

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi

Önder ERGÖNÜL

Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Afrika'da Ebola; Avrupa ve Asya'da Kırım Kongo Kanamalı Ateşi

Kanamalı ateş denildiğinde, akla ilk gelen hastalık eboladır. Ebola, %90 ölümlü seyreden ve sadece Afrika'da görülen bir hastalıktır. 1990'lı yılların ortalarında tüm dünyanın ilgisini çekmiştir. Hakkında kitaplar yazılmış, filmler yapılmıştır. Araştırmacılar Afrika'ya ulaştıklarında, hastaların ve onlara bakan doktor ve hemşirelerin öldüklerini görmüşler ve çok etkilenmişlerdi. Bu resimler tüm dünyaya hızla yayılmıştı. Ebola salgını çıktığında, Afrika'ya kalkan uçaklarda gazeteci ve belgeselci sayısı,

bölgeye giden yardım kuruluşları mensupları ve bilim insanlarından daha fazlaydı.

Viral kanamalı ateş denildiğinde virüslerin neden oldukları aniden gelişen ateşli ve kanamalı hastalıklar akla gelir. Viral kanamalı ateşlerin etkenleri genellikle küçük, tek iplikçikli, lipid zarflı RNA viruslarıdır ve 4 grupta toplanırlar (Tablo 2). Dünyanın farklı coğrafyalarında görülebilirler. Genellikle her bir türü belirli coğrafi özelliklere ve vektörlere, ara konaklara ve topluma göre yayılış gösterir. Her bir hastalık, sinekler, keneler gibi vektörler aracılığı ile geçebileceği gibi, bazıları enfekte olmuş kan ve vücut sıvıları ile bulaşma özelliği taşırlar.

Tablo 1: Viral Kanamalı Ateşlerin Etkenleri

Virus	Coğrafi dağılım	Rezervuarlar/ Vektörler	İnsandan insana geçiş
Filovirüsler			
Ebola	Afrika, Filipinler (?)	Bilinmiyor	Yüksek
Marburg	Afrika	Bilinmiyor	Yüksek
Arenavirüsler			
Lassa	Batı Afrika	Kemiriciler (fareler)	Orta
Junin	Arjantin	Kemiriciler (fareler)	Düşük
Machupo	Bolivya	Kemiriciler (fareler)	Düşük
Guanarito	Venezuela	Kemiriciler (fareler)	Düşük
Sabia	Brezilya	Unknown (Rodent?)	Düşük
Bunyavirüsler			
Hanta, Seul, Puumala, Dobrava,	Hantan: kuzeydoğu Asya, Seul: dünyada yaygın, Puumala ve Dobrava: Avrupa	Kemiriciler (fareler)	Yok
Rift Vadisi Ateşi	Afrika, Arap yarımadası	Evcil hayvanlar/sivrisinekler	Yok
KKKA	Afrika, Orta Doğu, Balkanlar, Güney Rusya, Batı Çin	Vahşi ve evcil omurgalılar/keneler (Hyalomma spp.)	Yüksek
Flavivirüsler			
Sarı humma	Afrika, Güney Amerika	Maymun/sivrisinek (Aedes aegypti, Haemagogus spp.)	Yok
Deng	Tropik alan	İnsan/sivrisinek (Aedes aegypti)	Yok
Omsk KA	Sibirya	Kemiriciler/keneler (Ixodes)	Bilinmiyor
Kyasanur Orman Hastalığı	Hindistan	Vertebraller (kemiriciler, yarasalar, kuşlar, maymunlar/keneler (Ixodes)	Laboratuvar enfeksiyonu
Alkhumra KA	Suudi Arabistan	Keneler	Bilinmiyor

Özellikle Afrika'da görülen ve %90 ölümcül olan Ebola, Marburg ve ülkemizde de görülen Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) ile arenaviruslerden Lassa viruslar insandan insana da geçebilirler (Tablo 1).

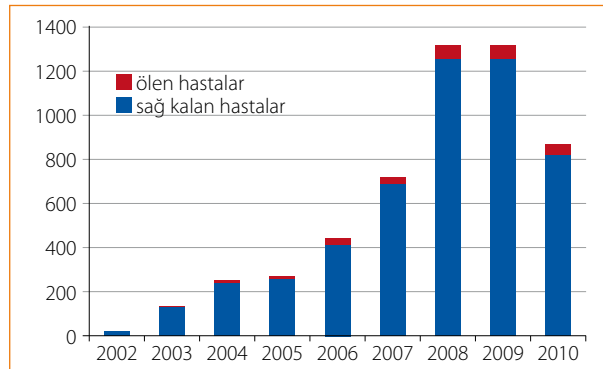
- Ülkemizde en sık görülen kanamalı ateş
- Ülkemizde en sık görülen kene kaynaklı enfeksiyon
- Ülkemizde en ölümcül akut enfeksiyon hastalığı

Kısa bir sürede ölüme neden olan hastalıklar, insanları derinden etkiler, korku ve paniğe neden olurlar. Psikolojik etkilenme kısa süre içinde ekonomik kayıplara neden olabilir. Tarihte pek çok örneğini bulabiliriz. Tüberküloz ve kolerayı düşünün. Çok değil, 100 yıl önce her ikisinin de tedavisi bilinmiyordu. Her ikisi de öldürücü olmasına rağmen, insanlar koleradan daha çok korkuyorlardı. Çünkü tüberküloz yavaş yavaş öldürürken, kolera çok kısa süre içinde ölüme neden oluyordu. Demek ki, hastalananlardan kaç kişinin öldüğü yerine, ne kadar sürede kaç kişinin öldüğünü bilmek daha önemli. Ölenlerin oranı önemli ama ne kadar süre içinde öldükleri de çok önemli. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) de, kısa süre içinde öldürücü olabilen bir hastalık. Bu nedenle, toplumda korku ve paniğe neden oluyor.

Ülkemizde bugüne kadar saptanan tek viral kanamalı ateş (VKA), Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA)'dir ve ilk kez 2003 yılında varlığı kanıtlanmış olmakla birlikte, 2001 yılında benzer olguların görüldüğü ifade edilmiştir. Bugüne kadar, 2010 yılı itibarıyla yaklaşık 5000 olgu kanıtlanmış KKKA enfeksiyonu bildirilmiştir ve olgu fatalite oranı yaklaşık olarak % 5-10 dolayındadır.

Epidemiyoloji: Nerede, Ne Zaman, Kim Etkilendi?

Viral kanamalı ateşler içinde dünya coğrafyasında en yaygın olarak görüleni Kırım Kongo Kanamalı Ateşidir, 30'un üzerinde ülkede görülür.¹ 1970'lerden önce olguların çoğunluğu Sovyetler Birliği (Kırım, Astrahan, Rostov, Özbekistan, Kazakistan, Tacikistan), Bulgaristan, ve çok daha fazla olmak üzere Zaire (Congo) ve Uganda'dan bildirilmiştir.² Çin'de 1965 yılında %80 mortalite ile seyreden bir salgın bildirilmiş, ancak detaylı bilgi sunulmamıştır.³ Bindokuzyüzyetmiş ve 2000 yılları arasında Güney Afrika Cumhuriyeti, Kongo, Moritanya, Burkina Faso, Tanzanya, Senegal' den detaylı çalışmalar sunulmuş, Orta Doğu ülkelerinden Irak, Pakistan, Birle-



Şekil 1: Türkiye'de ölen ve sağ kalan KKKA olguları

şik Arab Emirlikleri, Suudi Arabistan, Umman Sultanlığı ve Çin'den önemli sayıda olgu bildirilmiştir. 2000 yılı itibarıyla Pakistan, İran, Senegal, Arnavutluk, Yugoslavya, Bulgaristan, Türkiye, Kenya ve Moritanya'da ve Yunanistan'da yeni salgınlar bildirilmiştir.² Hindistan, Mısır, Portekiz, Macaristan, Fransa ve Benin'den serolojik bulgular bildirilmişse de olgu rapor edilmemiştir. KKKAV, Balkan yarımadasında Romanya endemiktir.

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA), Türkiye'de ilk kez 2002 yılında görüldü. Komşu ülkelerde yaklaşık 50 yıldır görülürken, biz de 2003 yılında saptandı. Belki daha önce de vardı ama bizler bilmiyorduk. Bugüne kadar, ağırlıklı olarak Tokat, Yozgat, Çorum, Sivas, Kastamonu, Karabük, Gümüşhane, Erzurum, Amasya, Çankırı, Giresun ve Samsun'dan olmak üzere, 300'den fazla ilçeye bağlı 2000 kadar kırsal yerleşim biriminden yaklaşık 5000 olgu kaydedilmiş olup, bu olguların 250'si (%5)'i ölümlerle sonuçlanmıştır. Olgular, aktif çalışma yaşında olan ve bu nedenle kene popülasyonuna daha çok maruz kalan, tarım ve hayvancılıkla uğraşanlar arasında yoğunlaşmaktadır. Ülkemizdeki salgında olguların %90'ı çiftçidir ve hasta olarak başvuranların %60'ında kene öyküsü saptanmıştır.⁴⁻⁶ Sağlık çalışanları en çok etkilenen ikinci grubu oluşturmaktadır. Mezbaha ve çiftlik çalışanları da enfeksiyondan etkilenmektedirler. Ülkeler arasında, kadınların tarımsal çalışmalara katılma oranına bağlı olarak kadın ve erkek oranı farklılık gösterebilir. Türkiye'de bu oran hemen hemen eşittir.

Biyoterörizm ve viral kanamalı ateşler

Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Allerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü tarafından yapılan sınıflandırmada kanamalı ateşler, A kategorisinde değerlendirilmiştir. Bu kanamalı ateşler, arenaviruslar (Junin virus, Machupo virus, Guanarito virus, Lassa ateşi virusu), bunyaviruslar (Hantaviruslar ve Rift Vadisi ateşi), flaviviruslar (Deng), filoviruslar (Ebola and Marburg) olarak belirtilmiştir. Ancak, KKKA virusu C kategorisinde sınıflandırılmıştır.⁷

Tarihçe

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, 12. yüzyılda, Orta Asya'da şimdiki Tacikistan'da, El-Cürani tarafından kanama ile seyreden, idrarda, dışkıda, dişetlerinde, balgam, kusmuk ve karın boşluğunda kanama ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmıştı. Hastalığa neden olan artropodun küçük, sert, kene veya bit gibi olduğu ve siyah bir kuşu paralyze ettiği bildirilmişti. Ünlü tıp bilgini Razi (854-932) (resim 1), İstanbul'da Süleymaniye El yazmaları Kütüphanesi'nde bulunan eserinde benzer klinik seyir gösteren olgular tasvir etmişti.

Bilimsel anlamda KKKA'nin ilk tanımlaması 1944-45 yıllarında Kırım yarımadasında 200 kadar Sovyet askeri ve köylüsünün hastalanmasından sonra yapılmıştır. Bilindiği gibi Naziler ikinci dünya savaşı sırasında 1941'de Kırım'ı işgal etmişlerdi. 1944'de Nazi işgalinden henüz yeni kurtulmuş olan Kırım'da Sovyet ordusunun gıda ihtiyaçları için tarım arazilerinin hasatına ihtiyaç duyulmaktaydı. Tarımsal üretimin fazlalığından mı, yoksa tam o zamana

rastlayan ve etnik azınlıkların Kırım dışına sürülmesi sonucu oluşan nüfus azalmasından mıdır bilinmez, bir çok asker 'köylülere' hasatta yardıma gönderilmişti. İşte bu tarımsal aktivitelere katılan ve içlerinde askerlerin de olduğu 200 kadar kişide kanamalı ateş semptomları ve ölümler gözlemlendi. Ayrıca, 1941-44 döneminde Nazilerle birlikte işgale katılan Romanya askerlerinde de hastalığın görüldüğüne dair söylentiler vardır. Kanayarak ölen olguların görülmesi üzerine Stalin, bölgeye Dr. Chumakov liderliğinde virolog, parazitolog ve epidemiyologlardan oluşan büyük bir bilimadamı grubunu gönderdi ve konunun bir an önce açıklanmasını istedi. O dönemde Chumakov, herhangi bir etken izole etme konusunda

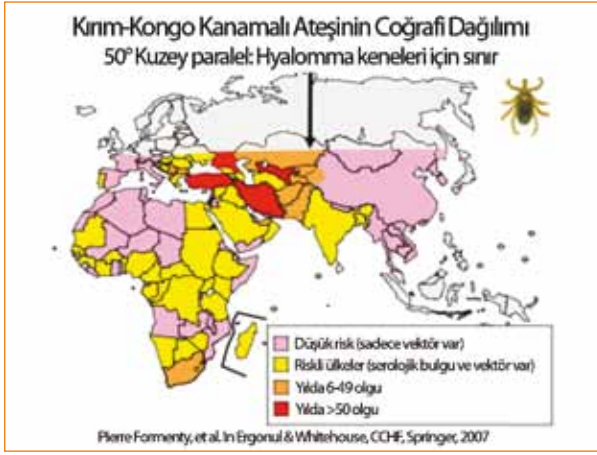
başarı sağlayamadı. Ancak, akut hastalardan aldığı kanı ve tavşanlardan topladığı kenelerin ezintilerini "pirojenik tedaviye ihtiyacı olan" mental hastalara vererek, etkenin bir virus ve vektörün ve ana rezervuarının da *Hyalomma marginatum* adındaki kene olduğunu ortaya koydu. Bu çalışmalar sonucunda, işgal döneminde bitki örtüsü ve tavşan sayısının arttığı ve *H. marginatum* sayısının da bu artışa bağlı olarak arttığı sonucuna varıldı.

Virüsün Özellikleri

Sovyet bilim adamları tarafından 1967 yılında, Kırım Kanamalı Ateşi (KKA) ile enfekte hastalardan alınan kanın farelerin beyni içine enjekte edilmesi sonucunda "Kırım

Tablo 2: 1945 yılından bugüne bildirilen KKKA salgınları

Coğrafi bölge	Yıllar	Risk altındaki meslekler
Güneydoğu Avrupa		
Kırım	1944-45	Askerler
Astrahan	1953-63	Tarım çalışanları
Rostov	1963-69	Tarım çalışanları
Bulgaristan	1953-74	Tarım ve sağlık çalışanları
	1975-96	Tarım çalışanları
	1997-03	Tarım çalışanları
Arnavutluk	2001	Tarım ve sağlık çalışanları
Kosova	2001	Tarım çalışanları
Türkiye	2002-10	Tarım ve sağlık çalışanları
Yunanistan	2008	Tarım çalışanları
Asya		
Çin	1965-94	Tarım çalışanları
	1997	Tarım çalışanları
Kazakistan	1948-68	Tarım çalışanları
	2009	Tarım ve sağlık çalışanları
Tacikistan	1943-70	Tarım ve sağlık çalışanları
	2009	Tarım ve sağlık çalışanları
Pakistan	1976	Tarım ve sağlık çalışanları
	1994	Sağlık çalışanları
	2000	Tarım ve sağlık çalışanları
Orta Doğu		
Birleşik Arap Emirlikleri	1979	Sağlık çalışanları
	1994-95	Tarım çalışanları
Irak	1979-80	Tarım çalışanları
Suudi Arabistan	1990	Tarım çalışanları
Umman Emirliği	1995-96	Tarım çalışanları
İran	2003-10	Tarım ve sağlık çalışanları
Afrika		
Zaire (Kongo)	1956	Hekim
Uganda	1958-77	Laboratuvar çalışanları
Moritanya	1983	Deve sahibi
	2004	Tarım ve sağlık çalışanları
Burkina Faso	1983	Bilinmiyor
Güney Afrika Cumhuriyeti	1981-86	Tarım ve sağlık çalışanları
Tanzanya	1986	Öğrenci
Güneybatı Afrika	1986	Bilinmiyor
Kenya	20004	Tarım çalışanları



Şekil 2: Kırım Kongo Kanamalı Ateşinin Dünyada Dağılımı ve Olguların Yoğunluğu

Kanamalı Ateşi” virüsü izole edildi. KKA virüsü, 1956 yılında Belçika Kongo’sunda (Zaire) ateşli bir hastadan izole edilen Kongo virüsünden ayırdedilemedi. Böylece, Avrasya, Asya ve Afrika suşlarının ortak yapısı Kırım Kanamalı Ateşi-Kongo, ve daha sonra Kırım Kongo Kanamalı Ateşi adını aldı.

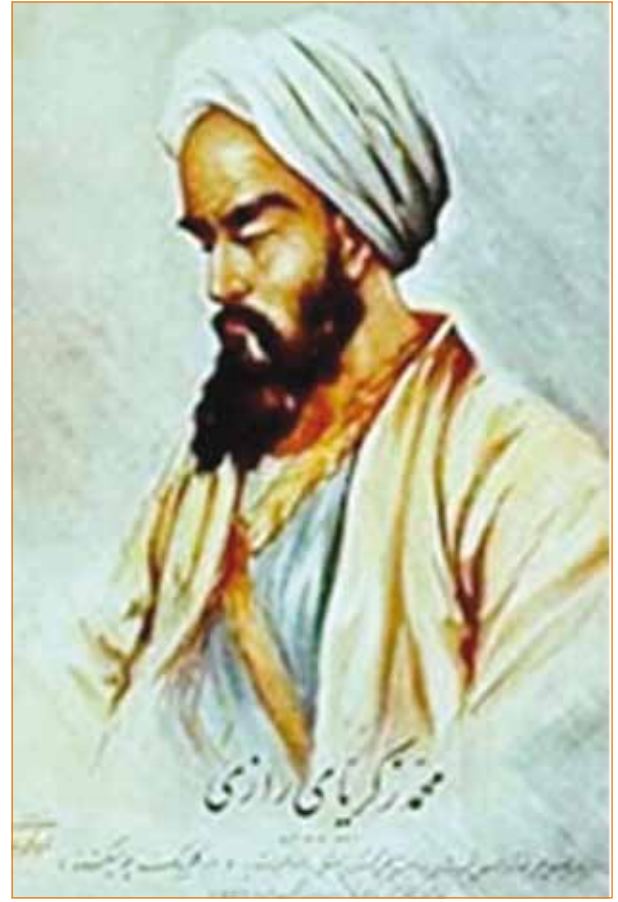
KKKAV, Bunyaviridae ailesinin Nairovirus türündendir. Bunyaviruslar, zarflı ve negatif polaritesi olan tek iplikçikli RNA parçacığından oluşmaktadırlar⁸. KKKAV’nın 8 farklı genetik grubu bulunmaktadır. Türkiye’den izole edilen KKKAV izolatları Güneydoğu Rusya ve Kosova suşlarına yakındır ve İran’da 2002’de görülen salgındaki suşlardan farklıdır.^{9,10}

Çevresel Faktörler

Ekoloji

Omurgalı konaklar: Sığırlar, koyunlar, tavşanlar, kirpiller ve yaban domuzları...

Viral kanamalı ateşlerde omurgalı hayvanlar virüsü kısa süreliğine barındırır ve çoğaltırlar. KKKAV doğada kene-omurgalı-kene döngüsü içinde dolaşır. İnsanlar, enfekte hayvanların vücut sıvıları ile temas sonrası KKA virüsü ile enfekte olabilseler de, virüsün hayvanlarda hastalık yaptığına dair veri bulunmamaktadır. Salgın bölgelerinde hayvanlar arasında yapılan çalışmalarda kenenin erişkin formlarına konaklık yapan sığırlar ve koyunlarda enfeksiyon daha yüksek oranda saptanmıştır. KKKAV enfeksiyonu, kirpiller ve tavşanlar gibi kenelerin daha larva ve nimflerine konaklık yapan daha küçük hayvanlarda da gösterilmiştir. Virüs Avrupa, Asya ve Afrika’nın çeşitli bölgelerinde atlar, eşekler, keçiler ve domuzların serumlarında gösterilmiştir. Güney Afrika’da devekuşu eti endüstrisinde ve mezbahasında çalışan işçilerin, kan teması veya deri yüzerken kenelere temas sonucu enfekte oldukları bildirilmiştir. Salgın sırasında kuşlarda antikor saptanmamışsa da, devekuşları deneysel olarak enfekte edilmiş ve enfeksiyondan sonra 1-4 gün boyunca virüsün çoğaldığı (viremi) gözlenmiştir. Bu çalışma sonucunda halk sağlığını yakından ilgilendiren bir bulguya ulaşılmış ve kuşların kenelerden temizlendikten sonra,



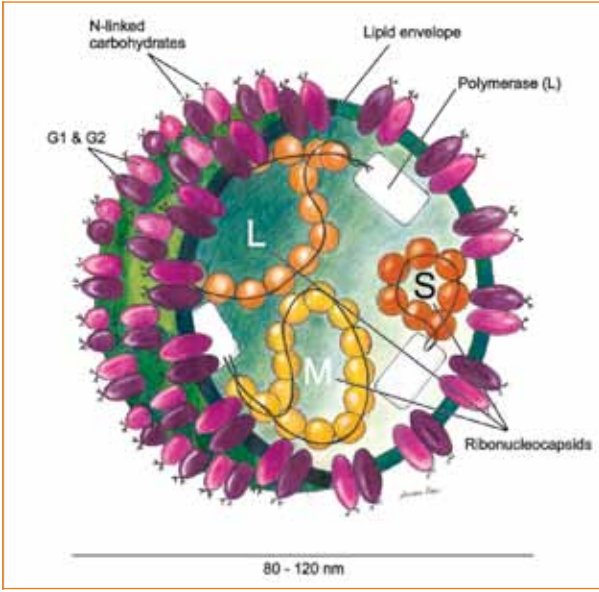
Resim 1: Ünlü tıp bilginlerinden Razi, benzer olguları bildirmişti.

kesilinceye kadar 14 gün beklenmesi önerilmiştir. Bu durum, potansiyel mezbaaha bulaşını önlemek açısından, kesimi yapılan memeli hayvanları için de geçerlidir. Ancak KKKAV, enfekte olmuş hayvanların etlerinin tüketilmesiyle bulaştığı bugüne kadar gösterilememiştir. Virüsün dış ortamda çok dayanıksız olduğu ve kesilen etlerde PH’in düşmesi ile yıkıldığı yaygın olarak kabul edilmektedir.

Vektör olarak keneler

KKKAV, *Hyalomma* genusundan kenelerle, özellikle de *H. marginatum marginatum* tarafından taşınmaktadırlar. KKKAV ilk olarak 1960’larda *Hyalomma* genusunun yetişkin formlarından izole edilmiştir.¹¹ Viral izolatlar, sahadan toplanmış yumurtalar ve immatür *H. marginatum* kenelerinden de izole edilmiş ve böylece transovaryal (enfekte anneden yumurtalara) ve transstadiyal (larvadan nimf ve yetişken forma) geçiş gösterilmiştir¹². Avrupa, Asya ve Afrika’da KKA’nin görüldüğü yerler *Hyalomma* genusundan kenelerin dağılımı ile benzerlikler göstermektedir.¹² *H. marginatum marginatum* aynı zamanda Akdeniz *Hyalomma*’sı olarak bilinmektedir ve Avrupa’daki KKKAV’nun ana vektörüdür.

KKKAV *Hyalomma anatolicum anatolicum* ve *Rhipicephalus*, *Ornithodoros*, *Boophilus*, *Dermacentor*, and *Ixodes spp* gibi kene türlerinde de saptanmıştır.¹² Ancak, kene



Şekil 3: KKKK virüsünün yapısı

türlerinde virusun saptanmış olması, kenelerin vektör oldukları anlamına gelmemektedir.

Kene dışında taşıyıcı (vektör) var mı? Örneğin sivrisinekler de bulaştırır mı?

Kene dışında sivrisinekler, bit, pire gibi canlılar taşıyıcı değildir.

Keneler uçar mı, zıplar mı, ağaçtan düşebilir ya da balkondan turmanabilir mi?

Hayır. Kenelerin kanatları yoktur, vücutları zıplamaya veya uçmaya uygun değildir. Bazıları otlara turmanarak etraflarından kan emebilecekleri bir omurgalı hayvanın otlara sürtünerek geçmesini bekler, bazıları ise toprakta saklanarak bu konakları hisseder ve çok hızlı yürüyerek



Resim 2: Hyalomma türü keneler

onlara yönelir. KKKK hastalığını nakleden keneler ikinci tiptendir.

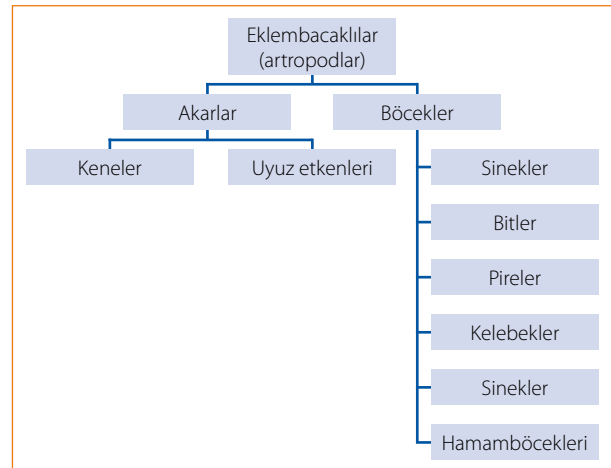
Köpek ve kedilerde bulunan keneler KKKK açısından riskli mi?

Özellikle köpek ve kedilerin üzerinde bulunan keneler ülkemizde KKKK virüsünü taşıyan türü değildir. Ayrıca, bu hayvanların (her hangi bir hayvanın) üzerine tutunmuş olan keneler hiçbir zaman tutunduğu konağı bırakıp insanların üzerine gelmezler. Ancak yine de herhangi bir hastalık riskine karşı, bu hayvanların üzerindeki keneler çıplak elle toplanmamalıdır, eldiven giyilmelidir.

Neden komşu ülkelerden çok sonra 2002 yılında Türkiye’de görüldü?

Muhtemelen, virus doğada küçük odaklarda her zaman vardı ve kene ile yaban hayvanları arasında dolaşmaktaydı. İnsanlar hastalandığında farkedilmeye başlandı. Belki de bizim eksikimiz bu hastalığı bilmemektir. Yoksa şimdi geriye doğru baktığımızda, çok eski tarihlerden beri yukarıda tarif edilen bölgelerimizde benzer tek tük olguların gözlemlendiğini anlıyoruz. Viruslu keneler herhangi bir şekilde kuşlarla (yerden beslenen göç kuşları) bölgeler arasında taşınabilir, ancak eğer doğal odaklar varsa, başka bir ülkeden gelmesine gerek yoktur. O hep vardır, ama gözden uzaktır. Sorulması gereken soru “neden bu kadar büyük oranda ortaya çıktı” olmalıdır. Bunun da yanıtı ancak ekolojik değişimlerin araştırılması ile anlaşılabilir. Örneğin iklim değişikliği (kenelerin yaşayabilmesi için uygun ısı ve nem) ve köyden kente göç nedeniyle tarlaların boş kalması, doğal hayatın yayılması, ve yaban hayvanlarının çoğalmasına bağlı olarak gelişen ekolojik değişiklikler önemli.

Virüsün ülkemize İran’dan kaçak hayvan ticareti ile gelmiş olabileceği, kenelerin hayvanların üzerinde taşınarak gelmeleri ve bizim topraklarımızda yerleşerek hayvanlarımızda çoğaldıkları ve insanlara geçtikleri de ileri sürüldü. Ancak, bizdeki virüs alt tipinin İran ve Irak’tan tamamen farklı olan Balkan ve Rus virüsleriyle aynı olduğu gösterildi ve bu hipotez zayıflamış oldu.



Şekil 4: Keneler, eklembacaklılardan akarlar grubunda yer alır

Patogenez

Viral kanamalı ateşlerin patogenezleri benzerlik gösterir.^{13,14} Patogenezin anlaşılması, tedavinin planlanması için önem taşımaktadır. Viral kanamalı ateş etkenleri arasında, her bir etkenin patofizyolojisi farklılıklar gösterse de, mikrovasküler hasar ve hemostazın bozulması gibi temel ortak özellikler öne çıkar. Genel kanıya göre, VKA'lerde ölümün kan kaybına bağlı olarak gelişeceği zannedilse de, ölümden septik şok ve çoklu organ yetmezliği sorumludur.^{14,15}

Türkiye'den bildirilen olgularda reaktif hemofagositozun KKKA patogenezinde ve özellikle önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.¹⁶⁻¹⁸ Ayrıca, ölen hastalarda IL-1, IL-6 ve TNF- α düzeylerinin sağ kalan hastalara göre daha fazla olduğu saptanmıştır.¹⁹ Aynı çalışmada, proenflamatuvar sitokinler ile DİK skoru arasında pozitif korelasyon olduğu gözlenmiştir. Hastalığın gelişiminde hemofagositozun önemli bir rol oynadığı açıktır ve ülkemizden yapılan son yayınlarda bildirilmiştir.^{17,18}

Klinik Seyir²⁰

İnsanlar, bugüne kadar hastalığın tanımlandığı tek konakçılardır. Enfekte olanların hasta olma olasılıkları 0.215'tir, diğer bir ifadeyle, enfekte olan her beş kişiden birinde hastalık gelişmektedir.²¹ KKKA enfeksiyonunun tipik seyri 4 ana bölümde tanımlanır: inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve konvalesan dönemler.¹¹

Olgu Tanımları

Şüpheli olgular: ateş, halsizlik, miyalji gibi semptomları olanlar ve endemik bölgede yaşayan veya endemik bölgeye seyahat edenler

Olası olgular: Ek olarak, lökopeni, trombositopeni, ALT ve AST yüksekliği saptananlar

Kesin olgular: Serum ya da doku örneklerinde IgM veya PCR pozitifliği saptanmış olan olgular olarak tanımlanır.

Başlangıçta non-spesifik semptomlarla karakterizedir. Genel olarak halsizlik, yaygın kas ağrıları, baş ağrısı, ateş, göğüs ağrısı, artralji, ishal görülebilir. Gastrointestinal belirti ve bulgulardan kusma, bulantı, ishal, epigastrik ve abdominal ağrı ve hassasiyet görülebilir. Kimi zaman akut apandisit ya da benzer akut batın acilleri ile karıştırılabilirler.²² Hepatosplenomegali sık görülür. Bazen kuru öksürük görülebildiği saptanmış olmakla birlikte, özellikle hastalığın ilk evresinde balgamlı öksürük görülmez. Hastaların bir kısmında konjonktival kanama veya kızarıklık görülebilir. Ancak, tipik olarak kaşıntı, akıntı ve rinit görülmez. Makulopapüller, peteşiler, ekimozlar olmak üzere hemen her türlü deri döküntüsü görülebilir.

Ciddi seyirli durumlarda, vasküler bozukluklar ve kanama gelişir. Vasküler bozukluklar, konjonktival kızarıklık, yüzde kızarıklık, ödem, kanamalar, hipotansiyon, şok ve proteinüri ile seyredir. Kanamalar, hematemez, melena, hematokezya, metroraji, peteşi, purpura, epistaksis, diş eti ve ponksiyon yapılan yerlerden kanamalar, hemoptizi, hematüri olarak sayılabilir. Nadir olarak hemotoraks ve intrakraniyal kanamalar da bildirilmiştir. Hastalığın

ilk 48 saatinde kanama görülmez. Santral sinir sistemi bulguları hastalığın ileri evresinde görülebilmekle birlikte, ülkemizden bildirilen KKKA olgu serilerinde santral sinir sistemi tutulumu belirtilmemiştir.

Klinik seyir, tüm viral kanamalı ateşlerde oldukça hızlıdır, 7-10 gün içinde ölümle sonlanabilir. Böbrek yetmezlikli kanamalı ateş, deng ateşi ve sarı hummada hastalığın farkı fazları görülebilir. Kötü prognoz indikatörleri pek çok etken için ortaktır, şok, kanama, uyku hali, viral yükün yüksekliği, yüksek AST olarak ileri sürülmüştür. Fatalitesi çok yüksek olan türlerde bile, hastalığın hafif ve ciddi seyirli formlarının olduğu ileri sürülmüştür.

Hastalığın İlk Belirtileri: Grip Benzeri Belirtiler

Virüs, kene veya kan teması sonucu vücuda girer. Özellikle kırsal kesimde evcil hayvanlar (inekler) üzerinden toplanan kenelerin çıplak elle ezilmesi enfeksiyona neden olabilir. Virusun alınmasını takiben bazı insanlarda 1-7 gün süren kuluçka döneminin ardından yaygın kas ağrıları, ateş, bitkinlik, kırgınlık, baş ağrısı ve ishal görülebilir (Tablo 4). Hastalığın ilk aşamasında grip benzeri bir tablo oluşur. Hastaların, bu bulguları saptadıklarında erken dönemde doktora gitmeleri önerilir. Erken dönemde antiviral tek ilaç olan "ribavirin" başlanabilirse etkilidir.

Karaciğer ve dalak büyümesi sık görülür. Bazen kuru öksürük görülebildiği saptanmış olmakla birlikte, özellikle hastalığın ilk evresinde balgamlı öksürük görülmez. Hastaların bir kısmında konjonktival kanama veya kızarıklık görülebilir. Ancak, tipik olarak kaşıntı, akıntı ve rinit görülmez. Deri üzerinde taygın ve geniş kızarıklıklar (makulopapül), küçük kanamalar (peteşiler) ve yaygın morluklar (ekimozlar) olmak üzere hemen her türlü deri döküntüsü görülebilir.

Ciddi seyirli durumlarda, damarsal (vasküler) bozukluklar ve kanama gelişir. Vasküler bozukluklar, konjonktival kızarıklık, yüzde kızarıklık, ödem, kanamalar, hipotansiyon, şok ve idrarda protein varlığı ile seyredir. Çok çeşitli organlardan kanamalar olabilir. En sık görülenler dişeti, burun, mide-bağırsak sistemi kanamaları, daha az sıklıkla olmak üzere vajinal kanamalar ve iç kanamalarıdır. Kanamalar başladıktan sonra, hastalık bazı kişilerde öldürücü seyredebilir.

Hastalığın ilk 48 saatinde kanama görülmez. Santral sinir sistemi bulguları hastalığın ileri evresinde görülebilmekle birlikte, ülkemizden bildirilen KKKA olgu serilerinde santral sinir sistemi tutulumu belirtilmemiştir. Böbrek yetmezliği gelişebilmektedir. Hamilelerde genellikle düşük ve kanamalar görülebilir. Doğan bebeklerin de kanama ile öldükleri bildirilmiştir. Sarılık görülmesi beklenmez.

Klinik seyir, oldukça hızlıdır, 7-10 gün içinde ölümle sonlanabilir. Kötü prognoz göstergeleri kanama, uyku hali, viral yükün yüksekliği, yüksek AST olarak ileri sürülmüştür. Fatalitesi çok yüksek olan türlerde bile, hastalığın hafif ve ciddi seyirli formlarının olduğu ileri



Resim 3: Peteşi ve ekimozlar

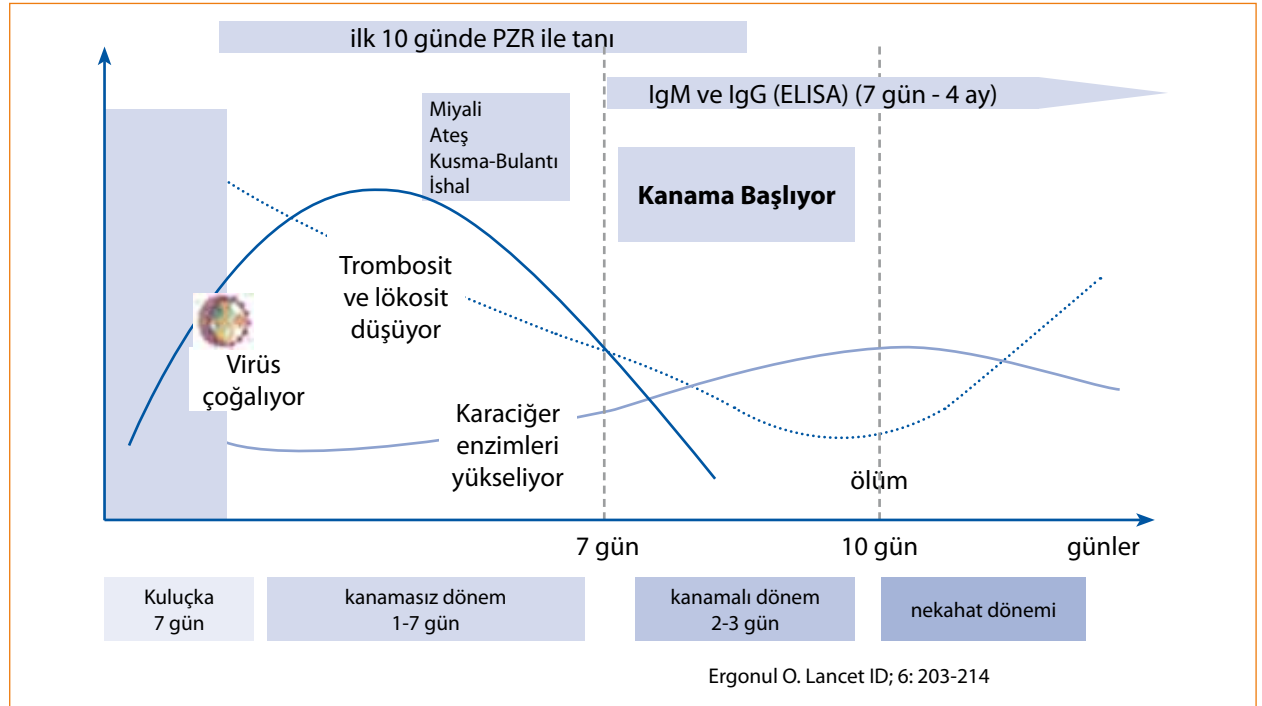
sürülmüştür. Ölüm oranlarındaki farklılıklar pek çok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir:

1. Erken tedavi başlanması
2. Virüsün alt türünün farklılığı
3. Sağlanan sağlık hizmetinin kalitesinde farklılık
4. Birlikte seyreden başka bir enfeksiyon
5. Hastaların semptomların varlığında farklı hassasiyet göstermesi

Olguların hafif ya da ciddi seyretmelerinin nedenleri bilinmemekle birlikte, genetik farklılıklar, viral yük, enfeksiyonun yolu ve alta yatan hastalıklar etken olarak ileri sürülmüştür.

Klinik Seyir

İnsanlar, bugüne kadar hastalığın tanımlandığı tek konaklardır. Enfekte olan her beş kişiden birinde hastalık gelişmektedir. KKKA enfeksiyonunun tipik seyri 4 ana bölümde tanımlanır: kuluçka, kanama öncesi, kanamalı ve nekahat dönemi (Şekil 5).



Şekil 7: Kırım Kongo Kanamalı Ateşinin Seyri

Tablo 3: Türkiye'den bildirilen KKKA olgularında Belirti ve Bulgular

Belirti ve Bulgular	%
Bulantı-kusma	80
Miyalji	70
Ateş	75
Başağrısı	75
Kanamalar	48
Burun kanaması	40
Kan kusma	26
Kanlı idrar	16
Kanlı dışkı	14
Kanlı tükürük	8
Gözlerde kızarıklık	42
Deride kızarıklık ve döküntüler	35
Karaciğer büyümesi	35
İshal	34
Uyku hali	20
Sarıklık	10
Splenomegali	10
Lenfadenopati	15

Kuluçka dönemi, kenenin ısırması ile hastalık gelişmesi arasındaki süredir ve kesin bir rakam vermek güç olsa da 3-7 gündür. Bu süre, viral yük ve enfeksiyon yoluna bağlı olarak değişebilir, örneğin kan yoluyla geçişlerde daha kısadır. Hastaneye başvurmadan önce ortalama gün sayısı Türkiye'de 5.5 gün ve Birleşik Arap Emirlikleri'nde 3.5 gün olarak bildirilmiştir.

Kanama öncesi grip benzeri bulgular

Ani ateş yükselmesi (39-41 °C), başağrısı, kas ağrıları ve baş dönmesi ile karakterizedir. Ateş ortalama 4-5

Tablo 4: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi'ne benzeyen hastalıklar

Hastalık	Ayırıcı tanı
Enfeksiyonlar	
Bruselloz	Pansitopeni, Wright aglütinasyonu
Q ateşi	Seroloji (ELISA veya IFAT)
Riketsiya	Weil-felix testi
Erlhiyoz	Seroloji (ELISA)
Hanta	Pulmoner veya renal tutulum, seroloji, PZR
Tatarcık humması	Hafif seyirli, kanamasız hastalık
Diğer kanamalı ateşler	
Ebola	Coğrafi bölge
Marburg	Coğrafi bölge
Leptospira	Aglutinasyon
Salmonella	Widal testi
Enfeksiyon dışı nedenler	
Vitamin B12 eksikliği	Pansitopeni ve serumda B12 düzeyi
Febril nötropeni	Altta yatan hastalık
İlaç yan etkileri	
Metamizole	Öykü

gün sürer. Ek belirtiler, ishal, bulantı ve kusmadır. Yüz, boyun ve göğüste kızarıklık, göz kızarması bu dönemde görülür. Bu dönem 1-7 gün sürer (Tablo 4).

Grip benzeri bulgular pek çok başka hastalıkta da görülür ve karıştırılır.

Kanamalı Dönem

Kısaadır, hızlı gelişir ve genellikle hastalığın 3 ve 5. günlerinde başlar. Kanama, hastalığın büyük çoğunluğunda hastalığın başlamasından sonra 5-7 gün içinde ve hastanede yatırları sırada gelişir. Ateş yüksekliği ile kanamanın başlaması arasında ilişki yoktur. Kanama bulguları peteşi, mukoz membranlar ve derideki büyük hematomlar arasında değişir. Vajina, dişeti ve beyin kanamaları bildirilmiştir. En sık görülen kanamalar burun, midebarsak yolu sistem (kan kusma, dışkıda kanama ve karın içi kanama), genital (vajinal), uriner sistem (hematuri) ve solunum yolları (hemoptizi) kanamalarıdır. Ayrıca atipik kanamalar da görülebilir. Kliniğimizde izlediğimiz bir hastada ani ve şiddetli ağrı nedeniyle akut apandisit düşünülmüş, ancak opere edildiğinde apandisitte patoloji görülmemiş, buna karşın iç ve dış oblik kaslar ve çekumda kanama saptanmıştır. Hastaların üçte birinde karaciğer ve dalak büyüklüğü bildirilmiştir (Tablo 4).

Nekahat (konvelesan) dönemi hastalığın görülmesinden 10-20 gün sonra başlar. Hastanede kalma süresi yaklaşık 9-10 gündür. Hastalığı ölmeden atlatan kişilerin, hastalığa karşı doğal bağışık olduğu gözlenmektedir. Hastalık tekrarlamaz.

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Diğer VKA'lerde olduğu gibi KKKA'de erken tanı hastalara müdahale ve nozokomiyal enfeksiyonun önlenmesi açısından çok önemlidir. Şüphelenilen olgular, hematolojik destek ve ribavirin açısından değerlendirilmelidirler (Tab-

lo 1). Ayırıcı tanı listesi coğrafi bölgeye göre değişmekle birlikte bakteriler, viruslar ve enfeksiyon dışı etkenleri kapsar. Pulmoner tutulum, ensefalit benzeri klinik tablolar ön planda değildir. Ayrıca, ateş ve hastalık gelişimi akut seyirli olduğundan öyküsü 2-3 haftayı bulan hastalarda tanıdan uzaklaşılır. Örnek olarak, KKKA, nedeni bilinmeyen ateşlerin klasik tanımı içinde yer almaz.

Ciddi seyirin kestirimi

Kan kusma (hematemez), dışkıdan kan gelmesi (melen) ve uykuya meyil ölen hastalar arasında daha çok saptanan bulgulardır. Ciddi seyirli hastalarda karaciğerden ve kaslardan salınan enzim(AST, ALT, LDH) düzeyleri daha yüksektir. Ölen hastaların bağışıklık sisteminin yeterli yanıt veremediği düşünülmektedir. Ancak, ciddi seyirli hastalığın başında belirleyebilmek güçtür.

Her KKKA hastası ölür mü?

Hayır. Ölüm her 100 kesin tanı konulmuş hastadan 5'inde olmaktadır. Bu hastalığın dünyadaki fatalite (ölüm) oranı yüzde 30 civarında, Türkiye'de ise yüzde 5-6 civarında. Ayrıca, her kene tutması da hastalığa yol açmaz.

Ölüm oranı neden Türkiye'de daha düşük?

Türkiye'deki destek tedavi hizmetleri, hastalığın görüldüğü diğer ülkelere göre daha iyi. KKKA görülen karşılaştırdığımız ülkeler Afrika, Asya ve Orta Doğu ülkeleri. Afrika'da Kongo, Senegal, Güney Afrika Cumhuriyeti, Asya'da Pakistan, İran, Irak, Türkmenistan, Avrupa'da ise Balkan ülkeleri. Ayrıca ölüm oranlarındaki farklılık, virüs alt türlerinin farklılığına bağlı da olabilir.

Ne zaman KKKA tanısı düşünülmeli?

Viral kanamalı ateşlerin erken belirti ve bulguları özel olmadığından, özellikle salgın dışı durumlarda klinik tanısı çok zor olabilir. Ayırıcı tanı bölgeden bölgeye değişebilir.

Viral kanamalı ateş tanısı, son 3 hafta içinde başlamış belirti ve bulguların varlığında şu durumlarda akla gelmelidir,

6. Salgın bölgesine seyahat,
7. Akut hastalığı bulunan bir kişinin kanı ve kan ürünleriyle temas,
8. Canlı ya da yeni ölmüş bir vahşi hayvanla temas (özellikle ebola ve marburg için),
9. VKA virüslerinin çalışıldığı bir laboratuvarında çalışmak, veya
10. Son 3 ay içinde VKA geçirmiş bir hasta ile cinsel temas. Bu özellik, bugüne kadar ebola ve marburg için gösterilmiştir.

Erken tanı hastalara müdahale ve nozokomiyal enfeksiyonun önlenmesi açısından çok önemlidir. Şüphelenilen olgular, hematolojik destek ve ribavirin açısından değerlendirilmelidirler (Tablo 5). Ayırıcı tanı listesi coğrafi bölgeye göre değişmekle birlikte bakteriler, virüsler ve enfeksiyon dışı etkenleri kapsar (Tablo 6). Pulmoner tutulum, ensefalit benzeri klinik tablolar ön planda değildir. Ayrıca, ateş ve hastalık gelişimi akut seyirli olduğundan öyküsü 2-3 haftayı bulan hastalarda tanıdan uzaklaşılır.

Laboratuvar Tanı

Biyokimyasal testler

Trombositopeni enfeksiyonun değişmez bulgusudur.²³ Hastalarda lökopeni, aspartat transferaz (AST), alanin transferaz (ALT), laktik dehidrogenaz (LDH), ve kreatinin fosfokinaz (CPK) yükseklikleri vardır. Hemostaz testlerinden protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı uzamıştır. Fibrinojen düzeyi düşebilir, fibrin yıkım ürünleri artabilir. Tam kan sayımı ve biyokimya testleri dahil olmak üzere laboratuvar testleri sağ kalan hastalarda yaklaşık 5-9 günde normal sınırlara döner.²³

Seroloji

Hastalığın başlamasından 7 gün sonra ELISA ve IFA testleriyle IgM ve IgG antikorları saptanabilir.²⁴ Spesifik IgM düzeyi enfeksiyondan 4 ay sonra saptanamayacak kadar azalır, ama IgG düzeyleri 5 yıl boyunca saptanabilir. Yeni bir enfeksiyon, çift örnekli serumda 4 kat titre artışı veya tek bir örnekte IgM antikorlarının saptanması ile tanımlanır.²⁵

Virusun izolasyonu

Virus izolasyonu biyogüvenlik-4 standartları olan laboratuvarlarda yapılmalıdır. Hücre kültüründe virusun izolasyonu, örneklerin yenidoğan farelere intrakraniyal veya intraperitoneal inokulasyonuna göre daha basit ve hızlıdır, ancak daha az duyarlıdır.²⁶

Moleküler yöntemler

Ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi KKKAV enfeksiyonun hızlı tanısında tercih edil-

mesi gereken yöntemdir.²⁷ Yöntem son derece özgün, duyarlı ve hızlıdır.^{25,27}

Tedavi ve Olgu Yönetimi

Kan ürünleri ve DİK tedavisi

Kanamalı ateşlerden özellikle Ebola, Marburg ve KKKAV'de kanamalar çok fazla miktarlarda olabilir. Dıştan görünen bir kanama olmasa da, gastrointestinal yolda belirgin kanamalar olabilir. Bununla birlikte, kan ürünleri empirik olarak verilmez, klinik ve laboratuvar değerlendirme sonucunda verilebilir. Septik şokta olduğu gibi, eritrosit süspansiyonu, hematokrit düzeyi %30'dan yukarıda olacak şekilde verilir. Eritrosit süspansiyonu olmayan yerlerde tam kan verilebilir.

Trombosit süspansiyonu transfüzyonu, kanamalı hastalarda trombosit sayısı <50,000/ μ L ise ve kanaması olmayan hastalarda trombosit sayısı <10,000/ μ L ise uygulanmalıdır (1-2 U/10 kg). Her bir ünite trombosit süspansiyonu ile trombosit sayısı 2,000/ μ L kadar artar, ancak devam eden DİK nedeniyle trombosit tüketimi olduğu için bu artış daha düşük olabilir.

Ribavirin

Ribavirin, etki mekanizması tam olarak bilinmese de kullanılabilir tek antiviral ilaçtır. İn vitro bir çalışmada, ribavirinin viral aktiviteyi inhibe ettiği ve bazı KKKAV suşlarının diğerlerine göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir.²⁸ Farelerde yapılan deneysel bir çalışmada, ribavirin tedavisinin mortaliteyi anlamlı olarak azalttığı ve yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir.²⁹ Bununla birlikte ribavirin kullanımı hala tartışmalıdır. Etik kısıtlardan dolayı randomize klinik çalışmalar yapılması mümkün olmadığı için, ribavirin etkisi ancak gözlemsel çalışmalarla tanımlanmıştır.^{4,5,30,31} Ribavirin özellikle hastalığın ilk evrelerinde etkilidir. Veriler, kanamalar başladıktan sonra etkili olmadığı yönündedir.³²

İlacın parenteral formunun bulunmasına rağmen, ülkemizde olmadığı için oral formu kullanılmaktadır. Toplam tedavi süresi 10 gündür (başlangıçta 30 mg/kg ve sonra 4 gün boyunca her 6 saatte bir 15 mg/kg ve 6 gün boyunca 8 saatte bir 7.5 mg/kg. KKKAV'li hastalar arasında yapılan çalışmalarda ribavirine bağlı yan etki bildirilmemiştir. İlacın gebelerde kullanımı kontraendikedir.

Hastalığı geçirmiş kişilerin serumlarından yararlanabilir miyiz? Konvelesan plazma

Hasta olan ve iyileşenlerin serumlarının alınarak, yeni hastalara verilmesi işlemidir. En çok veri arenavirüs enfeksiyonlarından elde edilmiştir. Arjantin Kanamalı Ateşi'nde uygun şekilde titrasyonu yapılmış konvelesan plazmanın ilk 8 günde verilmesinin ölüm (fatalite) oranını %15-30'dan %1'e düşürdüğü gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu tedavi, tedavi edilenlerin %10'unda ateş, se-rebellar bulgular ve kraniyal sinir tutulumu ile karakterize nörolojik tabloya neden olmuştur. Bu sendrom, 7-80 gün (ortalama 20) sonra ortaya çıkmaktadır.

Hayvan çalışmalarında, Lassa Ateşi'ne karşı da konvelesan plazmanın etkin olduğu saptanmıştır. Ancak, nötralizan antikorların titrasyonunun yüksek düzeyde olması gerekmektedir. Bu temel kısıtlamalara baktığımızda, ribavirin iyi bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Konvelesan serum uygulaması Ebola kanamalı ateşinde denenmiş, ancak başarıya ulaşamamıştır. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi geçirenlerden elde edilen konvelesan plazmanın pasif immunoterapi olarak uygulanması yararlı bulunmuştur. Ancak bu çalışmada kontrol grubu yoktur ve sadece 7 hasta ile sınırlıdır. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi'nin tedavisinde bu tedavi yönteminin oturmuş olduğu söylenemez.

Gebeler

Annenin yaşamının kurtarılması için fetusun tahliyesi gerekebilir. Yenidoğanlarda fatalite daha yüksektir. Gebelerde ribavirin kullanımı gebelikte önerilmez ama annenin hayatının kurtarılması için gerekli olabilir. Bu durumda hekimlerin çok dikkatli ve annenin sağlığını da düşünerek karar vermeleri gerekir. Bir anne, gebeliğinin son döneminde ribavirin alarak hastalığı sağlıklı olarak atlattığı ve bebeği sorunsuz olarak dünyaya gelmiştir.

Çocuklar

Ülkemizde yapılan çalışmalara göre çocuklarda hastalık yetişkenlere göre daha hafif seyretmektedir. Türkiye'de saptanan olgular arasında 14 yaş altındaki çocuk hastalarda ölüm oranı neredeyse sıfırdır.

Nekahat Dönemi ve Hastalık Sonrası

Genellikle viral kanamalı ateşler birkaç istisna dışında uzun dönemli kalıcı hasar bırakmadan iyileşirler. Bu istisnalardan biri, Lassa virüslerde görülen sağlıklı ve Rift Vadisi Ateşi'nde görülen körlük (optik nöropati) dir. Her ikisi de konvelesan dönemin başında görülür ve kısmen yaşam boyu devam eder. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi enfeksiyonu sonrasında herhangi bir hasar bildirilmemiştir. Bazı viral kanamalı ateş geçiren hastalarda depresyon veya post-travmatik stres benzeri psikolojik etkiler görüldüğü bildirilmiştir. Özellikle Ebola ve Marburg için konvelesan dönemde cinsel yolla geçiş nedeniyle, hastalıktan sonra 3 ay boyunca cinsel ilişkiye girmeme ya da prezervatif kullanımı önerilir.

Virüs taşıyan hayvanların etlerini yemekle bulaşır mı?

Dünya literatüründe bu yönde hiçbir kanıt yok. Virus dış ortamda çok dayanıksız. Uygun koşullarda Veteriner Hekim denetiminde kesilen etlerde virus kalmamaktadır.

Risk Grupları ve Korunma³³

Kene ısırmasına maruz kalan insanlar ana risk grubunu oluşturmaktadır. Endemik bölgelerde yaşayan insanlar, kenelerin yoğun olduğu bölgelerden uzak durmak, sık sık kene ısırıklarını kontrol etmek, vücudun açık yerlerini kapatmak gibi kişisel korunma önlemlerine dikkat etmelidirler.

İnsan-kene teması olmazsa KKKA da olmayacaktır. Günümüzde KKKA salgınlarının önlenmesi, kişisel korunma önlemlerine özen gösterilmesi ve kene sayısının azaltılması temelinde olmalıdır. Özellikle kırsal kesimde yaşayan vatandaşların, kene enfestasyonlarını engelleyecek giyim tarzını benimsemeleri ve akşamları eve geldiklerinde mutlaka soyunup kene kontrolü yapmaları bir yaşam tarzı haline getirmeleri sağlanmalıdır. Ancak bu konuda medyanın çoğu zaman spekülatif olan yayınları sonucunda istenen anlamda farkındalık oluşacağına, kentsel alanlarda gereksiz bir panik yaratılmıştır. Aynı yayınlar kırsal kesimde yaşayan insanların 'kene tutmasını' toplumdan dışlanacakları bir utanç kaynağı olarak algılamalarına ve bunu saklamaları eğilimine girmelerine neden olmuş, bu durum da birinci basamak sağlık kuruluşlarında çalışan hekimlerin işlerini zorlaştırmaya başlamıştır. Bu nedenle kırsal kesime yönelik, medyayı da içine alan ve standart korunma yöntemlerini öğreten kapsamlı çalışmaların yapılması zorunludur.

Keneleri tamamen ortadan kaldırmak olanaksızdır.. Ancak kenelere konaklık ederek bunların sayısının artışına katkıda bulunan çiftlik hayvanlarının uygun akaridlerle düzenli olarak ilaçlanması şimdilik kene sayısının azaltılmasına yönelik en uygun yöntemdir. Bu konuda en büyük sorumluluk Tarım ve Köy işleri Bakanlığına düşmekte, ancak gerek personel yetersizliği, gerek teşkilat yapısının Veteriner Hekimlerin çalışmalarını zorlaştıracak yapıda olması, gerekse de çeşitli maddi zorluklardan dolayı, günümüze kadar yapılan uygulamalar yetersiz kalmıştır. Özellikle zoonoz hastalıklar söz konusu olduğunda Beşeri ve Veteriner sağlık hizmetlerinin birbiri ile bağlantılı çalışması zorunludur. Son yıllarda WHO, FAO ve OIE de sıkı işbirliğine girerek "Tek Sağlık" konseptine yönelmişlerdir. Bu nedenle Tarım ve Köy işleri Bakanlığının Veteriner hizmetlerinin mutlaka Sağlık Bakanlığı ile organik bağ oluşturacak şekilde tekrar reorganize edilmesi konusunda çalışmalar yapılmalıdır

Veterinerler, mezbaha işçileri, dış ortamlarda çalışanlar ve hayvancılıkla uğraşanlar risk altındadırlar. Hayvan kesimi yapan işçiler hastalığa yakalanabilirler.^{20,37,49} Hayvan kesimi sırasında kenelere maruz kalmanın asıl riski oluşturduğu bazı olgularda ileri sürülmüştür.³⁴ Hayvancılıkla uğraşanlar eldiven ve uzun önlükler kullanmalı, enfekte doku ve kan ile temas etmemelidirler. Ayrıca deri koruyucu kimyasallar da kullanılabilir.³³

Endemik bölgelerde hastanede çalışan sağlık çalışanları, özellikle ağız, burun, dişeti, vajina ve enjeksiyon yerinden kanaması olan hastaların takibi sırasında ciddi risk altındadırlar. Sağlık çalışanlarına KKKA enfeksiyonu bulaşı ve ölümler, toplumdaki salgınlarla paralel olarak bildirilmektedir. Enfeksiyonun havayoluyla bulaşı Rusya'da bazı olgularda kuşulanılmış olsa da, dökümanete edilmemiştir.^{35,36} Eldiven, uzun önlük, maske ve gözlük kullanma gibi bariyer önlemleri mutlaka kullanılmalıdır. Basit bariyer önlemlerinin efektif olduğu bildirilmiştir. Türkiye'deki salgından sonra risk altında bulunan sağlık çalışanları serolojik olarak taranmış ve sağlık çalışanlarında enfeksiyon saptanmamıştır.³⁷ Bu

durum, bariyer önlemlerine uyumun yüksek olmasıyla ilişkili bulunmuştur.

Sağlık Çalışanları

Endemik bölgelerde hastanede çalışan sağlık çalışanları, özellikle ağız, burun, dişeti, vajina ve enjeksiyon yerinden kanaması olan hastaların takibi sırasında ciddi risk altındadırlar. Sağlık çalışanlarına KKKA enfeksiyonu bulaşı ve ölümler, toplumdaki salgınlarla paralel olarak bildirilmektedir. Bulgaristan'da 1953 ve 1965 yılları arasındaki salgından sonra % 52 ölüm oranıyla 42 sağlık çalışanında hastalık saptanmıştır. Bugüne kadar, Pakistan, Dubai, Irak, Güney Afrika, Arnavutluk, Moritanya, İran ve Türkiye'den sağlık çalışanları arasında meslekssel KKKA enfeksiyonu bildirilmiştir.

Sağlık çalışanlarında enjektör veya kesici alet ile yaralanmalar en önde gelen bulaştırıcılık nedenidir. Hastalığın bulaşmasında diğer önemli risk faktörleri, gastrointestinal kanamanın önlenmeye çalışılması ve tanısı konulmamış hastaların acil serviste ameliyata alınmasıdır. Enfeksiyonun havayoluyla bulaşı gösterilmemiştir. Basit bariyer önlemleri olarak bilinen eldiven, uzun önlük, maske ve gözlük mutlaka kullanılmalıdır. Bu önlemlerin uygun kullanımının etkili olduğu bildirilmiştir. Türkiye'de son 8 yıl içinde yaklaşık 30 sağlık çalışanı enfekte olmuş ve 5 kişi yaşamını kaybetmiştir.

Maruziyet sonrası profilaksi

Maruziyet sonrası profilaksi, esas olarak yüksek riskli kişilerde düşünülmelidir. Bu gruba en iyi örnek, KKKA hastalarının kanı ile kontamine iğne batmasıdır. Bu durumda oral ribavirin verilmelidir. Ayrıca enfeksiyona maruz kalan kişi tam kan sayımı ve biyokimya testleri ile takip edilmelidir.³⁶

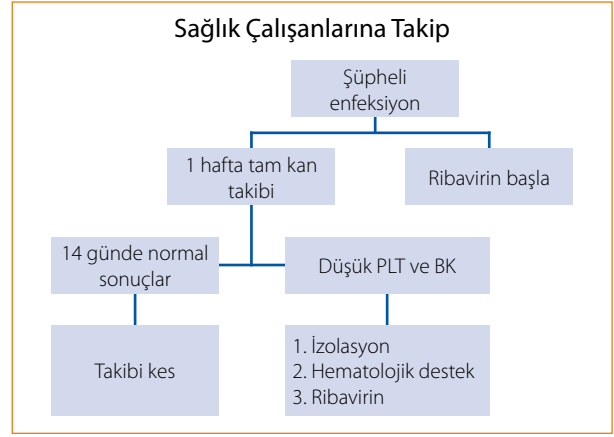
Aşı

Yaklaşık 30 yıl önce, KKKA enfeksiyonunun endemik olduğu bir bölgede sağlık çalışanları ve ordu personeli arasında bir aşılama programı uygulanmış, bu uygulama sonucunda olguların ve ölüm oranının azaldığı bildirilmiş³⁸ olmakla birlikte, deneyim belirli bir dönem ve bir ülke ile sınırlıdır.

Kenenin Çıkarılması

İnternette dolaşan efsane: "Keneyi çıkarmak için üzerine sıvı sabun dökün", "bir parça pamuğu top haline getirin ve üzerine sabun dökerek tamamen sabun ile kaplanmasını sağlayın, 15-20 saniye sonra kendiliğinden çıkar"

Yanlış bir bilgidir. Keneyi yukarıda tarif edilen mekanik yollarla çıkarmak 1-2 saniyelik bir işlemdir. Bunların dışında herhangi bir yöntem (sabun, gaz yağı, vazelin, sigara, yanan kibrit vs) kenelerin sinir ve kas sistemlerinin reaksiyon vermesine neden olabileceğinden büyük risk oluşturabilir. "Kene kusabilir" tanımlaması da aslında bu tip kimyasal maddelerin kullanılmaması için ortaya konmuştur.



Şekil 8: Sağlık çalışanlarında maruziyet sonrası takip algoritması

Kene, parçalamadan ve patlatmadan bir an önce çıkarılmalıdır. İnce uçlu bir pens ile (cımbız keneyi iyi tutamakta ve kaymaktadır) kenenin vücuda yapıştığı en yakın yerinden tutulup, sabit ve devamlı bir kuvvetle çekilerek çıkartılmalıdır (Şekil 4). Bu sırada hafif kanıtma hareketi (keserle çivi çıkarır gibi) yapılabilir, ancak sağa sola oynatma veya döndürme hareketleri yapılmamalıdır. Daha sonra, deri sabunlu su ile temizlenmelidir. Kenelerin üzerine sigara basmak veya kolonya, gaz yağı, alkol ve eter dökmek gibi yöntemler uygulanmamalıdır. Kene çıkarılmasında zorlanıldığı veya çekinildiği durumlarda bir sağlık kuruluşuna başvurulmalıdır. Kenenin gövdesi çıkarıldıktan sonra, ağız kısmı derinin içinde kalmışsa ek bir şey yapmaya gerek yoktur. Ağız kısmı torbasından ayrıldıktan sonra kene artık virüs ya da bakteriyi bulaştıramaz. Kene sokmasından sonra, 15 gün içinde yaygın kas ağrıları, ateş, ciddi halsizlik, deri döküntüsü yakınmaları olanlar, en yakın sağlık kuruluşuna başvurulmalıdır.

Kene tutunmasında hemen doktora gidilmeli mi?

Ne kadar korunursak korunalım, özellikle kırsal kesimde tarımsal faaliyetler sırasında, her zaman kene tutunma riski vardır. Bu neredeyse sivrisinek sokması kadar doğal bir şeydir, panik yapmamak. Önemli olan kenenin kim tarafından değil, ne zaman çıkarıldığıdır. Kene ne kadar erken çıkarılırsa hastalık riski o kadar düşüktür. Bunun için herhangi bir uzmana gerek yoktur. Herkes kendi kenesini çıkartabilir. Bunu herhangi bir kimyasal kullanmadan mekanik olarak yapmak gerekir. Her ne kadar ince pens veya benzeri ticari araçlar kullanılabilsede, kenelerin el ile tutulup çıkarılması hala en geçerli yöntemdir. Önemli olan parmaklarımızla kene arasına bir bariyer koymaktır. Bu bir eldiven olabileceği gibi, peçete, ağaç yaprağı veya naylon parçası da olabilir. Kene vücuda tutunduğu en yakın yerden baş ve işaret parmakları ile sıkıca tutularak sabit ve yavaş bir kuvvetle çekilmelidir. Kene çıkacaktır. Bundan sonra keneyi uygun kapalı bir kap içine alıp ölmesini sağlayabilirsiniz.

Hastalığın tanısı üzerinizde kene olup olmaması ile konmaz, hastalık belirtilerinin başlamasından sonra konur. Bu yüzden keneyi görür görmez doktora gitmenin pratik bir anlamı yoktur. Önemli olan 10 gün boyunca kendi-

nizi ateş, baş ağrısı ve şiddetli kırgınlık yönünden takip etmenizdir. Bu belirtilerin oluşması durumunda doktora gidip kene tutunması öyküsü belirtilmelidir.

Kenenin kafası deri içinde kalırsa ne olur?

Kenenin 'kafası/başı' diye tanımlanan şey aslında deri içine soktuğu ağız organelleridir. Bunlar kitin yapısındadır ve salgı bezi içermez. Dolayısıyla deri içinde kalmaları durumunda virüsü bulaştırma riskleri minimumdur. Bu bir ağaç kıymığının batması gibi değerlendirilmeli ve daha sonra gerekli antiseptik özen gösterilerek çıkartılmalıdır.

Yeni tutunmuş keneleri parmakların mekanik baskısı ile patlatmak neredeyse olanaksızdır. Yine de el ile çıkarma işleminde buna karşı önlem olarak parmakların yukarıda tarif edilen şekilde korunması önemlidir.

Tablo 5: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Olgularına Yaklaşım için algoritma

Şüpheli olgunun değerlendirilmesi

Klinik belirtiler (Ateş, miyalji, kanamalar)

Öykü

- Endemik bölgeden gelmiş olmak
- Endemik bölgelerde aktiviteler (piknik, gezi gibi)
- Kene ısırması
- Endemik bölgede hayvancılık ile uğraşma

Laboratuvar testleri (Düşük trombosit ve lökosit, yüksek AST, ALT, LDH, CPK)

Koruyucu önlemler

- Hastanın izolasyonu
- Sağlık çalışanlarının bilgilendirilmesi ve eğitimi
- Bariyer önlemlerinin kullanılması

Tanının kesinleştirilmesi

PZR ve ELISA için serum

- IgM veya PZR pozitifliği tanıyı kesinleştirir.
- Ayırıcı tanı için serum

Tedavi kararları

- Ribavirin verilir verilmeyeceğine karar verilmesi.
- Tanı kesinleştirilmemişse diğer olası etkenlerin gözden geçirilmesi gerekir. Doksiklin veya eşdeğeri ilaç başlanmalıdır.
- Hematolojik destek
 - Hemostazın iyileştirilmesi için taze donmuş plazma
 - Thrombosit solüsyonları
- Solunum desteği

Takip

- Hastalığın relapsı yoktur. Bu nedenle hastalığı geçirmiş kişilerin özel olarak takibi gerekmez.
- Virüse maruz kaldığından şüphelenilen sağlık çalışanları, tam kan sayımı ve biyokimyasal testlerle 14 gün boyunca izlenebilirler.

Kenelerde, kısa mekanik müdahale sonucu kusma diye tanımlanabilecek bir refleksten bahsedilemez. Keneyi yukarıda tarif edilen şekilde çıkarmak çok kısa süreli bir işlemdir ve kenenin kusup hastalık etkenlerini vermesi söz konusu değildir. Keneyi çıkartmak için bir "uzmana" gittiğinizde de benzer mekanik bir yöntem kullanılacaktır. Dolayısıyla zaman kaybetmenin anlamı yoktur.

İstanbul'da kene tutan (tutunan veya yapışan da olabilir) vatandaşlarımız doktorlara koşuyorlar. Her kene virüsü taşıyabilir mi?

Taşıyıcı olan kene türü "Hyalomma marginatum" dur. Bu kene özellikle yaban hayvanlarının bol olduğu, kuru taban örtülü meşelik kırsal kesimlerde yaygındır. Özellikle iç anadolunun bozkır iklimi ile diğer iklim kuşaklarının kesiştiği bölgelerde yaygındır. Ama ülkemizde başka kene türleri de var. Örneğin Batı Anadolu'da ve Karadeniz'de hakim olan "Ixodes" keneleri virüsü çoğunlukla taşıyor. Yine İstanbul'da vektör potansiyeli olan *H.marginatum* türü kenelerin insanları tutan kenelerdeki oranı 2007 yılında % 2 olarak saptanmıştır. Bunlar da şehrin orman ve parklarında değil, kırsal alanlarında kene tutmuş olan insanlardan gelmiştir. O nedenle, pek çok kene tutması görmemize rağmen, hastalığı Orta Anadolu ve Güney Karadeniz'de görüyoruz ama Batı Anadolu'da sık değil.

Teşekkür

Bu yazının hemen her bir satırını irdelediğimiz, tartıştığımız, yıllardır birlikte çalıştığımız sevgili meslektaşlarımız Prof. Dr. Ayşen Gargılı, Prof. Dr. Zati Vatansever, Doç. Dr. Kenan Midilli, Uz. Dr. Başak Dokuzoğuz, Doç. Dr. Aysel Çelikbaş, Doç. Dr. Şebnem Eren, Doç. Dr. Nurcan Baykam'a teşekkür ederim.

Kaynaklar

- Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. Lancet Infect Dis 2006;6:203-14.
- Ergonul O, Whitehouse CA. Introduction. In: Ergonul O, Whitehouse CA, eds. Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective. Dordrecht (NL): Springer; 2007:3-11.
- Yen YC, Kong LX, Lee L, et al. Characteristics of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (Xinjiang strain) in China. Am J Trop Med Hyg 1985;34:1179-82.
- Ergonul O, Celikbas A, Dokuzoguz B, Eren S, Baykam N, Esener H. Characteristics of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever in a recent outbreak in Turkey and impact of oral ribavirin therapy. Clin Infect Dis 2004;39:284-7.
- Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. J Infect 2006;52:207-15.
- Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Tasyaran MA, Vahaboglu H. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. J Med Microbiol 2005;54:385-9.
- CDC. Bioterrorism <http://www.btccdc.gov/Agent/Agentlist.asp> 2005.
- Elliott RM, Schmaljohn CS, Collett MS. Bunyaviridae genome structure and gene expression. Curr Top Microbiol Immunol 1991;169:91-141.
- 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 (NL): Springer; 2007:59-74.
10. Midilli K, Gargili A, Ergonul O, et al. Crimean-Congo Haemorrhagic Fever in Istanbul. *BMC Infect Dis* 2007;7.
 11. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol* 1979;15:307-417.
 12. Turell MJ. Role of Ticks in the Transmission of Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus. In: Ergonul O, Whitehouse CA, eds. *Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*. Dordrecht (NL); 2007:143-55.
 13. Bausch DG KT. Viral hemorrhagic fevers including hantavirus pulmonary syndrome in the Americas *Clinics in Laboratory Medicine* 2002;22:981-1020.
 14. Bray M. Comparative Pathogenesis of Crimean Congo Hemorrhagic Fever and Ebola Hemorrhagic Fever. In: Ergonul O, Whitehouse CA, eds. *Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*. Dordrecht (NL): Springer; 2007:221-31.
 15. Peters CJ, Zaki SR. Overview of viral hemorrhagic fevers. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, eds. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, and Practice*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2006:726-33.
 16. Karti SS, Odabasi Z, Korten V, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1379-84.
 17. Tasdelen Fisgin N, Fisgin T, Tanyel E, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: Five patients with hemophagocytic syndrome. *Am J Hematol* 2007.
 18. Cagatay A, Kapmaz M, Karadeniz A, et al. Haemophagocytosis in a patient with Crimean Congo haemorrhagic fever. *J Med Microbiol* 2007;56:1126-8.
 19. Ergonul O, Tuncbilek S, Baykam N, Celikbas A, Dokuzoguz B. Evaluation of serum levels of interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 2006;193:941-4.
 20. Ergonul O. Clinical and Pathologic Features of Crimean Congo Hemorrhagic Fever. In: Ergonul O, Whitehouse CA, eds. *Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*. Dordrecht (NL): Springer; 2007:207-20.
 21. Goldfarb LG, Chumakov MP, Myskin AA, Kondratenko VF, Reznikova OY. An epidemiological model of Crimean hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1980;29:260-4.
 22. Celikbas A, Ergonul O, Dokuzoguz B, Eren S, Baykam N, Polat-Duzgun A. Crimean Congo hemorrhagic fever infection simulating acute appendicitis. *J Infect* 2005;50:363-5.
 23. Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, Leman PA, Mynhardt JH, Harvey S. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989;11 Suppl 4:5794-800.
 24. Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA. Antibody response in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989;11 Suppl 4:S801-6.
 25. Zeller H. Laboratory Diagnosis of Crimean Congo Hemorrhagic Fever. In: Ergonul O, Whitehouse CA, eds. *Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*. Dordrecht (NL): Springer; 2007:233-43.
 26. Burt FJ, Leman PA, Abbott JC, Swanepoel R. Serodiagnosis of Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Epidemiol Infect* 1994;113:551-62.
 27. Drosten C, Kummerer BM, Schmitz H, Gunther S. Molecular diagnostics of viral hemorrhagic fevers. *Antiviral Res* 2003;57:61-87.
 28. Watts DM, Ussery MA, Nash D, Peters CJ. Inhibition of Crimean-Congo hemorrhagic fever viral infectivity yields in vitro by ribavirin. *Am J Trop Med Hyg* 1989;41:581-5.
 29. Tignor GH, Hanham CA. Ribavirin efficacy in an in vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) infection. *Antiviral Res* 1993;22:309-25.
 30. Fisher-Hoch SP, Khan JA, Rehman S, Mirza S, Khurshid M, McCormick JB. Crimean Congo-haemorrhagic fever treated with oral ribavirin. *Lancet* 1995;346:472-5.
 31. Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH, Zeinali M. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of crimean-congo hemorrhagic fever in Iran. *Clin Infect Dis* 2003;36:1613-8.
 32. Ergonul O. Treatment of Crimean Congo Hemorrhagic Fever. In: Ergonul O, Whitehouse CA, eds. *Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*. Dordrecht (NL): Springer; 2007:245-60.
 33. Whitehouse CA. Risk Groups and Control Measures for Crimean Congo Hemorrhagic Fever. In: Ergonul O, Whitehouse CA, eds. *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*. Dordrecht (NL): Springer; 2007:273-80.
 34. Fisher-Hoch SP, McCormick JB, Swanepoel R, Van Middlekoop A, Harvey S, Kustner HG. Risk of human infections with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in a South African rural community. *Am J Trop Med Hyg* 1992;47:337-45.
 35. Watts DM, Ksiasek TG, Linthicum KJ, Hoogstraal H. Crimean-Congo hemorrhagic fever. In Monath TP, editor. *The arboviruses: epidemiology and ecology*. Boca Raton, FL, USA: CRC; 1988.
 36. Tarantola A, Ergonul O, Tattevin P. Estimates and Prevention of Crimean Congo Hemorrhagic Fever Risks for Health care workers. In: Ergonul O, Whitehouse CA, eds. *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*. Dordrecht (NL): Springer; 2007:281-94.
 37. Ergonul O, Zeller HG, 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;11:48-51.
 38. Papa A, Bozovi B, Pavlidou V, Papadimitriou E, Pelemis M, Antoniadis A. Genetic detection and isolation of crimean-congo hemorrhagic fever virus, Kosovo, Yugoslavia. *Emerg Infect Dis* 2002;8:852-4.