

## Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi

### Crimean-Congo Haemorrhagic Fever

Hürrem BODUR<sup>1</sup>

<sup>1</sup> SB Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

#### ÖZET

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) Afrika, Asya ve Güney-Doğu Avrupa'da 30'un üzerinde ülkede tanımlanmış, akut seyirli ölümcül bir hastalıktır. Hastalık insanlara esas olarak Hyalomma cinsi kenelerle veya viremik dönemdeki hayvan ve insanların kan ve diğer infekte çıkartılarıyla bulaşır. Ateş, halsizlik, baş ağrısı, yaygın kas ağrısı ve kanamaların klinik tabloya hakim olduğu, hafif ve kendini sınırlayan hastalıktan, ciddi kanamalarla ölüme kadar değişen bir klinik tablo gösteren, tüm organ ve sistemlerin etkilendiği viral bir hastalıktır. Laboratuvar incelemelerinde karaciğer ve kas enzimlerinde yükseklik, hemostaz parametrelerinde (protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, international normalization ratio vb.) bozulma, değişik derecelerde olmak üzere trombosit ve lökosit değerlerinde düşme görülür. Tanı, hastalığın akut döneminde alınan serum örneklerinde virüs RNA'sının veya IgM tipi antikorların gösterilmesiyle konur. Tedavide ribavirin önerilmekle birlikte etkinliği ile ilgili çelişkili veriler vardır. Bugün için tedavide etkinliği gösterilmiş, ruhsatlı antiviral bir ajan yoktur. Tedavinin temelini destek tedavisi oluşturmaktadır. Bulaş açısından riskli grubun eğitilmesi ve korunma tedbirlerine uyulması önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Kırım-Kongo kanamalı ateşi, Viral enfeksiyon, Tanı

#### SUMMARY

### Crimean-Congo Haemorrhagic Fever

Hürrem BODUR<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara Numune Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Crimean-Congo Haemorrhagic Fever (CCHF) is an acute fatal disease which is diagnosed in Africa, Asia and South-Eastern Europe, in more than 30 countries. It is transmitted by mainly Hyalomma ticks bite and infected blood or other body fluids from animals or humans. CCHF is a viral disease which affects all the organs and systems and is distinctive with malaise, headache, and extensive muscle ache and bleeding. It has a clinic picture varying from self-limiting sickness to death. In the laboratory investigations, high amounts of liver and muscle enzymes, failure in homeostasis parameters (i.e. prothrombine time and activated partial thromboplastin time, international normalization ratio) and dissimilar decrease levels in platelet and leukocyte counts are observed. The disease is diagnosed by the virus RNA or IgM antibodies found in blood samples obtained during acute periods of the disease. Although ribavirin is suggested as a way of treatment, there are some debates on it efficacy. Today, there are no antiviral agents whose efficacy is approved. Supportive therapy is the essential approach of the treatment of CCHF cases. Educating the risky populations about CCHF and methods of protection is essential.

**Key Words:** Crimean-Congo haemorrhagic fever, Viral infection, Diagnosis

**K**ırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA), arbovirüs olan KKKA virüsü ile oluşan kene kaynaklı bir hastalıktır. KKKA virüsü Bunyaviridae ailesi Nairovirus grubundan bir virüstür. İlk kez 1944-1945 yıllarında Kırım yarımadasında tarım yapan Sovyet askerlerindeki bir salgın ile dikkati çekmiş, 200'den fazla kişi etkilenmiştir. Hastalık Asya, Afrika, Güney-Doğu Avrupa ve Orta Doğu'da oldukça geniş bir coğrafyada görülmektedir<sup>[1,2]</sup>. Etken alındıktan sonra 3-7 günlük bir inkübasyon döneminin ardından ani başlayan ateş, baş ağrısı, yaygın kas ve eklem ağrıları, bulantı, kusma, halsizlik ve iştahsızlık gibi belirtilerle başlar. Daha ciddi klinik formlarında cilt ve mukozal kanamalar tabloya eklenir ve %5-30 arasında değişen oranlarda ölümcül seyredir<sup>[2-5]</sup>. Hastalığın epidemiyolojisinde Hyalomma cinsi keneler hem vektör hem de rezervuar olarak önemli rol oynar. KKKA virüsü sadece insanlarda hastalığa neden olur, süt emen fareler dışında hayvanlarda hastalık oluşturmaz. Hayvanlarda klinik olarak belirti vermemesi, özellikle viremik dönemdeki hayvanların bulaşta önemli rolü olabileceğini düşündürmektedir. İnsandan insana bulaşabilmesi, KKKA'lı hastaları tedavi eden ve bakım veren sağlık çalışanları ile hasta yakınları için risk oluşturmaktadır.

### EPİDEMİYOLOJİ ve ETKEN

KKKA XII. yüzyılda Tacikistanlı bir doktor tarafından kanamalarla seyreden bir hastalık olarak fark edilmiş olmakla birlikte modern anlamda ilk kez İkinci Dünya Savaşı yıllarında Kırım yarımadasında 200'den fazla Sovyet askerinde görülen bir salgınla tanımlanmıştır. Kırım'daki salgın nedeniyle hastalığa Kırım Kanamalı Ateşi, etken olarak izole edilen virüse de Kırım Kanamalı Ateşi Virüsü adı verilmiştir. Daha sonra 1956 yılında Kongo'da benzer klinik tablo gösteren bir hastadan izole edilen virüs ile Kırım Kanamalı Ateşi Virüsünün aynı virüs olduğunun anlaşılması üzerine hastalık Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi, etken de Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü olarak anılmaya başlanmıştır<sup>[1]</sup>. KKKA günümüzde Afrika, Asya ve Güney-Doğu Avrupa'da 30'un üzerinde ülkede tanımlanmış ve halen görülmeye devam etmektedir<sup>[1,2]</sup>.

Türkiye'de 2002 yılından bu yana Karadeniz bölgesinin güneyi ile İç Anadolu ve Doğu Anadolu bölgelerinin kuzey kesimleri arasındaki geniş bir coğrafi alanda görülmektedir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2002-2007 yılları arasında laboratuvar olarak tanı-

sı doğrulanmış toplam olgu sayısı 1820, ölen olgu sayısı 92, kaba mortalite oranı ise %5 (92/1820) olarak bildirilmiştir<sup>[3]</sup>. Yine Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2008 yılındaki olgu sayısı 1315, ölen olgu sayısı 63 ve ölüm oranı %5'tir<sup>[6]</sup>.

Etken Bunyaviridae ailesi Nairovirus grubundan zarflı bir RNA virüsüdür. Nükleik asit sekans analizlerine göre genetik farklılıklar göstermektedir. Virüs RNA'sı S (small), M (medium) ve L (large) olmak üzere 3 adet negatif polariteli tek iplik segmentinden meydana gelmektedir. S segmenti, viral nükleokapsid proteini (NP); M segmenti, glikoproteinleri; L segmenti de, RNA-bağımlı RNA polimerazı kodlar<sup>[7]</sup>. Segment analizlerine göre dünyada 8 farklı tür görülmekte, Türkiye'de görülen türler Güney-Batı Rusya ve Kosova türleri ile yakın genetik benzerlik göstermektedir<sup>[8]</sup>. Bu benzerlik nedeniyle göçmen kuşlarla taşınmış olabileceği konusunda görüşler ileri sürülmektedir.

KKKA insanlara esas olarak Hyalomma cinsi kenelerin tutunması ile bulaşır. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2002-2007 yılları arasında, laboratuvar olarak tanısı doğrulanmış, toplam 1820 KKKA olgusunun %68.9'unda kene tutunması veya kene ile temas, %61.7'sinde de hayvanlarla temas öyküsü tespit edilmiştir<sup>[3]</sup>. Bunun yanında kenelerin ezilmesi, viremik dönemdeki hayvanların kan ve dokularıyla temas ile bulaş olabilmektedir. Akut dönemdeki hastalara hizmet veren sağlık personeli ve hasta yakınlarına ise hastanın kanı veya infekte sekresyonlarıyla korunmasız mukozal veya bütünlüğü bozulmuş deri temasıyla da bulaşabilir<sup>[2]</sup>. Sağlık çalışanlarına, invaziv işlemler sırasında korunmasız mukozal temas, hastalara ait iğnenin batması veya infekte çıkartılara maruziyet sonucu birçok bulaş bildirilmiştir<sup>[6,9]</sup>. Hasta yakınlarına horizontal olarak bulaşabilmektedir<sup>[10]</sup>. Ayrıca, hastadan hastaya nozokomiyal bulaş da bildirilmiştir<sup>[11]</sup>.

KKKA'lı hastaların idrar ve tükürüklerinin bulaş açısından risk oluşturup oluşturmadığını tespit etmek amacıyla yaptığımız bir çalışmada; genitoüriner sistem, dış eti ve burun kanaması gibi kanama bulguları olmayan akut dönem hastalarında kan ile eş zamanlı olarak idrar ve tükürük örneklerinde RT-polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile KKKA-RNA araştırılmıştır. Altı kan örneği ile eş zamanlı gönderilen tükürük örneklerinin 5'inde pozitiflik saptanmıştır. Üç hastada ise kan ile eş zamanlı olarak alınan idrarda KKKA-RNA çalışılmış, 2'sinde pozitif bulunmuştur. İd-

rar veya tükürük örneklerinden pozitif bulunanlarda virüs yükleri kan ile aynı seviyelerde saptanmıştır. Her ne kadar idrar ve tükürükte tespit edilen KKKA-RNA'ların canlı bir virüse ait olup olmadığı bilinmese de, bu sonuçlar hastaların idrar ve tükürüklerinin de bulaş açısından riskli olabileceğini düşündürmektedir (henüz yayınlanmamış veri). Benzer durum viremik dönemdeki hayvanlarda da araştırılmalıdır.

Keneler KKKA virüsü için hem vektör hem de rezervuar özelliği göstermektedir. İnfecte keneler etkeni yumurtaları aracılığıyla yeni nesillere (transovaryal) ve transtadiyal olarak da larva, nimf ve erişkin formlarına geçirebilmektedir. Virüs, infecte kene-vertebrali konak-kene döngüsü ile doğada varlığını sürdürmekte, insanlar tesadüfen ara konak olmakta ve etken ile karşılaşarak hastalanmaktadır. Ülkemizde hastalığın görüldüğü bölgelerde Hyalomma cinsi keneler yaygın olarak görülmektedir<sup>[8]</sup>.

## PATOGENEZ

KKKA hastalığının patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, virüs vücuda girdikten sonra retiküloendotelial sistem başta olmak üzere hedef doku ve hücrelere tutunur, çoğalır ve hasar yapmaya başlar. Karaciğer en çok etkilenen organların başında gelmektedir.

Temel patolojik bozukluklar virüsün etkisi ile uyandırılan konağın antiviral immün yanıtının doku ve organlarda oluşturduğu hasara bağlıdır. Vasküler endotel virüsün direkt ve indirekt hedefleri arasındadır. Mononükleer fagositler de virüsün hedeflerindedir ve virüs ve salınan sitokinler tarafından uyanır. Virüsün etkisi ile salınan proinflatuvar sitokinler damar endoteli, hedef hücreler ve dokularda inflamatuvar immün yanıtı neden olur. İnterlökin (IL)-6 ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi proinflatuvar sitokinlerin, KKKA'da yükselmesi ve TNF- $\alpha$ 'nın ağır ve ölen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiş olması bu sitokinlerin patogeneze önemli rol aldığını düşündürmektedir<sup>[12,13]</sup>. Ayrıca, ölen hastalarda ölmeyenlerle karşılaştırıldığında yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK) skorunun anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir<sup>[13]</sup>.

Patogenezi aydınlatmaya yönelik yapılan başka bir çalışmada, temel olarak hücrel immün yanıtı bağlı, interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) tarafından uyarılmış monosit/makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından

salınan neopterin seviyesinin KKKA'lı hastalarda arttığı, ağır klinik seyir gösteren ve ölen hastalarda ölmeyenlere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu da KKKA'lı hastalarda, özellikle de ağır ve ölümcül seyredenlerde, hücre aracılı immün yanıtın aşırı derecede aktive olarak ciddi inflamasyona neden olduğunu göstermektedir<sup>[14]</sup>.

Artmış proinflatuvar sitokinlerin uyardığı histiositik makrofajlar tarafından kemik iliğinde eritrosit ve trombositlerin fagosite edildiğinin gösterilmesi, hemofagositozun da patogeneze önemli bir yeri olduğunu göstermektedir<sup>[15]</sup>.

KKKA virüsünün S segmenti tarafından kodlanan NP, KKKA virüsü ile infecte hücrelerin perinükleer bölgelerinde birikmektedir. Biriken NP, aktin filamanlarının azalmasına ve ayrıca aktin ile etkileşerek, endotel ve vasküler permeabilite artışına neden olmaktadır<sup>[7]</sup>.

Lenfosit alt grupları ile mortalite arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise, CD3<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T sitotoksik lenfositlerin mortal seyreden hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Sitotoksik T lenfosit yanıtının aynı zamanda viral yük artışı ile de korele olduğu, bu durumun muhtemelen yüksek viral yük nedeniyle süpresör immün sistemin aktivasyonuna bağlı olabileceği belirtilmektedir<sup>[16]</sup>.

Hastalarda klinik bulguların görüldüğü dönem viremi dönemidir. Viremi kontrol altına alındığında ise hastalık klinik ve laboratuvar olarak düzelmektedir. Ölüm kandaki virüs yükü ile direkt ilişkilidir<sup>[17,18]</sup>. Kanda  $\geq 1 \times 10^9$  RNA kopya/mL titrede viral yükün, ölümü tahmin etmede pozitif prediktif değeri %80, duyarlılığı %88.9, özgüllüğü %92.6 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada, viral yükü  $< 1 \times 10^9$  RNA kopya/mL olanlarla,  $\geq 1 \times 10^9$  RNA kopya/mL olanların karşılaştırılmasında, viral yükü  $\geq 1 \times 10^9$  RNA kopya/mL olanlarda; trombosit, lökosit ve fibrinojen değerlerinin daha düşük olduğu, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH) ve kreatinin kinaz (CK) enzimlerinin ve "international normalization ratio (INR)" değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu, protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) testlerinin daha uzun olduğu gösterilmiştir<sup>[17]</sup>. Serumda IgG antikorları kantitatif olarak arttıkça virüs yükü düşmektedir. Bu durum IgG tipi antikorların virüs için nötralizan antikorlar olmasına

bağlıdır. Bunun yanında antikorlardan bağımsız olarak doğal veya hücresele immün mekanizmalarla da virüs elimine edilmektedir<sup>[18]</sup>.

### KLİNİK BULGULAR

Hastalığın inkübasyon süresi giriş yolu, alınan virüs miktarı ve konağın immünitesi ile ilişkili olmakla birlikte ortalama 3-7 gün arasında değişmektedir. Ani başlayan 39-40°C'yi bulan ve titreme ile yükselen ateş, baş ağrısı, yaygın kas ağrısı, halsizlik ve iştahsızlık şikayetleri vardır. Ayrıca karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal ve şuur değişiklikleri de görülebilir. Hastaların bir kısmında kanama bulguları vardır. Bunlar; burun ve diş eti kanamaları, gastrointestinal ve genitouriner sistem kanamaları, akciğer ve beyin kanamalarıdır<sup>[2-5]</sup>. Hayatı tehdit eden gastrointestinal sistem (GİS), beyin ve akciğer kanamalarında prognoz daha kötüdür. Özellikle damar içi girişim bölgeleri başta olmak üzere ekimoz veya peteşi tarzında yaygın cilt kanamaları vardır. Hepatosplenomegali görülebilir. Özellikle ağır seyreden vakalarda ve terminal dönemde duyu durumu bozuklukları ve ajitasyon da klinik tabloya eklenir. Akciğer içine kanama, DİK veya şok gibi nedenlere bağlı olarak solunum desteğine gereksinim duyulabilir. Nadiren de olsa hemodiyaliz gerektirecek derecede akut böbrek yetmezliği gelişebilir. İntraserebral kanamalar, özellikle yaşlı hastalarda hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonlardandır.

Ağır seyreden vakalarda hastalığın ileri evrelerinde akciğer, karaciğer ve kalp yetmezliği, hemodinamik instabilite, şok, DİK ve ölüm gelişir. Ölüm genellikle hastalığın 5-14. günleri arasında görülür. Kanamalar, organ yetmezlikleri, şok gelişimi ve DİK ölümün başlıca nedenleridir. Çevik ve arkadaşlarının 69 hastayı değerlendirdikleri çalışmada, hastaların semptomlarının başlangıcından itibaren 1-15. günler (ortalama 5-6. gün) arasında hastaneye yatırıldığı ve ölümlerin, yatışın 2-19. günler arasında (ortalama 8. gün) görüldüğü bildirilmektedir<sup>[5]</sup>. Hastalar genellikle 2 haftada sekelsiz iyileşir. Relaps veya kronikleşme görülmez. Hastalığı geçirenler muhtemelen ömür boyu bağışıklık kazanır. Bağışıklık, hastalığı geçirenlerde uzun süre pozitif kalan IgG tipi antikorların nötralizan antikorlar olmasıyla açıklanabilir<sup>[18]</sup>.

Hangi vakaların daha ağır seyrettiği ile ilgili birtakım ağırlık kriterleri tanımlanmıştır. Bakır ve arkadaşlarının çalışmasında AST, CK, LDH enzimleri ve INR değerleri ölen hastalarda ölmeyenlere göre anlamlı

olarak daha yüksek bulunmuş, şuur değişikliği ve splenomegali mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır<sup>[4]</sup>. Bir başka çalışmada AST  $\geq 700$  U/L ve ALT  $\geq 900$  U/L olması ağırlık kriteri olarak belirlenmiştir<sup>[19]</sup>. Çevik ve arkadaşlarının ölen hastalarla ölmeyenleri klinik ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında; ekimoz, melena, hematemez, jiniyal kanama ve şuur değişiklikleri, ölen hastalarda anlamlı derecede daha sık görülmektedir. Yine ölen hastaların trombosit sayılarının daha düşük olduğu, PT, aPTT değerlerinin anlamlı olarak daha uzun olduğu, INR, ALT, AST, LDH ve CK değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Trombosit sayısının  $\leq 20.000/\text{mm}^3$ , aPTT  $\geq 60$  saniye, melena ve şuur değişikliği olması mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır<sup>[5]</sup>.

### LABORATUVAR BULGULARI

Ateş ve kanamanın esasını oluşturduğu klinik bulguların yanında; yapım eksikliği, yıkım fazlalığı veya hemofagositoza bağlı olarak trombositopeni ve lökopeni görülür. Periferik yaymada lenfosit hakimiyeti vardır. Kanama olan vakalarda hemoglobin ve hematokrit değerlerinde düşme görülebilir. Fibrin yıkım ürünleri artar, fibrinojen azalır. Karaciğer tutulumuna bağlı olarak PT ve aPTT gibi hemostaz testlerinde uzama, INR yükselmesi görülür. Yine karaciğer tutulumuna bağlı AST, ALT, LDH enzimleri yükselir; albumin ve total protein değerleri düşebilir. Vakaların bir kısmında bilirubin yükselebilir. Kas tutulumuna bağlı olarak CK ve AST enzimlerinde yükselmeler görülür<sup>[4,5]</sup>. Oral alım azlığı ve böbrek tutulumuna bağlı olarak sıvı ve elektrolit dengesi bozulabilir, prerenal azotemi gelişebilir. İdrarda hematüri ve proteinüri görülebilir. Solunum yetmezliği gelişirse kan gazı değerlerinde bozukluklar olur, hipoksi ve asidoz gelişebilir.

Nörolojik defisit gelişen hastalarda intrakraniyal komplikasyonları belirlemek açısından manyetik rezonans veya bilgisayarlı tomografi gibi görüntülemeler yapılmalıdır. Solunum semptomu gelişen hastalarda akciğer grafisi veya diğer görüntüleme yöntemleri ile olası kanama veya diğer komplikasyonlar araştırılmamalıdır. Batın hassasiyeti olan vakalarda intraperitoneal kanama araştırılmak üzere ultrasonografik görüntülemeler yapılabilir. Yukarıda bahsedilen radyolojik görüntüleme yöntemleri komplikasyonların takibi açısından ihtiyaç duyulması durumunda tekrarlanabilir.

## TANI

Endemik bölgeden gelen, epidemiyolojik öyküsü olan, KKKA ile uyumlu klinik ve laboratuvar bulguları mevcut hastalarda tanısal testler yapılmalıdır. Tanıda virüs kültürü, serolojik ve moleküler yöntemler kullanılmaktadır. Virüs kültürü, biyogüvenlik seviyesi 4 düzeyinde laboratuvar gerekliliği ve potansiyel bulaş riski nedeniyle sınırlı sayıdaki laboratuvar, daha çok araştırma amaçlı yapılmaktadır. Real-time reverse transcriptase-PCR (RT-PCR) yöntemiyle virüse ait nükleik asitlerin gösterilmesiyle tanı moleküler yöntemle konur. Bu yöntemle aynı zamanda viral yük kantitasyonu yapmak da mümkündür<sup>[20]</sup>. Antikor aramada IFA veya ELISA yöntemleri kullanılır<sup>[21,22]</sup>. KKKA hastalığında vireminin 12 gün kadar sürmesi nedeniyle hastalığın akut döneminde tanısal amaçlı RT-PCR yöntemine başvurulmalıdır. Hastalığın başlangıcından itibaren 7-9. günlerden sonra IgM ve IgG tipi antikorlar tespit edilmeye başlar. IgM tipi antikorlar 2-3. haftalarda maksimum seviyelere ulaşır ve 4 ay sonra kaybolur. IgG tipi antikorlar ise yıllarca pozitif kalmaktadır<sup>[22]</sup>. Ülkemizde KKKA tanısı için referans laboratuvar Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Viroloji Laboratuvarıdır.

## TEDAVİ

KKKA'lı hastalar yatırılarak tedavi edilmelidir. Hastadan hastaya bulaş olabilmesi nedeniyle hastalar mümkün olduğunca tek kişilik odalarda yatırılmalı, bu mümkün değilse hasta kohortu uygulanmalı, diğer hastalarla aynı odada izlenmemelidir. KKKA'lı hastaların kullandıkları lavabo ve tuvaletler ayrı olmalıdır.

Bugün için tedavinin esasını destek tedavisi oluşturmaktadır. İhtiyaca göre sıvı tedavisi ve kan komponentleri replasmanı gerekir. Trombositopeni gelişirse trombosit süspansiyonu, aPTT uzamasına yönelik olarak taze donmuş plazma replasmanı, hemoglobinin düşüklüğüne yönelik eritrosit süspansiyonu verilmelidir. Trombosit replasmanı için genel yaklaşım; kanama varsa trombosit sayısının önemli olmadığı, herhangi bir değerde replasman yapılabileceği, kanama yoksa trombosit sayısı 10.000/mm<sup>3</sup>'ün altında ise replasman yapılması şeklindedir. KKKA'lı hastalarda bazen yüksek trombosit değerlerinde de trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı kanamalar olabileceği veya trombosit sayısı yüksek olsa bile hızlı şekilde düşebileceği akılda tutulmalı, bu nedenle trombosit sayısı yakından izlenmelidir. Sıvı ve elektrolit dengesinin

korunması, böbrek yetmezliği gelişirse hemodiyaliz, lüzumu halinde mekanik ventilasyon desteği sağlanmalıdır. GİS'te kanama varsa enteral beslenme kesilmeli, H<sub>2</sub> reseptör blokerleri ve sükralfat ile mide korunmalı, parenteral beslenme sağlanmalıdır. Oral almayan hastalarda nazogastrik beslenme yapılabilir. Ancak nazogastrik sonda kanama ve aspirasyon riskini artırabilir. Ayrıca hastaların ağrı, ateş ve ajitasyonlarına yönelik semptomatik tedavi gerekebilir. KKKA'lı hastaların, yukarıda bahsedilen destek tedavilerini yapabilme kapasitesine sahip hastanelerde izlenmesi gerekir.

Etkene yönelik tedavide ribavirin önerilmektedir. Ribavirin, Rift Vadisi ateşi virüsü, Hantaan virüsü ve Lassa virüsü gibi kanamalı ateş virüslerine karşı etkili bulunmuştur<sup>[24-27]</sup>. Ayrıca, in vitro Vero hücre modellerinde ve in vivo hayvan modellerinde KKKA virüsünün replikasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir<sup>[28,29]</sup>.

Ribavirin, dünyanın hiçbir ülkesinde KKKA tedavisinde ruhsatlı olmamasına rağmen, Dünya Sağlık Örgütü tarafından, KKKA olgularında potansiyel etkisi nedeniyle önerilmektedir<sup>[30]</sup>. Vaka serilerinde ribavirinin KKKA'lı olgularda etkili olduğu bildirilmiştir<sup>[31-33]</sup>.

Gözlemsel çalışmalar yanında ribavirinin etkinliği ile ilgili historik kontrollü çalışmalar da yapılmıştır. Bunlardan ilki İran'dan Mardani ve arkadaşları tarafından yapılmış ve ribavirinin KKKA'da etkili bulunduğu bildirilmiştir<sup>[34]</sup>. Oral ribavirin etkinliği ile ilgili başka bir historik kontrollü çalışmada oral ribavirin alan 22 hasta ile ribavirin almayan 38 historik kontrol vakası karşılaştırılmış, ribavirinin mortalite üzerine etkisinin olmadığı vurgulanmıştır<sup>[35]</sup>.

Ribavirinin KKKA'da etkinliğinin araştırıldığı bu güne kadar yapılmış çalışmalar içerisinde, vaka sayısı en fazla olan, Türkiye verilerinin değerlendirildiği yarı deneysel çalışmada; tanısı laboratuvar olarak doğrulanmış ribavirin alan 126 vaka ile ribavirin almayan 92 vaka karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda ribavirinin mortalite üzerine etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Veri sonuçlarının ileri analizinde semptomların başlangıcından sonraki ilk 8 gün içinde ribavirin tedavisi alan grupta ölüm riskinin daha yüksek olduğu saptanmış, ribavirin etkisinde zamanla ilişkili olan bu değişiklik (zaman bağımlı etki) istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulunmuştur. Bu durumla ilgili olası açıklama ise zaten var olan karaciğer ve böbrek fonk-

siyon bozukluğunun ribavirin yan etkilerine bağlı olarak artabileceği ve bu durumun da ölüm riskinde artışa yol açabileceği şeklindedir<sup>[36]</sup>.

Sağlık Bakanlığına 2002-2007 yılları arasında bildirilen 1820 vakanın analiz edildiği çalışmada; 2004 yılında 249 hastanın 169 (%67.9)'una ribavirin verildiği, mortalite oranının %5.2 olduğu; 2005 yılında 266 hastanın 58 (%21.8)'ine ribavirin verildiği, mortalite oranının %4.9 olduğu; 2006 yılında 438 hastanın 71 (%16.2)'ine ribavirin verildiği, mortalite oranının %6.2 olduğu; 2007 yılında 717 hastadan 85 (%11.8)'ine ribavirin verildiği, mortalite oranının %4.6 olduğu belirtilmektedir. Bu veriler yıllar içinde ribavirin alan hasta sayısındaki azalmaya rağmen mortalite oranlarının sabit kaldığını göstermektedir<sup>[3]</sup>.

Çevik ve arkadaşlarının, ağırlık kriterlerine sahip, kanama veya diğer nedenlerle oral ribavirin alamayan hastalarda intravenöz (IV) ribavirin etkinliğini araştırdıkları çalışmada; IV ribavirin verilen 9 hasta ile verilmeyen 16 hasta karşılaştırılmıştır. IV ribavirin alan 9 hastadan 5 (%55.5)'i, ribavirin alamayan 16 hastadan 7 (%43.7)'si ölmüş, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır<sup>[37]</sup>.

Ribavirin gerek oral formunun gerekse IV formunun KKKK'da etkinliğini göstermek için daha fazla sayıda hastayı içeren, kanıt değeri daha yüksek, prospektif, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KKKK'da interferon kullanımı ile ilgili fazla bir deneyim bulunmamaktadır. Güney Afrika'da Tygerberg Hastanesinde nozokomiyal KKKK salgını sırasında interferon kullanılmış, ciddi ve hastalık semptomlarını taklit eden yan etkileri nedeniyle kesilmek zorunda kalmıştır<sup>[38]</sup>.

İmmün serum tedavisi; hastalığı geçirenlerin tekrar hasta olmaması ve gelişen IgG antikorlarının nötralizan antikorlar olması nedeniyle, KKKK geçirip iyileşenlerin nekahat dönemi serumlarının, akut hastalık döneminde tedavi amaçlı kullanılması mantığına dayanmaktadır. Konu ile ilgili Sağlık Bakanlığı koordinatörlüğünde bir çalışma yürütülmektedir.

Hastalar genellikle 2 hafta içinde iyileşir. Klinik olarak semptomları geçen hastalar iyileşme dönemine girmiş kabul edilebilir. Hastaları taburcu edebilmek için klinik olarak düzelmenin yanında hemogram ve hemostaz testlerinin normale döndüğünü görmek gerekir.

## KORUNMA ve KONTROL

Korunma, virüs ile temasın önlenmesi veya minimize edilmesine yönelik tedbirleri içermektedir. Korunma önlemlerini; riskli bölgelerde yaşayanlar, tarım ve hayvancılıkla uğraşanlar, çobanlar, mezbaha işçileri, veterinerler gibi işleri gereği maruziyet riski olanların alması gereken önlemler ve sağlık kuruluşlarında hasta bakımı ile uğraşan sağlık çalışanlarının ve hasta yakınlarının korunmasına yönelik önlemler olarak 2 ana çerçevede ele almak mümkündür. Alınacak tedbirler kene ile temasın önlenmesine ve infekte hayvan veya insanların kanları başta olmak üzere, infekte çıkartıları ve dokuları ile maruziyetin önlenmesine yönelik olmalıdır.

Endemik bölgede yaşayan ve işleri gereği maruziyet riski olanların alması gereken önlemler:

1. Hayvan karkası ve hayvana ait kan ve diğer vücut sıvıları ile temas sırasında gerekli bariyer önlemleri alınmalıdır (eldiven, nem bariyerli önlük, gözlük, cerrahi maske vb.).

2. Kene mücadelesi çok önemlidir. Coğrafi bölgelere ve türlere göre değişmekle beraber, KKKK'yı bulaştıran Hyalomma cinsi keneler genel olarak ülkemizde Nisan-Ekim aylarında aktiftir. Salgınların bu dönemlerde görülmesinin sebebi de budur. Bu nedenle öncelikle konakçılar kenelerden uzak tutulmalıdır. Kene ile mücadelede amaç artan kene popülasyonunu kabul edilebilir düzeye indirmektir. Evcil hayvanların uygun akarisitler ile ilaçlanması, alınacak önlemlerin başında gelmektedir. Özellikle endemik bölgelerde zorunlu kampanyalar şeklinde yapılması etkinliği artırır.

3. Mümkün olduğunca kenelerin bulunduğu alanlardan kaçınılması gerekmektedir. Hayvan barınakları veya kenelerin yaşayabileceği alanlarda bulunması durumunda, vücut belirli aralıklarla kene yönünden kontrol edilmeli, vücuda yapışmamış keneler dikkatlice toplanmalı, yapışan keneler ise ezilmeden çıkarılmalıdır. Unutulmamalıdır ki, kene ne kadar erken çıkarılırsa etkeni bulaştırma ihtimali o kadar düşüktür.

4. Piknik amaçlı olarak su kenarları ve otlaklarda bulunanlar döndüklerinde üzerlerini kontrol etmeli ve kene varsa usulüne uygun olarak vücuttan uzaklaştırılmalıdır. Çalı, çırpı ve güre ot bulunan yerlerden uzak durulmalı, bu gibi yerlere çıplak ayakla veya kısa giysilerle girilmemelidir. Mümkünse riskli bölgelerde piknik yapılmamalıdır.

5. Orman işçileri, çiftçiler gibi riskli alanlarda bulunma zorunluluğu olanların lastik çizme giymeleri ve ya pantolon paçalarını çorap içine almaları koruyucu olabilmektedir.

6. Hayvan barınakları kenelerin yaşamasına imkan vermeyecek şekilde yapılmalı, çatlaklar ve yarıklar tamir edilerek badana yapılmalıdır. Kene bulunan hayvan barınakları uygun akarisitlerle usulüne göre ilaçlanmalıdır.

7. Gerek insanları gerekse hayvanları kene enfestasyonlarından korumak için repellent olarak bilinen böcek kovucular dikkatli bir şekilde kullanılabilir. Bunlardan diethyl toluamide (DEET) cilde sürülerek, %0.5'lik permetrin giysilere sürülerek kullanılabilir<sup>[30]</sup>.

Keneler çıkarıldıktan sonra KKKA düşündürecek semptom ve bulgular yoksa herhangi bir tetkik yapmaya gerek yoktur. Ancak hasta 1-2 hafta içerisinde şikayeti olması durumunda en yakın sağlık kuruluşuna başvurması konusunda bilgilendirilmelidir.

KKKA'lı hastalara bakım veren sağlık çalışanları risk altındadır. Dünyada birçok nozokomiyal bulaş bildirilmiştir. Ülkemizde de 2002-2008 yılları arasında 12 sağlık çalışanına hastalardan bulaş olmuş, bunlardan 2'si kaybedilmiştir<sup>[39]</sup>. Sağlık çalışanlarının hastaya bakım sırasında standart bariyer önlemlerini almaları gerekmektedir. Hastalara bakım, müdahale, infekte çıkartıların ve kirlenmiş eşyaların toplanması, taşınması ve temizlenmesi sırasında eldiven, nem bariyerli önlük, konjunktival mukozanın korunması açısından gözlük, ağız ve burun mukozasının korunması açısından cerrahi maske giyilmelidir. KKKA virüsü genellikle solunum yolu ile bulaşan bir etken değildir. Ancak burun, dış eti ve akciğer içine kanaması olan hastalara entübasyon, aspirasyon gibi riskli işlemler yapılacaksa, bakım sırasında öksürük ve hapşırıkla infekte sekresyonların ortama saçılma riski varsa FFP veya N95 maske kullanılabilir. Hastalar etrafa bulaş önlemek için cerrahi maske kullanmalıdır. Hastalara ait kan ve vücut sıvıları ile temastan kaçınılmalıdır. Bu şekilde bir temasın söz konusu olması halinde, temasının en az 14 gün süreyle ateş ve diğer belirtiler yönünden takip edilmesi gerekmektedir.

KKKA hastalarının infekte çıkartıları ile riskli temas sonrası ribavirin profilaksisi yapılabileceği şeklinde görüşler ileri sürülmektedir. Temas sonrası profi-

laktik ribavirin kullanımı ile ilgili bir deneyim Pakistan'dan bildirilmiştir. KKKA'lı hastanın kanlı iğnesinin batması sonucu yaralanan bir hemşire ile hastaların sekresyonları ile teması olan 4 hastabakıcıya maruziyeti takiben oral ribavirin başlanmasına rağmen 5'inde de hastalık gelişmiş ve tüm vakaların öldüğü bildirilmiştir<sup>[40]</sup>.

Korunmada aşı ile ilgili Bulgaristan'ın bir deneyimi mevcuttur. 1974 yılında süt emen fare beyninden kloroformla ve 58°C'de inaktivasyonla elde edilen ve alüminyumla adsorbe bir aşının geliştirildiği belirtilmektedir. Aşı endemik bölgedeki askerlere ve sağlık çalışanlarına 0. ve 30. günlerde, 1 yıl sonra rapel ve her 5 yılda bir doz daha rapel yapılarak uygulanmaktadır. 1975-1996 yılları arasında vaka sayısının aşımaya bağlı olarak azaldığı, aşılı askeri personelde hastalık gelişmediği belirtilmektedir. Bulgaristan'da halen bu yöntemle elde edilmiş aşı kullanılmaya devam etmektedir<sup>[41]</sup>. Bugün için Dünya Sağlık Örgütü'nün kabul ettiği standartlarda üretilmiş ve kullanıma sunulmuş bir aşı yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Hoogstraal H. The epidemiology of tick borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol* 1979;15:307-417.
2. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antivir Res* 2004;64:145-60.
3. Yılmaz GR, Buzgan T, Irmak H, Safran A, Uzun R, Cevik MA, et al. The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002-2007. *Int J Infect Dis* 2008 [Epub ahead of print].
4. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Tasyaran MA, Vahaboglu H. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: A multicentre study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol* 2005;54:385-9.
5. Cevik MA, Erbay A, Bodur H, Gülderen E, Baştuğ A, Kubar A, et al. Clinical and laboratory features of Crimean-Congo hemorrhagic fever: Predictors of fatality. *Int J Infect Dis* 2008;12:374-9.
6. Çom S. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi: Ülkemizdeki son durum. Dr. Mustafa Aydın Çevik Anısına, II. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu Bildiri Kitabı. Ankara: Medisan Yayıncılık, 2008;45-7.
7. Andersson I, Simon M, Lundkvist A, Nilsson M, Holmström A, Elgh F, et al. Role of actin filaments in targeting of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus nucleocapsid protein to perinuclear regions of mammalian cells. *J Med Virol* 2004;72:83-93.

8. Tonbak S, Aktas M, Altay K, Azkur AK, Kalkan A, Bolat Y, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: Genetic analysis and tick survey in Turkey. *J Clin Microbiol* 2006;44:4120-4.
9. Suleiman MN, Muscat-Baron JM, Harries JR, Satti AG, Platt GS, Bowen ET, et al. Congo/Crimean haemorrhagic fever in Dubai: An outbreak at the Rashid Hospital. *Lancet* 1980;2:939-41.
10. 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;57:55-7.
11. Gürbüz Y, Sencan I, Oztürk B, Tütüncü E. A case of nosocomial transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever from patient to patient. *Int J Infect Dis* 2008 [Epub ahead of print].
12. Papa A, Bino S, Velo E, Harxhi A, Kota M, Antoniadis A. Cytokine levels in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Clin Virol* 2006;36:272-6.
13. 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.
14. Onguru P, Akgul EO, Akinci E, Yaman H, Kurt YG, Erbay A, et al. High serum levels of neopterin in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever and its relation with mortality. *J Infect* 2008;56:366-70.
15. Karti SS, Odabasi Z, Kortan V, Yilmaz M, Sonmez M, Caylan R, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1379-84.
16. Akinci E, Yilmaz M, Bodur H, Ongürü P, Bayazit FN, Erbay A, et al. Analysis of lymphocyte subgroups in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Infect Dis* 2008 [Epub ahead of print].
17. Cevik MA, Erbay A, Bodur H, Eren SS, Akinci E, Sener K, et al. Viral load as a predictor outcome in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* 2007;45:96-100.
18. Duh D, Saksida A, Petrovec M, Ahmeti S, Dedushaj I, Panning M, et al. Viral load as predictor of Crimean-Congo hemorrhagic fever outcome. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1769-72.
19. 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.
20. Yapar M, Aydogan H, Pahsa A, Besirbellioglu BA, Bodur H, Basustaoglu AC, et al. Rapid and quantitative detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus by one-step real-time reverse transcriptase-PCR. *Jpn J Infect Dis* 2005;58:358-62.
21. Saijo M, Qing T, Niikura M, Maeda A, Ikegami T, Prehaud C, et al. Recombinant nucleoprotein-based enzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin G antibodies to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Clin Microbiol* 2002;40:1587-91.
22. Saijo M, Qing T, Niikura M, Maeda A, Ikegami T, Sakai K, et al. Immunofluorescence technique using HeLa cells expressing recombinant nucleoprotein for detection of immunoglobulin G antibodies to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Clin Microbiol* 2002;40:372-5.
23. Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA. Antibody response in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989;11(Suppl 4):801-6.
24. McCormick JB, King IJ, Webb PA, Scribner CL, Craven RB, Johnson KM, et al. Lassa fever. Effective therapy with ribavirin. *N Engl J Med* 1986;314:20-6.
25. Huggins JW. Prospects for treatment of viral hemorrhagic fevers with ribavirin, a broad-spectrum antiviral drug. *Rev Infect Dis* 1989;11(Suppl 4):750-61.
26. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, Guang MY, Smith JJ, Wu ZO, et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 1991;164:1119-27.
27. Garcia S, Crance JM, Billecocq A, Peinnequin A, Jouan A, Bouloy M, et al. Quantitative real-time PCR detection of Rift Valley fever virus and its application to evaluation of antiviral compounds. *J Clin Microbiol* 2001;39:4456-61.
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. World Health Organization. Accessed date: 2009 February 07. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs208/en/print.html>
31. Athar MN, Baqai HZ, Ahmad M, Khalid MA, Bashir N, Ahmad AM, et al. Short report: Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in Rawalpindi, Pakistan, February 2002. *Am J Trop Med Hyg* 2003;69:284-7.
32. Ergonul O, Celikbas A, Dokuzoguz B, Baykam N, Eran S, Eserner 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.
33. 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.
34. 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.
35. Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, Erdem F, Yilmaz N, Parlak M, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: Clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. *J Infect* 2006;52:207-15.
36. Elaldi N, Bodur H, Ascioğlu S, Celikbas A, Ozkurt Z, Vahaboglu H, et al. Efficacy of oral ribavirin treatment in Crimean-Congo haemorrhagic fever: A quasi-experimental study from Turkey. *J Infect* 2009 Feb 24 [Epub ahead of print].



37. Cevik MA, Elaldı N, Akıncı E, Buzgan T, Kubar A, Bodur H. A preliminary study to evaluate the effect of intravenous ribavirin treatment on survival rates in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect* 2008;57:350-1.
38. Van Eeden PJ, van Eeden SF, Joubert JR, King JB, van de Wal BW, Michell WL. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part II. Management of patients. *S Afr Med J* 1985;68:718-21.
39. EKMUD Derneği. Erişim tarihi: 21 Şubat 2009. Available from: <http://www.ekmud.org/dosya/zoo08/slayt/zoo2-scom.pdf>
40. Sheikh AS, Sheikh AA, Sheikh NS, Rafi-U-Shan, Asif M, Afri-di F, et al. Bi-annual surge of Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF): a five-year experience. *Int J Infect Dis* 2005;9:37-42.
41. Christova I, Tasseva E, Gladnishka T. Investigations on Tick-born infections in Bulgaria. Dr. Mustafa Aydın Çevik Anısına, II. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu Bildiri Kitabı. Ankara: Medisan Yayıncılık, 2008;167-70.

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Hürrem BODUR

SB Ankara Numune Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi

2. İnfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Samanpazarı, Ankara-Türkiye

E-posta: hurrembodur@gmail.com