diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) in Gaziosmanpaşa University Medical Faculty Child Health and Diseases Service.

The medical records of the records of patients who had CCHF prevalence between January 2012 and July 2016 were reviewed retrospectively. Epidemiological, demographic and clinical characteristics of the cases, laboratory data, treatment modalities and results were extracted from the files.

Between January 2012 and July 2016, a total of 100 patients with CCHF were detected. 52 % of the patients came from rural areas. The most applications were in April and June (69 %) months. 100 % of the patients had a history of contact with ticks. The main symptoms and signs were fever (38%), haematological findings (34%), malaise (47 %), abdominal pain (11 %), headache (25 %) and muscle pain (44 %). At the time of admission to the hospital, 6 % of patients had thrombocytopenia, 26 % had leukopenia, 26 % had high AST, 12 % had high ALT, 44 % had high LDH, 70 % had high CPK, 8 % , Prolonged PTT in 28 % and high INR in 13 %. All patients underwent liquid-electrolyte therapy for support, 5 % aphasic platelet suspension, 13 % fresh frozen plasma, 12 % repeated erythrocyte suspension, and 13 % received ribavirin treatment. Our patients we were taking were discharged with healing.

In conclusion, clinical manifestations of CCHF are similar to adults in children and CCHF is more favorable in children. There is no definitive proven treatment method yet, and most of the treatment is supportive treatment.

Key words: Crimean-Congo hemorrhagic fever, Children, Supportive treatment

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	vii
TABLolar.....	viii
ŞEKİLLER	x
GİRİŞ ve AMAÇ	1
I-GENEL BİLGİLER.....	3
1. TANIM	3
2. KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞ VİRÜSÜ	4
2.1. Tarihçe Ve Virüsün Keşfi.....	4
2.2. Virüsün Sınıflandırılması.....	5
2.3. Virüsün Yapısı Ve Moleküler Biyolojisi	5
2.4. Virüsün Tür Çeşitliliği Ve Filogenetik Çalışmalar	8
3. EKOLOJİ	9
3.1. Vertebralı Rezervuar Taşıyıcılar.....	9
3.2. Kene Vektörler	10
3.2.1. Kene Yaşam Döngüsü	13
3.3. İklim Değişiminin Etkisi.....	14
4. EPİDEMİYOLOJİ.....	15
4.1. Nazokomiyal KKKA Epidemileri	17
4.2. Seroepidemiolojik Çalışmalar	20
5. İNSANLARDA ENFEKSİYON İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ	20
5.1. Bulaşma	20
5.2. Risk Grupları	21
6. PATOGENEZ.....	22
7. KLİNİK ÖZELLİKLER.....	26
7.1. İnkübasyon Dönemi (Kuluçka Dönemi)	27
7.2. Prehemorajik Dönem	28
7.3. Hemorajik Dönem	28

7.4. Konvelesan Dönem (İyileşme Dönemi)	29
8. TANI	29
8.1. Tanı Basamakları	30
8.1.1. Epidemiyolojik Hikaye	30
8.2.1. Klinik Tanımlama	30
8.2.2. Destekleyici Bulgular	31
8.2.3. Olgu Tanımları	31
8.2. Biyokimyasal Testler	31
8.3. Virüs İzolasyonu	32
8.4. İmmunolojik Yöntemler	32
8.5. Moleküler Yöntemler	33
9. AYIRICI TANI	34
10. TEDAVİ	34
10.1. Sıvı Tedavisi	35
10.2 Antiviral İlaçlar	35
10.3. Interferon	37
10.4. Kan Ürünleri	38
10.5. Konvelesan Plazma Tedavisi	38
10.6. Koagülasyon Modülatörleri	39
10.7. İmmünomodülatörler	39
10.8. Maruziyet Sonrası Profilaksi	39
10.9. Solunum Desteği	39
11. KORUNMA VE KONTROL	40
12. MORTALİTE İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ	41
13. POTANSİYEL BİYOTERÖRİZM KAYGILARI	42
II-GEREÇ ve YÖNTEM	43
1. KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİNİN ÖZGÜL TANISI VE KKKA HASTASININTANIMLANMASI	43
1.1. Demografik ve Epidemiyolojik Risk Faktörleri:	45
1.2. Klinik Bulgular:	45
1.3. Laboratuvar Bulguları:	45
1.4. Diğer Laboratuvar Tetkiklerinin Çalışılması :	46
1.5. Tanımlar	46

2. TEDAVİ.....	48
2.1. Sıvı-elektrolit tedavisi	48
2.2. Ribavirin Tedavisi	48
2.3. Destek Tedavisi.....	48
2.4. Sonuç Verileri	48
2.5. İstatistiksel Analiz.....	49
III- BULGULAR.....	50
1. HASTALARIN DERMOGRAFİK VE EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ	50
2. HASTALARIN BAŞVURU ESNASINDA KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	54
3. HASTALARIN LABORATUAR BULGULARI	57
4. TEDAVİ.....	65
4.1. Ribavirin Tedavisi	65
4.2. Destek Tedavisi.....	66
IV- TARTIŞMA	67
V-KLİNİK İZLEM VE SONUÇ	76
KAYNAKLAR	78

KISALTMALAR

aPTT:	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ALT:	Alanin Aminotransferaz
AST:	Aspartat Aminotransferaz
BK:	Beyaz Küre
CDC:	Amerikan Hastalık Kontrol Koruma Merkezi
CPK:	Kreatin Fosfokinaz
DİK:	Dissemine İntravasküler Koagülopati
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
ELISA:	Enzyme-Linked Immunoassay
ES:	Eritrosit Süspansiyonu
ESR:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GİS:	Gastrointestinal Sistem
Hb:	Hemoglobin
HÜS:	Hemolitik Üremik Sendrom
IFA:	İmmünofloresan Antikor
INR:	International Normalized Ratio
ITP:	Idiyopatik Trombositopenik Purpura
KKKA:	Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi
KKKAV:	Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü
LDH:	Laktat Dehidrogenaz
NP:	Nükleokapsit Proteini
PLT:	Trombosit
PT:	Protrombin Zamanı
RT-PZR:	Real-Time Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RVFV:	Rift Valley Fever Virüs
SIRS:	Sistemik İnflamatuvar Response Sendromu
SPSS:	Statistical Package for Social Sciences
TDP:	Taze Donmuş Plazma
TS:	Trombosit Süspansiyonu
VKA:	Viral Kanamalı Ateş

TABLÖLAR

Tablo

1. KKKAV ile İlişkili Başlıca Kene Türleri ve Görüldüğü Ülkeler	11
2. KKKK Salgınları	16
3. Nazokomiyal KKKK Epidemileri	19
4. Ülkemizde 2013 Yılına Kadar İzlenen KKKK Vakalarının Başlıca Semptomları	26
5. Sağlık Bakanlığı KKKK Tanımlaması	44
6. Çalışmamızda Cinsiyet Dağılımına Göre PCR Pozitifliği	50
7. Çalışmamızda Yaş Grubu Dağılımına Göre PCR Pozitifliği	51
8. Çalışmamızda Yerleşim Alanına Göre PCR Pozitifliği	51
9. Çalışmamızda Hastaların Keneye Yaklaşımının Değerlendirilmesi	52
10. Çalışmamızda PCR Pozitifliğine Mevsimsel Etki	53
11. Çalışmamızda PCR Pozitifliğine Aile Öyküsünün Etkisi	53
12. Çalışmamızda Hastaların Hastaneye Başvuru Süresinin Değerlendirilmesi	53
13. Hastaların Başvuru Esnasındaki Klinik Özellikleri	54
14. Kene Tutunması ile Başvuran Vakalarımızda Klinik Özellikler -1	54
15. Kene Tutunması ile Başvuran Vakalarımızda Klinik Özellikler -2	55
16. Kene Tutunması ile Başvuran Vakalarımızda Klinik Özellikler -3	56
17. Kene Tutunması ile Başvuran Vakalarımızda Yatış Endikasyonları	57
18. Kene Tutunması ile Başvuran Vakalarımızın Hastanede Kalış Süreleri	57
19. Hastaların Başvuru Esnasında Laboratuvar Sonuçları	58
20. Kene Tutunması ile Başvuran Vakalarımızda Lab. Değerleri -1	59
21. KKKK Tanılı Hastalarda Başvuru ve Taburculuk Anında Hgb Ölçümleri	59
22. Kene Tutunması ile Başvuran Vakalarımızda Lab. Değerleri -2	60
23. KKKK Tanılı Hastalarda Başvuru ve Taburculuk Anında WBC Ölçümleri	60
24. Kene Tutunması ile Başvuran Vakalarımızda Lab. Değerleri -3	61
25. Kene Tutunması ile Başvuran Vakalarımızda Lab. Değerleri -4	61
26. KKKK Tanılı Hastalarda Başvuru ve Taburculuk Anında PLT Ölçümleri	61
27. Kene Tutunması ile Başvuran Vakalarımızda Lab. Değerleri -5	62
28. KKKK Tanılı Hastalarda Başvuru ve Taburculuk Anında INR Ölçümleri	62
29. Kene Tutunması ile Başvuran Vakalarımızda Lab. Değerleri -6	63

30. KKKA Tanılı Hastalarda Başvuru ve Taburculuk Anında AST Ölçümleri	64
31. KKKA Tanılı Hastalarda Başvuru ve Taburculuk Anında CK Ölçümleri	64
32. KKKA Tanılı Hastalarda Başvuru ve Taburculuk Anında LDH Ölçümleri	64
33. Kene Tutunması ile Başvuran Vakalarımızda Lab. Değerleri -7	65
34. Kene Tutunması ile Başvuran Vakalarımızda Lab. Değerleri -8	65
35. Çalışmamızda Seçili Olgularda Ribavirin Kullanımı	66
36. Çalışmamızda Uygulanan Destek Tedavi Protokolünün Değerlendirilmesi	67

ŞEKİLLER

Şekil

1. KKKAV Moleküler Yapısı	6
2. Bunyaviridae Ailesi Virüslerinin Replikasyon Siklusu	8
3. Hyolemma Marginatum Bulunduğu Yaşam Formları	11
4. H. Marginatum Kenelerinin Ülkemizde Dağılımı	12
5. H. Marginatum Yaşam Döngüsü	15
6. İllere Göre KKKA İnsidansı, 2015 (1/100000)	17
7. Ülkemizde 2002-2013 Yılları Arasında Görülen Toplam KKKA Vaka Sayısı ve Ölümmler	18
8. KKKAV ile Enfekte Farelerin Postenfeksiyöz 3. Günde Histopatolojik Değişiklikler	23
9. Fagosit Edilmiş Eritrosit ve Trombosit	24
10. VKA Hastalıklarında Patogeneze	26
11. KKKA Kliniği ve Lab. Seyri	27
12. Ribavirinin Tedavide Etkili Olduğu Fazlar	37
13. Sağlık Bakanlığı KKKAH Vaka Yönetim Algoritması	47

GİRİŞ ve AMAÇ

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA), insanlarda akut gelişen yüksek ateş ve kanamaya hatta şok tablosuna sebep olarak önemli bir mortalite nedeni olan zoonotik bir Viral Kanamalı Ateş (VKA) hastalığıdır (1).

Günümüzde tanımlanmış kanamalı viral ateş nedenleri; Filoviridae (Marburg ve Ebola virüs), Bunyaviridae (KKKA, Rift Valley Fever (RFV) ve Hantavirüs), Arenaviridae (Machupo, Sabia ve Guanarito virüs, Lassa virüs, Junin), Flaviridae (Yellow Fever Virüs ve Dengue Virüsü) ailelerine ait RNA virüsleridir.

Bunyaviridae ailesinin Nairovirüs türü KKKA' ine sebep olur. Bunyavirüsler tek iplikçikli RNA içeren negatif polariteli, zarflı virüslerdir. Ana vektör Hyalomma genusundan keneler olmakla birlikte ixoid ve argasid türü kenelerde familyanın bulaşından sorumludur. Vaka sıklığı Son on yılda önemli oranda artmıştır. İlk vaka ülkemizde 2002 yılında bildirilse de komşu ülkelerde 1970 yıllarından itibaren epidemiler raporlanmaktadır (1,2). Ülkemizde her mevsimde önemli bir halk sağlığı problemi olan KKKA ile ilgili, dünyada en çok vaka bildirimi yapan ülke olmamıza rağmen pediatrik vakalarda yayın sayısı oldukça kısıtlıdır.

Virüsün insanlara bulaşmasında nazokomiyal yol da tanımlansa çoğunlukla bulaş enfekte kenelere direk temas ya da enfekte hayvanların vücut sıvılarına temas etme sonucunda gerçekleşir.

Hastalık patofizyolojisinde Naturel Killer (NK) hücre, makrofaj aktivasyonu ve hemofagositozun muhtemelen rol aldığı düşünülmektedir. Vasküler hasara bağlı gelişen endotel disfonksiyonu kanamaya sebep olur ve bu da hastalığa bağlı ölümlerin en sık sebebidir. Virüsün hedef hücrelere olan etkisi hastalığın belirti ve bulguları ortaya çıkmaktadır. Hastalığın kliniğinde ani gelişen ateş, halsizlik, iştahsızlık, myalji, öksürük, baş ağrısı ve karın ağrısı sıklıkla görülmektedir. Kanama bulguları ise çeşitli şekillerde kendini gösterebilir. Dissemine Intravasküler Koagulopati (DIC) gelişen vakalarda mortalite riski artmıştır ve en kötü prognoz bu gruba aittir.

Laboratuvar incelemelerinde kemik iliği tutulumuna bağlı olarak sıklıkla lökopeni ve trombositopeni, viral sitopati nedeni ile kas ve karaciğer enzimlerinde yükseklik; koagölasyon parametrelerinde ise uzama görölmektedir.

Kırım Kongo Kanamalı Ateşı kliniğinde mevcut olan aniden başlayan yüksek ateş, trombositopeni ve karaciğer enzimlerinde yükselme gibi bulgular patojen ve non patojen birçok hastalıkta da olabileceği için ayırıcı tanı dikkatli yapılmalıdır. Patojen nedenler arasında brucelloz, leptospiroz, Q ateşı, riketsiyoz; non patojen nedenlerde ise B12 vitamin eksikliği, kollagen doku hastalıkları, maligniteler benzer klinikle karşımıza çıkabilmektedir.

Kırım Kongo Kanamalı Ateşı immunpatolojisi henüz net bir şekilde açıklanamamıştır. Bu nedenle uygulanan tedaviler çoğunlukla destek tedavisi şeklindedir. Biyoterörizm ajanı olarak kullanılması ile ilgili endişelere de henüz aşısı veya etkili tedavi protokolu bulunamamıştır. Konu olan KKKA için etkin bir tedavi geliştirme açısından çalışmalar tüm dünyada sürdürölmektedir.

Bu bilgiler ışığında; bu çalışma da, Kırım Kongo Kanamalı Ateşı şüphesi ile kliniğimizde takip ettiğimiz hastalarımızda; erken tanının önemine, uyguladığımız destek tedavisinin hastanede kalış süresinin kısalmasına ve komplikasyonların gelişmesini önlemedeki etkisini gözlemlemek hedefi ile; retrospektif olarak değerlendirilme yapılmıştır.

I-GENEL BİLGİLER

1. TANIM

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA), insanlarda akut gelişen yüksek ateş ve kanamaya hatta şok tablosuna sebep olarak önemli bir mortalite nedeni olan zoonotik bir Viral Kanamalı Ateş (VKA) hastalığıdır (1).

Günümüzde tanımlanmış kanamalı viral ateş nedenleri; Filoviridae (Marburg ve Ebola virüs), Bunyaviridae (KKKA, Rift Valley Fever (RFV) ve Hantavirüs), Arenaviridae (Machupo, Sabia, Lassa virüs, Junin ve Guanarito virüs), Flaviridae (Yellow Fever Virüs ve Dengue Virüsü) ailelerine ait RNA virüsleridir.

Bunyaviridae ailesinin Nairovirüs türü KKKA' ine sebep olur. Bunyavirüsler tek iplikçikli RNA içeren negatif polariteli, zarflı virüslerdir. Vektörü Hyalomma genusundan kenelerdir. Vaka sıklığı Son on yılda önemli oranda artmıştır. İlk vaka ülkemizde 2002 yılında bildirilse de komşu ülkelerde 1970 yıllarından itibaren epidemiler raporlanmaktadır (1,2). Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) Asya, Afrika, Doğu Avrupa ve Orta Doğu olmak üzere yaklaşık 30 ülkede tanımlanmış önemli halk sağlığı problemi yaratan viral bir enfeksiyo (1,3).

Virüsün insanlara bulaşma şekli genellikle enfekte kenelere temasla ya da enfekte hayvanların vücut sıvılarına temas etme sonucunda gerçekleşir. İnsandan insana nazokomiyal bulaş da bildirilmiştir. Virüs insanlarda %3-30 mortaliteyle seyreden ciddi kliniğe yol açar (4,5).

Virüsün hedef hücrelere olan etkisi hastalığın belirti ve bulguları ortaya çıkmaktadır. Hastalığın kliniğinde ani gelişen ateş, halsizlik, iştahsızlık, myalji, öksürük, baş ağrısı ve karın ağrısı sıklıkla görülmektedir. Kanama bulguları ise çeşitli şekillerde kendini gösterebilir. Dissemine Intravasküler Koagulopati (DIC) gelişen vakalarda mortalite riski artmıştır ve en kötü prognoz bu gruba aittir (6).

2. KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞ VİRÜSÜ

2.1. Tarihçe ve Virüsün Keşfi

Günümüzde KKKA olduğu kabul edilen hastalığı ilk kez 12. yüzyılda Tacikistan'da yaşayan bir hekim bildirmiştir. Tanımına göre vücut sıvılarında, dış etinde ve vücut boşluklarında kan saptanan bir hastalıktır (1). KKKA' ya şuanki tanımlaması yapılana dek 'Khungribta' (kan-alımı), 'Khunymuny' (burun kanaması) ve 'Karakhalak' (kara ölüm) gibi isimler verilmiştir (1).

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi hastalığı 1944-45 yıllarında Kırım'da savaş sırasında köylülere ürün toplamada yardım ettikleri rivayet edilen 200 Sovyet ordu personelinin hastalanması ile tanımlanmaya başlamış ve modern tıp biliminin gündemine girmiştir (3). Keneler ile hastalığın ilişkisi farkedilmiş ve Kırım Kanamalı Ateşi olarak tanımlanmıştır. Sonrasında etken virüs, Hyalomma marginatum larvalarında ve erişkin kenelerinde ayrıca enfekte olduğu düşünülen vakaların vücut sıvılarından izole edilmiştir (7). 1956 yılında Kongo' da izole edilen Kongo virüs ile KKKAV' nün aynı virüsler olduğu anlaşılıp günümüzde de bilinen şekilde tanımlanmıştır (8).

Poliomiyelit ve Viral Ensefalitler Enstitüsünde Chumakov-Butenko ve arkadaşları tarafından 1967' de virüs izolasyonunda ilk kez yenidoğan beyaz fare ve yenidoğan beyaz ratları kullanarak yapılmış ve kompleman fiksasyonu yöntemi ile doğrulanmıştır (9,10). Kullanılan bu method ile daha sonra Astrakhan'da Drostov isimli hastadan izole edilen Drostov suşu deneysel çalışmalarda prototip suş olarak kullanılmaya başlanmış olup bu suş serolojik antikor-antijen üretilmesi, farklı coğrafik bölgelerden virüs tanımlanması ve sınıflandırılması imkanı sağlamıştır (9,10).

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi ülkemizde ilk defa 2002 senesinde Tokat ilimizde tanımlanmış olup sonrasında bazı nedenlerle çevre il ve bölgelere de yayılmıştır.

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Kelkit Vadisinde endemiktir (11). Vadide Akdeniz iklimi hakimdir. KKKA için Ege Bölgesi endemik kabul edilmese de 2006

senesinden itibaren Aydın'dan da olgular rapor edilmektedir (11). Üstelik vaka bildirim alanları ülkemizde her sene genişlemektedir (12).

2.2. Virüsün Sınıflandırılması

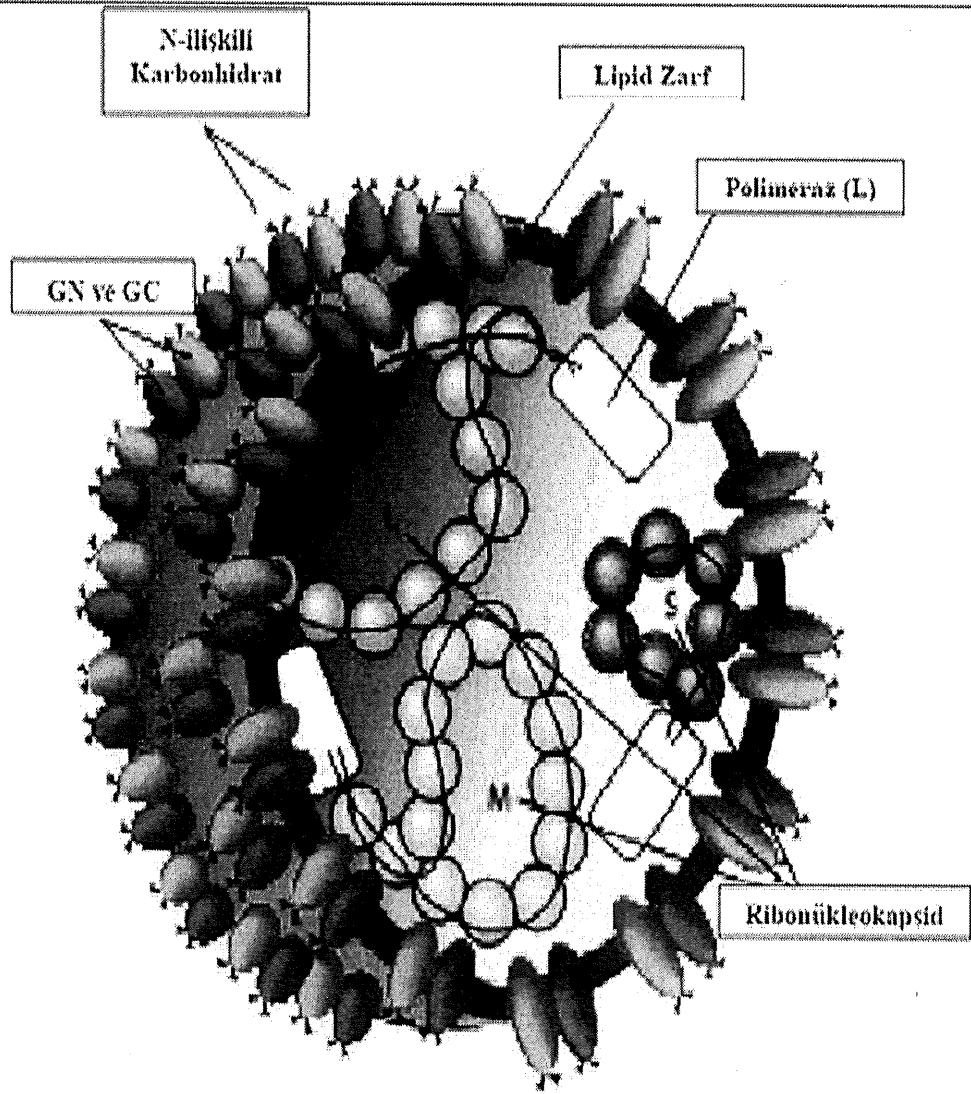
Bunyaviridae ailesinin 34 viral ırk içerdiği Uluslararası Virüs Toksonomi Komitesinin raporlarında belirtilmektedir. KKKA virüsü, Bunyaviridea familyasından Nairovirüs cinsi olup, negatif polariteli, zarflı, tek sarmallı RNA virüsüdür. Aynı familyadan tanımlanmış diğer türler Hantavirüs, Phlebovirüs, Tosbovirüs, Orthobunyavirüs'tür ve tüm familyanın bulaşından ixodid veya argasid keneleri sorumlu bildirilmektedir (13).

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi virüsü, Nairobi Koyun hastalığı ve Dugbe virüslerini içeren Nairobi koyun virüsü en önemli serogruplardır. Her üçü de insanlarda enfektiftir ancak Nairobi Hastalığı ve Dugbe virüsü primer olarak koyun ve keçiler için patojen olarak bildirilmiştir (13).

2.3. Virüsün Yapısı Ve Moleküler Biyolojisi

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü moleküler yapısına ait fazla çalışma bulunmamaktadır. KKKAV' nün temel özelliklerinin (morfogenez, üreme siklusu ve fizikokimyasal özellikleri) ve moleküler yapısının (Şekil 1) Bunyaviridae familyası ile ortak noktaları mevcuttur (14).

Nairovirüsler dayanıklı olmadığı için konakçı dışında yaşamaları mümkün değildir. Bu virüsler laboratuvar ortamında 30 dakikada 56°C'de aktifliğini yitirirken konak kanı ortamında 40°C'de 10 gün canlılığını sürdürebilmektedir. Virüs ultraviyole ışınları ile aktifliğini hızla yitirirken %1 hipoklorit veya %2 gluteraldehite duyarlılık gösterir ve kültürlerde üretilir (15,16).



Şekil 1. KKKAV' nün Moleküler Yapısı (1)

KKKA virion çapı elektron mikroskopunda yaklaşık 100 nanometre çapında ve küresel olarak görülmüştür. Lipid yapıda 5-7 nm kalınlıkla bir zarf ile çevrili olduğu, 8-10 nm uzunlukta glikoprotein çıkıntılarının da bu zarf üzerinde olduğu saptanmıştır (16). Hedef hücrelerin reseptör bölgelerinin tanınmasından sorumlu olan kısmın bu glikoprotein çıkıntılar olduğu düşünülmektedir. Virüsler reseptörlere yapışır, içeri endositoz ile alınır ve sitoplazmada replikasyonları gerçekleşir.

Sanchez ve arkadaşları tarafından KKKA virüs glikoproteinlerinin moleküler özelliklerini yakın zamanda çalışmış olup, olgun Gn ve Gc proteinlerinin enfeksiyon anında, virüsün predominant yapısal glikoproteinlerini meydana getirdiğini göstermişlerdir (15).

Başka bir bunyavirüs olan Uukuniemi virüsü ile KKKAV virüsü için ters genetik sistemini amaçlayan çalışmada, Uukuniemi virüsünün geliştirilmesinde kullanılan RNA polimeraz 1 transkripsiyon sisteminin kullanılması hedeflenmiştir. Bu ters genetik sisteminin geliştirilmesi, KKKAV' nün biyolojisinin anlaşılması açısından oldukça önemli bir basamaktır. Yapılan çok sayıda çalışma ile patojen klon geliştirilebilirse KKKAV için etkili tedavi tanımlanacak ve hatta aşı ile ilgili olumlu gelişmelere imkan bulunacaktır (17).

Virüse ait sekiz farklı genetik grup tanımlanmıştır. Güneydoğu Rusya ve Kosova ile ülkemizden izole edilmiş KKKAV izolatları birbirine yakındır (18).

Bunyaviridae familyasının diğer üyeleri gibi KKKAV de 3 negatif polariteli segmentli RNA genomundan oluşmaktadır. Bu segmentler küçük (S), orta (M) ve büyük (L) segmentler olarak tanımlanmıştır.

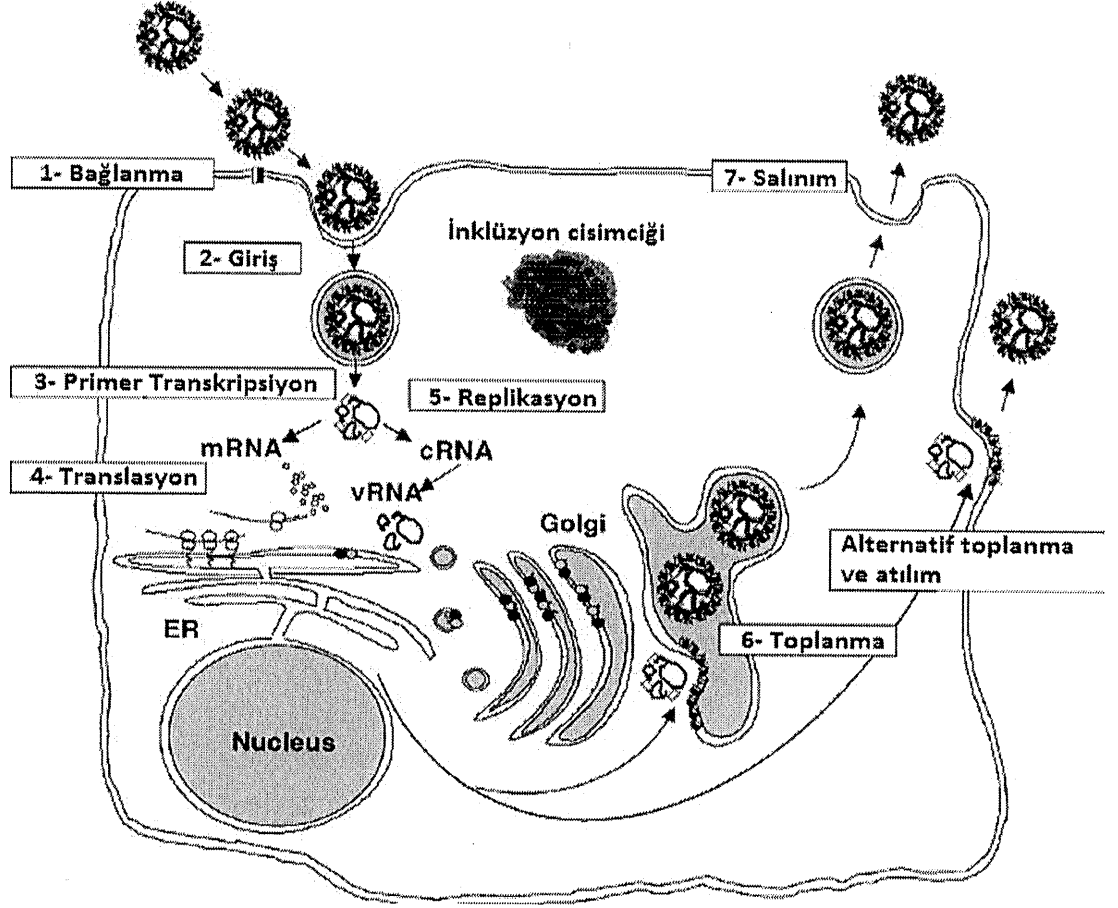
1. S (Small) Segment: Yapısal protein olan nükleokapsit proteinini (NP) kodlar ve NP, RNA segmentleri ile kompleks yaparak RNA' yı korumaktadır.
2. M (Medium) Segment: İki önemli glikoproteini (Gc ve Gn) kodlar. Gn, golgi kompartmanında, Gc ise endoplazmik retikulumda bulunmaktadır. Bunlar virüs zarfında çıkıntı şekli ile bulunur. Konak hücreye tutunma ve endositozu sağlar.
3. L (Large) Segment: Viral RNA bağımlı RNA polimerazı kodlar.

Dugbe virüsü L segmentinin nükleotid dizisine ortalama %60 benzerlik gösteren KKKAV' nin L segmentinin tüm nükleotid dizisi yakın zamanlarda iki farklı araştırma grubu tarafından yayınlanmıştır (19).

Enfektivite için S, M ve L ribonükleokapsidlerinin hepsinin virionda bulunması gerekmektedir (16).

Bunyaviridae virüslerinin replikasyon sürecinde duyarlı hücrelerdeki reseptörlere bağlanan virüsler endositoz yoluyla hücre içine girer ve replikasyon sitoplazma içerisinde gerçekleşir. Endoplazmik retikulumdan tomurcuklanarak ayrılan virionlar golgide sitoplazmik veziküller içine girer. Füzyon ile hücre dışına

virüsün en dıştaki zarı alınmış olarak çıkarlar (20). Diğer zarflı virüsler ile replikasyon aşamaları aynıdır (Şekil 2).



Şekil 2. Bunyaviridae Ailesi Virüslerinin Replikasyon Siklusu (1) :

1. Virionların hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanması.
2. Membran füzyonunu takiben viral nükleokapsitin ve RNA'ya bağlı RNA-polimerazın sitoplazmaya geçişini sağlayan endositoz.
3. İlk transkripsiyon.
4. Viral proteinlerin translasyonu.
5. Viral RNA'nın cRNA aracılığıyla replikasyonu.
6. Golgi cisimciğinde veya plazma membranında yapı taşlarının birleştirilmesi.
7. Plazma membranında tomurcuklanma ve zarlanarak hücre dışına çıkış veya Golgi cisimciğinde zarlanma.
8. eksositoz yoluyla hücre dışına çıkış.

2.4. Virüsün Tür Çeşitliliği Ve Filogenetik Çalışmalar

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü üzerine yapılan nükleik asit sekans analizleri genetik farklılıkları ortaya koymuştur. Serolojik testler yaygın virüs türleri

arasında çok az değişiklik olduğunu göstermiştir. Sovyetler Birliğinden Afrika'ya kadar değişik coğrafyalarda görülen virüs suşlarının antijenik yapıları arasında kuvvetli bir farklılık yoktur. Modifiye agar jel difüzyonu, hücre kültürü, nötralizasyon ve kompleman fiksasyon testleri ile yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen verilerde aksi ispatlanamamıştır (18).

Çin'de yapılan KKKAV sekanslarına yönelik ilk çalışmalar S RNA segmentine yönelik olmuştur. Çok sayıda merkezde sonrasında yapılmış çalışmalarda virüs izolatlarına yönelik çeşitli sekanslar yayınlanmıştır (21). L ve S segment analizlerine göre 6 tür, M segment analizlerine göre 8 tür olduğu gösterilmiştir. Rusya ve Kosova'dan tanımlanmış suşlar ile ülkemizden izole edilmiş virüs türleri, aynı M4 grubunda yer almıştır (22). KKKAV suşlarının arasında rekombinasyon oluşabildiğinden farklı coğrafik bölgelerde genetik farklılıklar yüksek oranda görülebilir (23). Wölfel ve arkadaşlarının S segment; Duh ve arkadaşlarının S, M ve L segment analizlerine göre Türkiye' de bulunan suş, Avrupa/Türkiye grubu olan 5. grupta yer aldığını göstermiştir (32).

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi virüsü 1970' te ilk kez olarak adlandırıldığında virüsün değişik coğrafyalarda aynı antijenik yapıda olması gerektiğı sanılıyordu. Fakat nükleik asid dizi analizlerindeki teknikler geliştikçe zengin genetik farklılıkları ortaya çıkarmıştır (24).

3. EKOLOJİ

3.1. Vertebralı Rezervuar Taşıyıcılar

Kene ile bulaşan diğer ajanlar gibi KKKA virüsü de çoğunlukla kene-vertebralı-kene döngüsündedir. Hayvanlar KKKAV ile enfekte olmamaktadır.

KKKAV çok sayıda evcil ve vahşi hayvandan izole edilmiştir. Tacikistan'da ise farklı olarak sürüngenlerden de izole edilmiştir (25). İran'da 88 evcil hayvanla yapılmış epidemiyolojik bir araştırmada koyunlarda % 53.3, sığırlarda % 38.5, keçilerde % 18.6 ve toplamda % 37.9 seropozitiflik bulunmuştur (26). Suudi Arabistan' da da koyun, keçi ve sığırdan seropozitiflik gösterilmiştir (27).

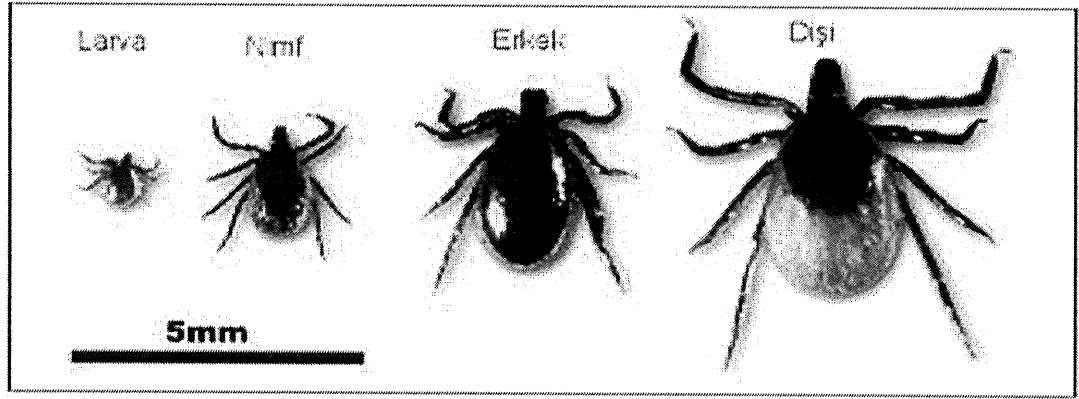
Berezin ve arkadaşları kuşlara deneysel şekilde KKKAV inokule etmiş ancak sağlıklı kaldıklarını, antikor cevabı geliştirmediklerini, viremi oluşmadığını görmüşlerdir (28). Bir başka çalışmalarında ise 600' den fazla kuşa KKKAV inokule etmişler ancak kuşların 360 tanesinin kan veya dokularında KKKAV virüsünü saptayamamışlardır (28). Böylece denilebilir ki, kuşlarda viremi olmaz ya da antikor cevabı oluşmaz. Bu sebeple KKKAV enfeksiyonuna kuşlar dirençlidir ve enfeksiyon refrakter olarak tekrarlar (5). Enfekte göçmen kuşların ülkeler arasında virüsü taşımaları bu sebeple geçerli bir iddiadır (29). 1996 senesinde Güney Afrika'da devekuşu mezbahasında 17 vakalık bir salgın olmuş, buna sebep olarak da hayvanın tüylerinin yolunduğu esnada ya enfekte keneye ya da vücut salgısına direkt temas olmasından şüphelenilmiş ve deve kuşlarının enfekte olduğunun kanıtlanmasına yönelik araştırmalar planlanmıştır. Bunun üzerine deneysel şekilde virüs, devekuşuna inoküle edilmiş ve enfekte olduğu görülmüştür. Bu yüzden 30 gün karantina süresi standart kesim öncesinde uygulanmaktadır (30).

3.2. Kene Vektörler

Dünyada farklı adlarla da bilinen keneleri yeryüzünün her yerinde görebilmek mümkündür. Günümüzde 899 kene çeşidi izole edilmiştir. Morfolojik, biyolojik ve davranış biçimlerine göre de Ixodidea (713 tür), Nuttalliellidae (1 tür) ve Argasidae (185 tür) olmak üzere 3 aile tanımlanmıştır (13).

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi başlıca vektörü Hyalomma cinsi keneler ile taşınan zoonotik viral bir enfeksiyondur. Kenelerin hem evcil hem de vahşi hayvanlarda bulunabileceği görülmüştür (Şekil 3).

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü 1960 senesinde yetişkin bir keneden ilk kez izole edilmiştir (31). Toprakta henüz beslenmemiş *H.marginatum* kene ve yumurtaları virüs izolasyonu için toplanmış, böylece kenelerde virüsün transovarial (enfekte anneden yumurtaya) ve transtadial (larvadan nimfaya ve erişkin hale) geçişi gösterilmiştir (55). Üstelik venereal olarak da bazı türler arasında bulaşma olduğu gösterilmiştir (56).



Şekil 3: Hyalomma Marginatumun Bulunduğu Yaşam Formları (1)

Otuz birden fazla kene türünde KKKAV izole edilmiştir. Bunların arasında, Argasidae ve Ixodidae ailelerine ait, aralarında Hyalomma marginatum rufipes, Hyalomma impeltatum, Hyalomma impressum, Amblyomma variegatum ve Boophilus decoloratus türleri bulunmaktadır (Tablo 1).

Hyalomma ve Amblyomma cinsi, virüsün ekoloji ve epidemiyolojisi için oldukça önemli bir yere sahiptir (35). Ancak KKKAV' nün ekoloji ve epidemiyolojisi için en önemli tür Hyalomma cinsi kenelerdir (30). Ülkemizi de kapsayan oldukça geniş bir alana bu kene türü yerleşmiştir. Tablo 1' de KKKAV ile ilişkili başlıca kene türleri ve görüldüğü ülkeler ve bölgeler özetlenmiştir (29).

Tablo 1. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü ile İlişkili Başlıca Kene Türleri ve Görüldüğü Ülkeler

Bölge-Ülke	Kene Türleri
Batı ve Güney Afrika	Hyalomma marginatum rufipes ve Hyalomma turanicum
Madagaskar	Boophilus microplus
Çin	Hyalomma asiaticum asiaticum
Özbekistan	Hyalomma asiaticum asiaticum
Tacikistan	Dermacentor niveus
Pakistan	Hyalomma anatolicum
Rusya, Balkanlar	Hyalomma marginatum
Türkiye	Hyalomma marginatum, Rhipicephalus bursa
Yunanistan	Rhipicephalus bursa

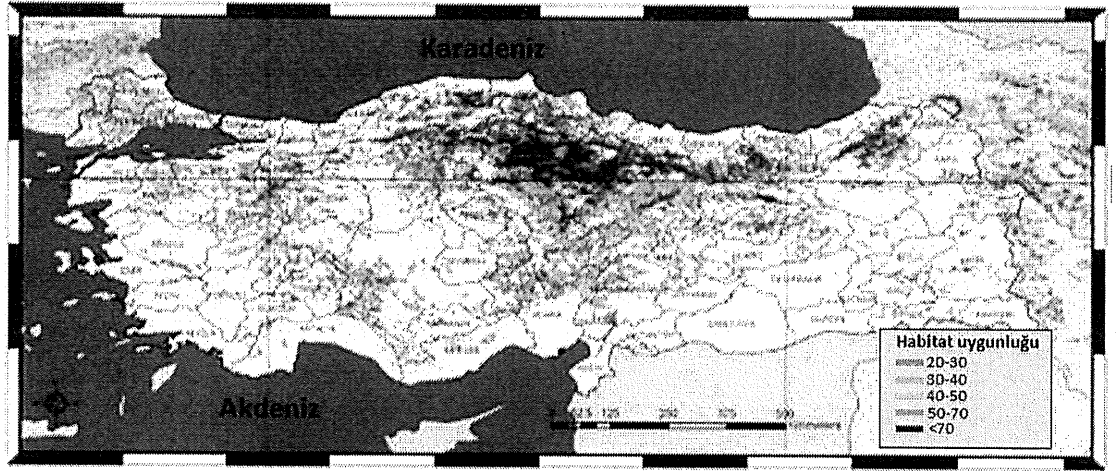
Virüs, Ixodidae türü kenelerin insanları ısırması ile bulaşır (36). Bir kene ailesinin vektör kabul edilebilmesi için sadece birinden viral izolasyon yapılması

yetmemektedir. Argasidae (yumuşak kene) ailesinin iki türü ve Ixodidae (sert kene) ailesinin yedi türünden virüs izole edilmiştir. Ancak gerçekte virüs için bu artropodların birer vektör oldukları kesin olarak ispatlanamamıştır.

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi ekolojisini etkilediğine dair ilk araştırmalar 1944 senesinde Hyalomma alt grubu kenelerin, klinik vakalar ve kene ısırığı ile olan ilişkisine dayanarak yapılmıştır. 1945 senesinde ise, hastalık etyolojisini ve de Hyalomma türü kenelerin muhtemel vektörler olduğunu ispatlama amacı ile, sağlıklı bir gönüllüde 370 ırk Hyalomma marginatum süspansiyonundan subkutan inokülasyon yapılmış ve bu kişi KKKA' nin özelliklerine uygun hafif bir hastalık geçirmiştir (36).

Kırım Kongo Kanamalı Ateşinin sadece Asya, Avrupa ve Afrika' da tanımlanmış olması ile vektör kenelerin dünya yayılımı örtüşmektedir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise Ixodidea ve Argasidae familyasına ait 32 tür tanımlanmıştır (37). Tokat ili ve çevresini oluşturan Kelkit vadisinde yapılan bir çalışmada (Şekil 4) Hyalomma marginatum ve Rhipicephalus bursa en fazla bulunan kene türü olmuştur (38).



Şekil 4. Hyalomma Marginatum Kenelerinin Ülkemizde Dağılımı (11).

3.2.1. Kene Yaşam Döngüsü

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi epidemiyolojisinde *Hyalomma* cinsi keneler en önemli vektör olarak bilinmektedir. Ancak virüs diğer kene cinslerinden de izole edilmiştir. Hastalığın geniş coğrafik yayılımı bu şekilde açıklanabilir. Keneler yalnızca virüs vektörü olarak değil, biyolojik olarak aynı anda doğada virüs rezervuarı olarak da önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda virüs hiç beslenmemiş kenelerden de izole edilebilmiş, bu bulgu da virüsün enfekte annelerinden geçişini desteklemektedir. Olgunlaşmamış kenelerden daha sonraki hayat evrelerine virüsün direk geçebildiği de deneysel olarak gösterilmiştir. Virüsün erkek keneden dışisine cinsel yolla geçtiği *Hyalomma truncatum* kenesinde tespit edilmiştir. Bir başka çalışmada ise KKKAV, intraanal yoldan kenelere inoküle edildikten yaklaşık 36 saat sonra replike olmuş, 5 gün bittiğinde virüs seviyesinin maksimuma ulaştığı görülmüş, sonrasında ise azalarak aylarca ölçülebilmektedir (33).

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşinin en popüler vektörü olan *Hyalomma* cinsi keneler genelde iki konakta yaşam döngülerini tamamlarlar (şekil 5). Küçük omurgalılarda (tavşan, kuş, fare vb.) larva ve nimf formları, büyük omurgalı hayvanlarda (koyun, keçi, sığır, at, yabani geviş getirenler vb.) ise ergin formları konaklar (39). Kenelerde ömür boyu canlı kalabilen virüs (1-1,5 yıl), hayvanlarda ise 7-10 gün kadar canlı kalabilirler (39).

Larva ve nimf evrelerinde iken *Hyalomma marginatum*, beslenebilmek için küçük yabani hayvanları tercih etmektedir. Kenelerin hepsi hareketli evrelerinde beslenmelerini tamamen kan ile sağlarlar. Önemle dişi keneler yumurta gelişimleri için kan ile beslenmek zorundadır. Bu sebepten siklusunu devam ettirebilmek için gömlek değiştirecek kene; besleneceği uygun konakçı hayvanın gelmesi için uygun zeminlerde bekler (40).

Memeliler üzerinde kenelerin konakçı olarak iki yaşam çemberi hakkı vardır. Erişkin keneler, eğer uygun konağa tutundu ise Mart ve Kasım ayları arasında hayvanlar üzerinde konaklarlar. Bu süre boyunca hem kan emer hem çiftleşirler. İlkbaharda da (Nisan, Mayıs) aktif hale geçerler. Toprağa düşmüş doymuş dişi kene kendine yumurtlamaya elverişli bir ortam bulup ortalama 7000 civarında yumurta

birakarak ölürlür. Mevsimsel olaylardan ve iklim değişimlerden kenenin yaşam çevrimi etkilenir (40).

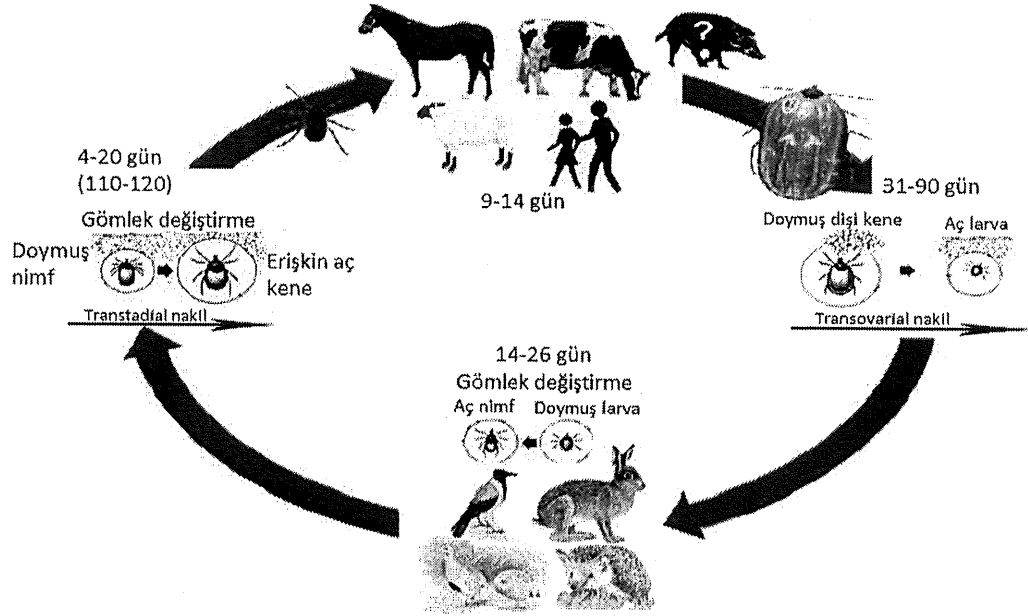
3.3. İklim Değişiminin Etkisi

İklim değişikliklerinin, kene popülasyonunda üreme ve hasta sayısı üzerinde ciddi etkisi mevcuttur (3). Astrakhan Oblast' da 1968 - 69' daki sert kışla beraber popülasyonda azalma görülmüştür. Bunun sonucunda kenelerin aşırı soğuğa dayanıksızlığı KKKA vakalarının sayısında hızlı düşüşle kendini göstermiştir (3).

H. Marginatum kuzey yarımkürede, baharda ısının artması ile özellikle Nisan ve Mayıs aylarında aktifleşmektedir. Mayıs ile Kasım ayları arasında ise immatür aşamadakiler aktifleşirler (41).

Fazla miktardaki Hyalomma spp. kenelerinin varlığı ve immatür ya da erişkin formları için, faydalı iklim faktörleri ve çevresel değişim kendini KKKA salgınları olarak göstermiştir (3).

İkinci Dünya Savaşı sonrasında, savaş nedeniyle terkedilmiş olan ziraat alanları, mera model değişiklikleri ve yiyecek denetimi çevresel değişikliklere sebebiyet vermiştir (42). Kırım'ın bu dönemde işgali (1941-44), normal haldeki tarım faaliyetlerini bozarak ve savaş nedeni ile avcılığının durmasına neden olup çevresel etmenlerde değişikliğe sebebiyet vermiştir. Modern çağın ilk salgını, bu tarihlerde hem tavşan sayısındaki kontrolsüz artış, bakımsız yabani otlar ile bölgedeki Sovyet Askerlerinde hastalık bulgularının baş göstermesi ile tanımlanmıştır. Ülkemizdeki ilk salgının nedeni de benzer nedenlerden kaynaklanmıştır (42). 1995-2001 yılları arasında, ilgili çevredeki terör faaliyetleri nedeniyle tarımcılığın ve avcılığın durması, ayrıca küçük memelilerin (tavşan vb.) ve yabani hayvanların (domuz vb.) sayıca artması kene sayısındaki hızlı yükselişe oldukça uygun zemin oluşturmuştur. Daha sonra zemin hazırlayan bu faktörlere karşı çeşitli önlemler alınsa da, 2001 senesini takibende keçi ve koyunların virüs taşıyan kenelerce konak olarak kullanılması olasılığı düşünülmektedir.



Şekil 5. Hyalomma Marginatumun Yaşam Döngüsü (39).

Virüsün saptandığı uzak coğrafik alanlarda, bu rotaların yayılımdaki göçmen kuşların rotaları ile bağlantısı araştırılmıştır (30). Türkiye'de 2002 yılındaki salgının kaynağı olarak Balkanlardaki kuş göçü düşünülmektedir (29). Ancak KKKA' nin kuşlarca taşınan kenelerce bulaştırıldığına dair net bir delil bulunmamaktadır.

Hastalık vektörler aracılığı ile taşındığından, ayrıca da konakları ndeni ile iklimsel olarak belirgin farklılık göstermektedir. Ancak çoğunlukla Haziran-Eylül ayları arasında görüldüğü bildirilmiştir. Bununla birlikte Ocak ayında da görülebilmektedir (43).

4. EPİDEMİYOLOJİ

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü, hemorajik virüsler açısından insan sağlığı için Deng Ateşi Virüsünden sonra en önemli ikinci virüs olup, vektörü kenelerin yaygın dağılımı ile doğrudan alakalıdır. Oldukça da geniş bir coğrafyayı etkilemektedir (43,44).

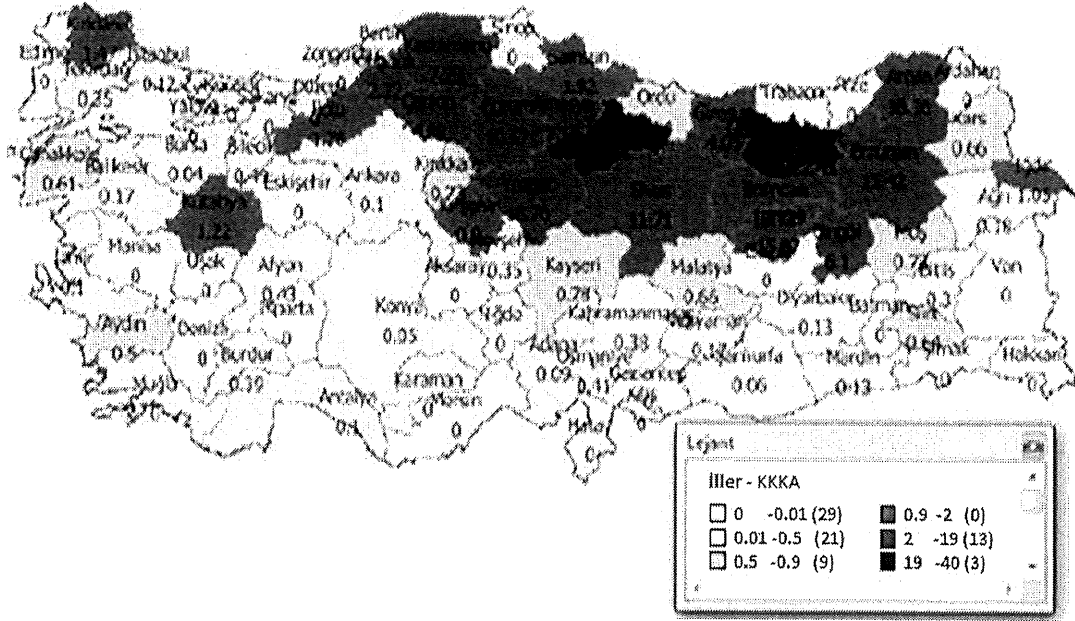
Olguların büyük kısmı 1970 senesinden önce Sovyetler Birliği ve Bulgaristan sıklıkla bildirilmekte idi. 1975 ve 2000 yılları aralığında Güney Afrika Cumhuriyeti, Burkina Faso, Kongo, Tanzania, Moritanya, Senegal’ de ayrıntılı araştırmalar yapılmış; Orta Doğu’ dan Pakistan, Irak, Birleşik Arap Emirlikleri, Umman Sultanlığı, Suudi Arabistan ve ayrıca Çin’ den vaka bildirimi çok sayıda olmuştur. 2000 senesinden itibaren de yeni salgınlar Pakistan, Senegal, İran, Arnavutluk, Bulgaristan, Yugoslavya, Türkiye, Kenya, Moritanya ve Yunanistan’ dan bildirilmiştir (tablo 2). Balkan yarımadasında ise Romanya’ da KKKA endemik görülür (45).

Tablo 2. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Salgınları (13)

Bölge	Yıl	Vaka sayısı	Mortalite oranı %	Meslek
Güneydoğu Avrupa				
Kırım	1944-45	200	10	Askeri personel
Astrakhan	1953-63	104	17	Tarım çalışanı
Rostov	1963-69	323	15	Tarım çalışanı
Bulgaristan	1953-74	1105	17	Tarım çalışanı, Sağlık çalışanı
Bulgaristan	1975-96	279	11	Tarım çalışanı
Bulgaristan	1997-03	138	21	Tarım çalışanı
Arnavutluk	2001	7	0	Tarım çalışanı, Sağlık çalışanı
Kosova	2001	18	33	Tarım çalışanı
Türkiye	2002-H	665	5	Tarım çalışanı
Asya				
Çin	1965-94	260	21	Tarım çalışanı
Çin	1997	26	24	Tarım çalışanı
Kazakistan	1948-68	75	50	Tarım çalışanı
Tacikistan	1943-70	97	23	Tarım ve laboratuvar çalışanı
Pakistan	1976	14	29	Çoban, sağlık çalışanı
Pakistan	1994	3	7	Sağlık çalışanı
Pakistan	2000	9	55	Tarım çalışanı, sağlık çalışanı
Ortadoğu				
BAE	1979	6	50	Sağlık çalışanı
BAE	1994-95	11	73	Tarım çalışanı
Sharjah-BAE	1980	1	0	Mağaza çalışanı
Irak	1979-80	55	64	Tarım çalışanı
Suudi Arabistan	1990	7	?	Tarım çalışanı
Umman	1995-96	4	?	Tarım çalışanı
İran	2003	81	18	Tarım çalışanı
Afrika				
Zaire	1956	2	0	Doktor
Uganda	1958-77	12	8	Laboratuvar çalışanı
Moritanya	1983	1	0	Deve sürüsü sahibi
Moritanya	2004	38	29	Tarım Çalışanı, sağlık çalışanı
Burkina faso	1983	1	0	?
Güney Afrika	1981-86	32	31	Sağlık çalışanı, çiftçi
Tanzanya	1986	1	0	Öğrenci
Güneybatı Afrika	1986	1	0	?
Kenya	2000	1	100	Tarım çalışanı

Ülkemizde 2002 senesi ilkbahar ve yaz aylarında ilk kez, özellikle Kelkit Vadisi ve etrafındaki illerde olmak üzere Güney Karadeniz ve Kuzey Doğu Anadolu bölgelerini içeren oldukça büyük bir yerleşim alanında, kene temas hikayesine ateş ve kanamanın eşlik ettiği bir salgın dikkati çekmiştir (Şekil 6). Bu salgının KKKA

olduğu 2003 yılında anlaşılmıştır. Türkiye’de KKKA ilk defa bu şekilde tanımlanmıştır (38). Hastalığın görüldüğü alan Kastamonu, Ankara, Bartın, Çankırı, Balıkesir ve Bolu gibi illerden de sonraki yıllarda vakaların bildirilmesi ile artmıştır (46).



Şekil 6. İllere Göre KKKA İnsidansı (1/100 000), 2015 (11).

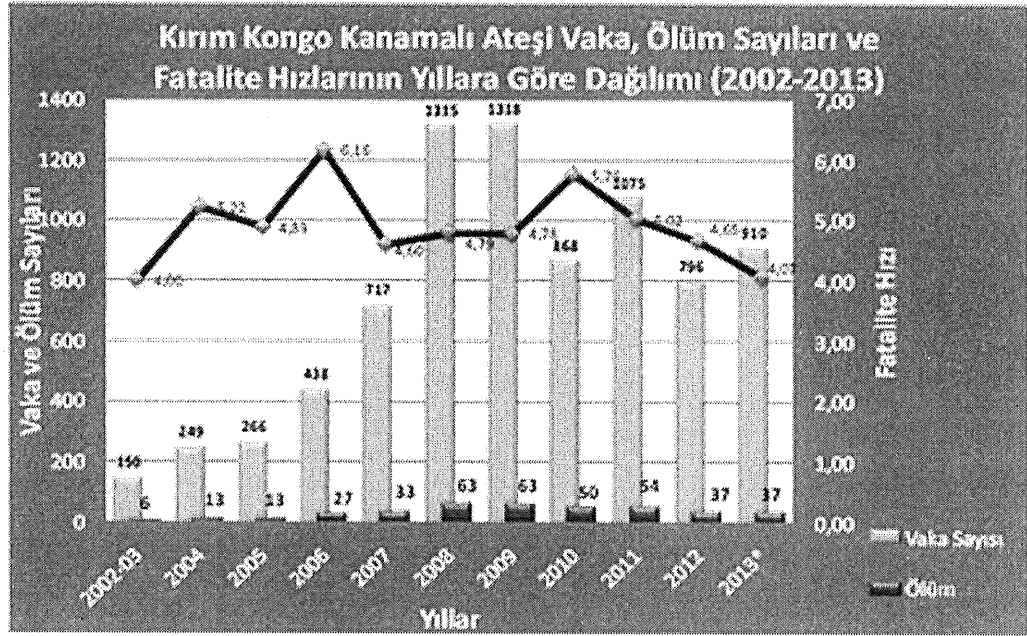
Vaka bildirimlerinde son senelerdeki artışta temel nedenler arasında iklim ve çevre koşullarındaki değişiklikler (sıcaklık artışı enfeksiyon riskini artırmaktadır), buna bağlı tarım alanlarında ve bitki örtüsündeki değişiklikler, konak hayvan sayısındaki artış ile bu konakların kene kontrolü yapılmadan ticaretinin yapılması gösterilebilir (26). Üstelik göçmen kuşların da rotaları gereği enfekte keneyi, ülkeler arası taşıyarak görülme alanındaki artışa katkısı kaçınılmaz gerçektir .

Ülkemizde 2002 senesinden itibaren, Mayıs-Eylül döneminde her yıl rastlanmakta (47) ve Temmuz ayında da vaka pik sayısına ulaşılmaktadır (Şekil 7).

4.1. Nazokomiyal KKKA Epidemileri

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi virüsünün en sık bulaş yolu kene ısırması olmakla birlikte, ileri kliniği sahip enfekte bireylere ait her türlü vücut salgısı ile

bariyer önlemleri olmaksızın temas ile de bulaşabildiği de açıktır. Enfekte bireylerle teması takiben gelişmiş nazokomiyal KKKA epidemileri ve hatta aile içi vakalar literatürde mevcuttur (48). Kene ısırığından sonra gelişmiş KKKA olgularına göre bu vakalarda mortalite oranı daha yüksek bildirilmiştir (Tablo 3).



Şekil 7. Ülkemizde 2002-2013 Yılları Arasında Görülen KKKA Vaka Sayısı ve Mortalite (11)

Epidemiyolojik yapılmış bir çalışmada dokuz sağlık personeli enfekte bireylerle koruma önlemlerine dikkat etmeyerek temasta bulunmuş, aralarından üç kişide temasın enfekte kişinin iğnesinin kendilerine batması şeklinde olduğunu tanımlamıştır. Bu üç bireyden birinde KKKA görülmüştür. Bu değerlendirme ile iğne batması nedeni ile oluşan morbidite 1/3 (%33)' ten fazla beklenmemektedir. Yine aynı çalışmada kanaması olan vakalarla toplam 46 defa temas öyküsü saptanmış, KKKA bunların dördünde gelişmiştir. Buna bakılarak da kanamalı vaka ile temasta enfeksiyon oluşma oranının 4/46 (%8.7) olduğu söylenebilir. Enfekte vakalarla hiçbir teması olmayan ancak sonradan atık torbası ile temas ettiğini bildiren bir hemşirede de KKKA gelişmesi, KKKAV' nün hem direkt temas ile geçebileceğini ancak KKKA vakalarına dair herhangi bir vücut sıvısını bulunduran atık torbalarının da potansiyel bulaşma kaynağı olabileceğini göstermiştir (48).

Tablo 3. Nazokomiyal KKKA Epidemileri (74)

Ülke	Salgın yılı	Vaka sayısı	Ölen vaka
Bulgaristan	1953-65	42	17
Pakistan	1976	11	3
Irak	1979	2	2
BAE	1979	5	2
Güney Afrika	1984	8	2
Pakistan	1994	3	Bilinmiyor
Arnavutluk	2002	1	0
Moritanya	2003	5	5
Türkiye	2005	2	0

1953 ve 1965 yılları arasındaki salgından sonra Bulgaristan'da %52 ölüm oranıyla 42 nazokomiyal vaka bildirilmiştir (49). Dubai' de 1979 senesinde bir salgında beş sağlık çalışanında ilgili klinik saptanmış ve bunlardan ikisi ölmüştür (51). Yine 1979 senesinde Irak' ta hastalanan iki sağlık çalışanından ikisi de ölmüştür (52). Pakistan'da 1976 senesinde üçü ölen biri de cerrah olan 11 sağlık çalışanında hastalık saptanmıştır. 2002 senesinde ise gene Pakistan'da enfekte olan iki sağlık çalışanından biri ölmüş, aynı sene Arnavutluk'ta bir sağlık çalışanın enfekte olduğu bildirilmiştir (50).

Nazokomiyal enfeksiyonlarda KKKAV yüksek mortaliteyle seyretmektedir ve geçişte en büyük riski perkütan bulaşma oluşturur (53). KKKA' nin bulaşmasında en tehlikeli durum, tanısı henüz konmamış kanaması olan hastaya müdahale etmek ve acil opere edilmesidir. Bu hastalar çoğunlukla operasyon sonrası tanı almaktadır ve bu nedenle de ameliyat esnasındaki ekip yaralanmaları rapor edilmemektedir (54). Rusya' da hava yoluyla bulaşmasından şüphelenilen çok sayıda vaka olsa da belgelendirilememiştir (55). Anneden bebeğe horizontal geçiş olduğu da bildirilmiştir (34).

4.2. Seroepidemiyolojik Çalışmalar

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi virüsü hayvanlarda hastalığa sebep olmaz. Vertebralılarda sadece insanlarda ciddi bir patojen olarak kabul görmektedir. Subklinik seyrin klinik seyre oranı insanlarda tam olarak bilinmese de 1/9 oranında olduğu düşünülmektedir. KKKAV vaka bildiriminin yapıldığı bölgelerde geçmişte yaşamış insan ve hayvanlarda KKKAV antikorunun araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır (56,57).

5. İNSANLARDA ENFEKSİYON İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

5.1. Bulaşma

Hyolemma türü keneler KKKAV için ana vektör olarak kabul edilse de, haricinde 30 civarında farklı türde viremiye neden olabilir. Enfekte keneler konak hayvanların aksine ömür boyu virüsü taşır. Hatta son dönemlerde yapılan çalışmalar gösterdi ki, virüsü nesilden nesile geçirerek (transovaryal+transstadial geçiş) yayılımını arttırmaktadırlar. Hem evcil hem vahşi hayvanlar keneler tarafından konak olarak kullanılabilir (33,34).

İnsan, virüs ile enfekte olan tek omurgalıdır (58). Örneğin kuşlar viremiye duyarlı değildir ve bu nedenle özellikle göçmen kuşların salgınların yayılmasında önemli rolü olduğu bilinir. Mesela 2002 senesinde ülkemizde görülen salgına Balkanlardan göç eden kuşların neden olduğu hipotezi ortaya atılmıştır. Lakin bu hipotez ispatlanamamıştır (29). KKKAV' nün insana bulaşı, enfekte rezervuar konağın her türlü vücut salgısına veya diğer enfekte dokularına temas ile veya da direkt kenenin ısırması ile olur. Şayet hayvancılıkla uğraşan kişilerin epitelyal bütünlüğü bozursa, hayvanlarını kenelerden temizlenirken bir şekilde parçalanan kenelerdeki virüsün bu insanları enfekte etmesi olasıdır (47). Enfekte hayvanın yenmesi riskli değildir çünkü KKKAV kesim sonrasında doku asidemisi ve pişirme ısısıyla inaktive olur, hastalık riski yoktur (59). Dağcılık kamp vb. doğal alanda yapılan aktiviteler de KKKAV riskini arttıran diğer nedenlerdendir.

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi virüsüne maruz kalan bireyin enfekte olması için 1-10 adet olması yeterlidir (60). Literatürde KKKA' ne dair nazokomiyal epidemiler, hastane salgınları ve hatta ev içi bulaş öyküleri mevcuttur. Üstelik nazokomiyal epidemilerin mortalite oranının, direk kene temasına bağlı gelişen KKKA vakalarındaki mortalite oranına kıyasla oldukça yüksek olduğu bilinmektedir (61).

Enfekte vakaya bakım veren sağlık personeli, bu mağruziyet sonrası enfekte olabilir (62). Örneğin iki hekim ve bir sağlık personeli resüsitasyon sırasında enfekte olmuştur. Ülkemizde yaşanan bu durum, enfekte bireyin resüsitasyonu sırasında saçılmalarla bulaş ihtimalini göstermiştir. Bir hastane salgınında enfekte kanla mağruziyeti olan sağlık personelinin %7-8' inde ve iğne batması sonucu %33' ünde hastalık saptanmıştır (53). Kırım Kongo Kanamalı Ateşinin yayılımında mevsim, iklim, hayvan popülasyonu, sosyo ekonomik durum ve sosyal ilişkiler büyük önem arz eder (63).

5.2. Risk Grupları

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü bulaşında kenenin ısırığı en önemli rolü üstlenir; bu yüzden endemik bölge halkına tedbirlerin öğretilmesi ve konu hakkında ayrıntılı bilgi verilmesi gerekmektedir. Kene yoğunluğu olan bölgelerde kene ısırıklarına karşı sık kontrol ve uygun kıyafet seçimi gibi koruma önlemleri unutulmamalıdır (64).

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi için tarım, hayvancılık alanında çalışan kişiler (kasap, çiftçi, çoban, mezbaha ve et ürünü marketleri personelleri), veterinerler, hasta hayvanlar veya kişilerle teması olan endemik bölge sağlık çalışanları, güvenlik görevlileri, kampçılar, deriyle çalışanlar yüksek risk altındadır. Epidemiy zamanında evcil hayvan popülasyonu da konak hacminde genişlemeye sebep olduğu bilinmektedir (64,65).

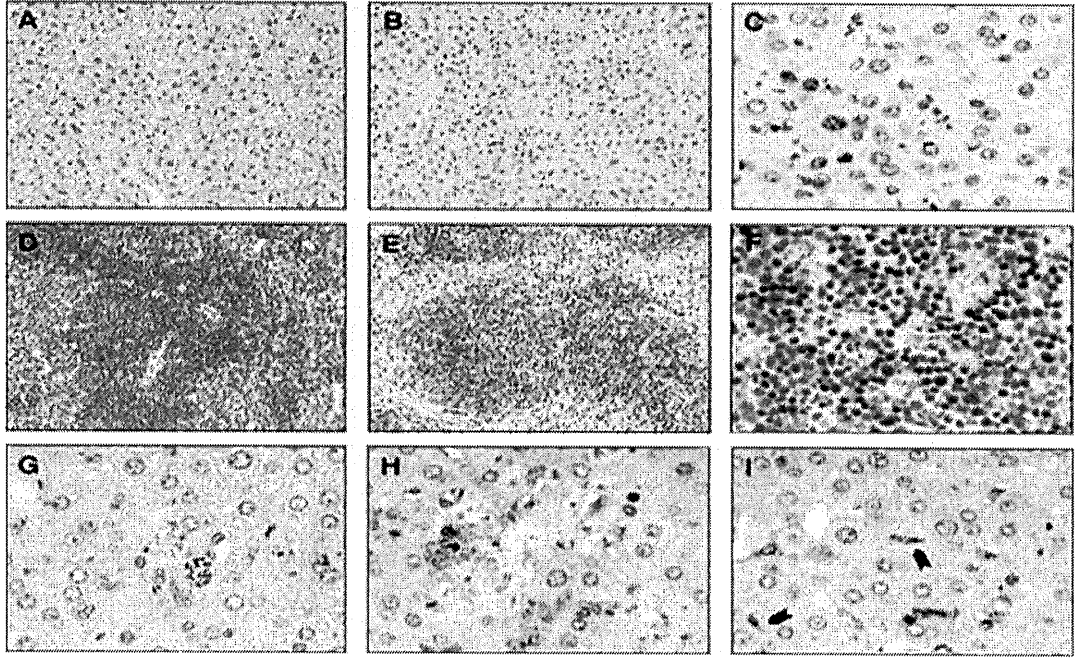
Endemik alanlardaki çiftçiler en fazla riske mağruz kalan gruptur. Bu grup ağırlıklı olarak tarım ve hayvancılıkla geçimlerini sağlarlar. Türkiyede bildirimi

yapılan hastaların %90'ı çiftçidir (65). Hayvanlar viremi olmamaktadır ancak viremiye sebep olarak deri temasıyla enfeksiyon gelişebilir (1). Veteriner ve mezbaha çalışanları büyük evcil hayvanlarla temas ettiklerinden dolayı risk grubunda oldukları bildirilmiştir (64). Enfekte hayvanlar kesimi sırasında mağruziyet meydana gelir. Klinik semptomu olmayan enfekte hayvanların, enfekte vücut sıvıları veya kesim yerinde kene ısırması enfeksiyon kaynağı olabilir (65). KKKAV taşıyan hayvan yenildiğinde risk bulunmamaktadır. Bekleyen, işlenmiş ette pH düşüşüne bağlı virüs enfektivitesini kaybetmesi nedeni ile tehlikeli değildir (59). KKKAV' den en çok etkilendiği bilinen ikinci meslek grubu ise sağlık hizmeti sunanlardır. Virüsle enfekte hastaların mukoza kaynaklı kanamaları, nazokomiyal geçişte ciddi risktir. KKKAV enfeksiyonun toplumsal görülme sıklığıyla sağlık çalışanları arasında görülme sıklığı paralellik gösterir ve nazokomiyal bulaşlar yüksek mortal seyreder (65).

6. PATOGENEZ

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşinin patofizyolojisi henüz aydınlatılamamıştır. Çünkü gerekli özel laboratuvar ortamları, hayvan modellerinin azlığı ve kaybedilen vakalarda gereken otopsi sayısına henüz ulaşılamamıştır (66).

1981-87 yılları arasında, Swanepoel ve arkadaşları tarafından KKKA klinikopatolojisi ile ilgili en geniş çalışma, KKKA tanısı almış 50 Güney Afrikalı hasta üzerinde yapılan çalışmadır. Bu hastalardan 15' i kaybedilmiştir. Beyin kanaması, şiddetli anemi, şiddetli dehidratasyon, miyokard enfarktüsü, akciğer ödemi ve plevral efüzyon kaybedilme nedenleri olarak bildirilmiştir. Kaybedilen bu vakalarda çoklu organ yetmezliği geliştiği gözlenmiştir. KKKA' nde ana hedef endotel hücreleri, mononükleer fagositler ve hepatositlerdir (67). Hedef hücrelerden olan hepatositlerde inflamatuvar yanıt kısıtlıdır ve ayrıca bu hastalarda antikor yanıtının çok az miktarda olduğu görülmüştür (Şekil 8).

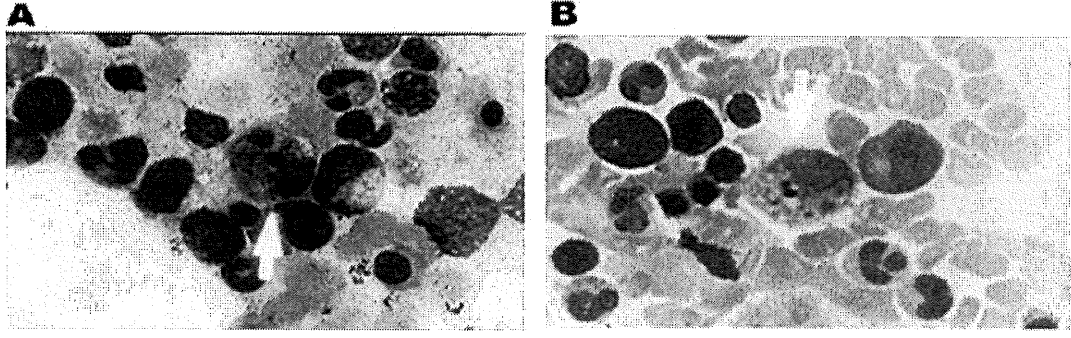


Şekil 8. KKKAV ile infekte edilmiş farelerin postenfeksiyöz 3. günde çeşitli organlardaki histopatolojik değişikliklerin hemotoksilen eozin boyası ile boyanmış mikroskopik görüntüleri.

(A) Karaciğer, (D) dalak,. Karaciğerde multifokal hepatoselüler nekroz bölümleri (B ve C), Orijinal büyütme panelleri 200 A ve B; panel C 630 büyütme. Dalakta belirgin lenfosit kaybı ve karyorektik debris (E ve F). Orijinal büyütme paneller 200: D ve E; 630 F paneli. K upffer hücreleri (siyah ok) (34).

Viral Kanamalı Ateş virüslerinin, antiviral cevabı başlatan hücrelere saldırması ve konakçının immün yanıtını zarara uğratmaları ortak patojenik özellikleridir. Hedef hücreye yerleşip replike olmalarıyla ortaya çıkan bu zarar vasküler sistem ve lenfoid organ bozuklukları ile karakterizedir (66). Endotel hasarı ve hemostazın bozulması gibi bulgular ortak olsa da VKA ajanlarının patofizyolojisinde farklılıklar da mevcuttur (68).

Viremi dönemi ve ateş, inkübasyon periyodunu, akut hastalık periyoduna benzeyen kısa bir dönemin takibinden sonra görülür. Sonrasında vücuda lenf dolaşımı ve monositler aracılığıyla karaciğer, dalak, akciğer, endotel ve adrenal bezler ile yayılır (Şekil 9). Parankimal hücrelerin sekonder enfeksiyonu yayılımdan sonra sözkonusudur. Endotel enfeksiyonu patogenezdaki en mühim aşamadır. Endotel, virüsün direk endotel içi hücreleri çoğalması ya da endotel disfonksiyonuna sebep olması ile iki şekilde hedeflenmiştir (69).



Şekil 9. A. Fagosit Edilmiş Eritrosit; B. Makrofoj Tarafından Fagosit Edilmiş Trombosit

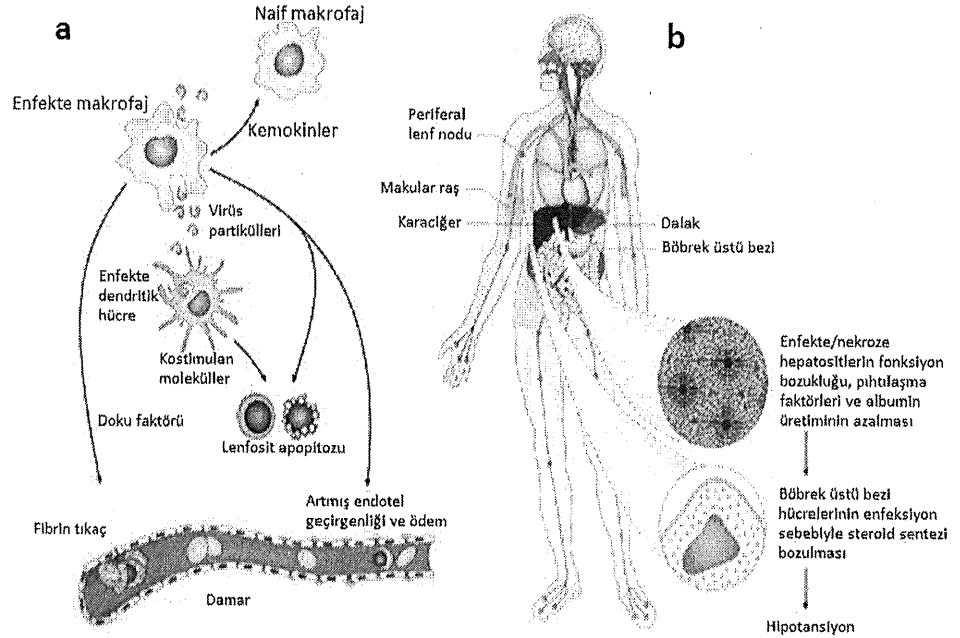
Hasarlanmış endotel intrinsek koagülasyon kaskadının aktivasyon başlangıcıdır ve trombosit agregasyonu ve degranülasyonunu uyarak hemostatik dengeyi bozar. Hemofagositoz, kemik iliği hipoplazisi ve kanama da anemi nedenidir (61). Trombositopeni KKKAV enfeksiyonunun genel bir özelliğidir. Hemofagositoz, kemik iliği hipoplazisi ve endotel hasarına bağlı trombosit yıkımı trombositopeni gelişiminin nedenidir (71). Ülkemizde yapılmış bir çalışmada, KKKAV ile enfekte üçü pediatrik beş vakayı kapsayan çalışmada hemofagositoz kemik iliği incelemesinde saptanmıştır (70). Geisbert ve arkadaşlarının yakın tarihte yaptığı araştırmada Ebola virüsü ile enfekte monosit ve makrofaj yüzeyinde daha önce tanımlanmamış bir doku faktörü oluşturduğunu tespit etmiş ve bu faktörün DIC için moleküler tetikleyici olabileceğini bildirmişlerdir (6). Bazı yazarlar ise VKA kliniği ile septik şok kliniği arasındaki benzerlikler nedeni ile, septik şok üzerine daha fazla çalışma yapılırsa VKA patofizyolojisinin aydınlatılmasında da öncü olabileceğini düşünmektedir.

Akut hastalığa benzeyen ilk viremi dönemi ve ateş, virüsün, subkutanöz ve kutanöz dokular, bölgesel lenf bezlerinde replike olması ve inkübasyon periyodunu takiben meydana gelir. Sekonder viremi ise kan yoluyla doku ve organlara ulaşarak buralarda da replike olan virüsün, yerleştiği bölgede başta mononükleer hücreler ve nötrofillerin ağırlıklı olduğu inflamasyona yol açması ile meydana gelir. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS) makrofaj ve endotel hücrelerinin aktive olmasıyla gelişir (72). Patognomotik olmayan, VKA ilişkili enfeksiyonlarda da görülen birtakım histopatolojik değişiklikler; dalakta lenfoid hücre tükenmesi, fokal nekroz, akciğerde diffüz alveolar hasar, hyalen membran formasyonu, alveol içine

kanama ve mononükleer interstisyel pnömoni, myokardda konjesyon, intrarenal hemodinamik bozulma KKKAV' de de saptanır (66) (Şekil 10).

Bağıışıklık sistemi enfekte bireylerin iyileşme döneminde oldukça önemlidir. Mortal seyretmiş vakalarda yapılan incelemelerde inflamasyon gelişimi ve antikor yanıtının kısıtlı olduğu görülmüştür. Bu sebeple inflamatuvar mediatörlerin patogeneizde tahmin edilenden daha fazla rol oynadığı düşünülmüştür (55).

Enfekte bireylerde saptanan transaminaz yüksekliği virüsün hepatositlere olan direkt yıkıcı etkisinden kaynaklanabilir. Hem virüsün konaklarında hem de viremi oluşturduğu insanların karaciğerinde, virüs hepatositler ile Kupffer hücrelerinde tespit edilmiştir (73). Hayvan karaciğerlerinde deneysel olarak gösterilen KKKAV' ün hepatotropik özellikte olduğu ve ancak bu özelliğini seri pasajlardan sonra kaybettiği bulunmuştur (73).



Şekil 10. Viral Hemorajik Ateş Hastalıklarında Patogenez (35)

7. KLİNİK ÖZELLİKLER

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi klinik özellik açısından diğer viral hemorajik ateş hastalıklarıyla çok fazla ortaklık gösterir. KKKA insanlarla kıyasladığımızda hayvan popülasyonu içinde daha sık gözlenir ancak asemptomatik ve klinik göstermeden seyreder. KKKAV' nin hastalığa sebep olduğu tek konağın insan olduğu düşünülmektedir (2,66).

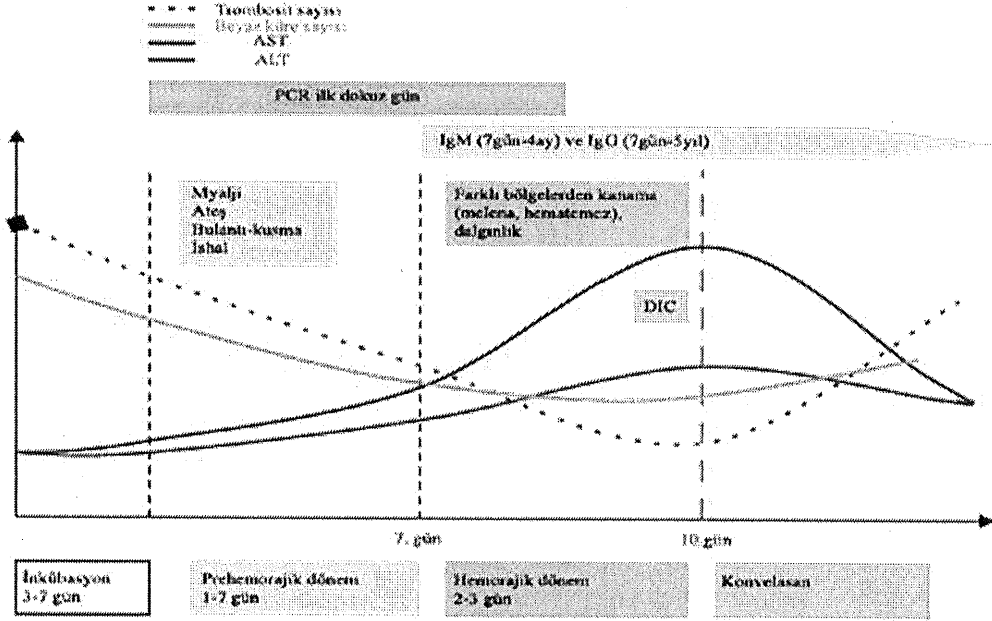
Bir kaç günlük inkübasyon periyodunu takiben hastalık ani yükselen ateş, şiddetli baş ağrısı, kas ağrıları, bulantı ve nonspesifik semptomlarla ortaya çıkar. Hastalığın seyrine göre DIC ve şok görülebilir (6) (Tablo 4).

Yapılan bir araştırmada KKKA gelişme olasılığı virüs bulaşından sonra 0.215 olarak saptanmıştır, yani virüsle enfekte olan her beş kişiden birinde KKKA gelişmektedir. Bu dönemler süre ve belirtiler açısından kişiden kişiye değişiklik gösterebilmektedir.

Tablo 4. Ülkemizde 2013 Yılına Kadar İzlenen KKKA Vakalarının Başlıca Semptomları (11)

	Yüzde (%) 2011	Yüzde (%) 2012	Yüzde (%) 2013
Halsizlik	82.5	90.2	89.7
Ateş	76.4	81.8	84.2
Yaygın vücut ağrısı	74.2	81.2	80.2
Baş ağrısı	71.3	78.6	75.9
Bulantı	58.0	61.2	56.2
Kusma	36.2	38.3	56.2
Karın ağrısı	27.3	30.3	28.2
İshal	24.2	25.6	27.3
Döküntü	7.3	10.7	11.6
Kanamalar	7.6	8.8	8.2
Vücut morluklar (ekimoz)	5.2	5.9	4.9
Kanlı ishal	2.2	3.8	2.6

Hoogstral tarafından hastalık tarihçesi detaylıca incelenmiştir. KKKA' nin tipik seyri yazarlarca dört ayrı dönemde; inkübasyon, prehemorajik, hemorajik, iyileşme dönemleri olarak tariflenmiştir (72) (Şekil 11).



Şekil 11. Kırım Kongo Kanamalı Ateşinin Klinik ve Laboratuvar Seyri (74)

7.1. İnkübasyon Dönemi (Kuluçka Dönemi)

Kuluçka süresi, virüsün hangi yolla alındığı ve viral yüküyle beraber değişse de, kene ısırması sonucu bu süre genelde 3-7 gün arasındadır (76). Geçiş kan yolu ile olursa inkübasyon daha kısa sürer (77). Başlangıç semptomları nonspesifik ve/veya ani başlangıçlı olabilir (78). Semptomlar başladıktan 3,5-5,5 gün sonra hastane başvurusu arasında olur. KKKAV enfeksiyonundan sonra hastalığın kliniği kişiden kişiye değişiklik gösterir.

İnkübasyon periyodunu birbirinden bağımsız birçok faktör etkiler. İran ortalama inkübasyon süresini 4.2 gün, Türkiye 5.5 gün, Birleşik Arap Emirlikleri 3.5 gün olarak bildirmiştir (27,28).

Hastalık başlangıçta gribe benzer semptomlarla kendini gösterir, hızlı başlar. Yüksek ateş, üşüme, şiddetli baş ağrısı, titreme, yaygın kas/eklem ağrıları, ışık hassasiyeti, halsizlik, iştahsızlık, vücutta kızarıklık ve lekeler, mide bulantısı, karın

ağrısı, ishal, ensefalit en çok görülmekte olan başlangıç bulgularıdır (77). Erken belirtiler ise ateş, hipotansiyon, takipne, bradikardi, konjonktivit ve farenjitir.

7.2. Prehemorajik Dönem

Prehemorajik dönem inkübasyon dönemini takip eder ve yaklaşık bir hafta sürer. Yüz, göğüs, konjunktivada peteşiler ise birçok vakada görülür. Bu dönemin ortalama süresi 3 gündür. Hastaların bir kısmında nöropsikiyatrik değişiklikler saptanmıştır (72). Bu dönemde karakteristik olarak ani başlayan ateş, titreme, şiddetli baş ağrısı, vertigo, fotofobi, kas ağrısı olur. Gastrointestinal sistem (GIS) sorunları da ek olarak görülebilir, akut batın kliniği karışabilir. Hepatik tutulumun da olmasıyla karaciğer enzim yüksekliği, organomegali ve lenfadenopatiler de tabloya eklenebilir (79). Bradikardi ve hipotansiyon gibi semptomlar da saptanabilir (77). Bu dönemde tipik cilt bulguları saptanır.

7.3. Hemorajik Dönem

Kanamalar hastalık seyrinde 2. Günden itibaren başlar ve hızlı progresyon gösterir (72). Hemorajik bozukluk belirtilerinden olan ciltte kırmızı leke/noktalar, müköz membranlar, konjonktival kanama, hematüri, hematemez, hematokezya gibi semptomlar kendini gösterebilir. Hemoraji vakalarda genelde interne edilmişken görülür (66). Bu dönemle ateş yüksekliği arasında bağlantı yoktur. Hemoraji en fazla müköz membranlarda ve vücut boşluklarında görülür. Serebral hemoraji ve karaciğer nekrozu kötü prognoz belirteçidir (6). Her üç hastanın birinde hepatomegali ve splenomegali görülmüştür (79). Ülkemizde %20-40 hastada hepatomegali % 14-23 hastada ise splenomegali görüldüğü bildirilmiştir (80).

Viral yükün 10^8 kopya/mL' den düşük olması, hayatta kalım için kuvvetli bir gösterge olarak gösterilmiştir (81). Örneğin kene ısırığı vakalarına göre

nazokomiyal epidemelerde mortalitenin daha yüksek olması viral yükün daha fazla olmasına bağlanabilir.

7.4. Konvelesan Dönem (İyileşme Dönemi)

Hastalık mortal seyretmez ise hastalık başlangıcından 10-20 gün sonra görülür. Hospitalizasyon genelde 9-10 gün sürmelidir (72). Bu dönemde taşikardi, geçici alopesi, polinevrit, solunum zorluğu, ağızda kuruluk, görme keskinliğinde azalma, işitme ve hafıza kaybının görüldüğü raporlanmıştır. Enfeksiyon nüksü şimdiye kadar saptanmamıştır (82). Ciddi kliniği olmayan hastalar 9-10 güne düzelirken tam iyileşmeleri 2-6 haftalık bir süre alır. Ölüm genelde hastalık semptomları ortaya çıktıktan iki hafta sonra hepatik, renal, kardiyak, serebral, pulmoner yetmezlik sonrası gerçekleşir. % 5-50 arası mortalite oranları farklı çalışmalarda rapor edilmiştir (83). Hastalığı geçiren kişilerde koruyucu bağışıklık gelişir; hastalık nüksetmez, sekel kalmaz (82). Bifazik seyirli KKKA kliniği, Sovyetler birliğinde raporlanmış olup ülkemizde hiç görülmemiştir (5).

8. TANI

Yüksek mortalite ile ilerleyen KKKA hastalığı tanısının olabildiğince erken konması hayatidir. Tanının erken konması hasta kadar, hastaya temasta olan aile bireyleri ve sağlık çalışanları için de önemlidir.

KKKAV oldukça bulaşıcı olduğu için tanıya yönelik test işlemleri biyogüvenlik düzeyi (BSL 4) olan laboratuarlarda yapılmalıdır (84). Belirti ve bulguları olan tüm hastalar, endemik bölge seyahati, kene ve/veya muhtemel konak mağruziyeti açısından sorgulanmalıdır. KKKA tanısı için ayrıntılı öykü önem arz eder (85).

Hastalardan vireminin sürebildiği ilk iki haftalık zaman diliminde, virüs doku ve ya kan örneklerinden izole edilebilir ve hücre kültürlerinde (CER, vero E6 ve hücre kültürleri) ya da meme emen yavru farelere intraperitoneal veya beyin

inokulasyonu (Vero 6) ile üretilebilir (9). Enzim Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA), indirect fluorescent antibody (IFA) ve çeşitli immün histokimyasal yöntemler kan ve doku örneklerinden viral antijenlerin tespiti amacı ile kullanılabilir (46). Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) yöntemi ile virüs geni tespit edilebilir (78).

Tanı koyabilmek için başvurunun ilk haftasında virüs izolasyonu, antijen testleri ya da RT-PCR, sonrasında ise virüse karşı gelişmiş antikorların ELISA veya IFA yöntemi ile tespit edilmesi tanıda önemlidir (46). Ülkemizde de bu yöntemler kullanılır. Hastalığa dair IgM ve IgG sınıfı antikorlar ilk bir haftadan itibaren ortaya çıkar, zaman geçtikçe de titre artar. Serum IgM düzeyleri dört ay, IgG titreleri ise beş yıl kadar ölçülebilir. Sonuçta ölçülemeyecek kadar gerileyebilir (72). Ancak özellikle mortal seyreden hastalarda antikor cevabı gelişimi yetersiz bulunduğu ve KKKA, acil tanı ve tedavi gerektiren bir kliniğe sahip olduğundan ilk hafta antikor ölçümünde anlamlı artış beklemek hastaya yönelik kötü uygulamadır.

Kırım Kongo Kanamalı Ateşinde, epidemiyolojik hikaye, klinik tanımlama, destekleyici bulgular ve tanı için kesin laboratuvar kriterleri şunlardır :

8.1. Tanı Basamakları

8.1.1. Epidemiyolojik Hikaye

Kene mağruziyeti, kırsal kesimde yaşama veya son zamanlarda ziyaret öyküsü, hayvanlarla yakın temas, sağlık çalışanı olma ya da ilgili testlerin yapıldığı laboratuvarlarda çalışma, aile öyküsü bulunması.

8.2.1. Klinik Tanımlama

Anamnezde baş ağrısı, ateş, myalji ve/veya artralji, halsizlik, ishal, karın ağrısı olması ve laboratuvar bulguları arasında trombositopeni, lökopeni, AST, ALT, LDH ve CPK değerlerinde yükselme.

8.2.2. Destekleyici Bulgular

Hemorajik veya purpurik döküntü, melena, hematemez, epistaksis başka hemorajik bulgular.

8.2.3. Olgu Tanımları

Şüpheli Olgular: Endemik bölgede yaşayan ya da o bölgelere seyahat edenlerde klinik bulguların olması

Olası Olgular: Şüpheli olgularda bazı laboratuvar değişikliklerinin eşlik etmesi

Kesin Olgular: Serum ya da doku örneklerinde IgM veya PCR pozitifliği saptanmış olan olgular şeklinde tanımlanır (60).

8.2. Biyokimyasal Testler

Kırım Kongo Kanamalı Ateşinde en sık saptanan laboratuvar bulgusu trombositopenidir (86). Diğer laboratuvar bulguları arasında transaminaz değerlerinin yüksek olması, koagülasyon parametrelerinde uzama, artmış fibrin yıkım ürünü ve azalmış fibrinojen yer alabilir.

Fibrinojen öncelikle akut faz reaktanı olarak yükselebilir ancak DIC gelişen hastalarda tüketime bağlı seviyesi düşer. İdrar tetkiklerinde proteinüri veya hematüri tespit edilebilir. Hastalarda azotemi gelişebilir (2,77).

2004 senesinde ülkemizde olan bir salgında KKKA tanısı ile çalışmaya alınmış 35 hastanın hepsinde lökopeni, düşük trombosit sayısı, yüksek kas enzimleri karakteristik olarak görülmüştür. Uygulanan destek tedavisine rağmen bu hastaların % 31' inde trombositopeni gelişmiş ve aktif kanama olduğu rapor edilmiştir.

Hemorajik formlarda hematüri, proteinüri, uzamış aPTT ve AST >100 IU/dL olması en yaygın anormal laboratuvar bulgularıdır. Anemi, lökopeni, ALT >100 IU/dL ve uzamış PT daha nadir görülen formlarındandır (22). Hematemez, melena ve uykuya meyil daha çok ölen hastalarda görülen bulgulardır. Ciddi seyirli

hastalarda kas enzimleri daha yüksektir (48). Sağ kalan hastalarda yaklaşık 5-9 gün içinde laboratuvar değerleri normal değerlerine dönmektedir (42).

8.3. Virüs İzolasyonu

Virüsün tanımlanmasına yönelik izolasyon ya da hücre kültüründe üretilmesi mutlaka dördüncü biyogüvenlik seviyesi gerektirmektedir. KKKAV kültürü için geleneksel method, yenidoğan fareye beyin içi veya periton içi virüs inokülasyonudur. İnokülasyon sonrası enfekte olan fareler bir hafta içinde ex olurlar (9). Hücre kültüründe virüs üretmek daha kolay ve hızlıdır ama sensitivitesi düşük kabul edilmektedir. İnokülasyondan 4-7 gün sonra virüs izole edilebilmektedir (1). Doku kültürü olarak LLC-MK2, Vero, BHK21 ve SW13 kültürleri kullanılır. Sitopatik etki görebilmek için virüslerin seri pasajlarının yapılması gerekir. Spesifik monoklonal antikorlar kullanılarak IFA yöntemi aracılığıyla virüsün doku kültüründeki varlığı gösterilebilir (74).

8.4. İmmunolojik Yöntemler

1980 senesi öncesinde KKKAV tanısı için kullanılan testler henüz yeterli olmadığından, gelişen yöntemler ile günümüzde vaka bildirimi paralel olarak artmaktadır (13). Nükleoprotein antijenine karşı üretilen spesifik IgM ve IgG antikorlarının tespiti KKKAV enfeksiyonunun serolojik tanısının esasını oluşturmaktadır. IFA testi ile Immunglobulin M ve G antikorları klinik belirtilerin ilk haftası sonunda tespit edilebilir (10). IgM düzeyinin en erken tesbiti dördüncü gündür (35). Farklı serum örneklerinde ölçülen antikor titresinin dört kat yada daha fazlasına ulaşması, serokonversiyonun gösterilmesi veya tek bir örnekte IgM antikorunun belirtilmesi ile enfeksiyon tanısı konur (10). İki serum örneğinde birkaç hafta aralıklarla, 4 kat Ig G yükselişi ya da bir Ig M değerinin tek bir serum örneğinde yüksek tespit edilmesi, halen geçirilmekte olan ya da kısa süre önce geçirilmiş bir enfeksiyonu yansıtır (52). Ig M ve Ig G seviyeleri önce pik değere

ulaşır sonrasında zamanla geriler. IgM 4. ayın sonunda, IgG ise 5. yıl sonunda ölçülemeyecek düzeyde seviyeleri geriler (52). Ancak mortal seyreden hastalarda antikor cevabı nadiren görölmektedir (19). Bu sebeple hızlı müdahale amacı ile ELISA metodu, immüno Floresan yöntemler ve nötralizasyon, antikor testlerine göre oldukça özgül ve duyarlı olduğundan ilk hafta tanı amaçlı kullanılmalıdır (4).

8.5. Moleküler Yöntemler

Viral Kanamalı Ateş hastalıklarında dolaşımdaki virüs RT-PCR ile saptanabilir (78). Enfektif ajanlar için RT-PCR gibi moleküler temelli tanı yöntemleri nükleik aside yöneliktir ve tanıda tamamlayıcı görev alır. RT-PCR, KKKAV genetiğine özgül olduğu için tanısında günümüzde ilk tercih edilen yöntemdir (1). KKKAV tanısı hücre kültürü ile de konabilir ancak moleküler tanı yönteminin üstünlüğü, örnekleme yapıldığı andan itibaren saatler için tanı koydurmasıdır. Birleşik Arap Emirliklerinde filogenetik viral çeşitlilik PCR yöntemlerinin moleküler epidemiolojinin belirlenmesine imkan sağlaması ile belirlenebilmiştir (50). 10^9 genom/mL' yi aşan viral yük düzeylerinde mortalite çok daha yüksektir ve PCR viral yükün saptanmasını sağlar ki; vireminin düzeyi prognozun ciddiyetini gösterir (76).

Real-time PCR çalışmasının, konvansiyonel PCR metodunun üzerinde bir yöntemdir ve görece düşük kontaminasyon riski, hızlılık, yüksek duyarlılık ve özgüllüktür gibi çok sayıda fayda sağlamaktadır (78). PCR yöntemlerinde sonuç saatler içinde alınabilir (1). KKKAV hastalığının tanısında ülkemizde IFA, ELISA (IgG ve IgM) ve PCR kullanılmaktadır.

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü tanısında en sensitif ve spesifik yöntem RT-PCR' dir. Hastalığın erken döneminde olanlarda, antikor tespit edilemeyen ve fatal seyretme riski olan vakalarda, özellikle kültürde üremesi olmayan hastalarda sekiz saat kadar kısa bir sürede tanı koyulmasını sağlar. Trans-ovaryan geçiş ile ilgili yapılan çalışmalar için sahalardan toplanmış olan kenelerde de bu yöntem virüsü saptamış ve epidemiyolojik çalışmalara olanak sağlamıştır (33).

9. AYIRICI TANI

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü enfeksiyonu önlemek ve iyi yönetebilmek için tanıda ve tedavide geç kalınmaması önemlidir. Bakteriyel, viral ve enfeksiyon dışı engeller ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir (85).

Enfeksiyonlar: Öncelikle olası diğer VKA sendromları ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Akut gastroenterit, viral ve toksik hepatitler, tifo, şigelloz, falsiparum sıtması, riketsiyoz, leptospiroz, borrelioz, erlihyoz, septik şok, toksik şok sendromu, meningokoksemi, tripanozomiyazis, sepsisemik veba, kızamık, kızamıkçık, hemorajik çiçek, SIRS, bruselloz, babesioz, Q ateşi, diğer riketsiya enfeksiyonları, lyme hastalığı, tularemi, Kolorado ateşi, uzak doğu ve Orta Avrupa kene-ısırığı ensefalitleri, Kayalık Dağlar benekli ateşi ile KKKA ile klinik ve laboratuvar olarak karışabilir. Olası tanılar bu sebeple muhakkak dışlanmalıdır (1).

Enfeksiyon Dışı Etkenler: Zehirlenmeler, idiyopatik trombositopenik purpura (ITP), kollajen vasküler hastalıklar, akut lösemi, hemolitik üremik sendrom (HÜS), DIK, trombositik trombositopenik purpura (TTP) ve HELLP sendromu ile karışabileceği unutulmamalıdır (77).

10. TEDAVİ

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi için destek tedavisi günümüzde hala hastalığın esas tedavisidir. Henüz etkin bir tedavi programı geliştirilemediğinden hastalar hemodinamik takip yapılmalı, gerekli vakalara da vazopressör, sedasyon ve analjezi uygulanmalıdır. Hastalığın seyri gereği yoğun bakım ihtiyacı da olabilir. Klinik ve laboratuvar bulguları ile KKKA şüphesi doğan vakalar yatırılarak takibe alınmalı; hepsi moniterize edilmeli ve laboratuvar örneklemeleri sık aralıklarla yapılmalıdır. Bu sonuçlara göre gerekli tedaviler düzenlenmeli ancak kan ürünleri ampirik olarak verilmemelidir.

Aspirin, antikoagülanlar, NSAİ ilaçlar, steroid tedavisi trombosit fonksiyon bozukluğu yapacağından kontraendikedir. Hastalarda trombositopenik tablo

olduğundan intramuskuler enjeksiyon yapılmamalıdır ve steroid tedavisi halen kontrendikedir (20,39). Bununla beraber Dokuzoğuz ve ark. 2013 senesinde yaptıkları bir çalışmada ağır hastalarda steroidlerin faydasını bildirmiştir. Pasif immünizasyon yapılmasının erken dönemde faydası gösterilse de (250ml/iv 24-48 saat); karşıt görüşler de mevcuttur (43).

10.1. Sıvı Tedavisi

Hastalık sürecinde vasküler endotel hasarı oluşur, damar dışına sıvı kaçağı oluşarak sıvı replasmanını gerekli kılar (kristaloid, vazopressör, kardiotonik ilaçlar). Hemodiyaliz/periton diyalizi renal yetmezlik halinde endike olabilir (1). Taze Donmuş Plazma (TDP), Trombosit Süspansiyonu (TS), Eritrosit Süspansiyonu (ES) hastanın kliniğine göre kanama, DİK, şok bulguları takip edilerek verilebilir (2). Hemodinamik açıdan sıvı elektrolit dengesi yakın takip edilmelidir.

10.2 Antiviral İlaçlar

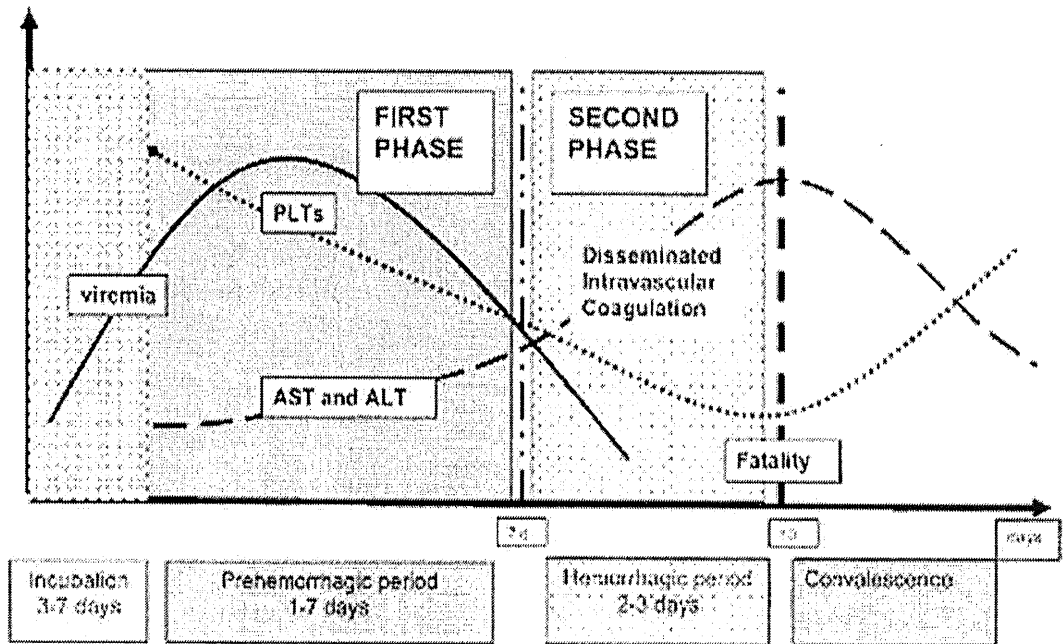
Viral Kanamalı Ateş Hastalıklarında Ribavirin (1-β-D-ribofuranosil-1, 2, 4-triazol-3-karboxamid) ve ribavirin analoglarının kullanılması faydalı bulunmuştur. Guanozin nükleotid analogu olan ribavirin yapılan çalışmalarda ribamidinden yaklaşık 8 kat daha etkili bildirilmiştir. Ribavirinin virüs replikasyonunu durdurarak etki gösterdiği invitro çalışmalarla saptanmış, spektrumu geniş olan RNA virüslerine özgül olmasa da etkin tek antiviral ajandır (88,89).

Ribavirinin yaşam süresi ve mortaliteye olumlu katkısı fare deneylerinde saptanmıştır (89). Kültürün yalnızca farelerde yapılabilmesi çalışmayı kısıtlamaktadır. Ribavirin tedavisine erken başlamanın organ hasarını azalttığı ve bunun hastalığın şiddetini düşürdüğü tahmin edilmektedir. Hemoraji sonrası ribavirin tedavisinin yeterli derecede etkili olmaması ancak erken tedavinin düşük ölüm oranları ile sonuçlanması ışık tutmaktadır (89,94). Ribavirinin erken dönemdeki bu etkisi başlangıçta var olan viremiye bağlanmaktadır (Şekil 12). Yine ribavirinin iv

olarak uygulanması ile ilgili, ağır KKKA vakaları yönetiminde mortalite üzerine olumlu sonuçları gösterilmiştir (90,91).

Ribavirin yan etkileri öksürük, depresyon, hemolitik anemi, kaşıntı, döküntüdür. Embriyotoksik ve teratojen olduğundan ötürü kontraendikedir fakat gebelerde lüzum halinde erişkin dozu uygulanabilir (92).

Ribavirin uygulaması Kırım-Kongo Kanamalı Ateşinde halen tartışmalıdır. KKKA hastalarının klinik gidişi ve mortalitesine pozitif bir etkisinin olmadığı 2011 yılında Türkiye’de yapılan çok merkezli bir çalışmada gösterilmiştir (64). Bununla birlikte Dokuzuğuz ve ark. 2013 yılında yaptığı çalışmada ribavirinin mortalite üzerine olumlu etki gösterdiği belirtilmiş (43). Ribavirin kullanımı hakkında tartışmalar halen sürse de yaygın görüş, seyri ağır olmayan hastalarda ribavirin tedavisi gereksizdir (21). Hangi vakalara ribavirin başlama ihtiyacı duyduğunu saptamak da zordur (93). Ciddi olgular, herhangi bir odakta kanama varlığı, hipotansiyon, yüksek transaminaz ve kreatin değerleri ile tanımlanmıştır (48).



Şekil 12. Ribavirinin Tedavide Etkili Olduğu Fazlar (42)

Yaygın görüş ilacın oral formda kullanılmasıdır. İntravenöz ribavirinin oral ribavirinde olduğu gibi mortalitede pozitif etkisi olmadığı ülkemizde yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (88). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yetişkinlerde 30 mg/kg ilk doz, idame olarak dört günlük 15 mg/kg/6 saat sonra 6 günlük 7.5 mg/kg/8saat doz olacak şekilde önermektedir. Çocukta ise 30 mg/kg ilk doz, idame olarak dört günlük 15 mg/kg/6 saat sonra 6 günlük 7 mg/kg/6 saat şeklinde doz önermektedir. 30 mg/kg ilk doz, idame olarak dört günlük 15 mg/kg/6 saat sonra 6 günlük 7.5 mg/kg/8 saat olacak şekilde 10 günlük tedavi verilmektedir (1).

Ribavirin etkinliği KKKA' de incelendiğinde ilk 8 günde mortalitede artışa sebep olduğunu gösteren çalışmaların varlığı da mevcuttur ancak kanıt düzeyi yüksek çalışmaların eksikliği vardır. Konunun netleşmesi için Sağlık Bakanlığınca kordine edilen çok merkezli randomize çalışma sürmektedir (64).

Vaka sayısı ve tedavi tecrübesi arttıkça ribavirinin tedavideki yeri gelecekte daha da netleşecektir. Sonuçta etkinlik ve kullanımla ilgili görüş ayrılığına rağmen DSÖ ve Sağlık Bakanlığı tedavi ve profilaksi sürecinde ribavirinin kullanımını önermektedir (64). Daha etkin ve güvenilir tedavi ve aşı için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

10.3. Interferon

İnterferon in vitro hayvan modeli çalışmalarında çok sayıda VKA hastalığında etkin olsada KKKAV' ne etkisi saptanamamıştır (82). Klinikte fayda göstermemekle birlikte interferon indükleyici GTPaz olan MxA sayesinde IFN-alfa'nın virüs replikasyonunu engellediği bildirilmiştir (55). Anderson ve arkadaşlarının kısa süre önce yaptığı bir çalışmada KKKA virüsü replikasyonunun insan Mx proteini ile baskılandığı saptanmıştır. MxA viral RNA replikasyonunu KKKAV' nün NP' si ile yanyana yerleşerek engellediği böylelikle yeni enfekte hücre oluşumu engellediği öngörülmektedir (25).

10.4. Kan Ürünleri

Aktif kanaması bulunan hastalarda trombosit sayıca $50.000 \times 10^6/L$ ' nin altında ise ve kanama bulunmayan hastalarda $10.000 \times 10^6/L$ ' nin altında ise hastaya TS verilmelidir. International Normalized Ratio (INR) normalin 1.5 kat fazlasına yükseldi ise, fibrinojen düzeyi $100mg/dl$ ' nin altına düştüyse TDP verilmelidir (1). TDP yerine fibrinojen konsantresi (maximum doz 2-3 g) veya kriyopresipitatlar ($1U/10\text{ kg}$) verilebilir ancak TDP' nin teorikte DİC' teki eksik tüm koagülasyon faktörlerini kapsadığı için daha avantajlı olduğu düşünülmektedir. Karaciğer hastalığı zemininde gelişen DİK varlığında K vitamini (ardışık 2 gün, $10mg$) tedavide kullanılabilir. Aktif kanama varlığında ES verilmesi için eşik değer $7g/dl$, bu düzey yaşlılarda 8 g/dl nin altıdır (2).

10.5. Konvelesan Plazma Tedavisi

Konvelesan plazma tedavisi uygulanan Arjantin Kanamalı Ateşi ve Lassa Ateşi hastalığında etkili olsa da, Ebola Kanamalı Ateşinde tedavi için başarısız bir seçenektir. Bunun aksine KKKA' nde ise yararı gösterilmiştir (87).

Hastalık erken dönemde tespit edildiğinde hastalığı geçirmiş ve bağışıklık kazanan hastalardan üretilen immün serumla pasif immunizasyon yapılmasının faydalı olduğu düşünülmektedir (88). Pasif immunizasyona yönelik çalışmalar ülkemizde de sürdürülmektedir.

Plazmaferezin hastalığın tedavisinde etkili olduğunu söyleyen çalışmalar olsa da bu şekilde tedavi uygulanmış hasta sayısı çok azdır ve daha geniş hasta gruplarında uygulanmasından sonra etkinliğini değerlendirmek doğru olacaktır.

10.6. Koagülasyon Modölatörleri

Kırım kongo kanamalı ateşinde etkinliği konusunda yeterli veri bulunmayan aktive protein C kullanımı, Ebola ile enfekte olan maymunların tedavisinde faydalı bulunmuştur (67).

10.7. İmmünomodölatörler

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi tedavisinde NO inhibitörleri, steroidler, anti TNF-alfa denenmiştir ancak etkinliklerinin düzeyini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır (87).

10.8. Maruziyet Sonrası Profilaksi

Profilaksi uygulanması açısından öncelikle değerlendirilmesi gereken grup yüksek riske mağruz kalan; kan ve kan ürünleriyle parenteral teması olan insanlardır. Profilaktik tedavide 4*500 mg/gün oral ribavirin 7 gün süre ile verilmelidir (92). Parenteral temastan sonra immunglobulin tedavisi verilen hastalarda tedavi başarısı açısından etkili bir sonuca ulaşılammıştır.

10.9. Solunum Desteği

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi hastalığının ölümcül seyrettiği vakalarda pulmoner alveolar hemoraji ve plevral efüzyon gelişebilir. Akut solunum yetmezliğine sebebiyet veren serebral ödem de ayrı bir klinik semptom olarak görülebilir. Solunum desteği, hasta entübe edilerek mekanik ventilatörle veriliyor olsa da solunum yollarındaki hemorajileri unutulmamalı ve önleyici tedbirler alınmalıdır (48).

11. KORUNMA VE KONTROL

Kırım Kongo Kanamalı Ateşinde korunma ve kontrole yönelik önlemler alınmalıdır. DSÖ hastaya ait kan vücut sıvılarıyla temas etmemek gerektiğini önermektedir. Korunmanın en etkin basamağı ise kenelerle mücadeledir. Kenelerin ortadan kaldırılması mümkün olmasa da konak görevi gören çiftlik hayvanların düzenli olarak ilaçlanması sağlanmalıdır. Veterinerler, mezbaha çalışanları, hayvancılıkla geçimini sağlayanlar korunma amacıyla uzun önlük, eldivenle çalışmaları, enfekte hayvanların doku ve kanlarıyla temas etmemeleri; keneye temas riski olan bölgelerde pantolon paçalarını çorapların içine alarak ve çizme giyerek çalışmalı ve sonrasında vücut kene için taranarak eğer kene tespit edilirse çıkarılmalıdır (46,48).

Sağlık çalışanları hastalara müdahale ederken gözlük, maske, eldiven, önlük gibi koruyucu önlemleri özellikle ağız, burun, dişeti, vajina ve enfeksiyon yaralarından kaynaklanan kanamalarda özellikle kullanılmalıdır. İnvaziv işlemlerden kaçınılmalıdır (74). Koruyucu tedbirler kullanıldığında sağlık çalışanları risk grubunda olmaktan çıkar (65). Türkiye’ de endemik bir bölgede yapılan bir çalışmada yüksek risk altındaki sağlık çalışanlarında enfeksiyon saptanmaması da koruyucu önlemlerin düzenli kullanımına bağlanmıştır . Laboratuvarında çalışan viral materyallerle temas altında olan kişiler de yüksek risk altında olup bahsedilen bu nedenler ile, Amerika hastalık kontrol koruma merkezinde (CDC) KKKAV seviye 4 biyogüvenliğin gerektiği patojen olarak sınıflamıştır (84).

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi tanılı veya şüphesi olan vakaların bakım ve takibinde bakıcı ekip ve aileye eğitim verilmelidir (46). Herhangi bir temas durumunda şüpheli kişi 14 gün boyunca ateş ve diğer belirtiler açısından gözlemlenmelidir. Kenelerin bulunabileceği alanlardan da kaçınılmalıdır. Hayvan barınaklarının bakımı (çatlak tamiri, badana) düzenli ve titizlikle yapılmalı, hayvanlara etkin akarisitler ile ilaçlama uygulanmalıdır. Açık alanlarda; mera, gür otlaklar, çayırlar gibi kene yaşamına elverişli bölgelerde kenelere spesifik akarisitlerle ilaçlama yapılabilir .

Kırım Kongo Kanamalı Ateşine yönelik etkinliği kanıtlanmış güvenilir bir aşı bulunmamaktadır. Bulgaristan ve Rusya’ da yapılan çalışmalarda fare beyninden virüs izole edilerek formalinle inaktive edilip aşı üretilmiş yüksek titrede antikor cevabı alındığı bildirilmiştir ancak henüz insanlarda etkinliği kanıtlanan bir aşı bulunmamaktadır (1). Ülkemizdeki aşı geliştirmeye yönelik çalışmalar Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi tarafından yürütülmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü profilaksiye yönelik bir öneride bulunmasa da yüksek risk bulunan kişiler profilaksi açısından değerlendirilebilir. KKKA hastalarının vücut sıvıları ile kontamine olmuş iğne batan kişiler bu örneklem için idealdir. Bu durumda, kişinin en az 14 gün olmak üzere ateş ve hastalığın diğer klinik belirtileri açısından takibi gerekmektedir (36). Medikal tedavi olarak 4*500mg ribavirinin 7 gün oral olarak kullanımı önerilmektedir (88). Enfeksiyon mağruziyeti olan kişinin klinik takibi ile laboratuvar tetkikleri ile de (tam kan sayımı ve biyokimya tahlilleri) takibi gerekmektedir (36). Temas eden kişinin takiplerinde $\geq 38,3$ derece ateş saptandığında kişi artık hasta olarak kabul edilir.

12. MORTALİTE İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Hastalığın en kritik olduğu ilk hafta takibinde prognoz için yol gösterici olabilecek çalışma, Swanepoel ve arkadaşları tarafından laboratuvar kriterleri ile yapılmış ve mortaliteyi %90’ a kadar tanımlayabilmişlerdir (56). Bu kriterler; beyaz küre sayısı (BK) ($10 \times 10^9/L$ veya üzerinde), trombosit sayısı (PLT) ($20 \times 10^9/L$ veya altında), AST seviyesi (200 U/L veya üzerinde), ALT seviyesi (150 U/L veya üzerinde), aPTT (60 saniye veya daha uzun) ya da fibrinojen seviyesi (110 mg/dL veya düşük)’ dir. Transaminaz seviyesinin anlamlı yüksek olduğu vakaların fatal seyrettiği gözlenmiş (48), başka bir çalışmada ise şiddetli vakaları bulmakta daha duyarlı olduğu görülmüştür. Transaminaz yüksekliği haricinde koagülasyon parametrelerindeki anormal sonuçların da prognoz üzerinde önemine Swanepoel ve arkadaşları tarafından dikkat çekilmiştir. Diğer serilerde ölümle sonuçlanan vakalarda DIC, hematemez, melena ve somnolans fatal sonuçlanacak hastalarda belirgin olarak daha sık görülmüştür (6).

13. POTANSİYEL BİYOTERÖRİZM KAYGILARI

Yüksek patojenik özelliğe sahip KKKAV, biyoterörizm ajanı olarak kullanılabileceği endişesine sebep olmuştur. CDC/NIAID (Centers for Disease Control and Prevention / National Institute of Allergy and Infectious Diseases) tarafından biyoterörizm ajanlar/hastalıklar listesinde *Bunyaviridae* ailesi (örneğin *Hantavirüs*) kategori C öncelikli patojen kabul edilmiştir (83). KKKAV' nün hücre kültüründe üretilmemesi kitle imha silahı olarak kullanılmasını engellemektedir. KKKAV' ne dair nazokomiyal epidemiler bildirilmiş olup üstelik yüksek fatal seyrettiği için A veya B kategorisinde sınıflandırılmamıştır (84).

II-GEREÇ ve YÖNTEM

Bu geriye dönük planlanmış araştırmaya Gaziosmanpaşa Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalına 2012-2016 senelerinde kene tutunması ile başvuran 100 pediatrik vaka dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak ayrıntılı şekilde incelendi. Epidemiyolojik verileri; yaş, cinsiyet, hastanın yaşadığı il, ilçe, tutunma mevsimi, ailede benzer vaka varlığı, çıkarım, kronik hastalığın eşlik etmesi, kene temas (kene yapışması ve/veya şüpheli temas) öyküsü; klinik ve laboratuvar verileri; ateş, iştahsızlık, halsizlik, baş ağrısı, bulantı-kusma, karın ağrısı, ishal, hematolojik bulgular; ALT, AST, LDH, CPK, MPV, BK, hemoglobin (Hb) , platelet, PT, aPTT, INR, CRP, sedim; tedavi ile ilgili veriler; oral ribavirin uygulanıp uygulanmadığı, uygulanan kan ve kan ürünleri (taze donmuş plazma, eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu (random-aferez)) ve sonuç verileri; kür veya ölüm, her hasta için ayrı ayrı kayıt edildi.

1. KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİNİN ÖZGÜL TANISI VE KKKA HASTASININ TANIMLANMASI

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi şüphesi bulunan ve hastaneye yatırılarak takip ve tedavi edilmiş vakalar çalışmaya dahil edildi. Bu vakalar T.C Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan ‘ KKKA Klinik Tanımlama, Vaka Tanımı ve Vakalara Yaklaşım Önerileri ’ genelgesinde kriterler açısından incelenmişti (62) (Tablo 5). Bu hastalardan KKKA için yatışta ve en erken 7 gün sonra ya da erken taburcu edilmiş hastaların taburculuğunda venöz kan örnekleri alınmıştı. Bu örneklerin serumları Ankara’ daki Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü Viroloji Referans ve Araştırma Laboratuvarına gönderilmek üzere -80°C’ de derin dondurucuda saklanmış ve özgül tanı testlerinin çalışılması amacıyla kuru buz muhafazasında partiler halinde tutulmuştu. Yıllara göre değişik olmak üzere bazı yıllarda hastalığın akut döneminde real time-PCR yöntemi ile bazı yıllarda da reverse transcription-PCR ile viral genom araştırılmıştı.

Tablo 5. Sağlık Bakanlığı KKKA Tanımlaması

Klinik Tanımlama:

- a) Anamnezinde ateş, ani başlayan baş ağrısı, myalji/artralji, halsizlik bulantı/kusma, karın ağrısı/ishal.
- b) Laboratuar bulgularında lökopeni, trombositopeni, karaciğer enzimleri (ALT, AST), LDH ve CPK değerlerinde yükselme

Destekleyici Bulgular:

- a) Hemorajik ya da purpurik döküntü
- b) Epistaksis
- c) Hematemez
- d) Hemoptizi
- e) Melena
- f) Diğer Hemorajik Semptomlar

Epidemiyolojik Hikaye:

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

Tanı için Laboratuvar Kriterleri;

- a) Kan, vücut sıvıları veya doku örneklerinden virüs izolasyonu, spesifik antijenin belirlenmesi veya virüs RNA' sının gösterilmesi
- b) Virüse spesifik IgM antikor pozitifliği
- c) Akut ve konvelesan dönem serumlarında virüse spesifik IgG titresinde >4kat artış

1.1. Demografik ve Epidemiyolojik Risk Faktörleri:

- Yaş ve cinsiyet
- Kene teması öyküsü
- Kırsal kesimde yaşama veya 14 gün içinde kırsal alan ziyareti
- Hayvancılık veya çiftçilik ile uğraşma nedeni ile aile öyküsü bulunanlar

1.2. Klinik Bulgular:

- Kene ısırması veya teması ile semptomların başlaması arasındaki süre (inkübasyon süresi)
- Hastalık semptomlarının başlaması ile hastaneye başvuru arasındaki süre
- Hastaların anamnezinde ateş, baş ağrısı, halsizlik, bulantı-kusma, karın ağrısı, ishal olması
- Hemorajik veya purpurik döküntü, epistaksis, hematemez, melena veya diğer hemorajik semptomların varlığı

1.3. Laboratuvar Bulguları:

Laboratuvar bulgularında lökopeni ($<4000 \times 10^6/L$), trombositopeni ($<150000 \times 10^6/L$), karaciğer enzimleri ALT, AST, LDH ve CPK değerlerinde yükselme, koagülasyon değerlerinde uzama

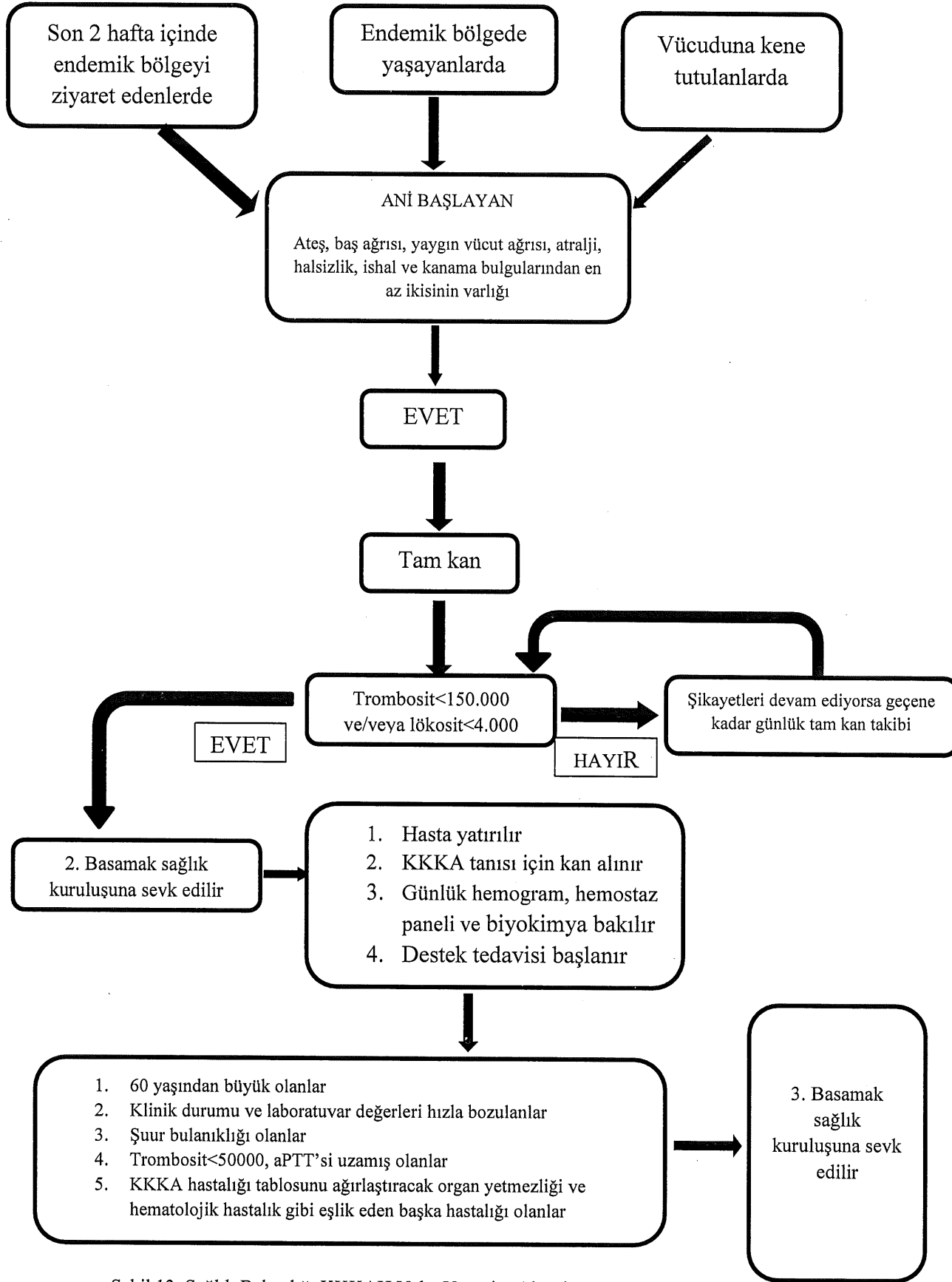
1.4. Diğer Laboratuvar Tetkiklerinin Çalışılması :

Kliniğimize kene öyküsü ile başvurmuş hastalardan kliniği ağır seyirli olanlardan günlük, orta-hafif seyirli olan vakalarda ise üç güne bir olacak şekilde tam kan sayımı, koagülasyon ve biyokimya parametreleri çalışılmıştı.

1.5. Tanımlar

Lökopeni, lökosit sayısının $<4000 \times 10^6/L$ olması; lökositoz, lökosit sayısının $>12.000 \times 10^6/L$ olması; trombositopeni, trombosit sayısının $<150.000 \times 10^6/L$ olması olarak tanımlandı. ALT değerinin 54 U/L' den, AST değerinin 40 U/L' den, LDH değerinin 240 U/L' den yüksek olması, CPK değerinin 174 U/L' den yüksek olması, yüksek AST, ALT, LDH ve CPK değerleri olarak kabul edildi. Protombin zamanının 13 sn' den, aPTT değerinin 36.9 sn'den fazla olması uzamış PT ve aPTT değerleri, 1.2' nin üzerinde ise yüksek INR, CRP' nin 5 mg/L' nin üstünde olması yüksek CRP olarak olarak; kan şekerlerinde 60mg/dl' nin altı hipoglisemi, 140 mg/dl' nin üstü hiperglisemi olarak değer aldı. Böbrek fonksiyon testlerinden BUN üst sınırı 25 mg/dl, kreatinin üst sınırı ise 1.2 mg/dl alındı.

ELISA IgM ve/veya PCR pozitif olan KKKA tanısı alan olgular (pozitifler) ve KKKA ELISA IgM ve PCR negatif olgular ve PCR gönderilmeyen vakalar ise KKKA tanısı almayan olgular (negatifler) olarak sınıflandırıldı. Hastalar T.C Sağlık Bakanlığı KKKAH vaka yönetim algoritmasına uyum açısından incelendi (Şekil 13).



Şekil 13. Sağlık Bakanlığı KKKAH Vaka Yönetim Algoritması

2. TEDAVİ

2.1. Sıvı-elektrolit tedavisi

Sıvı ve elektrolit kaybı endotel hasarlanması nedeni ile KKKA hastalarında görüldüğü için sıvı-elektrolit tedavisi tüm hastalara verilmişti.

2.2. Ribavirin Tedavisi

Kliniğimizde başvuruda genel durumu iyi olan ve laboratuvar değerleri normal olan hastalarda ribavirin tedavisi başlanmamaktadır. KKKA ön tanısı ile takip edilen vakalarda antiviral tedaviye seçili olgularda klinik bulgu ve biyokimyasal test sonuçlarına göre başlanmaktadır. Örneğin uzamış koagülasyon parametreleri bulunan vakalarda hematolojik semptomlar da mevcutsa, lökopeni ve/veya trombositopeni gelişti ise ribavirin tedavisi uygulanmaktadır. Sağlık Bakanlığı'nın çocuklarda ribavirin tedavisi için önerdiği dozda (30 mg/kg'lık başlangıç yükleme dozunun ardından dört gün süreyle 15 mg/kg her altı saatte bir ve altı gün süreyle 7 mg/kg her altı saatte bir), hastalar yatırıldıktan hemen sonra toplam 10 gün süreyle oral olarak verilmektedir.

2.3. Destek Tedavisi

Servisimizde KKKA tanılı hastalardan koagülasyon değerlerinde uzama olan vakalara taze donmuş plazma; trombosit sayısı $<50000 \times 10^6/L$ olan ve kanaması olan veya trombosit sayısı $<100000 \times 10^6/L$ olan ve kanaması olmayan vakalara trombosit süspansiyonu, anemi gelişen vakalara eritrosit süspansiyonu verilmişti.

2.4. Sonuç Verileri

Hastaların merkezimizde yatış süreleri, taburculuk ve ölüm verileri dosyalarından retrospektif incelememiz ile kayda alındı.

2.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya alınan 100 vakadan elde edilen tüm veriler Microsoft Windows veritabanlı Statistical Package for Social Sciensess (SPSS; Ver: 20.0) istatistik programına yüklendi. Sürekli değişkenlere ait veriler ortalama±standart sapma şeklinde; kategorik değişkenlere ilişkin veriler ise n (%) şeklinde verilmektedir. Gruplar arasındaki farklar nitel değişkenler için Ki-kare Testi ile değerlendirilmiştir. p değerleri 0.05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmamızda istatistiksel analizler Gaziosmanpaşa Üniversitesi Halk Sağlığı ve Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından yapılmıştır.

III- BULGULAR

Retrospektif planlanan bu çalışmaya Nisan 2012- Haziran 2016 tarihleri arasında kene tutunması şikayeti ile başvurmuş 100 hasta dahil edildi. Bu hastaların 16' sında (%16) PCR pozitifliği saptandı ve ' KKKA grubu ' olarak; PCR negatif olan ve poliklinik takiplerinde PCR gönderilmemiş olgular ile 'kene tutunması grubu' olarak kabul edildi. Bu iki grup demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırıldı.

1. HASTALARIN DERMOGRAFIK VE EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında 34' ü kız (%34), 66' sı erkek (%66) cinsiyetinde idi. Negatif saptanan 84 hastanın 57'si erkek (%67,9), 27' si kız (32,1); pozitif saptananların ise 9' u (%56,3) erkek, 7' si kız (%43,8) hasta idi (Tablo 6). PCR sonucu pozitif ve negatif grup arasında cinsiyet gruplarına göre anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,542$).

Tablo 6. Hastaların Cinsiyet Dağılımına Göre KKKA Pozitifliği

		PCR		X^2	p
		Pozitif(n=16,%)	Tutulma(n=84,%)		
Cinsiyeti	Kız	7 (43,8)	27 (32,1)	0,373	0,542
	Erkek	9 (56,3)	57 (67,9)		

Çalışmaya aldığımız hastaları okul öncesi dönem, okul çağı ve adolosan grubu olarak 3 yaş aralığında inceledik. Dağılımına bakıldığında 5 yaşından küçük 24 hasta (%24), 5 yaş ile 10 yaş dahil yaş aralığında 22 hasta (%22), 10yaşından büyük 54 hasta mevcuttu. 5 yaşından küçük vakalarda 1 pozitif olgu (%6,3), 5 ila 10 yaş dahili aralığında 1 pozitif olgu (%6,3), 10 yaş üzeri adolosan kabul edilen hasta grubundan 55 başvurudan 13'ü pozitif olgu (%24,1) saptanmıştır. Adolosan yaş grubunda başvuru sayısı yüksek olsada PCR sonucu pozitif ve negatif grup arasında yaş gruplarına göre anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,052$) (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların Yaş Grubuna Dağılımına Göre KKKA Pozitifliği

		PCR		X^2	p
		Pozitif (n=16,%)	Tutulma (n=84,%)		
Yaş	<5yaş	1 (4,2)	23 (95,8)	5,901	0,052
	5-10yaş	2 (9,1)	20 (90,9)		
	>10yaş	13 (24,1)	41 (75,9)		

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların yaşama alanlarına bakıldığında 100 hastanın 52' si (%52) kırsal alanda yaşıyordu. PCR sonucu pozitif saptanan hastaların hepsi (%100) kırsal alanda yaşıyordu. Çalışmaya alınan 24 vakada (%24) kırsal alanda yaşama ya da son iki hafta içinde kırsal alan ziyaret öyküsü yoktu. Bu olguların hepsinde (%100) PCR sonucu negatif saptandı. Kliniğimize başvuru öncesindeki son iki haftada ise bilinmeyen sürede kırsal alanda bulunmuş 24 hastanın hepsinde (%100) PCR negatif saptandı. İl dışından sevk edilen hastamız yoktu. Hastalarımız Tokat il merkezi ve/veya ilçelerinde yaşıyordu (Tablo 8). PCR pozitif tespit edilen tüm olguların kırsalda yaşadığının tespit edilmesi üzerine bu ilişki anlamlı kabul edildi ($p<0,001$).

Tablo 8. Hastaların Yerleşim Alanına Göre PCR Pozitifliği

		PCR		X^2	p
		Pozitif n=16 (%)	Tutulma n=84(%)		
Yerleşim	Kırsal Alan	16 (100)	36(42,9)	17,582	<0,001
	Kırsal Alan Ziyareti Var	-	24 (28,6)		
	Kırsal Alana Gitmemiş	-	24 (28,6)		

Kene tutunması ile merkezimize başvurmuş 100 hastadan 12' si keneyi sadece üzerinde görmüş, kene penetre olmamıştı. Bu vakalardan 1' inde (%6,3) PCR pozitifliği saptanmıştı. Penetre kenenin hastanede çıkarıldığı 29 vakanın 1' inde (%6,3) PCR pozitifliği saptandı. Keneyi farkedenden ve sağlık kuruluşuna

başvurmadan kendi çıkaran 59 vakanın 14' ünde (%87,5) PCR pozitifliği bulunmuştur. Çalışmaya dahil ettiğimiz PCR ile tanısı doğrulanmış ve dışlanmış vakalarda KKKA hastalarının keneyi kendi imkanları ile çıkarttıkları görülmüştür (p=0,038) (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışmamızda Hastaların Kene Tutulmasına Yaklaşımının Değerlendirilmesi

		PCR		χ^2	P
		Pozitif n=16(%)	Tutulma n=84(%)		
Çıkarım	Kendi Çıkarmış	14 (87,5)	45 (53,6)	6,547	0,038
	Hastanede Çıkarılmış	1 (6,3)	28 (33,3)		
	Penetre Olmadan	1 (6,3)	11 (13,1)		
	Başvurmuş				

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların başvuru dönemleri bakıldığında Nisan-Haziran aylarında 69 hastanın (%69) çoğunlukla başvurmuş olduğunu görüyoruz. Bu dönemde başvurmuş ve çalışmaya dahil edilmiş tüm hastalarda 11 vakada (%68,8) PCR pozitif saptanmıştır. Temmuz- Eylül döneminde başvuran 5 hastada (%31,3) PCR pozitif, 19 hastada (%22,6) PCR negatif bulunmuştur. Çalışmamızda Ocak-Mart döneminde başvurmuş 5 hastada (%6) ve Ekim – Aralık döneminde başvurmuş 2 hastada (%2,4) PCR ile negatif olarak sonuçlanmış, bu vakalar kene tutunması olarak kabul edilmiştir (Tablo 10). Hastaların başvuru dönemleri incelendiğinde PCR pozitif saptanması arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (p=0,626).

Çalışmaya dahil ettiğimiz vakalarda aile öyküsünü incelediğimizde 37 hastada (%37) KKKA tanısı aile öyküsünde pozitif bulundu. KKKA tanısı alan vakaların 6' sında (%37,5) aile öyküsü pozitifliği saptandı. Nazokomiyal epidemi amaçlı değerlendirdiğimiz aile öyküsü ile KKKA arasında anlamlı bir ilişki elde edilmedi (p=0,999) (Tablo 11).

Tablo 10. Çalışmamızda PCR Pozitifliğine Mevsimsel Etki

		PCR		X^2	p
		Pozitif n=16(%)	Tutulma n=84(%)		
Mevsim	Ocak – Mart	-	5 (6)	1,751	0,626
	Nisan - Haziran	11 (68,8)	58 (69)		
	Temmuz- Eylül	5 (31,3)	19 (22,6)		
	Ekim – Aralık	-	2 (2,4)		

Tablo 11. Çalışmamızda PCR Pozitifliğine Aile Öyküsünün Etkisi

		PCR		X^2	P
		Pozitif n=16(%)	Tutulma n=84(%)		
Aile Öyküsü	Var	6 (37,5)	31 (36,9)	0,001	0,999
	Yok	10 (62,5)	53 (63,1)		

Hastalığa özgü bulguların görülmesi ile hastanemize başvuru arasında geçen minimum süre saatlerle sınırlı olduğu gibi on günden daha uzun bir sürede de olmuştur. PCR ile tanısı doğrulanmış 16 vakamızın hiçbirisi keneyi farketkten sonraki ilk 24 saatlik süreçte sağlık kuruluşuna başvurmamıştı (Tablo 12).

Tablo 12. Çalışmamızda Hastaların Hastaneye Başvuru Sürelerinin Değerlendirilmesi

		PCR		X^2	p
		Pozitif n=16(%)	Tutulma n=84(%)		
Hastaneye Başvuru	Hemen	-	37 (44)	21,859	<0,001
	İlk Üç Gün İçinde	5 (31,3)	33 (39,3)		
	Üç Günden Sonra	11 (68,8)	14 (16,7)		

2. HASTALARIN BAŞVURU ESNASINDA KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Başvuru anında 100 hastanın 38'inde ateş (%38), 25'inde baş ağrısı (%25), 44'ünde myalji (%44), 47'sinde halsizlik (%47), 11'inde karın ağrısı (%11), 30'unda epistaksis, hematüri, melena, dişeti kanaması, cilt döküntüsü gibi hematolojik semptomlar (%30) mevcuttu (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların Başvuru Esnasında Klinik Özellikleri

Başvuru Anında Mevcut Klinik	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Ateş	38	38
Baş Ağrısı	25	25
Myalji	44	44
Halsizlik	47	47
Karın Ağrısı	11	11
Hematolojik Semptomlar	30	30

PCR pozitif bulunan 16 vakanın hepsinin kliniğinde 38 derece üzerinde ölçülen ateş olması nedeni ile (%100) ateş KKKA kliniğinde anlamlı kabul edilmiştir ($p<0,001$) (Tablo 14).

PCR pozitif bulunan 16 vakanın 12' sinde (%75) baş ağrısı saptandı. Baş ağrısı olmayan 75 vakada ise 4 hasta, KKKA tanısı alan 16 kişilik hasta grubu arasında idi (%25). Bu sebepten KKKA kliniğinde baş ağrısı varlığı anlamlı kabul edildi ($p<0,001$) (Tablo 14).

Tablo 14. Kene Tutunması ile Başvuran Vakalarımızda Klinik Özellikler -1

		PCR		X^2	p
		Pozitif n=16(%)	Tutulma n=84(%)		
Ateş	Var	16 (100)	22 (26,2)	0,282	<0,001
	Yok	-	62 (73,8)		
Baş Ağrısı	Var	12 (75)	13 (15,5)	-	<0,001
	Yok	4 (25)	71 (84,5)		

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi ön tanısı ile takibe alınan 100 hastanın 44' ünde (%44) kas ağrısı mevcuttu ve bu hastaların 16' sında da (%100) PCR pozitifliği saptandı. Bu nedenle KKKA kliniğinde kas ağrısı anlamlı kabul edildi ($p<0,001$) (Tablo 14).

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi ön tanısı ile takibe alınan 100 hastanın 47' sinde (%47) halsizlik şikayeti mevcuttu. Bu hastaların 16' sında da (%100) PCR pozitif saptandı. Bu sebepten KKKA kliniğinde halsizlik varlığı anlamlı kabul edildi ($p<0,001$) (Tablo 14).

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi ön tanısı ile takibe alınan 100 hastanın 11' inde (%11) karın ağrısı şikayeti mevcuttu. PCR sonucu pozitif bulunan 16 vakanın 5' inde (%31,3) karınağrısı mevcutken, karınağrısı şikayeti olmayan 89 vakanın 11' inde de PCR sonucu pozitif (%68,8) saptandı. Bu nedenle KKKA kliniğinde karın ağrısı varlığı anlamlı kabul edildi ($p=0,014$) (Tablo 15).

Tablo 15. Kene Tutunması ile Başvuran Vakalarımızda Klinik Özellikler -2

		Pcr		X^2	p
		Pozitif n=16(%)	Tutulma n=84(%)		
Myalji	Var	16(100)	28(33,3)	21,612	<0,001
	Yok	-	56(66,7)		
Halsizlik	Var	16(100)	31(36,9)	19,021	<0,001
	Yok	-	53(63,1)		
Karın Ağrısı	Var	5(31,3)	6(7,1)	-	0,014*
	Yok	11(68,8)	78(92,9)		

Kene tutunması ile başvuran hastaların 30' nda (%30) hematolojik semptomlar mevcuttu. Bu hastalar burun kanaması, idrarda veya gaytada kan görme, diş eti kanaması, peteşi/purpura/ekimoz gibi cilt bulguları açısından sorgulanmıştı. Başvuran hastalarımızın hiçbirinde çoklu hematolojik bulgu kaydedilmemişti. Burun kanaması ile başvuran 5 vakanın 2' si (%12,5), idrarda kan görme ile başvuran 6 vakanın 4' ü (%25), gaytada kan görme ile başvuran 3 hastanın tamamı (%18,8),

dişeti kanaması ile başvuran 4 vakanın 3' ü (%18,8) PCR sonucu ile KKKA tanısı pozitif bulunan grupta yer aldı. Döküntü ile başvuran 12 vakanın hepsinde (%100) PCR tetkiki ile KKKA tanısı dışlanmıştır. Hematolojik semptomu bulunmayan 70 hastanın 4' ü ise (%25) PCR tetkiki ile KKKA tanısı konan grupta yer almıştır. KKKA kliniğinde hematolojik semptomların varlığı kıymetlidir ve tanıda anlamlı kabul edilmiştir ($p<0,001$) (Tablo 16).

Tablo 16. Kene Tutunması ile Başvuran Vakalarımızda Klinik Özellikler -3

	Pcr		X^2	p
	Pozitif n=16(%)	Tutulma n=84(%)		
Hematolojik Semptom*	12 (75)	18(25)	47,509	<0,001

* epistaksis, hematüri, melena, dişeti kanaması, döküntü

Çalışmaya aldığımız 100 hastanın 60 tanesi kliniğimize yatırılmadan takip edilmiş ve bu hastaların tamamında PCR sonucu negatif saptanmış, KKKA tanısı dışlanmış ve kene tutunması ile takip ettiğimiz grupta yer almıştır. Kliniğimizde yatırılarak takip edilmiş 40 hastanın 16' sı da (%100) PCR ile KKKA tanısı doğrulanan grupta yer almıştır. Cilt bulgusu ile başvuran ve klinik takibi ile KKKA açısından negatif grupta değerlendirdiğimiz 2 hastanın takibinde (% 16,3) ITP tanısı konmuş ve hastalar bu tanı ile kliniğimizce takibe alınmıştır. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları yataklı servisinde takip edilmiş 9 vakanın takiplerinde ise ÜSYE, gastroenterit gibi enfeksiyöz kliniğin gelişmesi üzerine bu hastalardan PCR tetkiki için dış merkeze kan testi gönderilmemiş ve kene tutunması grubunda kabul edilmiştir. Hastalara ilgili enfeksiyona uygun tedavi verilmiş ve şifa ile taburcu edilmiştir (Tablo 17).

Hastaların servise yatırılışında ve taburculuğunda aldığımız PCR sonuçlarına baktığımızda KKKA tanısı doğrulanmış hastaların klinik ve laboratuvar değerleri üç günden kısa süreli hospitalizasyona elvermemiştir. PCR tetkiki pozitif saptanan hastaların 8'i (%50) 3-10 günler arasında, 8'i de (%50) 10günden uzun süre yatırılarak tedavi edilmiştir. Kene tutunması nedeni ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

yataklı servislerinde takip ettiğimiz 4 hasta (%4,8) ilk üç günde altta yatan enfeksiyon odağının keşfedilmesi ile taburcu edilmiştir. Kene tutunması ile başvuran 64 hastanın takibi (%76,2) poliklinik ve acil servisten, yataklı servise yatış verilmeden yapılmıştır. Bu nedenle KKKA tanıli hastaların yatırılarak 3 günden uzun takip edilişi nedeni ile hospitalizasyon süresi anlamlı kabul edilmiştir (Tablo 18).

Kene tutunması ile interne edilen tüm olgular KKKA açısından sorgulanmış ve PCR ile KKKA pozitif bulunan 16 hastanın hepsi (%100) şifa ile taburcu edilmiştir. Takip ettiğimiz hastalardan hiçbiri ileri bir merkeze sevk edilmemiştir.

Tablo 17. Kene Tutunması ile Başvuran Vakaların Yatış Endikasyonları

		PCR		X^2	p
		Pozitif n=16(%)	Tutulma n=84(%)		
Yatış Endikasyonu	KKKA	16 (100)	-	86,77	<0,001
	Kene tutunması	-	13 (15,5)	2	
	Diğer *	-	11 (13,1)		
	Hastaneye yatırılmamış	-	60 (71,4)		

*ITP, ÜSYE ve Gastroenterit Tanısı Alan; PCR tetkiki yapılmayan hastalar

Tablo 18. Kene Tutunması ile Başvuran Vakaların Hastanede Kalış Süreleri

		PCR		X^2	p
		Pozitif n=16(%)	Tutulma n=84(%)		
Hospitalizasyon süresi	0-3 gün	-	4 (4,8)	41,42	<0,001
	3-10 gün	8 (50)	10 (11,9)		
	>10 gün	8 (50)	6 (7,1)		

3. HASTALARIN LABORATUAR BULGULARI

Kene tutunması ile çalışmamıza aldığımız 100 vakanın başvurularında saptanan ve KKKA ile uyumlu olduğu düşünülen ilk laboratuvar bulgularında %28

vakada trombositopeni, %26 vakada lökopeni, %23' inde düşük Hb, %25' inde yüksek ALT, %30' unda yüksek AST, %11' inde yüksek LDH, %52' sinde yüksek CPK; %70' inde uzamış PT, %38' inde uzamış PTT, %21' inde yüksek INR; %10' nda yüksek sedim, %21' inde yüksek CRP seviyesi ölçülmüştür (tablo 19).

Tablo 19. Hastaların Başvuru Esnasında Laboratuvar Sonuçları

Özellikli Laboratuvar Parametresi	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Trombositopeni	28	28
Lökopeni	26	26
Anemi	23	23
Yüksek ALT	25	25
Yüksek AST	30	30
Yüksek LDH	11	11
Yüksek CPK	52	52
Uzamış PT	70	70
Uzamış aPTT	38	38
Uzamış INR	21	21
Yüksek ESR	10	10
Yüksek CRP	21	21

Çalışmamızda PCR ile KKKA tanısı doğrulanan ve dışlanan gruplarımızda vakalarda ilgili değerin başvuru anı, en kötü sonucu ve taburculuktaki tekrarlayan tetkik ölçümlerdeki değerleri kıyaslandı.

PCR Analizi ile KKKA tanısı doğrulanan ve dışlanan hastaların takip süreleri içinde değişik zamanlarda yapılmış Hgb ve Hct ölçümler arasında önemli farklılık saptanmamıştır ($p>0,001$) (Tablo 20).

PCR analizi KKKA tanısı almış vakaların başvuru ve taburculuk Hgb değerlerini kıyasladığımızda anlamlı fark tespit edildi. Bu farkın, hastaların destek tedavisi amacı ile hidrate edilmesinden ve kan örnekleme için her gün tetkik edilmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz (mean square: 5,797; F: 11,058; $p<0,001$) (Tablo 21).

Tablo 20. Kene Tutunması ile Başvuran Vakalarda Lab. Değerleri - 1

PCR				
Değişkenler	Pozitif (n=16)	Tutulma (n=84)	t	p
Hgb Başvuru	12,93±1,3	12,81±1,43	0,300	0,765
Hgb En Düşük	11,72±1,85	10,93±1,60	1,378	0,177
Hgb Taburcu	12,28±1,52	12,97±1,89	1,213	0,233
Hct Başvuru	38,93±3,75	37,92±4,12	0,914	0,363
Hct En Düşük	35,33±5,83	34±5,12	0,728	0,471
Hct Taburcu	37,44±4,06	37,66±4,18	0,163	0,871

Tablo 21. KKKA Tanılı Hastalarda Başvuru ve Taburculukta Hgb Ölçümleri

(J) Zaman	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	Önemli. ^a	95% Fark İçin Güven Aralığı ^a	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Başvuru	-1,202*	,283	,002	-1,964	-,441
Taburculuk	-,552	,207	,053	-1,111	,006

Tahmini marjinal araçlara dayalı olarak

*. Ortalama fark, 05 seviyesinde anlamlıdır.

A. Çoklu karşılaştırmalar için ayarlama: Bonferroni.

Çalışmamızda PCR Analizi ile KKKA tanısı doğrulanan ve dışlanan hastaların takip süreleri içinde değişik zamanlarda yapılmış beyaz küre ölçümlerinin arasında önemli farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$) (Tablo 22). Bu bulgu ile KKKA tanılı hasta laboratuvar değerlerinde lökopeni anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmamızda PCR analizi KKKA tanısı almış vakaların başvuru ve taburculuk Wbc değerlerini kıyasladığımızda anlamlı fark tespit edildi. Hastanede yatış süreleri farklılık gösteren bu vakalarda taburculukta Wbc değerinin normale gelmesi, KKKA laboratuvar bulgularından lökopeninin geçici olması açısından anlamlı kabul edildi (mean square: 7,289; F: 46,303; $p < 0,001$) (Tablo 23).

Tablo 22. Kene Tutunması ile Başvuran Vakalarda Lab. Değerleri - 2

PCR				
Değişkenler	Pozitif (<i>n</i> =16)	Tutulma (<i>n</i> =84)	<i>t</i>	<i>p</i>
Wbc Başvuru	2080,44±832,32	8318,93±3813	13,411	<0,001
Wbc En Düşük	1487,31±676,82	4111,5±2703,4	4,180	<0,001
Wbc Taburcu	4652,5±1446,34	7322,73±3142	3,155	0,003

Tablo 23. KKKA Tanılı Hastalarda Başvuru ve Taburculukta Wbc Ölçümleri

(J) Zaman	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	Önemli ^a	95% Fark İçin Güven Aralığı ^a	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Başvuru	-593,125*	185,667	,018	-1093,264	-92,986
Taburculuk	-3165,188	365,753	<0,001	-4150,432	-2179,943

Tahmini marjinal araçlara dayalı olarak

*. Ortalama fark, 05 seviyesinde anlamlıdır.

A. Çoklu karşılaştırmalar için ayarlama: Bonferroni.

PCR Analizi ile KKKA tanısı doğrulanan ve dışlanan hastaların takip süreleri içinde değişik zamanlarda yapılmış trombosit sayı ve volümlerinin arasındaki farklılık incelenmiştir. PCR analizi ile KKKA tanısı doğrulanmış hastalarda başvuru anında ve en düşük trombosit sayısında oldukça anlamlı fark elde edilmiştir ($p<0,001$) (Tablo 24).

Tablo 24. Kene Tutunması ile Başvuran Vakalarda Lab. Değerleri - 3

PCR				
Değişkenler	Pozitif (<i>n</i> =16)	Tutulma (<i>n</i> =84)	<i>T</i>	<i>P</i>
PLT Başvuru	69325±32810,48	279158,3±1,181	13,729	<0,001
PLT En Düşük	40504±18731,58	114050±85165	3,750	<0,001
PLT Taburcu	229693±85871,67	245895,4±1,047	0,507	0,615

Bu bulgu ile KKKA tanılı hasta laboratuvar değerlerinde trombositopeni anlamlı kabul edilmiştir. Trombosit volumleri arasında ise anlamlı fark bulunmadı ($p>0,001$) (Tablo 25).

Tablo 25. Kene Tutunması ile Başvuran Vakalarda Lab. Değerleri - 4

PCR				
Değişkenler	Pozitif ($n=16$)	Tutulma ($n=84$)	t	P
MPV Başvuru	8,82±2,64	8,03±1,36	1,775	0,079
MPV En Düşük	7,33±2,36	7,31±1,33	0,029	0,977
MPV Taburcu	8,3±2,83	8,3±1,64	0,004	0,997

Çalışmamızda PCR analizi KKKA tanısı almış vakaların başvuru ve taburculuk Plt değerlerini kıyasladığımızda anlamlı fark tespit edildi. Hastanede yatış süreleri farklılık gösteren bu vakalarda taburculukta Plt değerinin normale gelmesi, KKKA laboratuvar bulgularından trombositopeninin geçici olması açısından anlamlı kabul edildi (mean square: 2,908; F: 69,592; $p<0,001$) (Tablo 26).

Tablo 26. KKKA Tanılı Hastalarda Başvuru ve Taburculukta PLT Ölçümleri

(J) Zaman	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	Önemli ^a	95% Fark İçin Güven Aralığı ^a	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Başvuru	-28820,625*	6419,929	<0,001	-46114,241	-11527,009
Taburculuk	-189189,375	21148,540	<0,001	-246158,029	-132220,721

Tahmini marjinal araçlara dayalı olarak

*. Ortalama fark, 05 seviyesinde anlamlıdır.

A. Çoklu karşılaştırmalar için ayarlama: Bonferroni

Hastaların başvuru sonrası izlem süreçlerinde başvuru anı, en uzun ve taburculuk anında alınan koagülasyon parametreleri PT, PTT ve INR için PCR ile KKKA tanısı doğrulanan ve dışlanan gruplar arasında anlamlı farklılık elde edilmedi (Tablo 27).

Çalışmamızda PCR analizi ile KKKA tanısı almış vakaların başvuru ve taburculuk INR değerlerini kıyasladığımızda anlamlı fark tespit edildi. Bu vakalarda

taburculukta INR değerinin normal sınırlarda ölçülmesi koagulasyon parametrelerindeki geçici uzamanın hematolojik semptomlarla ilişkili olduğunu düşündürmüştür (mean square: 0,778; F: 9,178; p=0,008) (Tablo 28).

Tablo 27. Kene Tutunması ile Başvuran Vakalarda Lab. Değerleri - 5

PCR				
Değişkenler	Pozitif (n=16)	Tutulma (n=84)	T	P
PT Başvuru	14,63±4,13	13,31±2,02	1,249	0,229
PT En Uzun	14,77±4,05	14,83±2,72	0,054	0,958
PT Taburcu	12,08±1,23	12,63±2,18	0,897	0,376
PTT Başvuru	44,53±13,51	33,62±6,04	3,168	0,006
PTT En Uzun	46,94±17,1	40,46±6,99	1,416	0,173
PTT Taburcu	30,77±3,67	32,56±5,07	1,178	0,247
INR Başvuru	1,33±0,43	1,17±0,159	1,454	0,165
INR En Uzun	1,36±0,43	1,27±0,243	0,713	0,483
INR Taburcu	1,07±0,11	1,09±0,151	0,550	0,576

Tablo 28. KKKA Tanılı Hastalarda Başvuru ve Taburculukta INR Ölçümleri

(J) Zaman	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	Önemli. ^a	95% Fark İçin Güven Aralığı ^a	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Başvuru	0,29	0,15	0,229	-0,12	0,069
Taburculuk	0,289*	0,089	0,017	0,048	0,529

Tahmini marjinal araçlara dayalı olarak

*. Ortalama fark, 05 seviyesinde anlamlıdır.

A. Çoklu karşılaştırmalar için ayarlama: Bonferroni

Hastaların başvuru sonrası izlem süreçlerinde başvuru anı, en yüksek ve taburculuk anında alınan karaciğer fonksiyon testleri ALT ve AST için PCR ile KKKA tanısı doğrulanan ve dışlanan gruplar arasında ALT'nin ve AST'nin KKKA

pozitif bulunmuş hastalarda anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$) ve ($p= 0,005$) (Tablo 29).

Tablo 29. Kene Tutunması ile Başvuran Vakalarda Lab. Değerleri - 6

PCR				
Değişkenler	Pozitif (n=16)	Tutulma (n=84)	t	p
ALT Başvuru	76,94±61,15	24,08±33,44	4,960	<0,001
ALT En Yüksek	140,61±51,85	85,85±85,09	2,257	0,031
ALT Taburcu	57,26±40,09	45,23±61,04	0,679	0,501
AST Başvuru	150,99±124,11	47,3±66,59	3,253	0,005
AST En Yüksek	284,46±171,99	142,18±143,3	2,709	0,010
AST Taburcu	45,82±30,35	47,54±59,44	0,106	0,916

Çalışmamızda PCR analizi ile KKKA tanısı almış vakaların başvuru ve taburculuk transaminaz ve kas enzimleri değerlerini kıyasladığımızda ALT değerinde anlamlı fark bulunamamışken, AST değerinde anlamlı fark tespit edilebilmiş (mean square: 228858,336; F: 18,216; $p<0,001$) (Tablo 30); CK ve LDH değerlerinde de anlamlı fark bulunmuştur (mean square:1696108,193/1132555,607; F: 15,197/12,593; $p<0,001$ / $p=0,002$) (Tablo 31,32). Transaminazlardan sadece AST değerinde bu anlamlı farkın tespit edilebilmesinde kas harabiyetinin de göstergesi olması neden olarak düşünülmüştür. Taburculukta KKKA tanısı almış hastaların yüksek ateş ve/veya viral sitopati nedeni ile ortaya çıkan kas harabiyetinin, hem hidrasyon hem kesintisiz yatak istirahati hem de viral döngünün tamamlanması ile sonlandığı düşünmekteyiz.

Tablo 30. KKKA Tanılı Hastalarda Başvuru ve Taburculukta AST Ölçümleri

(J) Zaman	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	Önemli. ^a	95% Fark İçin Güven Aralığı ^a	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Başvuru	133,463*	47,182	0,038	6,366	260,559
Taburculuk	238,638*	39,376	<0,001	132,569	344,706

Tahmini marjinal araçlara dayalı olarak
 *. Ortalama fark, 05 seviyesinde anlamlıdır.
 A. Çoklu karşılaştırmalar için ayarlama: Bonferroni

Tablo 31. KKKA Tanılı Hastalarda Başvuru ve Taburculukta CK Ölçümleri

(J) Zaman	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	Önemli. ^a	95% Fark İçin Güven Aralığı ^a	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Başvuru	74,563	40,259	0,251	-33,884	183,009
Taburculuk	470,500*	106,117	<0,001	184,649	756,351

Tahmini marjinal araçlara dayalı olarak
 *. Ortalama fark, 05 seviyesinde anlamlıdır.
 A. Çoklu karşılaştırmalar için ayarlama: Bonferroni

Tablo 32. KKKA Tanılı Hastalarda Başvuru ve Taburculukta LDH Ölçümleri

(J) Zaman	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	Önemli. ^a	95% Fark İçin Güven Aralığı ^a	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Başvuru	193,688	100,905	0,222	-78,124	465,499
Taburculuk	408,563*	92,365	<0,001	159,755	657,370

Tahmini marjinal araçlara dayalı olarak
 *. Ortalama fark, 05 seviyesinde anlamlıdır.
 A. Çoklu karşılaştırmalar için ayarlama: Bonferroni.

Hastaların başvuru sonrası izlem süreçlerinde başvuru anı, en yüksek ve taburculuk anında alınan kas enzimlerinde CK ve LDH için PCR ile KKKA tanısı doğrulanan ve dışlanan gruplar arasında LDH ve CK'nin başvuru anında KKKA pozitif bulunmuş hastalarda anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,001$) (Tablo 33).

Hastaların başvuru sonrası izlem süreçlerinde başvuru anı, en yüksek ve taburculuk anında alınan akut faz reaktanları CRP ve Sedim için, KKKA tanısı

doğrulan ve dışlanan gruplar arasında fark olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 34). Ayrıca çalışmamızda PCR analizi KKKA tanısı almış vakaların başvuru ve taburculuk akut faz değerlerini kıyasladığımızda anlamlı fark tespit edilmedi.

Tablo 33. Kene Tutunması ile Başvuran Vakalarda Lab. Değerleri - 7

PCR				
Değişkenler	Pozitif (n=16)	Tutulma (n=84)	<i>t</i>	P
LDH Başvuru	517,94±179,02	179,02±299,34	6,151	<0,001
LDH En Yüksek	711,63±417,8	417,8±419,16	2,768	0,009
LDH Taburcu	303,06±78,86	78,86±306,6	0,102	0,919
CK Başvuru	494,75±444,7	444,7±195,28	3,331	0,001
CK En Yüksek	569,31±414,38	414,38±501	0,341	0,736
CK Taburcu	98,81±81,73	81,73±86,05	0,583	0,566

Tablo 34. Kene Tutunması ile Başvuran Vakalarda Lab. Değerleri - 8

PCR				
Değişkenler	Pozitif (n=16)	Tutulma (n=84)	<i>T</i>	p
ESR Başvuru	6,3±3,71	8,09±13,58	0,413	0,680
ESR En Düşük	6,44±3,91	16,53±28,69	1,341	0,200
ESR Taburcu	6,44±3,91	10,87±13,95	0,922	0,367
CRP Başvuru	5,81±6,34	12,25±23,48	0,979	0,330
CRP En Yüksek	5,41±6,63	28,54±40,89	2,475	0,022
CRP Taburcu	3,5±0,47	11,56±16,59	2,170	0,043

4. TEDAVİ

4.1. Ribavirin Tedavisi

Kene tutunması ile merkezimize başvuran veya il içi merkezlerden sevk edilen 100 hastadan 40' ı KKKA şüphesi ile yatırılarak servislerimizde takip edildi. Kötü prognoz gösteren seçilmiş 14 hastaya oral ribavirin tedavisi verilmişti. Ribavirin

başlanmış seçilmiş olgularımızın 12' sinin (%75) KKKA olduğu PCR ile onaylanmış (Tablo 35). Bu bulgu eşliğinde kliniğimizde ribavirinin seçili hastalarda uygun şekilde kullandığımızı belirledik ($p<0,001$).

Tablo 35. Çalışmamızda Seçili Olgularda Ribavirin Kullanımı

		PCR		χ^2	p
		Pozitif n=16(%)	Tutulma n=84(%)		
Ribavirin	Var	12 (75)	2 (2,4)	-	<0,001
Kullanımı	Yok	4 (25)	82(97,6)		

4.2. Destek Tedavisi

Hastaneye yatışı yapılarak takip edilen 40 vakanın hepsinde uygun destek tedavisinin verildiği, hastaların 13' ünün kan ürünleri ile transfüze edildiği saptandı. IVIG veya GM-CSF hiçbir vakada kullanılmamıştı. Kliniğimizdeki uygulama plt <50000/L altına düştüğünde trombosit süspansiyonu; APTT değeri >40sn ve INR>1,5 olduğunda taze donmuş plazma vermek şeklindedir (Tablo 36).

Tablo 36. Çalışmamızda Uygulanan Destek Tedavi Protokolünün Değerlendirilmesi

		PCR		χ^2	p
		Pozitif n=16(%)	Tutulma n=84(%)		
Transfüzyon	Eritrosit Süspansiyonu	-	-	-	<0,001
	Taze Donmuş Plazma	1 (6,3)	-		
	Aferez Trombosit	-	-		
	Random Trombosit	4 (25)	1 (1,2)		
	Tekrarlayan	8 (50)	3 (3,6)		
	Yapılmadı	3 (18,8)	80 (95,2)		

IV- TARTIŞMA

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Bunyaviridae ailesinden *nairovirus* alt grubundan bir virüsün neden olduğu kene zoonozudur. Asya, Afrika ve Avrupa' dan epidemiler bildirilmekte ve toplum sağlığı adına büyük tehdiye neden olmaktadır. Ülkemizde ise Karadeniz Bölgesinde ve Anadolu' da salgınlara neden olmaktadır. Kliniğimiz KKKA için endemik olan Orta Karadeniz bölgesinde KKKAV şüpheli olguların direk olarak başvurduğu veya diğer merkezlerin hasta gönderdiği referans merkezidir. KKKA ile ilgili çalışmalar dünyanın her yerinde çoğunlukla ileri yaş kaynaklıdır. Çocuk yaş grubu ile ilgili çalışmalar literatürde oldukça nadirdir. Bu çalışma ile KKKAV endemik olduğu Orta Karadeniz bölgesinden çocuk hastaların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri ve sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

1970 yıllarından itibaren KKKA epidemileri komşu ülkelerden bildirilmektedir (1,2,3). KKKA ile uyumlu belirti ve bulguların olduğu vakalar, ilk olarak 2002 Mayıs ayında Tokat ilinde rapor edildi. Takip eden yıllarda, farkındalığa ve kitle eğitim kampanyalarına rağmen hastalık, komşu iller Yozgat, Sivas, Gümüşhane, Amasya ve Çorum'da horizontal olarak yayılmıştır. Üç faktörün bu artışta önemli olduğu düşünülmektedir (2,13,28). İklim şartları son yıllarda değişmiş, 2000 senelerinin başından itibaren Temmuz ve Ağustos aylarında sıcaklık artmıştır. Vektör *Hyalomma* cinsi keneler kuru ve sıcak havalara daha iyi uyum sağlarlar ve budurum salgınların bir nedeni olabilir (26). Terör nedeni ile 1990' ılı yıllarda Kelkit vadisinde tarım ve avcılığın yasaklanması ile tavşan ve domuz gibi memelilerin artması enfekte keneler için potansiyel konak olmuştur. Salgınlara bir diğer nedeni bu olabilir (19). Üçüncü neden olarak da kuş gribi salgını nedeniyle kümes hayvanları imha edilmiş ve bu hayvanların sayılarındaki azalmanın kenelerin ve dolayısıyla KKKA artışında rolü olabileceği düşünülebilir (26).

Ülkemizden 2009 yılında yayınlanan bir araştırmada KKKA hastalarındaki kene teması oranı % 68.9 olarak rapor edilmiştir (37). Bu sonuç bize bölgemizdeki KKKA' nin bulaş yolları açısından kene temas öyküsünün çok önemli olduğunu ve

KKKA şüpheli hastaların anamnezi alınırken mutlaka sorgulanması gerektiğini düşündürmektedir. Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın hepsinde kene teması mevcuttu.

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi enfekte vektör kene ısırığı ile ya da viremik hayvan kesimi sırasında vücut sıvılarına temas ile enfeksiyon insanlara bulaşmaktadır. Enfekte hayvanın besin olarak tüketilmesi risk oluşturmamaktadır çünkü kesim sonrası dokularda oluşan asidemiyile virüsler aktifliğini yitirmektedir. Hayvancılık ile uğraşanlar, veterinerler, hasta hayvan ile teması olanlar, tarım çalışanları, ilgili vakalara müdahale eden sağlık personeli, kamp yapanlar ve deri fabrikası işçileri KKKA açısından yüksek risk altındadır (4). Ülkemizde tespit edilen vakaların %90' ı çiftçidir (37). Mezbaha çalışanları ve veterinerlerden sonra en çok risk altındaki meslek grubu sağlık çalışanlarıdır. Çünkü sağlık çalışanları sıklıkla subviremik dönemdeki hastalara bariyer önlemlerini almaksızın müdahale etmekte; yatan hastalarda ise hem çeşitli vücut bölümlerinden kanamalarının olması ile direk temas etmekte hem de nozokomiyal geçiş için ciddi risk altında bulunmaktadır. Ülkemizden yapılan çalışmalarda kene ısırığı, kene ile temas, çiftlik hayvanları ile temasın, kırsal bölgede yaşamının KKKA için risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (4,64).

Hastalığın inkübasyon süresinde virüsün bulaşma biçimi önemlidir. Kene ısırması sonrası bu süre en fazla dokuz gün olmakla birlikte çoğunlukla üç gündür. Ülkemizde çocuklarla yapılmış bir çalışmada kene ısırması ile semptomların başlaması arasında geçen süre üç gün (2-10 gün) ve semptomların başlaması ile hastaneye kabul arasındaki süre 2 gün (1-6 gün) olarak bildirilmiştir. Temas sonrası olan bulaşmalarda ise inkübasyon süresi genellikle beş-altı gün, maksimum 13 gündür (22).

Kenenin ısırması ile cilt bariyerini geçen virüs, deri ve deri altı dokuları ile bölgesel lenf dokusundaki lokal replikasyonu takiben kısa bir viremi ile kaslar, karaciğer, bağ dokusu, lenfoid dokular gibi majör organlara yayılır. Sekonder viremi, ikincil replikasyonu takiben gelişir ve özgül klinik bu dönemde ortaya çıkar.

İlimiz ve çevre illerden 2004 yılından itibaren hastanemize ateş ve/veya kanama şikayeti veya bazı laboratuvar parametrelerinde değişiklikler nedeni ile

KKKA ön tanısıyla başvuran hastalar mevcuttur (13). 2004 yılı ile 2016 yılları arasında bu şikayetler ile hastanemize başvuru sayısı oldukça artmıştır. Bu nedenle şüpheli veya olası KKKA tanısı ile takip edilen hastalar, ayırıcı tanı ve T.C. Sağlık Bakanlığı vaka yönetim algoritmasına uyum açısından irdelenmesi gerekir. Özellikle endemik bölgedeki hastalar için ayırıcı tanı önem arz etmektedir (85). KKKA ön tanısı ile başvuran 100 hastanın 16' sında (%16) PCR ve Ig M değerleri incelenerek KKKA tanısı kondu.

Sistemik tutulumla karakterize ve ölümle sonuçlanabilen bu hastalığın patogenezi aydınlatmaya yönelik günümüze kadar çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bu araştırmalar gün geçtikçe artmakla birlikte hala cevap bulunamamış çok soru vardır. Etkin bir tedavi ve aşı ise henüz bulunmamıştır (64).

Vireminin kontrol edilmesi VKA hastalıklarının kontrolünde birinci basamaktır. Şayet viremi kontrol altına alınamazsa Ebola Kanamalı Ateşi, Rift Vadisi Ateşi ve Lassa Ateşinde olduğu gibi KKKA' inde de ölüm kaçınılmazdır. Bu süreçte başlangıçta viral doğal immün yanıt, sonrasında da özgül immün yanıt önem arz etmektedir. VKA etkenlerinin ortak patojenik özellikleri, konak immün yanıtını baskılamak için savunmayı başlatacak hücreleri hedeflemeleridir. TNF-a, viral immünitede önem arz etmekte ve gecikmiş, yetersiz immün cevap belirtisi olarak erken safhalarda mortal seyreden hastalarda yaşayanlara göre düşük bulunması beklenebilir.

Saksida ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, KKKA hastalığıyla enfekte olup yaşayan hastalarda etkin bir immün cevabın viral replikasyonu baskıladığı, ölen hastalarda ise immünitenin yetersiz kalması sonucu vireminin kontrol edilemediği rapor edilmiştir (76). Aynı çalışmada 10^8 kopya/ml üzerindeki viral yükün mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Duh ve ark. da 24 KKKA hastasında hastaların akibetiyle viral yükün düzeyi arasında negatif yönde bir ilişki olduğunu ve viral yükün mortaliteye gidişi belirleyen bir faktör olduğunu raporlamışlardır (55). Aynı çalışmada ölenlerdeki viral yük ortalaması 1.7×10^9 kopya/ml, yaşayanlardaki viral yük ortalaması ise 8×10^6 kopya/ml olarak ifade edilmiştir. Wölfel ve arkadaşları 31 hastada yaptıkları çalışmada yine viral yükün mortaliteyle ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (32). Türkiye'den Çevik ve arkadaşları 36 KKKA hastasında

yaptıkları çalışmada, viral yükün KKKA'nin akibetini gösteren bir faktör olduğunu iddia etmişlerdir (59). Tüm bu çalışmalar viral replikasyonun immün sistem tarafından baskılanamaması durumunda hastalığın mortal seyredeceğini destekler. Biz çalışmamızda ne yazık ki, viral yük ile ilgili bilgiye ulaşamadık.

Burt ve ark. yaptıkları bir araştırmada KKKA hastalarının karaciğer dokusunda immunohistokimyasal ve in situ hibridizasyon yöntemiyle hepatositlerde virüsün varlığını tespit etmiş ve karaciğer parankimindeki hasarın virüsün direkt sitopatik etkisine bağlı olduğunu rapor etmişlerdir (78). Postmortem histopatolojik inceleme yapılan olgularda karaciğerde yaygın nekrotik odaklar, yağlanma, Kupffer hücre hiperplazisi, portal alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonu ve sinüzoidal alanlarda genişleme ve safra stazı gözlenmiştir. Dalakta hücre azalması ve fokal nekroz alanları görülmüştür. Tüm bu çalışmalar, KKKA infeksiyonunda karaciğer fonksiyon testlerindeki bozulmanın virüse karşı oluşan immün cevaptan ziyade virüsün oluşturduğu direkt sitopatik etkinin bir sonucu olduğunu desteklemektedir. Karaciğerdeki hasara bağlı olarak serum transaminazlarında değişen derecelerde yükselme görülür. Bizim araştırmamıza dahil ettiğimiz 100 pediatrik vakada ultrasound ile görüntüleme yapılmadı. KKKA şüphesi ile takibe alınan hiçbir hasta ex olmadığından otopsi incelemesi de hiçbir hastaya yapılmadı. Laboratuvar değerlerinde hastaların başvuru anında %25' inde ALT, %30' nda AST, %11' inde LDH değeri yüksek tespit edildi. Bunlardan ALT ve AST yüksekliğinin, KKKA laboratuvarında anlamlı olduğunu bulduk.

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi mevsimsel özellik gösterdiği bilinmektedir. Haziran-Eylül ayları epidemilerin sık görüldüğü dönemdir. Ancak budurum bölgeye göre değişebilir (2). Ülkemizde endemik bölgelerde KKKA sıklıkla, vektör kenelerin aktifleştiği bahar ve yaz aylarında görülür (25). Bizim hastalarımızda en sık başvurduğu dönem Nisan ile Eylül ayları arasında (en sık Haziran ayı) idi.

Tuygun ve ark. ülkemizde 2005-2010 yılları arasında, bahar-yaz aylarında Güney Karadeniz, Orta ve Kuzeydoğu Anadolu endemik bölgelerinden başvuran iki yüze yakın çocuk hastadan 50' sini kapsayan retrospektif çalışmada yaş grupları ve cinsiyet açısından anlamlı fark elde edememişlerdir (86). Çalışmamıza 18 yaşından küçük, çocuk hastalar alınmıştır. Bu hastalar genel olarak okul çağı yaş

grubu içinde bulunuyordu. PCR ile tanısı doğrulan ve dışlanan gruplar arasında, adolosan yaş döneminde görülen vaka sayısında artış görülse de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır.

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi hastalığında ilk şikayet sıklıkla baş ağrısı olarak bildirilmiştir. Diğer klinik bulgular yüksek ateş, yorgunluk, halsizlik, karın ağrısı, yaygın kas ve eklem ağrıları hatta bazı hastalarda değişik evrelerde bilinç değişiklikleri ortaya çıkabilir. Hastalarda konjunktival hiperemi, değişik boyutlarda ekimozlar oluşabilir (37). Hastalarda kanama eğilimi vardır; hematemez, epistaksis, melena, hematüri, vaginal kanama, dişeti kanaması, ve iç organlara kanama gibi diğer hemorajik bulgular ortaya çıkar (58,77). Ülkemizden bildirilmiş çocuk çalışmasında başvuru anında başlıca semptomlar ateş (%80.9), halsizlik (%47.6), bulantı (%52.3) ve başağrısı (%33.3) idi. İran'da çocuklarda yapılan bir araştırmada ateş (%88.2), bulantı (%61.8), miyalji (%70.6), kanama (%70.6), başağrısı (%64.7) en sık geliş semptom ve bulguları idi (26). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde sonuçlandı.

Hastaların başvuru anındaki laboratuvar bulgularında trombositopeni ve lökopeni yanı sıra artmış karaciğer enzimleri, CPK, LDH ve uzamış koagülasyon parametreleri saptanabilir. KKKAV enfeksiyonunun genel bir özelliği trombositopenidir (18). Dilber ve ark. 21 çocuk hastada başlangıçta %70 lökopeni, %50 CPK ve ALT yükselmesi, %65 trombositopeni bildirmişlerdir. Takipte hastaların %28.5' inde anemi ve hemafagositoz, %42.8' inde çeşitli yerlerden kanama ve %23.8' inde trombositopeni gelişmiştir. İki vakalarında ise pulmoner hemoraji bildirmişlerdir (80). Sharifi-Mood ve ark. ise vakalarının %44' ünde yüksek transaminaz değerleri olduğunu belirtmişlerdir (27). Çalışmamızda da başvuru anında hastaların % 28' inde trombositopeni, % 30' unde yüksek AST, %26' sinda lökopeni, %38.5' inde INR'de yükselme, %35.9' unda yüksek CPK, %28.2' sinde yüksek ALT, %70' inde uzamış PT, %21' nde uzamış PTT saptanmıştır. Ancak KKKA için tanıyı tahmin etmede kullanılan laboratuvar kriterleri yoktur. Ülkemiz gibi KKKA hastalığının endemik olarak görüldüğü ülkelerde hastalığı erken tanıyıp gerekli tedbirleri almak önemlidir. Çocuklarda mortalite üzerine etki eden faktörleri yorumlayan tek araştırma İran'da yapılmış olup

şuurda bozulmanın hastaneye başvuruda mortaliteyle birlikte olan tek bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir (26). Çalışmamızda kaybedilen olgu olmadığı için mortalite üzerine etki eden faktörler değerlendirilememiştir.

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi için literatürde %80' e varan mortalite oranları verilmiştir. Ülkemiz için T.C Sağlık Bakanlığı tarafından genel mortalite %5.4 olarak rapor edilmiştir (11). Dünya geneli ile ülkemizdeki virüs tipinin farklı olması mortalite oranındaki değişikliklere neden olabilir. Ülkemizdeki suş ile Rusya ve Kosova virüs suşları % 95-98 benzerlik göstermektedir. Mortalite oranı da %8.6 ile ülkemiz mortalite oranına benzerdir (10,18). İzadi ve ark. mortalite oranının yaş ilerledikçe yükseldiğini ve prognozun daha genç hastalarda prognozun daha iyi olduğunu belirtmişlerdir (90). Bizim çalışmamızda ise tüm hastalar şifa ile taburcu oldu; ex olan hastamız olmadı. Çalışmamıza göre KKKA' ın çocuklarda daha selim seyrettiği düşünülebilir. Başvuru anında ya da takipte koagülasyon defektleriyle birlikte çeşitli yerlerden kanama KKKA hastalarında ölümün başlıca sebebi olarak bilinmektedir. Genellikle fatal seyreden vakalarda pulmoner hemoraji gelişebilir ve ventilatör desteği gerekebilir (77). Takip ettiğimiz hastalarda pulmoner hemoraji gelişen vakamız olmadı.

Virüs ilişkili hemofagositik sendrom KKKA' ı te sık görülür. KKKA ayırıcı tanısında hemofagositik sendromun görülebildiği diğer hastalıklar da düşünülmelidir. Bunlar EBV, Parvovirüs B19, CMV Leishmania gibi enfeksiyonlar, lösemi, lenfoma gibi malignansiler, metabolik, otoimmün veya diğer histiositoz grubu hastalıklardır. Bu nedenle Hemofagositik sendrom düşünülen hastalar anamnez, fizik muayene ve gerekli laboratuvar tetkik sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmelidir.

Ülkemizde yapılan bir araştırmada KKKA tanısı alan üçü çocuk toplam beş hastanın kemik iliği incelemesinde hemofagositoz saptanmıştır (70). Dilber ve arkadaşlarının 21 pediatrik vaka ile yaptıkları bir araştırmada yaklaşık %30 oranında hemofagositik sendromla uyumlu bulgular saptamıştır (80). Tezer ve ark. ülkemizde 2008-2009 yıllarında yaz aylarında KKKA şüphesi taşıyan; ateş, kanama, halsizlik, lökopeni, trombositopeni şikayeti ile başvuran hastalarından Ig M veya PCR testi pozitifliği tesbiti ile tanı koydukları 1 hastada kemik iliği incelemesi ile

hemofagositoz tespit etmiştir (72). Bu yayınlar, KKKA enfeksiyonu boyunca gözlenen sitopenide hemafagositozun rolü olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmaya retrospektif olarak dahil ettiğimiz hastalarda kemik iliği incelemesi yapılmamıştı.

Hastalığın yönetiminde temel amaç genel destekleyici tedavidir (42). Kan ürünü replasmanını gereğinde yapabilmek için laboratuvar parametrelerinin yakın izlemi gereklidir. Ribavirin genel destek tedavisi dışında, VKA sendromlarında tedavide kullanılabilecek tek antiviral ilaçtır. Oral ve parenteral ribavirin formları vardır ancak ülkemizde yalnız oral formu vardır. Ribavirin tedavisi bebek farelerde KKKAV' ün karaciğerde büyümesini azaltmış ancak viremiyi önlememiştir; mortaliteyi ve geometrik ölüm zamanını artırmıştır. Viremi KKKA olgularında ilk 14 günde olduğu için, ribavirinin özellikle enfeksiyonun erken döneminde daha etkili olduğu düşünülmektedir. İran'dan 34 çocuk ve adolesanla Sharifi-Mood ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ribavirin tedavisine rağmen % 26.5 mortalite bildirilmiştir (27). İzadi ve ark. ise aynı ülkeden ribavirinin pozitif etkisinin tedaviye başlama zamanıyla ilişkili olduğunu ve viremi süresinde uygulanabilirse kanama ve mortaliteye etkili olacağını bildirmişlerdir (90). Ergönül ve ark. hastalığın erken döneminde ribavirin tedavisinin mortaliteyi azaltabileceğini bildirmişlerdir (79,89). Tezer ve ark. ülkemizde yaptıkları bir çalışmada 7 hastada kötü prognoz kriteri taşıdıkları için ribavirini tedavi seçenekleri arasına eklemiş ve yan etki görmediklerini bildirmişlerdir (72).

Kırım Kongo Kanamalı Ateş enfeksiyonunun hafif ve ağır formları mevcuttur. Ağır olgulara ribavirin tedavisi başlanması genel görüş şeklindedir. Ağır olguların seçilmesi ribavirin tedavisine başlamada önemli bir adımdır. Swanepoel ve ark. hastalığın ilk beş gününde lökosit sayısı $> 10 \times 10^9/L$, trombosit sayısı $< 20 \times 10^9/L$, AST > 200 U/L, ALT > 150 U/L, aPTT > 60 saniye ve fibrinojen < 110 mg/L ise fatal sonuçları $> 90\%$ tahmin ettirdiğini bildirmişlerdir (56). Yüksek INR, AST, CPK, LDH düzeyleri, uzamış aPTT, splenomegali, trombositopeni ve melena, ve santral sinir sistem tutulumunun (şuurda bozulma, ense sertliği) da kötü prognostik faktörler olduğu bildirilmiştir (36,48). Ergönül ve ark. ise bu kriterleri tekrar gözden geçirmiş ve daha yüksek AST ve ALT (> 700 ve > 900 U/L) değerlerinin, fatal vakaları tahmin ettirmede daha duyarlı olduğunu bulmuşlardır.

Genellikle KKKA hastalarında ribavirin tedavisi ile ilgili yan etki bildirilmemektedir. Hastalığın ani, kısa seyirli ya da enfeksiyon bulgularının yan etkileri gölgede bırakması başlıca sebep olabilir. Ribavirin doza bağlı hemolitik anemi ve kemik iliği depresyonu yapabilir ve plazma ürik asit, demir ve bilirubin düzeylerini arttırabilir. Ribavirin teratojenik ve mutajenik etkilerinden dolayı gebelerde kontrendikedir. Şimdiye kadar ribavirine bağlı kardiyak yan etkilerden bahsedilmemiştir ancak ribavirin KKKA olgularında oldukça fatal dozlarda kullanılmaktadır. İlacın bu kullanım dozu hakkında yeterli tecrübeye sahip olunmadığından güvenilirliği henüz saptanmamıştır. Bu sebeple hastaların dikkatle izlenmesi gereklidir.

Yılmaz ve ark. Tokat ilinde 12 yaşında Ig M pozitifliği ile KKKA tanısı konan pediatrik iki vaka ile ilgili yayınladıkları makalede; vakalardan ilki 4-5 gün önce ateş, halsizlik şikayeti ile başvurmuş; lökopeni, trombositopeni ve transaminaz değerlerinde yükseklik tespit edilmiş, hasta servise yatırılmış ve destek tedavisine ek olarak ribavirin tedavisi protokole uygun olacak şekilde başlanmış. Takibinde maküler raş gelişmesi üzerine ribavirin stoplanmış, destek tedavisine devam edilen hastada iki gün sonra hipotermi gelişmiş, burun kanaması gözlenmiş. Karaciğer disfonksiyonu düşünülen hastaya TDP, 3 gün boyunca verilmiş ve hasta takibinin 6.gününde klinik iyileşme gözlenmiş. İkinci vakada ise nörolojik ya da hemorajik semptom bulunmamakta; laboratuvarında lökopeni, trombositopeniye ek olarak transaminaz ve koagülasyon değerlerinde uzama mevcut. Ribavirin tedavisi almayan bu hastada da hipotermi tespit edilmiş. Her iki hastada da vücut ısısının 36 derece altında ölçülmesi, SIRS açısından anlamlı kabul edilmiş; her iki hastaya da destek tedavisi verilmiş. Şifa ile taburcu edilen bu iki hasta değerlendirildiğinde; yan etkileri nedeni ile ribavirin kullanılmadığı durumlarda da destek tedavisinin ciddi olgularda etkili olduğu bildirilmiştir (93).

Kırım Kongo Kanamalı Ateş ön tanısıyla başvuran hastalardan kanında KKKA için ELISA ile IgM veya PCR' ı pozitif olan hastaların klinik, laboratuvar bulguları ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amacıyla yapılan bu çalışmada ulaşılan sonuçlar:

1. Hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında 34' ünün (%34) kız, 66' sinin (%66) erkek olduğu görüldü.
2. Hastaların %69' u Nisan ve Haziran ayları arasında başvurdu.
3. Hastaların hepsinde kene ile temas öyküsü mevcuttu (%100). 12' sinde (%12) ya keneyi vücudunda görme ya da kardeşte kene tutunma öyküsü vardı.
4. En sık görülen başvuru yakınmaları ateş (38, %38), kas ağrısı (44, %44), başağrısı (25, %25), karın ağrısı (11, %11), ciltte döküntü (12, %12), kanama (18, %18) (5 hastada burun kanaması, 6 hastada idrarda kan görme, 3 hastada gaytada kan görme, 4 hastada dişeti kanaması) idi.
5. En sık görülen başvuru laboratuvar bulguları trombositopeni (28, % 28), yüksek AST (30, %30), lökopeni (26, %26), yüksek INR (21, % 21), yüksek CPK (52, % 52), yüksek ALT (25, % 25), yüksek PT (70, % 70), yüksek aPTT (38, %38) idi.
6. On dört hasta ribavirin tedavisi aldı (%14). On iki hasta ribavirin tedavisine ek olarak destek tedavisi aldı (%85,76). İki hasta taze donmuş plazma, dört hasta trombosit süspansiyonu, beş hasta taze donmuş plazma ve trombosit süspansiyonu, bir hasta taze donmuş plazma, trombosit ve eritrosit süspansiyonu aldı.
7. Çalışmamızın retrospektif olarak yapılması zayıf yönüdür. Diğer bir zayıf yönü de üçüncü basamak sağlık kuruluşunda yapıldığı için hastanemize kabul edilen vakalar klinik tablosu belirginleşmiş ve laboratuvar değerleri belirgin bozulmuş olduğundan belirlenen cut-off değerleri hastalığın başlangıç dönemindeki vakalara yardımcı olamayabilir.

V-KLİNİK İZLEM VE SONUÇ

Kene tutunması ile başvurmuş hastalarda PCR ile KKKA tanısı doğrulanmış vakalarda cinsiyet ve yaş grubu açısından farklılık tespit etmedik. KKKA tanısı alan hastaların hepsi Tokat ili kırsal alanında yaşıyordu ve sadece 2' si kene çıkarılması için sağlık kuruluşuna başvurmuş; diğerleri keneyi kendi imkanları ile çıkarmıştı. Çıkarım sonrasında da hiçbirisi 0-24 saat içinde sağlık kuruluşuna başvurmamışlardı. Endemik bölgede bulunulmasına rağmen çalışmaya dahil ettiğimiz vakalarda aile öyküsünü incelediğimizde 37 hastada (%37) KKKA tanısı aile öyküsünde pozitif bulundu. Aile öyküsü pozitif olan 37 vakanın 6' sında (%37,5) PCR pozitifliği saptandı.

Hastaların %5' inde epistaksis, %6' sında hematüri, %3' ünde melenas, %4'nde dişeti kanaması, %12' sinde peteşi-purpura şeklinde döküntüler mevcuttu. Epistaksisi olan iki vakanın yatışı esnasında melenas gelişti. Melenası olan diğer hasta Tokat Devlet Hastanesinden sevk zinciri gereği kliniğimiz Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine sevk edildi.

Yatırılarak takip edilen ve PCR ile KKKA tanısı doğrulanan tüm vakaların ilk başvurusunda axiller ateş ölçümünün >38 derece olduğu, halsizlik ve kas ağrısının eşlik ettiği gözlemlendi. PCR ile KKKA tanısının doğrulandığı vakalar başvurularında 12' sinde baş ağrısı (%48), 8 'inde karın ağrısı (%45,5) tarifliyordu. Baş ağrısı olan vakaların hiçbirinde ense sertliği tespit edilmediği için lomber ponksiyon uygulanmadı.

Ateş ve trombositopeni ile başvuran iki olgu, endemik bölgede yaşama ve şüpheli kene teması öyküsü nedeni ile KKKA ön tanısı ile yataklı serviste takip edilmiş ancak yapılan tetkiklerle ITP konmuş olup, kliniğimizde kronik ITP olarak halen gözlenmektedir.

Kene tutunması ile başvuran 100 hastadan 64' ünün takibi çocuk acil ve polikliniklerden yapılmış, 36 hasta ise yataklı servislerde takip edilmiştir. Bunların 4' ü kene şüphesi bulunup yüksek ateşle başvurmuş ve ateş odağı belirlenememiş

>1yaş hasta grubu olup, klinik takiplerinde akut gastroenterit, ÜS YE gibi enfeksiyöz komplikasyonlar tespit edilmiş ve 72 saatten kısa hospitalizasyon süreleri ile taburcu edilmiştir.

Kötü prognoz kriteri taşıyan tüm vakalar Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde moniterize takip edilerek tedavi edildi, ribavirin başlandı. Hastalarda ilaç kullanımına bağlı kardiyak yan etki gözlenmedi. Destek tedavisi içeriğinde yer alan kan ürünleri ile transfüzyon 11 hastada tekrarlayan sayıda yapıldı ve bu hastaların 8' inde PCR sonucu ile KKKA tanısı doğrulandı (%72,7). Taburculuk sonrası şikayet tekrarı ile başvuran hastamız olmadı ancak kırsal alanda yaşayan bir hastamız iki sene sonrasında kene tutunması ile tekrar kliniğimize başvurdu. 4 yıllık klinik takibimizde kaybettüğimiz hasta olmadı. 100 vakanın hepsi şifa ile taburcu edildi.

KAYNAKLAR

1. Whitehouse CA. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2004; (64):145- 160.
2. Ardalan MR, Tubbs RS, Chinikar S, Shoja MM. Crimean-Congo hemorrhagic fever presenting as thrombotic microangiopathy and accute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2304-7.
3. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Afrika. *J Med Entomol* 1979; 15:307-417.
4. Ergonul O, Zeller H, Celikbas A, Dokuzoguz B: The lack of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus antibodies in healthcare workers in an endemic region. *Int J Infect Dis* 2007;11(1):48-51.
5. Watts DM, Ksiazek TG, Linthicum KJ, Hoogstraal H: Crimean-Congo hemorrhagic fever, “Monath TP (ed): The Arboviruses: Epidemiology and Ecology”, CRC, Boca Raton, FL (1988).
6. M. Franchini, G. Lippi, F. Manzato. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis Journal* 2006, 4:4.
7. Drosten C, Gottig S, Schilling S, Asper M, Panning M, Schmitz H, Gunther S. Rapid detection and quantification of RNA of Ebola and Marburg viruses, Lassa virüs, Crimean-Congo hemorrhagic fever virüs, Rift Valley fever virüs, dengue virüs, and yellow fever virüs by real-time reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol* 2002; 40:2323-30.
8. Simpson DIH, Knight EM, Courtois G, Williams MC, Weinbern MP, Kibukamusoke JW. Congo virus: a hitherto undescribed virus occuring in Africa. Human isolations-clinical notes. *East Afr Med J* 1967; 44: 87.
9. David-West TS. Method for accelerated identification of arboviruses after inoculation of mice. *Appl Microbiol.* 1972;23 (3):437-40.
10. Karti SS, Odabası Z, Korten V et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Turkey. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:1379-84.
11. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı: 2013 verileri.
12. Ergonul O, Zenner H, Kılıç S, Kutlu S, Kutlu M, Cavusoğlu S, et al. Zoonotic

- infections among veterinarians in Turkey. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever and beyond. Int J Dis infect 2006; ; 10:465-9.
13. Elaldı N. Kırım- Kongo Hemorajik Ateşi Epidemiyolojisi. Klimik Dergisi 2004;17 (3) : 151-155.
 14. Murphy FA, Harrison AK, Tzianabos T. Electron microscopic observations of mouse brain infected with Bunyanwera group arboviruses. J Virol 1968; 2:1315-25.
 15. Sanchez AJ, Vincent MJ, Nichol ST. Characterization of the glycoproteins of Crimean-Congo hemorrhagic fever virüs. J Virol 2002 ; 76 (14) :7263-75.
 16. Flick R. Reverse genetics system for Uukuniemi virüs (Bunyaviridae): RNA polymerase I-catalysed expression of chimeric viral RNAs. J Virol 2001; 75:1643-55.
 17. Ozdarendeli A, Aydın K, Tonbak S et al. Genetic analysis of the M RNA segment of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever virus strains in Turkey. Arch Virol 2008; 153:37-44.
 18. Hewlett MJ, Pettersson RF, Baltimore D. Circular forms of Uukuniemi virion RNA: an electron microscopic study. J Virol. 1977;21 (3) :1085-93.
 19. Ertugrul B, Uyar Y, Yavas K, Turan C, Oncu S, Saylak O, Carhan A, Ozturk B, Erol N, Sakarya S. An outbreak of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in western Anatolia, Turkey. Int J Dis infect 2009; 13:431-436.
 20. Özkul A. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü. II.Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu. 2008; 49-53.
 21. Centers for Disease Control and Prevention. Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. Morb Mortal Wkly Rep 1988; 37: 1-16.
 22. Seçmeer G, Çelik H.İ. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. J. Pediatr inf. 2010; 4: 152-9.
 23. Bakır M. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi, Ankem Dergisi 2004; 18: 90-93.
 24. Vatansever Z, Uzun R, Estrada-Pena A, Ergonul O. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. In: Ergonul O, Whitehouse CA eds. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective. Dordrecht, The Netherlands: Springer, 2007; 59-74.
 25. Papa A, Kouidou S, Tang Q, Hang C, Antoniadis A. Genetic characterization

- of the M RNA segment of Crimean-Congo hemorrhagic fever virüs strains, China. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:50-53.
26. Kaya Z, Raynal DJ. Biodiversity and conservation of Turkish forests. *Biol Conserv* 2001;97:131-41.
 27. Sharifi-Mood B, Mardani M, Keshtkar-Jahromi M, Rahnavardi M, Hatami H, Metanat M. Clinical and epidemiologic features of Crimean-Congo hemorrhagic fever among children and adolescents from southeastern Iran. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:561-3.
 28. Khan AS, Maupin GO, Rollin PE, et al. An outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever in the United Arab Emirates, 1994-1995. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 57:519-25.
 29. Leblebicioglu H. Crimean-Congo haemorrhagic fever in Eurasia. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36 Suppl LS43-S46.
 30. Zeller HG, Cornet JP, Camicas JL. Experimental transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus by west African wild ground-feeding birds to *Hyalomma marginatum rufipes* ticks. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 50:676-81.
 31. Dunster L, Dunster M, Ofula V, et al. First documentation of hurman Crimean-Congo hemorrhagic fever, Kenya. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:1005-06.
 32. Wolfel R, Paweska JT, Petersen N, Grobbelaar AA, Leman PA, Hewson R, at al. Virus detection and monitoring of viral load in Crimean-Congo hemorrhagic fever virus patients. *Emerg Infect Dis*. 2007;13 (7) :1097-100.
 33. Acar A. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever TAF Prev Med Bull. 2006; 5: 287-295. Saijo M, Tang Q, Shimayi B, Han L, Zhang Y, Asiguma M, et al. Possible horizontal transmission of crimean-congo hemorrhagic Fever virus from a mother to her child. *Jpn J Infect Dis*. 2004;57 (2) :55-7. Chen JP, Cosgriff TM. Hemorrhagic fever virus-induced changes in hemostasis and vascular biology. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2000, 11: 461-483.
 34. Saijo M, Tang Q, Shimayi B, Han L, Zhang Y, Asiguma M, et al. Possible horizontal transmission of crimean-congo hemorrhagic Fever virus from a mother to her child. *Jpn J Infect Dis*. 2004;57 (2) :55-7.
 35. Vatansever Z, <http://www.klimik.org.tr/KKHA/Keneler> ve CCHF. (E.T.20.06.2016)

36. Yılmaz GR, Buzgan T, Torunoglu MA, et al. A preliminary report on Crimean-Congo Haemorrhagic Fever in Turkey, March-June 2008. *Euro Surveill* 2008; 13:18953.
37. Ergonul O, Celikbas A, Dokuzoguz B, Eren S, Baykam N, Esener H. The characteristics of Crimean-Congo hemorrhagic fever in a recent outbreak in Turkey and the impact of oral ribavirin therapy. *Clin Infect Dis*. 2004; 39: 285-89.
38. Randolph S, Ergonul E. Crimean-Congo hemorrhagic fever: exceptional epidemic of viral hemorrhagic fever in Turkey. *Future Virol* 2008; 3:303-6.
39. Centers for Disease Control and Prevention. Viral hemorrhagic fever: initial management of suspected and confirmed cases. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1983; 32: 27-38.
40. Ergonul O. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2008; 78:125-31.
41. Hamzaoglu H. Phytosociological studies on the Stepe Communities of East Anatolia. *Ekoloji* 2006; 61:29-55.
42. Ergonul O. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2008; 78:125-31.
43. Leblebicioglu H, Bodur H, Dokuzoguz B, et al. Case Management and Supportive Treatment for Patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Vector Borne Zoonotic* 2012; 12 (20) : 1-7.
44. Williams RJ, Al-Busaidy S, Mehta FR et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: a seroepidemiological and tick survey in the Sultanate of Oman. *Trop Med Int Health* 2000; 5:99-106.
45. Smego RA, Sarvvari AR, Siddiqui AR. Crimean-congo hemorrhagic fever: Prevention and control limitations in a resource poor country. *Clin infect Dis* 2004; 38:1731-5.
46. Editorial team. Increase in cases of Crimean-Congo hemorrhagic fever, Turkey, 2006. *Euro Surveill* 2006; 11-3003.
47. Bodur H, Akinci E, Ascioğlu S, Onguru P, Uyar Y. Subclinical Infections with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virüs, Turkey. *Emerg Infect Dis* 2012; 18 (4) :640-2

48. Ergonul O, Celikbas A, Baykam N, Eren S, Dokuzoguz B. Analysis of risk-factors among patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection: severity criteria revisited. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:551-4.
49. Bakır M, Uğurlu M, Dokuzoğuz B, Bodur H, Tasyaran MA, Vahaboglu H. Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicenter study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol* 2005; 54:385-9.
50. Schvvarz TF, Nsanze FI, Ameen AM. Clinical features of Crimean-Congo haemorrhagic fever in the United Arab Emirates. *Infection* 1997; 25:364-7.
51. Suleiman MN, Muscat-Baron JM, Harries JR, Satti AG, Platt GS, Bowen ET, Simpson DI. Congo/Crimean haemorrhagic fever in Dubai. An outbreak at the Rashid Hospital. *Lancet* 1980; 2:939—41.
52. Al-Tikriti SK, Hassan FK, Moslih IM, Jurji F, Mahmud MIA, Tantawi HH. Congo/Crimean hemorrhagic fever in Iraq: A seroepidemiological survey. *J Trop Med Hyg* 1981; 84:117-20.
53. Tarantola A, Ergonul O, Tattevin P: Estimates and Prevention of Crimean Congo hemorrhagic fever risks for health care workers, “Ergonul O, Whitehouse CA (eds): Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective” 2007, s.281-94.
54. Athar MN, Khalid MA, Ahmad AM, Bashir N, Baqai HZ, Ahmad M, Balouch AH, Bashir K. Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in Rawalpindi, Pakistan, February 2002: contact tracing and risk assessment. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 72:471.
55. Saksida A, Duh D, Wraber B, Dedushaj I, Ahmeti S, Avsic-Zupanc T. Interacting roles of immune mechanisms and viral load in the pathogenesis of crimean-congo hemorrhagic fever. *Clin Vaccine Immunol.* 2010 Jul;17(7):1086-93.
56. Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA. Antibody response in Crimean-Congo hemorrhagic Fever. *Rev Infect Dis* 1989; (Suppl 4): 801-6. 114. 115.
57. Kırbaş A, Özdemir H. Kırım Kongo Kongo Kanamlı Ateşi. *F.Ü.Sağ.Vet.Derg.* 2012; 26 (1) 53-60.
58. Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, Erdem F, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in

- eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. *J Infect* 2006; 52:207-215.
59. Cevik M, Erbay A, Bodur H, Eren S, Akinci E, Şener K, Onguru P, Kubar A. Viral load as a predictor of outcome in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Clin infect Dis* 2007;45:96-100.
60. Bodur H, Erbay A, Akıncı E, Öngürü P, Bayazıt N, Eren SS, Kubar A. Effect of oral ribavirin treatment on the viral load and disease progression in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Infect Dis*. 2011;15 (1) :44-7.
61. Cevik MA, Erbay A, Bodur H, Gülderen E, Bastuğ A, Kubar A, Akinci E. Clinical and laboratory features of Crimean-Congo hemorrhagic fever: predictors of fatality. *Int J Infect Dis*. 2008;12 (4):374-9.
62. Yılmaz GR, Buzgan T, Cevik MA, Safran A, Torunoglu MA, Kulaç E. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Hastalığı Konusunda Sağlık Personelinin Bilgi Düzeyinin Değerlendirilmesi. *Flora Dergisi* 2009; 14 (1):27-35.
63. Uyar Y, Carhan A, Albayrak N, Altas AB. [Evaluation of PCR and ELISA-IgM results in the laboratory diagnosis of Crimean-Congo haemorrhagic fever cases in 2008 in Turkey]. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44 (1):57-64.
64. Bodur H. Kırım-Kongo kanamalı ateşi ve DAS yönetimi. 5.Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi-2007; 509-20.
65. Bodur H. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi. *Flora Dergisi* 2009; 14 (1) : 1 -9.
66. Ergonul O. Viral Kanamalı Atesler. In: Topcu AW, Soyletir G, Doganay M (eds) Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3.Baskı Nobel Tıp Kitabevleri 2008; 1: 1251-1265.
67. Geisbert TW, Young HA, Jahrling PB, Davis KJ, Kagan E, Hensley LE. Mechanisms underlying coagulation abnormalities in Ebola hemorrhagic fever: overexpression of tissue factor in primate monocyte/macrophages is a key event. *J infect Dis* 2003; 188:1618-29.
68. Casals J. Antigenic similarity between the virüs causing Crimean hemorrhagic fever and Congo virüs. *Proc Soc Exp Biol Med* 1969; 131:233-236.
69. Chen JP, Cosgriff TM. Hemorrhagic fever virus-induced changes in hemostasis and vascular biology. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2000, 11: 461-483.

70. Fisgin NT, Tanyel E, Doganci L, Tulek N, Güler N, Duru F. Crimean- Congo hemorrhagic fever: Five patients with hemophagocytic syndrome. *Am J Hematol* 2008; 83:73-76.
71. Connolly-Anderson AM, Moll G, Andersson C, Mirazimi A. Crimean-Congo haemorrhagic fever virus activated endothelial cells. *J Virol* 2011; 85(15) 7766-74.
72. Tezer H, Sucaklı I, Saylı T, Celikel E, Yakut I, Kara A, Tunca B, Ergonul O. Crimean-Congo hemorrhagic fever in children. *Journal of Clinical Virology* 48 ;2010; 184–186
73. Ozkurt Z. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, *Yoğun Bakım Dergisi* 2007; 7 (1): 85-90.
74. Ergonul O. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:203 14.
75. Erol S, Ozkurt Z, Ozden K, Parlak M, Erol MK. Transtional bradycardia in CCHF. *T J Med SCI.* 2011.
76. Duh D, Saksida A, Petrovec M, Ahmeti S, Dedushaj I, Panning M, Drosten C, Avsic-Zupanc T. Viral Load Predictor of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Outcome. *Emerg infect Dis* 2007; 13:1769-72.
77. Ardalan MR, Tubbs RS, Chinikar S, Shoja MM. Crimean-Congo hemorrhagic fever presenting as thrombotic microangiopathy and accute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2304-7.
78. 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; 70:129-37.
79. Dokozoguz B, Celikbas AK, Gok SE, Baykam N, Eroğlu MN, Ergonul O. Severety scoring of index for Crimean-Congo hemorrhagic Fever and the impact of ribavirin and corticosteroids on fatality. *Clin Infect* 2013; 57(9):1270-4.
80. Dilber E, Cakır M, Acar EA, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever among children in north-eastern Turkey. *Ann Trop Pediatr* 2009; 29:23-28.
81. Knovvles SR, Phillips EJ, Dresser L, Matukas L. Common adverse events

- associated with the use of ribavirin for severe acute respiratory syndrome in Canada. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1139-12.
82. Watts DM, Ussery MA, Nash D, Peters CJ. Inhibition of Crimean-Congo hemorrhagic fever viral infectivity yields in vitro ribavirin. *Am J Trop Med Hyg* 1989; 41:581-5.
 83. Centers for Disease Control and Prevention. Bioterrorism agents/ diseases. <http://www.bt.cdc.gov/Agent/Agentlist.asp> (E.T.20.06.2016)
 84. Franz DR, Jahrling PB, Friedlander AM, et al. Clinical recognition and manegement of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA* 1997;278:399-411.
 85. Ozturk BD, Gurbuz Y, Tutuncu EE, Kuscu F, Sencan I. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Ayırıcı Tanısı: Altı Olgu. *Flora Dergisi* 2010; 15 (2): 90-4.
 86. Tuygun N, Tanır G, Caglayık D, Cenesiz F. Pediatric cases of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. Article in *Pediatrics International* December 2011 DOI: 10.1111/j.1442-200X.2011.03549.x. Source: PubMed
 87. Sanchez A, Lukwiya M, Bausch D, Mahanty S, Sanchez AJ, Wagoner KD, Rollin PE. Analysis of human peripheral blood samples from fatal and nonfatal cases of Ebola (Sudan) hemorrhagic fever: cellular responses, viral load, and nitric oxide levels. *J Virol* 2004;78:10370-7.
 88. Elaldi N, Bodur H, Ascioğlu S, Celikbas A, Ozkurt Z, Vahaboglu H, Leblebicioglu H, Yilmaz N, Engin A, Sencan M, Aydın K, Dokmetas I, Çevik MA, Dokuzoguz B, Tasyaran MA, Ozturk R, Bakir M, Uzun R. Efficacy of oral ribavirin treatment in Crimean-Congo haemorrhagic fever: a quasi-experimental study from Turkey. *J Infect* 2009; 58:238—44.
 89. Fısgın NT, Ergonul O, Doğancı L, Tulek N. The role of ribavirin in the therapy of Crimean-Congo hemorrhagic fever: early use is promising. *Eur J Clin Microbiol infect Dis* 2009; 28:929-33.
 90. Izadi S, Salehi M. Evaluation of the efficacy of ribavirin therapy on survival of Crimean-Congo hemorrhagic fever patients: a case-control study. *Jpn J Infect Dis* 2009; 62:11-5.
 91. Tanir G, Tuygun N, Balaban I, Doksoz O. A case of Crimean-congo hemorrhagic fever with pleural effusion. *Jpn J Infect Dis* 2009; 62:70-2.

92. Fisher-Hoch SP, Khan JA, Rehman S, Mirza S, Khurshid M, McCromic JB. Crimean-Congo haemorrhagic fever treated with oral ribavirin. *Lancet* 1995;346:472-5.
93. Yılmaz R, Kundak A, Ozer S, Esmeray H. Successful treatment of severe Crimean-Congo hemorrhagic fever with support and measures without ribavirin and. Article in *Journal of clinical virology*; the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology. February 2009 DOI: 10.1016/j.jvc.2008.09.2013- Source: Pubmed.
94. Tignor GH, Hanham CA. Ribavirin efficacy in an in vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) infection. *Antiviral Res.* 1993 Dec;22(4):309-25.